



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

PREVALENCIA DE *PORPHYROMONA GINGIVALIS* EN EL ESPACIO
SUBGINGIVAL EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA.

Autora

Vanessa Carolina Flores Armas

Año
2018



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

PREVALENCIA DE *PORPHYROMONA GINGIVALIS* EN EL ESPACIO
SUBGINGIVAL EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA.

Trabajo de Titulación presentado en conformidad con los requisitos
establecidos para obtener el título de Odontóloga

Profesor guía

Dr. Fabián Alberto Jaramillo Ocampo

AUTORA

Vanessa Carolina Flores Armas

Año

2018

DECLARACIÓN DEL PROFESOR GUÍA

“Declaro haber dirigido este trabajo a través de reuniones periódicas con la estudiante, orientando sus conocimientos para un adecuado desarrollo del tema escogido, y dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación.”

Fabián Alberto Jaramillo Ocampo
Doctor Especialista en Periodoncia
C.C: 170750227-2

DECLARACIÓN DEL PROFESOR CORRECTOR

“Declaro haber revisado este trabajo, dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación”.

Dra. Ana María Gaibor Bosquez
Doctora Especialista en Periodoncia e Implantología
C.C.1205701145

DECLARACIÓN DE AUTORÍA DEL ESTUDIANTE

“Declaro que este trabajo es original, de mi autoría, que se han citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes.”

Vanessa Carolina Flores Armas
C.C: 040163784-8

AGRADECIMIENTOS

Cumplir esta meta es un esfuerzo en conjunto, ni el mérito ni el crédito me pertenecen solamente a mí, y por eso le agradezco a mi familia el apoyo que me han sabido dar en todo momento, las primeras palabras del final de mi carrera son posibles debido a ellos. Debo agradecer a mi tutor Dr. Fabián Jaramillo quien con su conocimiento, paciencia, tiempo y entrega ha hecho posible que esta investigación se pueda desarrollar completamente. Agradezco también a quienes conforman el laboratorio de microbiología, que me supieron guiar y educar en la práctica que llevé a cabo para realizar este proyecto. Debo agradecer a las personas que estuvieron para mí en mis momentos más duros, forman parte de estas palabras que culminan este ciclo de mi vida.

Vanessa Carolina Flores Armas.

DEDICATORIA

Este trabajo quiero dedicárselo a mi madre y a mi padre, que con su ejemplo me supieron enseñar en todo momento, con su trabajo duro me supieron sacar adelante, con su consejo me supieron dar la pauta para seguir en momentos de oscuridad, y con su amor, cariño y respeto supieron llegar a mí en los momentos más complicados y jamás dejar de iluminar mi camino.

A Paul y Mateo Flores que con su mejor voluntad estuvieron para mí en momentos de necesidad en los que no contaba con nadie más, prestándome su ayuda su apoyo su amor y su paciencia.

A quién a pesar de que nos abandonó hace 15 años sigue presente en cada logro que tengo, pues inició con todo lo que es real hoy en día, Lucila Verdezoto.

Vanessa Carolina Flores Armas

RESUMEN

El organismo microbiológico *Porphyromona gingivalis* es uno de los principales actores en el proceso de destrucción del tejido periodontal, manipulando las defensas del huésped e interviniendo en el establecimiento de colonias disbióticas subgingivales, además a nivel sistémico se ha convertido en el foco de atención de muchos investigadores, debido a su clara implicación en la degeneración de placas ateroscleróticas preestablecidas, agravando los cuadros clínicos de los pacientes en riesgo, al producir inflamación arterial local. El objetivo principal del estudio es determinar la prevalencia de la bacteria *P. gingivalis* en el espacio subgingival en pacientes con cardiopatía. Comparar prevalencia y porcentaje de colonias de la bacteria *P. gingivalis* entre pacientes con cardiopatía y sin cardiopatía. Y finalmente determinar los factores de riesgo que aumentan la prevalencia de la bacteria en pacientes de riesgo. Método: Se tomaron muestras biológicas en el espacio subgingival en 30 pacientes sanos y en 30 pacientes con cualquier variedad de enfermedad cardiovascular con conos de papel n ° 30 y n ° 25, las muestras se incubaron durante 3 días en tioglicolato para crear proliferación bacteriana, y se sembraron y cultivaron en agar sangre durante dos semanas más. Resultados: 80% de los pacientes con enfermedad cardiovascular -PxECV(+)- dieron resultados positivos para *P. gingivalis* en el cultivo realizado, mientras que en los pacientes sin enfermedad cardiovascular -PxECV(-)- tuvo un resultado positivo del 40%, dejando en claro que la *P. gingivalis* está presente en el espacio subgingival tanto de pacientes con cardiopatías como en pacientes sin cardiopatías, siendo la misma un agente bacteriano con gran capacidad de complicar el cuadro clínico de los pacientes con alteraciones cardiovasculares. Además de concluir que la cantidad de colonias bacterianas por caja de cultivo es mucho mayor en los resultados del grupo de estudio, frente a los del grupo control.

ABSTRACT

The microbiological organism *Porphyromona gingivalis* is one of the main players in the process of destruction of the periodontal tissue, manipulating the defenses of the host and intervening in the establishment of subgingival disbióticas colonies, also at a systemic level it has become the focus of attention of many researchers , due to its clear implication in the degeneration of pre-established atherosclerotic plaques, aggravating the clinical pictures of patients at risk, by producing local arterial inflammation. The main objective of the study is to determine the prevalence of *P. gingivalis* bacteria in the subgingival space in patients with heart disease. To compare prevalence and percentage of colonies of *P. gingivalis* bacteria between patients with heart disease and without heart disease. And finally determine the risk factors that increase the prevalence of the bacteria in at-risk patients. Method: Biological samples were taken in the subgingival space in 30 healthy patients and in 30 patients with any variety of cardiovascular disease with paper cones # 30 and # 25, the samples were incubated for 3 days in thioglycollate to create bacterial proliferation, and they were sown and cultured on blood agar for two more weeks. Results: 80% of patients with cardiovascular disease -PxECV (+) - gave positive results for *P. gingivalis* in the culture performed, while in patients without cardiovascular disease -PxECV (-) - had a positive result of 40%, making it clear that *P. gingivalis* is present in the subgingival space both in patients with heart disease and in patients without heart disease, being the same a bacterial agent with great ability to complicate the clinical picture of patients with cardiovascular disorders. In addition to concluding that the number of bacterial colonies per culture box is much higher in the results of the study group, compared to those of the control group.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Justificación	3
2. MARCO TEÓRICO	4
a. INTRODUCCIÓN	4
b. CONCEPTOS GENERALES	5
i. Microbiota humana.....	5
ii. Microbiota oral.....	6
iii. Cavidad oral	8
Características de la cavidad oral.....	10
Biofilm	12
Funciones de defensa.....	13
Sistema de complemento	14
Macrófagos	14
Receptores de Scavenger en los macrófagos	15
Receptores tipo TOLL (TLR).....	16
Neutrófilos.....	16
Dinamina.....	18
Complejos microbianos según Socransky	18
Descripción de los complejos bacterianos	19
CONCEPTOS ESPECÍFICOS:	20
PORPHYROMONA GINGIVALIS.....	20
Corrupción de la defensa del huésped un desafío bacteriano.	22
¿Porphyromona gingivalis un evasor del sistema inmune?	24
Estrategias de virulencia bacteriana	25
Colonización al huésped.....	25
Capacidad de invasión sistémica.....	26
Transmisión de características de resistencia bacteriana.....	27
Características trapezoidales.....	28

Cápsula.....	29
Vesículas de membrana externa	29
Hemaglutininas	29
Inductor de metaloproteinasas de la matriz	29
Desregulación por secreción enzimática	30
Proteínas cisteinproteasas o gingipains.....	30
Proteinasas no cisteinproteasas.....	31
Peptidil arginina deiminasa	32
Fimbrias	32
Desregulación por peptidoglicanos.....	33
Manipulación y desregulación de la respuesta de los neutrófilos por lipopolisacáridos.	33
Invasión celular en fase S.....	35
Sinergia y disbiosis polimicrobiana	36
Fisiopatología	36
PERIODONTITIS	37
CARDIOPATÍA.....	42
Aterosclerosis	44
PORPHYROMONA GINGIVALIS Y ENFERMEDAD PERIODONTAL.....	50
PORPHYROMONA GINGIVALIS Y CARDIOPATÍA	52
RECOPIACIÓN DE INFORMACIÓN SOBRE TRATAMIENTOS EFECTIVOS PARA COMBATIR A PORPHYROMONA GINGIVALIS.	61
Tratamientos aceptados	62
Tratamientos experimentales o en desarrollo	66
Tratamientos efectivos con prohibición.....	70
3. OBJETIVO GENERAL.....	71
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	71
HIPÓTESIS	72

4. MATERIAL Y MÉTODOS	72
TIPO DE ESTUDIO.....	72
UNIVERSO Y MUESTRA.....	72
MUESTRA.....	72
CRITERIO DE INCLUSIÓN	72
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	73
DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO.....	74
Método de obtención de la muestra.....	75
Incubación de la muestra.....	76
Descripción del cultivo	76
Características microscópicas	77
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	77
6. RESULTADOS	85
ANÁLISIS DEL CUADRO DE RESULTADOS	87
DISCUSIÓN	90
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	94
Conclusiones.....	94
Recomendaciones	97
REFERENCIAS	94
ANEXOS	108

1. INTRODUCCIÓN

La boca es una cavidad húmeda que se encuentra colonizada por un número contable bastante grande de cepas de microorganismos, que se encuentran organizados en forma de biofilm, placa dental o en forma planctónica, y son responsables de atacar a los tejidos del periodonto. Al ser colonizada por una gran cantidad de microorganismos es bastante difícil determinar a una sola bacteria como responsable de las patologías periodontales específicas que presentan los pacientes, pero es un poco más fácil distinguir el número anormal de cepas que invaden los tejidos en cada forma que tome la lesión periodontal. (Radwan-Oczko et al., 2014, pp. 575-80).

Radwan-Oczko y sus colaboradores realizaron un estudio en 30 pacientes que presentaban cardiopatía, mismo que reveló la presencia de ADN bacteriano perteneciente a la bacteria *P. gingivalis* en las bolsas periodontales del 50 % de los pacientes, afortunadamente sus hallazgos en las válvulas aórtica y mitral fueron escasos, este resultado podría mostrar la poca acción de la bacteria en el agravamiento de la cardiopatía, pero a la vez el estudio se encontró limitado por el escaso número de la muestra. (Radwan-Oczko et al., 2014, pp. 575-80).

Belibasakis y sus colaboradores realizaron un estudio más intenso, en las placas ateroscleróticas de pacientes que a la vez presentaban enfermedad periodontal crónica, los resultados revelaron en primer lugar un 100% de prevalencia de ADN bacteriano de diversas bacterias en las muestras de dichas placas, y a la vez el mismo estudio reveló que el ADN de la bacteria *P. gingivalis* es el que se encontró con más frecuencia, estando presente en el 50% de los casos estudiados. (Belibasakis, Thurnheer y Bostanci, 2014, pp. 463–464).

Principalmente, la presencia de la bacteria en los lechos valvulares se determina detectando su ADN en el espacio cardiaco y en sus tejidos, además en bacteriemias, donde hay señales de una colonización activa y tangible no existen evidencias que sustenten dicha afirmación. (Belibasakis et al., 2014, pp. 463–464).

Alfakri y sus colaboradores estudiaron *in situ* la capa adventicia de la arteria aorta, y mediante hibridación fluorescente demostraron invasión a la misma por parte del patobionte *P. gingivalis*, tras demostrar dichos resultados recalcaron que la infección polibacteriana provocada no es diferente a la invasión polibacteriana desarrollada sistémicamente. Además demostraron que la presencia exagerada de receptores tipo Toll –TLR- incrementa de forma significativamente el estrés oxidativo aórtico local. (Alfakri, Malle, Koyani, Pussinen y Sorsa, 2015, pp. 85-99).

Oliveira y sus colaboradores realizaron un estudio en 42 pacientes con enfermedad de válvulas cardíacas, de los cuales se tomó muestras de saliva, de biofilm supra y subgingival, además de muestras de tejido de valvular, realizaron un análisis molecular en tiempo real usando la técnica de reacción en cadena de la polimerasa –PCR- reveló la presencia de ADN bacteriano en diferente porcentaje encontrando así *Streptococcus mutans* (89.3%), *Prevotella intermedia* (19.1%), *P. gingivalis* (4.2%), y *Treponema denticola* (2.1%). (Oliveira et al., 2015, p. e2067).

1.1. Justificación

Debido al amplio estudio acerca de diversos tipos de microorganismos propios de la enfermedad periodontal, es necesario obtener información específica acerca de cada uno de los mismos, obtener dicha información sobre la *P. gingivalis* es de gran importancia, sobre todo para llenar cualquier vacío de conocimiento que pudiera existir.

Además, se puede usar la presente investigación para acercar la información a un punto más real, ya que, los diversos estudios se enfocan en el microbioma bacteriano en conjunto, y ayudaría a esclarecer más dudas sobre dicha bacteria en particular y su asociación con las cardiopatías.

La información obtenida de este estudio puede servir no solamente para los estudiantes sino también para ayudar a personas que sufren alguna clase de enfermedad cardíaca a obtener una cantidad de información más despejada como acertada.

Los estudiantes y personas en general que puedan leer el presente estudio están en condiciones de guiar a pacientes con alguna clase de cardiopatía con información acerca de los peligros de la *P. gingivalis*, las enfermedades y hábitos orales que causan su acumulación anormal y así ayudar a dar un mejor tratamiento.

La información contenida en este estudio puede ayudar a estudiantes y profesionales a desarrollar un mejor plan de tratamiento e higiene para sus pacientes con compromiso cardíaco o valvular.

La UDLA como institución puede usar el contenido del presente estudio para emprender una campaña de concienciación en los pacientes asistentes a la clínica dental sobre la importancia que tiene la correcta higiene bucal así como la conservación de la salud periodontal para todo individuo con enfermedad cardíaca.

2. MARCO TEÓRICO

a. INTRODUCCIÓN

La cavidad oral en todo individuo sano se encuentra normalmente invadida por cientos de especies bacterianas, virales y fúngicas, las cuales se asocian para formar biofilms básicos o resistentes tanto al estrés mecánico que produce el movimiento y función fisiológica oral normal, como al tratamiento antibiótico. Se ha detallado que la mayoría de estas especies son comensales, pero pueden transformarse en especies patógenas si se les presenta la oportunidad, e iniciar una relación oportunista con el huésped, estos cambios son multifactoriales pero principalmente tienen que ver con cambios en el ambiente de la cavidad oral, incluyendo aquí la calidad de la higiene personal del huésped. (Avila, Ojcius y Yilmaz, 2009, pp. 405-411).

El hábitat dentro de la cavidad oral es sumamente variable, esto se debe al aporte habitual de nutrientes ricos en azúcares seguido de la eliminación biomecánica de toda biopelícula formada en las paredes dentarias debido a los procesos de masticación, deglución e higiene. Además del hecho de que el microbioma se encuentra en constante cambio, sujeto a patrones de sucesión caracterizados y ligados frecuentemente a la transición salud-enfermedad. (Ning y Beiko, 2015, p. 47).

La relación estable flora-huésped se puede ver afectada de diversas maneras, e incluso puede llegar a romperse, lo cual trae como consecuencia la proliferación de microorganismos oportunistas que causan infección, la *P. gingivalis* forma parte de este grupo bacteriano oportunista, siendo un miembro clave en lo que respecta a exacerbar la periodontitis y aumentar la profundidad de bolsa periodontal. La filtración de esta bacteria o su ADN al organismo se encuentra ligada a cuadros de deterioro en enfermedades cardiovasculares preexistentes. (Allaker y Douglas 2014, pp. 196-197).

La sospecha de que el estado de salud oral y la enfermedad periodontal están ligadas a las enfermedades del corazón surge del descubrimiento de ADN bacteriano y de una posible colonización activa –en casos de bacteriemia- de microorganismos propios de la enfermedad periodontal y de la caries dental dentro de las placas ateroscleróticas en las arterias del corazón, agravando el estado de salud del paciente. (Menon, Gopalakrishnan, Balasubramanian y Justin, 2017, pp. 101-104).

Al día de hoy ya existen innumerables pruebas de que las bacterias orales se encuentran estrechamente relacionadas a una larga lista de enfermedades sistémicas, incluidas entre estas y siendo las de mayor prevalencia las enfermedades cardiovasculares –ECV-. El microbioma oral humano ha sido ampliamente estudiado, con la ayuda de técnicas comunes de cultivos o con métodos independientes de cultivo bacteriano. (Menon et al., 2017, pp. 101-104).

b. CONCEPTOS GENERALES

i. Microbiota humana

El cuerpo humano desde el punto de vista bacteriano es la representación física de cientos de nichos ecológicos acogedores de microorganismos de diversas especies, siendo cada nicho muy diferente a los demás, otorgando así variaciones en la exposición microbiana, disponibilidad de nutrientes, competencia microbiana, y en la capacidad del huésped de expresar una respuesta inmunológica eficaz. (Smith et al., 2016, pp. 277-284).

El cuerpo humano es el ecosistema en el que reside un incontable número de especies microbianas no patógenas y patógenas a la vez, las mismas que han ido evolucionando a la par con el genoma de la humanidad, su sistema inmune adaptativo y la dieta cambiante característica de la especie. (Belisario y Napolitano, 2015, p.1050).

El genoma humano es parte de un genoma colectivo más grande en el que se incluyen las comunidades microbianas comensales, simbióticas, oportunistas y patógenas complejas que colonizan el cuerpo humano. Además se debe tomar en cuenta en esta explicación que el cuerpo humano está colonizado por virus, hongos y protozoos también, no solamente bacterias, lo que aumenta significativamente la comunidad de este genoma general. (Belisario y Napolitano, 2015, p.1050).

Hoy en día después de todos los estudios y descubrimientos en materia microbiológica sabemos que el dominio de las bacterias se encuentra dividido en muchas familias; sin embargo como se ha explicado antes, todos estos microorganismos sin discriminación de familia o especie, y por el hecho de colonizar a un huésped ya forman parte de la microbiota humana. Las cuatro principales familias a la que dichas bacterias pueden pertenecer son: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Proteobacteria*. (Belisario y Napolitano, 2015, p.1050).

Un dato bastante atractivo sobre la microbiota humana que generalmente se desconoce, es que se forma por una amplia gama de microorganismos, cuya composición agregada supera sobradamente en número al equivalente de células somáticas y germinales humanas, en al menos, un orden de magnitud. Los microorganismos representan a su vez una gran colección de genes que se ha definido como microbioma humano, pero “microbiota” o “microbiome” son los términos usualmente empleados, de forma indistinta. (Moon y Lee, 2016, pp. 662-670).

ii. Microbiota oral

La naturaleza del microbioma humano es suficientemente compleja, tanto así que hasta el momento se ha descubierto que alrededor de 700 especies cultivables están colonizando los nichos de la cavidad oral, y un número grande aún es incultivable. Estas 700 especies se subdividen en 74 géneros cultivables. En la saliva también encontramos microbios asociados al epitelio,

esto debido a la exfoliación constante del mismo. (Faran y Tanwir, 2012, pp. 181-187).

La cavidad oral se destaca entre los nichos ecológicos del cuerpo humano por ser uno de los hábitats microbianos clínicamente más relevantes, la flora bacteriana que la coloniza es específica, y al igual que la microbiota en todos los nichos corporales se compone no solo de bacterias. En condiciones de normalidad encontramos un ambiente de convivencia armoniosa entre el huésped y la microbiota, una conducta que se repite en todos los nichos ecológicos, ya que el mismo organismo proporciona un entorno favorable para el desarrollo y formación de microbiomas, los cuales aportarán al mantenimiento de la salud del individuo. (Moon y Lee, 2016, pp. 662-670).

Kerr y sus colaboradores han aclarado que la flora natural del cuerpo humano está constituida principalmente por comunidades complejas de microorganismos comensales. A su vez las especies que constituyen dichas comunidades tienen formando parte de sus filas a ciertos patógenos oportunistas, mismos que poseen un talento innato para causar enfermedad ante cualquier fallo de la defensa del huésped. (Kerr et al., 2014, p. e91696).

Haciendo aún más específica la clasificación de los patógenos oportunistas, hay ciertas cepas que colonizan el cuerpo como flora bacteriana normal, pero son capaces de evolucionar dentro de dicho hábitat, y adoptan un fenotipo claramente patógeno. Se piensa que los eventos de transferencia genética horizontal y la mutación espontánea de los microbios son los impulsores responsables de este proceso adaptativo. Hoy en día teniendo una creciente disponibilidad de secuencias de genoma, el trabajo de caracterización molecular y a su vez de identificación de estos eventos de virulencia adaptativa se ha convertido en una realidad posible. (Kerr et al., 2014, p. e91696).

Este enfoque pone en perspectiva al microbioma oral en sí mismo, pues, lo plantea como una causa clave de las enfermedades bucales, incluyendo entre ellas: caries dental, gingivitis, periodontitis y el agravamiento de las mismas, así

también se propone incluir este microbioma entre una de las causas o agravantes de enfermedades sistémicas como diabetes, y enfermedades cardiovasculares, debido a esta participación activa en el proceso de salud-enfermedad bucal y sistémica el microbioma oral es reconocido como una pieza esencial de la microbiomía. (Moon y Lee, 2016, pp. 662-670).

Lo personalizado y específico del cuerpo bacteriano colono de la cavidad bucal hace imperativo el hecho de definir a profundidad al “microbioma oral sano”, ya que como se ha dicho, muchos de sus microorganismos comensales poseen la capacidad de evolucionar a patógenos agresivos, y desestabilizar la salud bucal. Una aclaración de las cepas componentes de microbioma comensal sería de gran ayuda al momento de reconocer y entender las variaciones de la enfermedad, las condiciones preclínicas, la aparición de la enfermedad misma a través de estados progresivos. (Moon y Lee, 2016, pp. 662-670).

iii. Cavidad oral

La cavidad oral cumple funciones en la comunicación, y nutrición que la convierten en un elemento de suma importancia para que el individuo tenga una existencia saludable en un entorno fisiológico y social; además representa un elemento de igual importancia para la vida y crecimiento bacteriano residente de este nicho ecológico. (Singhrao, Harding, Poole, Kesavalu y Crean, 2015, p. doi: 10.1155/2015/137357).

Anatómicamente está constituida por una gran variedad de estructuras, las mismas que incluyen dientes, mucosa, encía queratinizada y no queratinizada, estructuras periodontales, estructuras gingivales, glándulas salivales y un complejo juego de revestimientos linguales especializado para el gusto. Siendo un conjunto de órganos y la primera entrada de sustancias al cuerpo, posee una serie de barreras protectoras diseñadas para minimizar y limitar la colonización, entre estas encontramos las superficies epiteliales de la mucosa bucal, gingival y lengua, mismas que trabajan en conjunto con las secreciones

internas provenientes de las glándulas salivales mayores y menores, la mucosa y el líquido gingival crevicular, todos ellos diseñados para proteger la membrana epitelial. (Singh Rao et al., 2015, p. doi: 10.1155/2015/137357).

La saliva es un fluido que contiene moléculas que forman parte del sistema de defensa, innatas y adaptativas, las mismas que limitan el apego y minimizan la supervivencia de organismos que se puedan establecer dentro de la superficie gingival. (Singh Rao et al., 2015, p. doi: 10.1155/2015/137357).

La respuesta inmune innata está controlada por factores químicos de los que podemos tomar como ejemplo a los péptidos antimicrobianos, mismos que incluyen a las alfa-defensinas de los neutrófilos, y a las beta-defensinas de la mucosa gingival, estos están severamente implicados en el control y limitación de la colonización bacteriana patógena. Por otro lado la respuesta inmune adaptativa está controlada principalmente por inmunoglobulinas –IgA- específicas para las superficies mucosas, a estas debemos sumarle también la acción de diversas enzimas, como son lactoferrina y lisozima, las cuales están diseñadas para prevenir procesos de metabolismo celular bacteriano, los cuales son primordiales en los procesos de colonización y lisis, bases de su supervivencia. (Singh Rao et al., 2015, p. doi: 10.1155/2015/137357).

Como se ha explicado con anterioridad, la cavidad bucal alberga a una comunidad bacteriana que aunque finita es de gran proporción. Los estudios han identificado hasta 350 cepas diferentes de organismos microbiológicos en procesos como la periodontitis marginal, y hasta 150 cepas en las infecciones endodónticas. Y estos mismos comensales orales actúan de forma oportunista a nivel sistémico, es así que existen casos de endocarditis estreptocócica en pacientes que previamente han recibido tratamiento dental, esta es una de las razones de realizar profilaxis antibiótica previa a tratamientos orales, y profilaxis de endocarditis en pacientes con padecimientos cardiacos de riesgo elevado. Las bacteriemias causadas por iatrogenia o encubiertas surgen de la cavidad

bucal, y rara vez causan patología clínica que requiera intervención. (Van der Cruyssen, Grisar, Maes y Politis, 2017, p. doi: 10.1136/bcr-2016-218845.).

Características de la cavidad oral

La cavidad bucal es ecológicamente distinta a los demás nichos presentes en el resto de la superficie del cuerpo humano, dichas peculiaridades determinan y definen los tipos de organismos microbiológicos que tienen la capacidad de persistir y quedarse, es así como queda claro el hecho de que no todos los organismos que ingresan a la cavidad bucal pueden colonizar en ella. (Faran, S. et al 2012. Pág 181-187).

Entre las particularidades que encontramos caracterizando a la boca podemos destacar que primero es una cavidad con un ambiente húmedo que se mantiene a una temperatura bastante estable que varía de 34°C a 36°C, además cuenta con un pH relativamente neutro en casi toda su extensión, dicho de otra manera, simplemente con estas dos características ya es proveedor de un ambiente para el crecimiento y proliferación de organismos microbiológicos. Además debemos sumarle a sus características la gran variedad de estructuras anatómicas que posee, las mismas que surte diversos hábitats con diferentes factores físico-químicos. (Moon y Lee, 2016, pp. 662-670).

