



EFECTO DE *STREPTOCOCCUS SALIVARIUS*
EN EL TRATAMIENTO DE LA HALITOSIS
DE ORIGEN INTRAORAL EN UN CENTRO
DENTAL DOCENTE: ENSAYO CLÍNICO
ALEATORIZADO CON SEGUIMIENTO A 90
DÍAS, 2026

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN
ESTOMATOLOGÍA CON MENCIÓN EN
PERIODONCIA E IMPLANTES
JUAN FRANCISCO CECCARELLI CALLE

LIMA – PERÚ

2026

ASESOR

MG. ESP. NATALI CHAVEZ VERAU

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

MG. MIGUEL BENJAMIN PEREA PAZ

PRESIDENTE

DR. JOHN ALEXIS DOMINGUEZ

VOCAL

MG. PABLO ARMANDO CHAVEZ ALAYO

SECRETARIO

DEDICATORIA.

A mi esposa por su paciencia en cada una de las aventuras que me propongo.

ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

I. INTRODUCCIÓN	1
II. DESARROLLO DE LOS TRABAJOS	
II.1. Docencia universitaria estomatológica	2
II.2. Análisis crítico de literatura estomatológica	7
II.3. Proyecto de investigación en estomatología	35
II. CONCLUSIONES	53
III. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
IV. ANEXOS	57

RESUMEN

Introducción: La halitosis es una condición que afecta a cerca del 30% de la población, cuya relevancia trasciende lo clínico, dado el impacto psicológico y emocional que genera en quienes la padecen. Los efectos adversos asociados al tratamiento convencional limitan la terapéutica, lo que impulsa la búsqueda de terapias complementarias con mejor perfil de seguridad, entre las que destacan los probióticos. **Desarrollo temático:** El presente portafolio se organiza en tres módulos que abordan de manera integral la temática planteada. En el primer módulo se elaboró el sílabo de un curso de educación continua teórico - práctico - clínico denominado “Diagnóstico clínico de la halitosis”. En el segundo módulo, se llevó a cabo el análisis crítico de un artículo de revisión sistemática mediante las herramientas PRISMA y CASPE. Finalmente, el tercer módulo propone un proyecto de investigación sobre el “uso de los probióticos orales para el tratamiento de la halitosis en un Centro Dental Docente”. **Conclusiones:** El presente portafolio tiene como objetivo que el profesional adquiera conocimientos y desarrolle competencias para diagnosticar la halitosis, analizar críticamente la literatura científica como base para la toma de decisiones y explorar el uso de probióticos como complemento terapéutico. Todo ello orientado a dar respuesta a una demanda insatisfecha en un porcentaje significativo de la población, considerando que se trata de una afección que impacta directamente en la seguridad y la confianza de quienes la padecen.

PALABRAS CLAVE:

Halitosis, probióticos, compuestos orgánicos volátiles

ABSTRACT

Introduction: Halitosis is a condition affecting approximately 30% of the population, whose relevance extends beyond the clinical realm due to the psychological and emotional impact it generates in those who suffer from it. The adverse effects associated with conventional treatment limit the therapeutic options available, driving the search for complementary therapies with a better safety profile, among which probiotics stand out. **Thematic Development:** This portfolio is organized into three modules that comprehensively address the proposed subject matter. The first module presents the syllabus of a theoretical-practical-clinical continuing education course entitled "Clinical Diagnosis of Halitosis." The second module comprises a critical appraisal of a systematic review article using the PRISMA and CASP tools. Finally, the third module proposes a research project on the "use of oral probiotics for the treatment of halitosis in a Teaching Dental Center." **Conclusions:** This portfolio aims to enable professionals to acquire knowledge and develop competencies to diagnose halitosis, critically analyze the scientific literature as a basis for clinical decision-making, and explore the use of probiotics as a therapeutic complement. All of this is directed at addressing an unmet demand among a significant percentage of the population, given that halitosis is a condition that directly impacts the self-confidence and emotional well-being of those affected.

KEYWORDS:

Halitosis, probiotics, volatile organic compounds

I. INTRODUCCIÓN

La halitosis afecta a cerca del 30% de la población a nivel global. Su impacto trasciende lo estrictamente microbiológico, afectando la seguridad y confianza.

El tratamiento convencional presenta limitaciones relevantes que comprometen su eficacia a largo plazo. Esta realidad impulsa la búsqueda de alternativas, entre las que los probióticos orales han emergido como una opción terapéutica prometedora, aunque con una base de evidencia aún insuficiente para sustentar recomendaciones clínicas definitivas.

Frente a este panorama, el conocimiento de los profesionales odontológicos sobre el diagnóstico y manejo de la halitosis sigue siendo insuficiente.

Con ese propósito, el presente portafolio se articula en tres módulos complementarios. El primero propone un programa de formación continua orientado al diagnóstico clínico de la halitosis, que dote al profesional de competencias basadas en evidencia para identificar, clasificar y evaluar esta condición de forma rigurosa. El segundo comprende el análisis crítico de la literatura científica disponible sobre el uso de probióticos en el manejo de la halitosis, aplicando herramientas metodológicas. El tercero formula un proyecto de investigación original para evaluar el efecto de *Streptococcus salivarius* K12 en el tratamiento de la halitosis de origen intraoral en un Centro Dental Docente, incorporando un protocolo de pretratamiento estandarizado y mediciones objetivas a corto y mediano plazo. La articulación de estos tres módulos constituye un esfuerzo en la búsqueda de difundir el tratamiento de esta condición entre los profesionales.

II. DESARROLLO DE LOS TRABAJOS

II.1. Docencia universitaria estomatológica

 UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA
FACULTAD
DEPARTAMENTO ACADÉMICO.....
SÍLABO

I. DATOS GENERALES	
1.1 Nombre de la asignatura	Diagnóstico clínico de la halitosis
1.2 Código	AB-1
1.3 Semestre Académico	2016-2
1.4 Créditos	3 Horas Teóricas: 32 Horas Prácticas: 32
1.5 Duración	16 semanas
1.6 Profesor coordinador	CD. Esp. Juan Francisco Ceccarelli Calle juan.ceccarelli.c@upch.edu.pe

II. SUMILLA
Curso teórico - práctico que tiene como propósito que el estudiante realice el diagnóstico de la halitosis mediante la aplicación de métodos clínicos e instrumentales basados en evidencia científica. Se revisarán las bases fundamentales incluyendo los mecanismos microbiológicos y fisiopatológicos asociados a la producción de compuestos odoríferos, así como las principales causas orales y extraorales del mal aliento. Asimismo, se analizarán los métodos clínicos e instrumentales utilizados en la evaluación del paciente con halitosis, incluyendo la evaluación organoléptica y el uso de dispositivos para la medición de compuestos sulfurados volátiles.

III. RESULTADOS DE APRENDIZAJE

- Explicar los conceptos fundamentales de la halitosis como definición, clasificación, etiología y fisiopatología, a partir de la revisión de la literatura científica.
- Diagnosticar la halitosis mediante la aplicación de métodos clínicos e instrumentales basados en evidencia científica en el análisis de casos clínicos.

IV. CONTENIDOS

UNIDAD 1: Bases científicas de la halitosis

- Definición y clasificación de la halitosis
- Epidemiología del mal aliento
- Fisiopatología del mal aliento
- Microbiología oral asociada a halitosis
- Producción de compuestos sulfurados volátiles

UNIDAD 2: Metodologías de evaluación y diagnóstico

- Historia clínica del paciente con halitosis
- Factores etiológicos orales
- Factores etiológicos extraorales
- Evaluación clínica intraoral
- Test de autoevaluación
- Test organoléptico
- Análisis de gases
- Diagnóstico diferencial

V. ESTRATEGIAS DIDÁCTICAS

La asignatura desarrolla clases magistrales, discusión de casos clínicos y práctica clínica.

VI. EVALUACIÓN

Las evaluaciones se desarrollan en modalidad presencial. El docente considera actividades para la evaluación formativa y sumativa con la retroalimentación efectiva de cada evaluación.

Evaluación	(Peso)
Unidad 1: Evaluación teórica	30
Unidad 2: Evaluación de la práctica	30
Unidad 2: Discusión de casos clínicos	40
TOTAL	100%

VII. BIBLIOGRAFÍA

- Conceicao MDD, Giudice FS, Carvalho LF. The Halitosis Consequences Inventory: psychometric properties and relationship with social anxiety disorder. *BDJ Open*. 2018;4:18002.
- Conceicao M, Marocchio LS, Giudice FS. Diagnostic technique for assessing halitosis origin using oral and nasal organoleptic tests, including safety measures post COVID-19. *J Dent Oral Sci*. 2020;2(4):1-19.
- Foo LH, Balan P, Pang LM, Laine ML, Seneviratne CJ. Role of the oral microbiome, metabolic pathways, and novel diagnostic tools in intra-oral halitosis: a comprehensive update. *Crit Rev Microbiol*. 2021;47(3):359-375.
- Greenman J, Lenton P, Seemann R, Nachnani S. Organoleptic assessment of halitosis for dental professionals--general recommendations. *J Breath Res*. 2014;8(1):017102.
- Gurpinar B, Kumral TL, Sari H, Tutar B, Uyar Y. A new halitosis screening tool: halitosis finding score derivation and validation. *Acta Odontol Scand*. 2022;80(1):44-50.
- Laleman I, Dadamio J, De Geest S, Dekeyser C, Quirynen M. Instrumental assessment of halitosis for the general dental practitioner. *J Breath Res*. 2014;8(1):017103.
- Li Z, Li J, Fu R, Liu J, Wen X, Zhang L. Halitosis: etiology, prevention, and the role of microbiota. *Clin Oral Investig*. 2023;27(11):6383-6393.
- Mogilnicka I, Bogucki P, Ufnal M. Microbiota and malodor—etiology and management. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2886.

VIII. PROFESORES DEL CURSO E INVITADOS

Grado o Título	Nombre	Apellidos	Condición	Correo electrónico
Esp. CD	Juan Francisco	Ceccarelli Calle	Coordinador	juan.ceccarelli.c@upch.edu.pe
Esp. CD	Rodrigo	Hidrobo	Invitado	hidroboro@gmail.com
Esp. CD	Marignes	Dutra	Invitada	dutramari@gmail.com

IX PROGRAMACIÓN DE ACTIVIDADES

N° de Sesión	Fecha	Horario	Contenido	Actividad de aprendizaje	Docente
1		9:00 am – 1:00 pm	Presentación del curso. Introducción a la halitosis: definición, clasificación y relevancia clínica	Clase magistral	Dr. Juan Francisco Ceccarelli Calle
			Epidemiología y fisiopatología de la halitosis. Producción de compuestos sulfurados volátiles	Aula invertida	Dr. Juan Francisco Ceccarelli Calle
2		9:00 am – 1:00 pm	Epidemiología y fisiopatología de la halitosis. Producción de compuestos sulfurados volátiles	Clase magistral	Dr. Rodrigo Hidrobo
			Etiología oral y extraoral de la halitosis	Aula invertida	Dr. Juan Francisco Ceccarelli Calle
3		9:00 am – 1:00 pm	Etiología oral y extraoral de la halitosis	Clase magistral	Dra. Marignes Dutra
4		9:00 am – 1:00 pm	Evaluación Unidad 1: Evaluación teórica y retroalimentación	-	Dr. Juan Francisco Ceccarelli Calle
			Evaluación clínica del paciente con halitosis: historia clínica y examen intraoral	Aula invertida	Dr. Juan Francisco Ceccarelli Calle
5		8:00 am – 9:00 am	Evaluación clínica del paciente con halitosis: historia clínica y examen intraoral	Clase magistral	Dr. Juan Francisco Ceccarelli Calle
6		9:00 am – 1:00 pm	Evaluación clínica del paciente con halitosis: historia clínica y examen intraoral	Práctica clínica	Dr. Juan Francisco Ceccarelli Calle

7		9:00 am – 1:00 pm	Evaluación clínica del paciente con halitosis: historia clínica y examen intraoral	Práctica clínica	Dr. Juan Francisco Ceccarelli Calle
			Evaluación organoléptica del aliento	Aula invertida	
8		8:00 am – 9:00 am	Evaluación organoléptica del aliento	Clase magistral	Dr. Juan Francisco Ceccarelli Calle
9		9:00 am – 1:00 pm	Evaluación organoléptica del aliento	Práctica clínica	Dr. Juan Francisco Ceccarelli Calle
			Métodos diagnósticos instrumentales y salivales	Aula invertida	
10		8:00 am – 9:00 am	Métodos diagnósticos instrumentales: cromatografía de gases	Clase magistral	Dr. Juan Francisco Ceccarelli Calle
11		9:00 am – 1:00 pm	Métodos diagnósticos instrumentales: cromatografía de gases	Práctica clínica	Dr. Juan Francisco Ceccarelli Calle
			Métodos de diagnóstico salival	Aula invertida	Dr. Juan Francisco Ceccarelli Calle
12		9:00 am – 1:00 pm	Métodos de diagnóstico salival	Práctica clínica	Dr. Juan Francisco Ceccarelli Calle
13		9:00 am – 1:00 pm	Evaluación Unidad 2: Evaluación de práctica clínica y retroalimentación	-	
			Diagnóstico diferencial: halitosis genuina, pseudohalitosis y halitofobia	Aula invertida	Dr. Juan Francisco Ceccarelli Calle
14		9:00 am – 1:00	Diagnóstico diferencial: halitosis genuina, pseudohalitosis y halitofobia	Discusión de casos clínicos	Dr. Juan Francisco Ceccarelli

		pm			Calle
15		9:00 am – 1:00 pm	Evaluación integral del paciente con diagnóstico presuntivo de halitosis	Práctica clínica	Dr. Juan Francisco Ceccarelli Calle
16		9:00 am – 1:00 pm	Diagnóstico diferencial: halitosis de origen bucal, extraoral y fisiológica	Discusión de casos clínicos	Dr. Juan Francisco Ceccarelli Calle
17		9:00 am – 1:00 pm	Evaluación integral del paciente con diagnóstico presuntivo de halitosis	Práctica clínica	Dr. Juan Francisco Ceccarelli Calle
18		09:00 am – 1:00 am	Evaluación Unidad 3: Evaluación de discusión de casos clínicos y retroalimentación	-	Dr. Juan Francisco Ceccarelli Calle

II.2 Análisis crítico de literatura estomatológica

II.2.1 Información general

Información	Descripción
Título	Role of Probiotics in Halitosis of Oral Origin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Studies
Autores	Nansi López-Valverde, Antonio López-Valverde, Bruno Macedo de Sousa, Cinthia Rodríguez, Ana Suárez y Juan Manuel Aragonese
Revista	Frontiers in Nutrition
Año de Publicación	2022
País	España, Portugal y República Dominicana (de acuerdo con las afiliaciones institucionales de los autores en la Universidad de Salamanca, Universidad Europea de Madrid, Universidad Alfonso X El Sabio, Universidad de Coimbra y la Universidad Federico Henríquez y Carvajal)
Tipo de estudio	Revisión Sistemática y Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados
Objetivo:	
Evaluar la eficacia del uso de probióticos para el tratamiento de la halitosis genuina de origen oral	
Metodología:	
Se llevó a cabo una revisión sistemática y metaanálisis siguiendo las directrices de la declaración PRISMA.	

