

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Máster en Microbiota, Probióticos y Prebióticos

LA MICROBIOTA ORAL Y SU EFECTO A NIVEL SISTÉMICO. LOS PROBIÓTICOS COMO POSIBLE TRATAMIENTO EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

Autor/es: Patricia Gaig Marfà

Tutor: Carlos Lagares

Villaviciosa de Odón, Septiembre 2025

Agradecimiento:

*A mi tutor Carlos Lagares por su ayuda
y apoyo en la elaboración de este trabajo.*

*Su conocimiento y entusiasmo respecto
a la microbiota oral, me han servido
de inspiración para seguir adelante
con este mundo tras mi formación.*

RESUMEN

La microbiota oral es muy rica y diversa y está sometida a factores intrínsecos y extrínsecos del huésped que la modifican. A su vez consta de un sistema de regulación para intentar mantener el equilibrio como el flujo salival, el pH, las mismas bacterias etc... En un estado de normalidad, la microbiota se mantiene en equilibrio y convive en una relación simbiótica con el huésped, mientras que si el equilibrio se pierde se crea una disbiosis que puede convertir a las bacterias comensales en patógenos que contribuyen o causan múltiples enfermedades orales.

Existe ya una amplia evidencia científica que explica que, en condiciones de disbiosis, los patógenos orales pueden translocarse y viajar, de diferentes formas, desde la cavidad oral a otras partes del organismo, incrementando la inflamación sistémica y así contribuir a la exacerbación o progresión de enfermedades inflamatorias no transmisibles. La enfermedad periodontal, con sus patógenos orales y gingipaínas, son un ejemplo de ello. Los probióticos, capaces de modular la microbiota oral y en consecuencia, respuestas como la inflamación e inmunidad, serían de gran ayuda para intentar mantener durante más tiempo el equilibrio microbiano en las fases de estabilidad de la periodontitis y evitar la translocación de patógenos y sus efectos sistémicos en el organismo. Actualmente hay un gran auge en la investigación y uso de probióticos y aunque a nivel oral los resultados son prometedores, aún se necesita mucha más investigación.

Palabras clave: microbiota oral, probióticos orales, enfermedad periodontal, periodonto patógenos, enfermedades sistémicas.

ABSTRACT

The oral microbiota is very rich and diverse and is subject to intrinsic and extrinsic host factors that modify it. It also consists of a regulatory system to try to maintain balance, such as salivary Flow, pH, the bacteria themselves, etc. In a normal state, the microbiota remains in balance and coexists in a symbiotic relationship with the host. However, if this balance gets lost, dysbiosis develops, which can transform commensal bacteria into pathogens that contribute to or cause multiple oral diseases.

There is already, an extensive scientific evidence showing that, under conditions of dysbiosis, oral pathogens can translocate and travel, in different ways, from the oral cavity to other parts of the body, increasing systemic inflammation and thus contributing to the exacerbation or progression of non-communicable inflammatory diseases. Periodontal disease, with its oral pathogens and gingipains, is a prime example. Probiotics, capable of modulating the oral microbiota and consequently, responses such as inflammation and immunity, would be of great help in maintaining microbial balance for longer during the stable phases of periodontitis and preventing the translocation of pathogens and their systemic effects on the body. There is currently a significant boom in the research and use of probiotics, and although the results at the oral level are promising, much more research is still needed.

Keywords: oral microbiome, oral probiotics, periodontal disease, periodontal pathogens, systemic diseases.

ÍNDICE - MICROBIOTA ORAL Y PROBIÓTICOS EN ENFERMEDAD PERIODONTAL

INDICE DE TABLAS.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Relevancia de la microbiota en la salud bucodental.....	1
1.2 ¿Qué es la enfermedad periodontal? Definición e impacto	1
1.3 Justificación del estudio y objetivos del trabajo	2
2. MICROBIOMA ORAL EN CONDICIONES DE SALUD.....	3
2.1. Composición y funciones del microbioma oral.....	3
2.2. Factores que modulan el equilibrio microbiano oral.....	6
2.3. Ecología bucal	9
3. DISBIOSIS ORAL Y ENFERMEDAD PERIODONTAL.....	11
3.1. Disbiosis: concepto y mecanismos	11
3.2. Mecanismos de Translación y Propagación de las Bacterias Periodontopatógenas ..	11
3.3 . Mecanismos de Acción de la microbiota oral a nivel sistémico	12
4. IMPLICACIONES SISTÉMICAS DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL ...	14
5. USO DE PROBIÓTICOS EN ENFERMEDAD PERIODONTAL	17
5.1. Mecanismos de acción de los probióticos orales	17
5.2. Evidencia científica del uso de probióticos en la periodontitis.....	18
5.3 Supervivencia de los probióticos orales: duración, administración.....	20
5.4. Definición de parámetros clínicos utilizados	22
5.5 ANÁLISIS: Resultados en parámetros clínicos	23
5.6 Probióticos en el protocolo de tratamiento de la periodontitis.....	29
6. DISCUSIÓN.....	29
7. CONCLUSIONES.....	32
BIBLIOGRAFÍA	33

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Enfermedades sistémicas asociadas a la enfermedad periodontal.	14
Tabla 2 Descripción de las diferentes vías de administración de probióticos orales.	21
Tabla 3. Resultados obtenidos con <i>L. reuteri</i> en parámetros clínicos según estudios.	23
Tabla 4. Resultados numéricos de los parámetros clínicos obtenidos según estudio.	24
Tabla 5. Resultados de parámetros clínicos del estudio de Thierbach et al., 2024.	24
Tabla 6. Muestra la reducción de <i>P. gingivalis</i> en cantidad de unidades formadoras de colonias, en el grupo test (probiótico) Vs control, en el estudio de Jebin et al., 2021.	25
Tabla 7. Porcentaje de especies en abundancia relativa de patógenos antes y después de la toma de probióticos (grupo test) o placebo. Tabla de Yuki Oda et al 2023.	27

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Relevancia de la microbiota en la salud bucodental

Los humanos hemos co-evolucionado junto al microbioma humano, que tiene un papel crucial en nuestra salud. La microbiota oral mantiene una relación simbiótica con el hospedador ayudando a mantener el equilibrio de salud e impidiendo la enfermedad. En la actualidad, gracias a las nuevas técnicas ómicas estamos entendiendo mejor la gran importancia que tiene la microbiota por todas sus diversas funciones, no sólo en la parte del organismo en la que se encuentre, sino relacionándolo por completo en una visión integrativa.

El desequilibrio de la microbiota oral puede llevar a producir o exacerbar enfermedades sistémicas graves, mientras que su estado en equilibrio nos protege y es vital para un correcto funcionamiento. La posibilidad de poder incidir en su modulación nos brinda una oportunidad para mejorar sus funciones y ayudar en la protección de nuestro organismo.

1.2 ¿Qué es la enfermedad periodontal? Definición e impacto

La periodontitis es una enfermedad crónica inmunitaria e inflamatoria, que responde a múltiples causas. Está asociada a placa bacteriana y se caracteriza por una destrucción progresiva de las estructuras de soporte dental (Papapanou et al., 2018). Esta patología conlleva inflamación gingival, bolsas periodontales, y destrucción del soporte periodontal y del hueso alveolar. Si la periodontitis no se trata, podría ocasionar la pérdida precoz de los dientes, lo que afectará a la masticación, función y estética, empeorando la calidad de vida del paciente (Graziani & Tsakos., 2020).

La periodontitis tiene una alta prevalencia en la población adulta y aumenta gradualmente con la edad. En España, el estudio epidemiológico más reciente con una muestra de 5.130 adultos, concluyó que aproximadamente alrededor del 38% presentaban bolsas

periodontales profundas, superando el 60% entre los mayores de 55 años (Carasol et al., 2016). Además, la periodontitis produce un gasto de alrededor de 159 billones de euros, solo en Europa (Botelho et al., 2022).

A nivel fisiopatológico, la respuesta del huésped a la colonización bacteriana produce cambios en el tejido como la gingivitis (inflamación reversible de la encía sin pérdida ósea). Estos cambios alteran el ambiente subgingival, favoreciendo la proliferación de patógenos periodontales y la aparición de la periodontitis, si las condiciones genéticas y ambientales del huésped favorecen el desarrollo de dicha enfermedad y su progresión (susceptibilidad) (Bartold & Van Dyke., 2013).

La periodontitis no sólo afecta a la cavidad oral, sino que también tiene efectos a nivel sistémico, iniciando o agravando patologías crónicas no transmisibles de origen inflamatorio y de una elevada prevalencia, como las enfermedades vasculares, metabólicas, neurodegenerativas, autoinmunes y neoplásicas (Hajishengallis et al., 2021).

1.3 Justificación del estudio y objetivos del trabajo

El raspado y alisado radicular constituye el tratamiento no quirúrgico de primera elección en la terapia periodontal. Se trata de realizar la remoción de la placa y sarro subgingival del diente y raíz expuesta en la bolsa periodontal. Este tratamiento es capaz de disminuir las unidades anaerobias formadoras de colonias e iniciar así el inicio de la resolución de la inflamación y por lo tanto reducir la progresión de la destrucción de soporte periodontal. Sin embargo, este logro es temporal ya que meses después, las bacterias periodonto patógenas recolonizan los nichos tratados (Quirynen et al., 2005).

Los probióticos surgen como un intento de sobrepasar esta limitación intentado conseguir no solo mejores resultados en el tratamiento sino también un mantenimiento más duradero de la salud periodontal en el tiempo. Además, se han demostrado efectos en la modulación del sistema inmunitario y de la respuesta inflamatoria, lo que plantea una vía preventiva frente al desarrollo de la enfermedad periodontal y a la translocación sistémica de bacterias periodontopatógenas (Baddouri et al., 2024).

El objetivo de este trabajo es recopilar información basada en la evidencia científica sobre el uso de probióticos como tratamiento y/o prevención de la Enfermedad Periodontal (EP) y así poder analizar de forma crítica su utilidad para la salud oral.

2. MICROBIOMA ORAL EN CONDICIONES DE SALUD

2.1. Composición y funciones del microbioma oral

La microbiota oral es una de las comunidades microbianas más diversas y abundantes del cuerpo humano. Se diferencia por tener tanto superficies sólidas como acuosas para la colonización bacteriana, permitiendo una gran diversidad. La microbiota oral consta de más de 3600 secuencias que abarcan más de 500 filotipos a nivel de especie y entre 88 y 104 taxones de género o superior (Zaura et al., 2009). Caracterizar la microbiota en estado de salud es un reto debido a su alta especificidad, variabilidad interindividual y fluctuaciones temporales. A lo largo de la vida de un adulto se dan múltiples estresores que la afectan de forma directa e indirecta, lo que dificulta definir un perfil general de microbiota oral sana (Correa et al., 2025). La composición de la microbiota oral es muy diversa. En su composición presenta organismos de los tres diferentes dominios: Bacterias, Eukarya, Arqueas y también Virus, siendo las bacterias las más abundantes.

La variabilidad de especies cambia dependiendo de la localización de la cavidad oral que se mire, siendo diferente en la lengua, tejidos blandos e incluso entre las diferentes caras del diente. Los *Streptococcus spp* son más abundantes en el paladar duro, mucosa oral y encía queratinizada y en menor proporción en placa supra- y subgingival. Los hongos se encuentran en el paladar duro y biofilm supragingival. Los Bacteriófagos se encuentran más en superficies mucosas y en placa supragingival. La encía queratinizada es la localización que contiene la composición bacteriana que más difiere entre las localizaciones orales. (Caselli et al, 2020).

El Proyecto de Microbioma Humano encontró 8 nichos orales con diferentes composiciones de microbiota (Heller. D. et al, 2012). La placa supragingival parece ser el

nicho menos estable de todos. Se ha encontrado una comunidad core de microbiota que parece común entre individuos sanos: *Rothia dentocariosa/mucilagenosa*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus mitis/pneumoniae/infantis/oralis/sanguinis*, *Actinomyces viscosus/naes-luundi/oris*, *Schaalia (Actinomyces formanlemnte) odontolítica/lingnae*, *Veillonella párvula/atypica*, *Prevotella melaninogénica*, *Granulicatella adiacens* y *Neisseira subflava*. También encuentran un grupo core taxonómico salival de: *Streptococcus*, *Neisseira*, *Veillonella*, *Prevotella*, *Rothia*, *Actinomyces* y *Haemophilus*. La placa subgingival es la que presenta mayor diversidad y la encía queratinizada la más pobre. Los hongos más predominantes son: *Candida Albicans*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Malassezia*, *Epicoccum*, *Cryptococcus*, *Alternaria* y *Saccharomyces* (Correa et al., 2025).