La biología precisa de dichos hábitats, a pesar de formar parte de la misma cavidad los convierte en ecosistemas extremadamente distintos y apoyarán a su vez el crecimiento de las comunidades microbianas que logren adaptarse a sus características propias. Estos hábitats que gozan de condiciones ecológicas obviamente distintas incluyen dientes, surco gingival, encías, superficies mucosas de labios, mejillas, paladar y lengua. (Faran y Tanwir, 2012, pp. 181-187).

La mucosa oral es una membrana de superficie húmeda que reviste mejillas, lengua, encías, paladar y el suelo de la boca, esta membrana permite la eliminación rápida por procesos de exfoliación celular de las bacterias que logren adherirse, este derramamiento celular la convierte en un nicho de difícil colonización. En cambio al dorso de la lengua lo encontramos tapizado por una mucosa especializada, colmada de papilas, las mismas que prestan un refugio innegable para las bacterias adheridas, protegiéndolas de los procesos de exfoliación y limpieza mecánica. (Moon y Lee, 2016, pp. 662-670).

La superficie dental es sólida, macroscópicamente lisa, pero microscópicamente presenta hendiduras, anatómicamente proporciona nichos para la colonización ya sea en áreas supragingivales como subgingivales, la grieta gingival formada entre el epitelio de unión de la encía y los dientes también llamado surco gingival proporciona un sitio de colonización microbiana especial e idóneo, formado por tejido blando rico en nutrientes, tejido duro que proporciona estabilidad y seguridad ante la remoción mecánica, además dicho tejido blando puede estar queratinizado al ser parte del paladar o no queratinizado al ser el fondo del surco gingival, esto ratifica el hecho de que la boca no se considera un medio ambiente uniforme. (Moon y Lee, 2016, pp. 662-670).

El fluido gingival crevicular, mismo que se produce en el surco gingival actúa indirectamente como un proveedor activo de nutrientes complementarios para el microorganismo subgingival. Asimismo se debe tomar en cuenta que el ecosistema bucal es propenso a cambiar durante la vida del individuo, debido a la erupción o extracción de piezas dentales, mismas que representan estructuras de adhesión bacteriana de suma importancia, la inserción de prótesis parciales y totales removibles, aparatología de ortodoncia intra y extra orales, restauraciones, implantes y prótesis fijas. (Faran y Tanwir, 2012, pp. 181-187).

Además las fluctuaciones en la estabilidad del ecosistema bucal son inducidas por la alimentación del individuo, dependiendo de la frecuencia, la temperatura,

la composición del alimento, las variaciones propias del flujo salival y los estados de los tratamientos antibióticos del huésped. (Faran y Tanwir, 2012, pp. 181-187).

La temperatura de la boca es de vital importancia para el florecimiento de organismos microbiológicos, y esta oscila como se ha explicado de 34°C a 36°C pero a nivel subgingival, en el surco y bolsas periodontales, dicha temperatura sube y alcanza los 39°C debido a la inflamación, esto comparado con sitios sanos. (Faran y Tanwir, 2012, pp. 181-187).

Biofilm

Es una comunidad perfectamente conformada por colonias de organismos microbiológicos adherentes incrustados en una matriz polimérica extracelular cuyas células expresan genes que son evidentemente diferentes de sus homólogos planctónicos. Una de las más evidentes consecuencias de este modo de crecimiento bacteriano es el desarrollo de características fisiológicas y estructurales que resultan en una serie de infecciones orales entre las que se incluye la periodontitis. (Lasserre, Leprince, Toma y Brecx, 2015, pp. 511-519). Toda infección originada en el biofilm es extremadamente difícil de atacar para el sistema inmune, debido a que el mismo tiene la capacidad de resistir la defensa del huésped además de a los agentes antimicrobianos, que dicho de otra manera ni siquiera llegan a tener contacto con las capas de biofilm. Es así como se ha descubierto que las bacterias residentes de los biofilms son de 500 a 5000 veces más resistentes a los biocidas que sus bacterias homólogas que viven en estado planctónico. La manera más fácil de evitar el riesgo que estas bacterias representan es mediante el control y eliminación de las biopelículas orales mediante exfoliación por cepillado dental. (Lasserre et al., 2015, pp. 511-519).

Funciones de defensa

La respuesta inmune del huésped es estimulada por enfermedades bacterianas como lo es la enfermedad periodontal en cavidad bucal, esta respuesta inmune a dicha enfermedad involucra tanto a mecanismos de señalización innatos como adaptativos mediante el reclutamiento celular sistémico de macrófagos, células plasmáticas y linfocitos T y B, mismos que infiltran los tejidos gingivales. Por otro lado debe aclararse que la información que se tiene sobre los mecanismos de respuesta del huésped en lo relacionado a la enfermedad periodontal es insuficiente, y se desconocen las vías moleculares de las células huésped que pueden estar trabajando para regular la respuesta inflamatoria frente a los biofilms bacterianos subgingivales complejos. También es claro el hecho de que en el infiltrando gingival inflamatorio, el resultado de la respuesta citoquina-quimiocina es preceptuado por la producción de citocinas pro-inflamatorias. (Singhrao et al., 2015, p. doi: 10.1155/2015/137357). Nos encontramos también que el cuerpo humano usa un gran arsenal de mecanismos de defensa en casos de enfermedad orales infecciosas graves, agresivas, avanzadas o crónicas, así es como podemos ver un compromiso con la defensa de la salud del huésped de los receptores Toll-like (TLR), un reclutamiento de neutrófilos en el sitio de la inflamación, la liberación de citoquinas pro-inflamatorias y la subsiguiente eliminación de bacterias por los PMN. (Sochalska y Potempa, 2017, p. 197).

La literatura y los resultados de investigación afirman que la mucosa bucal ha desarrollado su propio sistema de defensa ante los ataques bacterianos, dispuesta a enfrentar desafíos antigénicos microbiológicos a través de la acción de la inmunidad mediada por células dentro de las estructuras del periodonto mediante la presentación del antígeno, lo cual resulta en una infiltración de células T y B, un sello propio de la respuesta inmune del huésped ante la presencia de todo organismo microbiológico no comensal. Esto ocurre cada vez que el equilibrio existente entre las barreras protectoras naturales del huésped y la colonización bacteriana se rompe, lo que lleva a la microbiota

bacteriana a actuar en forma oportunista favorecida por las condiciones inflamatorias orales en individuos susceptibles. (Singhrao et al., 2015, p. doi: 10.1155/2015/137357).

Sistema de complemento

Las principales vías de señalización del sistema inmune innato para las bacterias y sus productos incluyen las opsoninas como el receptor de integrina CR3, la señalización del receptor de tipo Toll y la cascada del complemento. En resumen, un sistema de complemento funcional comprende al menos tres vías de activación diferentes (clásica, alternativa y la lectina), todas las cuales convergen sobre el componente central C3 que conduce a la activación de la vía terminal. (Singhrao et al., 2015, p. doi: 10.1155/2015/137357).

A través de este proceso de activación del complemento, se generan numerosos fragmentos de activación enzimática, de los cuales la mayoría tienen funciones inmuno-moduladoras; ejemplos de estos incluyen las anafilatoxinas C3a, C5a y el complejo de ataque de membrana citolítica –MAC- que incluye a C6, C7, C8, y C9. Existe una conversación cruzada entre estas vías para la liberación de citoquinas y otras vías de señalización aguas abajo tales como las vías de activación de la señal extracelular reguladas que también están completamente descritas por Hajishengallis. (Singhrao et al., 2015, p. doi: 10.1155/2015/137357).

Macrófagos

Como se explicó anteriormente el huésped activa la respuesta inmune innata y adaptativa para combatir a los organismos microbiológicos patógenos oportunistas, de esta respuesta uno de los ejes más importantes es el de las células macrófagos, pues estas células están a menudo entre las primeras

líneas de defensa ante un ataque microbiano. (Amar y Engelke, 2015, pp.171-185.)

Además los macrófagos están implicados en la activación del brazo adaptativo de la respuesta inmune mediante la presentación de los antígenos, de esta manera vinculan la respuesta inmune innata con la respuesta inmune adaptativa. Por lo tanto el papel de estas células de defensa es crítico pues preparan y montan toda una respuesta inmune apropiada para la infección que se presente y es de importancia que podamos entender cómo es que los macrófagos detectan a los patógenos y a sus subproductos, así como el efecto que dichos microorganismos patológicos tienen sobre las células macrófagos del huésped. (Amar y Engelke, 2015, pp.171-185.)

Las células macrófagos reconocen a los organismos microbiológicos patógenos por una variedad de motivos que ocurren constantemente denominados patrones moleculares asociados a patógenos –PMAP-, usando la vía alterna del complemento, los mismos se encuentran de manera bastante común en diversas clases de bacterias, y este trabajo lo realizan expresando un número limitado de receptores de reconocimiento de patrones, estos receptores no son propios solamente de los macrófagos, pues también están en las células endoteliales que tienen la capacidad de unirse a los PAMP en los microorganismos oportunistas, y estas a través de señales intracelulares alertan la defensa del huésped desencadenando así también la respuesta inflamatoria, de una manera prácticamente similar a los macrófagos. (Amar y Engelke, 2015, pp.171-185.)

Receptores de Scavenger en los macrófagos

Las proteínas del receptor Scavenger ricas en cisteína -SRCR- son un grupo antiguo de proteínas altamente conservadas en animales, la superfamilia SRCR se compone de proteínas ancladas en la membrana celular así como proteínas secretoras. Las proteínas SRCR se caracterizan por la presencia de

múltiples dominios SRCR. Generalmente estas proteínas son encontradas en el receptor scavenger del macrófago y han sido implicadas en los sistemas de defensa del huésped. (Bikker et al., 2017, pp. 401-407).

Receptores tipo TOLL (TLR)

Son moléculas transmembrana presentes en células de defensa como linfocitos y macrófagos, las cuales se unen a estructuras del exterior de la membrana celular detectan riesgos biológicos y activan así las cadenas de defensa del huésped, permiten el reconocimiento eficaz y exterminio de células somáticas dañadas, organismos microbiológicos patógenos y diversos materiales extraños que se puedan encontrar circundantes en el cuerpo humano. Junto a ciertas proteínas sanguíneas, como las que pertenecen al sistema de complemento, natural killers –NK- y péptidos antimicrobianos, se unen a estos organismos extraños o toxinas e inician su proceso destructivo, lo que los convierte en componentes importantes de la respuesta inmune innata del huésped. (Spiering, 2015, pp. 171-175).

Neutrófilos

Las células granulocitos neutrófilos –leucocitos polimorfonucleares- son parte de la primera línea de defensa del sistema inmune innato, su papel es crucial en la respuesta inmune antimicrobiana contra las bacterias oportunistas, estas células son liberados constantemente durante todo el ciclo de la vida desde la médula ósea hacia la sangre y son reclutados en los sitios de infección. (Vier, Groth, Sochalska y Kirschnek, 2016, p. e2103).

Los leucocitos polimorfonucleares son las células blancas más abundantes en la circulación, donde desempeñan un papel de crucial importancia en la respuesta inmunitaria innata frente a toda clase de infección bacteriana, por lo tanto el mantenimiento de la homeostasis en los tejidos periodontales. Esta

actitud es contrastante con la mostrada por los linfocitos T y B mismos que requieren etapas de activación y proliferación en los órganos linfáticos secundarios para convertirse en células efectoras. (Sochalska y Potempa, 2017, p. 197).

Los neutrófilos son la especie de leucocitos más abundante en las bolsas periodontales, y dependiendo del estado de la enfermedad también encontramos polimorfonucleares en el tejido inflamatorio tanto de la encía como del surco gingival, se debe recordar que son los fagocitos más eficientes pues tienen la capacidad de eliminar patógenos por una variedad de medios que pueden ser dependientes o independientes del oxígeno. El aspecto negativo relacionado con estas células tiene que ver con el hecho de que no discriminan estrictamente entre patógenos, tejido dañado y tejido sano. (Lamont y Hajishengallis, 2015, pp. 172-183).

Normalmente un neutrófilo se encuentra circulante en sangre durante 6-12 horas y luego se dirigen a la médula ósea el bazo o el hígado donde sufren apoptosis. Posteriormente son fagocitados por las células de Kupffer en el hígado o por los macrófagos de la pulpa roja del bazo. (Vier et al., 2016, p. e2103).

Las funciones de los neutrófilos y su supervivencia después del aclaramiento bacteriano son estrictamente controladas por inducción de apoptosis, tolerancia inmune y resolución de la inflamación, actividades que ejercen un efecto protector de los tejidos del huésped contra el daño del tejido inflamatorio. El fracaso en la regulación adecuada de la cantidad de neutrófilos contribuye directamente a la patogénesis y destrucción del tejido periodontal, y la literatura hoy en día responsabiliza directamente a este tipo de células inmunes de la progresión de la enfermedad periodontal. (Sochalska y Potempa, 2017, p. 197). Los polimorfonucleares tienen una vida útil relativamente corta, de hecho es la más corta entre todas las células inmunitarias existentes, esto quiere decir que

viven 24h bajo estado estacionario, mientras que un linfocito T puede vivir durante semanas. (Vier et al., 2016, p. e2103).

Dinamina

Dinamina es una proteína intracelular cuya función esencial es la remodelación de la membrana y la fisión de vesículas revestidas de clatrina que se forman durante los procesos celulares de endocitosis, y vesículas que brotan de la red de transporte del complejo de Golgi –trans-Golgi-, la endocitosis depende de la dinamina para poder realizar los procesos de invaginación de la membrana plasmática la que forma depresiones que pasarán a ser revestidas por clatrina. El dinamina forma una hélice proteica alrededor del cuello de las vesículas de membrana revestidas de clatrina, siendo responsable así tanto de seccionarlas de su origen, como de fusionarlas a su destino, además de estar involucrada en la orientación de las mismas durante el proceso de endocitosis celular. En biología molecular los procesos de endocitosis mediados por clatrina regulan procesos celulares fundamentales, incluyendo la homeostasis de la membrana plasmática, la rotación de los receptores, y la absorción de nutrientes. (Preta, Cronin y Sheldon, 2015, p. s12964-015-0102-1).

Complejos microbianos según Socransky

En años anteriores se sugirió que los patógenos no actuaban de manera individual o aislada, y la interacción existente entre especies microbianas patológicas y especies microbianas benéficas resultaba en la progresión de la enfermedad periodontal, y afectan a respuesta al tratamiento. (Negróni, 2009 pp. 281-283).

Del análisis de la microflora oral se ha establecido que los microorganismos dentro de la placa subgingival estarían formando grupos o complejos microbianos. Hasta la fecha se han descritos 6 complejos: complejo púrpura,

amarillo, verde, morado, naranja y rojo. (Mujica, Castillo, Daille, Fuentevilla y Bittner, 2010 pp. 118-122).

Socransky y sus colaboradores describieron complejos microbianos subdivididos en cinco niveles, clasificados por colores. Las especies pertenecientes a cada complejo se encuentran íntimamente relacionadas o asociada unas con otras. (Negroni, 2009 pp. 281-283).

Los complejos rojo y naranja se encuentran estrechamente asociados entre sí, mientras que los complejos púrpura, verde y amarillo parecen estar más asociados entre sí, que con los complejos rojo y naranja. (Negroni, 2009 pp. 281-283).

Los microorganismos miembros de los complejos amarillo y púrpura están relacionados con la colonización primaria, junto a las especies de *Actinomyces*, lo que lleva a la siguiente fase de colonización de la que son protagonistas los miembros del complejo microbiano verde, posterior a esto colonizan los miembros del complejo naranja, los mismos que de manera bastante eficiente se vuelven dominantes entre las colonias y se convierten en puentes entre los colonos pioneros y los tardíos miembros del complejo rojo. Hay que tomar en cuenta el hecho que los miembros del complejo rojo y naranja son propios y prevalentes en estados avanzados de enfermedad, y de estos depende el estado salud enfermedad del paciente. (Negroni, 2009 pp. 281-283).

Descripción de los complejos bacterianos

Complejo rojo: *Tannerella forsythia*, *P. gingivalis*, *Treponema denticola*. (Socransky, Haffajee, Cugini, Smith y Kent, 1998 pp. 134-144).

Complejo naranja: *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium periodonticum*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens* y *Peptostreptococcus micros*, especies a su vez asociadas estrechamente con *Eubacterium nodatum*,

Campylobacter recto, *Campylobacter showae*, *Streptococcus constellatus* y *Campylobacter gracilis*. (Socransky et al., 1998 pp. 134-144).

Complejo amarillo: *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus gordonii* y *Streptococcus intermedius*. (Socransky et al., 1998 pp. 134-144).

Complejo verde: *Capnocytophaga gingivalis*, *Capnocytophaga sputigena*, *Capnocytophaga ochraceae*, *Campylobacter concisus*, *Eikenella corrodens* y *Actinobacillus actinomycetemcomitans* serotipo a. (Socransky et al., 1998 pp. 134-144).

Complejo púrpura: *Veillonella parvula* y *Actinomyces odontolyticus*. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* serotipo b, *Selenomonas noxia* y *Actinomyces naeslundii* genospecies 2 y *Actinomyces viscosus*. (Socransky et al., 1998 pp. 134-144).

CONCEPTOS ESPECÍFICOS:

PORPHYROMONA GINGIVALIS

P. gingivalis es un organismo microbiológico disbiótico, anaerobio estricto, gramnegativo y miembro del microbioma oral humano, agente etiológico clave del desarrollo y complicaciones de la patología en los tejidos periodontales. *P. gingivalis* es una especie genéticamente diversa, y es capaz de intercambiar ADN cromosómico entre las cepas por competencia natural y conjugación. (Kerr et al., 2014, p. e91696).

Morfológicamente es un bacilo, no-móvil, asacarolítico, que produce colonias con pigmentaciones marrones en medios de cultivo agar-sangre. No suele estar presente como parte del microbioma oral normal de niños o adolescentes sanos, es así como Bascones y Caballero han descrito sus hallazgos, revelando con ellos que en el 37.63% de pacientes adolescentes con periodontitis, la bacteria *P. gingivalis* representa una parte mínima de los

patógenos presentes a dicha edad, sin embargo, la misma bacteria es el patógeno principal de la periodontitis crónica presente en el adulto siendo su prevalencia del 40-100%, y representa el organismo microbiológico oportunista más importante de la misma encontrándose en mayor proporción en las bolsas profundas. (Bascones y Caballero 2000 pp. 69-75).

A estas afirmaciones se debe añadir que incluso en bajas cantidades el patobionte *P. gingivalis* tiene efectos críticos en el desarrollo de biopelículas. Esto se ha demostrado gracias a cientos de estudios epidemiológicos y experimentales, ya que han descubierto la relación de la bacteria con enfermedades cardiovasculares, bajo peso al nacer, artritis reumatoides e incluso en casos de enfermedad de hígado graso no alcohólico. (Nakayama, 2015, pp. 1–8).

La prevalencia de la enfermedad periodontal –EP- en Europa supera el 50% de la población. Las bacterias más patógenas en la EP son *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Eikenella corrodens*, *Campylobacter rectus*, *Prevotella intermedia* y *Fusobacterium nucleatum*. (Łysek et al., 2016, pp. 41-47).

P. gingivalis se ha llegado a detectar en el 85% de los sitios con patología periodontal. Y goza de una serie de factores de virulencia potencialmente letales para la salud oral. (Łysek et al., 2016, pp. 41-47).

Este patobionte coloniza biofilms de placa multi-especies ya establecidas en el margen gingival y en el surco subgingival. El lograr dicha residencia dentro de los biofilms subgingivales coloca a *P. gingivalis* y a otros microorganismos comensales co-residentes en estrecha proximidad con epitelio de unión no queratinizado, esta carga bacteriana en un periodonto sano es restringida por los neutrófilos circulantes y los efectores inmunes innatos. (Kerr et al., 2014, p. e91696).

P. gingivalis además posee la capacidad de invadir una variedad de células huésped, incluyendo entre las mismas a los queratinocitos orales, esto lo logra a través de numerosos factores de virulencia asociados a la superficie de la membrana celular. Las estrategias de invasión proporcionan un valor considerable para la supervivencia de bacterias, ya que les permite proteger a los agentes patógenos periodontales de los mecanismos de defensa del huésped y ayudar en su persistencia dentro de un sitio de infección, dando lugar así a la inflamación periodontal continua. (Al-Taweel, Douglas y Whawell, 2016, pp. 1966-1974).

La burla de las defensas del huésped da como resultado un aumento significativo de la carga bacteriana total en el surco sub-gingival, lo que permite a *P. gingivalis* junto a otros patógenos oportunistas estimular la destrucción inflamatoria de los tejidos conectivos periodontales. El resultado de la destrucción tisular es beneficioso para *P. gingivalis* pues crea una bolsa periodontal forma un espacio subgingival agrandado que proporciona las condiciones ideales para la propagación de este microbio estrictamente anaeróbico y proteolítico. (Kerr et al., 2014, p. e91696).

Corrupción de la defensa del huésped un desafío bacteriano.

Sochalska y sus colaboradores describen que *P. gingivalis* ha desarrollado una variedad de mecanismos con el fin de superar la muerte mediada por neutrófilos y mantener la inflamación, lo que les permite colonizar y además contribuir al daño tisular. Esta bacteria usa diversos factores de virulencia que manipulan el reclutamiento de neutrófilos, su supervivencia y sus funciones en el sitio de las infecciones. (Sochalska y Potempa, 2017, p. 197).

También nos encontramos con la secreción enzimas de *P. gingivalis* que modula las respuestas inflamatorias, y que se ha demostrado inhibe la producción de IL-8 –citocina que interviene en quimiotaxis- de las células epiteliales gingivales. Ulteriormente esto suprime el reclutamiento de PMNs y le da tiempo a *P. gingivalis* para la colonización de las bolsas periodontales. Esta

insidiosa manipulación de la señalización celular de defensa protege a este periodontopatógeno y a las bacterias observadoras de la muerte en etapas iniciales de la infección. (Sochalska y Potempa, 2017, p. 197).

P. gingivalis además de usar un sinnúmero de estrategias para evadir al sistema de defensa del huésped, emplea tácticas para tener acceso a los nutrientes del entorno. No solo la acción de defensa desconfigurada en el huésped media la ruptura de los tejidos, sino también los gingipains, cuyas concentraciones son extremadamente altas en la bolsa periodontal toman un papel importante al desregular la cascada del complemento, la opsonización por parte de las inmunoglobulinas y las señales del receptor que conducen a una mayor permeabilidad vascular localizada, y hemorragia. Estos eventos aumentan la disponibilidad de la hemina –variante de hemoglobina incapaz de transportar oxígeno- mismo que es una molécula necesaria para el desarrollo bacteriano, además facilita la propagación del patógeno. Es importante saber que la acción de promover o prevenir actividades como la activación del complemento, el reclutamiento de neutrófilos y la respuesta inflamatoria por parte de este periodontopatógeno depende de la etapa de infección, la posición dentro de la biofilm y las circunstancias específicas que estén ocurriendo. (Sochalska y Potempa, 2017, p. 197).

En periodontitis, la respuesta inflamatoria involucra a organismos microbiológicos y PAMPs los mismos que incluyen lipopolisacárido –LPS-, proteínas capsulares, flagelina, fimbrillina, peptidoglicano, ADN bacteriano, proteasas y otras enzimas modificadoras de proteínas, que actúan estimulando y amortiguando la acción defensora innata del huésped. Los procesos de estimulación hacen que los receptores de reconocimiento de patrones –PRR- produzcan una gama de citoquinas que reclutan células inmunitarias apropiadas al sitio de infección, además, los metabólicos producidos por las bacterias hacen que el epitelio de la bolsa periodontal secrete neuropéptidos, mismos que promueven la vasodilatación de los vasos sanguíneos locales y permiten una afluencia de neutrófilos como una inmediata a las señales de las

quimiocinas –IL8-. Los procesos de amortiguación de la respuesta inmune protegen a la bacteria y comprometen a las células de defensa de la respuesta innata. (Singh Rao et al., 2015, p. doi: 10.1155/2015/137357).

¿*Porphyromona gingivalis* un evasor del sistema inmune?

El hecho identificar a la *P. gingivalis* como un evasor del sistema inmune es cada vez más correcto, esto se debe principalmente a que una cascada de datos apoya esta idea, y es necesario aclarar que el biofilm en el que se encuentra adherida representa también la primera barrera de protección contra las células de inmunidad. (Singh Rao et al., 2015, p. doi: 10.1155/2015/137357).

Además de ello podemos enlistar otras características bacterianas que apoyan la misma idea como: 1) su capacidad de degradar los fragmentos de la cascada de complemento que dan inicio a los procesos de opsonización. 2) Evita el reclutamiento de proteínas reguladoras de los huéspedes y aseguran la protección de su pared celular incapacitando la formación del MAC –C6, C7, C8, C9- volviéndolo incapaz de perforar su pared celular. 3) Suprime los polisacáridos componentes de su propia pared celular para evitar activar el complemento. 4) *P. gingivalis* es muy resistente a la destrucción por complemento. 5) Existe evidencia de que las enzimas gingipains modificadas por lipopolisacáridos y reactivadas con anticuerpos que sugiere un mecanismo para la unión de las mismas a la membrana externa de la bacteria y a su disposición inmediata para degradar las proteínas del complemento evitando la respuesta inmune del huésped. 6) Destrucción de la proteína C4b del complemento evitando la lisis celular. 7) Adherencia a los eritrocitos a través del receptor del complemento 1 -CR1-. Permitiendo a las bacterias que tengan una existencia casi invisible ante los fagocitos circulantes y además les proporcionan un medio de transporte a través de la circulación. (Singh Rao et al., 2015, p. doi: 10.1155/2015/137357).

A pesar de toda la información recopilada la patogenia de la *P. gingivalis* todavía está siendo investigada, pero incluye una amplia variedad de mecanismos de escape inmunológico. (Van der Cruyssen et al., 2017, p. doi: 10.1136/bcr-2016-218845).

Las estrategias de invasión inmune de *P. gingivalis* ya señaladas son de gran importancia no sólo en la patología periodontal sino también para la enfermedad sistémica debido a que como se ha explicado, esta bacteria accede a los órganos sistémicos. Se ha documentado sobre bacteriemias causadas después de tratamientos dentales cruentos, quirúrgicos o no quirúrgicos ya que se han encontrado bacterias orales en la circulación sistémica, después de dichos eventos. Así es como la teoría de la infección focal trata de explicar la migración y daño sistémico que causan los patógenos periodontales llegando a lugares tan alejados de su origen sin ser identificados. (Singhrao et al., 2015, p. doi: 10.1155/2015/137357).