Los autores realizaron una búsqueda en las bases de datos electrónicas PubMed, EMBASE y Web of Science (WOS) para identificar ensayos clínicos aleatorizados publicados en los últimos 15 años (hasta julio de 2021). Los estudios incluidos debían evaluar los beneficios de los probióticos en la halitosis oral y contar con un período de seguimiento de al menos 2 semanas. El riesgo de sesgo se evaluó mediante la herramienta de la Colaboración Cochrane y se realizó un metaanálisis utilizando un modelo de efectos fijos
Resultados:
A partir de 14 estudios identificados inicialmente, solo 4 cumplieron estrictamente con los criterios de inclusión, aportando una muestra total de 283 participantes. Tres de estos estudios emplearon cepas del probiótico <i>Streptococcus salivarius</i> (K12 y M18), mientras que el cuarto utilizó <i>Weissella cibaria</i>. Las mediciones se realizaron principalmente a través de pruebas organolépticas (OLT) y de la medición de niveles de compuestos sulfurados volátiles (VSCLs). Al agrupar los datos en el metaanálisis, no se encontró significancia estadística ($p = 0.53$) al comparar el grupo de intervención (probióticos) con el grupo de control
Conclusiones:
A pesar de la falta de significancia estadística, los investigadores consideran que la ausencia de esta no descarta efectos clínicamente relevantes, sugiriendo que ciertos probióticos sí parecen tener un efecto beneficioso sobre la halitosis de origen oral. Sin embargo, la conclusión principal es que la evidencia actual sigue siendo escasa, por lo que se requiere la realización de más ensayos clínicos multicéntricos que tengan un alto poder estadístico y utilicen herramientas analíticas avanzadas para establecer evidencia real que justifique su uso

II.2. 2. Calidad del Reporte: Declaración PRISMA 2020. Guía para la publicación de Revisiones Sistemáticas:

Sección / Tema	Ítem	Recomendación	Descripción	Página
Título				
Título	1	Identifica la publicación como una	Si. El título cita que el artículo es una revisión sistemática y meta-análisis.	1

		revisión sistemática.		
Resumen				
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración.	Título: Si. El título cita que el artículo es una revisión sistemática y meta - análisis. Objetivos: Menciona de manera explícita el objetivo del estudio. Criterios de elegibilidad: Es específico en la mención de los criterios de inclusión y exclusión. Fuentes de información: Las búsquedas se realizaron en las bases de datos electrónicas PubMed, EMBASE y Web of Science (WOS) hasta julio de 2021. Riesgo de sesgo: Menciona el uso de una herramienta para evaluación del sesgo. Síntesis de resultados: Cita los resultados de la revisión sistemática y meta - análisis. Discusión: Interpreta los resultados, compara literatura mencionando vacíos de conocimiento, así como limitaciones del estudio. Financiación / Conflictos de Interés: Se menciona la ausencia de conflicto de intereses en la investigación. Registro: El protocolo de la revisión sistemática presenta número de registro.	1
Introducción				
Justificación	3	Describe la justificación de la revisión	Si. La justificación se fundamenta en la necesidad de encontrar alternativas de tratamiento eficaces	1,2

		en el contexto del conocimiento existente.	y duraderas para un problema de salud pública generalizado, estableciendo justificación en el ámbito social, clínico, profesional y científico.	
Objetivos	4	Proporciona una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	El objetivo es claro y bien definido	2
Métodos				
Criterios de elegibilidad	5	Especifica los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	Si. Se especifica los criterios de inclusión, exclusión y metodología de agrupación. Los criterios de inclusión especifican el idioma de los artículos, el objetivo de los mismos y el seguimiento de los pacientes. Los criterios de exclusión limitan el tipo de estudios, las características de los sujetos de estudio Agrupación y síntesis de los estudios. Los estudios elegidos se agruparon en función de que todos evaluaban el efecto de diferentes probióticos sobre la halitosis genuina.	2
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros	Los autores mencionaron que usaron múltiples base de datos como PubMed, EMBASE y Web of Science, así como un método complementario para identificar posibles ensayos adicionales que cumplieran con los criterios.	2

		recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	La búsqueda abarcó últimos 15 años y fecha de última consulta julio de 2021.	
Estrategia de búsqueda	7	Presenta las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	La publicación presenta toda la estrategia de búsqueda incluyendo la mención de que se revisó la literatura presente en cada uno de los artículos seleccionados para tratar de encontrar más información.	2
Proceso de selección de los estudios	8	Especifica los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron	Si. Menciona un proceso de revisión por títulos y resúmenes, así como revisión por texto completo que incluyó dos investigadores y la posibilidad de un tercero para discrepancias. No se incluyeron herramientas automatizadas.	2,3

		de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.		
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	El documento indicó que los datos se extrajeron ingresando títulos y abstracts seleccionados en una hoja de Excel, siendo esto revisado por dos revisores que trabajaron de manera independientemente en la selección inicial, con discusión para resolver desacuerdos, e incluso participación de un tercero para definir discrepancias. No se usaron herramientas de automatización.	2

Lista de datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	Menciona que resultado principal para el cual se buscaron datos fue la reducción o eliminación de la halitosis oral. Se extrajeron los resultados compatibles con el desenlace principal utilizando tres dominios de evaluación: Prueba Organoléptica (OLT) Niveles de Compuestos Volátiles de Azufre (VSCLs) Puntuaciones de mejora del mal aliento (BB)	4
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación)	El estudio sí enumera y define varias de las variables adicionales para las que se buscaron y extrajeron datos. En cuanto a las fuentes de financiación, el estudio no menciona haber buscado ni extraído datos correspondientes a quién financió los ensayos clínicos individuales incluidos en su revisión	

		. Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente (missing) o incierta.		
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	Sí, el estudio especifica de manera clara los métodos y procesos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos incluidos. Se empleó la herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo en los ensayos clínicos aleatorizados incluidos. El análisis de la calidad metodológica fue llevado a cabo por dos investigadores trabajando de manera independiente. Cualquier desacuerdo o discrepancia se resolvió mediante una discusión con un tercer investigador. No se reportó el uso de herramientas automatizadas para este proceso de evaluación, limitándose al uso del software estadístico RevMan 5.4.1 exclusivamente para realizar el metaanálisis	2,4
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace,	Sí, el estudio especifica claramente las medidas del efecto utilizadas	2

		las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	para la síntesis de los resultados en su metaanálisis. En la sección de "Análisis Estadístico", los autores detallan que los datos numéricos extraídos correspondieron a variables continuas y que utilizaron las siguientes medidas: Diferencia de Medias (MD) y Desviación Estándar (SD). En la representación gráfica del metaanálisis (Forest Plot), esta medida se especifica detalladamente como Diferencia de Medias Estandarizada (Std. Mean Difference). Los resultados de estas medidas se calcularon y presentaron junto con un intervalo de confianza (CI) del 95%. Además, el estudio especifica que, dada la homogeneidad observada entre las investigaciones incluidas, la síntesis de estos resultados se llevó a cabo utilizando un modelo estadístico de efectos fijos	
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los	Sí, el estudio tabuló las características de las intervenciones. Al analizar estos datos y confirmar una homogeneidad estadística, los autores decidieron que los cuatro estudios eran elegibles para agruparse y analizarse	2

		grupos previstos para cada síntesis (ítem n.85).		
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	No, el estudio no describe métodos específicos para preparar o transformar los datos antes de su síntesis, ni detalla cómo se manejaron los datos perdidos o incompletos. En la sección de análisis estadístico, los autores únicamente mencionan que introdujeron los datos en el programa informático RevMan utilizando la Diferencia de Medias (MD) y la Desviación Estándar (SD) para las variables continuas, pero omiten cualquier protocolo metodológico sobre conversiones de datos (por ejemplo, transformar medianas a medias) o estrategias estadísticas para la imputación de valores faltantes en los ensayos clínicos originales.	
	13c	Describa los todos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	Sí. El estudio tabula las características y los resultados de los ensayos clínicos individuales en la Tabla 1 y la Tabla 2. Para presentar visualmente la síntesis cuantitativa (el metaanálisis), los autores detallan que utilizaron el software estadístico RevMan bajo un modelo de efectos fijos. Los resultados de esta síntesis se exponen gráficamente mediante un Forest Plot utilizando la Diferencia de Medias y la Desviación Estándar con un intervalo de confianza del 95%. Además, utilizan un Funnel Plot para ilustrar visualmente la ausencia de sesgo de publicación	

	13d	Describa los todos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metanálisis, describa los modelos, los me todos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	Sí, el estudio describe los métodos empleados para su síntesis cuantitativa (metaanálisis) con los siguientes detalles: Modelo y justificación: Se empleó un modelo de efectos fijos. Los autores justificaron esta elección metodológica basándose en la alta homogeneidad encontrada entre los ensayos clínicos incluidos. Heterogeneidad: Para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística. Adicionalmente, el gráfico de bosque (Forest Plot) muestra el uso de la prueba Chi cuadrado para este fin. Software: El programa informático utilizado para calcular y representar visualmente la síntesis de los datos fue RevMan (Review Manager) versión 5.4.1 de la Colaboración Cochrane	
	13e	Describa los todos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	No, el estudio no describe métodos como análisis de subgrupos o metarregresión para explorar las posibles causas de heterogeneidad	
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan	No se realizó ningún análisis de sensibilidad en este estudio para	

		realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	evaluar la robustez de los resultados de la síntesis. Los investigadores justificaron esta decisión basándose en la relación entre el peso estadístico aportado por cada ensayo y su respectivo riesgo de sesgo. Al llevar a cabo el metaanálisis, observaron que los ensayos de Jamali et al. y Lee et al. tenían el mayor peso estadístico. En contraste, el estudio de He et al. presentaba un peso considerablemente menor, aportando solo un 9,8% al análisis global. A pesar de esta clara disparidad en la aportación de datos, los autores determinaron que el estudio de He et al. no presentaba un alto riesgo de sesgo. Por esta razón, consideraron que su inclusión directa no comprometería la validez matemática de los resultados globales y concluyeron que no era necesario llevar a cabo un análisis de sensibilidad (como excluir el estudio de menor peso para comprobar si el resultado final se modificaba).	
Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describa todos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	Para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en la síntesis, específicamente el derivado del sesgo de publicación, los investigadores utilizaron un diagrama de embudo (Funnel Plot). Este método se empleó para evaluar de forma visual la simetría y dispersión de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en el metaanálisis. Al analizar el gráfico generado, los autores determinaron que no había signos gráficos que indicaran la presencia de un sesgo	4

			de publicación entre los estudios evaluados.	
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describe los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	No, el estudio no describe métodos específicos (como el sistema GRADE) para evaluar la certeza o confianza global en el cuerpo de la evidencia para los desenlaces. Los autores únicamente evaluaron la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos individuales de forma aislada, utilizando para ello la herramienta de la Colaboración Cochrane	7
RESULTADOS				
Selección de los estudios	16a	Describe los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo.	Sí. El estudio describe claramente los resultados del proceso de búsqueda y selección, ilustrándolos mediante un diagrama de flujo (Figura 2). El proceso documentado arrojó los siguientes resultados: • Identificación inicial: Se encontraron 14 registros en las bases de datos. • Cribado: Se eliminaron 3 estudios duplicados, dejando 11 registros para su evaluación. • Exclusión: Tras una segunda evaluación, se excluyeron 7 estudios por no cumplir los criterios de inclusión. • Inclusión final: Finalmente, 4 estudios fueron seleccionados e incluidos en la revisión sistemática y el metaanálisis.	2

	16b	Cita los estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	De acuerdo con las fuentes proporcionadas, el artículo no cita ni especifica los nombres, autores o títulos de los 7 estudios que fueron excluidos tras la segunda evaluación detallada. Sin embargo, el documento detalla las razones exactas por las que estos 7 registros fueron descartados. Aunque inicialmente pasaron el primer filtro de la búsqueda, en la revisión a fondo se determinó que no cumplían rigurosamente con los criterios de inclusión por los siguientes motivos: • No contenían datos aptos para el metaanálisis: 2 estudios fueron excluidos por este motivo. • Abordaban una patología distinta: 2 estudios se centraban en los efectos de los probióticos sobre la gingivitis en lugar de la halitosis. • Diseño metodológico inadecuado: Se descartaron investigaciones que no eran ensayos clínicos aleatorizados estándar, excluyendo un ensayo piloto abierto (1 estudio) y un estudio comparativo (1 estudio). • Tipo de publicación no válida: 1 registro fue excluido por tratarse de una carta al editor, lo que incumple el criterio de ser un estudio clínico.	
--	-----	---	--	--

Características de los estudios	17	Cita cada estudio incluido y presente sus características.	Los cuatro ensayos clínicos aleatorizados incluidos en la revisión sistemática y sus características principales son los siguientes: 1. Jamali et al. (2016) • Diseño del estudio: Ensayo clínico controlado aleatorizado. • Participantes: 99 niños, con un rango de edad de entre 6 y 9 años. • Período de seguimiento: 12 semanas. • Probiótico evaluado: Streptococcus salivarius (cepa K12). • Parámetros y sistema de medición: Pruebas Organolépticas (OLT) evaluadas por jueces examinadores. • Resultados y conclusiones: Se observó que un número significativo de participantes mostró niveles moderados de mejora en las pruebas organolépticas en el grupo experimental (que combinó el probiótico con un pre-enjuague de clorhexidina) frente al grupo de control. La terapia con probióticos posterior a la desinfección oral con clorhexidina puede reducir la gravedad de la halitosis durante períodos prolongados. 2. Benic et al. (2019)	3, 4
---------------------------------	----	--	--	------

			• Diseño del estudio: Ensayo controlado con placebo, triple ciego y aleatorizado. • Participantes: 64 pacientes (niños y adultos) portadores de aparatos de ortodoncia, con edades entre los 10 y 30 años. • Período de seguimiento: 12 semanas. • Probiótico evaluado: Streptococcus salivarius (cepa M18). • Parámetros y sistema de medición: Niveles de Compuestos Sulfurados Volátiles (VSCLs) medidos con el dispositivo Halimeter®. • Resultados y conclusiones: Los niveles de compuestos sulfurados (VSCLs) disminuyeron significativamente en el grupo tratado con el probiótico a los 3 meses de seguimiento, mientras que en el grupo tratado con placebo volvieron a los niveles iniciales. El probiótico oral SS M18 logró reducir el nivel de halitosis en pacientes con ortodoncia. 3. He et al. (2020) • Diseño del estudio: Ensayo controlado con placebo y aleatorizado. • Participantes: 28 adultos, con un rango de edad entre 23 y 44 años.	
--	--	--	--	--