Existe un viroma común en salud, donde los Bacteriófagos son la población viral mayoritaria de la saliva. La función exacta del viroma aún se desconoce, aunque existe la hipótesis de que los bacteriófagos promueven la diseminación de genes de virulencia que podrían conferir una diversidad molecular y ventajas selectivas a su huésped bacteriano (Edlund.A, et al 2015). También se cree que los bacteriófagos podrían funcionar como un factor limitante de crecimiento bacteriano (Caselli et al., 2020). La familia de *Herpesviridae* es el virus eucariota más común entre individuos sanos (Edlund et al., 2015).

Además, se ha identificado la presencia de nuevas entidades en la microbiota oral de individuos sanos llamadas “obeliscos”. Los obeliscos son estructuras similares a los virus pero con características únicas. No son los virus propiamente dichos sino moléculas de ARN circular con forma de bastón. A diferencia de los virus, carecen de envoltura o cápside proteica y son más simples. Los obeliscos son capaces de replicarse dentro de las células y codificar proteínas llamadas “oblinas”. Su función dentro de la microbiota aún es desconocida (Zheludev et al., 2024).

La formación del biofilm es una sucesión de diferentes tipos de bacterias: primero llegan los colonizadores tempranos que cambian el ambiente, permitiendo a bacterias más patógenas adherirse y establecerse más tardíamente. La composición microbiana cambia

a medida que madura el biofilm. El epitelio se va limpiando con la saliva varias veces al día, mientras el biofilm de los dientes es más estable y forma la placa dental. Además, algunas bacterias pueden sintetizar polímeros extracelulares que contribuyen a la creación de la matriz del biofilm. Esta matriz aparte de actuar como estructura tiene diversas funciones como: la retención de productos extracelulares y enzimas, soporte estructural y protección, prevención de la desecación (mantiene la humedad), interacciones entre microorganismos contribuyendo a la estabilidad y resiliencia del ecosistema microbiano, catabolismo conjunto de sustratos como la descomposición de mucinas salivales y resistencia a antimicrobianos por transferencia de genes de resistencia y menor penetración de los agentes en el biofilm (Marsh et al., 2018).

La microbiota oral *per se* también tiene diferentes funciones como:

- Protección contra patógenos exógenos: actúa como una barrera que impide la colonización y proliferación de patógenos externos y oportunistas.
- Ciclo de reducción de nitrato: convierten el nitrato en nitrito, teniendo efectos beneficiosos en la regulación de la presión arterial y mejor función vascular y producción de óxido nítrico en el estómago aumentando el mucus y la protección antimicrobiana.
- Propiedades buffer de la saliva: Convierte la urea en amoníaco y dióxido de carbono lo que aumenta el pH. Una función reducida de la glándula salival lleva a una alteración de la composición salival, reduce la capacidad buffer y condiciones ácidas promoviendo enfermedades. Un ambiente ácido promueve la desmineralización dental y aumenta la susceptibilidad a candidiasis.
- Curación de heridas: la saliva promueve la reparación tisular y regeneración. Factores de crecimiento de la saliva estimulan la proliferación celular y diferenciación, acelerando la curación. La histatina ayuda a mantener la integridad de la mucosa y protege de invasión microbiana.
- Generación de metabolitos beneficiosos como antimicrobianos.
- Papel inmunomodulador y regula negativamente respuestas proinflamatorias, como los *Streptococcus* orales, que pueden modular la respuesta inmune reduciendo las citoquinas inflamatorias y produciendo péptidos antimicrobianos

contra patógenos orales. Los *Streptococcus* comensales *A. naeslundii*, *Bifidobacterium* y *H. Parainfluenzae* son capaces de inhibir y competir con patógenos orales por los nutrientes y sitios de adhesión gracias a la producción de bacteriocinas y peróxido de hidrógeno.

En conclusión, la microbiota oral ayuda a mantener el equilibrio oral, facilitando procesos metabólicos clave, fortaleciendo la barrera defensiva y ayudando a mantener la salud general del huésped (Marsh et al., 2018).

2.2. Factores que modulan el equilibrio microbiano oral

La modulación de la microbiota oral nos aporta una nueva forma de tratamiento en la que modificando su regulación promovemos el equilibrio de los microorganismos por tal de prevenir enfermedades orales (caries, periodontitis, halitosis...) y en consecuencia también la salud sistémica.

Estrategias para modular la microbiota oral:

- **Alimentación antiinflamatoria y rica en fibra**

La dieta afecta a la salud oral por influencia en la microbiota, procesos de mineralización, nivel de inflamación e integridad tisular. Una dieta sana protege contra enfermedades orales como la caries y la periodontitis (Chamut et al., 2024).

- Mayor salud tisular y reducción de la inflamación: dieta equilibrada y diversa de alta calidad, con un consumo recomendado de proteínas, fruta, vegetales y vitaminas como Omega-3 y vitaminas A, B y C y adecuado aporte de micronutrientes.
- Previene la desmineralización dental: dieta baja en azúcares y carbohidratos fermentables. Buena hidratación con buen flujo saliva. Tiempo entre ingestas de comida correcto.

- Salud oral: dietas ricas en fibra, ácidos grasos polinsaturados (PUFAs) y antioxidantes son beneficiosos para la salud oral. Reducir el consumo de carbohidratos procesados y aumentar la fibra, disminuye el riesgo de enfermedades orales (Tennert et al., 2020).
- **Evitar antisépticos orales agresivos**

Reduce el pH saliva, disminuye la diversidad bacteriana, mayor probabilidad de enfermedades orales, reduce los niveles de nitrito por disminución de las bacterias productoras de éste. Lo que disminuye la disponibilidad de óxido nítrico pudiendo causar un peor control de la presión arterial (Bescos et al., 2020 y Brookes et al., 2023).

Los enjuagues de chx deberían de usarse solo cuando hay indicación médica y durante períodos de tiempo limitados. Se puede optar por enjuagues con menos efectos adversos como xylitol, aceite de coco o probióticos para uso a largo plazo (Krupa et al., 2022).

. Higiene bucal regular pero no excesiva

Se recomienda un cepillado diario de 2-3 veces al día con pasta sin triclosán ni agentes antimicrobianos agresivos y uso adecuado del hilo dental. Sin embargo, una limpieza demasiado exhaustiva o el uso de productos agresivos (enjuagues con alcohol), puede alterar negativamente la microbiota. (Inieta et al., 2025). La limpieza lingual también es importante ya que reduce la carga bacteriana de las bacterias causantes de halitosis (Zhang et al., 2024).

. Probióticos orales

Algunas cepas probióticas como *Streptococcus salivarius* ZK-102, *Lactobacillus salivarius* ZK-88, y *Bifidobacterium animalis* ZK-77 entre otras, han demostrado un efecto beneficioso en la modulación de la microbiota oral. Reducen los patógenos y sus metabolitos, previenen su colonización y reducen la inflamación. (Nie et al., 2023)

. Evitar el tabaquismo y el alcohol

El estilo de vida, como el consumo de alcohol y el tabaco, alteran la diversidad de la microbiota oral y promueven la inflamación crónica y la proliferación de bacterias

patógenas. El tabaquismo promueve un ambiente anaerobio creado por la privación de oxígeno en la cavidad oral al fumar y el consumo del alcohol puede deteriorar la salud oral, cambiando la diversidad de la microbiota. (Yu et al., 2024).

. Gestión del estrés

El estrés tiene un impacto en la composición y diversidad de las comunidades microbianas, además de influir negativamente en el Sistema inmune oral. Estos cambios promueven una disbiosis, que influye en la salud oral y sistémica (Stoy et al., 2023). Prácticas como la meditación, el sueño adecuado y la actividad física ayudan a mantener un ecosistema oral más estable al ayudar a reducir y controlar el estrés.

. Ayuno nocturno adecuado

No comer ni beber nada más allá del agua al menos 2 horas antes de dormir permite que la microbiota oral se reequilibre, al no encontrarse en un entorno constantemente azucarado o ácido (Pappe et al., 2025)

. Evitar el uso innecesario de antibióticos

Los antibióticos de amplio espectro (amoxicilina, tetraciclinas y clindamicinas) eliminan las bacterias patógenas, pero también afectan a bacterias beneficiosas causando una disminución de la diversidad bacteriana, favoreciendo a la disbiosis. El uso prolongado o innecesario de antibióticos puede aumentar la resistencia bacteriana a patógenos orales (Dave et al., 2025).

Recientemente se ha advertido que existen pacientes respondedores a los antibióticos, que obtienen beneficios tras su administración (mejores parámetros clínicos, disminución de bacterias patógenas e incremento de beneficiosas) mientras otro grupo es no respondedor debido a la composición de su microbiota y obtienen peores resultados clínicos y bacterias patógenas persistentes (Kleine et al., 2024).

2.3. Ecología bucal

Las bacterias de la microbiota oral metabolizan sustratos (azúcares, aminoácidos...) por tal de obtener la energía necesaria para sobrevivir. En este proceso se crean metabolitos intermedios y productos finales que pueden estar relacionados con el inicio y progresión de enfermedades orales (Tagaino et al., 2021).

Existe un grupo de bacterias en salud que se encargan de convertir el nitrato de la dieta (remolacha, rúcula, col, apio, hinojo y lechuga) en nitrito, que es absorbido en el tracto gastrointestinal y transferido al sistema sanguíneo donde es reoxidado a nitrato. Parte de éste es llevado de vuelta a la cavidad oral por la saliva, este sistema se llama circulación enterosalival (Heller et al., 2025). El nitrito tiene efectos beneficiosos como la reducción de la presión arterial, mejora de la función vascular y actividad antimicrobiana contra patógenos periodontales. Estas bacterias son *Veillonella*, *Actinomyces*, *Neisseria*, *Rothia*, *Streptococcus*, *Propionibacterium*, *Prevotella*, *Lautropia*, *Corynebacterium* y *Cardiobacterium*. Además *S. salivarius*, *S. gordonii*, *S. sanguinis*, *A. naeslundii* y *Lactocaseibacillus* y pueden aumentar el pH local por metabolización de glicoproteínas salivares, aminoácidos y urea, a sustancias alcalinas (Correa et al., 2025). El nitrato que va al estómago es convertido en óxido nítrico que reduce la presión arterial, produce mucus y tiene efecto antimicrobiano. Podría ser posible prevenir enfermedades cardiovasculares y gastrointestinales, administrando bacterias productoras de nitrato como probióticos o bien nitrato como prebiótico. También se ha estudiado el nitrato en el ejercicio por su efecto beneficioso al convertirse en óxido nítrico y crear vasodilatación, aumentando el flujo sanguíneo y el transporte de oxígeno a los músculos. Este efecto reduce el consumo de oxígeno y mejorar la práctica deportiva. (Heller et al., 2025).

La saliva de la glándula salival es 99% agua, el 1% restante consta de electrolitos, proteínas lipídicas y glicoproteínas, responsables del efecto buffer, lubricación, defensa/control y homeostasis microbiana. Su composición salival contiene protección inmunitaria específica y no específica vía SIgA, proteínas antimicrobianas, glicoproteínas y péptidos. La remoción de sustancias de la cavidad oral se conoce como “aclaramiento salival”. Hay factores que pueden influenciarlo como el volumen residual de saliva en

boca tras deglutir y el porcentaje de flujo salival. Un bajo flujo salival conlleva un menor aclaramiento de microorganismos y su acumulación, por lo que el aclaramiento es un importante mecanismo de limpieza mecánica para mantener el equilibrio de la microbiota oral. Además, la saliva contiene un gran número de componentes antimicrobianos específicos y no específicos que controlan y combaten a los patógenos de forma activa. Tiene acción protectora por sus macromoléculas proteínas/glicoproteínas (amilasa, proteínas ricas en prolina, cisteínas, mucina 5B y 7, estaterinas, lisozimas, albumina, sIgA, IgG e IgM...).

La saliva forma la “película adquirida salival”, una película de proteínas y glicoproteínas que cubre todas las superficies bucales expuestas (blandas y mineralizadas) lo que contribuye a la especificidad del biofilm que se formará.

El sistema de regulación del pH (buffer) está regulado por el bicarbonato, fosfato y proteínas salivales. Su objetivo es mantener el pH estable entre 6,5-7 y así contrarrestar los ácidos de la dieta y de la fermentación bacteriana. El nivel de pH depende de la concentración de bicarbonato en la saliva el cual, a su vez, depende del flujo salival. El flujo es diferente según la localización de la cavidad oral, lo que propicia la creación de nichos de diferentes poblaciones bacterianas.

El flujo salival tiene capacidad reguladora (buffer) y protectora frente a la acidificación, previniendo la desmineralización. Contiene proteínas antimicrobianas y péptidos que modulan la formación del biofilm, necesario para la prevención de caries y enfermedad periodontal. Una alta concentración de mediadores de la inflamación aumenta la resiliencia a la destrucción inflamatoria. En salud oral existe un balance dinámico entre el huésped, la microbiota y el ambiente. Sin embargo, las tomas de azúcar frecuentes y/o la reducción del flujo salival puede llevar a largos periodos de bajo pH, lo que crea un desequilibrio y favorece a las bacterias ácido tolerantes o ácido productoras, aumentando el riesgo de caries (Marsh et al., 2018).