Estrategias de virulencia bacteriana

Ya descrito anteriormente, queda claro el hecho de que el patobionte *P. gingivalis* posee muchos factores de virulencia, mismos que están diseñados para garantizar su existencia, desarrollo, nutrición y propagación, además de la transmisión genética de información básica para las siguientes generaciones o cepas de la bacteria.

Colonización al huésped.

Como se ha descrito antes, la colonización bacteriana a la cavidad oral se da sistemáticamente, y en este sistema de invasión *P. gingivalis* se adquiere por medio de contagio o transmisión a través de individuos infectados por medio del fluido salival, ya que no forma parte de la microbiota sana común, la capacidad que de adhesión de la que goza le permiten dar el primer paso en la colonización del surco gingival, tal es su capacidad colonizadora, que una vez ingresadas a la cavidad oral, no les toma más de 20 minutos adaptarse al ecosistema oral del nuevo huésped e invadir sus células epiteliales, una vez

dentro de dichas células inicia su proceso de replicación y diseminación a las células vecinas. (Ramos et al., 2011, pp. 34-38).

Se le atribuye tanto la colonización como la supervivencia de la *P. gingivalis* en el huésped a una gran cantidad de factores de persistencia innatos de la bacteria, y otros externos entre los cuales podemos incluir la formación de biofilm, la producción de cápsulas, la secreción de proteasas y la presencia de fimbrias mayores y menores. (Kerr et al., 2014, p. e91696).

Capacidad de invasión sistémica

La característica bacteriana más conocida, es la capacidad de invadir las células y los hábitats del huésped, incluyendo aquí células epiteliales y fibroblastos no fagocíticos, que se sabe les facilitan la adaptación al entorno existente. (Ho et al., 2016, p. e0149618). Siendo un patógeno oportunista que establece biopelículas resistentes, además de usar en su beneficio la actividad intravenosa del dipeptidil peptidasa mismo que funciona como activador del complemento estimulando la secreción de citocinas proinflamatorias, esto sumado al potencial bacteriano para escapar de la activación de la respuesta inmune demuestran su increíble virulencia. (Van der Cruyssen et al., 2017, p. doi: 10.1136/bcr-2016-218845). También su capacidad de poder colonizar las superficies de los tejidos orales se debe a su habilidad de interacción con otras bacterias orales. (Ho et al., 2016, p. e0149618).

Clínicamente la *P. gingivalis* se encuentra asociada con la periodontitis crónica y avanzada, con la enfermedad vascular en algunas de sus variaciones y cardiopatías, además es la responsable de la destrucción del hueso alveolar en el desarrollo de la patología periodontal, y a pesar de que como microorganismo no posee medios de movilización propios hay evidencias de ADN de *P. gingivalis* en órganos y dentro de la placa aórtica, lugares obviamente muy alejados al lugar de origen de esta bacteria. (Velsko et al., 2014, p. e97811), (Nakayama, 2015, pp. 1–8).

El ingreso de la *P. gingivalis* al organismo se da por arrastre sanguíneo, lo cual lleva ya sea la bacteria o a su ADN a sitios distantes de la cavidad oral, esto produce una respuesta inflamatoria en dichos órganos. (Fang et al., 2014, pp. 4114-4118).

Aunque no en todos los intentos se ha tenido éxito, si se ha logrado aislar ADN bacteriano a partir de muestras de placas de ateroma. En dichos casos la *P. gingivalis* se ha podido encontrar en las placas de ateroma in vivo siendo capaz de invadir, sobrevivir y replicarse en el tejido arterial. (Velsko et al., 2014, p. e97811).

Hay reportes de que la bacteria *P. gingivalis* acelera la formación del ateroma, en 28 de 30 pacientes provocó un aumento en el nivel de los marcadores inflamatorios sistémicos en la placa de ateroma, tanto en endotelio luminal como en células de músculo liso vascular, por consiguiente, aumenta la probabilidad de que ocurra diapédesis de macrófagos y la posterior conversión de los mismos en células espumosas. (Radwan-Oczko et al., 2014, pp. 575-80).

Transmisión de características de resistencia bacteriana

P. gingivalis es una especie bacteriana que intercambia frecuentemente alelos de virulencia entre sus cepas, se supone que esto juega un papel importante en la generación de su potencial patogénico tan variable. El gen bacteriano de *P. gingivalis* *fimA* está entre los más estudiados de entre sus factores de virulencia, debido al estudio del mismo se han descubierto seis cepas diferentes de *P. gingivalis* basadas en las diferentes secuencias de nucleótidos encontradas del *fimA*. (Kerr et al., 2014, p. e91696).

P. gingivalis es por naturaleza un organismo microbiológico competente, libera ADN extra celular –ADNe- en los biofilms maduros, dicho ADN es asimilado por los genomas de células receptoras, y se cree que es así como proporciona una

fuentes de material genético para que se de el intercambio horizontal de material genético entre cepas de la misma especie bacteriana, en este caso *P. gingivalis*. Dicha capacidad de intercambiar ADN dentro de la propia especie le permite mezclar los alelos dentro del propio genoma para crear una "nube" de cepas, así es como permite que solamente la más apta sobrevivirá y dominará en el entorno. (Kerr et al., 2014, p. e91696).

Características trapezoidales

Se conoce como un patógeno trapezoidal a un organismo microbiológico que puede mantener unida una estructura a manera de arco, formando lo que se asemeja a una barrera o pared. Dicho el arco puede ser visto como un andamio esencial, mismo que cumple las funciones de un guardián para la supervivencia de nuevas comunidades microbianas sinérgicas e inflamatorias en el mismo nicho ecológico y en la enfermedad periodontal esta bacteria crucial se dice que es *P. gingivalis*. (Singhrao et al., 2015, p. doi: 10.1155/2015/137357).

Además la dominancia metabólica de esta bacteria en términos de su población en periodontitis parece mantenerse en niveles bajos, posiblemente para evitar la competencia directa dentro de la misma especie o para la selección natural de una bacteria dominante. (Singhrao et al., 2015, p. doi: 10.1155/2015/137357).

La capacidad que tiene de eludir dichos mecanismos inmunes de los huéspedes en favor de evocar y sostener el medio inflamatorio a través de una serie de cascadas de señalización proporciona protección no sólo a sí mismo sino también a otros patógenos que pueden ser menos capaces de sobrevivir en condiciones de tal toxicidad. (Singhrao et al., 2015, p. doi: 10.1155/2015/137357).

Cápsula

Es una capa externa constituida por polisacáridos, y existiendo 6 serotipos capsulares diferentes K1 – K6. La cápsula bacteriana juega un rol importante en la evasión del sistema inmunológico, eludiendo la fagocitosis, y los procesos de adhesión de opsoninas a la membrana por consiguiente de opsonización, además no permite un correcto accionar de la cascada de complemento. (Ramos, Moromi y Martinez, 2011, pp. 34-38).

Vesículas de membrana externa

Son sacos cerrados que se encuentran a un nivel más externo de la bacteria, su interior esta atestado de numerosas enzimas como las fosfolipasas, proteasas, fosfatasas, lipopolisacáridos o hemolisinas, mismas que son liberadas, produciendo daño a las células periodontales y a los neutrófilos. (Ramos et al., 2011, pp. 34-38).

Hemaglutininas

Son proteínas que fomentan la colonización mediando la unión bacteriana a los receptores de oligosacáridos presentes en las células humanas. (Ramos et al., 2011, pp. 34-38).

Inductor de metaloproteinasas de la matriz

Se debe aclarar que no es un producto de *P. gingivalis*, pero si induce producción en los fibroblastos, leucocitos y macrófagos. Estas metaloproteinasas degradan la mayoría de moléculas de la matriz extracelular, como el colágeno, fibronectina y la laminina. La bacteria *P. gingivalis* inactiva los inhibidores tisulares de metaloproteinasas, especialmente el de tipo-1 relacionado a la destrucción del colágeno y fibronectina, su resultado a nivel oral es el mayor desprendimiento de los tejidos blandos y la raíz dental,

aumentando la profundidad de las bolsas periodontales. (Ramos et al., 2011, pp. 34-38).

Desregulación por secreción enzimática

La bacteria *P. gingivalis* tienen la capacidad de secretar exotoxinas las cuales van a causar daño en el huésped tras ser liberadas, estas enzimas representan los PAMPs de la bacteria e incluyen a proteasas, coagulasas o fibrinolisinias que tienen por sí mismas la capacidad de modificar o degradar las uniones celulares, interrumpir la cascada de coagulación, o en el caso de las colagenasas que rompen los enlaces peptídicos en el colágeno, mismos que son la principal proteína estructural de los tejidos conectivos. (Singh et al., 2015, p. doi: 10.1155/2015/137357).

Proteínas cisteinproteasas o gingipains

Las cisteinproteasas son compuestos bacterianos que proporcionan nutrientes para el crecimiento bacteriano, produciendo un daño colateral al huésped, pues degradan diferentes tipos de colágeno. A estas proteínas se las conoce como gingipains, y son las responsables del 85% de la actividad proteolítica de organismo microbiano *P.* (Ramos et al., 2011, pp. 34-38). Los gingipains del patobionte *P. gingivalis* son a su vez de dos clases, así tenemos gingipains específicos de lisina y específicos de arginina, y desempeñan un papel clave en la inducción de la inflamación y la destrucción tisular. (Singh et al., 2015, p. doi: 10.1155/2015/137357), (Sochalska y Potempa, 2017, p. 197).

Cuando los gingipains específicos de lisina y arginina trabajan en conjunto tienen un efecto similar al de la tripsina, lo que les permite degradar o escindir muchos de los componentes de huésped, como la matriz extracelular. (Guo, Nguyen y Potempa, 2010, pp. 15-44).

Las acciones principales de los gingipains son: degradar fibronectina, degradar fibrinógeno, degradar las uniones intercelulares de las células del epitelio, activa la cascada de coagulación, además interrumpe la clibación de C3 en C3a y C3b frenando los procesos de opsonización. (Ramos et al., 2011, pp. 34-38),(Schmuck et al., 2015, p. E120130).

Se reconoce también el trabajo de los gingipains como adhesinas, y son el factor de virulencia bacteriano más potente, estos se unen a una gran cantidad de proteínas del huésped, las mismas que usan para alimentar a la bacteria, o bien para anclarla. Los gingipains están a disposición de la bacteria en la superficie celular, desde donde sus metabolitos se secretan con facilidad al espacio extracelular. Los gingipains además se unen directamente a las proteínas de la matriz extracelular y es así como indirectamente contribuyen a la adhesión. (Schmuck et al., 2015, p. E120130).

Hablando de la enfermedad periodontal, los gingipains son el factor clave responsable de la inducción misma, ya que sus efectos son multidireccionales sobre el sistema inmunológico. (Łysek et al., 2016, pp. 41-47).

A través de su potencial de anular los mecanismos de defensa del huésped, tales como la opsonización de anticuerpos (gracias a los gingipains específicos de lisina), la activación del sistema del complemento, o la señalización pro-inflamatoria, los gingipains aportan una resistencia excepcional del phatobionte *P. gingivalis* a la actividad bactericida del suero y de los fagocitos. (Sochalska y Potempa, 2017, p. 197). Hay que añadir que las gingipains no degradan o hidrolizan proteínas indiscriminadamente, de hecho su efecto es bastante específico evitando aún más el enfrentamiento con la inmunidad. (Bostanci y Belibasakis, 2012, pp. 1–9).

Proteínas no cisteinproteasas

Estas son un grupo de proteínas y enzimas entre las que encontramos a la colagenasa, proteasa, a la proteína hemaglutinina que es una enzima tipo

conversora de endotelina y la periodontina que es la responsable de degradar proteínas desnaturalizadas y los polipéptidos. (Ramos et al., 2011, pp. 34-38).

Peptidil arginina deiminasa

La enzima peptidil arginina deiminasa –PPAD- es otra de las enzimas únicas de la bacteria *P. gingivalis*, la cual posee la asombrosa capacidad de tomar los residuos celulares del tejido periodontal destruido y convertirlas en citrulina, un aminoácido no proteico que evita la función de la proteína C5a, proceso que evita que se complete la función de lisis celular sobre la bacteria. Es así que la peptidil arginina deiminasa representa otro de los factores de virulencia a través de los cuales la *P. gingivalis* se protege de la muerte mediada por neutrófilos. (Maresz et al., 2013, p. e1003627), (Bielecka et al., 2014, pp. 32481-7), (Koziel et al., 2014, pp. 5363-72), (Sochalska y Potempa, 2017, p. 197).

Fimbrias

A las fimbrias en nomenclatura también las encontramos llamadas pili, son apéndices proteináceos que se encuentran localizados en la superficie externa de la bacteria, estos apéndices promueven tanto la adhesión bacteriana como la invasión de las células huésped. (Enersen, Nakano y Amano, 2013, p. doi: 10.3402).

Las fimbrias de la *P. gingivalis* se disponen en la bacteria de forma perítica, estas fimbrias le permiten a la bacteria unirse a sustratos moléculas e incluso células. (Ramos et al., 2011, pp. 34-38).

Las principales fimbrias de la *P. gingivalis* son adhesinas multifuncionales y median la adherencia y señalización dentro de los biofilms bacterianos y los tejidos del huésped en los cuales es la integrina el principal receptor de las pili. (Kerr et al., 2014, p. e91696).

La unión fimbria – integrina es de suma importancia para el patógeno, ya que resultan en la internalización del phatobionte en la célula huésped, además suprime la producción de citoquinas y suprime las vías de señalización de apoptosis. (Kerr et al., 2014, p. e91696).

Desregulación por peptidoglicanos

Los peptidoglicanos son un componente de la pared celular bacteriana, mismo que le confiere rigidez estructural a dicha pared, interviene en la virulencia del phatobionte debido a que incita la respuesta inmune del huésped, actuando como un mediador de la inflamación que activa los receptores de reconocimiento de patrón. (Singhrao et al., 2015, p. doi: 10.1155/2015/137357).

Manipulación y desregulación de la respuesta de los neutrófilos por lipopolisacaridos.

Una vez ha sucedido el aclaramiento bacteriano, se necesitan algunos procesos para prevenir una destrucción inflamatoria de los tejidos a mano de las células de defensa, incluyendo la inducción de tolerancia inmune y la eliminación de neutrófilos del sitio de infección, controlando la defensa del huésped y desencadenando los procesos de resolución de la inflamación (McCracken y Allen, 2014, pp. 15-23).

El lipopolisacárido –LPS-, mismo elemento que también se conoce como endotoxina, es un elemento estructural fundamental de la envoltura celular de bacterias gram-negativas y es capaz de provocar ciertas respuestas innatas del huésped. El antígeno O, el polisacárido de núcleo y el lípido A son sus tres elementos estructurales conocidos. De estos 3 elementos es el lípido A, el principal responsable de la toxicidad de las bacterias gram-negativas. (Sochalska y Potempa, 2017, p. 197).

Este lípido A, estructural del LPS, es participe de la interrupción de la homeostasis inmunológica del huésped ya que ocasiona inflamación gingival

misma que se asocia a la destrucción del tejido conectivo y la reabsorción del hueso alveolar, esto ocurre por de activación de osteoclastos causando la liberación de prostaglandinas E2. (Ramos et al., 2011, pp. 34-38).

La región estructural del LPS perteneciente al lípido A en la mayoría de las células es un estimulante de las células de defensa presentadoras de antígeno -macrófagos, neutrófilos, células dendríticas- un proceso que activa la secreción de sustancias de citoquinas pro-inflamatorias y óxido nítrico. (Singhrao et al., 2015, p. doi: 10.1155/2015/137357).

Esta actividad del lípido A del LPS puede resultar en la estimulación de la prostaglandina E2 lo que da como resultado la activación de la cascada del complemento, y por lo tanto los niveles altos de LPS atraen una elevada y exagerada respuesta inflamatoria por parte del huésped, la misma que termina siendo destructiva para el tejido sano del anfitrión. (Singhrao et al., 2015, p. doi: 10.1155/2015/137357).

Otro aspecto de la virulencia de *P. gingivalis* ligada a los LPS es el hecho de que la porción de lípido A de los mismos contienen químicamente estructuras tetra y penta-aciladas mismas que representan una diferencia en la cantidad de ácidos que componen dicho lípido. Estas variaciones estructurales del lípido A hace mucho más difícil que las células de defensa innata del huésped reconozcan la molécula, volviéndola prácticamente invisible a la respuesta inmune inmediata. (Singhrao et al., 2015, p. doi: 10.1155/2015/137357).

Esto se logra cuando la bacteria *P. gingivalis* modifica inteligentemente la estructura de su lípido A manipulando las porciones tetra y penta-aciladas del mismo, es así como activa la respuesta inmune innata para promover la inflamación crónica, y esconde manipula las moléculas del lípido A del LPS para evitar ser detectado con facilidad. (Singhrao et al., 2015, p. doi: 10.1155/2015/137357).

Es algo sorprendente el saber que las dos variantes del lípido A desencadenan reacciones inmunes opuestas, permitiéndole al patobionte manipular a su antojo la respuesta inmune local del huésped. El lípido A penta-acilado activó la señalización de TLR activando la cascada del complemento, y por otro lado el lípido A tetra-acilado tiene un efecto antagonista sobre TLR evitando su activación. Es así como la bacteria *P. gingivalis* manipula la molécula Toll ejerciendo efectos opuestos en los procesos de adhesión del endotelio luminal y por lo tanto perjudicando la transmigración –diapédesis- de neutrófilos en la inflamación. (Sochalska y Potempa, 2017, p. 197).

A todo este inteligente proceso de virulencia expresado a través de los lipopolisacáridos debemos agregar su capacidad para trabajar en conjunto con los gingipains, causando una modificación molecular en los carbohidratos de los gingipains lo que les permite adherirse a la membrana externa. (Singhrao et al., 2015, p. doi: 10.1155/2015/137357).

Invasión celular en fase S

El ciclo celular de los mamíferos es un proceso dinámico altamente activo, estrechamente controlado por una compleja red de vías de regulación. La fase G1 del ciclo celular es una fase reguladora e impulsa el crecimiento de la célula en volumen, y se encarga de la maduración de la misma y del incremento de organelas previo el proceso de transición a la fase S. En la fase S que es la más importante por ser en la que se replica el ADN y los centriolos cromosómicos, el control de la transición entre las fases del ciclo celular es capaz gracias al conjunto de proteínas ciclinas y quinasas. (Al-Taweel et al., 2016, pp. 1966-1974).

Las recientes investigaciones demuestran que el patobionte *P. gingivalis* acelera el ciclo celular de las células del epitelio gingival, además reduce los procesos de apoptosis inmortalizando dichas células huésped, y mejora su proliferación en los tejidos del epitelio gingival, y algo que ha quedado claro,

aunque la información obtenida es muy escasa, es el hecho de que *P. gingivalis* invade las células huésped que se encuentran en la fase S del ciclo celular, algo que explica porque hay sitios más susceptibles a la invasión de la bacteria. (Al-Taweel et al., 2016, pp. 1966-1974).

Sinergia y disbiosis polimicrobiana

El modelo de sinergia y disbiosis polimicrobiana explica claramente el método mediante el cual la bacteria *P. gingivalis* es parte fundamental en la organización de comunidades bacterianas mismas que empiezan a desarrollar habilidades para contribuir de manera proactiva a dicha sociedad y su clara transición de ser microorganismos comensales a microorganismos patógenos, organizando un grupo microbiano disbiótica, inteligente y sumamente agresivo para el tejido periodontal. La facilidad que posee la *P. gingivalis* para dar inicio a este proceso de transición conductual bacteriano se lo debe a su característica trapezoidal, deshabilitando así las defensas del huésped ante las bacterias protegidas tras la barrera previamente creada, incrementando la inflamación, y tomando los productos restantes del tejido circundante destruido y convirtiéndolos en alimento bacteriano. (Lamont y Hajishengallis, 2015, pp. 172-183).

Fisiopatología

La invasión de la *P. gingivalis* a las células del huésped resulta a largo plazo, en una extensa destrucción de las estructuras del periodonto, como son el ligamento, la encía o el hueso alveolar, además la respuesta inmune innata se ve alterada y manipulada causando el huésped a sí mismo dichos daños tisulares, convirtiendo la colonización en un proceso patológico crónico de destrucción del periodonto. (Ramos et al., 2011, pp. 34-38).

La *P. gingivalis* posee la habilidad de explotar a su favor los procesos de endocitosis e ingresar gracias a ellos dentro de las células eucariotas humanas, una vez adentro de las mismas logra vincularse al citoesqueleto aprovechando

la formación de vesículas revestidas de clatrina, además de aprovechar las interacciones dinamina-citoesqueleto para anclarse fijamente. (Preta et al., 2015, p. s12964-015-0102-1).

La maquinaria endocítica de clatrina y la remodelación de microtúbulos celulares, que en normalidad mantienen la homeostasis celular manejando el intercambio de sustancias intra y extracelulares son el principal mediador de la invasión de la *P. gingivalis* a las células del organismo de hecho esta bacteria solamente no es capaz de actuar sobre la actina. Lo cual se muestra como una debilidad aprovechable para posibles tratamientos. (Ho et al., 2016, p. e0149618).

La invasión de la bacteria al organismo inicia un proceso en equipo huésped-patógeno, en dicho proceso destaca la función de las integrinas, unas proteínas de membrana que le permiten a la bacteria adherirse a la célula e invadirla a través de sus fimbrias. (Ho et al., 2016, p. e0149618).

Los estudios más recientes han revelado hallazgos discordantes en relación a la acción de los neutrófilos en la enfermedad periodontal, ya que si bien es cierto, la literatura afirma que los neutrófilos hiperreactivos o apoptóticos son la principal clase celular de la inmunología, responsables del daño observado en los tejidos del huésped y la progresión de la enfermedad. Por otra parte las deficiencias de los mismos neutrófilos también dan lugar al fenotipo patológico periodontal. (Sochalska y Potempa, 2017, p. 197).

PERIODONTITIS

La enfermedad del periodonto es una infección multifactorial, causada principalmente por organismos microbiológicos patógenos, que toman una actitud oportunista e inician una colonización en la superficie del diente a nivel del margen gingival y después debajo de este. Aunque estas infecciones tienen muchas características en común con otras enfermedades infecciosas, también presentan característica que las vuelven únicas, mismas conferidas por sus

sitios de colonización y por la naturaleza del entorno en el que residen. (Socransky y Haffajee 2000 pp. 12-55).

Esta enfermedad inflamatoria oral es de origen polimicrobiano, y causa una destrucción masiva del tejido de soporte del diente, incluyendo al tejido conjuntivo gingival y al hueso alveolar que sostiene las piezas dentales. El huésped responde a esta infección de la misma manera que lo hace con cualquier otra en el cuerpo, pero en el caso de la enfermedad periodontal y sus microorganismos patógenos específicos, estas respuestas inmunes acaban mediando la destrucción local del tejido, es un dato conocido que la enfermedad del periodonto es bastante extendida, es así que afecta casi al 30% de los adultos lo que la convierte en una enfermedad humana crónica común, a pesar de esto, las modalidades terapéuticas tradicionales para la periodontitis, incluyendo la terapia periodontal no quirúrgica o quirúrgica y la terapia antimicrobiana adjunta ocasional, han tenido un éxito parcial. (Palaska, Papathanasiou y Theoharides, 2013, pp. 77-83).

Los factores de riesgo normales para el desarrollo de la enfermedad periodontal son: factores genéticos, tabaquismo, diabetes, osteoporosis, edad, y las infecciones con bacterias complejas de color rojo. (Sochalska y Potempa, 2017, p. 197).

La periodontitis compromete todo el tejido de soporte de diente, y aunque posee un estado previo que es la gingivitis, la enfermedad periodontal en si misma se clasifica como crónica, agresiva, avanzada, hormonal o asociada a enfermedades sistémicas. De las cuales la periodontitis crónica es la forma más frecuente de todas y por su comportamiento insidioso y asintomático casi siempre es diagnosticada a una edad avanzada en un estado avanzado, incluso en las fases terminales de la enfermedad, esto provoca una pérdida progresiva de la inserción dental, debido a la pérdida de ligamentos de inserción, además de una pérdida ósea, misma que se caracteriza por la formación de bolsas periodontales, que pueden estar afectando en diferente forma diferentes dientes a la vez, lo que acarrea movilidad dental. A esto hay

que sumar agravantes inherentes al individuo como el tabaquismo, la herencia, los factores ambientales, ya que son determinantes en la evolución de la enfermedad. (Gamboa et al., 2014, pp. 137-144).

La forma más severa de la periodontitis crónica que ha sido afectada por phatobiontes y células de defensa, está presente en el 11% de la población mundial, lo que la ha llevado a convertirse en la sexta enfermedad más prevalente. (Sochalska y Potempa, 2017, p. 197).

La periodontitis y su ataque inminente a las estructuras de inserción dental se originan como una respuesta a la microbiota periodontal disbiótica u oportunista que se acumula en biofilms supra y subgingivales, desencadenando reacciones inflamatorias crónicas muchas veces incontrolables. (Sochalska y Potempa, 2017, p. 197).

Clínicamente podemos ver que la colonización polimicrobiana patógena de los tejidos periodontales se caracteriza por presentar hinchazón y sangrado de las encías y si no hay tratamiento inmediato conduce inevitablemente a la destrucción del sistema de soporte del diente y obviamente a su pérdida. La formación compleja del biofilm es uno de los principales factores etiológicos de la enfermedad periodontal. Los productos bacterianos endógenos y exógenos que se producen dentro de este biofilm dan lugar a una respuesta inmune desbalanceada del anfitrión y cambian los perfiles de acción locales de varias quimiocinas, citoquinas y metaloproteinasas, desencadenando así la inflamación posterior. (Schmuck et al., 2015, p. E120130).

Entre los microorganismos etiológicos de la enfermedad periodontal encontramos que, la *P. gingivalis* es de vital importancia debido a la gran cantidad de factores de virulencia con los que es capaz de atacar al huésped, y el papel que la misma juega durante el desarrollo de la enfermedad periodontal. (Gamboa et al., 2014, pp. 137-144).