			• Período de seguimiento: 4 semanas. • Probiótico evaluado: Streptococcus salivarius (cepa K12). • Parámetros y sistema de medición: Pruebas Organolépticas (OLT) y Niveles de Compuestos Sulfurados Volátiles (VSCLs) evaluados mediante Halimeter®. • Resultados y conclusiones: Ambos grupos mostraron una puntuación OLT significativamente menor respecto a los valores iniciales, y la disminución de VSCLs en el grupo de prueba fue estadísticamente significativa. Sin embargo, se concluyó que el uso de SS K12 no tiene un efecto significativo sobre la halitosis causada por saburra lingual si no se realiza un tratamiento físico o químico previo (es necesario remover la placa de la lengua antes de usar el probiótico). 4. Lee et al. (2020) • Diseño del estudio: Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. • Participantes: 92 adultos, con edades comprendidas entre los 20 y 39 años. • Período de seguimiento: 8 semanas. • Probiótico evaluado: Weissella cibaria (WC).	
--	--	--	--	--

			• Parámetros y sistema de medición: Pruebas Organolépticas (OLT), Niveles de Compuestos Sulfurados Volátiles (VSCLs) y puntuaciones de mejora del Mal Aliento (BB), evaluados por jueces examinadores. • Resultados y conclusiones: Se observó una disminución significativa en las puntuaciones de OLT, VSCLs y en el mal aliento (BB) en el grupo de prueba. Se determinó que las tabletas de Weissella cibaria podrían ser un producto de cuidado oral seguro y útil para controlar el mal aliento.	
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	Las evaluaciones del riesgo de sesgo de los cuatro estudios incluidos se realizaron utilizando la herramienta de la Colaboración Cochrane. A continuación se detallan los resultados: Hallazgos generales (comunes a todos los estudios) Todos los estudios incluidos fueron ensayos aleatorizados y mostraron un bajo riesgo de sesgo general en tres dominios metodológicos clave: • Generación de secuencias aleatorias (sesgo de selección). • Ocultación de la asignación (sesgo de selección). • Cegamiento de los participantes y el personal (sesgo de realización).	4

			Por otro lado, el dominio de reporte selectivo fue el ítem que presentó el riesgo de sesgo menos claro o más incierto a nivel general en la revisión. Evaluación específica de cada estudio Con base en la descripción de los autores y el gráfico de resumen de riesgo de sesgo (Figura 3), las evaluaciones individuales fueron las siguientes: • Jamali et al. (2016): Fue el estudio que presentó el mayor número de ítems con un riesgo de sesgo "incierto". Específicamente, mostró un riesgo incierto en los dominios de cegamiento de la evaluación de resultados, reporte selectivo y otros sesgos. • Benic et al. (2019): De los cuatro ensayos, fue el único que presentó un alto riesgo de sesgo (marcado en rojo) en el dominio de "Otros sesgos". También fue calificado con un riesgo incierto en el cegamiento de la evaluación de los resultados y en el reporte selectivo. • He et al. (2020): Los autores del artículo señalaron de manera explícita que este estudio no presentaba un alto riesgo de sesgo, motivo por el cual justificaron mantenerlo en el metaanálisis pese a su bajo peso estadístico. El gráfico de evaluación confirma que no tiene ítems en alto riesgo, aunque presenta	
--	--	--	---	--

			riesgo incierto en el reporte selectivo, datos de resultados incompletos y otros sesgos. • Lee et al. (2020): Según el gráfico de la herramienta Cochrane, este estudio exhibió la evaluación metodológica más robusta. Obtuvo un bajo riesgo de sesgo (color verde) en casi todos los dominios principales, evaluándose con un riesgo incierto únicamente en la categoría de "Otros sesgos".	
Resultados de los estudios individuales	19	Presenta, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	El metaanálisis de los cuatro estudios evaluó el efecto de los probióticos frente al placebo para reducir la halitosis. Aunque los datos agrupados mostraron una homogeneidad estadística perfecta, el resultado global (Diferencia de Medias Estandarizada de 0.08, con un IC del 95% de [-0.16, 0.31]) demostró que no hay una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.53$) que compruebe la superioridad de los probióticos sobre el placebo	4
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resume brevemente	Sí, el estudio resume brevemente ambas cosas:	4

		las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	Se detallan en las Tablas 1 y 2, resumiendo el tamaño de la muestra, el tiempo de seguimiento, el tipo de probiótico utilizado y los parámetros de medición de los cuatro ensayos. Riesgo de sesgo: Se resume de forma textual y visual mediante la herramienta de la Colaboración Cochrane, destacando fortalezas conjuntas en aleatorización y cegamiento, pero señalando que el "reporte selectivo" fue el dominio con el riesgo de sesgo menos claro	
	20b	Presenta los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	Sí, el estudio presenta claramente los resultados de su único metaanálisis. Aquí están los datos clave: La estimación global (Diferencia de Medias Estandarizada) fue de 0.08, con un Intervalo de Confianza (IC) del 95% de [-0.16, 0.31]. Heterogeneidad estadística: No se detectó heterogeneidad; Al comparar el grupo de probióticos con el grupo control (placebo), la dirección del efecto fue mínima (0.08) y no mostró significancia estadística ($p=0.53$). Esto indica que no se comprobó la superioridad de los probióticos sobre el placebo.	

	20c	Presenta los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	Presenta los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	
	20d	Presenta los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	No se presentó ningún resultado de análisis de sensibilidad en esta revisión porque los autores decidieron no realizarlo.	
Sesgos en la publicación	21	Presenta las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	Para la única síntesis evaluada en el estudio (un metaanálisis de efectos fijos), el riesgo de sesgo derivado de resultados faltantes o sesgo de publicación se evaluó visualmente utilizando un diagrama de embudo (Funnel Plot). Los resultados de esta evaluación indicaron que los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en el metaanálisis no mostraron signos gráficos de sesgo de publicación.	5
Certeza de la evidencia	22	Presenta las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada	En el artículo evaluado no se utilizó un sistema formal o estandarizado (como el enfoque GRADE) para emitir una calificación explícita sobre la "certeza" o "confianza" global en el cuerpo de la evidencia para el desenlace de la reducción de la halitosis.	7

		desenlace evaluado.	En lugar de ello, la certeza de la evidencia se evaluó y presentó de forma narrativa a través de los siguientes métodos: • Evaluación metodológica de los estudios individuales: La calidad y la confianza en los datos aportados por cada ensayo se evaluaron utilizando la herramienta de la Colaboración Cochrane, lo que permitió determinar si los estudios presentaban un riesgo de sesgo bajo, alto o incierto en sus procedimientos. • Evaluación narrativa de la confianza global: En sus conclusiones y discusión, los autores presentan una confianza baja o fuertemente condicionada respecto al cuerpo de evidencia actual. Señalan de manera explícita que los resultados obtenidos en el metaanálisis "deben tomarse con precaución". • Justificación de la baja certeza: La falta de confianza sólida en la evidencia actual se sustenta en que la síntesis no arrojó significancia estadística ($p = 0.53$). Además, destacaron importantes limitaciones que merman la calidad de la evidencia general, tales como el número muy reducido de ensayos disponibles, la mezcla de pacientes con y sin aparatos de ortodoncia, el uso de antisépticos previos (clorhexidina) que alteran los resultados, y la	
--	--	---------------------	--	--

			alta variabilidad en los métodos de medición y en las cepas de probióticos utilizadas. Debido a esta evaluación cualitativa de la evidencia, los investigadores concluyen que los ensayos clínicos actuales siguen siendo escasos y que es estrictamente necesario llevar a cabo ensayos multicéntricos con mayor poder estadístico para poder "establecer una evidencia real" y concluyente sobre el papel de los probióticos en el tratamiento de la halitosis.	
DISCUSIÓN				
Discusión	23a	Proporciona una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	Sí, el estudio proporciona una interpretación de sus resultados en el contexto de otras evidencias dentro de su sección de "Discusión". Los autores contextualizan los hallazgos de los cuatro ensayos de su metaanálisis comparándolos con investigaciones previas (tanto clínicas como in vitro) de otros autores, como Burton et al., Masdea et al., y Yoo et al.. Interpretan que, a pesar de que el resultado de su metaanálisis no mostró significancia estadística, la evidencia externa sobre la capacidad antimicrobiana de cepas como <i>S. salivarius</i> y <i>W. cibaria</i> para reducir compuestos sulfurados apoya la idea de que los probióticos parecen tener un efecto beneficioso. Sin embargo, concluyen que la evidencia actual es escasa y se necesitan más ensayos clínicos multicéntricos para establecer conclusiones definitivas	5,6,7

	23b	Argumenta las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	Sí. El artículo señala varias limitaciones importantes: • Pocos estudios: Solo se incluyeron cuatro ensayos clínicos. • Sesgos potenciales: Un estudio combinó probióticos con antisépticos, y otro evaluó solo a pacientes con ortodoncia. • Variabilidad: Hubo diferencias en los tiempos de seguimiento (4, 8 y 12 semanas) y en las cepas de probióticos utilizadas. Debido a estas limitaciones, los autores concluyen que los resultados deben tomarse con precaución y que se necesitan más ensayos clínicos multicéntricos para confirmar los beneficios	5,6,7
	23c	Argumenta las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	No, el estudio no argumenta explícitamente las limitaciones de sus propios procesos metodológicos de revisión. Aunque los autores declaran textualmente que "la presente revisión sistemática tuvo varias limitaciones", los puntos que enumeran a continuación se refieren exclusivamente a las deficiencias de la evidencia clínica incluida (como el bajo número de estudios, sesgos por intervenciones combinadas, diferencias en los tiempos de seguimiento o el uso de diferentes probióticos). No mencionan limitaciones sobre su propio proceso de revisión, como podrían ser la restricción de incluir únicamente artículos publicados en	

			inglés o el número de bases de datos consultadas	
	23d	Argumenta las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones. .	Sí, el estudio argumenta estas implicaciones de la siguiente manera: • Para la práctica: Sugiere que la modulación de la microbiota mediante probióticos es una perspectiva futura prometedora para desarrollar herramientas farmacéuticas en la salud bucal. Sin embargo, advierte que actualmente se necesita evidencia real para justificar plenamente su uso clínico en el tratamiento de la halitosis. • Para futuras investigaciones: Argumenta explícitamente que es indispensable realizar más ensayos clínicos multicéntricos, con un poder estadístico suficiente y utilizando herramientas analíticas de alto rendimiento, para poder establecer conclusiones definitivas. • Para las políticas: No hace recomendaciones directas sobre políticas, aunque sí enmarca la halitosis en general como un problema de salud pública debido al rechazo social que conlleva	
OTRA INFORMACIÓN				
Registro y Protocolo	24a	Proporciona la información	Sí, el estudio proporciona la información del registro. La revisión sistemática fue registrada	1

		del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	en la plataforma INPLASY con el número de registro INPLASY202190009 (también referenciado como identificador INPLASY20211900) y proporciona su respectivo enlace DOI	
	24b	Indica dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	El protocolo de la revisión sistemática fue debidamente registrado y se puede acceder a él a través de la plataforma INPLASY. Los autores proporcionaron el siguiente enlace (DOI) para acceder al registro: https://doi.org/10.37766/inplasy2021.9.0009 . Asimismo, el protocolo puede localizarse utilizando los números de identificador INPLASY20211900 o INPLASY202190009.	
	24c	Describe y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	De acuerdo con los documentos proporcionados, el artículo no describe ni menciona que se hayan realizado enmiendas o modificaciones a la información establecida originalmente en el registro o en el protocolo de la revisión sistemática.	
Financiación	25	Describe las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores	De acuerdo con las fuentes proporcionadas, el artículo no menciona de manera explícita ninguna fuente de apoyo financiero o no financiero (es decir, no incluye una sección de financiamiento o becas).	8

		s o patrocinador es en la revisión.		
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	Los autores declararon que la investigación se llevó a cabo en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un posible conflicto de intereses.	8
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	Sí. El artículo incluye una sección de "Declaración de Disponibilidad de Datos" (Data Availability Statement) donde especifica que las contribuciones originales presentadas en el estudio (lo que incluye los datos extraídos y los utilizados para el análisis) están incluidas en el propio artículo y en su Material Suplementario	8

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

II.3 Proyecto de investigación en estomatología

TÍTULO

Evaluación del efecto de probióticos en el tratamiento de la halitosis de origen intraoral en un Centro Dental Docente, 2026.

RESUMEN

Antecedentes: La halitosis, condición caracterizada por la emisión de gases bucales desagradables, afecta aproximadamente a uno de cada tres individuos a nivel global. Su origen es predominantemente intraoral y se explica por el metabolismo de bacterias anaerobias que liberan compuestos volátiles sulfurados. Más allá de su dimensión clínica, se asocia a un deterioro de la calidad de vida, con repercusiones en la autoestima y la esfera psicosocial. El tratamiento convencional, basado en métodos mecánicos y colutorios antisépticos como la clorhexidina, presenta limitaciones relevantes, entre ellas efectos adversos, alteración de la microbiota oral y evidencia de baja certeza sobre su eficacia sostenida. En este contexto, los probióticos orales se sugieren como una alternativa para el manejo fisiológico y seguro de esta condición.

Objetivo: Evaluar el efecto de probióticos orales en el tratamiento de la halitosis de origen intraoral en un Centro Dental Docente.

Materiales y métodos: Se llevará a cabo un ensayo clínico aleatorizado doble ciego con asignación 1:1 a grupo probiótico (*S. salivarius* K12, 1×10^9 UFC/comprimido, dos veces al día durante 30 días) o placebo. Previo a la aleatorización, todos los participantes recibirán un pretratamiento estandarizado de 7 días con raspado

lingual y enjuague con clorhexidina al 0,12%. Las variables puntuación en la prueba organoléptica (escala 0–5) y niveles de compuestos volátiles sulfurados medidos con cromatografía de gases al inicio y a los 7, 30 y 90 días. El análisis estadístico incluirá modelos lineales mixtos con nivel de significación $p < 0,05$.

PALABRAS CLAVES:

Probióticos; Halitosis, Compuestos volátiles orgánicos

INTRODUCCIÓN

La halitosis o mal aliento, es una condición que se caracteriza por la emisión de gases bucales que son definidos como desagradables, afectando tanto a quien la padece como a quienes lo rodean (1).

Su origen es predominantemente bucal en más del noventa por ciento de los casos, y se explica principalmente por el metabolismo de bacterias anaerobias que descomponen proteínas en aminoácidos y liberan compuestos volátiles sulfurados, los cuales son los principales responsables del mal olor (1)(2).

Más allá de su dimensión microbiológica, la halitosis trasciende lo estrictamente clínico al asociarse de forma consistente con un deterioro significativo de la calidad de vida relacionada con la salud bucal. Este impacto social se acompaña de una marcada repercusión psicológica: descenso de la autoestima, inseguridad en situaciones públicas y mayor prevalencia de ansiedad social entre quienes refieren halitosis, incluso cuando la intensidad no siempre se confirma clínicamente (3).