3. DISBIOSIS ORAL Y ENFERMEDAD PERIODONTAL

3.1. Disbiosis: concepto y mecanismos

Los microorganismos tienden a vivir en armonía entre ellos y con el hospedador, previniendo la colonización de microorganismos exógenos. Las interacciones hospedador-microbiota son cruciales para mantener la salud de la cavidad oral. Cambios en diversos factores (fumar, dieta, medicación, mala higiene oral...) pueden cambiar estas interacciones y llevar a una disbiosis aumentando el riesgo de sufrir enfermedades orales.

La resiliencia es la capacidad de un ecosistema de enfrentarse a las perturbaciones sin cambiar a un estado de disbiosis, donde pierde sus especies clave y funciones principales. La recuperación, es la rapidez con la que el sistema vuelve a su estado original tras una perturbación. La resiliencia depende de factores del huésped, siendo la saliva uno de los más importantes, por lo que varía entre individuos, algunos tienen microbiotas que reaccionan levemente a la ingesta de carbohidratos, indicando una alta resiliencia y otros no. (Rosier et al., 2018).

Un mayor conocimiento de las interacciones e interdependencias que existen entre los microorganismos de la microbiota y sobre la relación entre el hospedador y microbiota, nos da nuevas oportunidades para promover la eubiosis. Esto incluye la modulación de la microbiota oral (probióticos, prebióticos..), la manipulación del ambiente para favorecer el crecimiento de bacterias beneficiosas y el control del crecimiento y metabolismo del biofilm, por tal de reducir la probabilidad de disbiosis.

3.2. Mecanismos de Translación y Propagación de las Bacterias Periodontopatógenas

- Degradación de las moléculas de adhesión y las células de matriz extracelular (ECM): las enzimas proteolíticas secretadas por bacterias periodontopatógenas degradan la adhesión molecular existente entre las células tisulares y las células de la matriz extracelular. Debilitando la integridad estructural de la mucosa y permitiendo a las bacterias penetrar en el tejido y de ahí pasar a otras estructuras e incluso al sistema

sanguíneo donde liberan factores de virulencia y proteasas tóxicas (De Jongh et al., 2023).

- Transcitosis: La bacteria activa entra en las células epiteliales y se transfiere a la siguiente capa o al espacio extracelular. Así va viajando de célula en célula, alcanzando estructuras más profundas (De Jongh et al., 2023).
- Fagocitos: los fagocitos pueden coger a *P.gingivalis* y otras bacterias patógenas y transferirla a la circulación sanguínea donde es liberada (De Jongh et al., 2023).
- Interacción con otros microorganismos: Por ejemplo, *P. gingivalis* puede adherirse a las hifas de *Candida Albicans*. Esta hifa puede penetrar en el tejido de la mucosa permitiendo al patógeno alcanzar estructuras aún más profundas (De Jongh et al., 2023).
- Directamente deglutidas promoviendo el eje oro- intestinal o bien aspiradas, eje oro-respiratorio. (Hajishengallis et al., 2021)
- También se han detectado bacterias en células dentítricas derivadas de la mielina (Hajishengallis et al., 2021).

3.3. Mecanismos de Acción de la microbiota oral a nivel sistémico

Debido a esta capacidad de movimiento de unas estructuras a otras las bacterias periodontopatógenas pueden causar efectos directos y/o indirectos a nivel sistémico.

En los efectos directos se describen:

- Disfunción endotelial (vascular): Las gingipaínas (proteasas de cisteína, enzimas tóxicas segregadas por *P.gingivalis*), aumentan la disrupción de la unión célula-célula y por lo tanto la permeabilidad endotelial. Crean daño vascular con compromiso de la integridad endotelial, mayor agregación plaquetaria y adhesión leucocitaria así como producción de citoquinas. Todo esto promueve la arteriogénesis (Farrugia et al., 2020).
- Eje oro-neurológico: Las bacterias orales pueden ingresar al sistema nervioso central a través de varias vías:
 - o Vía hematógena directa: Las bacterias y/o sus toxinas dañan la mucosa oral e ingresan en el sistema circulatorio, permeabilizando la barrera

hematoencefálica (BHE) y alcanzando el Sistema Nervioso Central (SNC) (Lei et al., 2023). Algunos estudios recientes también sugieren que algunos patógenos podrían diseminarse a través de los órganos paraventriculares que carecen de una barrera continua (Olsen and Singhrao, 2015).

- Vía neuronal: pueden viajar directamente a través del nervio trigémino y otros nervios craneales, llegando desde la boca al SNC. Se han encontrado bacterias orales en el ganglio trigeminal en modelos animales. (Li et al., 2024, Ma et al., 2023)
- Vía hematógica sistémica: las bacterias pueden contribuir a la inflamación sistémica y estimular la liberación de factores de la inflamación que activan sus correspondientes receptores en las células capilares endoteliales del cerebro o macrófagos perivascuales que entrarían al cerebro a través de la vía glimfática pudiendo alcanzar las meninges (Coureuil et al., 2017).
- Eje oro-intestinal: Estudios en animales sugieren que patógenos orales pueden contribuir a la inflamación intestinal promoviendo la disbiosis intestinal y alterando la función barrera, creando una relación bidireccional entre ambos (Zilberstein et al, 2025).
- Eje oro-respiratorio: Translocación de bacterias periodontales y/o mediadores de la inflamación a áreas oro-faríngeas y oro-digestivas. Pueden causar neumonía por aspiración (Imai et al., 2021).

En los efectos indirectos (Hajishengallis et al., 2021):

- Inflamación sistémica: La periodontitis causa inflamación sistémica leve que puede aumentar las comorbilidades ya existentes en el organismo. La inflamación es debida a un aumento en la producción de mediadores proinflamatorios (IL1, IL6, CRP fibrinógeno) y aumento de neutrófilos en sangre.
- Alteraciones inmunometabólicas: La EP puede afectar a las enfermedades metabólico-inflamatorias debido al aumento del total de la inflamación sistémica.

- Se ha asociado la periodontitis con niveles elevados en suero de lipoproteína de baja densidad (LDL), y triglicéridos y bajos niveles de proteína de alta densidad (HDL). Hay asociaciones entre EP y obesidad, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedades cardiovasculares y enfermedad de esteatohepatitis de hígado graso no alcohólico (EHNA/EHGNA).
- Alteraciones en la médula ósea: *P. gingivalis* aumenta la producción de IL-6, hecho que a su vez aumenta los precursores osteoclásticos de la médula ósea, activando así el linaje osteoclastogénico. Este linaje viaja por sangre y con el contacto de RANKL se convierten en osteoclastos maduros en otras zonas. La EP está asociada tanto con un aumento de IL-6 como de RANKL. Este mecanismo puede enlazar el efecto de la EP con otros desórdenes de destrucción ósea como la artritis reumatoide.

4. IMPLICACIONES SISTÉMICAS DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

En esta tabla se resumen los hallazgos encontrados en una revision bibliográfica de artículos científicos, estudios clínicos aleatorios controlados o bien revisiones sistemáticas de la literatura, de las bases Pubmed, Medline y Cinahl, buscando relación de dichas enfermedades sistémicas con patógenos periodontales.

Tabla 1. Enfermedades sistémicas asociadas a la enfermedad periodontal.

ENFERMEDAD	MECANISMO DE ACCIÓN	RESULTADOS	LITERATURA
Enfermedades Cardiovasculares (EVC)	↑Citoquinas, Inflamación sistémica Disfunción endotelial Formación de placas y trombosis en arterias	Asociación EP-ECV + riesgo ACV*, IAM* e IC* EP +grave, + riesgo exponencial de EC	Duenas et al., 2024 Ferrannini G et al., 2021
Arterioesclerosis y Enfermedad Arterial Coronaria	Patógenos periodontales pasan a circulación sistémica <i>P.gingivalis</i> ↑ permeabilidad vascular	Encuentran <i>P.gingivalis</i> , <i>A.actinomycetescomitans</i> , <i>T.forsythia</i> , <i>T.denticola</i> y <i>P.intermedia</i> en placa subgingivals y arterioesclerótida de arterias coronarias y carótida.	Pavlic et al., 2021 Farrugia et al., 2020

ENFERMEDAD	MECANISMO DE ACCIÓN	RESULTADOS	LITERATURA
Endocarditis Infeciosa	Infección de tejidos endocárdicos por bacteriemia de organismos HACEK (<i>Haemophilus spp</i> , <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> , <i>Cardiobacterium hominis</i> , <i>Eikenella corrodens</i> y <i>Kingella kingae</i>)	Asociación entre bacterias orales y Endocarditis Infeciosa. Portadores de prótesis son más vulnerables	Khaledi et al., 2022 Vlizabeth et al., 2025 Naderi et al., 2025
Enfermedad Respiratoria	Aspiración, ↑ inflamación, ↑ mucina en alveolo y lumen bronquial. Alteración epitelio respiratorio Función respiratoria	Asociación EP con neumonía, EPOC, gripe y COVID19. <i>Prevotella</i> y <i>Fusobacterium</i> en fluido broncoalveolar de pacientes con neumonía. EP +riesgo de muerte por neumonía. El tratamiento oral en personas mayores ↓ neumonía 40%	Mai et al., 2021
Diabetes Mellitus (DM)	Perfil taxonómico diferente: DM (<i>Neisseria</i>) vs DM y EP (<i>T. forsythia</i>) ↑Citoquinas, Alt monocitos y macrófagos, ↑ ROS, AGE, RAGE y recept Toll.	Relación bidireccional EP y DM. Peor control en ambas. (índice glucémico y progresión de la EP)	Zhou et al., 2013 Quin et al., 2022 Abariga et al., 2016 Hodge et al., 2012
Parto prematuro y bajo peso al nacer	Patógenos y mediadores proinflamatorios a placenta ↑ infección, inflamación. Inflamación sistémica está relacionada con niños con bajo peso al nacer. Mujeres con parto prematuro tienen diferente micorbiota intestinal con + <i>Porphyromonas</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Streptococcus</i> , y <i>Veionella</i>	Asociación EP-niños de bajo peso al nacer Parto prematuro x6 más riesgo si la madre tiene EP.	Bobetsis et al 2000 Bansat et al., 2013

ENFERMEDAD	MECANISMO DE ACCIÓN	RESULTADOS	LITERATURA
Enfermedades Hepáticas	<i>P. gingivalis</i> ↑ inflamación y ferroptosis, vía de metabolismo de aminoácidos y respuesta al estrés oxidativo.	<i>P. gingivalis</i> causa daño hepático Contribuye a la progresión y gravedad de la enfermedad.	Yao et al., 2024 Yamazaki et al., 2021
Enfermedades Neurodegenerativas (Alzheimer y Parkinson)	Gingipainas se unen a las proteínas TAU, ↑ su fosforilación y acumulación. Neuroinflamación y estrés oxidativo EP causa un en ↓ G6PD* que altera el estrés oxidativo <i>Veillonella. parvula</i> y <i>S. mutans</i> + EP, ↑ disfunción motora y neurodegeneración en ratones con EP y pérdida neuronal dopaminérgica inducida	<i>P. gingivalis</i> y sus gingipainas en el cerebro de pacientes con alzhéimer y en el fluido cerebroespinal. Correlación entre el índice gingival y el deterior cognitivo de portadores de APOE4 ↑ APOE4 en el fluido crevicular de pacientes con alzhéimer y EP vs solo EP Asociación entre G6PD y EP Interacciones genéticas comunes Parkinson y EP.	Stephen et al., 2019 Laugisch et al., 2024 Bai et al., 2023
Enfermedad Inflamatoria del Intestino (EII)	La microbiota oral puede alterar a la microbiota intestinal, ↑ inflamación y alterando la barrera intestinal.	Pacientes con EII tienen + tasa de periodontitis EP puede agravar la EII	Sulijaya et al., 2023 Kitamoto 2020
Cáncer colorrectal (CCR)	<i>F. nucleatum</i> , ↑ quimiocina, que estimula la migración e invasión celular del tumor.	Paciente con EP podría tener + probabilidad de desarrollar CCR	Casasanta et al., 2020 Xuan et al., 2021

**ACV (Accidente cardiovascular, IAM (Infarto Agudo de Miocardio), IC (Insuficiencia Cardíaca), EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica), ROS (Especies Reactivas de oxígeno), AGE (Productos Finales de la Glucosilación Avanzada), RAGE (Receptor de productos Finales de la Glucosilación Avanzada), G6PD (Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa).