Además de los ataques bacterianos en la patología periodontal varios estudios in situ han logrado detectar varios tipos de virus actuando en las zonas de la enfermedad y agravándolas, así es que se determina que existe una acción conjunta no solo entre cepas bacterianas sino entre infecciones bacterianas y virales lo cual complica todavía más el tratamiento, además del factor determinante sobre *P. gingivalis* que presenta como organismo unitario características que son el resultado de la interacción con diversas clases de bacterias, estos datos corroboran el hecho de que la periodontitis crónica esté en relación con enfermedades sistémicas. (Tiantian y Xin, 2016, pp. 425-428).

La microbiota disbiótica se acumula en forma de biofilms y después de placas bacterianas, se adhiere en la superficie de dientes y encías, además se infiltra en el surco gingival y gana espacios en los lugares interdentes, lo cual desencadena reacciones crónicas inflamatorias, los organismos microbiológicos disbióticos –asesinos- también se denominan phatobiontes, son la versión oportunista de las cepas comensales colonizadoras de la cavidad oral, que ante cualquier alteración de la homeostasis usan su potencial para desregular la respuesta inflamatoria del huésped e inducir enfermedad. (Sochalska y Potempa, 2017, p. 197), (Hajishengallis y Lamont, 2012, pp. 409-419).

La patología periodontal además de ser de importancia a nivel sistémico como un agravante, y ser la infección más común en la población mundial, es la segunda enfermedad bucal más común después de la caries dental, y como se ha citado antes se caracteriza por presentar un conjunto de enfermedades que atacan a todas las estructuras del periodonto, y hoy en día se sabe que la pérdida de la pieza dental no es su único agravante. (Khan, Kong, Meiller y Jabra-Rizk, 2015, p. e1004952).

En resumen. La patología periodontal a pesar de ser multifactorial posee dos componentes etiológicos principales, los phatobiontes que ingresan al surco gingival como biofilm y la respuesta inmune continua del huésped a dichos periodontopatógenos, lo que resulta en una producción desmedida de

mediadores inflamatorios y metaloproteinasas de matriz, lo que acaba mediando la destrucción del tejido conectivo y el hueso alveolar del huésped. (Fournier-Larente, Azelmat, Yoshioka, Hinode y Grenier, 2016, p. e0148860). La homeostasis del huésped es fracturada por los cambios en las composiciones del biofilm, mismos que tienen que ver con los colonos que las conforman, se ha demostrado que los trastornos inflamatorios sistémicos crónicos afectan la microbiota subgingival y el estado periodontal clínico. (Corrêa et al., 2017, p. 34).

La pérdida de hueso periodontal se inicia cuando hay una interrupción del estado de salud que estimula la respuesta inflamatoria circundante del huésped, dicha respuesta inmune resulta tan agresiva y descontrolada que simula la osteoclastogénesis e inicia un deterioro en el proceso de acoplamiento óseo. Así queda claro desde otro punto de vista que los cambios en la composición bacteriana o la inflamación sistémica interrumpen el equilibrio entre el huésped y la microbiota oral, lo que lleva a la destrucción de los tejidos periodontales. (Corrêa et al., 2017, p. 34).

La patogénesis de la patología periodontal crónica tiene una relación directamente proporcional a la respuesta inflamatoria del huésped determinada por organismos patológicos específicos como *P. gingivalis*, lo que explica la destrucción clínica del periodonto. (Sochalska y Potempa, 2017, p. 197).

Como generalidad se puede decir que el patógeno periodontal *P. gingivalis* es un cocobacilo en forma de vara anaerobio gramnegativo, estricto, sus colonias son negro marrones cuando se cultivan en agar sangre anaerobio, y en la cavidad oral se encuentra entre la microflora presente en el surco subgingival. Cumple con los criterios para ser considerado patógeno: estimula la respuesta inmune del huésped, elude los mecanismos de defensa y destruye los tejidos del huésped al secretar sus propias sustancias. (Gamboa et al., 2014, pp. 137-144).

El modelo de sinergia de disbiosis polimicrobiana plantea que la respuesta inmune del huésped es manipulada por los patógenos del complejo rojo bacteriano con ayuda de patógenos accesorios para finalmente sobreactivar dicha respuesta inmune con los patobiontes. (Hajishengallis, Chavakis, Hajishengallis, E. y Lambris, 2015, pp. 539-548).

La inflamación incontrolada del área periodontal surge cuando las comunidades complejas de organismos microbiológicos pasan de ser entidades comensales a una patógenas. La comunicación entre las especies que constituyen estas complejas comunidades en el ecosistema oral, conduce a una sinergia polimicrobiana entre los organismos metabólicamente compatibles, mismos que adquieren especialización funcional dentro de la comunidad en desarrollo, aquí es cuando entra en acción la característica especial de los patógenos trapezoidales, mismos que incluso en mínima cantidad, elevan la virulencia de la comunidad, y el resultado disbiótico de esta acción canaliza aspectos específicos de la inmunidad del huésped para deshabilitar aún más la vigilancia inmunológica y al mismo tiempo promueve una respuesta inflamatoria global. (Lamont y Hajishengallis, 2015, pp. 172-183).

CARDIOPATÍA

Conocida por ser la principal causa de muerte en los Estados Unidos la enfermedad cardíaca puede presentarse en las personas a cualquier edad y en cualquier clase de variación, es así que nos encontramos con la enfermedad coronaria con isquemia de miocardio, enfermedad cerebrovascular, o enfermedad arterial periférica con gangrena como ejemplos de la misma. Se conoce que la mitad de la población que presenta dichas complicaciones suelen presentarlas debido a agentes etiológicos habituales como como la hipertensión, hipercolesterolemia, obesidad, tabaquismo, genética. La otra mitad está expuesta a factores etiológicos poco convencionales, uno muy estudiado es a invasión bacteriana proveniente de cavidad oral en pacientes con infecciones orales avanzadas. (Velsko et al., 2014, p. e97811).

La enfermedad cardíaca reumática es una condición que causa daño a la función valvular, y en muchos casos se debe a una respuesta inmune anormal como la infección. (Oliveira et al., 2015, p. e2067).

Las deficiencias estructurales y anomalías funcionales de las válvulas cardíacas representan una importante causa de morbilidad y mortalidad cardiovascular, además de esto se han asociado varias enfermedades como la estenosis aórtica con agravantes como los agentes infecciosos. (Oliveira et al., 2015, p. e2067).

La estenosis aórtica como enfermedad es un padecimiento valvular bastante común, con mayor prevalencia en los países industrializados, se ha considerado una enfermedad degenerativa que aparece con el paso de la edad y que se causa principalmente por la acumulación de pasiva de calcio en la superficie del foliolo valvular. Pero estudios más recientes han demostrado que la estenosis aórtica representa un proceso activo que puede ser dividido en dos fases, una temprana de iniciación, similar a la aterosclerosis, y una fase posterior de progresión que involucra factores pro-calcificantes y pro-osteogénicos. (Oliveira et al., 2015, p. e2067).

Varios de los estudios que se han realizado recientemente han demostrado que el 60% de las oclusiones coronarias causantes de síndromes coronarios agudos tales como la angina inestable, el infarto de miocardio o la muerte isquémica repentina, han llegado a evolucionar a dichos estados a partir de la evolución de los ateromas, presentando así cambios desde una placa aterosclerótica ligeramente obstructiva hasta una moderadamente obstructiva. Son numerosos los estudios que han logrado comprobar que la trombosis coronaria, siendo conocida como la causa inmediata de los síndromes coronarios agudos, es una consecuencia de la interrupción de la placa. La gran mayoría de los eventos trombóticos se relacionan con la fisura profunda de la placa aterosclerótica, y por otro lado la erosión superficial de la placa es la causa en una minoría significativa de casos. La placa aterosclerótica es más vulnerable a la interrupción ante diversos factores de riesgo como la presencia

de un núcleo lipídico, un capuchón fibroso delgado y el infiltrado celular inflamatorio, que por el tamaño de la placa o la gravedad de la estenosis en sí misma. Además de la disrupción de la placa y la trombosis, la vasoconstricción mejorada puede contribuir a las manifestaciones clínicas de la enfermedad de arterias coronarias. (Shah, 1997, p. 17-23). A esto se debe acotar que los vasos sanguíneos arteriales coronarios sufren grandes variaciones dinámicas durante cada ciclo cardíaco debido a su posición anatómica en el corazón palpitante, así es que la curvatura de la arteria local varía significativamente y las hace mayormente propensas a lesiones.(Prosi, Perktold, Ding y Friedman, 2004, pp. 1767-75).

Aterosclerosis

En los últimos años la investigación centrada en los padecimientos cardiovasculares ha evolucionado y mejorado significativamente nuestra comprensión acerca de los procesos patobiológicos que transforman un cuerpo sano a uno enfermo mediante la formación, progresión y complicaciones de las placas ateroscleróticas. (Camici, Rimoldi, Gaemperli y Libby, 2012, pp. 1309-17).

La aterosclerosis es un padecimiento que afecta al árbol arterial y puede arraigarse al individuo desde edades muy tempranas aunque clínicamente no se manifieste hasta que las placas ateroscleróticas que lo componen lleguen a un estado crítico; muchas de estas manifestaciones de aterosclerosis se relacionan directamente con el deterioro de la perfusión tisular debido a la invasión del lumen arterial por parte de la placa en crecimiento, lo que causa obviamente una alteración en el flujo sanguíneo del individuo en forma de síntomas como la angina de pecho. Estas placas son comúnmente llamadas lesiones “estables” debido a su conformación fibrótica, y a que los pacientes que sufren dichos padecimientos tienen por lo general una tasa de muerte bastante baja. Los estudios de imagen han sido de gran utilidad al momento de realizar un diagnóstico no invasivo en estas lesiones limitantes de flujo, la imagenología provee datos sobre riesgo existente, y es útil al momento de

asignar el mejor tratamiento y estrategia de manejo del problema. (Camici et al., 2012, pp. 1309-17).

La aterosclerosis a su vez se conoce por ser la causa más común de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares; entre otras de las tantas razones para desarrollar aterosclerosis podemos encontrar la diabetes, la herencia genética, una presión arterial elevada, una dieta alta en grasas saturadas, obesidad, niveles elevados constantes de colesterol en el flujo sanguíneo y el hábito de fumar. (Amar y Engelke, 2015, pp.171-185).

La enfermedad aterosclerótica se ha descrito además como una manifestación de un estado desordenado de la inmunidad del individuo afectado, en la que existe una interacción dinámica entre la inflamación localizada, los ciclos repetidos de respuesta a la cicatrización de heridas y la disfunción endotelial que se caracteriza por perder progresivamente la vasodilatación normal que depende del endotelio. (Amar y Engelke, 2015, pp.171-185).

Se puede decir claramente que la aterosclerosis se desarrolla como una respuesta a la lesión que se produce en la pared del lumen vascular, y además de los factores de riesgo comunes como hipercolesterolemia, tabaquismo o sedentarismo y otros señalados ya, debemos añadirle uno más, las infecciones crónicas. La bacteriemia que sigue después de los procedimientos dentales ha sido suficientemente documentada y dichos estudios señalan su relación con la progresión de la aterosclerosis. Pero dependiendo del estudio realizado los resultados pueden ser bastante variables, incluso contradictorios. (Mahendra, Nagarajan y Mathew, 2015, pp. 189-195).

Actualmente los agentes infecciosos son claramente conocidos por causar endocarditis infecciosa, la cual se ha convertido en una causa importante de reemplazo valvular, pero además de eso hay evidencia reciente que está conectando a los organismos microbiológicos patógenos con la estenosis valvular y con la regurgitación. (Oliveira et al., 2015, p. e2067).

Además de contribuir al desarrollo de la aterosclerosis y causar estados de mayor gravedad los agentes infecciosos pueden desencadenar la ruptura de las placas ateroscleróticas, y por consiguiente ser parte de los agentes etiológicos de la oclusión trombótica aguda, mismos que son los principales factores etiológicos del infarto agudo de miocardio y de muerte súbita en pacientes con cardiopatía coronaria.

La ruptura de una placa aterosclerótica es la causa principal de síndromes y eventos cardiovasculares agudos, como ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares, los cuales dicho de otra manera ocurren sin ninguna advertencia, las placas ateroscleróticas más vulnerables poseen un núcleo grande de tejido necrótico que se encuentran cubiertos por una capa fibrosa bastante fina y puede desatar una hemorragia intraplaca, calcificaciones y reacciones inflamatorias. Hoy en día el diagnóstico base para cualquier intervención se basa, principalmente en el grado de estenosis luminal relacionado con la gravedad de la placa medida por angiografía (rayos X, resonancia magnética, ecografía o tomografía computarizada). Sin embargo, hay evidencia creciente que sugiere que la severidad de la placa por sí sola es insuficiente para identificar la condición crítica. (Chu et al., 2004, pp. 1079-84), (Camici et al., 2012, pp. 1309-17).

Formación de un ateroma o Aterogénesis

La cascada desencadenante de la lesión aterosclerótica inicia con la microvascularización de la placa y el aumento de la permeabilidad del endotelio luminal arterial, y esto ocurre desde las etapas iniciales de formación de la placa hasta la aparición de enfermedad cardiovascular –CVE- aguda. En un principio, la disfunción endotelial luminal y la permeabilidad aumentada facilitan la entrada de lipoproteínas de baja densidad –LDL- desde el lumen hacia la pared de la arteria. La oxidación subsiguiente de dicho LDL en la pared del vaso provoca una respuesta inflamatoria maladaptativa la misma que de

manera efectiva da inicio a la formación de placa. Los monocitos circulantes en la sangre ruedan y se adhieren al el endotelio disfuncional, entran en la placa aterosclerótica en formación y, una vez en la pared del vaso, se convierten en macrófagos residentes. Esta acumulación de células inflamatorias y la subsiguiente liberación de citocinas estimulan la proliferación de la vasa vasorum existente, además de la nueva formación de micro vasos sanguíneos de alta permeabilidad. Este proceso y la permeabilidad de los tejidos facilitan la migración de células inflamatorias adicionales, ocurriendo una inevitable acumulación progresiva de monocitos macrófagos en la capa íntima del vaso arterial, esto se suma a la proliferación de células de músculo liso provenientes de la capa túnica –media- del vaso, produce un incesante engrosamiento de la pared arterial afectada y consecuentemente hipoxia de la misma, lo que estimula aún más la neoangiogénesis. Por último, este ambiente altamente inflamatorio daña la microvasculatura de la placa frágil que conduce a la formación de hemorragia intraplaca, aumento de la inestabilidad de la placa, y finalmente eventos cardiovasculares. (Calcagno, Fayad y Raggi, 2017, pp. 320-321).

Al inicio de la formación de toda lesión aterosclerótica, las células endoteliales que forman parte de la interface de la pared luminal del vaso sanguíneo arterial degeneran sus funciones normales homeostáticas y empiezan a adoptar un programa conductual alterado. Estos cambios, son cruciales desde el punto de vista de la defensa del huésped después de una lesión tisular o infección, y resultan deletéreos en el contexto de la formación del ateroma. Se debe recordar que la monocapa del endotelio arterial normal presenta de forma típica propiedades anticoagulantes, pro-fibrinolíticas, vasodilatadoras, antioxidantes y anti-inflamatorias. (Camici et al., 2012, pp. 1309-17).

La célula leucocitaria más predominante reclutada durante la aterogénesis es el monocito sanguíneo inmaduro, el mismo que infiltra la capa endotelial permeable, una vez siendo residente de la capa íntima arterial madura a un macrófago. Las células macrófagas tisulares tienden a convertirse en células

fagocíticamente activas, este es un proceso obviamente importante cuando se trata de defender al huésped al internalizar organismos microbiológicos patógenos, pero en el contexto de la aterogénesis, la internalización de partículas de lipoproteínas inicia un proceso de formación de células espumosas. (Camici et al., 2012, pp. 1309-17).

Al inicio de esta respuesta de los macrófagos a la hiperlipidemia presente en la capa íntima arterial, las lipoproteínas se acumulan en dicha capa de forma excesiva, inicia un ingreso además excesivo de secuestrados de antioxidantes del plasma, y lípidos, los que empiezan a sufrir modificaciones oxidativas. Los epítomos que están asociados con los fosfolípidos oxidados generan anticuerpos que, cuando están ligados a radionúclidos, tienen la capacidad de informar sobre la acumulación de lipoproteínas modificadas en lesiones ateroscleróticas. (Camici et al., 2012, pp. 1309-17).

Una vez se han reclutado los miembros residentes de la capa íntima arterial las células fagocíticas mononucleares amplifican y perpetúan los procesos inflamatorios locales produciendo así mediadores de la inflamación que van a contribuir tanto con la progresión como con las complicaciones de las placas ateroscleróticas. Estos fagocitos una vez activados inician la producción de niveles elevados de especies reactivas de oxígeno, además los macrófagos de la placa pueden expresar una enzima llamada mieloperoxidasa, que produce ácido hipocloroso, una especie enzimática altamente pro-oxidante. (Camici et al., 2012, pp. 1309-17).

A esto se debe añadir que las células del músculo liso y los fagocitos dentro de la placa expresan NADPH oxidasas, una clase de enzimas especializadas en generar aniones superóxido, los reporteros de especies de oxígeno reactivo podrían proporcionar otro enfoque para imaginar y entender el grado de inflamación dentro de las placas ateroscleróticas. (Camici et al., 2012, pp. 1309-17).

Es un trabajo considerable el que ha sustanciado la afirmación de que la sobreproducción de enzimas y la presencia de macrófagos en la placa inician un proceso destructivo de la matriz extracelular del endotelio arterial, además de la desintegración del colágeno y la elastina que son los principales constituyentes de la matriz extracelular del tejido arterial, frenando cualquier posibilidad de un proceso curativo normal o de mantenimiento de la placa, ya que estas son estructuras fundamentales en el remodelado arterial. Dicho de otra manera es el debilitamiento del esqueleto de colágeno por parte de células macrófagas y enzimas el que hace que las placas sean susceptibles de rotura y, por tanto, de trombosis. (Camici et al., 2012, pp. 1309-17).

La aterogénesis también puede originarse en respuesta a mediadores inflamatorios, ya que, prácticamente todas las clases de células dentro de las placas ateroscleróticas pueden sobreexpresar proteasas capaces de iniciar procesos de degradación de la matriz extracelular. Podemos describir ciertas enzimas que juegan un papel clave en la degradación de la matriz de colágeno, entre estas encontramos a las colagenasas intersticiales que pertenecen a la familia de las metaloproteinasas de matriz (MMP). (Camici et al., 2012, pp. 1309-17).

Gracias a estudios experimentales podemos incluir la importante participación de las células fagocíticas mononucleares activadas que se encuentran dentro de las placas, pues inician una sobreproducción de enzimas sulfhidril-elastolíticas-proteinasas mismas que están implicadas en el remodelado arterial en el proceso de aterogénesis. Enzimas serinas proteinasas, incluyendo elastasa de neutrófilos, también pueden participar en la remodelación arterial durante la aterogénesis. (Camici et al., 2012, pp. 1309-17).

Por último, estas mismas células fagocíticas mononucleares que han invadido las capas arteriales y fomentado la formación de las placas ateroscleróticas mueren, ya sea por oncosis lo que aumentaría el volumen de la placa aterosclerótica debido a la coagulación e hinchazón plasmática o por apoptosis

–muerte celular programada- lo que aumentaría la inflamación por la exteriorización de fosfatidil serina (Camici et al., 2012, pp. 1309-17).

Sin embargo, la aterosclerosis puede asumir otra forma preclínica asociada a efectos potencialmente devastadores: el desarrollo de placas arteriales no obstructivas pero "inestables" que pueden romperse y provocar trombosis aguda, causando eventos no anunciados como infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular. (Camici et al., 2012, pp. 1309-17).

Ruptura de la placa aterosclerótica

Huang y sus colaboradores describieron que mecánicamente, es bastante probable que se dé una ruptura de la placa aterosclerótica cuando exista una tensión mecánica que exceda la resistencia del material de la tapa fibrosa que la recubre. Existe una creciente evidencia sugiriendo que la hemorragia intraplaca se relaciona íntimamente con la progresión rápida de la placa y su ruptura, dicha hemorragia puede producir un estímulo directo para la aterosclerosis aumentando el núcleo de los lípidos y el volumen de la placa y creando nuevos factores desestabilizadores, la hemorragia intraplaca contribuye claramente a la deposición de colesterol libre e infiltración de células macrófagas, aumentando así el volumen de la placa. Además se sabe que las membranas eritrocitarias de la hemorragia intraplaca que se encuentran dentro de los núcleos necróticos son una fuente rica de colesterol libre y a su vez pueden llegar a convertirse en una fuerza impulsora de la progresión y degeneración de la lesión aterosclerótica. (Huang et al., 2010, p. doi: 10.1186/1475-925X-9-86.),(Chu et al., 2004, pp. 1079-84).

PORPHYROMONA GINGIVALIS Y ENFERMEDAD PERIODONTAL

La enfermedad periodontal crónica es el resultado de la acción conjunta de una respuesta inflamatoria incontrolada y la acción enzimática agresiva de los patógenos periodontales, como *P. gingivalis*, lo que resulta en el extenso daño

al tejido periodontal. (Sochalska y Potempa, 2017, p. 197). La importancia de *P. gingivalis* en el desarrollo de la enfermedad periodontal es innegable, este phatobionte resulta ser un invasor celular, además de manipular la inmunidad y el ciclo celular impidiendo la apoptosis de las células huésped invadidas. (Al-Taweel et al., 2016, pp. 1966-1974).

La *P. gingivalis* es capaz de residir en el medio citoplasmático de las células invadidas y diseminarse entre las células epiteliales cercanas. Sin embargo no todas las células epiteliales se encuentran invadidas por el phatobionte, una razón que en un principio no está clara pero se cree relacionada a las fases de la división celular. (Al-Taweel et al., 2016, pp. 1966-1974).

Las colonias de bacterias residentes del biofilm adheridas a las superficies dentales expresan genomas que se exteriorizan y tienen la capacidad de llegar mucho más lejos y profundo de lo que la misma bacteria en forma física sería capaz. (Lasserre et al., 2015, pp. 511-519).

Es algo clave aclarar que solo un subconjunto de especies -como las que se encuentran ya encasilladas como miembros del complejo rojo de Socransky- pueden causar alteración y enfermedad, y es así como son 20 especies de microbiota patógena que se encuentra en el biofilm subgingival son las que se relacionan de manera estrecha a la progresión de la patología periodontal, *P. gingivalis*, *Actinobacillus acinomicetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, y *Treponema denticola* tienden a aparecer como los más virulentos, por desencadenar en el huésped una serie de respuestas inmunes innatas y adaptativas. (Schmuch et al., 2015, p. E120130), (Silva et al., 2015, pp. 329-355). La infección e inflamación periodontal afectan la salud sistémica y como claramente se ha propuesto la relación con las enfermedades cardiovasculares. (Nakajima et al., 2016, pp. 1779-1787)

Mediante técnicas de ordenación de la comunidad, se determinó que la presencia e interacción bacteriana depende de la evolución de la enfermedad e

incluso varía dependiendo de la profundidad de sondaje. (Torrungruang, Jitpakdeebording, Charatkulangkun y Gleebbua, 2015, p. e0136646)

La gran variedad de factores de virulencia que los microorganismos patógenos residentes de las biopelículas poseen va a ser un determinante esencial del poder destructivo que se desencadene localmente. Por eso es imperativo saber las relaciones microbio-microbio e interespecie que se puedan presentar, Barbosa estudió la relación *P. gingivalis*- *P. denticola* y *P. gingivalis* - *P. nigrescens*. Demostró que puede existir cepa-dependencia entre la *P. gingivalis* y *P. intermedia*, ya que la segunda estimula el crecimiento de la *P. gingivalis*, y la unión de ambas forma una capa de biomasa gruesa que estabilizará aún más el biofilm. En cambio la relación entre la *P. gingivalis* - *P. nigrescens* encontramos que existe un beneficio para el crecimiento de *P. gingivalis* y una formación de biofilm más gruesa sin haber condicionamientos o variabilidad. (Barbosa, Colombo, Rodrigues y Simionato, 2015, pp. e0138687).

Las relaciones de cepa-dependencia y la capacidad de reconocimiento y comunicación de las colonias aclaran aún más el evento de disbiosis – asesinato- que resulta en el desarrollo de enfermedad periodontal, la presencia y persistencia de colonias bacterianas periodontales y el establecimiento de infecciones crónicas. (Barbosa et al., 2015, pp. e0138687).

PORPHYROMONA GINGIVALIS Y CARDIOPATÍA

La enfermedad periodontal en los últimos años ha sido un foco de atención de mucho interés por su aparente relación con la salud sistémica, y esto debido a que existe la posibilidad de que la infección bacteriana oral, en particular la enfermedad periodontal pueda estar influyendo tanto en la iniciación como en la progresión de enfermedades sistémicas. (Rath, Mukherjee, Kaushik, Sen y Kumar, 2014, pp. 259-264).

Los estudios que han afirmado lo anterior, han determinado también que la enfermedad cardíaca es la afección sistémica más comúnmente encontrada en pacientes con enfermedad periodontal. Además la literatura ha señalado con pruebas la presencia de patógenos periodontales gram-negativos o su ADN en las placas de ateromatosis. (Rath, Mukherjee, Kaushik, Sen y Kumar, 2014, pp. 259-264).

La primera vez que se asoció a la enfermedad dental y enfermedad cardiovascular –ECV- o aterosclerosis fue en el año de 1963, y a partir de ese momento inició una cadena de estudio profundo acerca de las implicaciones de dicha asociación, ahora se puede decir que la evidencia creciente es innegable, y que la mala salud oral, y la presencia de patología periodontal aumenta el riesgo de la aparición de enfermedad coronaria –EC-. Además se ha relacionado a la enfermedad periodontal y sus patógenos con estenosis aórtica, aterosclerosis e infarto agudo de miocardio. (Rath et al., 2014, pp. 259-264).

Amar y sus colaboradores han descrito que una cantidad considerable de pacientes que sufren de aterosclerosis no albergan los factores de riesgo comunes, es así como han señalado que las infecciones que se encuentran en curso en el cuerpo del individuo desempeñan un papel importante en este proceso, y siendo la enfermedad periodontal la infección crónica más común en adultos que a su vez se presenta con una amplia gama de variabilidad y gravedad clínica, no solo de individuo a individuo sino de diente a diente, es una de las enfermedades infecciosas clave al momento de hablar de los factores de riesgo de aterosclerosis. (Amar y Engelke, 2015, pp.171-185).