La magnitud de estas consecuencias cobra especial relevancia al considerar la alta frecuencia con que esta condición se presenta en la población. Silva y col. (2017), en una revisión que agrupó 13 investigaciones con 384 830 adolescentes y adultos, estimaron una prevalencia global combinada del 31.8%, lo que equivale a aproximadamente uno de cada tres individuos con mal aliento (4).

El abordaje convencional para el manejo de la halitosis, avalado por guías y consensos internacionales, se fundamenta en la reducción de la carga bacteriana y sus sustratos mediante métodos mecánicos y químicos. En el plano mecánico, las directrices recomiendan instrucciones de higiene oral que incluyen el cepillado dental y la limpieza del dorso de la lengua, con el fin de desorganizar el biofilm y remover los restos alimentarios. A nivel periodontal, el desbridamiento constituye el tratamiento de elección. Cuando la higiene mecánica resulta insuficiente, se indica el uso complementario de colutorios antisépticos; los consensos respaldan formulaciones que contienen clorhexidina (CHX), cloruro de cetilpiridinio (CPC) y sales de zinc (Zn) (2)(5).

A pesar de representar el estándar de cuidado, estos enfoques presentan limitaciones significativas que comprometen el éxito a largo plazo en un número considerable de pacientes.

En primer lugar, el uso continuo de colutorios con clorhexidina se asocia a efectos adversos relevantes, entre ellos pigmentación dental y de la mucosa oral, disgeusia, sensación de ardor, lesiones mucosas y xerostomía. Adicionalmente, al tratarse de agentes bactericidas de amplio espectro, alteran la viabilidad de toda la microbiota oral sin discriminar entre microorganismos patógenos y comensales, lo que compromete el equilibrio del ecosistema bucal (2)(5).

En segundo lugar, los métodos mecánicos como el raspado lingual han demostrado beneficios limitados y de corta duración. Su eficacia depende de un mantenimiento

riguroso, constancia por parte del paciente, y una técnica excesivamente agresiva puede ocasionar microhemorragias y trauma tisular, resultados contraproducentes para el tejido lingual (2)(5).

En tercer lugar, revisiones sistemáticas reportan que la certeza de la evidencia sobre la eficacia sostenida de estos tratamientos,, tanto mecánicos como químicos, es baja o muy baja, lo que indica que, aun siguiendo los regímenes establecidos, no todos los pacientes logran una remisión duradera de la halitosis (2)(5).

Las limitaciones descritas evidencian que el modelo tradicional orientado a la erradicación microbiana mediante trauma mecánico o agentes químicos agresivos resulta insuficiente e inadecuado para un uso crónico. Esta realidad justifica la búsqueda de alternativas o coadyuvantes más fisiológicos, con un perfil de seguridad y tolerancia superior a largo plazo. En este contexto, los enfoques orientados a modular y reequilibrar el ecosistema oral de forma natural, como el uso de probióticos, representan una vía prometedora para el manejo sostenido y seguro de la halitosis (5).

En los últimos años, el uso de probióticos ha emergido como una terapia biológica prometedora para el manejo de la halitosis intraoral. Diversos ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) y metaanálisis han evaluado la eficacia de cepas específicas, destacando principalmente *Streptococcus salivarius* (cepas K12 y M18), *Weissella cibaria* (cepa CMU) y diversas especies de *Lactobacillus*, entre ellas *L. reuteri* y *L. salivarius* (6).

La base científica disponible demuestra que los probióticos ejercen un efecto beneficioso sobre la halitosis, aunque con matices relevantes. Las revisiones sistemáticas y metaanálisis reportan reducciones estadísticamente significativas en los niveles de compuestos volátiles de azufre (CVS) y en las puntuaciones de las pruebas organolépticas (OLT) en comparación con placebo a corto plazo (7).

Sin embargo, la interpretación de estos resultados se ve limitada por la considerable heterogeneidad entre estudios, derivada de la variabilidad en las cepas empleadas, las dosis administradas, la duración de los tratamientos, que oscila entre 14 días y 8 semanas, y los vehículos de administración utilizados, que incluyen comprimidos, pastillas de disolución oral, chicles y polvos (7)(8).

A estas limitaciones se suma la calidad metodológica de la evidencia disponible. Gran parte de la literatura está restringida por tamaños muestrales reducidos, períodos de seguimiento insuficientes para evaluar la persistencia del efecto y un riesgo de sesgo alto o incierto, lo que lleva a los autores de los metaanálisis más recientes a calificar la evidencia como prometedora pero aún insuficiente para establecer recomendaciones clínicas definitivas (7)(8).

A pesar de los avances señalados, persisten vacíos significativos en la literatura que el presente estudio se propone atender. El primero concierne a la ausencia de protocolos estandarizados de pretratamiento. Numerosos ensayos previos han administrado probióticos sin desorganizar previamente el biofilm existente, lo que

compromete la colonización efectiva de las cepas beneficiosas. De acuerdo con el principio de exclusión competitiva, resulta fundamental aplicar un pretratamiento, mediante limpieza mecánica lingual y/o desinfección química con clorhexidina, que reduzca la carga de patógenos antes de la introducción de los probióticos, facilitando así su implantación en los nichos ecológicos disponibles (9).

El segundo vacío se refiere a la escasa representación de poblaciones latinoamericanas en la literatura clínica. Las revisiones sistemáticas disponibles muestran que la gran mayoría de los estudios se han realizado en poblaciones de Asia, Europa y Oceanía, lo que limita la aplicabilidad de sus hallazgos a contextos diferentes. La inclusión de una muestra latinoamericana en el presente ensayo responde al llamado de diversos autores a realizar estudios multicéntricos e internacionales que amplíen la representatividad de la evidencia (10).

El tercer vacío remite al contexto en que se llevan a cabo los ensayos. La mayoría de las investigaciones carecen del control metodológico y el abordaje multidisciplinario que caracteriza a los entornos académicos. La realización del presente estudio en un centro dental universitario ofrece un marco idóneo para estandarizar el diagnóstico, el pretratamiento y el seguimiento clínico a largo plazo, superando así las debilidades metodológicas identificadas en la literatura previa (8)(10).

A pesar de la elevada prevalencia de halitosis intraoral en la población atendida en centros dentales docentes, y de la evidencia emergente sobre el potencial beneficio

de los probióticos orales en su manejo, no se dispone en la actualidad de un protocolo estandarizado de pretratamiento ni de datos en población latinoamericana que permitan evaluar su eficacia y seguridad como terapia coadyuvante en este contexto clínico. En consecuencia, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Será que el uso de probióticos orales en el tratamiento de la halitosis de origen intraoral reduce el nivel de los compuestos volátiles de azufre y la puntuación en la prueba organoléptica?

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar el efecto de probióticos orales en el tratamiento de la halitosis de origen intraoral en un Centro Dental Docente.

Objetivos específicos

1. Comparar el nivel de compuesto volátiles en pacientes con y sin uso de probióticos según el momento de medición.
2. Comparar la puntuación de prueba organoléptica en pacientes con y sin uso de probióticos según el momento de medición.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se llevará a cabo un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego.

Población

El estudio se realizará en la Clínica Dental Universitaria (servicio de Periodoncia e Implantología Oral), reclutando pacientes con motivo de consulta halitosis, durante el año 2025-2026.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Se incluirán sujetos que cumplan todos los siguientes criterios:

- Adultos de ≥ 18 años.
- Pacientes sistémicamente sanos o con enfermedades sistémicas controladas.
- Pacientes con diagnóstico de halitosis genuina de origen intraoral.
- Pacientes con puntuación en el test organoléptico (OLT) ≥ 2 en escala de 0–5 y niveles de compuestos sulfurados volátiles (VSC) ≥ 112 ppb H_2S , ≥ 26 ppb CH_3SH , ≥ 8 ppb DMS evaluados con cromatografía de gases
- Ausencia de caries dental cavitadas, abscesos, ni restauraciones defectuosas que puedan explicar la halitosis.

- Ausencia de tratamiento antibiótico o antisépticos orales de amplio espectro en los 3 meses previos.
- No fumadores ni consumidores diarios de tabaco o vapeo.

Criterios de exclusión

Se excluirán pacientes con:

- Halitosis pseudohalitosis o halitofobia según los criterios de ISBOR y las guías de halitosis.
- Evidencia clínica o anamnésica de halitosis extraoral (sinusitis crónica, infecciones respiratorias bajas, hepatopatías, nefropatías avanzadas, diabetes descompensada, etc.).
- Tratamiento con probióticos orales o sistémicos en los 3 meses previos.
- Embarazo o lactancia.
- Alergia conocida a lactosa, proteínas lácteas o excipientes presentes en los comprimidos/lozenge.
- Portadores de aparatos de ortodoncia fija o prótesis removibles que no se vayan a retirar durante el estudio.

Técnicas y procedimientos.

El estudio se realizará en el servicio de Periodoncia e Implantología Oral del Centro Dental Docente de la Universidad Peruana Cayetano Heredia durante el período 2026–2027.

El reclutamiento de participantes se llevará a cabo mediante tres vías complementarias:

1. Demanda espontánea de pacientes que acudan al servicio con motivo de consulta principal de halitosis.
2. Referencia interna desde los servicios de Odontología General, Operatoria, Rehabilitación Oral y Ortodoncia quienes dentro de su anamnesis registren que el paciente refiere la presencia de halitosis.
3. Convocatoria institucional activa a través de carteles informativos y canales digitales del Centro Dental Docente

Todos los pacientes identificados por cualquiera de estas vías serán sometidos a una evaluación secuencial de elegibilidad que incluye la historia médica y odontológica, la exploración intraoral completa, la clasificación de la halitosis y la confirmación objetiva mediante prueba organoléptica y cromatografía de gases portátil.

Se propone el siguiente flujo secuencial antes de la aleatorización:

Paso 1. Contacto inicial y consentimiento para el tamizaje: El paciente recibe información general del estudio y firma el consentimiento informado antes de iniciar cualquier evaluación. Se aclara que el consentimiento para el tamizaje no implica necesariamente su inclusión en el ensayo.

Paso 2. Evaluación de criterios de elegibilidad: El investigador principal aplica la historia médica y odontológica, la exploración intraoral completa y la clasificación de la halitosis según el consenso internacional, con el objetivo de confirmar el diagnóstico de halitosis genuina de origen intraoral y descartar causas extraorales.

Paso 3. Medición objetiva de elegibilidad: Solo en pacientes que superen el paso 2 se realizarán las mediciones con OralChroma™ CHM-2 y la prueba organoléptica (OLT) para confirmar que cumplen los umbrales objetivos definidos en los criterios de inclusión ($OLT \geq 2$; $H_2S \geq 112$ ppb, $CH_3SH \geq 26$ ppb, $DMS \geq 8$ ppb).

Paso 4. Confirmación de elegibilidad y aleatorización: Los pacientes que cumplan todos los criterios en los pasos 1, 2 y 3 serán incluidos formalmente en el estudio e ingresarán al pretratamiento estandarizado de 7 días, al término del cual se realizará la aleatorización.

Evaluación inicial

En la visita 1 se realizará:

- Historia médica y odontológica detallada, con énfasis en hábitos, dieta, fármacos y antecedentes de halitosis.
- Exploración intraoral completa para descartar lesiones cariosas, infecciones endodónticas, periodontitis y otras causas orales de mal olor.
- Clasificación de halitosis (genuina/pseudo/halitofobia) y origen (intraoral/extraoral) según el consenso de manejo de halitosis y las guías de práctica clínica 2026.

Todas las mediciones de halitosis se realizarán por la mañana (8:00–10:00 h) bajo las siguientes condiciones estandarizadas:

- 24 h antes: evitar alimentos olorosos (ajo, cebolla, especias intensas) y alcohol.
- 12 h antes: no usar enjuagues antisépticos ni chicles.
- 2 h antes: no comer, beber (excepto agua), fumar, mascar chicle ni realizar higiene oral.

Test organoléptico (OLT)

El OLT será realizado por un único examinador calibrado, utilizando una escala de 0 a 5 (0: sin olor, 5: olor extremadamente fétido) descrita por Rosenberg/Greenman.

El paciente mantendrá la boca cerrada 1 minuto y luego exhalará lentamente por la boca a 10 cm de la nariz del examinador, registrándose la puntuación de olor global.

La calibración intra e interexaminador se realizará previamente en al menos 10 sujetos hasta lograr un índice kappa $\geq 0,8$, siguiendo la metodología de He et al [9].

Medición de compuestos sulfurados volátiles (VSC)

Los VSC se medirán con un cromatógrafo portátil modelo Oralchroma versión 2 de Corporación Fukushima siguiendo los protocolos utilizados en ensayos previos con probióticos.

Se tomarán tres lecturas consecutivas del aire bucal y se registrará el promedio como valor de VSC total

Índice de saburra lingual y parámetros periodontales.

Se evaluará:

- Área (Ta, 0–3) y espesor (Tt, 0–2) de la saburra lingual por inspección visual, calculando el Tongue Coating Score ($TCS = Ta \times Tt$).
- Índice de placa (PI), profundidad de sondaje (PD), índice de sangrado (SS) y porcentaje de sitios con sangrado al sondaje.

Pretratamiento estandarizado

Antes de la aleatorización se aplicará un protocolo de reducción de carga bacteriana bucal

El pretratamiento incluirá:

- Instrucción y motivación en higiene oral, con énfasis en cepillado dental y limpieza interdental.

- Raspado mecánico de dorso lingual con raspador específico, realizado y supervisado en clínica, e indicado como auto-cuidado diario durante 7 días.
- Enjuague con clorhexidina 0,12% (idealmente combinada con zinc) 15 ml, 2 veces/día durante 7 días, inmediatamente después del cepillado, evitando comer o beber durante 30 minutos, según recomendaciones de las guías y ensayos previos.

Aleatorización y enmascaramiento

Los participantes elegibles serán asignados aleatoriamente en proporción 1:1 a grupo probiótico o placebo, mediante una secuencia generada por ordenador y ocultada en sobres opacos y numerados consecutivamente o mediante envases codificados por el fabricante.

Tanto los participantes como el examinador y el analista de datos desconocerán la asignación de grupo (doble ciego), y el probiótico y el placebo tendrán igual aspecto, sabor y envasado.

Intervención

Grupo probiótico

Los sujetos del grupo de intervención recibirán comprimidos que contengan *Streptococcus salivarius* K12 a una dosis de 1×10^9 UFC por unidad, formulados para disolverse lentamente en la cavidad oral.

Se indicará el uso de 1 comprimido dos veces al día (mañana y noche), inmediatamente después del cepillado, durante 30 días consecutivos, evitando comer, beber u otras medidas de higiene oral durante al menos 1 hora tras la toma.

Grupo placebo

El grupo control recibirá comprimidos idénticos en apariencia, sabor y excipientes, pero sin el microorganismo probiótico, siguiendo la misma pauta de administración.