5. USO DE PROBIÓTICOS EN ENFERMEDAD PERIODONTAL

5.1. Mecanismos de acción de los probióticos orales

Los probióticos tienen varios efectos deseables en el medio oral para tratar las enfermedades orales como la periodontitis, éstos son:

- Disrupción de la biopelícula: Inhiben el crecimiento y virulencia de especies patógenas por competición de recursos (Ram et al., 2024).
- Modulación de la respuesta inmune en la mucosa oral: mediante la producción de defensinas, citoquinas y anticuerpos que refuerzan la defensa de la mucosa y crean un estado de inmunoregulación reduciendo la respuesta inflamatoria excesiva que conduce a patologías. También influyen en la producción de defensinas y adhesión a las superficies mucosas, protegiendo contra organismos patógenos y promoviendo una barrera epitelial intacta (Mazziota et al., 2023).
- Metabolismo de compuestos: entre ellos antimicrobianos (ácidos orgánicos, peróxido de hidrógeno, péptidos, bacteriocinas y moléculas antiadherentes) (Ram et al., 2024).
- Algunas especies mejoran la producción de mucina y la función barrera: regulan los péptidos de defensa del huésped, ayudando a la angiogénesis y cicatrización de las heridas (Ram et al., 2024).
- Efectos antiinflamatorios: modulan la inmunidad innata y adaptativa alterando la producción de citoquinas. La interleuquina 1 (IL-1) y 6 (IL-6) estimula la reabsorción ósea y diferenciación de T helpers por lo que están involucradas en la inflamación. Por el contrario, la interleuquina 10 (IL-10) regula el sistema inmune promoviendo una respuesta antiinflamatoria. La respuesta inflamatoria afecta directamente a la reabsorción ósea ya que el sistema RANK/RANKL y OPG se activa por ésta. RANKL promueve la diferenciación osteoclástica al unirse a su receptor RANK, expresado en la superficie de los osteoclastos precursores. Esta activación está regulada por OPG que previene de la reabsorción excesiva al unirse a RANK y no permitir la activación RANK-RANKL. Se han encontrado

probióticos relacionados con una disminución en la expresión de RANKL y aumento de OPG reduciendo la inflamación y destrucción de hueso. Este hecho se ha visto en ratas Wister (La Rosa et al., 2022).

En estudios recientes también se ha visto el papel del factor de inflamación NLRP3 en la activación de la respuesta inflamatoria, liberando citoquinas como IL-1B que aumenta la severidad de la destrucción tisular en la periodontitis. NT-PRO-BNP se ha vinculado con el aumento de la inflamación en EP. Los probióticos pueden inhibir los efectos dañinos de la sobreactivación de NLRP3 e inhibir la producción de citoquinas (Mazziota et al., 2023).

5.2. Evidencia científica del uso de probióticos en la periodontitis

- **Cepas más estudiadas:**

Lactobacillus reuteri, es una de las cepas más estudiadas. En el estudio de Ram et al., 2024, realizan una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados aleatorizados donde evalúan la eficacia de *Lactobacillus reuteri* en el tratamiento de la periodontitis. Encuentran que todas las cepas; DSM 17938, ATCC PTA 5289 y UBLRu-87, muestran efectos antiinflamatorios y antimicrobianos y aunque con variaciones, también mejoras en los parámetros clínicos.

Las cepas DSM 17938 y ATCC PTA 5289, son muy utilizadas como probiótico oral ya que tienen la habilidad de formar reuterina (B- hidroxipropionaldehído). La reuterina inhibe el sobrecrecimiento de microorganismos patógenos tanto de bacterias gram + como – y de virus y hongos. Previene la colonización de microorganismos patógenos interfiriendo en la adhesión de éstos a la superficie de los tejidos del huésped. Además, tiene un efecto inmunomodulador por la supresión de mediadores de la inflamación como factores de necrosis tumoral alfa, células monocíticas lipopolisacáridas activadas y suprime marcadores inflamatorios como IL1, IL8 y MMP8 (Ram et al., 2024).

La cepa de *L. reuteri* DSM 17938, suele encontrarse en la saliva, pero también se ha encontrado en muestras de placa subgingival, lo que la convierte en un probiótico potencial para la EP (Ram J et al., 2024).

Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) también ha sido ampliamente estudiada como probiótico en el medio oral. Se ha visto que *LGG* tiene efectos antiinflamatorios que disminuyen la progresión de la enfermedad periodontal debido a la reducción de citoquinas proinflamatorias (IL-1B, IL-6) y a la liberación de IL-10.

L. rhamonosus GG, también es capaz de reducir la reabsorción ósea debido a la disminución en la señalización de RANKL y TRAP, y aumentar la osteocalcina y niveles de fosfatasa alcalina, lo que sugiere que puede tener un efecto protector en la masa ósea (De La Rosa et al., 2023).

En un estudio de modelo en ratas (Nie et al., 2023) investigan varias características en 48 tipos diferentes de probióticos y muestran que en la prevención de adhesión de patógenos orales y reducción de la formación de biofilm, las bacterias *L. salivarius* ZK-88, *B. animalis* ZK 77, *S. salivarius* ZK 102 y *L. plantarum* ZK-105 son las que tienen la mayor habilidad para ello. Por otro lado *B. animalis* ZK-77, *L.salivarius* ZK-88 y *S.salivarius* ZK-102 pueden inhibir metabolitos perjudiciales como H₂S y NH₃ producidos por patógenos orales.

En un estudio de MacDonald, observan que *S salivarius* K12 y M18 producen una pequeña molécula capaz de inhibir la activación de las citoquinas IL-6 e IL-8. Estas citoquinas son las que se producen en consecuencia a la estimulación de patógenos periodontales en los fibroblastos gingivales.

También observan que la combinación de ciertos probióticos son capaces de mejorar la profundidad de sondaje y reabsorción del hueso alveolar, así como regular la inflamación mediada por citoquinas. *L. salivarius* ZK-88 es la que tuvo el mayor efecto antiinflamatorio y *B. animalis* ZK-77 mostró buena habilidad para la recuperación de la comunidad microbiana oral en ratas.

Bifidobacterium lactis HN019, puede aumentar la resistencia eléctrica de las uniones transepiteliales, evitando un aumento en la permeabilidad celular epitelial. En animales, ha demostrado reducir la reabsorción ósea y la pérdida de inserción. También puede modular la inmunoinflamación y parámetros sistémicos, reduciendo la asociación de la EP con enfermedades sistémicas (Flores et al., 2025).

5.3 Supervivencia de los probióticos orales: duración, administración

La mayoría de los probióticos utilizados para tratar la microbiota oral son los testados para la microbiota intestinal, lo que no es extrapolable ya que el medio oral difiere totalmente del gastrointestinal. De hecho, se observa que la capacidad de adhesión de las bacterias al mucus intestinal no se correlaciona con la capacidad de adhesión a las superficies orales (Haukioja et al., 2006).

Las bacterias han de conseguir unirse a las superficies orales y para ello han de resistir a los factores de defensa de la saliva y permanecer el tiempo suficiente en la cavidad oral antes de ser tragadas. Las bacterias se pueden unir a proteínas salivales inmóviles, a células epiteliales o co-agregarse con otras (Haukioja et al., 2006).

Se ha de tener en cuenta que la composición salival difiere entre individuos cambiando el tipo de unión. Diferentes secreciones salivares median diferentes uniones bacterianas. Por ejemplo, la secreción salival no estimulada es diferente de la secreción pura de parótida, mediando una adhesión bacteriana diferente entre ellas. La unión de *L. rhamnosus* a hidroxiapatita cambia entre individuos debido a la variación interindividual salival (Haukioja et al., 2006).

En diversos estudios se ha observado que *L. rhamnosus GG* se une bien a todas las superficies investigadas (hidroxiapatita, paredes de microtúbulos) y también a las células epiteliales, y demuestra ser resistente al sistema peroxidasa activo, por lo que se le puede considerar un colonizador oral potencial. También se ha comprobado que puede permanecer en boca desde 1-5 días hasta algunas semanas después de dejar el consumo de probiótico (Meurman et al., 1995). Actualmente *L. rhamnosus GG* ya es reconocido como un probiótico oral potencial.

Las relaciones interbacterianas también pueden favorecer o no a la unión de otras, como la presencia in vitro de *F. nucleatum* que aumenta la adhesión de las *Bifidobacterias* a la HA. Por el contrario, desfavorece la adhesión de *Lactobacillus*, quizás por competencia de los mismos sitios de unión de superficie o bien porque al ser más largo, físicamente tapa los sitios (Haukioja et al., 2006).

Es importante investigar la vía de administración de los probióticos orales ya que por lo mencionado anteriormente la vía modificará el tiempo de retención en boca, facilitando la adhesión bacteriana. En el estudio de Yu-Hsuan How, realizan una revisión de probióticos orales en diferentes vías de administración y su efectividad en boca:

Tabla 2 Descripción de las diferentes vías de administración de probióticos orales.

Vehículo de administración	Ventajas	Inconvenientes
Pastillas dispersables	Mayor tiempo de retención Reducen numero de patógenos orales	No apto para niños, ancianos y pacientes con problemas de deglución
Enjuague	Mejor o iguales resultados que los convencionales (antiséptico). Potencial sustituto. Llega a todas las partes de la cavidad oral.	En fase experimental
Comida y bebida	Efectivos en disminución del numero de patógenos	Corta vida Difícil transportar, tomar a diario
Gel Bioadhesivo	Gran adhesión a la mucosa oral. Más rentención. Apto para todas las edades Prometedor vehículo probiótico oral.	Difícil administración de la dosis exacta. Se ha de mejorar el diseño.
Tiras Orales (liberación de probiótico por tiras de polímero hidrofílico que se desintegra o disuelve con la saliva)	Permite localización exacta. Efectivo en disminución de patógenos Fácil administración	Estudios muy limitados Dosis muy pequeña por pequeño tamaño y peso del producto.
Polvos	Buen tiempo de retención Reducen numero de patógenos orales	Estudios que utilizan cápsulas que rompen y depositan polvo en boca. Apto

Las pastillas dispersables o de chupar, junto al los polvos, parecen ser las mejores opciones actualmente y las más utilizadas. El gel bioadhesivo y el enjuague tiene resultados prometedores, pero aún no existe mucha comercialización. Aún se necesitan más estudios y mejora en los diseños para conseguir una vía de administración específica para la cavidad oral.

5.4. Definición de parámetros clínicos utilizados

No existen parámetros ni biomarcadores que indiquen una periodontitis activa, sin embargo, la Federación Europea de Periodoncia define la periodontitis con tres parámetros: Pérdida de inserción clínica, presencia de bolsas periodontales y sangrado al sondaje y sangrado gingival.

- **Profundidad de Bolsa (PB):** medida con una sonda periodontal en milímetros, desde el margen gingival hasta la base de la bolsa periodontal. Nos permite ver la progresión o mejoría de la enfermedad periodontal.
- **Sangrado al sondaje (SAS):** presencia de sangrado al sondaje del surco gingival. Indica la presencia de periodontitis por una inflamación activa.
- **Pérdida de nivel de inserción clínica (NIC):** La pérdida de NIC es la cantidad de pérdida de inserción entre el diente y las estructuras que lo rodean. Una pérdida de NIC muestra la progresión de la enfermedad mientras una ganancia su remisión.
- **Índice de placa (ÍP):** Un aumento en el IP demuestra un inicio o progresión de la EP mientras un descenso, su remisión (Silness and Loe, 1964).
- **Índice gingival (IG):** mide el grado de inflamación y sangrado de las encías. La inflamación de las encías va desde encía normal (0) a inflamación severa (3). (Loe and Silness 1963).

Estos parámetros son visuales y dependen del operador. Existe la sonda florida que permite estandarizar los sondajes periodontales pero no es usada en todos los estudios.

Respecto a los tratamientos, el tratamiento base de la periodontitis es el raspado y alisado radicular (RAR), tratamiento antibiótico y por último la cirugía periodontal. El tratamiento gold standard es el RAR, que es un tratamiento no quirúrgico de remoción de la placa y sarro subgingival mediante raspado y el alisado de la superficie radicular. Sin embargo, la recolonización bacteriana ocurre meses después del tratamiento (Mombelli et al., 2018).

5.5 ANÁLISIS: Resultados en parámetros clínicos

Este apartado es el resultado de una revisión bibliográfica de artículos de estudios clínicos de los últimos 5 años sobre las cepas más utilizadas actualmente como probióticos para la enfermedad periodontal.

Decidimos agrupar los estudios según la cepa utilizada como probiótico para mejor comparación de los resultados entre ellos.

1- *Limosilactobacillus reuteri*

A continuación se ha realizado una revisión de estudios con *Limosilactobacillus reuteri* como probiótico para la EP. Todos los estudios son ensayos clínicos aleatorizados controlados de doble ciego. Todos utilizan el probiótico como adyuvante después del tratamiento de raspado y alisado radicular.

Tabla 3. Resultados obtenidos con *L. reuteri* en parámetros clínicos según estudios.