La investigación se ha profundizado en el último decenio, y ha arrojado a la luz datos reveladores sobre los agentes infecciosos iniciadores y las respuestas inmunológicas del huésped en la enfermedad periodontal. Así es como se puede saber que cerca de un 46% de la población alberga los mismos organismos microbiológicos asociados con la enfermedad del periodonto, y esto no quiere decir que ese porcentaje padezca la enfermedad, pues muchos

son capaces de limitar su progresión e incluso eliminar a los microorganismos de los que están infectados. Es en la última década en la que se ha encontrado una relación bastante cercana entre la enfermedad periodontal y la aterosclerosis. (Amar y Engelke, 2015, pp.171-185).

Los estudios empezaron a dirigir sus esfuerzos para descubrir un factor de riesgo que explique completamente la incidencia de la enfermedad coronaria debido a que los factores de riesgo conocidos y comunes no terminaban de aclarar esta duda, dejando vacíos de conocimiento, es así como se encontró el vínculo entre la enfermedad vascular coronaria y los organismos microbiológicos patógenos provenientes de la enfermedad periodontal. Se ha postulado ya más de una vez que el papel que juega la enfermedad periodontal en la enfermedad aterosclerótica implica a múltiples patógenos, algunos de los cuales son más predominantes que otros, como la *P. gingivalis*, es así como el riesgo de la enfermedad coronaria debe ser valorado dependiendo de la carga total del patógeno presente. Siendo más específicos, Pussinen et al llegaron a la conclusión de que ante altos niveles de anticuerpos anti-IgG de *P. gingivalis* se encontraron asociados con afecciones a la enfermedad coronaria preexistente. (Amar y Engelke, 2015, pp.171-185).

Amar y sus colaboradores demostraron que ante una bacteriemia de *P. gingivalis* la aterosclerosis no se exacerba, y aclararon que dicha bacteriemia puede llegar a ser incluso común en pacientes que sufran de enfermedad periodontal avanzada. Lo que si fue aclarado es el hecho de que la *P. gingivalis* por si sola si puede exacerbar la enfermedad coronaria cuando se presenta bacteriemia más una invasión intracelular de células endoteliales. Posterior a dicha invasión se describe que, las células endoteliales activan y regulan positivamente varias moléculas de adhesión, aumentando de esa manera la probabilidad de la diapédesis de macrófagos, esto sumado a otros factores de riesgo como lo son las dietas con alto contenido graso –HFD high fat diet-, se produce una conversión posterior a células espumosas favoreciendo así la progresión del ateroma. (Amar y Engelke, 2015, pp.171-185).

Los datos acumulados certifican la relación de la patología periodontal y la aterosclerosis ya que ambos padecimientos inflamatorios, que para su progresión se valen de diferentes tipos de células inmunes, a esto sumado la participación crucial para el patógeno periodontal *P. gingivalis*. (Khalaf y Bengtsson, 2012, p. e45192).

La presencia de bacterias orales en el tejido de las válvulas cardíacas con o sin endocarditis clínica se ha investigado a través de exámenes moleculares sensibles, con la ayuda de la prueba de reacción en cadena de polimerasa – PCR-, con la ayuda de estos medios no solo se ha demostrado la presencia de la *P. gingivalis* o su ADN en el tejido valvular, sino que Nomura et. al han informado como es que las bacterias colonizaron dichos tejidos. (Oliveira et al., 2015, p. e2067).

También debe señalarse que un ateroma maduro forma una pantalla para los macrófagos reduciendo así la capacidad de respuesta de sus receptores de reconocimiento de PAMPs, siendo bastante similar a la tan observada reacción a la estimulación de bajo nivel de lipopolisacárido. Los lipopolisacáridos inducen un estado similar de tolerancia y desregulación en las células endoteliales y además en los glóbulos blancos circulantes. Ambos mecanismos exacerbaban aún más el efecto de la enfermedad periodontal sobre la progresión de la aterosclerosis. (Amar y Engelke, 2015, pp.171-185).

Se sugiere además que la enfermedad periodontal puede conducir a una bacteriemia persistente de bajo nivel, tras un conteo leucocitario alto y endotoxinas sistémicas mismas que en conjunto podrían afectar la integridad endotelial, el metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas, la coagulación sanguínea y la función plaquetaria. Recientes estudios experimentales han aclarado cómo las exposiciones bacterianas repetidas de la bacteria *P. gingivalis* conducen a una disfunción del tejido endotelial, esto después de descubrir que ciertas cepas de *P. gingivalis* tenían la capacidad de invadir las células endoteliales de las arterias coronarias de los seres humanos y se

lograron detectar sus subproductos en las placas ateroscleróticas mismas. (Mahendra et al., 2015, pp. 189-195).

La periodontitis crónica es un claro factor de riesgo para la cardiopatía, y su severidad afecta la presencia y el desarrollo de la cardiopatía ya presente. (Fang et al., 2014, pp. 4114-4118). Al parecer en pacientes periodontitis crónica avanzada la pérdida de inserción clínica no se relaciona directamente con la permeabilidad bacteriana en los vasos coronarios. Lo que verdaderamente desencadena la destrucción del tejido es la presencia de un proceso inflamatorio activo expresado por un índice de sangrado lo suficientemente alto en aquellos pacientes en los que las especies bacterianas examinadas se encontraron en la placa aterosclerótica. (Zaremba, Górska, Suwalski y Kowalski, 2007, pp. 322-327).

La placa aterosclerótica inestable es una condición clínica bastante peligrosa para el paciente, debido a que puede llegar a conducir a una deficiencia coronaria aguda cuyo resultado final es el infarto cardíaco. Ha sido bastante estudiado el papel de la respuesta inmune en la progresión de las lesiones del tejido endotelial coronario y esta condición se piensa puede ser iniciada por bacterias que poseen la capacidad de activar las cascadas de coagulación y del complemento, desestabilizando así una placa aterosclerótica ya presente. La fuente de dichos microorganismos es el mismo huésped y todos los procesos inflamatorios crónicos de los que es víctima, incluyendo a la enfermedad periodontal como una de las condiciones más frecuentes. (Zaremba et al., 2007, pp. 322-327).

La infección periodontal es un padecimiento fuente de microorganismos de alto riesgo para la salud cardiovascular que en la actualidad se encuentra bastante documentado, su prevención debe ser eficaz, y mucho más estricta en pacientes vulnerables, mediante el control antibiótico de focos infecciosos y una higiene oral correcta. Se ha hecho de conocimiento también el que en presencia de inflamación los microorganismos invaden las células de huésped

para evadir la respuesta inmune, diseminar su ADN, y viajar a través de la circulación sanguínea a lugares muy apartados de su origen. Uno de los tratamientos más eficaces para el control bacteriano a nivel sistémico es la terapia antibiótica, que aunque no tiene un efecto en la enfermedad periodontal si controla la diseminación de sus phatobiontes en el organismos, el efecto secundario de la misma es la creación de resistencia a los antibióticos por parte de las bacterias que por decirlo de otro modo tienen gran capacidad adaptativa. (Monzillo et al., 2014, pp. 535-541).

Resumiendo, la evidencia general encontrada sobre los efectos de la enfermedad periodontal crónica en la salud cardiovascular general incluye el hecho de aportarles sus patógenos para agravar las enfermedades cardiacas presentes incluso llegan a causar cardiopatías. (Radwan-Oczko et al., 2014, pp. 575-80).

La homeostasis host-microbiana perturbadora y la inducción de la periodontitis se dan por efecto de la presencia de la *P. gingivalis* en los tejidos. (Ho et al., 2016, p. e0149618). Lamont y sus colaboradores demostraron que la *P. gingivalis* podría invadir y translocar en el citoplasma dentro de las células epiteliales gingivales, lo que implica un complejo mecanismo de establecimiento, replicación y la posterior patogénesis por medio de evasión de la inmunidad del huésped. Actitudes similares se observaron en lesiones del corazón y en las células endoteliales de la aorta, una vez más asociando directamente a *P. gingivalis* y a la enfermedad cardiovascular. (Khalaf y Bengtsson, 2012, p. e45192).

Al invadir las células huésped, estas le proporcionan a *P. gingivalis* un medio de protección contra todos los desafíos medioambientales que se le podrían presentar incluyendo la terapia antibiótica, lo que posiblemente es de fundamental importancia en la infección bacteriana crónica. Dicha capacidad de *P. gingivalis* para invadir células huésped también parece ser crítico en la progresión de la aterosclerosis. (Ho et al., 2016, p. e0149618).

Las interacciones huésped-bacteria juegan un papel bastante dinámico para el establecimiento de bacterias en los sitios de la infección. La relación existente de cohabitación entre las bacterias y las células del huésped está mediada por varios receptores de células hospedadoras como las integrinas, que facilitan la unión de bacterias a dichas células dando lugar a la consiguiente invasión, proceso activador de las vías de señalización y reordenamiento del citoesqueleto celular como paso previo a la captación bacteriana. (Al-Taweel et al., 2016, pp. 1966-1974).

Las deficiencias estructurales y alteraciones funcionales de las válvulas del corazón representan una causa importante de morbilidad y mortalidad cardiovascular, y una serie de enfermedades, como la estenosis aórtica, han sido recientemente asociadas con agentes infecciosos. En los estudios realizados por Oliveira y sus colaboradores las bacterias orales, especialmente *S. mutans*, se encontraron en las muestras de válvulas cardíacas de los pacientes con un alto índice de caries, enfermedad gingival y sobre todo en periodontitis. (Oliveira et al., 2015, p. e2067).

Fan y sus colaboradores encontraron que la prevalencia de microorganismos en la placa subgingival es más alta en pacientes con aneurisma aórtico que en los pacientes del grupo control del estudio realizado, el mismo estudio revela que la cantidad de bacterias presentes es considerablemente más alta para seis de las ocho especies de patógenos orales que causan periodontitis avanzada. Las bacterias encontradas en los ateromas son bacterias de cavidad bucal. (Fang et al., 2014, pp. 4114-4118)

Radwan-Oczko y sus colaboradores encontraron que 27 de 30 pacientes con cardiopatía y valvulopatía presentan enfermedad periodontal, en 15 los cuales se encontró ADN de *P. gingivalis*, y solo uno presentó enfermedad gingival sin ADN de *P. gingivalis*. (Radwan-Oczko et al., 2014, pp. 575-80).

Ishihara y sus colaboradores encontraron que el ADN de *P. gingivalis* está presente en un 47,1 % de las muestras subgingivales y en 5,8 % de las

muestras de las arterias coronarias de pacientes con menos de cuatro dientes periodontalmente comprometidos, además de encontrarse en el 58,8 % de muestras subgingival y en un 29,4 % de las muestras de las arterias coronarias de pacientes con cuatro o más dientes periodontalmente comprometidos. (Radwan-Oczko et al., 2014, pp. 575-80).

La defensa del cuerpo ante estos ataques bacterianos usa neutrófilos estimulados siendo la primera línea de acción inmunológica local, regulando la expresión de varias proteasas y enzimas oxidativas, que puede iniciar procesos de degradación de los componentes de la matriz extracelular. (Velsko et al., 2015, pp. 4582-4593)

La presión arterial y la enfermedad periodontal se consideran padecimientos que se encuentran relacionados y de riesgo para la enfermedad cardiovascular. Sin embargo la evidencia sobre la asociación es escasa. (Łysek et al., 2016, pp. 41-47).

Recientemente se demostró que la infección periodontal polimicrobiana cuyos patógenos son invasivos logra modificar los perfiles lipídicos en las células de la placa aterosclerótica de la aorta, aunque el mecanismo bajo el que desempeña estas funciones es aún un misterio que se encuentra en estudio, lo que se ha descubierto es que los productos de las bacterias patógenas de infección oral polibacteriana puede causar cambios significativos vasculares dando lugar a un deterioro de la capacidad de relajación vascular. (Gangula et al., 2015, p. e0129885)

Los organismos microbiológico patógenos procedentes de la región periodontal producen una respuesta bacteriana gram-negativa de gran importancia, y muy persistente en el huésped, la exposición sistémica ya sea a estas bacterias como a sus productos genéticos resulta en un efecto sumamente nocivo, el mismo que tiene un efecto directo e indirecto sobre el tejido luminal de los vasos arteriales, además sus exotoxinas como LPS o gingipains estimula la respuesta inmune agresiva activando la producción de citoquinas y monocitos,

Aunque la investigación de la relación que existe entre los phatobiontes periodontales y su capacidad de colonizar placas ateroscleróticas es relativamente nueva, es claro que la evidencia arrojada es evidente e innegable. (Mahendra et al., 2015, pp. 189-195).

Además de su alta virulencia al ser capaz de invadir células del huésped y migrar a través de ellas, se debe tomar en cuenta todas las manera posibles en las que dicha bacteria puede ingresar al organismo sin realizar mayor esfuerzo, entre ellas tomando en cuenta las cirugías orales, periodontales. En este caso Meghil y sus colaboradores investigaron las suturas y descubrieron que solamente los hilos de sutura revestidos del compuesto K21 -un nanomaterial antimicrobiano- frenaban la migración sistémica del phatobionte *P. gingivalis*, controlando así la infección post-operatoria periodontal. (Meghil et al., 2015, pp. 788-94).

Los linfocitos T se encuentran cumpliendo su función inmunitaria en las placas ateroscleróticas y su contribución a la progresión de esta condición inflamatoria está bien establecida, hay que añadir que los linfocitos T colaboradoras son de respuesta específica y su acción está regulada por la presencia de calcio, a mayor cantidad de calcio mayor es la respuesta inmune de las células T. Es un factor clave a saber que sólo las bacterias viables fueron capaces de elevar calcio localmente en los tejidos afectados por las mismas, y esto puede deberse a que poseen fimbrias intactas, lo que ha sido reportado como una característica importante, lo que permite a las bacterias unirse, invadir e inducir una respuesta inflamatoria en este caso específica. (Khalaf y Bengtsson, 2012, p. e45192).

P. gingivalis se une a las células T colaboradores induciendo una producción exagerada de especies reactivas de oxígeno –ERO- lo refleja la capacidad del phatobionte de reconocer los receptores específicos de la membrana de los linfocitos T e inducir cascadas de señalización intracelular sumamente agresivas. Es un hecho real demostrado *P. gingivalis* tiene un efecto adverso

en la actividad y expresión de dichos receptores de membrana, los mismos que pueden manipular por medio de producción enzimática. (Khalaf y Bengtsson, 2012, p. e45192).

RECOPIACIÓN DE INFORMACIÓN SOBRE TRATAMIENTOS EFECTIVOS PARA COMBATIR A *PORPHYROMONA GINGIVALIS*.

La terapia periodontal común se basa en una reducción de cúmulos bacterianos que se encuentran adheridos a las superficies orales en los sitios infectados mediante procesos de desbridamiento –raspado y alisado- supragingival e infragingival que además son procedimientos no quirúrgicos, además es común el uso de terapias antibióticas de apoyo para estos tratamientos periodontales, las mismas que a nivel del surco gingival fallan en su acción debido a varias razones farmacocinéticas entre las que encontramos: concentraciones bajas en los fluidos del surco gingival, la acción del cepillado dental disminuye la actividad antibiótica por arrastre de sustancias, y debido a la barrera protectora que representa el biofilm, esto impide una concentración antibiótica efectiva en el ecosistema anaerobio del surco gingival, además de todo esto en la práctica clínica se utiliza medicación antiinflamatoria con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, pero no se ha evaluado finalmente un beneficio racionalizado. (Schmuck et al., 2015, p. E120130).

El desbridamiento quirúrgico o no quirúrgico de las bolsas periodontales tiene el fin de eliminar físicamente los focos bacterianos que se encuentran formando cálculos subgingivales, además se logra una desorganización total de las comunidades del biofilm subgingival adherida a la superficie de la raíz dental. Está comprobado que estos procedimientos terapéuticos que trabajan en el control de focos de placa y biofilm tienen resultados exitosos en lo relacionado a la reacción inflamatoria y la evolución de la patología periodontal. Pero existen excepciones clínicas en las que a pesar de realizar cuidadosamente los tratamientos de raspado y alisado, no son suficientes, y el resultado termina siendo un fracaso clínico, un claro ejemplo es el limitante morfológico que representa la zona de la furcación de las raíces molares donde siempre existe

la posibilidad de un fallo en el desbridamiento. (Lasserre et al., 2015, pp. 511-519).

Además debe agregarse que la terapia antibiótica coadyuvante usada indiscriminadamente ha dado como resultado la aparición y propagación de organismos microbiológicos resistentes a los antibióticos que requieren un constante desarrollo de fármacos capaces de controlarlos, este efecto puede evitarse con el uso tópico de antibióticos que no pertenezcan al grupo de fármacos de uso tradicional. (Monzillo et al., 2014, pp. 535-541).

El desarrollo de compuestos que eviten los procesos de adhesión del fimA de *P. gingivalis* a las integrinas de las células huésped puede llegar a ser una estrategia citoprotectora innovadora, aunque la adhesión del patobionte a las células del epitelio se da por mecanismos bastante complejos quedan aún vacíos de conocimiento en ese campo que se podrían aprovechar. (Schmuck et al., 2015, p. E120130).

Tratamientos aceptados

Son toda clase de tratamientos que en favor de mejorar la salud periodontal se ponen en práctica con regularidad en el consultorio odontológico, se encuentran aprobados por la FDA y cuentan con estudios que avalan su eficiencia y eficacia al momento de proporcionar o devolver salud a los pacientes que lo requieran, comúnmente estos tratamientos pasan de ser medicamentosos no quirúrgicos e invasivos, a quirúrgicos invasivos.

Terapia con Daiokanzoto – Una formulación de Kampo-

Daiokanzoto es una formulación de Kampo que se produce combinando extractos crudos de rizomas –sección del tallo de la planta que se encuentra enterrada- de riubarbo -*rheum rhabarbarum*- y raíces de regaliz -*glycyrrhiza glabra*- se tiene gran expectativa sobre su uso como tratamiento potencial para la enfermedad periodontal, pues se conoce que inhibe la expresión de los

principales factores de virulencia implicados en la colonización del huésped y destrucción de tejidos por parte de *P. gingivalis*, siendo más claros, Daiokanzoto redujo la expresión de la fimA, y gingipains específicos de arginina, también controló la secreción de citoquinas pro-inflamatorias de las células epiteliales orales manipuladas por lipopolisacáridos. En resumen daiokanzoto inhibe el crecimiento y las propiedades de adherencia de *P. gingivalis*, un agente etiológico clave de la periodontitis crónica. (Fournier-Larente et al., 2016, p. e0148860.)

Esta terapia no existe en Ecuador, al ser una Formulación de Kampo forma parte de la cultura y medicina ancestral japonesa, después de diversos ensayos e investigaciones que avalan su efectividad se ha aceptado en países como medicina alternativa, y se tiene grandes expectativas pues, por sus mecanismos de acción resulta un coadyuvante excepcional para la terapia de raspado y alisado radicular común, lamentablemente entre dichos países no está presente Ecuador.

Terapia de Sitafloxacin + terapia periodontal de apoyo

La sitafloxacin (STFX) es un antibiótico de amplio espectro perteneciente a la familia de las quinolonas de cuarta generación de desarrollo actual que goza de una actividad antimicrobiana robusta contra las bacterias periodontopatógenas. En primera instancia se ha informado que la administración oral de STFX durante la terapia periodontal de apoyo fue tan eficaz como el desbridamiento mecánico convencional. (Nakajima et al., 2016, pp. 1779-1787)

La STFX, además tiene una actividad antimicrobiana más fuerte contra una variedad bastante amplia de organismos microbiológicos patógenos residentes de la cavidad oral, mucho más efectiva que una quinolona convencional. En estudios más actuales Tomita y sus colaboradores han demostrado que el STFX resultó ser el antibiótico más potente contra los aislados clínicos de

lesiones periodontales agudas entre los antimicrobianos probados. Razón por la que se sugiere que la quinolona STFX puede ser útil para el mantenimiento a largo plazo del tratamiento periodontal y sobre todo por la posibilidad de que existan bolsas periodontales residuales sin exacerbación. (Nakajima et al., 2016, pp. 1779-1787)

Una búsqueda en la base de datos Vademécum farmacéutico Ecuador 2017 ha revelado que el medicamento sitafloxacin no consta en la lista de medicamentos de venta en el territorio nacional, lo cual no es algo extraño en este caso específico debido a que el fármaco tipo quinolona de nombre sitafloxacin acaba de ser desarrollada.

Terapia de apoyo con Azitromizina

La azitromicina –AZM-, es un antibiótico de amplio espectro de la familia de los macrólidos altamente eficaz contra una amplia gama de bacterias gram-positivas y gram-negativas, incluyendo organismos microbiológicos patógenos propios de la enfermedad periodontal. Varios estudios apoyan las ventajas clínicas y microbiológicas del AZM administrada al organismo de forma sistémicamente como un tratamiento antibiótico coadyuvante para la terapia mecánica de raspado y alisado dental. El uso de AZM en el tratamiento periodontal se ha vuelto popular en países como Japón donde sustituyó al metronidazol y a la clindamicina, antibióticos que son de uso común para la terapia periodontal en los Estados Unidos y Europa, pero no son aprobados en Japón debido a las regulaciones gubernamentales. (Nakajima et al., 2016, pp. 1779-1787)

Una búsqueda en la base de datos Vademécum farmacéutico Ecuador 2017 ha revelado que el medicamento azitromicina si consta en la lista de medicamentos de venta en el territorio nacional, lo cual no es algo extraño en este caso específico debido a que este fármaco es uno de los más recetados.

Terapia de desbridamiento bajo anestesia local

El raspado y alisado de la superficie radicular subgingival que se realiza bajo anestesia local es un tratamiento estándar para bolsas periodontales activas y en la fase de mantenimiento también, y tiende a ser una lesión que se presenta periódicamente en el mismo. (Nakajima et al., 2016, pp. 1779-1787)

El principal objetivo de la terapia periodontal de raspado y alisado es la eliminación de depósitos bacterianos de las superficies radiculares de forma mecánica, con el propósito de resolver la inflamación local, frenar la progresión de la enfermedad y restablecer la salud de los tejidos periodontales. Existen pruebas sobre la persistencia de *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* y algunas otras especies bacterianas con el desarrollo y complicaciones en la destrucción de los tejidos, mientras que se obtuvieron mejores resultados clínicos cuando estas bacterias no estaban presentes o bien eran indetectables. Por lo tanto, la reducción o incluso la erradicación flora microbiana patógena oportunista parece ser una necesidad conseguir el éxito del tratamiento y la estabilidad clínica a largo plazo. (Cosgarea et al., 2017, p. e0179592.)

Existe una variedad de razones debido a las cuales un paciente puede presentar problemas de bolsas periodontales remanentes posterior a haber recibido el tratamiento mecánico de raspado y alisado, y entre ellas encontramos la insidiosa anatomía radicular de las piezas dentales, y también la falta de colaboración del paciente con la terapia coadyuvante y de apoyo, además de no colaborar con la higiene bucal de manera correcta. (Nakajima et al., 2016, pp. 1779-1787)

Sistema de liberación sostenida de agentes antimicrobianos

El sistema de liberación sostenida de fármacos consiste en una estructura conformada por un material bioactivo anclada a un agente de soporte, en este caso los encontramos en el mercado en forma de fibras de tetraciclina o chips de clorhexidina, con el uso de los mismos se manejan concentraciones más altas de un compuesto farmacológico pero las mismas se limitan al sitio afectado por la enfermedad, esto reduce los efectos secundarios tóxicos a nivel sistémico –como es el caso de la agresión antibiótica a la flora intestinal-. Se considera que, la liberación sostenida de agentes antimicrobianos posee un excelente potencial como una terapia de complemento a la terapia periodontal tradicional, aunque son muy pocos los casos en los que se ha demostrado tener éxito. La liberación sostenida de una sustancia bioactiva aumenta su concentración en lugares donde su acceso es muy limitado por la vía sistémica, además evita que el paciente sufra de efectos secundarios. La única desventaja recalable a este tipo de tratamientos es su elevado costo frente su tasa de éxito. (Vennila, Elanchezhiyan y Ilavarasu, 2016, pp. 15-21).

Una búsqueda en la base de datos Vademécum farmacéutico Ecuador 2017 ha revelado que los fármacos tetraciclina y clorhexidina si constan en la lista de medicamentos de venta en el territorio nacional, más no es posible encontrar clorhexidina en forma de chips de liberación lenta en el territorio nacional a menos que se considere un pedido de importación de los mismos.

Tratamientos experimentales o en desarrollo

Toda clase de tratamientos en proceso de investigación que han resultado efectivos en sus primeros estudios en animales y están en proceso de ser investigados en seres humanos, en favor de examinar a fondo sus efectos terapéuticos, y sus efectos nocivos a la vez, los tratamientos aquí detallados están aún en fase de desarrollo pero poseen gran actividad antimicrobiana local.

Nanoterapia

El desarrollo de tratamientos médico con la ayuda de nanotecnología representa una invaluable oportunidad para mejorar la calidad de la salud oral y del mantenimiento de los tratamientos ya proporcionados previamente. La nanoterapia representa el mejorar el cuidado estándar y el pronóstico para los problemas de salud desafiantes, como la cicatrización de heridas deterioradas. (Monzillo et al., 2014, pp. 535-541).

Se han desarrollado nanopartículas revestidas con plata, mismas que representan una herramienta de gran valor e importancia en nuestro campo de acción, esto se lo debemos a la fuerte actividad bactericida, que es una característica de la plata. Se sabe que la actividad antimicrobiana de las nanopartículas es una función del área superficial en contacto con los microorganismos. (Monzillo et al., 2014, pp. 535-541).

El reducido tamaño de las nanopartículas de plata les confiere en conjunto una superficie relativamente grande, propiedad óptima si se toma en cuenta que es la superficie de las partículas la que llevará a cabo la acción bactericida en los lugares a tratar con los organismos microbiológicos, permitiéndoles así reaccionar en una amplia gama de formas. Entre ellas se puede nombrar la alta afinidad de las nanopartículas de plata con el fósforo, un elemento que es clave ya que inhibe la función enzimática que es regulada por el mismo siendo esta manipulación de la respuesta inmune por parte del lípido A –específico de lisina y arginina- del LPS de la *p. gingivalis*, además su interacción con el fosfato presente en el ADN bacteriano, bloquea los procesos celulares de replicación y por último la unión de la plata al azufre resulta en una mayor permeabilidad de la membrana bacteriana. (Monzillo et al., 2014, pp. 535-541).