Recomendaciones durante la intervención

En ambos grupos:

- Se mantendrá el mismo régimen de higiene oral habitual (sin introducir nuevos colutorios antisépticos ni otros probióticos).
- Se prohibirá el uso de productos comerciales específicos para halitosis distintos de los proporcionados por el estudio.
- Se registrará la adherencia mediante recuento de comprimidos devueltos y diario de toma auto-reportado.

Control

Se realizarán controles a los 7, 30 y 90 días.

En estos controles se registrará la siguiente información:

Variable primaria

- Puntuación de Organoléptica
- Puntuación de Compuestos Sulfurados Volátiles.

Variables secundarias

- Tongue Coating Score (TCS=Ta×Tt).
- Índice de placa (PI)
- Profundidad de sondaje (PD)
- Índice de sangrado (SS)
- Porcentaje de sitios con sangrado al sondaje

Cuadro de operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Subdimensiones	Indicadores	Tipo de variable	Escala de medición	Valor o categoría
Probiótico	Microorganismos vivos que confieren beneficios a la salud del huésped modulando la microbiota	Producto complementario para el tratamiento de la halitosis			Uso de probiótico	Independiente ; Cualitativa; Nominal	Dicotómica	Si usa probiótico / No usa probiótico
Halitosis	Medición de Halitosis mediante cuantificación de gases sulfurados	Concentración de compuestos sulfurados volátiles medida en ppm	Prueba de gases sulfurados	Sulfuro de hidrógeno	Valores registrados por Oralchroma	Cuantitativa;	Razón	ppm
				Metil mercaptano	Valores registrados por Oralchroma	Cuantitativa	Razón	ppm
				Sulfuro de dimetilo	Valores registrados por	Cuantitativa	Razón	ppm

					Oralchroma			
	Medición de Halitosis mediante percepción clínica de los gases sulfurosos	Medición de halitosis mediante percepción olfatoria de juez con y sin probióticos	Prueba organoléptica		Índice organoléptico según Concecao	Cualitativa	Ordinal	0 = sin olor, 1 = dudoso, 2 = leve, 3 = moderado, 4 = fuerte, 5 = extremadamente fuerte.
Tiempo	Intervalo cronológico continuo entre mediciones del estudio expresado en semanas	Momento de medición con respecto al uso del probiótico			Momentos de medición	Independiente, cualitativa ; nominal	Ordinal	- T0: basal (antes de iniciar tratamiento). -T1: 7 días después del uso de probiótico -T2: 30 días después del uso de probiótico -T3: 90 días después del uso de probiótico

Análisis estadístico

Se evaluará la normalidad de las variables mediante pruebas de Shapiro–Wilk y se describirán como media $\pm$ DE o mediana (RIQ) según proceda.

Las comparaciones entre grupos se realizarán con t de Student o Mann–Whitney para datos independientes, y las comparaciones longitudinales con ANOVA de medidas repetidas o modelos lineales mixtos, según la estructura de los datos.

El nivel de significación se fijará en $p < 0,05$ y se ajustará por comparaciones múltiples cuando corresponda.

Consideraciones éticas

El estudio será conducido conforme a la Declaración de Helsinki y se llevará a cabo una vez obtenida la aprobación del Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Asimismo, se gestionarán las autorizaciones correspondientes con los directores de las instituciones educativas participantes.

Todos los participantes firmarán un consentimiento informado escrito tras recibir información oral y escrita sobre objetivos, procedimientos, riesgos y beneficios potenciales del estudio. El ensayo será registrado en el Registro Peruano de Ensayos Clínicos (REPEC), gestionado por el Instituto Nacional de Salud.

La información recolectada será tratada de forma confidencial, identificando a los participantes mediante códigos en lugar de nombres. En caso de publicarse los resultados, no se incluirá ningún dato que permita su identificación personal. Los registros permanecerán bajo resguardo seguro y no serán accesibles a terceros ajenos al estudio sin la debida autorización. Los datos recopilados se conservarán de manera segura y podrán ser utilizados en futuras investigaciones, siempre con el objetivo de profundizar en el conocimiento del impacto de las condiciones orales sobre la calidad de vida relacionada con la salud oral, y previa autorización del Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia

III. CONCLUSIONES

El presente portafolio integra tres módulos que, en conjunto, abordan la halitosis de origen intraoral desde una perspectiva académica y crítica, respondiendo a una necesidad clínica relevante y aún insuficientemente atendida.

En el primer módulo, se diseñó el sílabo de un curso de educación continua teórico-práctico-clínico denominado "Diagnóstico clínico de la halitosis", el cual estructura de forma progresiva los fundamentos microbiológicos y fisiopatológicos del mal aliento, los métodos de evaluación organoléptica e instrumental, y el diagnóstico diferencial entre halitosis genuina, pseudohalitosis y halitofobia. Este módulo contribuye a cubrir un vacío formativo en la educación estomatológica de posgrado, dotando al profesional de competencias diagnósticas basadas en evidencia científica.

En el segundo módulo, el análisis crítico del artículo de López-Valverde et al. (2022), mediante las herramientas PRISMA y CASPE, permitió evaluar la calidad metodológica de la evidencia disponible sobre el uso de probióticos en el tratamiento de la halitosis. Si bien el metaanálisis no alcanzó significancia estadística ($p=0.53$), el análisis reveló que esta limitación responde principalmente a la escasez de ensayos clínicos disponibles, la heterogeneidad en las cepas empleadas, los protocolos de intervención y las herramientas de medición utilizadas. La evidencia actual, aunque prometedora, sigue siendo insuficiente para establecer recomendaciones clínicas definitivas.

En el tercer módulo, se propone un ensayo clínico aleatorizado doble ciego para evaluar el efecto de *Streptococcus salivarius* K12 en el tratamiento de la halitosis

de origen intraoral en un Centro Dental Docente. El diseño incorpora un pretratamiento estandarizado previo a la administración del probiótico, mediciones objetivas mediante cromatografía de gases y prueba organoléptica, y un seguimiento a los 7, 30 y 90 días. Este protocolo responde a los vacíos identificados en la literatura: ausencia de estandarización del pretratamiento, escasa representación de poblaciones latinoamericanas y necesidad de entornos académicos controlados para la producción de evidencia de mayor calidad.

En conjunto, el portafolio demuestra que la halitosis constituye un problema de salud pública con impacto psicosocial significativo, cuyo abordaje requiere tanto una formación clínica especializada como el desarrollo de nueva evidencia científica. Los probióticos orales representan una alternativa terapéutica con fundamento biológico sólido y un perfil de seguridad superior al tratamiento convencional, cuya eficacia clínica deberá ser confirmada mediante ensayos multicéntricos con mayor poder estadístico.

IV. REFERENCIAS BIBLOGRÁFICAS

1. Madhushankari GS, Yamunadevi A, Selvamani M, Mohan Kumar KP, Basandi PS. Halitosis – an overview: Part I – classification, etiology, and pathophysiology of halitosis. *J Pharm Bioallied Sci* [Internet]. 2015 Aug;7(Suppl 2):S339–S343. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/0975-7406.163441>.
2. Seemann R, Conceicao MD, Filippi A, Greenman J, Lenton P, Nachnani S, et al. Halitosis management by the general dental practitioner—results of an international consensus workshop. *J Breath Res* [Internet]. 2014 Mar;8(1):017101. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1088/1752-7155/8/1/017101>.
3. Schertel Cassiano L, Abdullahi F, Leite FRM, López R, Peres MA, Nascimento GG. The association between halitosis and oral-health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2021 Nov;48(11):1458–1469. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jcpe.13530>.
4. Silva MF, Leite FRM, Ferreira LB, Pola NM, Scannapieco FA, Demarco FF, et al. Estimated prevalence of halitosis: a systematic review and meta-regression analysis. *Clin Oral Investig* [Internet]. 2018 Jan;22(1):47–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-017-2164-5>.
5. Kumbargere Nagraj S, Eachempati P, Uma E, Singh VP, Ismail NM, Varghese E. Interventions for managing halitosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 Dec 11;12(12):CD012213. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012213.pub2>.

6. Benic GZ, Farella M, Morgan XC, Viswam J, Heng NC, Cannon RD, et al. Oral probiotics reduce halitosis in patients wearing orthodontic braces: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *J Breath Res* [Internet]. 2019 May 31;13(3):036010. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1088/1752-7163/ab1c81>.
7. López-Valverde N, López-Valverde A, Macedo de Sousa B, Rodríguez C, Suárez A, Aragonese JM. Role of probiotics in halitosis of oral origin: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical studies. *Front Nutr* [Internet]. 2022 Jan 21;8:787908. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2021.787908>.frontiersin+1
8. Passadakis G, Neophytou C, Davidopoulou S, Papadimitriou K. Effectiveness of probiotics in managing oral halitosis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Int Soc Prev Community Dent* [Internet]. 2025 Jul;15(4):301–312. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/jispcd.jispcd_19_25.
9. He L, Yang H, Chen Z, Ouyang X. The effect of *Streptococcus salivarius* K12 on halitosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Probiotics Antimicrob Proteins* [Internet]. 2020 Dec;12(4):1321–1329. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12602-020-09646-7>.
10. Yang Y, Ge J, Chen Y, Liu H. Efficacy and safety of probiotic therapy for halitosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Breath Res* [Internet]. 2025 Dec 23;20(1):016004. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1088/1752-7163/ae23f0>.

V. ANEXOS

V.1. Consentimiento informado para participar en un estudio de investigación

Versión: 2.0 — **Fecha:** Junio 2026

Institución: Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH)

Investigador principal: Juan Francisco Ceccarelli Calle

Título del estudio: Efecto de *Streptococcus salivarius* K12 en el tratamiento de la halitosis de origen intraoral en un Centro Dental Docente: ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, 2026

Número de registro REPEC:

Número de aprobación del Comité de Ética UPCH:

INVITACIÓN A PARTICIPAR

Se le invita a participar en un estudio de investigación clínica que busca evaluar si el uso de un probiótico oral específico — una bacteria beneficiosa llamada *Streptococcus salivarius* K12 — ayuda a reducir el mal aliento de origen bucal como complemento a la terapia convencional en pacientes atendidos en un Centro Dental Docente.

El estudio es un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego controlado con placebo, en el que se comparará el probiótico con un comprimido idéntico que no contiene el microorganismo activo (placebo), administrados durante 30 días, con controles de seguimiento a los 7, 30 y 90 días.

Lea este documento con calma y sin presión. Puede tomar el tiempo que necesite, llevar una copia a su casa para revisarla con su familia, y hacer todas las preguntas que considere necesarias antes de decidir. Su participación es completamente voluntaria.

¿POR QUÉ SE LE INVITA?

Se le invita porque cumple con los criterios de selección del estudio, que incluyen ser mayor de 18 años, presentar mal aliento de origen bucal confirmado mediante

evaluación clínica objetiva, y reunir determinadas condiciones clínicas establecidas en el protocolo.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO

El objetivo principal es evaluar si el probiótico oral *Streptococcus salivarius* K12 reduce el nivel de mal aliento medido de dos formas: mediante una prueba olfatoria realizada por un evaluador entrenado, y mediante un análisis instrumental de los gases del aliento con un dispositivo de cromatografía portátil. También se evaluará si el efecto, de existir, se mantiene en el tiempo una vez finalizado el tratamiento.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS DISPONIBLES

Antes de decidir participar, es importante que sepa que existen tratamientos convencionales para el mal aliento de origen bucal disponibles fuera de este estudio, entre ellos instrucciones de higiene oral intensificada, raspado mecánico de la lengua, enjuagues antisépticos y tratamiento periodontal cuando corresponde. Puede acceder a estas opciones en el mismo servicio de Periodoncia e Implantología Oral independientemente de su participación en este estudio. Su atención clínica habitual no se verá afectada si decide no participar o si decide retirarse.

FASES Y PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Su participación se organizará en cuatro fases:

Fase 1 — Evaluación de elegibilidad (visita 1, duración aproximada: 2 horas)

Se revisará su historia médica y odontológica, incluyendo hábitos, dieta, medicamentos y antecedentes relacionados con el mal aliento. Se realizará un examen clínico completo de su boca para descartar otras causas del problema, como caries, infecciones dentales o enfermedad de las encías.

Se medirá su nivel de mal aliento mediante una prueba olfatoria realizada por un evaluador entrenado y mediante un dispositivo portátil de análisis de gases del aliento.

Estas mediciones deben realizarse entre las 8:00 y las 10:00 de la mañana, por lo que deberá seguir las siguientes instrucciones:

- Las 24 horas previas: evitar alimentos de olor intenso como ajo, cebolla o especias, y abstener de bebidas alcohólicas.
- Las 12 horas previas: no usar enjuagues antisépticos ni masticar chicle.
- Las 2 horas previas: no comer, beber (excepto agua), fumar, masticar chicle ni realizar higiene oral.

Si cumple todos los criterios, se le informará e invitará a pasar a la siguiente fase.

Fase 2 — Pretratamiento estandarizado (7 días previos a la aleatorización)

Antes de ser asignado al azar a uno de los dos grupos del estudio, todos los participantes recibirán durante 7 días un protocolo de preparación de la boca que incluye instrucciones detalladas de higiene oral, raspado mecánico del dorso de la lengua con un raspador específico (realizado en clínica y luego indicado como autocuidado diario), y enjuague con clorhexidina al 0.12% dos veces al día durante 7 días.

Este pretratamiento busca reducir las bacterias causantes del mal aliento antes de iniciar el producto del estudio, lo que favorece su efectividad. Al término de estos 7 días se realizará una nueva medición de su aliento antes de proceder a la asignación de grupo.

Fase 3 — Intervención (30 días)

Mediante un proceso completamente aleatorio, similar a lanzar una moneda al aire pero realizado por un programa de computadora, usted será asignado a uno de dos grupos:

- **Grupo probiótico:** recibirá comprimidos que contienen la bacteria beneficiosa *Streptococcus salivarius* K12 (1,000 millones de unidades por comprimido), formulados para disolverse lentamente en la boca.
- **Grupo placebo:** recibirá comprimidos de apariencia, sabor y tamaño idénticos, pero que no contienen la bacteria activa.

En ambos casos, tomará 1 comprimido dos veces al día, en la mañana y por la noche, inmediatamente después del cepillado, evitando comer, beber o realizar cualquier higiene oral durante al menos una hora tras la toma, durante 30 días consecutivos.

¿Qué significa doble ciego?

Ni usted ni el evaluador clínico ni el investigador que analiza los datos sabrán a qué grupo pertenece durante el estudio. Esto se hace para evitar que las expectativas influyan en los resultados. Solo el responsable de la aleatorización tendrá acceso a esta información, que estará guardada de forma segura. Al finalizar el estudio, se le informará del grupo al que perteneció.

¿Qué ocurre si hay una emergencia?