Autor	Muestra	Cepa	Administración	Duración
Thierbach et al., 2024	28 pacientes EP grado III y IV	<i>L. reuteri</i> 1x108 UFC DSM 17938 ATCC PTA 5289	1 Pastilla 1v/día	3 meses
Grusovin et al., 2024	20 pacientes EP grado III y IVC	<i>L. reuteri</i> DSM 17938 ATCC PTA 5289	Pastillas 2v/día	1 año (dos ciclos de 3 meses activos y 3 de descanso intercalados)
Jebin et al., 2021	30 pacientes EP grado II y III	<i>L. reuteri</i> UBLRu-87 1x105UFC	Tabletas masticables 1 v/día	1mes
Huo et al., 2025	40 pacientes EP grado III y IV	<i>L. reuteri</i> 1x108CFU DSM 17938 ATCC PTA 5289	Pastillas 2v/día	21 días
Vohra	127 pacientes	<i>L. reuteri</i> 1x108CFU DSM 17938 ATCC PTA 5289	Pastillas 2v/día	21 días
Laleman	39 pacientes Reinstrumentación de bolsas	<i>L. reuteri</i> 1x108CFU DSM 17938	Pastillas 2v/día Gotas	3 meses

Autor	Muestra	Cepa	Administración	Duración
	residuales	ATCC PTA 5289	5 v/día	

Tabla 4. Resultados numéricos de los parámetros clínicos obtenidos según estudio.

Autor	PS		SAS		NIC		ÍP	
	Control	Test	Control	Test	Control	Test	Control	Test
Grusovin et al., 2024	T0 2'23. T3 2'15. T6 2'15 T9 2'12 T12 1'92	2'3 2'05 1'96 1'86 1'76	T0 16'2 T3 16'23 T6 16'77 T9 16'33 T12 11'10	23'6 13'23 9'57 10'59 10'80	T0 3'24 T3 3'05 T6 3'05 T9 2'92 T12 2'74	3'24 3'06 2'95 2'83 2'74	To 18'6 Reducción signif en todos lo momentos Mejoría en ambos grupos No especifica diferencias	22'4
Jebin et al., 2021	T0 5'20+-0'40 T1 4'80+-0'42 T3 4'35+-0'38	5'27+-0'49 4'31+-0'52 3'6+-0'56	No especifica		T0 4'17+-0'20 T1 3'84+-0'23 T3 3'50+-0'21	3'99+-0'56 3'43+-0'41 2'97+-0'35	T0 1'80+-0'32 T1 1'11+-0'12 T3 1'28+-0'23	1'69+-0'36 0'79+-0'23 0'95+-0'19
Huo et al., 2025	T1 3'19+-0'59 T6 2'90+-0'47	3'24+-0'46 2'90+-0'44	T1 1'60+-0'51 T6 1'39+-0'46	1'63+-0'49 1'49+-0'47	T1 2'56+-0'99 T6 2'45+-0'99	2'87+-0'98 2'54+-1'18	T1 1'07+-0'46 T6 0'96+-1'12	1'13+-0'44 1'12+-0'40
Vohra et al., 2020	T3 3'1+-0'3 T6 3'05+-0'5	2'4+-0'6 3'6+-0'5	T3 30'3+-2'4 T6 31'1+-3'4	22'8+-3'9 30'3+-4'1	T3 4'3+-0'4 T6 4'2+-0'005	4'2+-0'08 4'3+-0'05	T3 26'2+-5'1 T6 29'6+-4'7	20'5+-2'9 32'4+-3'5
Laleman et al., 2020	T12 2'84+-0'40 T24 2'92+-0'42	2'66+-0'21 2'64+-0'33	T12 25+-12 T24 27+-12	20+-18 20+-20	T12 3'36+-0'88 T24 3'49+-0'86	3'02+-0'98 3'04+-1'01	T12 31+-11 T24 33+-15	27+-10 25+-12

Tabla 5. Resultados de parámetros clínicos del estudio de Thierbach et al., 2024

Thierbach et al., 2024	Variaciones individuales pero sin cambio significativos	T4 + reducción en grupo test. T12 resultados más homogéneos y más reducción en grupo test.	Cambios según paciente, no de grupo.	No efectos en ningún grupo.
-------------------------------	---	---	--------------------------------------	-----------------------------

En todos estos artículos utilizan distintas cepas de *L. reuteri* como probiótico al tratamiento periodontal. La administración es en forma de pastillas a excepción del estudio de Laleman, que incluye gotas probióticas y el de Jebin y colaboradores, que utilizan tabletas masticables (chicles). En la duración del tratamiento con probióticos se realiza una administración de 21 días, tres meses y un año según el estudio.

En el estudio de Grusovin ven una mayor mejoría de los parámetros clínicos en el grupo de probióticos respecto al control en PS, NIC y SAS. Se observa mayor mejoría de los parámetros con probiótico a medida que avanza el tiempo de administración. En el

estudio de Jebin y colaboradores, también obtienen una mejoría en el grupo test respecto al control. Además, incluyen el índice de salud gingival (IG) y control microbiológico. Es en estos últimos parámetros donde hay más mejoría en el grupo probiótico, demostrando mayor salud gingival. En cuanto al recuento microbiológico, el grupo test tiene más reducción de *P. gingivalis* respecto al control, en todos los tiempos.

Tabla 6. Muestra la reducción de *P. gingivalis* en cantidad de unidades formadoras de colonias, en el grupo test (probiótico) Vs control, en el estudio de Jebin et al., 2021.

Bacteria Periodontopatógena	Control	Test
<i>P. gingivalis</i> CFU/ml	T0 6'43+-0'64	6'60+-0'63
	T1 3'84+-0'66	3'35+-0'34
	T3 4'54+-0'49	3'94+-0'33

En el estudio de Huo, *L. reuteri* DSM 17938 y ATCC PTA 5289, aumenta la reducción en la profundidad de sondaje y nivel de inserción clínica a los 6 meses, pero no se encuentra una asociación directa entre la administración de probióticos y la mejora en los parámetros clínicos. Sin embargo, sí hay beneficios en cuanto a los cambios en la microbiota del biofilm subgingival y mejor sensibilidad al tratamiento.

El grupo que toma probióticos tiene más reducción en *T. forsythia* y *P. saccharolytica* tras un mes de administración y más reducción en el índice de disbiosis microbiana subgingival (IDMS). En un mes ya existe una tendencia hacia una microbiota menos patógena y más eubiótica.

Este estudio asocia microorganismos subgingivales a parámetros clínicos, encontrando una correlación positiva en la placa supragingival entre *S. constellatus* e IP y *Streptococcus. spp* 106-03C con el PS y SAS. *P. nanceiensis* por el contrario, tiene correlación negativa con PS, SAS e IP. En cuanto a la microbiota subgingival, encuentran correlación positiva de *Olsenella sp* F0004 y PS y negativa entre *Selenomonas noxia* y PS, SAS e IP.

Con la toma de probióticos se consigue más reducción de *T.forsythia* y *P. saccharolytica* en un mes, evento que no se observa en el grupo control. Parece que los probióticos aceleran el cambio a una microbiota menos patógena, ya que el mismo cambio no se observa en el grupo control hasta 6 meses después.

En el estudio de Vohra, también encuentran mejores resultados con probióticos a los tres meses, pero no a los 6 meses, donde los parámetros clínicos ya son más parecidos al control habiendo una diferencia de 0'9% en el SAS, 0'1mm en PS y 0'3mm en NIC. Incluyen dos grupos paralelos (test y control) de pacientes fumadores de shamma (tabaco masticable), entre ellos no observan diferencias en la toma o no de probióticos.

Lalelaman y colaboradores, incluyen gotas de probióticos que administran directamente en el surco gingival de media boca, dejando la otra con gotas sin probióticos como control. No encuentran diferencias en cuanto a la administración de éstas o no. Sí ven mejoría en los grupos que toman pastillas probióticas respecto a los que no. Hay más diferencia a mayor profundidad de bolsa.

Parece que con los probióticos haya una mejoría más rápida que sin. El grupo de probióticos tiene más numero de bolsas que pasan de 4 a 3 mm en 24semanas (67+-18% Vs 54+-17%) y menos sitios con necesidad de cirugía (4+-4% Vs 8+-6%). Sin embargo, no encuentran influencia de los probióticos en el recuento microbiológico de periodontopatógenos, por lo que asocian las mejorías del grupo test a la reducción de los marcadores proinflamatorio: reducción de TNF alfa, IL1B, IL-8 y MMP8 y aumento del marcador antiinflamatorio TIMP-1 (Ince et al., 2015).

Por último, Thierbach et al solo encuentran variaciones individuales, pero sin cambios significativos entre los grupos control y test.

2- *Lactocaseibacillus rhamnosus* L8020

Se ha visto que la toma de *L. rhamnosus* L8020 en forma de yogur (80gr de yogur durante 12semanas), inhibe la acumulación de patógenos periodontales in vitro y mejora

los síntomas de la EP en pacientes con discapacidad intelectual. También disminuye la abundancia de patógenos periodontales (*T. Forsythia*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* y *T.denticola*). *T. fositythia* se ve reducida significativamente en el grupo test vers el control. Los cuatro patógenos se redujeron tras 84 días de consumo de yogur. *L. rhamnosus* es efectivo en la reducción de bacterias causantes de periodontitis y beneficioso para pacientes con discapacidad intelectual, más propensos a la gingivitis (Yuki Oda et al., 2023).

La combinación de *L. rhamnosus* LRH09 y *Bifidobacterium longum* BL986 (2x10a la 9 CFU/g) mejora los marcadores inflamatorios IL-1B y TNF-alfa y el nivel de azúcar en sangre. Este probiótico podría ser de ayuda en pacientes con EP asociada a diabetes (Silva et al., 2023).

En otro estudio de *L. rhamnosus* junto a *Bifidobacterium. longum* coincide en la reducción de marcadores proinflamatorios de IL-1B, TNF-alfa, IL-6 y NF-kB, aunque también aumenta la IL-10. La combinación de probióticos tuvo más efecto beneficioso en la pérdida de hueso e inflamación de encías. Se sugiere un efecto sinérgico en la combinación de ambos probióticos (Chen et al., 2023).

Tabla 7. Porcentaje de especies en abundancia relativa de patógenos antes y después de la toma de probióticos (grupo test) o placebo. Tabla de Yuki Oda et al 2023.

Bacteria	Placebo		Test	
	Baseline	84 días	Baseline	84 días
<i>Tannarella forsythia</i>	0.76 ± 1.28	1.99 ± 0.96	0.76 ± 1.02	0.75 ± 0.93
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	0.05 ± 0.17	0.29 ± 0.78	0.04 ± 0.07	0.13 ± 0.35
<i>Prevotella intermedia</i>	0.00 ± 0.01	0.04 ± 0.10	0.00 ± 0.01	0.00 ± 0.00
<i>Treponema denticola</i>	0.27 ± 0.61	0.44 ± 1.00	0.35 ± 0.73	0.13 ± 0.18
Total de 4 especies	1.09 ± 1.56	2.76 ± 3.29	1.16 ± 1.75	1.02 1.06

3- *Streptococcus salivarius M18*

Actualmente sólo existe un estudio clínico aleatorizado controlado de doble ciego con *S. salivarius M18*. Administran el probiótico en forma de pastillas, 2v/día durante 12 semanas a pacientes con EP de estadio III y IV. El grupo probiótico obtiene mejores resultados en PS, SAS e IP y en el análisis microbiológico existen cambios notables a las 12 semanas en la abundancia de *Clostridia*, *Betaproteobacteria*, *Bacilli*, *Spirochaetia*, *Tis-sierellia*, *Actinomycetia* y *Synergistia* que se redujeron más en el grupo test.

A las 12 semanas de tratamiento hay menos bolsas de +4mm en el grupo test y se mantiene estable hasta 12 semanas después de la toma de probióticos. Como las bolsas de +4mm son indicativo de cirugía periodontal, se entiende que el probiótico ayuda a entrar en la fase de mantenimiento evitando la cirugía. El SAS e IP tienen mejoras significativas a las 12 semanas, al acabar el tratamiento, y también a las 24 semanas desde su inicio. Estos dos parámetros indican una mejoría en la inflamación gingival, consiguiendo y manteniendo de la salud periodontal. No hubo diferencias en el NIC, lo que se asocia con una pérdida irreversible de soporte periodontal que solo puede regenerarse con cirugía. En este aspecto se habría de investigar si *L. salivarius* ayuda a mantener los resultados o tiene más mejoría combinado con el tratamiento quirúrgico (Chen et al., 2025).

4- *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis HN019*

En un estudio clínico experimental controlado, con una muestra de 36 pacientes, (Flores et al., 2025), obtienen resultados igual o incluso de beneficio superior al tratar la periodontitis tipo II con *B. lactis HN019* frente al grupo al que sólo se le administra antibiótico (amoxicilina y metronidazol), y al grupo control. La cepa probiótica *B. lactis HN019* demostró que es capaz de reducir el tamaño de las bolsas periodontales de hasta 5mm, reducción del sagrado gingival, índice de placa y obtención de más ganancia en inserción clínica. Estos resultados también concuerdan con el estudio de Cardoso RS, et al 2020. El probiótico se utilizó dos veces al día durante 30 días y se realizó la evaluación de los parámetros clínicos 30 días después. Se administró en forma de cápsula y se indicó

a los participantes que la rompieran e introdujeran el polvo de ésta en la cavidad oral hasta que se disolviera con la saliva.