Extracto de Rumex

Debido a su gran capacidad de adhesión y tras la misma de invasión celular mediante varias estrategias, esta característica del phatobionte *P. gingivalis* debe usarse como un punto de enfoque para desarrollar terapias que rompan dicha capacidad bacteriana desde diversos puntos de acción, así es como se han contemplado terapias de múltiples objetivos, que son mezclas de complejos con afinidad a diferentes adhesinas bacterianas, enfocarse en una sola adhesina no sería suficiente aunque el tratamiento llegase a ser exitoso. Se han buscado en los últimos años compuestos con características antiadhesivas que tengan afinidad a las fimbrias del phatobionte *P. gingivalis*. Es así como se ha desarrollado un extracto de proantocianidinas –polisacárido usualmente presente en las uvas o arándanos- enriquecido con extractos de las partes aéreas de la planta rumex (alazán), un compuesto que se ha logrado demostrar que logra una actividad antiadhesiva contra *P. gingivalis*. (Schmuck et al., 2015, p. E120130).

Tratamiento de efecto bioeléctrico

El fenómeno denominado "efecto bioeléctrico" ha sido ampliamente estudiado y ha resultado tener característica de gran interés, pues se ha logrado demostrar que posee un efecto en asociación con los antisépticos utilizados clínicamente para dar tratamiento a las patologías periodontales, especialmente si hablamos de la clorhexidina. De una forma clara, *P. gingivalis* es uno de los patógenos periodontales asociados directamente a las formas graves o crónicas de la enfermedad periodontal. Además de tener la capacidad de transformar microbiota simbiótica en disbiótica por sus características trapezoidales. Por lo que es imperativo ejercer control. (Lasserre et al., 2015, pp. 511-519).

Modificar la carga y composición general del microbioma oral comensal es la estrategia de la *P. gingivalis* responsable de la respuesta inflamatoria agresiva

y destructiva que lleva a la pérdida de tejido periodontal. (Lasserre et al., 2015, pp. 511-519).

Aplicando microcargas de 10 miliamperios durante 10 minutos a la clorhexidina al 0.2 y usándola para combatir al phatobionte *P. gingivalis* se logró observar un aumento significativo de su eficacia frente a la bacteria, lo que destaca que existe un efecto bioeléctrico contra *p. gingivalis*. (Lasserre et al., 2015, pp. 511-519).

Efecto antibacteriano de los complejos antibacterianos de plata

Las partículas o complejos metálicos son una clase de materiales con una prometedora serie de propiedades antimicrobianas. Su composición química puede ser modificada con residuos de azúcar para obtener una mejor solubilidad y citocompatibilidad, lo que los vuelve aptos para su uso en ciencias médicas. Los estudios revelaron que los complejos de carbohidratos de plata han logrado suprimir el crecimiento bacteriano gram-negativo en su totalidad in vitro. Además se demostró que *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans* y *P. gingivalis* son más susceptibles a los complejos de plata en comparación con especies Gram-positivas. Se ha concluido que esta ventaja sobre las bacterias gram-negativas se debe a su delgada capa protectora de peptidoglicano. (Reise et al., 2016, p. doi: 10.1186/s12903-016-0201-4).

Terapia con Neem

Neem es una planta de la cual se usa en forma terapéutica todo su conjunto, hojas, flores, semillas, frutos, corteza o raíz, las cuales han revelado características positivas como antiinflamatorios además han sido ampliamente usadas en infecciones de la piel y de manera muy general se ha usado para el cuidado oral, para mantener la salud de las encías. La terapia antimicrobiana ha revelado poseer varias deficiencias nivel local, y lo que se busca es explotar

las características y propiedades del Neem para complementar dicha terapia. (Vennila et al., 2016, pp. 15-21).

El nimbin, nimbidina, ninbidol y la azadiractina se pueden encontrar en el Neem mismos que actúan como agentes anti-inflamatorios, antipiréticos, antihistamínicos, antifúngicos, antipalúdicos, vasodilatadores, analgésicos, antibacterianos y antiulcerosos. Y con el creciente valor añadido a las terapias medicinales naturales, ya nos es complejo encontrar en venta libre extracto de Neem. (Vennila et al., 2016, pp. 15-21).

Resumiendo esta terapia, el Neem posee un amplio espectro de acción antibacteriana contra los microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos, su extracto goza de una potente actividad estimulante inmune evidente tanto por la respuesta inmune humoral que refleja su acción como por la mediada por células. Vennila y sus colaboradores dicen que tras tres semanas de administración tópica local del extracto de la hoja de neem se puede lograr un incremento en la efectividad de la respuesta inmune contra las bacterias patógenas locales a ser atacadas. (Vennila et al., 2016, pp. 15-21).

Tratamientos efectivos con prohibición

Tratamientos sumamente efectivos en su acción que cuentan con estudios previos, y que han demostrado tener un efecto antimicrobiano poderoso y selectivo para bacterias del complejo rojo de Socransky entre las que se encuentra la *P. gingivalis*, pero desafortunadamente causan efectos nocivos, tóxicos o narcóticos en los consumidores, lo que los elimina completamente como opción terapéutica.

Tratamiento con QAT

Taiyeb-Ali y sus colaboradores realizaron un estudio integral del QAT (químico extraído de la *catha edulis*) y verificaron que un bolo masticatorio de esta

sustancia posee gran actividad antimicrobiana la misma q a la vez es selectiva, pues se reveló que presenta afinidad con muchas bacterias relacionadas con la salud, como la *Veillonella parvula* y presenta actividad letal contra bacterias patógenas agresivas de la enfermedad periodontal, como es el caso de la *P. gingivalis* y *T. denticola*. A pesar de su extraordinaria acción su uso no se ha generalizado ni industrializado debido a que presenta muchos enlaces químicos similares con las anfetaminas, y lamentablemente puede ser usado como un estupefaciente recreativo con potencial nivel de abuso. El QAT es un compuesto extraído de hojas y raíces del *Catha edulis* una planta ampliamente cultivada en las laderas en Yemen y que se consume en Afganistán como un bolo masticatorio. Los estudios sugieren que su masticación resulta efectiva para combatir a los complejos patógenos de nivel rojo y naranja. (Al-Alimi, Taiyeb-Ali, Jaafar y Al.hebshi, 2015, p. Id 29135).

3. OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de la *Porphyromona gingivalis* en el espacio subgingival en pacientes con cardiopatía.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la prevalencia de *Porphyromona gingivalis* en el espacio subgingival de pacientes sanos.
2. Comparar la prevalencia de *Porphyromona gingivalis* en el espacio subgingival de pacientes con cardiopatía y pacientes sanos.
3. Deducir los factores de riesgo que llevan a aumentar la probabilidad de prevalencia de *Porphyromona gingivalis* a nivel subgingival en pacientes de mayor riesgo.

HIPÓTESIS

No hay diferencia entre la prevalencia de *Porphyromona gingivalis* a nivel subgingival en pacientes con y sin cardiopatía.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo, de corte transversal, con razón de prevalencia, en tiempo puntual, y medición Cross-seccional de proporción en casos y no casos. (Hernández, Fernández y Baptista, 2006, p.102).

UNIVERSO Y MUESTRA

El universo fue de 60 pacientes dividido en un grupo de estudio de 30 pacientes con cardiopatías y un grupo control de 30 pacientes sin cardiopatías que asisten al Centro de Atención Odontológica (CAO) de la UDLA.

MUESTRA

Grupo de estudio de 30 pacientes con cardiopatía más un grupo control de 30 pacientes sin cardiopatía.

CRITERIO DE INCLUSIÓN

Grupo de estudio:

- Presentar enfermedad cardiaca o cardiovascular
- Ser paciente del hospital o centro de cardiología
- Mayor de 20 años de edad
- Hombre o mujer

Grupo control

- No poseer enfermedad cardiaca o cardiovascular
- Hombre o mujer
- Mayor de 20 años
- Ser paciente de la clínica dental UDLA

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**Grupo de estudio**

- Menores de 20 años
- Sin enfermedad cardiovascular o cardiaca
- Con tratamientos antibióticos
- Adicción a estupefacientes
- Encontrarse en tratamiento periodontal
- Uso de clorhexidina
- Pacientes que habían recibido tratamiento periodontal de raspado y alisado en los últimos 6 meses.
- Mujeres embarazadas.
- Pacientes que no pueden cooperar en el examen oral.
- Pacientes que hayan recibido cirugía oral en los últimos 6 meses.

Grupo de control

- Menores de 20 años
- Con tratamientos antibióticos
- Adicción a estupefacientes
- Encontrarse en tratamiento periodontal
- Uso de clorhexidina
- Pacientes que habían recibido tratamiento periodontal de raspado y alisado en los últimos 6 meses.
- Mujeres embarazadas.
- Pacientes que no pueden cooperar en el examen oral.
- Pacientes que hayan recibido cirugía oral en los últimos 6 meses.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Una vez determinados los grupos de estudio y control, se hace conocer a cada paciente sobre las finalidades del estudio, su objetivo, alcances y ventajas del mismo, una vez aprobado por cada paciente se realizará: (Ramos et al., 2011, pp. 34-38).

Toma de muestras: Materiales

- Conos de papel estériles del número 30 y 25
- Algodón estéril
- Agar de transporte y mantenimiento de anaerobios tioglicolato
- Guantes de látex
- Espejo bucal
- Pinzas de algodón
- Basurero para material contaminado biológicamente
- Agar Columbia enriquecido con sangre, vitamina K y hemina.
- Cámara de anaerobiosis

Para la toma de muestras se debe cuidar que todo el material para ello esté completamente estéril para así evitar una contaminación cruzada, se aislará con algodón estéril la zona de la que tomaremos la muestra. Se hace el barrido microbiológico en el margen gingival con un hisopo de algodón estéril por toda el área sin dejar zonas sin barrer. Se debe mantener la asepsia, para tomar la muestra se debe asegurar que el paciente no haya consumido ningún medicamento antibiótico previo. Se colocará el cono de papel estéril en el surco subgingival durante 60 segundos, dichos conos son llevados a un medio de transporte como el tioglicolato. El transporte es inmediato del lugar de la toma de la muestra hasta el laboratorio, la muestra se guarda en un empaque primario aislante y absorbente, en un empaque secundario absorbente y en un empaque terciario resistente y que resista golpes señalado como recipiente

contenedor de muestra biológica contaminante. (Ramos et al., 2011, pp. 34-38).

La muestra se pone en un medio de cultivo agar Columbia enriquecido con sangre de caballo, vitamina K y hemina, se incuba a 37 °C durante 7 a 14 días en condiciones de anaerobiosis las mismas que se pueden conseguir por jarra cámara o sobres de anaerobiosis. (Ramos et al., 2011, pp. 34-38).

Lectura de colonias:

- Características:
 - a. 1-2 mm de diámetro
 - b. Redonda
 - c. Convexa
 - d. Brillante
 - e. Pigmentada marrón o negro

(Ramos et al., 2011, pp. 34-38).

Método de obtención de la muestra

Las muestras de este estudio se obtuvieron a partir 60 individuos. 30 pacientes con cualquier variación de cardiopatía –PxECV(+)-, procedentes de un centro de cardiología de la ciudad y 30 pacientes sin ninguna variación de cardiopatía –PxECV(-)- procedentes de la clínica dental de la Universidad de las Américas. En primer lugar el paciente leyó y firmó un consentimiento informado, escrito en base al formato presentado por la OMS y aceptado previamente por el comité de ética de la Universidad De Las Américas, con lo cual acordó voluntariamente participar en la investigación. Se le explicó a cada paciente el propósito y objetivos del estudio, el protocolo de intervención y la importancia del cuidado oral del paciente portador de la bacteria, así como la prevención. Para definir el sitio de toma de muestra se hizo un análisis clínico del estado gingival, evaluando los parámetros de inflamación, se realizó un barrido

bacteriano con una mota de algodón estéril en toda el área, se aisló el sitio de toma de muestra con torundas de algodón estéril, y se tomó la muestra biológica mediante la introducción de conos de papel en la zona del surco gingival de la pieza seleccionada con 2 conos de papel n° 30 en las caras mesial y distas, y con un cono de papel n°25 en la cara medial. Los conos se mantuvieron en el área subgingival durante 60 segundos. AL retirarse se introdujeron inmediatamente en agar de transporte tioglicolato, en el cual permanecieron en incubación en cámara de anaerobiosis durante los 3 días posteriores a la toma de la muestra, para permitir el desarrollo bacteriano necesario.

Incubación de la muestra

Tres días después de la toma de la muestra se hizo el cultivo bacteriano a partir de las colonias que se encontraban en crecimiento en el agar tioglicolato. Con ayuda de un asa de cultivo se tomó la muestra del tubo de ensayo respectivo y se pasó cada muestra tomada a una caja Petri individual con agar Columbia enriquecido con sangre de caballo, hemina y vitamina K, y con ayuda de la misma asa de cultivo se dispersó la muestra en toda la superficie del agar, usando la técnica de estriado por agotamiento, el cultivo permaneció en una jarra de anaerobiosis durante 14 días más, esperando la formación de colonias bacterianas.

Descripción del cultivo

Los cultivos bacterianos se revisaron cada 24 a 48 horas durante los 15 días de su incubación, consiguiendo resultados a partir del día 3, el crecimiento de colonias se acelera en un ambiente completamente anaerobio, a los primeros 7 días se pudo observar colonias de 0.5 a 1 milímetros ya formadas, tras 14 días de incubación en un ambiente anaerobio estricto, encontramos ya colonias dispersas con las siguientes características: color marrón o negro independiente en cada colonia, de un milímetro de diámetro las más pequeñas y llegando a medir hasta dos milímetros de diámetro las más grandes,

contables en la caja Petri, de superficie lisa, brillante, convexa, con bordes bien definidos, sin características hemolíticas, sin invasión de otras colonias en su superficie, de aroma desagradable pero tolerable al momento de la apertura de la caja Petri.

Características microscópicas

En el estudio microscópico se reveló una coloración Gram (-) y una forma microscópica de cocabacilo, característica de esta bacteria, confirmando su presencia.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Al ser un estudio de prevalencia, se ha aplicado un análisis estadístico basado en la distribución de datos cualitativa nominal, se ha otorgado el valor de 1 a los resultados negativos para *P. gingivalis*, y valor de 2 a los resultados positivos para *P. gingivalis* tanto en pacientes sanos como enfermos. En las siguientes tablas se revelan: la frecuencia absoluta, la frecuencia acumulada, frecuencia relativa, y la frecuencia relativa acumulada de la dispersión de datos.

Tabla 1
Distribución de datos cualitativos

clase	fi	Fa	fr	Fr
PxECV(-) 01	1	1	0,01041667	0,01041667
PxECV(-) 02	1	2	0,01041667	0,02083333
PxECV(-) 03	1	3	0,01041667	0,03125
PxECV(-) 04	2	5	0,02083333	0,05208333
PxECV(-) 05	1	6	0,01041667	0,0625
PxECV(-) 06	1	7	0,01041667	0,07291667
PxECV(-) 07	2	9	0,02083333	0,09375
PxECV(-) 08	2	11	0,02083333	0,11458333
PxECV(-) 09	2	13	0,02083333	0,13541667
PxECV(-) 10	1	14	0,01041667	0,14583333
PxECV(-) 11	1	15	0,01041667	0,15625

PxECV(-) 12	2	17	0,02083333	0,17708333
PxECV(-) 13	2	19	0,02083333	0,19791667
PxECV(-) 14	1	20	0,01041667	0,20833333
PxECV(-) 15	1	21	0,01041667	0,21875
PxECV(-) 16	2	23	0,02083333	0,23958333
PxECV(-) 17	1	24	0,01041667	0,25
PxECV(-) 18	1	25	0,01041667	0,26041667
PxECV(-) 19	1	26	0,01041667	0,27083333
PxECV(-) 20	1	27	0,01041667	0,28125
PxECV(-) 21	2	29	0,02083333	0,30208333
PxECV(-) 22	2	31	0,02083333	0,32291667
PxECV(-) 23	1	32	0,01041667	0,33333333
PxECV(-) 24	2	34	0,02083333	0,35416667
PxECV(-) 25	1	35	0,01041667	0,36458333
PxECV(-) 26	2	37	0,02083333	0,38541667
PxECV(-) 27	1	38	0,01041667	0,39583333
PxECV(-) 28	1	39	0,01041667	0,40625
PxECV(-) 29	2	41	0,02083333	0,42708333
PxECV(-) 30	1	42	0,01041667	0,4375
PxECV(+) 01	2	44	0,02083333	0,45833333
PxECV(+) 02	2	46	0,02083333	0,47916667
PxECV(+) 03	2	48	0,02083333	0,5
PxECV(+) 04	2	50	0,02083333	0,52083333
PxECV(+) 05	2	52	0,02083333	0,54166667
PxECV(+) 06	1	53	0,01041667	0,55208333
PxECV(+) 07	2	55	0,02083333	0,57291667
PxECV(+) 08	2	57	0,02083333	0,59375
PxECV(+) 09	2	59	0,02083333	0,61458333
PxECV(+) 10	2	61	0,02083333	0,63541667
PxECV(+) 11	2	63	0,02083333	0,65625
PxECV(+) 12	1	64	0,01041667	0,66666667
PxECV(+) 13	1	65	0,01041667	0,67708333
PxECV(+) 14	1	66	0,01041667	0,6875
PxECV(+) 15	2	68	0,02083333	0,70833333
PxECV(+) 16	2	70	0,02083333	0,72916667
PxECV(+) 17	1	71	0,01041667	0,73958333
PxECV(+) 18	2	73	0,02083333	0,76041667
PxECV(+) 19	2	75	0,02083333	0,78125
PxECV(+) 20	2	77	0,02083333	0,80208333
PxECV(+) 21	2	79	0,02083333	0,82291667
PxECV(+) 22	2	81	0,02083333	0,84375
PxECV(+) 23	2	83	0,02083333	0,86458333
PxECV(+) 24	2	85	0,02083333	0,88541667

PxEKV(+) 25	2	87	0,02083333	0,90625
PxEKV(+) 26	2	89	0,02083333	0,92708333
PxEKV(+) 27	2	91	0,02083333	0,94791667
PxEKV(+) 28	2	93	0,02083333	0,96875
PxEKV(+) 29	1	94	0,01041667	0,97916667
PxEKV(+) 30	2	96	0,02083333	1
N=	96			

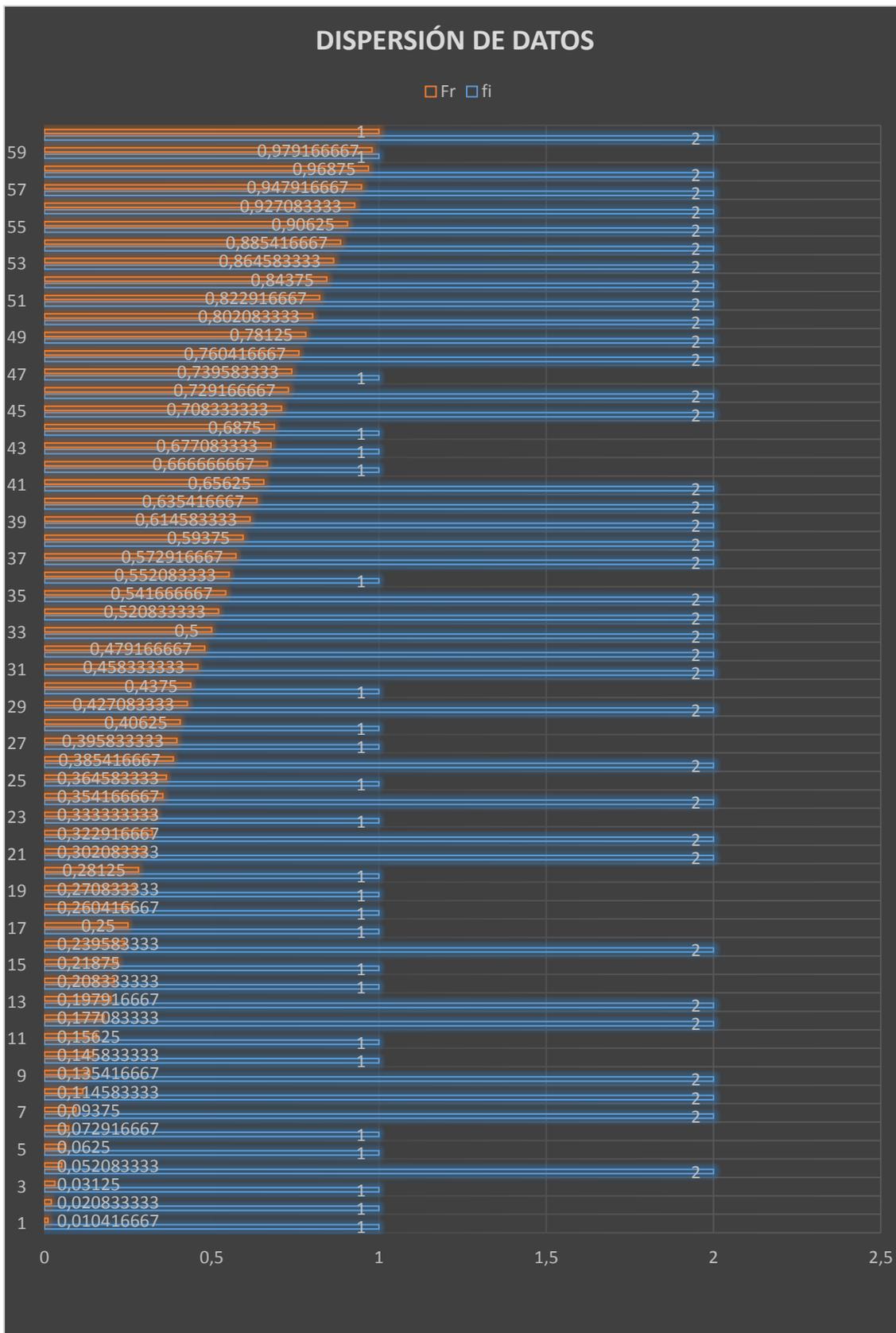


Figura 1. Dispersión de datos

Tabla 2
Distribución de datos cualitativos de pacientes sanos

clase	fi	Fa	fr	Fr
PxECV(-) 01	1	1	0,01041667	0,01041667
PxECV(-) 02	1	2	0,01041667	0,02083333
PxECV(-) 03	1	3	0,01041667	0,03125
PxECV(-) 04	2	5	0,02083333	0,05208333
PxECV(-) 05	1	6	0,01041667	0,0625
PxECV(-) 06	1	7	0,01041667	0,07291667
PxECV(-) 07	2	9	0,02083333	0,09375
PxECV(-) 08	2	11	0,02083333	0,11458333
PxECV(-) 09	2	13	0,02083333	0,13541667
PxECV(-) 10	1	14	0,01041667	0,14583333
PxECV(-) 11	1	15	0,01041667	0,15625
PxECV(-) 12	2	17	0,02083333	0,17708333
PxECV(-) 13	2	19	0,02083333	0,19791667
PxECV(-) 14	1	20	0,01041667	0,20833333
PxECV(-) 15	1	21	0,01041667	0,21875
PxECV(-) 16	2	23	0,02083333	0,23958333
PxECV(-) 17	1	24	0,01041667	0,25
PxECV(-) 18	1	25	0,01041667	0,26041667
PxECV(-) 19	1	26	0,01041667	0,27083333
PxECV(-) 20	1	27	0,01041667	0,28125
PxECV(-) 21	2	29	0,02083333	0,30208333
PxECV(-) 22	2	31	0,02083333	0,32291667
PxECV(-) 23	1	32	0,01041667	0,33333333
PxECV(-) 24	2	34	0,02083333	0,35416667
PxECV(-) 25	1	35	0,01041667	0,36458333
PxECV(-) 26	2	37	0,02083333	0,38541667
PxECV(-) 27	1	38	0,01041667	0,39583333
PxECV(-) 28	1	39	0,01041667	0,40625
PxECV(-) 29	2	41	0,02083333	0,42708333
PxECV(-) 30	1	42	0,01041667	0,4375
N=	42			

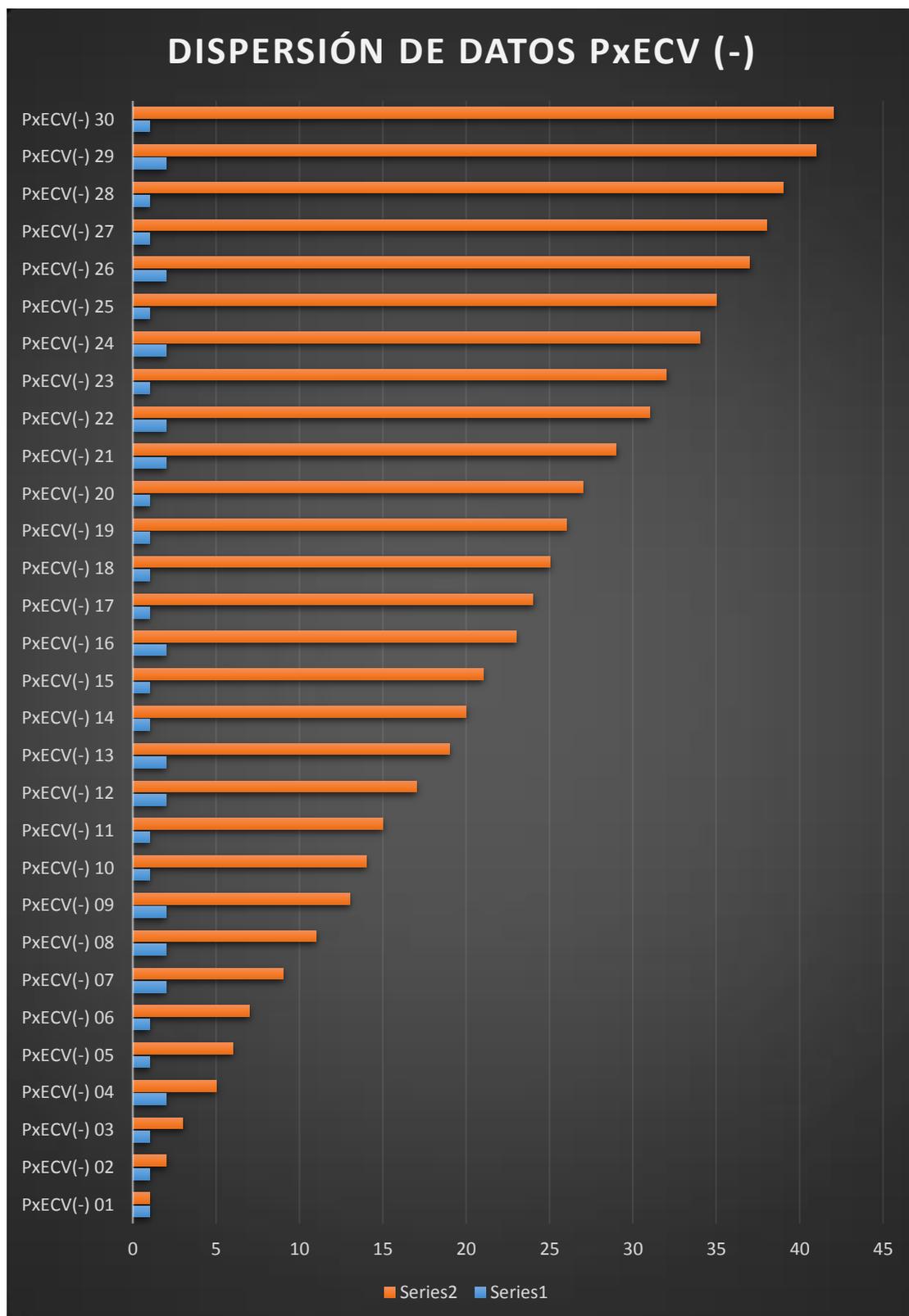


Figura 2. Dispersión de datos PxECV (-)