Si durante el estudio usted presenta alguna reacción que requiera que el médico conozca el producto que está tomando, existe un procedimiento de desenmascamiento de emergencia. El investigador principal podrá acceder a esta información en cualquier momento que sea clínicamente necesario. En ese caso, su seguridad tendrá prioridad absoluta sobre el mantenimiento del ciego.

Fase 4 — Seguimiento post-intervención (días 7, 30 y 90 desde el inicio de la intervención)

Se realizarán visitas de control en las que se repetirán las mediciones de mal aliento. Es importante que sepa que la visita del día 90 se realiza 60 días después de haber terminado los comprimidos, y tiene como objetivo evaluar si el efecto del tratamiento, de existir, se mantiene en el tiempo. Durante este período posterior a la intervención deberá mantener sus hábitos habituales de higiene oral sin introducir nuevos colutorios antisépticos ni otros productos específicos para el mal aliento.

RIESGOS, MOLESTIAS Y COMPENSACIÓN POR DAÑO

Este estudio es considerado de riesgo mínimo. Sin embargo, podrían presentarse las siguientes molestias o eventos adversos:

Relacionados con el pretratamiento:

- Incomodidad o leve dolor durante el raspado lingual, y posibilidad de irritación o microtrauma en el dorso de la lengua si la técnica es excesivamente agresiva.
- Efectos asociados al enjuague con clorhexidina al 0.12%: alteración temporal del gusto, sensación de ardor en mucosas, pigmentación temporal de dientes o encías y sensación de sequedad bucal. Estos efectos son reversibles al suspender el enjuague.

Relacionados con los comprimidos del estudio:

- Posible intolerancia digestiva leve, como sensación de distensión, náuseas o alteración del tránsito intestinal en las primeras horas tras la toma, dado el contenido de bacterias vivas o excipientes.
- Posible reacción alérgica a componentes de los comprimidos, en especial lactosa o proteínas lácteas. Por ello, las alergias conocidas a estos componentes son un criterio de exclusión que habrá sido evaluado antes de su inclusión.
- En personas con el sistema inmunológico muy comprometido, el uso de probióticos vivos podría representar un riesgo infeccioso. Por ello, los pacientes inmunocomprometidos han sido excluidos del estudio.

Relacionados con la pérdida de confidencialidad:

- Existe un riesgo mínimo de filtración de información personal, ante el cual se aplicarán medidas de seguridad de datos estrictas descritas en la sección de Confidencialidad.

Compensación por daño relacionado con la investigación

Si usted sufriera algún daño físico directamente relacionado con los procedimientos del estudio, tiene derecho a recibir atención médica y odontológica adecuada sin costo para usted.

La institución garantiza el acceso a tratamiento para cualquier lesión o complicación atribuible directamente a la participación en el estudio. Si desea información sobre los mecanismos específicos de cobertura disponibles, puede solicitarla al investigador principal o al Comité Institucional de Ética de la UPCH antes de firmar este documento.

BENEFICIOS

Es posible que usted experimente una mejoría del mal aliento como resultado de participar, aunque esto no puede garantizarse, ya que podría ser asignado al grupo placebo.

En cualquier caso, recibirá una evaluación clínica completa y un pretratamiento de higiene oral estandarizado, lo que constituye en sí mismo un beneficio clínico independiente del resultado del estudio.

Adicionalmente, al finalizar el estudio, todos los participantes serán informados del grupo al que pertenecieron y recibirán recomendaciones clínicas individualizadas para el manejo de su condición.

COSTOS E INCENTIVOS

Usted no asumirá ningún costo por participar. Los comprimidos del estudio, los dispositivos de medición, el material de higiene oral y las visitas de control serán

cubiertos íntegramente por el estudio. No recibirá pago económico por su participación.

CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS

Toda la información recolectada será tratada con estricta confidencialidad. Sus datos serán identificados únicamente mediante un código alfanumérico y nunca por su nombre o datos personales. Los registros físicos y digitales serán almacenados bajo resguardo seguro, con acceso restringido exclusivamente al equipo de investigación autorizado.

Si los resultados del estudio son publicados en revistas científicas o presentados en eventos académicos, no se incluirá ningún dato que permita su identificación personal.

En cumplimiento de la normativa peruana de protección de datos personales (Ley N° 29733), usted tiene derecho a solicitar en cualquier momento el acceso, rectificación o eliminación de sus datos personales, dentro de los límites que la normativa ética aplicable permita.

USO FUTURO DE LA INFORMACIÓN

Los datos obtenidos, debidamente codificados, podrán conservarse y utilizarse en investigaciones futuras relacionadas con condiciones orales, microbiota bucal y calidad de vida, siempre con autorización previa del Comité Institucional de Ética de la UPCH.

Marque su preferencia:

[☐] Sí autorizo el uso futuro de mis datos codificados en investigaciones relacionadas.

[☐] No autorizo el uso futuro de mis datos en investigaciones futuras.

ACCESO A LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO

Al concluir el estudio y una vez analizados los datos, usted podrá solicitar información sobre los resultados generales de la investigación.

Si desea recibir esta información, indíquelo al investigador principal, quien le contactará cuando los resultados estén disponibles. Los resultados individuales de sus mediciones también estarán a su disposición durante sus controles clínicos.

VOLUNTARIEDAD Y DERECHO A RETIRARSE

Su participación es completamente voluntaria.

Puede negarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento y por cualquier motivo, sin necesidad de dar explicaciones y sin que esto afecte de ninguna forma su atención odontológica presente o futura en la institución.

Si decide retirarse, los datos recolectados hasta ese momento podrán seguir utilizándose de forma codificada para fines científicos, salvo que solicite expresamente su eliminación, en cuyo caso se evaluará la viabilidad de su exclusión conforme a la normativa vigente.

CONTACTO

Para preguntas sobre el estudio, procedimientos o ante cualquier molestia relacionada con su participación, comuníquese con:

Investigador principal:

Juan Francisco Ceccarelli Calle

Teléfono: 959 688 412 (atención de lunes a viernes, 8:00–18:00 h)

Correo electrónico: juan.ceccarelli.c@upch.pe

Para reportar eventos adversos fuera del horario habitual:

Sede San Isidro (Av. Salaverry 2475)

- Teléfono: **(511) 631-8700** / Anexo 5226
- Teléfono directo: **(511) 421-2525**

Sede San Martín de Porres (Av. Honorio Delgado 430)

- Teléfono: **(511) 319-0021** – Anexo 224514

Para preguntas sobre sus derechos como participante o quejas:

Comité Institucional de Ética en Investigación — UPCH

Dirección física

Av. Honorio Delgado 430, Urb. Ingeniería, San Martín de Porres, Lima – Perú

Teléfono institucional

(511) 319-0000 – Anexo 201352

Correo electrónico del Comité

orvei.ciei@oficinas-upch.pe

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

He leído, o me ha sido leída, la información contenida en este documento en un lenguaje que comprendo. He podido hacer todas las preguntas que considere necesarias y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Comprendo el propósito del estudio, las fases de participación, los riesgos y beneficios posibles, los tratamientos alternativos disponibles y mis derechos como participante. Entiendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme en cualquier momento sin consecuencias para mi atención clínica.

Acepto voluntariamente participar en este estudio de investigación.

Participante:

Nombre: _____ DNI: _____

Firma: _____ Fecha: ____ / ____ / ____

Testigo (*completar solo si el participante no puede leer o escribir*)

Certifico que el contenido de este documento fue leído y explicado al participante en mi presencia, y que este ha expresado libremente su acuerdo.

Nombre: _____ DNI: _____

Firma: _____ Relación con el participante: _____

Investigador que obtuvo el consentimiento:

Declaro que expliqué el estudio al participante, respondí sus preguntas y obtuve su consentimiento de forma libre e informada.

Nombre: Juan Francisco Ceccarelli Calle

Firma: _____ Fecha: ____ / ____ / ____

V.2.Artículo evaluado: Análisis crítico de literatura estomatológica

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al.

The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71



Role of Probiotics in Halitosis of Oral Origin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Studies

Nansi López-Valverde^{1,2}, Antonio López-Valverde^{1,2}, Bruno Macedo de Sousa³, Cinthia Rodríguez⁴, Ana Suárez^{5*} and Juan Manuel Aragonese⁶

¹ Department of Surgery, University of Salamanca, Salamanca, Spain, ² Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain, ³ Institute for Occlusion and Orofacial Pain Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal, ⁴ Department of Dentistry, Universidad Federico Henríquez y Carvajal, Santo Domingo, Dominican Republic, ⁵ Department of Preclinical Dentistry, School of Biomedical Sciences, Universidad Europea de Madrid, Madrid, Spain, ⁶ Faculty of Dentistry, Universidad Alfonso X El Sabio, Madrid, Spain

OPEN ACCESS

Edited by:

Javier Carballo,
University of Vigo, Spain

Reviewed by:

Luigi Santacroce,
University of Bari Aldo Moro, Italy
Crispin Colls,
Pontificia Universidad Javeriana,
Colombia

*Correspondence:

Ana Suárez
ana.suarez@universidadeuropea.es

Specialty section:

This article was submitted to
Nutritional Epidemiology,
a section of the journal
Frontiers in Nutrition

Received: 12 November 2021

Accepted: 30 December 2021

Published: 21 January 2022

Citation:

López-Valverde N, López-Valverde A,
Macedo de Sousa B, Rodríguez C,
Suárez A and Aragonese JM (2022)
Role of Probiotics in Halitosis of Oral
Origin: A Systematic Review and
Meta-Analysis of Randomized Clinical
Studies. *Front. Nutr.* 8:787908.
doi: 10.3389/fnut.2021.787908

Halitosis or oral malodor is a condition caused by the putrefaction of sulfur-containing amino acids. It affects 30–50% of the population and causes social rejection, reducing quality of life, and self-esteem. Probiotics, especially *Lactobacillus* species, have been proposed for the treatment of genuine halitosis, due to their ability to reduce bacterial colonization. Our objective was to evaluate their use for the treatment of oral halitosis. Applying the PRISMA statement guidelines, we searched PubMed, EMBASE, and Web of Science databases for scientific articles from the last 15 years, up to July 2021. The keywords used were "Probiotics"; "Halitosis"; "Mouth diseases"; "Oral health"; "Humans"; "Randomized Clinical Trials" according to the question, "Are probiotics effective for the reduction or elimination of oral halitosis?" Fourteen studies were identified, although only four met the inclusion criteria. We evaluated 283 participants treated with two different probiotics, with a follow-up of at least 2 weeks. Risk of bias was assessed using the Cochrane Collaboration tool. A fixed-effects meta-analysis was performed. No statistical significance was found ($p = 0.53$). Despite the limitations of this meta-analysis, we believe that some probiotics have a beneficial effect on halitosis, although more clinical trials are needed to establish real evidence on this aspect.

Systematic Review Registration: <https://doi.org/10.37766/inplasy2021.9.0009>, identifier: INPLASY20211900.

Keywords: probiotics, halitosis, oral malodor, bad breath, oral health, randomized clinical trial

INTRODUCTION

Halitosis, or bad breath, is a term referring to an unpleasant or annoying odor that emanates from the oral cavity of an individual and affects between 30 and 50% of the population (1). Its main cause is the putrefaction of sulfur-containing amino acids, with hydrogen sulfide, methylmercaptan, and dimethylsulfide being the main culprits (2). Occasional halitosis may be associated with the consumption of certain condiments or food seasonings, such as onion or garlic, or with certain pathologies such as uremia or diabetes (3, 4).

The International Society for Breath Odor Research (ISBOR) classifies halitosis according to its origin into three categories: genuine halitosis, pseudohalitosis, and halitophobia. Genuine halitosis can occur under certain pathological conditions, or in a physiological form, in which the malodor originates in the oral cavity and is not associated with a specific pathological condition or disease. This type of halitosis exhibits a bad breath odor that exceeds the socially acceptable level, produced by putrefaction processes in the oral cavity, without the existence of a specific disease or pathological condition that causes it, being its main origin, the plaque (biofilm) accumulated in the interdental spaces, the dorsoposterior region of the tongue, under the prosthesis or in the orthodontic appliances (5, 6).

Halitosis has a great psychological impact due to the social isolation it produces, being one of the conditions for which people seek dental care, after caries and periodontal disease (7, 8). However, it should be noted that people with chronic halitosis minimize contact with their social environment, resulting in a low quality of life and decreased self-esteem, precisely because of the social difficulties in relating to others, even avoiding intimacy, leading to the search for medical help, precisely because of the social consequences that their condition entails (7, 9).

Probiotics are non-pathogenic live microorganisms, which are administered to improve microbial balance, especially in the gastrointestinal tract (10). They consist of yeasts or lactic acid bacteria, such as *Lactobacillus* species, and are regulated as dietary supplements and foods. They exert their beneficial effects through several mechanisms, such as reduction of intestinal pH, reduction of bacterial colonization and invasion of pathogenic organisms, along with modification of the host immune response (11). The most commonly used are lactic acid bacteria, specifically *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species (12). In general, they are used for the prevention and treatment of various medical conditions and to support general well-being.

In recent years, certain studies have proposed them to control plaque formation and prevent the breakdown of microbial homeostasis, acting on the maintenance and improvement of oral health (13–16). Figure 1 presents a graph demonstrating the increase in publications over the last 20 years (prepared using data from the US National Library of Medicine) (17).

The objective of this systematic review with meta-analysis was to evaluate the efficacy of probiotics in genuine halitosis of oral origin.

MATERIALS AND METHODS

Study Design

A bibliographic search was conducted following the PRISMA [Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analyses <http://www.prisma-statement.org> (accessed on 5 June, 2021)] guidelines for systematic reviews and meta-analyses INSPRAY registration number: INPLASY202190009. The review also fulfilled the PRISMA 2015 Checklist (18) (Supplementary Table 1).

Question of Interest

The PICO (population, intervention, comparison, and outcome) question was "Are probiotics effective for the reduction or elimination of oral halitosis?" with the following components: population-subjects suffering from halitosis; intervention-probiotic administration; control-subjects not receiving probiotics; outcome-reduction of halitosis.

Data Sources and Search Strategy

The PubMed, EMBASE and Web of Science (WOS) electronic databases were searched for findings published in the last 15 years until July 2021. The MeSH (Medical Subject Headings) terms used in the MEDLINE (PubMed) databases were: "Probiotics" [MeSH terms], "Halitosis" [MeSH terms], "Mouth diseases" [MeSH terms], "Oral health" [MeSH terms], "Humans" [MeSH terms], "Randomized Clinical Trials" [MeSH terms]; the Boolean operator AND was used to refine the search. The search terms used in Embase were: "Probiotics," "Halitosis," "Randomized Clinical Trials." In WOS, the search terms were: "Probiotics," "Halitosis," "Oral health," "Randomized Clinical Trials"; the Boolean operators AND-OR were used to refine the search.

Inclusion and Exclusion Criteria

The inclusion criteria for the study selection were: Articles published in English; Randomized clinical studies referring to the benefits of probiotics on oral halitosis; Follow-up for at least 2 weeks.