5.6 Probióticos en el protocolo de tratamiento de la periodontitis

Se ha visto que la combinación de amoxicilina-metronizadol que se receta tras el raspado y alisado radicular en la fase 1 del tratamiento de la periodontitis, obtiene mejores resultados cuando se administra junto a probióticos. Se obtiene más reducción de las bolsas periodontales, sobre todo en las más profundas, así como en el número de *P. gingivalis* y *A. actinomycetemcomitans*. También se observan mejores resultados clínicos en inflamación, sangrado gingival y sangrado al sondaje y una recuperación del equilibrio microbiano más rápido tras la toma de antibiótico (Retamal-Bades et al., 2021).

Los test de microbiota oral que se realizan de forma sencilla en clínica permiten conocer las bacterias patógenas específicas causantes de la patología oral del paciente. Esta técnica permite un tratamiento totalmente personalizado, en el que en lugar de realizar un tratamiento que afecte a toda la microbiota (antibióticos, clorhexidina etc.), se puede, mediante probióticos específicos, intentar recuperar el equilibrio microbiano, y por tanto la salud, sin afectar negativamente al resto de bacterias.

6. DISCUSIÓN

Respecto a la mejor forma de administración de los probióticos orales es en tabletas masticables, pero no en gotas debido al corto tiempo de contacto con los sitios a tratar antes de ser lavado por el fluido crevicular gingival. En cuanto a la duración, 21 días de administración parece ser insuficiente ya que en el estudio de Vohra se observan mejorías a los 3 meses, pero no a los 6 y en el estudio de Huo, no encuentran ninguna asociación entre probióticos y mejoría de los parámetros clínicos a los 6 meses. Parece que el efecto de los probióticos en una toma durante 21 días es más a corto plazo que no al tomarlos durante 6 meses e incluso un año. Grusovin y colaboradores, realizan una administración de un año de probióticos (3 meses de probióticos y 3 meses de descanso en dos ciclos) obtiene mejores resultados conforme el tiempo avanza.

El efecto de los probióticos en los parámetros clínicos es significativamente mejor respecto al grupo placebo en todos los estudios a excepción del estudio de Thierbach, que solo encuentra variaciones individuales y que sí ven mejorías en el grupo probiótico pero no encuentran una asociación directa.

Los probióticos parecen mejorar la microbiota subgingival y el IDMS, de forma más acelerada (Huo et al., 2025) ya que en un mes consiguen una microbiota menos patógena, lo que no se consigue hasta los 6 meses sin probióticos. Por otro lado, Laleman y colaboradores no observan cambios microbiológicos. Se ha de mencionar que en el estudio de Laleman analizan las muestras mediante métodos de cultivo de 4 patógenos por qPCR mientras que Huo y colaboradores, utilizan next generation sequencing (NGS) que permite medir la abundancia y mayor número de patógenos.

La combinación de los probióticos *L. rhamnosus* junto a *Bifidobacterium. longum*, parece tener un efecto sinérgico beneficioso en la reducción de la inflamación y pérdida de hueso mientras *L.rhamnosus* administrado en yogur durante 84 días también parece ser efectivo en la disminución de patógenos periodontales.

Em cuanto a *S. salivarius*, se concluye que es capaz de modular la microbiota oral reduciendo los patógenos periodontales y mejorando los parámetros clínicos (PS, SAS e IP) (Chen WJ et al 2025), además regula la respuesta inflamatoria contribuyendo a su equilibrio mediante la inactivación de la producción de citoquinas IL-6 e IL-8. (MacDonald KW et al 2021). Estos efectos la harían ideal para el mantenimiento de la estabilidad periodontal en el tiempo.

El probiótico *B. lactis HN019*, también parece ser efectivo en la mayor obtención de resultados de parámetros clínicos, sin embargo son necesarios más estudios con una muestra más amplia y obtención de resultados a largo plazo.

Los estudios de probióticos orales se han incrementado en los últimos años y sus resultados, a nivel de parámetros clínicos evaluados y análisis microbiológico, son prometedores. Sin embargo, la falta de heterogeneidad en la vía de administración, la dosis y el tiempo entre los diferentes estudios hace que sea difícil poder compararlos y extraer evidencia científica de rigor.

La mayoría de los probióticos orales no han sido elaborados con ese fin, ya que actualmente existen pocos, por lo que en los estudios se utilizan probióticos destinados a llegar al sistema gastrointestinal y no a ser efectivos en la cavidad oral. Urge la fabricación de probióticos especialmente diseñados para permanecer y adherirse a las superficies de la cavidad oral, por tal de mejorar su efectividad.

Es necesario un protocolo estándar para la administración de probióticos en periodoncia, que contenga una descripción concreta de la dosis, tiempo y vía de administración más efectiva. También se necesita la realización de ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego, de larga duración y amplia muestra en humanos, que hagan posible aumentar la evidencia científica. En los estudios más recientes, de menos de 5 años, ya ha habido una tendencia a intentar más uniformidad en los parámetros clínicos estudiados para la evaluación de la enfermedad periodontal.

En los estudios que se lleven a cabo, sería necesario que incluyeran el análisis microbiológico, mediante métodos de secuenciación, y de marcadores inflamatorios, así como la definición de unos marcadores inflamatorios estándar y la evaluación de los parámetros clínicos de la EP de la Federación Europea de Periodoncia.

También sería deseable la creación de un organismo internacional para la supervisión y homogenización de dichos criterios, que nos permitiría tener una base sólida para la comparación de resultados y así poder avanzar y progresar en el campo de los probióticos y la periodoncia.

Actualmente se está considerando la integración de los probióticos en los protocolos de tratamiento periodontal. El uso de probióticos junto a antibióticos en EP optimiza el balance microbiano y promueve una curación periodontal más rápida y duradera.

Las nuevas líneas de investigación se basan en el estudio de cepas determinadas para la prevención de la caries, la halitosis, la enfermedad periodontal y la candidiasis oral. También se están iniciando estudios sobre la aplicación de probióticos en mucositis y periimplantitis.

En un futuro, la individualización del tratamiento según la microbiota específica de cada individuo nos permitiría saber si ese paciente va a ser respondedor o no al tratamiento, si tiene riesgo de diseminar la enfermedad a nivel sistémico, etc.

7. CONCLUSIONES

- 1- Tener una microbiota oral sana y equilibrada, es de vital importancia no solo para la salud oral sino para la de todo el organismo. La cavidad oral puede actuar como reservorio de bacterias patógenas que son capaces de translocarse a diferentes partes del organismo, aumentando la inflamación y promoviendo o exacerbando enfermedades crónicas inflamatorias no transmisibles.
- 2- Mantener una dieta mediterránea sana con buenos hábitos de higiene, deporte, sueño y niveles de estrés forman parte de las medidas efectivas para mantener una microbiota oral sana y estable. Por el contrario, evitar ultraprocesados, azúcar, ingestas frecuentes, higiene demasiado exhaustiva, ansiedad o estrés elevado y abuso de antibióticos lleva a la promoción de una microbiota oral disbiótica.
- 3- Los probióticos de cepas determinadas como *L.reuteri*, *B. lactis HN019*, *S. salivarius* M18 y simbióticos como *L. rhamnosus* junto a *Bifidobacterium Lomgum* han demostrado múltiples beneficios en la mejora de los parámetros clínicos gracias a la modulación de la respuesta inflamatoria, tras el tratamiento base de raspado y alisado radicular.
- 4- Los probióticos aceleran la reducción de la disbiosis microbiana subgingival y cepas como *S. salivarius* pueden mantener durante más tiempo la microbiota en equilibrio.
- 5- El desarrollo de probióticos orales específicos representa una línea de investigación prometedora para el futuro. Así como uniformar su administración en forma, dosis y tiempo. Determinar las cepas beneficiosas específicas y llegar a un consenso en la investigación que permita comparar con rigor científico los diferentes estudios.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Abariga SA, Whitcomb BW. Periodontitis and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016 Nov 8;16(1):344. doi: 10.1186/s12884-016-1145-z. PMID: 27825315; PMCID: PMC5101727.
- Araujo, L. D. C., Furlaneto, F. A. C., da Silva, L. A. B., & Kapila, Y. L. (2022). Use of the Probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 in Oral Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16). <https://doi.org/10.3390/ijms23169334>
- Arévalo-Caro, C., Arce Retana, M., Losada Amaya, S., Arboleda, H., Gallart-Palau, X., & Serra, A. (2025). APOE4, Alzheimer's and periodontal disease: A scoping review. *Ageing Research Reviews*, 105, 102649. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102649>
- Baddouri, L., & Hannig, M. (2024). Probiotics as an adjunctive therapy in periodontitis treatment-reality or illusion-a clinical perspective. *NPJ Biofilms and Microbiomes*, 10(1), 148. <https://doi.org/10.1038/s41522-024-00614-5>
- Bai XB, Xu S, Zhou LJ, Meng XQ, Li YL, Chen YL, Jiang YH, Lin WZ, Chen BY, Du LJ, Tian GC, Liu Y, Duan SZ, Zhu YQ. Oral pathogens exacerbate Parkinson's disease by promoting Th1 cell infiltration in mice. *Microbiome*. 2023 Nov 17;11(1):254. doi: 10.1186/s40168-023-01685-w. PMID: 37978405; PMCID: PMC10655362.
- Bansal M, Khatri M, Taneja V. Potential role of periodontal infection in respiratory diseases - a review. *J Med Life*. 2013 Sep 15;6(3):244-8. Epub 2013 Sep 25. PMID: 24155782; PMCID: PMC3786481.
- Bartold PM, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. *Unlearning learned concepts. Periodontol 2000*. 2013 Jun;62(1):203-17. doi: 10.1111/j.1600-0757.2012.00450.x. PMID: 23574467; PMCID: PMC3692012.
- Baty JJ, Stoner SN, Scofield JA. Oral Commensal Streptococci: Gatekeepers of the Oral Cavity. *J Bacteriol*. 2022 Nov 15;204(11):e0025722. doi: 10.1128/jb.00257-22. Epub 2022 Oct 26. PMID: 36286512; PMCID: PMC9664950.
- Baty JJ, Stoner SN, Scofield JA. Oral Commensal Streptococci: Gatekeepers of the Oral Cavity. *J Bacteriol*. 2022 Nov 15;204(11):e0025722. doi: 10.1128/jb.00257-22. Epub 2022 Oct 26. PMID: 36286512; PMCID: PMC9664950.
- Bayar, E., MacIntyre, D. A., Sykes, L., Mountain, K., Parks, T. P., Lee, P. P., & Bennett, P. R. (2023). Safety, tolerability, and acceptability of *Lactobacillus crispatus* CTV-05 (LACTIN-V) in pregnant women at high-risk of preterm

- p>birth.
- Beneficial Microbes*
- , 14(1), 45–56.
-
- <https://doi.org/10.3920/BM2022.0084>
- Bescos, R., Ashworth, A., Cutler, C., Brookes, Z. L., Belfield, L., Rodiles, A., Casas-Agustench, P., Farnham, G., Liddle, L., Burleigh, M., White, D., Easton, C., & Hickson, M. (2020). Effects of Chlorhexidine mouthwash on the oral microbiome. *Scientific Reports*, 10(1), 5254. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61912-4>
 - Botelho, F., Gripp, K., Yanchar, N., Naus, A., Poenaru, D., Baird, R., Reis, E., Farias, L., Silva, A. G., Viana, F., Neto, J. A. P., Silva, S., Ribeiro, K., Gatto, L., Faleiro, M. D., Fernandez, M. G., Salgado, L. S., Sampaio, N. Z., Faleiro, M. D., ... Shearer, D. W. (2022). Decolonizing Global Surgery: Bethune Round Table, 2022 Conference on Global Surgery (virtual), June 16-18, 2022. *Canadian Journal of Surgery. Journal Canadien de Chirurgie*, 65(4 Suppl 1), S1–S18. <https://doi.org/10.1503/cjs.007622>
 - Brookes Z, Teoh L, Cieplik F, Kumar P. Mouthwash Effects on the Oral Microbiome: Are They Good, Bad, or Balanced? *Int Dent J*. 2023 Nov;73 Suppl 2(Suppl 2):S74-S81. doi: 10.1016/j.identj.2023.08.010. Epub 2023 Oct 17. PMID: 37867065; PMCID: PMC10690560.
 - Carasol, M., Llodra, J. C., Fernández, M. A., Bravo, M., García, M. M. T., Calvo, B. E., Sanz, M., & Herrera, D. (2016). Periodontal conditions among employed adults in Spain. *Journal of Clinical Periodontology*, 43(7), 548–556. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12558>
 - Casasanta MA, Yoo CC, Udayasuryan B, Sanders BE, Umaña A, Zhang Y, Peng H, Duncan AJ, Wang Y, Li L, Verbridge SS, Slade DJ. *Fusobacterium nucleatum* host-cell binding and invasion induces IL-8 and CXCL1 secretion that drives colorectal cancer cell migration. *Sci Signal*. 2020 Jul 21;13(641):eaba9157. doi: 10.1126/scisignal.aba9157. PMID: 32694172; PMCID: PMC7454160.
 - Cardoso RS, Messoria MR, Silva PHF et al. Effects of Bifidobacterium animalis subsp. lactis HN019 on ligature-induced periodontitis in rats with experimental rheumatoid arthritis. *Benef Microbes*. 2020; 11 (1): 33-46
 - Caselli, E., Fabbri, C., D'Accolti, M., Soffritti, I., Bassi, C., Mazzacane, S., & Franchi, M. (2020). Defining the oral microbiome by whole-genome sequencing and resistome analysis: the complexity of the healthy picture. *BMC Microbiology*, 20(1), 120. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01801-y>
 - Chamut, S., Alhassan, M., Hameedaldeen, A., Kaplish, S., Yang, A. H., Wade, C. G., Alghamdi, S., Chamut, D., Novy, B. B., & Chandel, T. (2024). Every bite counts to achieve oral health: a scoping review on diet and oral health preventive practices. *International Journal for Equity in Health*, 23(1), 261. <https://doi.org/10.1186/s12939-024-02279-0>