Tabla 3

Distribución de datos cualitativos de pacientes enfermos

clase	fi	Fa	fr	Fr
PxECV(+) 01	2	44	0,02083333	0,45833333
PxECV(+) 02	2	46	0,02083333	0,47916667
PxECV(+) 03	2	48	0,02083333	0,5
PxECV(+) 04	2	50	0,02083333	0,52083333
PxECV(+) 05	2	52	0,02083333	0,54166667
PxECV(+) 06	1	53	0,01041667	0,55208333
PxECV(+) 07	2	55	0,02083333	0,57291667
PxECV(+) 08	2	57	0,02083333	0,59375
PxECV(+) 09	2	59	0,02083333	0,61458333
PxECV(+) 10	2	61	0,02083333	0,63541667
PxECV(+) 11	2	63	0,02083333	0,65625
PxECV(+) 12	1	64	0,01041667	0,66666667
PxECV(+) 13	1	65	0,01041667	0,67708333
PxECV(+) 14	1	66	0,01041667	0,6875
PxECV(+) 15	2	68	0,02083333	0,70833333
PxECV(+) 16	2	70	0,02083333	0,72916667
PxECV(+) 17	1	71	0,01041667	0,73958333
PxECV(+) 18	2	73	0,02083333	0,76041667
PxECV(+) 19	2	75	0,02083333	0,78125
PxECV(+) 20	2	77	0,02083333	0,80208333
PxECV(+) 21	2	79	0,02083333	0,82291667
PxECV(+) 22	2	81	0,02083333	0,84375
PxECV(+) 23	2	83	0,02083333	0,86458333
PxECV(+) 24	2	85	0,02083333	0,88541667
PxECV(+) 25	2	87	0,02083333	0,90625
PxECV(+) 26	2	89	0,02083333	0,92708333
PxECV(+) 27	2	91	0,02083333	0,94791667
PxECV(+) 28	2	93	0,02083333	0,96875
PxECV(+) 29	1	94	0,01041667	0,97916667
PxECV(+) 30	2	96	0,02083333	1
N=	54			

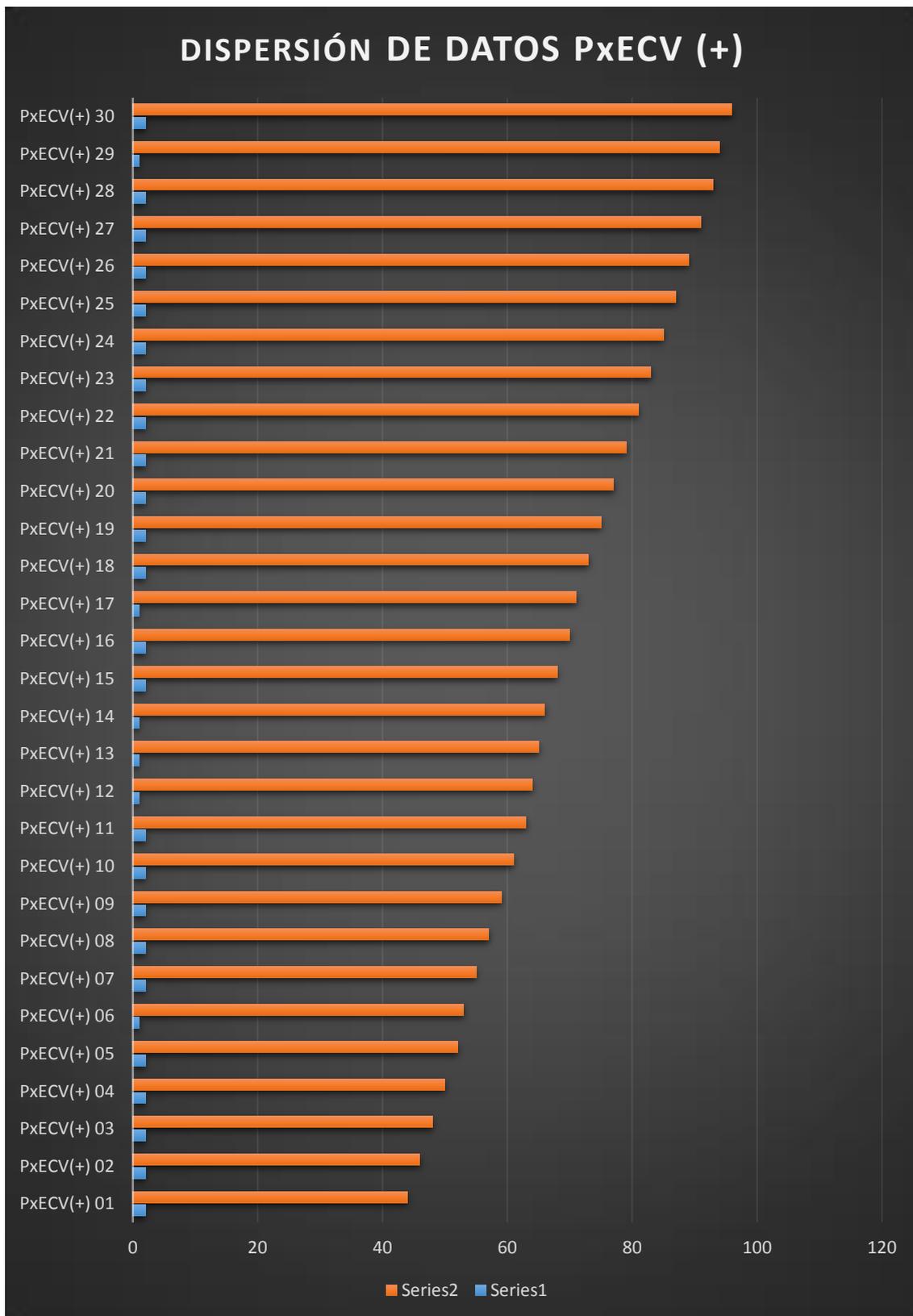


Figura 3. Dispersión de datos PxECV (+)

6. RESULTADOS

Los resultados obtenidos tras el cultivo microbiológico son contundentes, 40% de los individuos del grupo de control presenta la bacteria *P. gingivalis* en el espacio subgingival, cifra ante la que resalta el 80% de pacientes del grupo de estudio con resultados positivos a la misma bacteria.

En el mismo estudio encontramos una mayor probabilidad de encontrar dicho microorganismo a nivel de primeros y segundos premolares, tanto en el grupo de estudio como en el grupo control.

Se ha determinado que los cuadrantes más afectados son el número 3 y 4 en los dos grupos estudiados.

Se ha concluido que en el grupo control presenta menor porcentaje de colonias por caja en relación al grupo de estudio, revelando que el 50% de las muestras positivas presentan menos de 10 colonias por caja de cultivo, lo que contrasta con el grupo de estudio en cual se entró que el 29.16% de las muestras presentan entre 1-10 colonias por caja, 11-20 colonias por caja, y de 21-30 colonias por caja.

Tabla 4
Cuadro de resultados

INDIVIDUO	GÉNERO	Presencia de <i>P. gingivalis</i>	#COLONI AS/mm ²	#COLONIA S/CAJA	Pieza Dental
PxEKV(-) 01	FEMENINO	NO	0 mm ²	0	12
PxEKV(-) 02	FEMENINO	NO	0 mm ²	0	31
PxEKV(-) 03	MASCULINO	NO	0 mm ²	0	25
PxEKV(-) 04	MASCULINO	SI	1 mm ²	18	34
PxEKV(-) 05	FEMENINO	NO	0 mm ²	0	34
PxEKV(-) 06	MASCULINO	NO	0 mm ²	0	27
PxEKV(-) 07	MASCULINO	SI	1 mm ²	6	45
PxEKV(-) 08	MASCULINO	SI	1 mm ²	15	35

PxECV(-) 09	FEMENINO	SI	1 mm ²	1	42	
PxECV(-) 10	FEMENINO	NO	0 mm ²	0	12	
PxECV(-) 11	FEMENINO	NO	0 mm ²	0	31	
PxECV(-) 12	FEMENINO	SI	1 mm ²	7	46	
PxECV(-) 13	MASCULINO	SI	1 mm ²	34	13	
PxECV(-) 14	MASCULINO	NO	0 mm ²	0	15	
PxECV(-) 15	FEMENINO	NO	0 mm ²	0	27	
PxECV(-) 16	FEMENINO	SI	1 mm ²	2	35	
PxECV(-) 17	FEMENINO	NO	0 mm ²	0	33	
PxECV(-) 18	MASCULINO	NO	0 mm ²	0	42	
PxECV(-) 19	MASCULINO	NO	0 mm ²	0	22	
PxECV(-) 20	FEMENINO	NO	0 mm ²	0	32	
PxECV(-) 21	FEMENINO	SI	1 mm ²	22	46	
PxECV(-) 22	MASCULINO	SI	1 mm ²	16	14	
PxECV(-) 23	FEMENINO	NO	0 mm ²	0	33	
PxECV(-) 24	MASCULINO	SI	1 mm ²	19	21	
PxECV(-) 25	MASCULINO	NO	0 mm ²	0	13	
PxECV(-) 26	FEMENINO	SI	0 mm ²	1	31	
PxECV(-) 27	MASCULINO	NO	0 mm ²	0	26	
PxECV(-) 28	FEMENINO	NO	0 mm ²	0	43	
PxECV(-) 29	FEMENINO	SI	1 mm ²	4	24	TOTAL 12
PxECV(-) 30	MASCULINO	NO	0 mm ²	0	11	
PxECV(+) 01	FEMENINO	SI	1 mm ²	1	33	
PxECV(+) 02	FEMENINO	SI	1 mm ²	12	41	
PxECV(+) 03	MASCULINO	SI	1 mm ²	9	35	
PxECV(+) 04	FEMENINO	SI	1 mm ²	23	46	
PxECV(+) 05	MASCULINO	SI	1 mm ²	10	27	
PxECV(+) 06	MASCULINO	NO	0 mm ²	0	11	
PxECV(+) 07	MASCULINO	SI	1 mm ²	34	14	
PxECV(+) 08	MASCULINO	SI	1 mm ²	29	25	
PxECV(+) 09	FEMENINO	SI	1 mm ²	25	33	
PxECV(+) 10	FEMENINO	SI	1 mm ²	32	44	
PxECV(+) 11	FEMENINO	SI	1 mm ²	15	41	
PxECV(+) 12	MASCULINO	NO	0 mm ²	0	13	
PxECV(+) 13	FEMENINO	NO	0 mm ²	0	21	

PxECV(+) 14	MASCULINO	NO	0 mm ²	0	31
PxECV(+) 15	FEMENINO	SI	1 mm ²	9	46
PxECV(+) 16	FEMENINO	SI	1 mm ²	2	36
PxECV(+) 17	FEMENINO	NO	0 mm ²	0	32
PxECV(+) 18	FEMENINO	SI	1 mm ²	6	25
PxECV(+) 19	FEMENINO	SI	1 mm ²	18	21
PxECV(+) 20	MASCULINO	SI	1 mm ²	24	14
PxECV(+) 21	MASCULINO	SI	1 mm ²	11	14
PxECV(+) 22	FEMENINO	SI	1 mm ²	6	35
PxECV(+) 23	MASCULINO	SI	1 mm ²	15	46
PxECV(+) 24	MASCULINO	SI	1 mm ²	16	17
PxECV(+) 25	MASCULINO	SI	1 mm ²	28	25
PxECV(+) 26	MASCULINO	SI	1 mm ²	20	46
PxECV(+) 27	MASCULINO	SI	1 mm ²	23	13
PxECV(+) 28	FEMENINO	SI	1 mm ²	32	44
PxECV(+) 29	MASCULINO	NO	0 mm ²	0	23
PxECV(+) 30	MASCULINO	SI	1 mm ²	27	12
					TOTAL: 24

ANÁLISIS DEL CUADRO DE RESULTADOS

PxECV (-): Tras tomar y cultivar una muestra biológica por cada uno de los 30 individuos que no padecen enfermedad cardiovascular de ninguna clase, se obtuvieron los siguientes resultados: 12 pacientes que representan el 40% de los resultados de la muestra del grupo control son positivos al cultivo de *P. gingivalis*, mientras que 18 pacientes del mismo grupo control que representan el 60% restante dieron un resultado negativo al cultivo.

Del 40% positivo

1. 50% de los individuos son mujeres y 50% de los individuos son hombres.
2. El 25% está presente en primeros premolares de los cuadrantes 1,2 y 3.
3. El 25% está presente en segundos premolares de los cuadrantes 3 y 4.
4. El 16.6% está presente en primeros molares del cuadrante 4.

5. El 16.6% está presente en incisivos centrales de los cuadrantes 2 y 3.
6. El 8.33% está presente en incisivos laterales del cuadrante 4.
7. El 8.33% está presente en caninos del cuadrante 1.
8. El 33.33% está presente en piezas dentales del cuadrante 4.
9. El 33.33% está presente en piezas dentales del cuadrante 3.
10. El 16.66% está presente en piezas dentales del cuadrante 1.
11. El 16.66% está presente en piezas dentales del cuadrante 2.
12. El 50% presentó entre 1 y 10 colonias por caja de cultivo.
13. El 33.3% presentó entre 11 y 20 colonias por caja de cultivo.
14. El 8.33% presentó entre 21 y 30 colonias por caja de cultivo.
15. El 8.33% presentó entre 31 y 40 colonias por caja de cultivo.

PxECV (+): Tras tomar y cultivar una muestra biológica por cada uno de los 30 individuos que padecen enfermedad cardiovascular de cualquier clase, se obtuvieron los siguientes resultados: 24 pacientes que representan el 80% de los resultados de la muestra del grupo de estudio son positivos al cultivo de *P. gingivalis*, mientras que 6 pacientes del mismo grupo de estudio que representan el 20% restante dieron un resultado negativo al cultivo.

Del 80% positivo

1. 50% de los individuos son mujeres y 50% de los individuos son hombres.
2. El 20.83% está presente en primeros premolares de los cuadrantes 1 y 4.
3. El 20.83% está presente en segundos premolares de los cuadrantes 2 y 3.
4. El 12.5% está presente en primeros molares del cuadrante 4.
5. El 8.33% está presente en segundos molares del cuadrante 1 y 2.
6. El 12.5% está presente en incisivos centrales de los cuadrantes 2 y 4.
7. El 4.15% está presente en incisivos laterales del cuadrante 1.
8. El 12.5% está presente en caninos del cuadrante 1 y 3.

9. El 33.33% está presente en piezas dentales del cuadrante 4.
10. El 20.83% está presente en piezas dentales del cuadrante 3.
11. El 25% está presente en piezas dentales del cuadrante 1.
12. El 20.83% está presente en piezas dentales del cuadrante 2.
13. El 29.16% presentó entre 1 y 10 colonias por caja de cultivo.
14. El 29.16% presentó entre 11 y 20 colonias por caja de cultivo.
15. El 29.16% presentó entre 21 y 30 colonias por caja de cultivo.
16. El 8.33% presentó entre 31 y 40 colonias por caja de cultivo.

Tabla 5
Cuadro comparativo de resultados

Cuadro comparativo de resultados		
Característica	PxEVC (-)	PxEVC (+)
Presencia de <i>P. gingivalis</i>	40%	80%
Prevalencia en O.D. I. C.	16.6%	12.5%
Prevalencia en O.D. I. L.	8.33%	4.15%
Prevalencia en O.D. C.	8.33%	12.5%
Prevalencia en O.D. 1^{er} PM.	25%	20.83%
Prevalencia en O.D. 2^{do} PM	25%	20.83%
Prevalencia en O.D. 1^{er} M	16.6%	12.5%
Prevalencia en O.D. 2^{do} M	0%	8.33%
Prevalencia en cuadrante 1	16.66%	25%
Prevalencia en cuadrante 2	16.66%	20.83%
Prevalencia en cuadrante 3	33.33%	20.83%
Prevalencia en cuadrante 4	33.33%	33.33%
Porcentaje 1-10 colonia/caja	50%	29.16%
Porcentaje 11-20 colonia/caja	33.33%	29.16%
Porcentaje 21-30 colonia/caja	8.33%	29.16%
Porcentaje 31-40 colonia/caja	8.33%	8.33%

DISCUSIÓN

Los hallazgos del presente estudio nos permiten afirmar que la bacteria *P. gingivalis* puede colonizar el surco subgingival tanto de individuos sanos como de individuos con enfermedades cardiovasculares, haciéndose presente en el 80% de los individuos del grupo de estudio y en el 40% de los individuos del grupo control, mismo que es un resultado mayor al obtenido en el estudio de Radwan-Oczko et al., en el 2014, mismo en el que se encontró presencia de la bacteria *P. gingivalis*, en el 50% de los casos estudiados, hallazgos que los investigadores atribuyeron a una muestra insuficiente (Radwan-Oczko et al., 2014, pp. 575-80. Además los resultados se vuelven aún más contrastantes frente a los de Oliveira y sus colaboradores, mismos que muestran que un 4.2% de individuos son portadores de *P. gingivalis*, sin embargo no minimizan la acción bacteriana en el recrudecimiento de la enfermedad cardiovascular (Oliveira et al., 2015, p. e2067).

Singhrao y sus colaboradores describen a la acción inmunológica corporal como un elemento de defensa perfectamente capacitado para luchar contra los patógenos orales y sus subproductos a nivel de la mucosa oral a través de enzimas, neutrófilos e inmunoglobulinas, mismas que están diseñadas para frenar el metabolismo bacteriano y aniquilar a la bacteria. Enfatizando además en el hecho de que la cavidad oral ha desarrollado su propio sistema de defensa mediado por células para enfrentarse a los desafíos bacterianos que atacan cada día sus estructuras. (Singhrao et al., 2015, p. doi: 10.1155/2015/137357).

A lo que se contrapone la opinión de Fara y Tanwir que claramente afirman que el fluido de la mucosa oral no solo fracasa en su objetivo de eliminar a los organismos microbiológicos, sino que indirectamente es un proveedor de nutrientes para los microorganismos establecidos en el espacio subgingival, adjudicando este erróneo funcionamiento a lo cambiante del ecosistema en cavidad oral. (Faran y Tanwir, 2012, pp. 181-187).

A esto sumado la clara posición de Lasserre y sus colaboradores sobre la pobre actuación del sistema inmune sobre comunidades protegidas por la barrera resistente a enzimas que representa el biofilm, mismo que, les proporciona de 500 a 5000 veces más resistencia a las bacterias colonizadoras de biofilms que a las bacterias en estado planctónico. (Lasserre et al., 2015, pp. 511-519).

Si bien Singhrao y sus colaboradores señalan a la cavidad oral como un elemento de gran importancia en el cambio, de oportunista a patógeno, que sufren las bacterias colonizadoras. (Singhrao, Harding, Poole, Kesavalu y Crean, 2015, p. doi: 10.1155/2015/137357). A esto sumado la fuerte opinión de Belisario y Napolitano que atribuyen la patogenicidad bacteriana a una evolución en conjunto con el ser humano y los hábitos del huésped ya sean relacionados a la dieta o inmunidad del mismo adjudicando los cambios del comportamiento bacteriano al ecosistema adaptativo en el que viven. (Belisario y Napolitano, 2015, p.1050).

Opiniones junto a las que resalta la clara posición de Kerr y sus colaboradores con respecto a la patogenicidad bacteriana, pues su trabajo de caracterización molecular le adjudica los cambios evolutivos bacterianos, a eventos biológicos celulares y moleculares de transferencia genética horizontal, y mutación espontánea. Dando el crédito de la patogenicidad y adaptación, directamente a las bacterias, esto debido a su inherente necesidad de supervivencia dentro del huésped. (Kerr et al., 2014, p. e91696).

Lasserre y sus colaboradores han adjudicado la pérdida de tejido periodontal y formación de bolsas a las bacterias y a su actividad patológica que se encuentra protegida tras del biofilm subgingival o supragingival. (Lasserre, Leprince, Toma y Brex, 2015, pp. 511-519).

Ante dicha opinión contrasta la propia de Lamont y Hajishengallis, mismos que aseguran que la destrucción periodontal se debe principalmente a la acción de la primera línea de defensa del huésped, misma que no discrimina entre bacterias, tejidos sanos y tejidos enfermos. (Lamont y Hajishengallis, 2015, pp. 172-183). Y junto a esta, la opinión de Sochalska y Potempa que quienes afirman que el fracaso en la desregulación adecuada de la cantidad de neutrófilos es un contribuyente directo a la destrucción y pérdida de tejido periodontal, responsabilizando así de manera directa a las células inmunes de la progresión de la enfermedad periodontal. (Sochalska y Potempa, 2017, p. 197).

Van der Cruyssen y sus colaboradores, tras su estudio llegaron a la conclusión de que tanto las bacteriemias causadas por iatrogenia como las encubiertas, provenientes de cavidad oral, rara vez causan una patología clínica que requiera de intervención. (Van der Cruyssen et al., 2017, p. doi: 10.1136/bcr-2016-218845)

A esto se opone la opinión de Nakayama quien aclara la capacidad patogénica de la bacteria *P. gingivalis* que incluso en bajas cantidades genera biofilms y estimula la respuesta inmune. (Nakayama, 2015, pp. 1–8). Al-Taweel y sus colaboradores resaltan la capacidad bacteriana de invadir células huésped y producir inflamación. (Al-Taweel, Douglas y Whawell, 2016, pp. 1966-1974). Oliveira y sus colaboradores demostraron la presencia de ADN bacteriano perteneciente a *P. gingivalis* en el tejido valvular. (Oliveira et al., 2015, p. e2067).

Además tras la recopilación de información tras este estudio se puede aclarar que la bacteria posee una variedad de factores de virulencia que la vuelven invisible al ataque inmunológico y que la transportan a ella o más fácilmente a su ADN mismo que va a causar reacciones inflamatorias muy fuertes, mismas que van a tener gran importancia en la degeneración de las placas ateroscleróticas previamente establecidas.

Radwan-Oczko y sus colaboradores, dedujeron que la acción bacteriana de éste microorganismo es escasa en el agravamiento de la cardiopatía. Acotando además los hallazgos de Ishihara y sus colaboradores que ante un 47% de presencia bacteriana sulcular solo encontraron un 5.8% de ADN bacteriano en arterias coronarias. (Radwan-Oczko et al., 2014, pp. 575-80).

A dicha afirmación se opone la opinión de Amar y sus colaboradores, mismos que han aclarado que una cantidad considerable de pacientes que sufren de aterosclerosis no albergan los factores de riesgo comunes, lo que los lleva a señalar que las infecciones en curso del individuo desempeñan un papel importante en este proceso, además toman en cuenta que la enfermedad periodontal al ser la infección crónica más común en adultos es una importante fuente de microorganismos del complejo rojo, ubicándola como un importante factor de riesgo en pacientes vulnerables a desarrollar aterosclerosis. (Amar y Engelke, 2015, pp.171-185). Además encontramos que Menon y sus colaboradores recalcan la existencia de innumerables estudios que prueban la estrecha relación del microbioma oral y el agravamiento de diversas enfermedades sistémicas, siendo entre las mismas la cardiopatía la de mayor prevalencia. (Menon et al., 2017, pp. 101-104). Dichas revelaciones apoyan la idea implícita de que, el diagnóstico y tratamiento periodontal deben ser parte fundamental de la terapia de salud del paciente que sufre cualquier variedad de enfermedad cardiovascular, para evita cuadros de agravamiento de la misma por agentes poco conocidos, como la *P. gingivalis*.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Tras el estudio microbiológico se obtuvieron resultados contundentes, los dos grupos de estudio presentaron resultados positivos al cultivo de la bacteria *P. gingivalis*, estando así en un 80% de los individuos del grupo de estudio, y en un 40% de los individuos del grupo control.

No existe una preferencia de género, siendo 50% hombres y 50% mujeres en los dos grupos.

Tras haber realizado el presente estudio se han podido distinguir varios factores de riesgo que pueden convertir a un paciente sano en un paciente vulnerable a infección periodontal por anaerobios como la *P. gingivalis*, así podemos afirmar que:

- 1) El organismo microbiológico *P. gingivalis* es una bacteria colonizadora tardía, propia de cavidad oral que no se encuentra en todos los pacientes.
- 2) Los pacientes del grupo de estudio y del grupo control son vulnerables al contagio por parte de la bacteria *P. gingivalis*, siendo un hallazgo importante el que exista presencia bacteriana patógena en un mayor número de pacientes del grupo de estudio.
- 3) Los pacientes sanos del grupo control son tan vulnerables al contagio por *P. gingivalis* como los pacientes que se encuentran en una situación sistémica diferente como la enfermedad cardiovascular.
- 4) Tras la revisión de la literatura se ha encontrado evidencia de que la colonización por dicha bacteria ocurre tras contagio directo a través de un individuo portador de la misma.