The exclusion criteria for the study selection were: Animal studies; *In vitro* studies; Narrative and systematic reviews; Studies on the benefits of probiotics in other types of oral pathologies; Clinical cases duplicate and informative studies, in languages other than English or with a follow-up of <2 weeks.

Data Extraction and Analysis

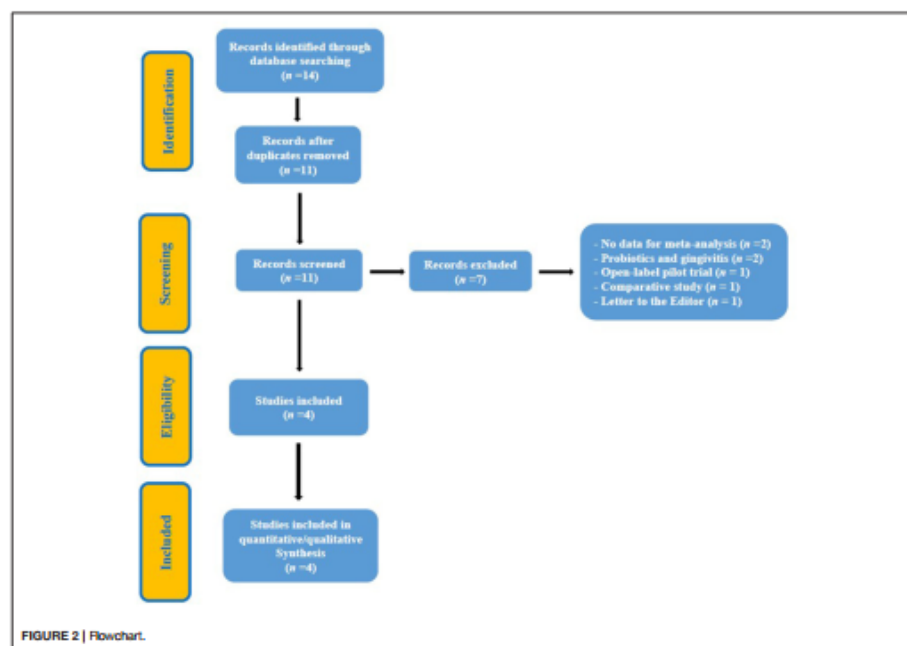
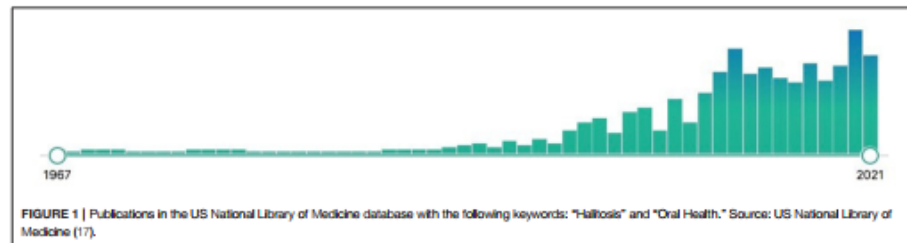
Studies that did not address the research question were eliminated, and the titles and abstracts of the selected articles were collected and entered into an Excel spreadsheet. Two reviewers (NL-V and AL-V) independently selected the titles and abstracts. Disagreements about the inclusion of studies were resolved by discussion between the two reviewers. Subsequently, the full texts of the selected studies were obtained for review and inclusion. The bibliographic references of each study were also reviewed as possible sources for identifying additional studies.

Quality and Risk of Bias Assessments

The methodological quality and risk of bias of each eligible trial were independently assessed using the Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias in randomized trials by two investigators (19). Any discrepancies were resolved through discussion with a third investigator.

Statistical Analysis

The meta-analysis was performed using RevMan software [Review Manager (RevMan) (Computer program). Version 5.4.1, The Cochrane Collaboration, 2020]. Given the homogeneity of the studies, a fixed effects model was used; the mean difference (MD) and



standard deviation (SD) were used to evaluate the continuous variable (probiotic) with a 95% confidence interval (CI).

RESULTS

Characteristics of the Studies

Until July 2021, a total of 14 studies were identified and subsequently evaluated by the reviewers. After a first screening, three duplicate studies were eliminated. A second evaluation led to the elimination of seven studies, which were considered

inappropriate because they did not clearly meet the inclusion criteria. Finally, four studies were selected that met the inclusion criteria in full (20–23) (Figure 2, Flowchart). A total of 283 participants were evaluated and the longest follow-up was 12 weeks (20, 21). Three of the studies (20–22) used *Streptococcus salivarius* (SS), strains K12 and M18, as a probiotic and one (23) used *Weissella cibaria* (WC). Three studies evaluated the Organoleptic Test (OLT) and Volatile Sulfur Compounds Levels (VSCLs) (20, 22, 23) and one (21), exclusively, the latter parameter. The study by Lee et al. (23) was the only one to measure the Bad Breath (BB) improvement

TABLE 1 | General characteristics of studies.

References	Study type	Participants (n)	Follow-up (weeks)	Probiotic type	Study conclusions
Jamali et al. (20)	Randomized Controlled Clinical Trial	n = 99	12 weeks	SS K12	Probiotic therapy following oral disinfection with chlorhexidine may reduce the severity of halitosis over longer periods.
Benic et al. (21)	Randomized, triple-blind, placebo-controlled trial	n = 64	12 weeks	SS M18	Oral probiotic SS M18 reduced the level of halitosis in patients wearing orthodontic.
He et al. (22)	Randomized, placebo-controlled trial	n = 28	4 weeks	SS K12	The use of SS K12 did not have significant effect on halitosis with tongue coating cause when the tongue coating was not physically or chemically pre-treated, which implies removing tongue coating is required before SS K12 use.
Lee et al. (23)	Randomized, double-blind, placebo-controlled study	n = 92	8 weeks	WC	WC tablets could prove to be a safe and useful oral care product to control bad breath.

SS, *Streptococcus salivarius*; WC, *Weissella cibaria*.

TABLE 2 | Patients and parameters measured in the included studies.

References	Type of patient	Parameters measured	Age range (years)	Measurement system	Outcomes
Jamali et al. (20)	Children	OLT	6–9	Judge examiner	A significant and stable number of participants showed moderate levels of improvement in organoleptic tests in the experimental group (probiotic + chlorhexidine) vs. the control group.
Benic et al. (21)	Children/ Adults	VSCLs	10–30	Halmeter®	VSCLs decreased significantly in the probiotic-treated group at 3-month follow-up, while in the placebo-treated group, VSCLs returned to baseline levels.
He et al. (22)	Adults	OLT and VSCLs	23–44	Halmeter®	Both groups (test and control) showed a significantly lower OLT score compared to baseline values. VSCLs in the test group the decrease was statistically significant.
Lee et al. (23)	Adults	OLT, VSCLs and BB	20–39	Judge examiner	A significant decrease in OLT and VSCLs scores was observed in the test group, while BB scores decreased significantly.

OLT, Organoleptic test; VSCLs, Volatile Sulfur Compound Levels; BB, Bad Breath.

scores. Tables 1, 2 provide a summary of the details of the RCTs.

Quality and Risk of Bias

The methodological quality and risk of bias of each eligible study were evaluated using the Cochrane Collaboration tool for assessing the risk of bias, and the results are presented in Figure 3. All studies were randomized. All studies met the items Random sequence generation, Allocation concealment and Blinding of participants and staff; the item Selective reporting was the item with the least clear risk of bias. The study by Jamali et al. (20), showed the highest number of unclear items.

Meta-Analysis Results

All included studies measured the effect of different probiotics on genuine halitosis. A fixed-effects meta-analysis was performed, based on the results of four studies. The overall results showed

homogeneity ($I^2 = 0\%$, CI 95%). The studies by Jamali et al. (20) and Lee et al. (23) had the highest weight in the meta-analysis; the study by He et al. (22), despite having a much lower weight than the other studies (9.8%) did not have a high risk of bias, so we did not consider it necessary to perform a sensitivity analysis.

No statistical significance was found between the intervention group and the control group ($p = 0.53$) (Figure 4).

Publication Bias and Heterogeneity

The RCTs included in the meta-analysis showed no graphic signs of publication bias, as can be seen in the Funnel Plot in Figure 5.

DISCUSSION

Oral health is a vital component of public health. The World Health Organization defines it as a state free of chronic pain in the mouth and face, throat cancer, oral sores, birth defects such

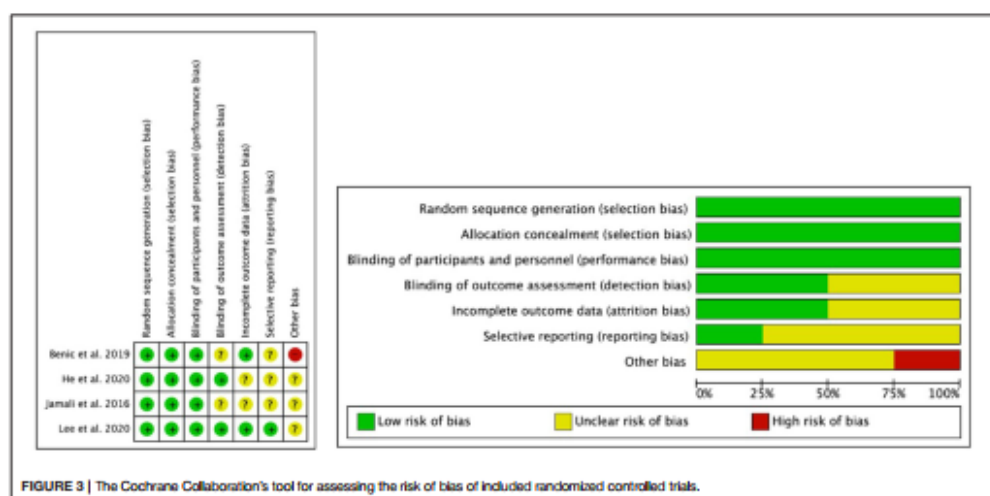


FIGURE 3 | The Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias of included randomized controlled trials.

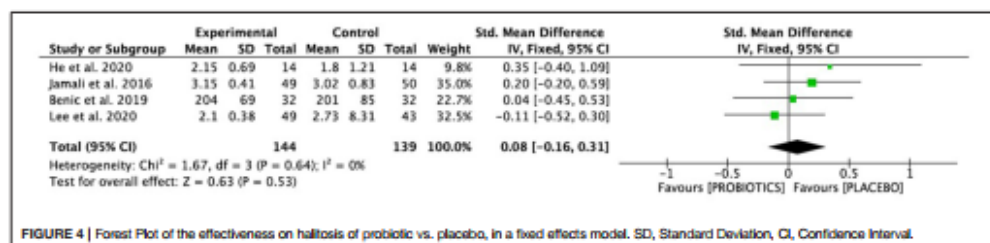


FIGURE 4 | Forest Plot of the effectiveness on halitosis of probiotic vs. placebo, in a fixed effects model. SD, Standard Deviation, CI, Confidence Interval.

as cleft lip and palate, periodontal diseases, dental caries, tooth loss, and other diseases and disorders affecting the oral cavity (24). Halitosis of any kind is a public health problem, especially because of the social rejection it entails (7).

The term probiotic was first used in the 1960s (25). Since then, bacteriotherapy has led to alternative ways of fighting certain infectious diseases, with fewer side effects than conventional drugs. During the last few years, the use of probiotics has gained interest among the dental community, developing studies focused on the reduction of different pathologies of the oral cavity, such as the incidence of dental caries, periodontitis, halitosis, or infections such as oral candidiasis. The modulation of the microbiota through the use of probiotics or new generation beneficial microbes, constitutes a future perspective in the development of pharmaceutical tools to maintain health (26, 27), however, randomized clinical studies are scarce, most of them being reduced to reviews of the scientific literature.

Halitosis is mainly attributed to biofilm accumulation on the dorsum of the tongue, interdental spaces, under orthodontic and orthopedic prostheses and appliances, and chronic inflammatory

diseases of the periodontium. Self-care products, such as chewing gums, mouth rinses and sprays, and toothpastes, can temporarily mask oral odor and improve the individual's satisfaction and self-esteem; however, the proper approach remains professional treatment and appropriate strategies for the reduction and/or elimination of the microorganism-producing causes (28, 29).

Although De Boever and Loesche (30) had suggested that the proteolytic microbiota colonizing the tongue, contributes greatly to halitosis by its action of degrading food proteins, and therefore a probiotic strain colonizing the tongue surface and not producing odorous metabolic by-products would be well-suited to control halitosis, it was Burton et al. who addressed the treatment of halitosis by probiotics (31, 32) in a study of 23 subjects subjected to chlorhexidine mouth rinses and the use of SS K12 tablets vs. placebo, demonstrating a significant reduction in halitosis levels. In the same aspect, Jamali et al. (20), highlighted the importance of pre-rinse with chlorhexidine before probiotic use.

Different probiotics have been used in the treatment of halitosis; two of the included studies included in our

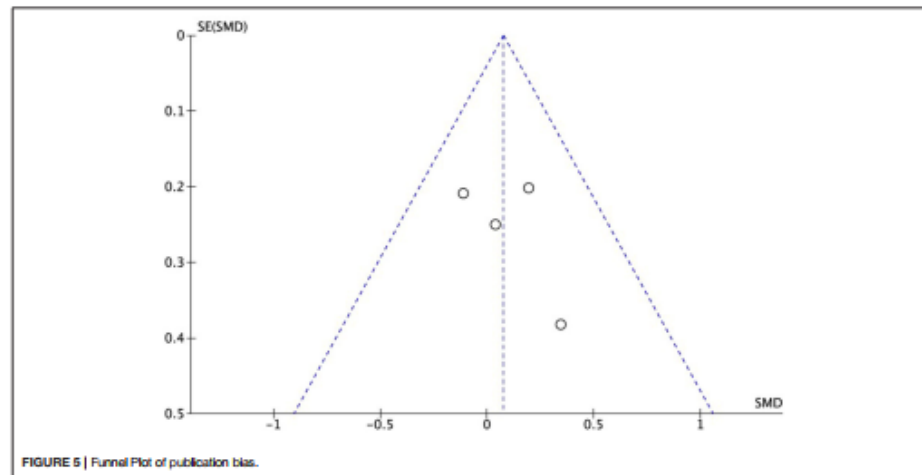


FIGURE 5 | Funnel Plot of publication bias.

meta-analysis used SS K12 (20, 22). In fact, SS is known to be a pioneer colonizer of oral surfaces and predominant in the saliva of non-halitosis subjects (33), thus, it is considered to have excellent potential for use as a probiotic, targeting halitosis-producing bacteria. Masdea et al. in an *in vitro* study (34), demonstrated the antimicrobial activity of SS K12 against several bacteria responsible for halitosis, including *Solobacterium moorei*, which has been described as one of the main culprits of oral malodor.