- Chen YW, Lee ML, Chiang CY, Fu E. Effects of systemic *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus rhamnosus* probiotics on the ligature-induced periodontitis in rat. *J Dent Sci.* 2023 Oct;18(4):1477-1485. doi: 10.1016/j.jds.2023.04.013. Epub 2023 May 5. PMID: 37799895; PMCID: PMC10548012.
- Chen WJ, Sharma LA, Shao P, Griffith T, Love R, Jain R, Hale J, Sharma A. Adjunctive use of *Streptococcus salivarius* M18 probiotic in the treatment of periodontitis: a randomized controlled trial. *3 Biotech.* 2025 Jun;15(6):192. doi: 10.1007/s13205-025-04363-w. Epub 2025 May 28. PMID: 40443548; PMCID: PMC12119401.
- Corrêa, J. D., Carlos, P. P. S., Faria, G. A., Pacheco, L. C. R., da Costa, V. S., Mendes, I. R. R., de Oliveira, A. B., & Colombo, A. P. V. (2025). The Healthy Oral Microbiome: A Changing Ecosystem throughout the Human Lifespan. *Journal of Dental Research*, 104(3), 235–242. <https://doi.org/10.1177/00220345241297583>
- Coureuil M, Lécuyer H, Bourdoulous S, Nassif X. A journey into the brain: insight into how bacterial pathogens cross blood-brain barriers. *Nat Rev Microbiol.* 2017 Mar;15(3):149-159. doi: 10.1038/nrmicro.2016.178. Epub 2017 Jan 16. PMID: 28090076
- Dave, M., & Tattar, R. (2025). Antimicrobial resistance genes in the oral microbiome: Oral health. *Evidence-Based Dentistry*, 26(1), 42–43. <https://doi.org/10.1038/s41432-025-01120-z>
- De Jongh CA, de Vries TJ, Bikker FJ, Gibbs S, Krom BP. Mechanisms of Porphyromonas gingivalis to translocate over the oral mucosa and other tissue barriers. *J Oral Microbiol.* 2023 PMID: 37124549.
- Duenas, S., McGee, Z., Mhatre, I., Mayilvahanan, K., Patel, K. K., Abdelhalim, H., Jayprakash, A., Wasif, U., Nwankwo, O., Degroat, W., Yanamala, N., Sengupta, P. P., Fine, D., & Ahmed, Z. (2024). Computational approaches to investigate the relationship between periodontitis and cardiovascular diseases for precision medicine. *Human Genomics*, 18(1), 116. <https://doi.org/10.1186/s40246-024-00685-7>
- Farrugia, C., Stafford, G. P., Potempa, J., Wilkinson, R. N., Chen, Y., Murdoch, C., & Widziolek, M. (2021). Mechanisms of vascular damage by systemic dissemination of the oral pathogen Porphyromonas gingivalis. *The FEBS Journal*, 288(5), 1479–1495. <https://doi.org/10.1111/febs.15486>
- G Ferrannini, A Norhammar, M Almosawi, B Kjellstrom, K Buhlin, U De Faire, A Gustafsson, L A Nygren, P Nasman, B Lindahl, U Naslund, E Svenungsson, B Klinge, L Ryden, Periodontitis and cardiovascular outcome – a prospective follow-up of the PAROKRANK cohort, *European Heart*

Journal, Volume 42, Issue Supplement_1, October 2021, ehab724.1120, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.1120>

- Flores Martínez, J. E. (2025). Efecto adyuvante del metronidazol más amoxicilina versus el probiótico *Bifidobacterium lactis* HN019 en el tratamiento de la periodontitis estadio II grado A y B. *Revista ADM*, 82(2), 62–77. <https://doi.org/10.35366/119878>
- Graziani F, Tsakos G. Patient-based outcomes and quality of life. *Periodontol* 2000. 2020 Jun;83(1):277-294. doi: 10.1111/prd.12305. PMID: 32385874.
- Grusovin MG, Bossini S, Calza S, Cappa V, Garzetti G, Scotti E, Gherlone EF, Mensi M. Clinical efficacy of *Lactobacillus reuteri*-containing lozenges in the supportive therapy of generalized periodontitis stage III and IV, grade C: 1-year results of a double-blind randomized placebo-controlled pilot study. *Clin Oral Investig*. 2020 Jun;24(6):2015-2024. doi: 10.1007/s00784-019-03065-x. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31620939.
- Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol*. 2021 Jul;21(7):426-440. doi: 10.1038/s41577-020-00488-6. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33510490; PMCID: PMC7841384.
- Haukioja A, Yli-Knuuttila H, Loimaranta V, Kari K, Ouwehand AC, Meurman JH, Tenovuo J. Oral adhesion and survival of probiotic and other lactobacilli and bifidobacteria in vitro. *Oral Microbiol Immunol*. 2006 Oct;21(5):326-32. doi: 10.1111/j.1399-302X.2006.00299.x. PMID: 16922933.
- Heller, D., Nery, G. B., Bachi, A. L. L., & Al-Hashimi, I. (2025). Positive Role of Saliva in the Oral Microbiome. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1472, 103–118. https://doi.org/10.1007/978-3-031-79146-8_7
- Heller D, Nery GB, Bachi ALL, Al-Hashimi I. Positive Role of Saliva in the Oral Microbiome. *Adv Exp Med Biol*. 2025;1472:103-118. doi: 10.1007/978-3-031-79146-8_7. PMID: 40111688.
- Hodge PJ, Robertson D, Paterson K, Smith GL, Creanor S y Sherriff A. (2012) Periodontitis in non-smoking type 1 diabetic adults: a cross-sectional study. *Journal of Clinical Periodontology* 39, 20-29.
- Huo, P., Deng, L., Lu, J., Kan, P., Jing, R., & Luo, L. (2025). The impact of *Limosilactobacillus reuteri* in combination with non-surgical periodontal therapy on periodontal clinical parameters and salivary and subgingival microbiota composition in individuals with stage III–IV periodontitis: a randomized controlled trial. *BMC Oral Health*, 25(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12903-025-06084-1>
- Imai K, Iinuma T, Sato S. Relationship between the oral cavity and respiratory diseases: Aspiration of oral bacteria possibly contributes to the progression of lower airway inflammation. *Jpn Dent Sci Rev*. 2021 Nov;57:224-230. doi:

- 10.1016/j.jdsr.2021.10.003. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34760030; PMCID: PMC8566873.
- Iniesta, M., Vasconcelos, V., Laciari, F. *et al.* Impact of toothpaste use on the subgingival microbiome: a pilot randomized clinical trial. *BMC Oral Health* 25, 854 (2025). <https://doi.org/10.1186/s12903-025-06159-z>
 - Jebin AA, Nisha KJ, Padmanabhan S. Oral Microbial Shift Following 1-Month Supplementation of Probiotic Chewable Tablets Containing *Lactobacillus reuteri* UBLRu-87 as an Adjunct to Phase 1 Periodontal Therapy in Chronic Periodontitis Patients: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Contemp Clin Dent.* 2021 Apr-Jun;12(2):121-127. doi: 10.4103/ccd.ccd_135_20. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34220150; PMCID: PMC8237819.
 - Khaledi M, Sameni F, Afkhami H, Hemmati J, Asareh Zadegan Dezfuli A, Sanae MJ, Validi M. Infective endocarditis by HACEK: a review. *J Cardiothorac Surg.* 2022 Aug 19;17(1):185. doi: 10.1186/s13019-022-01932-5. PMID: 35986339; PMCID: PMC9389832.
 - Kitamoto, S., Nagao-Kitamoto, H., Jiao, Y., Lei, Y. L., Giannobile, W. V., & Kamada, N. (2020). The intermucosal connection between the mouth and gut in commensal pathobiont-driven colitis. *Cell*, 182(4), 447–462.
 - Kleine Bardenhorst, S., Hagenfeld, D., Matern, J. *et al.* The role of the oral microbiota in the causal effect of adjunctive antibiotics on clinical outcomes in stage III–IV periodontitis patients. *Microbiome* 12, 220 (2024). <https://doi.org/10.1186/s40168-024-01945-3>
 - Krupa NC, Thippeswamy HM, Chandrashekar BR. Antimicrobial efficacy of Xylitol, Probiotic and Chlorhexidine mouth rinses among children and elderly population at high risk for dental caries - A Randomized Controlled Trial. *J Prev Med Hyg.* 2022 Jul 31;63(2):E282-E287. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2.1772. PMID: 35968060; PMCID: PMC9351416
 - La Rosa GRM, Pedullà E. Effectiveness of probiotics in apical periodontitis progression: A scoping review and implications for research. *Aust Endod J.* 2023 Sep;49 Suppl 1:528-536. doi: 10.1111/aej.12728. Epub 2022 Dec 16. PMID: 36524834.
 - Laleman, I, Pauwels, M., Quirynen, M. & Teughels, W. A dual-strain *Lactobacilli reuteri* probiotic improves the treatment of residual pockets: a randomized controlled clinical trial. *J. Clin. Periodontol.* 2020 Jan;47. doi:10.1111/jcpe.13198.
 - Laugisch, O., Ruppert-Jungck, M. C., Ausschill, T. M., Eick, S., Sculean, A., Heumann, C., Timmermann, L., Pedrosa, D. J., Eggers, C., & Arweiler, N. B. (2024). Glucose-6-Phosphatase-Dehydrogenase activity as modulative association between Parkinson's disease and periodontitis. *Frontiers in*

- Cellular and Infection Microbiology*, 14, 1298546.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.129854>
- Lei, S., Li, J., Yu, J. *et al.* *Porphyromonas gingivalis* bacteremia increases the permeability of the blood-brain barrier via the Mfsd2a/Caveolin-1 mediated transcytosis pathway. *Int J Oral Sci* 15, 3 (2023).
<https://doi.org/10.1038/s41368-022-00215-y>
 - Loe, H. and Silness, J. (1963) Periodontal Disease in Pregnancy I. Prevalence and Severity. *Acta Odontologica Scandinavica*, 21, 533-551.
<https://doi.org/10.3109/00016356309011240>
 - Ma X, Shin YJ, Yoo JW, Park HS, Kim DH. Extracellular vesicles derived from *Porphyromonas gingivalis* induce trigeminal nerve-mediated cognitive impairment. *J Adv Res.* 2023 Dec;54:293-303. doi: 10.1016/j.jare.2023.02.006. Epub 2023 Feb 15. PMID: 36796586; PMCID: PMC10703712.
 - MacDonald KW, Chanyi RM, Macklaim JM, Cadieux PA, Reid G, Burton JP. *Streptococcus salivarius* inhibits immune activation by periodontal disease pathogens. *BMC Oral Health.* 2021 May 7;21(1):245. doi: 10.1186/s12903-021-01606-z. PMID: 33962608; PMCID: PMC8103598
 - Mai K, Inuma T, Sato S. Relationship between the oral cavity and respiratory diseases: Aspiration of oral bacteria possibly contributes to the progression of lower airway inflammation. *Japanese Dental Science Review, [s. l.]*, v. 57, p. 224–230, 2021. DOI 10.1016/j.jdsr.2021.10.003.
 - Markowitz VM, Chen IMA, Chu K, Szeto E, Palaniappan K, et al. (2012) IMG/M-HMP: A Metagenome Comparative Analysis System for the Human Microbiome Project. *PLOS ONE* 7(7): e40151. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040151> bvgffbbngbffffb.
 - Marsh PD. In Sickness and in Health-What Does the Oral Microbiome Mean to Us? An Ecological Perspective. *Adv Dent Res.* 2018 Feb;29(1):60-65. doi: 10.1177/0022034517735295. PMID: 29355410.
 - Mazziotta C, Tognon M, Martini F, Torreggiani E, Rotondo JC. Probiotics Mechanism of Action on Immune Cells and Beneficial Effects on Human Health. *Cells.* 2023 Jan 2;12(1):184. doi: 10.3390/cells12010184. PMID: 36611977; PMCID: PMC9818925.
 - Meurman JH, Antila H, Korhonen A, Salminen S. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG (ATCC 53103) on the growth of *Streptococcus sobrinus* in vitro. *Eur J Oral Sci.* 1995 Aug;103(4):253-8. doi: 10.1111/j.1600-0722.1995.tb00169.x. PMID: 7552958.
 - Mombelli, A. Microbial colonization of the periodontal pocket and its significance for periodontal therapy. *Periodontol.* 2000 76, 85–96 (2018).
 - Morales, A., Contador, R., Bravo, J., Carvajal, P., Silva, N., Strauss, F.-J., & Gamonal, J. (2021). Clinical effects of probiotic or azithromycin as an adjunct