The study by Lee et al. (23) used WC as a probiotic. This is a Gram-positive bacterium, widely represented in saliva or fermented foods, which exhibits preventive effects on the formation of biofilms and the production of volatile sulfur compounds, which would suggest its use as a probiotic in oral halitosis care (35–37).

Yoo et al. (38) and Meurman and Stamatova (39) studied *in vitro* the antimicrobial activity of SS strain M18 against the bacteria causing oral malodor; Benic et al. (21) in a randomized study on a sample of 32 patients with orthodontic appliances demonstrated the effectiveness of the oral probiotic SS M18, which reduced the level of halitosis, although it had minimal effects on the plaque index and dental biofilm microflora.

Similarly, we have to consider that bad breath can vary between children and adults, throughout the day, before and after menstruation in women, and at the time of starting to speak (40–42).

On the other hand, measurement systems can lead to confusing results. The studies included in this meta-analysis used different measurement systems; Jamali et al. (20) and Lee et al. (23) used the OLT using a judge examiner and the Greenman test (43), however, Benic et al. (21) and He et al. (22) used measuring devices, such as the Halimeter®, Interscan, USA (44).

The OLT is the simplest method of measuring oral malodor by “human judges” and reflects an everyday situation and despite being considered the gold standard for measuring bad breath, it is quite embarrassing for both (examiner and examinee). Both the reliability and reproducibility of this method are problematic. Concerning the agreement between “judges,” this can be improved by standardizing the sense of smell, using different odor solution kits (e.g., T&T Olfactometer®, Daiichi Yakuhin Sangyo, Tokyo, Japan). At the same time, for better inter-judge agreement, patients should refrain from oral hygiene practices, smoking, ingesting antibiotics and meals with garlic, onion, and spices before the measurement; moreover, inter-judge agreement increases if they themselves also avoid drinking coffee and tea, smoking, and using cosmetics with odor before the organoleptic tests (45).

Currently, given the development of new technologies that identify and measure the compounds present in the breath and the discomfort experienced by both (patient and health professional), OLT are increasingly out of use, with the use of monitors for measuring VSCLs, such as Halimeter®, which measures total volatile sulfur compounds, although it does not identify them, and therefore is not in itself a sufficient diagnostic method to evaluate the existence of halitosis, although it is the most reliable method, since it separates the gases by their molecular weight and allows their identification and measurement in samples of exhaled air, saliva, feces, etc. (46).

Gas chromatography can be combined with mass spectrometry, thus increasing the range of this method. It is considered a highly objective, reproducible, and reliable method. However, few clinics have this system implemented, due to its high cost, the need for highly qualified and trained professionals to handle it, and the long duration of its procedures

(47). ISBOR (International Society for Breath Odor Research) is making an effort for the creation and maintenance of a database, which already includes more than 3,000 registered volatile compounds (48).

The present systematic review had several limitations. Firstly, the small number of studies included in the meta-analysis; secondly, some of the studies complemented the use of probiotics with the use of an antiseptic (chlorhexidine) (20), with the consequent bias in the results; third, another of the included studies was performed in patients with orthodontic appliances (21), with the consequent increase in bacterial plaque retention caused by this type of appliance; fourth, there were different follow-up periods in the studies (4, 8, and 12 weeks) and different parameters indicative of oral malodor were measured; fifth, different probiotics (SS K12, M18 and WC) were used. Therefore, the results obtained should be taken with caution.

CONCLUSIONS

The lack of statistical significance ($p = 0.53$) cannot point in a particular direction, as the term "statistically significant" does not mean having relevant effects, as a statistically significant association may not be clinically or epidemiologically relevant. Therefore, we believe that some probiotics appear to have a beneficial effect on halitosis of oral origin, however, multicenter

clinical trials with sufficient statistical power and the use of high-throughput analytical tools are needed to establish real evidence of the role of probiotics in oral health and to justify their use in halitosis. At present, existing trials remain scarce.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The original contributions presented in the study are included in the article/Supplementary Material, further inquiries can be directed to the corresponding author/s.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

NL-V and AL-V: conceptualization, writing, review, and editing. JA and BM: methodology. AL-V, CR, AS, and JA: validation. NL-V: formal analysis. NL-V and BM: data curation. AL-V: supervision. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.787908/full#supplementary-material>

REFERENCES

- Miyazaki H, Sakao S, Katoh Y, Takehara T. Correlation between volatile sulphur compounds and certain oral health measurements in the general population. *J Periodontol*. (1995) 66:679–84. doi: 10.1902/jop.1995.66.8.679
- Hampel K, Jaworska MM, Rabalska ZL, Karpinski TM. The role of oral microbiota in intra-oral halitosis. *J Clin Med*. (2020) 9:2484. doi: 10.3390/jcm9082484
- Al-Zahrani MS, Zawawi KH, Austah ON, Al-Ghamdi HS. Self-reported halitosis in relation to glycated hemoglobin level in diabetic patients. *Open Dent J*. (2011) 5:147–157. doi: 10.2174/1874210601105010154
- Porciani PE, Grandini S. Effect of green tea-added tablets on volatile sulfur-containing compounds in the oral cavity. *J Clin Dent*. (2016) 27:110–3.
- Loesche WJ, Kazar C. Microbiology and treatment of halitosis. *Periodontol*. (2000) 28:256–79. doi: 10.1034/j.1600-0757.2002.28.0111.x
- Torsten M, Gómez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A. Drug-related oral malodour (halitosis): a literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. (2017) 21:4930–4.
- Kursun S, Acar B, Atakan C, Oztas B, Paksoy CS. Relationship between genuine and pseudohalitosis and social anxiety disorder. *J Oral Rehabil*. (2014) 41:822–8. doi: 10.1111/joor.12206
- Rayman S, Almas K. Halitosis among racially diverse populations: an update. *Int J Dent Hyg*. (2008) 6:2–7. doi: 10.1111/j.1601-5037.2007.00274.x
- McKeown L. Social relations and breath odour. *Int J Dent Hyg*. (2003) 1:213–7. doi: 10.1034/j.1601-5037.2003.00056.x
- Senok AC, Ismael AY, Botta GA. Probiotics: facts and myths. *Clin Microbiol Infect*. (2005) 11:958–66. doi: 10.1111/j.1469-0691.2005.01228.x
- Williams NT. Probiotics. *Am J Health Syst Pharm*. (2010) 67:449–58. doi: 10.2146/ajhp090168
- Santosa S, Farmworth E, Jones PF. Probiotics and their potential health claims. *Nutr Rev*. (2006) 64:265–74. doi: 10.1111/j.1753-4887.2006.tb00209.x
- López-López A, Camelo-Castillo A, Ferrer MD, Simon-Soro Á, Mira A. Health-associated niche inhabitants as oral probiotics: the case of *Streptococcus dentisani*. *Front Microbiol*. (2017) 8:379. doi: 10.3389/fmicb.2017.00379
- Rao V, Lingamneni B, Reddy D. Probiotics in oral health—a review. *J NJ Dent Assoc*. (2012) 83:28–32.
- Fischy-Fernández AJ, Alegre-Domingo T, Peñarocha-Oltra D, Peñarocha-Diogo M. Probiotic treatment in the oral cavity: an update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. (2010) 15:e677–680. doi: 10.4317/medoral.15.e677
- Stamatova I, Meurman JH. Probiotics: health benefits in the mouth. *Am J Dent*. (2009) 22:329–38.
- US National Library of Medicine. *Accelerating Biomedical Discovery and Data-Powered Health*. (2020). Available online at: <https://www.nlm.nih.gov> (accessed June 20, 2021).
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. (2015) 4:1. doi: 10.1186/2046-4053-4-1
- Higgins JP, Altman D, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. (2011) 343:1–9. doi: 10.1136/bmj.d5928
- Jamali Z, Aminabadi NA, Samiei M, Sighari Deljavan A, Shokravi M, Shirazi S. Impact of chlorhexidine pretreatment followed by probiotic *Streptococcus salivarius* strain K12 on halitosis in children: a randomized controlled clinical trial. *Oral Health Prev Dent*. (2016) 14:305–13. doi: 10.3290/j.ohpd.a36521
- Benic GZ, Farella M, Morgan XC, Viwam J, Heng NC, Cannon RD, et al. Oral probiotics reduce halitosis in patients wearing orthodontic braces: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *J Breath Res*. (2019) 13:036010. doi: 10.1088/1752-7163/ab1c81
- He L, Yang H, Chen Z, Ouyang X. The effect of *Streptococcus salivarius* K12 on halitosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Probiotics Antimicrob Proteins*. (2020) 12:1321–9. doi: 10.1007/s12602-020-09646-7
- Lee DS, Lee SA, Kim M, Nam SH, Kang MS. Reduction of halitosis by a tablet containing *Weissella cibaria* CMTU: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Med Food*. (2020) 23:849–57. doi: 10.1089/jmf.2019.4603
- World Health Organisation. *Enfermedad por coronavirus (COVID-19)*. Available online at: <https://www.who.int/es> (accessed July 14, 2021).

25. Kistler JO, Pesaro M, Wade WG. Development and pyrosequencing analysis of an *in-vitro* oral biofilm model. *BMC Microbiol.* (2015) 15:24. doi: 10.1186/s12866-015-0364-1
26. Singh VP, Sharma J, Babu S, Rizwanulla, Singla A. Role of probiotics in health and disease: a review. *J Pak Med Assoc.* (2013) 63:253–7.
27. Mundula T, Ricci F, Barbeta B, Baccini M, Amedei A. Effect of probiotics on oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* (2019) 11:2449. doi: 10.3390/nu11102449
28. Yagci K, Coll JM. Examination, classification, and treatment of halitosis, clinical perspectives. *J Can Dent Assoc.* (2000) 66:257–61.
29. Akaji EA, Folaranmi N, Ashiwaju O. Halitosis: a review of the literature on its prevalence, impact and control. *Oral Health Prev Dent.* (2014) 12:297–304. doi: 10.14219/ohpd.a33135
30. De Boever EH, Loesche WJ. Assessing the contribution of anaerobic microflora of the tongue to oral malodor. *J Am Dent Assoc.* (1995) 126:1384–93. doi: 10.14219/ohpd.archive.1995.0049
31. Burton JP, Chilcott CN, Tagg JR. The rationale and potential for the reduction of oral malodour using *Streptococcus salivarius* probiotics. *Oral Dis.* (2005) 11:29–31. doi: 10.1111/j.1601-0825.2005.01084.x
32. Burton JP, Chilcott CN, Moore CJ, Speiser G, Tagg JR. A preliminary study of the effect of probiotic *Streptococcus salivarius* K12 on oral malodour parameters. *J Appl Microbiol.* (2006) 100:754–64. doi: 10.1111/j.1365-2672.2006.02837.x
33. Kozor CE, Mitchell PM, Lee AM, Stokes LN, Loesche WJ, Dewhirst FE, et al. Diversity of bacterial populations on the tongue dorsa of patients with halitosis and healthy patients. *J Clin Microbiol.* (2003) 41:558–63. doi: 10.1128/JCM.41.2.558-563.2003
34. Masdea L, Kulik EM, Hauser-Gerspach I, Ramseier AM, Filippi A, Waltimo T. Antimicrobial activity of *Streptococcus salivarius* K12 on bacteria involved in oral malodour. *Arch Oral Biol.* (2012) 57:1041–7. doi: 10.1016/j.archoralbio.2012.02.011
35. Jang HJ, Kang MS, Yi SH, Hong JY, Hong SP. Comparative study on the characteristics of *Weissella cibaria* cnu and probiotic strains for oral care. *Molecules.* (2016) 21:1752. doi: 10.3390/molecules21121752
36. Kang MS, Kim BG, Chung J, Lee HC, Oh JS. Inhibitory effect of *Weissella cibaria* isolates on the production of volatile sulphur compounds. *J Clin Periodontol.* (2006) 33:226–32. doi: 10.1111/j.1600-051X.2006.00893.x
37. Kang M-S, Chung J, Kim S-M, Yang K-H, Oh J-S. Effect of *Weissella cibaria* isolates on the formation of *Streptococcus mutans* biofilm. *Caries Res.* (2006) 40:418–25. doi: 10.1159/000094288
38. Yoo HJ, Jwa SK, Kim DH, Ji YJ. Inhibitory effect of *Streptococcus salivarius* K12 and M18 on halitosis *in vitro*. *Clin Exp Dent Res.* (2020) 6:207–14. doi: 10.1002/cre2.269
39. Meurman JH, Stamatoa IV. Probiotics: evidence of oral health implications. *Folia Med.* (2018) 60:21–9. doi: 10.1515/folmed-2017-0080
40. Alqutami I, Elger W, Grafe N, Hiemisch A, Kiess W, Hirsch C. Dental health, halitosis and mouth breathing in 10-to-15-year-old children: a potential connection. *Eur J Paediatr Dent.* (2019) 20:274–9. doi: 10.23804/ejpd.2019.20.04.03
41. Shon HS, Kim KO, Jung JK, Cha EJ, Lee SO, Kim KA. Intra-oral factors influencing halitosis in young women. *Osong Public Health Res Perspect.* (2018) 9:340–7. doi: 10.24171/j.phrp.2018.9.6.08
42. Mento C, Lombardo C, Milazzo M, Whitthorn NI, Boronat-Catalá M, Almiñana-Pastor PJ, et al. Adolescence, adulthood and self-perceived halitosis: a role of psychological factors. *Medicina.* (2021) 57:614. doi: 10.3390/medicina57060614
43. Scully C, Greenman J. Halitosis. *Periodontology* 2000. (2008) 48:66–75. doi: 10.1111/j.1600-0757.2008.00266.x
44. Sopapornamorn P, Ueno M, Vachirarojipisan T, Shinada K, Kawaguchi Y. Association between oral malodor and measurements obtained using a new sulfide monitor. *J Dent.* (2006) 34:770–4. doi: 10.1016/j.jdent.2006.02.004
45. Laleman I, Dekeyser C, Wylleman A, Teughels W, Quirynen M. The OralChroma™ CHM-2: a comparison with the OralChroma™ CHM-1. *Clin Oral Investig.* (2020) 24:2829–36. doi: 10.1007/s00784-019-03148-9
46. Evrigen S, Kamburoglu K. Effects of tongue coating and oral health on halitosis among dental students. *Oral Health Prev Dent.* (2013) 11:169–73. doi: 10.3290/j.ohpd.a29361
47. Xu Y, Yu Z, Chen X, Zhou Y, Zhou K, Zhang Z, et al. Rapid and accurate determination of trace volatile sulfur compounds in human halitosis by an adaptable active sampling system coupling with gas chromatography. *J Sep Sci.* (2020) 43:1830–7. doi: 10.1002/jssc.201901191
48. Brunette DM. Introduction to the proceedings of the Fifth International Conference on Breath Odour Research. *Int Dent J.* (2002) 52(Suppl 3):177–80. doi: 10.1002/j.1875-595X.2002.tb00920.x

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 López-Valverde, López-Valverde, Maco de Sousa, Rodríguez, Suárez and Aragonés. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.