- to scaling and root planning in the treatment of stage III periodontitis: a pilot randomized controlled clinical trial. *BMC Oral Health*, 21(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01276-3>
- NADERI, S.; MERCHANT, A. T. The Association Between Periodontitis and Cardiovascular Disease: an Update. *Current atherosclerosis reports*, [s. l.], v. 22, n. 10, p. 52, 2020. DOI 10.1007/s11883-020-00878-0. Acesso em: 6 jul. 2025.
 - Nie Q, Wan X, Tao H, Yang Q, Zhao X, Liu H, Hu J, Luo Y, Shu T, Geng R, Gu Z, Fan F, Liu Z. Multi-function screening of probiotics to improve oral health and evaluating their efficacy in a rat periodontitis model. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Nov 7;13:1261189. doi: 10.3389/fcimb.2023.1261189. PMID: 38029238; PMC10660970.
 - Oda Y, Kawano R, Murakami J, Kado I, Okada Y, Nikawa H. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* L8020 on the abundance of periodontal pathogens in individuals with intellectual disability: a randomized clinical trial. *Quintessence Int*. 2023 May 19;54(5):372-383. doi: 10.3290/j.qi.b3773965. PMID: 36622053.
 - Olsen I, Singhrao SK. Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease? *J Oral Microbiol*. 2015 Sep 17;7:29143. doi: 10.3402/jom.v7.29143. PMID: 26385886; PMCID: PMC4575419.
 - Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, Greenwell H, Herrera D, Kao RT, Kebschull M, Kinane DF, Kirkwood KL, Kocher T, Kornman KS, Kumar PS, Loos BG, Machtei E, Meng H, Mombelli A, Needleman I, Offenbacher S, Seymour GJ, Teles R, Tonetti MS. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S173-S182. doi: 10.1002/JPER.17-0721. PMID: 29926951.
 - Pappe, C. L., Kleine Bardenhorst, S., Prior, K., Steckhan, N., Michalsen, A., Ehmke, B., Dommisch, H., & Hagenfeld, D. (2025). Impact of Prolonged Fasting on the Oral Microbiome in Patients With Metabolic Syndrome: An Exploratory Secondary Analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 52(8), 1125–1135. <https://doi.org/10.1111/jcpe.14171>
 - Pavlic V, Peric D, Kalezic IS, Madi M, Bhat SG, Brkic Z, Staletovic D. Identification of Periopathogens in Atheromatous Plaques Obtained from Carotid and Coronary Arteries. *Biomed Res Int*. 2021 Jun 17;2021:9986375. doi: 10.1155/2021/9986375. PMID: 34222492; PMCID: PMC8225426.
 - Qin, H., Li, G., Xu, X., Zhang, C., Zhong, W., Xu, S., Yin, Y., & Song, J. (2022). The role of oral microbiome in periodontitis under diabetes

- mellitus. *Journal of Oral Microbiology*, 14(1), 1–15. <https://doi.org/10.1080/20002297.2022.2078031>
- Quirynen M, Vogels R, Pauwels M, Haffajee AD, Socransky SS, Uzel N, van Steenberghe D (2005) Initial subgingival colonization of “pristine” pockets. *J Dent Res* 83:340–344
 - Ram J, Awan KH, Freitas CMT, Bhandi S, Licari FW, Patil S. Clinical effects of *Lactobacillus reuteri* probiotic in chronic periodontitis - a systematic review. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2024;28(5):1695-1707. doi:10.26355/eurrev_202403_35584
 - Retamal-Valdes, B., Teughels, W., Oliveira, L. M., da Silva, R. N., Fritoli, A., Gomes, P., Soares, G. M. S., Temporão, N., Furquim, C. P., Duarte, P. M., Doyle, H., Faveri, M., Figueiredo, L. C., & Feres, M. (2021). Clinical, microbiological, and immunological effects of systemic probiotics in periodontal treatment: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 22(1), 283. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05246-0>
 - Rosier BT, Marsh PD, Mira A. Resilience of the Oral Microbiota in Health: Mechanisms That Prevent Dysbiosis. *J Dent Res*. 2018 Apr;97(4):371-380. doi: 10.1177/0022034517742139. Epub 2017 Dec 1. PMID: 29195050.
 - Salim HP, Mallikarjun SB, Raju S, Surendranath AR. Randomized Clinical Trial of Oral Probiotic *Streptococcus salivarius* M18 on Salivary *Streptococcus mutans* in Preprimary Children. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2023 Mar-Apr;16(2):259-263. doi: 10.5005/jp-journals-10005-2527. PMID: 37519958; PMCID: PMC10373771.
 - Silness j, loe h. periodontal disease in pregnancy. ii. correlation between oral hygiene and periodontal condtion. *acta odontol scand*. 1964 feb;22:121-35. doi: 10.3109/00016356408993968. pmid: 14158464.
 - Silva DNA, Cruz NTS, Martins AA, et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* EM1107 prevents hyperglycemia, alveolar bone loss, and inflammation in a rat model of diabetes and periodontitis. *J Periodontol*. 2023; 94: 376–388. <https://doi.org/10.1002/JPER.22-0262>
 - Stephen S. Dominy *et al.*, *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer’s disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci. Adv.* 5, eaau3333(2019)
 - Stoy S, McMillan A, Ericsson AC, Brooks AE. The effect of physical and psychological stress on the oral microbiome. *Front Psychol*. 2023 Jul 5;14:1166168. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1166168. PMID: 37476093; PMCID: PMC10354664
 - Sulijaya, B., Mutiarani, A., Silmi, A., Medikasari, M., & Zhafirah, N. (2023). Association Between Periodontal Disease and Inflammatory Bowel Disease

- (IBD): A Clinical Evidence-based Review. *Journal of International Dental & Medical Research*, 16(3), 1336–1341.
- Tagaino R, Washio J, Otani H, Sasaki K, Takahashi N. Bifacial biological effects of ethanol: acetaldehyde production by oral *Streptococcus* species and the antibacterial effects of ethanol against these bacteria. *J Oral Microbiol*. 2021 Jun 9;13(1):1937884. doi: 10.1080/20002297.2021.1937884. PMID: 34178291; PMCID: PMC8204988.
 - Tennert C, Reinmuth AC, Bremer K, Al-Ahmad A, Karygianni L, Hellwig E, Vach K, Ratka-Krüger P, Wittmer A, Woelber JP. An oral health optimized diet reduces the load of potential cariogenic and periodontal bacterial species in the supragingival oral plaque: A randomized controlled pilot study. *Microbiologyopen*. 2020 Aug;9(8):e1056.
 - Thierbach R, Eigenmann A, Naim J, Hannig M, Rupf S, Gund MP. *L. reuteri* in Supportive Periodontal Therapy-Are There Already Clinical Effects after 3 Months with One Lozenge a Day? A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Study. *Microorganisms*. 2024 Mar 25;12(4):648. doi: 10.3390/microorganisms12040648. PMID: 38674595; PMCID: PMC11052182.
 - Valizadeh S, Hosseinzadeh M, the Effect of Periodontal Disease on Endocarditis: A Comprehensive Review. *Multidisciplinary Cardiovascular Annals*, [s. l.], v. 15, n. 2, p. 1–4, 2024. DOI 10.5812/mca-158484.
 - Vohra, F. et al. Effectiveness of scaling and root planing with and without adjunct probiotic therapy in the treatment of chronic periodontitis among shamma users and non-users: a randomized controlled trial. *J. Periodontol*. 91, 1177–1185 (2020).
 - Edlund, A., Santiago-Rodriguez, T. M., Boehm, T. K., & Pride, D. T. (2015). Bacteriophage and their potential roles in the human oral cavity. *Journal of Oral Microbiology*, 7(1). <https://doi.org/10.3402/jom.v7.27423>
 - Xuan, K., Jha, A. R., Zhao, T., Uy, J. P., & Sun, C. (2021). Is periodontal disease associated with increased risk of colorectal cancer? A meta-analysis. *International Journal of Dental Hygiene*, 19(1), 50–61. <https://doi.org/10.1111/idh.12483>
 - Yamazaki, K., Kato, T., Tsuboi, Y., Miyauchi, E., Suda, W., Sato, K., Nakajima, M., Yokoji-Takeuchi, M., Yamada-Hara, M., Tsuzuno, T., Matsugishi, A., Takahashi, N., Tabeta, K., Miura, N., Okuda, S., Kikuchi, J., Ohno, H., & Yamazaki, K. (2021). Oral Pathobiont-Induced Changes in Gut Microbiota Aggravate the Pathology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice. *Frontiers in Immunology*, 12, 766170. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.766170>

- Yao, C., Lan, D., Li, X., Wang, Y., & Qi, S. (2024). Porphyromonas gingivalis triggers inflammation in hepatocyte depend on ferroptosis via activating the NF-κB signaling pathway. *Oral Diseases*, 30(3), 1680–1694. <https://doi.org/10.1111/odi.14537>
- Yu, K.-M., Cho, H.-S., Lee, A.-M., Lee, J.-W., & Lim, S.-K. (2024). Analysis of the influence of host lifestyle (coffee consumption, drinking, and smoking) on Korean oral microbiome. *Forensic Science International. Genetics*, 68, 102942. <https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2023.102942>
- How, Y.-H., & Yeo, S.-K. (2021). Oral probiotic and its delivery carriers to improve oral health:A review. *Microbiology (Reading, England)*, 167(8). <https://doi.org/10.1099/mic.0.001076>
- Yuki Oda, Reo Kawano, Jumpei Murakami, Isamu Kado, Yoshiyuki Okada, & Hiroki Nikawa. (2023). Effect of Lacticaseibacillus rhamnosus L8020 on the abundance of periodontal pathogens in individuals with intellectual disability: a randomized clinical trial. *Quintessence International*, 54(5), 372–383. <https://doi.org/10.3290/j.qi.b3773965>
- Zaura E, Keijser BJ, Huse SM, Crielaard W. Defining the healthy "core microbiome" of oral microbial communities. *BMC Microbiol*. 2009 Dec 15;9:259. doi: 10.1186/1471-2180-9-259. PMID: 20003481; PMCID: PMC2805672.
- Zhang Z, Yu W, Li G, He Y, Shi Z, Wu J, Ma X, Zhu Y, Zhao L, Liu S, Wei Y, Xue J, Guo S, & Gao Z. (2022). Characteristics of oral microbiome of healthcare workers in different clinical scenarios: a cross-sectional analysis. *BMC Oral Health*, 22(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02501-x>
- Zhang Y, Lo KL, Liman AN, Feng XP, Ye W. Tongue-Coating Microbial and Metabolic Characteristics in Halitosis. *Journal of Dental Research*. 2024;103(5):484-493. doi:[10.1177/00220345241230067](https://doi.org/10.1177/00220345241230067)
- Zheludev I.N, et al 2024 Zheludev IN, Edgar RC, Lopez-Galiano MJ, de la Peña M, Babaian A, Bhatt AS, Fire AZ. Viroid-like colonists of human microbiomes. *bioRxiv* [Preprint]. 2024 Jan 21:2024.01.20.576352. doi: 10.1101/2024.01.20.576352. Update in: *Cell*. 2024 Nov
- Zilberstein NF, Engen PA, Swanson GR, Naqib A, Post Z, Alutto J, Green SJ, Shaikh M, Lawrence K, Adnan D, Zhang L, Voigt RM, Schwartz J, Keshavarzian A. The Bidirectional Effects of Periodontal Disease and Oral Dysbiosis on Gut Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2025 Apr 4;19(4):jjae162. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjae162. PMID: 39447062; PMCID: PMC12041420.

- Zhou K, Xie J, Su Y, Fang J. *Lactobacillus reuteri* for chronic periodontitis: focus on underlying mechanisms and future perspectives. *Biotechnol Genet Eng Rev* 2023; 1-28.

ANEXO IX

Título del Trabajo: La microbiota oral y su efecto a nivel sistémico. Los probióticos como posible tratamiento en la enfermedad periodontal.

Tutor/es: Carlos Lagares