- 5) La falta de exigencias higiénicas encontradas en los pacientes es un agravante, que favorece el crecimiento bacteriano y la formación de bolsas profundas en las que se aloja la bacteria.
- 6) La falta de preocupación por la salud dental evidenciada en varios de los pacientes lo ha hecho vulnerables al ataque de una bacteria agresiva.
- 7) La falta de conocimiento sobre las implicancias de una infección periodontal en la salud vascular y cardíaca evita las acciones de prevención y el manejo adecuado y contención de los microorganismos y sus productos metabólicos a nivel odontológico.
- 8) La enfermedad periodontal es un agente agravante del cuadro clínico de la enfermedad cardiovascular muy poco reconocido, convirtiéndola en un flanco de riesgo no atacado, y que tiene la capacidad de vulnerar la salud sistémica ya comprometida.

Como se ha demostrado, el ataque de la defensa del huésped y de la virulencia de los patógenos periodontales resultan en una destrucción masiva de las estructuras periodontales que llevan a la pérdida de órganos dentales del paciente y a bacteriemias sistémicas, teniendo en cuenta la manipulación que ejercen las enzimas de *P. gingivalis* sobre las respuestas inflamatorias causando agresivas reacciones dañinas para los tejidos orales mismos, es imperativo el uso de medicamentos antiinflamatorios no solo buscando un efecto local que como visto anteriormente es difícil, pero sí para un efecto sistémico de control de la inflamación desencadenada por los productos enzimáticos de los LPS de la *P. gingivalis*.

Se ha recopilado suficiente información como para poder pensar que si bien el patógeno *P. gingivalis* es uno de los microorganismos más agresivos que tenemos en cavidad oral, el papel estelar de la destrucción periodontal, tanto en enfermedad crónica como agresiva se lo lleva la primera línea de defensa

de la inmunidad, ante una desregulación de sus funciones a nivel del tejido, causando en sí la destrucción.

Las bacteriemias han sido tomadas en cuenta desde los puntos de vista más conservadores hasta los más críticos, así se puede concluir que si bien una bacteriemia transitoria tras actos quirúrgicos o una bacteriemia establecida tras una enfermedad periodontal crónica bien pueden ser levemente dañinas en pacientes completamente sanos, las mismas tienen un potencial patógeno más marcado en pacientes con enfermedades cardiovasculares, y por eso es necesario un tratamiento profiláctico.

Si bien la *P. gingivalis* es reconocida abiertamente como un microorganismo colono propio de la cavidad oral, esto no significa que se encuentre presente en todos los individuos, de hecho es parte de la tercera línea de colonización y se piensa que el huésped colonizado por dicho microorganismo, lo obtiene tras contagio directo de un individuo portador.

La patogenia del microorganismo se debe a su amplia gama de factores de virulencia, los cuales están diseñados, para ocultar su presencia de la defensa del huésped, además les permiten ingresar de forma invisible a los queratinocitos, promoviendo así una respuesta inflamatoria intensa y la manipulación indiscriminada de la acción de la inmunidad. Además le brindan la capacidad para actuar en simbiosis con otros microorganismos patógenos y formar biofilms resistentes y colonias mixtas que favorecen aún más la destrucción de tejido.

La bacteria *P. gingivalis* es capaz de formar un nicho en cualquier vaso sanguíneo del cuerpo, siendo los más peligrosos a nivel coronario, valvular, pulmonar o encefálico.

Recomendaciones

Tras los hallazgos del presente estudio es necesario tomar ciertas medidas de precaución en la práctica odontológica:

- Si bien no todos los pacientes sanos o con cardiopatía son portadores de la bacteria *P. gingivalis*, la gran mayoría si lo son, y se debe tratar a todos con medidas preventivas, para disminuir la posibilidad de bacteriemias por iatrogenia.
- Se debe realizar una anamnesis profunda y completa a cada paciente que asiste a la consulta odontológica, en búsqueda siempre de todas las patologías precedentes.
- Se debe tomar en cuenta que no todos los pacientes saben que padecen una enfermedad cardiovascular, o no están conscientes de las implicancias de las mismas, por eso se debe ser estricto en las indicaciones preoperatorias y postoperatorias de cada paciente.
- Se debe procurara tener las mejores medidas de bioseguridad, para evitar una infección cruzada en consultorio, debido a que el patógeno de estudio se contrae por una contagio directo.
- Es importante concientizar al paciente sobre los riesgos que conlleva la enfermedad periodontal para su salud sistémica.
- Se debe estimular en cada paciente la práctica estricta de higiene oral, y los chequeos periódicos para evitar el inicio o progresión de la enfermedad periodontal.
- Se debe tener cuidado en la práctica quirúrgica a pacientes con cardiopatía para evitar bacteriemias transitorias, ya que dicho evento los expondría a un deterioro de su salud sistémica previamente comprometida.
- Se debe tomar en cuenta que si bien no todos los pacientes con enfermedades cardiovasculares son huéspedes de *P. gingivalis*, la misma es un agravante del cuadro clínico, y se deberían manejar con

especialistas en periodoncia, capacitados para frenar cualquier tipo de infección periodontal.

- Se debe realizar un correcto estudio del estado periodontal en cada paciente para así poder identificar claramente a los pacientes vulnerables de los no vulnerables.
- Se debe tomar en cuenta que en niños jóvenes y adolescentes es improbable el hallazgo microbiológico de *P. gingivalis*, así que es el momento idóneo para estimular la higiene estricta y para educar sobre las implicancias sistémicas futuras de una infección periodontal.
- Se debe tomar en cuenta los hallazgos expresados en la literatura actual, que afirman la peligrosidad de las bacterias orales, y tomar mayor conciencia en la práctica operatoria cotidiana.
- Impulsa proyectos de concientización y prevención en la consulta privada.
- Se debe tomar en cuenta que la salud integral del paciente es responsabilidad de todo el personal implicado en la misma, y debe ser el principal objetivo en la práctica diaria, y se debe ejercer la práctica con conciencia, y respeto al individuo.
- Se debe tomar en cuenta siempre los mejores tratamientos que estén disponibles en el mercado para prevenir complicaciones futuras que pongan en riesgo la salud y la vida del paciente.

REFERENCIAS

- Al-Alimi, A. Taiyeb-Ali, T. Jaafar, N. Al.hebshi, N. (2015). Qat Chewing and Periodontal Phatogens in Health and Disease: Further Evidence for a Prebiotic-Like effect. *BioMed Research International*. 2015(2015): DOI 291305.
- Alfakri, H. Malle, E. Koyani, C. Pussinen, P. Sorsa, T. (2015). Neutrophil proteolytic activation cascades: a possible mechanistic link between chronic periodontitis and heart disease. *Innate Immun*. 22(1), 85-99.
- Allaker, R. Douglas, I. (2014). Non-conventional therapeutics for oral infections. *VIRULENCE*. 6(3), 196-197.
- Al-Taweel, F. Douglas, C. Whawell, S. (2016). The Periodontal Pathogen Porphyromonas gingivalis Preferentially Interacts with Oral Epithelial Cells in S Phase of the Cell Cycle. *Infection and Immunity*. 84(7): 1966-1974.
- Amar, S. Engelke, M. (2015). Periodontal innate immune mechanisms relevant to atherosclerosis. *Molecular Oral Microbiology*. 30(3):171-185.
- Arango, J. Gámez, L. López, J. (2010). Sistema NADPH oxidasa: nuevos retos y perspectivas. *REDALYC*. 23(4): 362-372.
- Avila, M. Ojcius, D. Yilmaz, Ö. (2009). The Oral Microbiota: Living with a Permanent Guest. *DNA Cell Biology*. 28(8): 405-411.
- Barbosa, G. Colombo, A. Rodrigues, P. Simionato, M. (2015). Intraspecies Variability Affects Heterotypic Biofilm of Porphyromonas gingivalis, and Prevotella intermedia: Evidences of Strain-Dependence Biofilm Modulation by Physical Contact and by Released Soluble Factors. *PLoS One*. 10(9):e0138687.
- Bascones, A. Caballero, A. (2010). Actinobacillus Actinomycetemcomitans y Porphyromonas Gingivales como principales patógenos periodontales. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*. 12(2): 69-75.
- Belibasakis, G. Thurnheer, T. Bostanci, N. (2014). Porphyromona gingivalis, A heartful oral pathogen?. *VIRULENCE*. 5(4), 463–464.

- Belisario, J. Napolitano, M. (2015). Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Frontiers in Microbiology*. 2015(6): doi: 10.3389/fmicb.2015.01050.
- Bielecka, E. Scavenius, C. Kantyka, T. Jusko, M. Mizgalska, D. Szmigielski, B. Potempa, B. Enghild, J. Prossnitz, E. Blom, A. Potempa, J. (2014). Peptidyl arginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* abolishes anaphylatoxin C5a activity. *J. Biol. Chem.* 289(47): 32481–32487.
- Bikker, F. End, C. Ligtenberg, A. Blaich, S. Lyer, S. Renner, M. Wittig, R. Nazmi, K. Van Nieuw Amerongen, A. Poustka, A. Veerman, E. Mollenhauer, J. (2017). The scavenging capacity of DMBT1 is impaired by germline deletions. *Inmunogenetics*. 69(6):401-407.
- Bostanci, N. Belibasakis, G. (2012). *Porphyromonas gingivalis*: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. *FEMS Microbiol. Lett.* 333(1): 1–9.
- Calcagno, C. Fayad, Z. Raggi, P. (2017). Plaque microvascularization and permeability: Key players in atherogenesis and plaque rupture. *Atherosclerosis*. 263(2017): 320-321.
- Camici, P. Rimoldi, O. Gaemperli, O. Libby, P. (2012). Non-invasive anatomic and functional imaging of vascular inflammation and unstable plaque. *European Heart Journal*. 33(11):1309-17.
- Chu, B. Kampschulte, A. Ferguson, M. Kerwin, W. Yarnykh, V. O'Brien, K. Polissar, N. Hatsukami, T. Yuan, C. (2004). Hemorrhage in the Atherosclerotic Carotid Plaque: A High-Resolution MRI Study. *Stroke*. 35(5):1079-1084
- Corrêa, J. Calderaro, D. Ferreira, G. Mendonça, S. Fernandes, G. Xiao, E. Teixeira, A. Leys, E. Graves, D. Silva, T. (2017) Subgingival microbiota dysbiosis in systemic lupus erythematosus: association with periodontal status. *Microbiome*. 5(1):34.
- Cosgarea, R. Heumann, C. Juncar, R. Tristiu, R. Lascu, L. Salvi, G. Arweiler, N. Sculean, A. (2017). One year results of a randomized controlled clinical study evaluating the effects of non-surgical periodontal therapy of chronic periodontitis in conjunction with three or seven days systemic administration of amoxicillin/metronidazole. *Plos One*. 12(6):e0179592.

- Enersen, M. Nakano, K. Amano, A. (2013). *Porphyromonas gingivalis* fimbriae. *J. Oral Microbiol.* 5:20265. doi: 10.3402/jom.v5i0.20265
- Fang, D. Yalin, L. Xiao, H. Hai, Z. Dongyu, L. Wei, H. Yinhua, L. (2014). Detection of Periodontal Pathogens in the Patients with Aortic Aneurysm. *Chinese medical journal.* 127(23), 4114-4118.
- Faran, S. Tanwir, F. (2012). Oral microbial habitat a dynamic entity. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research.* 2(3): 181-187.
- Fournier-Larente, J. Azelmat, J. Yoshioka, M. Hinode, D. Grenier, D. (2016). The Daiokanzoto (TJ-84) Kampo Formulation Reduces Virulence Factor Gene Expression in *Porphyromonas gingivalis* and Possesses Anti-Inflammatory and Anti-Protease Activities. *PLoS One.* 11(2): e0148860.
- Gamboa, F. Acosta, A. García, D. Velosa, J. Araya, N. Ledergerber, R. (2014). OCCURRENCE OF PORPHYROMONAS GINGIVALIS AND ITS ANTIBACTERIAL SUSCEPTIBILITY TO METRONIDAZOLE AND TETRACYCLINE IN PATIENTS WITH CHRONIC PERIODONTITIS. *Acta Odontológica Latinoamericana.* 27(3): 137-144.
- Gangula, P. Ravella, K. Chukkapalli, S. Rivera, M. Srinivasan, S. Hale, A. Channon, K. Southerland, J. Kesavalu, L. (2015). Polybacterial Periodontal Patogens Alter Vascular and Gut BH4/nNOS/NRF2-Phase II Enzyme Expression. *PLoS ONE*, 10(6), e0129885.
- Guo, Y., Nguyen, K. A., and Potempa, J. (2010). Dichotomy of gingipains action as virulence factors: from cleaving substrates with the precision of a surgeon's knife to a meat chopper-like brutal degradation of proteins. *Periodontol.* 2000 54(1): 15–44. doi: 10.1111/j.1600-0757.2010.00377.x
- Hajishengallis, G. Chavakis, T. Hajishengallis, E. Lambris, J. (2015). Neutrophil homeostasis and inflammation: novel paradigms from studying periodontitis. *J. Leukoc. Biol.* 98(4): 539–548.
- Hajishengallis, G. Lamont, R. (2012). Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol. Oral Microbiol.* 27(6): 409–419.

- Hernández, R. Fernández, C. Baptista, P. (2006). Metodología de la Investigación (4ta edición). Mexico. McGraw-Hill.
- Ho, M. Huang, L. Goodwing, J. Dong, X. Chen, C. Chi, H. (2016). Two Small Molecules Block Oral Epithelial Cell Invasion by Porphyromons gingivalis. *PLoS ONE*, 11(2), e0149618.
- Huang, X. Teng, Z. Canton, G. Ferguson, M. Yuan, C. Tang, D. (2010). Intraplaque hemorrhage is associated with higher structural stresses in human atherosclerotic plaques: an in vivo MRI-based 3D fluid-structure interaction study. *Biomedical Engineering Online*. 9(86): doi: 10.1186/1475-925X-9-86.
- Kerr, J. Abramian, J. Dao, D. Rigney, T. Fritz, J. Pham, T. Gay, I. Parthasarathy, K. Wang, B. Zhang, W. Tribble, G. (2014). Genetic exchange of fimbrial alleles exemplifies the adaptive virulence strategy of Porphyromonas gingivalis. *Plos One*. 9(3): e91696.
- Khalaf, H. Bengtsson, T. (2012). Altered T-Cell Responses by the Periodontal Pathogen Porphyromonas gingivalis. *PLoS One*. 7(9): e45192.
- Khan, S. Kong, E. Meiller, T. Jabra-Rizk, A. (2015). Periodontal Diseases: Bug Induced, Host Promoted. *Plos Pathogens*. 11(7), e1004952.
- Koziel, J. Bryzek, D. Sroka, A. Maresz, K. Glowczyk, I. Bielecka, E. Kantyka, T. Pyrc, K. Svoboda, P. Pohl, J. Potempa, J. (2014). Citrullination alters immunomodulatory function of LL-37 essential for prevention of endotoxin-induced sepsis. *J. Immunol*. 192(11): 5363–5372. doi: 10.4049/jimmunol.1303062
- Lamont, R. Hajishengallis, G. (2015). Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease. *Trends in Molecular Medicine*. 21(3):172-83.
- Lasserre, J. Leprince, J. Toma, S. Brex, M. (2015). Electrical enhancement of chlorhexidine efficacy against the periodontal pathogen Porphyromonas gingivalis within a biofilm. *New Microbiologica*. 38(1): 511-519.
- Łysek, R. Jankowski, P. Polak, M. Szafraniec, K. Micek, A. Wolfshaut-Wolak, R. Łukaszewska, A. Weber, T. Czarnecka, D. Pająk, A. (2016). Association between central and peripheral blood pressure and

- periodontal disease in patients with a history of myocardial infarction. *Polish Archives of International Medicine*. 126(1-2):41-47.
- Mahendra, J. Mahendra, L. Nagarajan, A. Mathew, K. (2015). Prevalence of eight putative periodontal pathogens in atherosclerotic plaque of coronary artery disease patients and comparing them with noncardiac subjects: A case-control study. *Indian Journal Dental Research*. 26(2):189-95.
- Maresz, K. Hellvard, A. Sroka, A. Adamowicz, K. Bielecka, E. Koziel, J. (2013). *Porphyromonas gingivalis* facilitates the development and progression of destructive arthritis through its unique bacterial peptidylarginine deiminase (PAD). *PLoS Pathog*. 9(9): e1003627. doi: 10.1371/journal.ppat.1003627
- McCracken, J. Allen, L. (2014). Regulation of human neutrophil apoptosis and lifespan in health and disease. *J. Cell Death* 8(7): 15–23. doi: 10.4137/JCD.S11038
- Meghil, M. Rueggeberg, F. El-Awady, A. Miles, B. Tay, F. Pashley, D. Cutler, C. (2015). Novel Coating of Surgical Suture Confers Antimicrobial Activity Against *Porphyromonas gingivalis* and *Enterococcus faecalis*. *Journal Periodontol*. 86(6):788-94.
- Menon, T. Gopalakrishnan, S. Balasubramanian, R. Justin, S. (2017). Characterisation of the human oral microbiome in patients with coronary artery disease using next-generation sequencing of 16SrRNA amplicons. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 35(1): 101-104.
- Monzillo, V. Dalla Valle, C. Corbella, M. Percivalle, E. Sassera, D. Scevola, D. Marone, P. (2014). Antibacterial activity and cytotoxic effect of SIAB-GV3. *New microbiológica*. 37(4):535-541.
- Moon, J. Lee, J. (2016) Probing the diversity of healthy oral microbiome with bioinformatics approaches. *BMN Reports*. 49(12): 662-670.
- Mujica, C. Castillo, M. Daille, L. Fuentevilla, I. Bittner, M. (2010). Co-detection of Periodontal Pathogens in Chilean Patients with Chronic Periodontitis. *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral*. 3(3); 118-122.

- Nakajima, T. Okui, T. Ito, H. Nakajima, M. Honda, T. Shimada, Y. Tabet, K. Akazawa, K. Yamazaki, K. (2016). Microbiological and Clinical Effects of Sitafloracin and Azithromycin in Periodontitis Patients Receiving Supportive Periodontal Therapy. *Antimicrobial Agents and Chemoterapy*. 60(3): 1779-1787.
- Nakayama, K. (2015). Porphyromonas gingivalis and related bacteria: from colonial pigmentation to the type IX secretion system and gliding motility. *Journal of Periodontal Research*. 50(1), 1–8.
- Negróni, M. (2009). Microbiología Estomatológica fundamentos y guía práctica. (2ª. ed.). Buenos Aires, Argentina: Editorial Panamericana.
- Ning, J. Beiko, R. (2015). Phylogenetic approaches to microbial community classification. *Microbiome*. 5(3), 47.
- Oliveira, F. Forte, C. Silva, P. Lopes, C. Montenegro, R. Santos, A. Sobrinos, C. Mota, M. Sousa, F. Alves, A. (2015). Molecular analysis of oral bacteria in heart valve of patients with cardiovascular disease by Real-Time polymerase chain reaction. *Medicine (baltimore)*. 94(47), e2067.
- Palaska, I. Papathanasiou, E. Theoharides, T. (2013). Use of polyphenols in periodontal inflammation. *European Journal of Pharmacology*. 720(1-3): 77-83.
- Petersen, C. Round, J. (2014). Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cellular Microbiology*. 16(7):1024-33.
- Preta, G. Cronin, J. Sheldon, M. (2015). Dynasore - not just a dynamin inhibitor. *Biomed Central The Open Access Publisher*. 13(1), 13:24, DOI: 10.1186/s12964-015-0102-1.
- Prosi, M. Perktold, K. Ding, Z. Friedman, M. (2004). Influence of curvature dynamics on pulsatile coronary artery flow in a realistic bifurcation model. *Journal of Biomechanics*. 37(11): 1767-1775.
- Radwan-Oczko, M. Jaworski, A. Dus, I. Plonek, T. Szulc, M. Kustrzycki, W. (2014) *Phorphyromona gingivalis* in periodontal pokets and heart valves. *VIRULENCE*. 5(4):575-80.

- Ramos, D. Moromi, H. Martinez, E. (2011). Porphyromonas gingivalis: Patógeno predominante en la periodontitis crónica. *Odontología Sanmarquina*. 14(1): 34-38.
- Rath, S. Mukherjee, M. Kaushik, R. Sen, S. Kumar, M. (2014). Periodontal pathogens in atheromatous plaque. *Indian Journal Of Pathology and Microbiology*. 57(2):259-264.
- Reise, M. Gottschaldt, M. Matz, C. Völpel, A. Jandt, K. Schubert, U. Sigusch, B. (2016). Antibacterial effect of silver (I) carbohydrate complexes on oral pathogenic key species in vitro. *BMC Oral Health*. 16(42) doi: 10.1186/s12903-016-0201-4.
- Schmuck, J. Beckert, S. Brandt, S. Löhr, G. Hermann, F. Schmidt, T. Beikler, T. Hensel, A. (2015). Extract from Rumex acetosa L. for prophylaxis of periodontitis: inhibition of bacterial in vitro adhesion and of gingipains of Porphyromonas gingivalis by epicatechin-3-O-(4 β →8)-epicatechin-3-O-gallate (procyanidin-B2-Di-gallate). *Plos One*. 10(3): e0120130
- Shah, P. (1997). New insights into the pathogenesis and prevention of acute coronary syndromes. *The American Journal of Cardiology*. 79(12B): 17-23.
- Silva, N. Abusleme, L. Bravo, D. Dutzan, N. García-Sesnich, J. Vernaes, R. Hernández, M. Gamonal, J. (2015). Host response mechanisms in periodontal diseases. *Journal of Applied Oral Science*. 23(3):329-355.
- Singh Rao, S. Harding, A. Poole, S. Kesavalu, L. Crean, S. (2015). Porphyromonas gingivalis Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease. *Mediators of Inflammation*. 2015(2015):137357.
- Smith, B. Zolnik, C. Usik, M. Chen, Z. Kaiser, K. Nucci-Sack, A. Peake, K. Diaz, A. Viswanathan, S. Strickler, H. Schlecht, N. Burk, R. (2016). Distinct Ecological Niche of Anal, Oral, and Cervical Mucosal Microbiomes in Adolescent Women. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 89(3): 277-284.

- Sochalska, M. Potempa, J. (2017). Manipulation of Neutrophils by *Porphyromonas gingivalis* in the Development of Periodontitis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 23(7):197.
- Socransky, S. Haffajee, A. (2002). Biofilms dentales: objetivos terapéuticos difíciles. *Journal of Clinical Periodontology* 2000. 3(2003):12-55.
- Socransky, S. Haffajee, A. (2005). Periodontal microbial ecology. *Periodontology* 2000. 38(1): 135–187.
- Socransky, S. Haffajee, A. Cugini, M. Smith, C. Kent, R. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology*. 25(2):134-144
- Spiering, M. (2015). Primer on the Immune System. *Alcohol Research Current Reviews*. 37(2): 171-175.
- Tiantian, M. Xin, L. (2016). Promotion of *Porphyromonas gingivalis* to viral disease. *West China Journal of Stomatology*. 34(4):425-428.
- Torrunguang, K. Jitpakdeebording, S. Charatkulangkun, O. Gleebua, Y. (2015). *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, and *Treponema denticola*/ *Prevotella intermedia* Co- Infection Are associated with severe Periodontitis in a Thai Populations. *PLoS One*. 10(8): e0136646.
- Van der Cruyssen, F. Grisar, K. Maes, H. Politis, C. (2017). Case of a cerebral abscess caused by *Porphyromonas gingivalis* in a subject with periodontitis. *BMJ Case Report* 2017(2017): doi: 10.1136/bcr-2016-218845.
- Velsko, I. Chukkapalli, S. Rivera, M. Lee, J. Chen, H. Zheng, D. Bhattacharyya, I. Ganguila, P. Lucas, A. Kesavalu, L. (2014). Active Invasion of Oral and Aortic Tissues by *Porphyromonas gingivalis* in Mice Casually Links Periodontitis and Atherosclerosis. *Plos One*. 9(5): e97811.
- Velsko, I. Chukkapalli, S. Rivera-Kweh, M. Zheng, D. Aukhil, I. Lucas, A. Larjava, H. Kesavalu, L. (2015). Periodontal pathogens invade and aortic adventitia and elicit inflammasome activation in $\alpha\beta6$ integrin-deficient mice. *Infect Immun*. 83(12): 4582-4593.

- Vennila, K. Elanchezhiyan, S. Ilavarasu, S. (2016). Efficacy of 10% whole *Azadirachta indica* (neem) chip as an adjunct to scaling and root planning in chronic periodontitis: A clinical and microbiological study. *Indian Journal of Dental Research*. 27(1): 15-21.
- Vier, J. Groth, M. Sochalska, M. Kirschnek, S. (2016). The anti-apoptotic Bcl-2 family protein A1/Bfl-1 regulates neutrophil survival and homeostasis and is controlled via PI3K and JAK/STAT signaling. *Cell Death Dis*. 7:e2103.
- Weerasinghe, P. Buja, L. (2012). Oncosis: an important non-apoptotic mode of cell death. *Experimental and Molecular Pathology*. 93(3): 302-308.
- Zaremba, M. Górska, R. Suwalski, P. Kowalski, J. (2007). Evaluation of the incidence of periodontitis-associated bacteria in the atherosclerotic plaque of coronary blood vessels. *Journal of Periodontology Online*. 78(2):322-327.

ANEXOS

CRONOGRAMA

	Mes			
	1	2	3	4
Inscripción del tema (inicio de TIT)	X			
Planificación (revisión de texto con tutor)	X			
Prueba Piloto		X		
Recolección definitiva de la muestra		X	X	
Análisis de resultados			X	
Redacción de la discusión			X	
Redacción del texto final			X	
Presentación del borrador a los correctores			X	
Entrega del empastado				X
Segunda entrega a los profesores correctores				X

PRESUPUESTO

RUBROS	VALOR
Equipos :	
• Sistema de transporte y mantenimiento de anaerobios.	154.00
• Impresora y copias	30.00
Materiales y Suministros :	5.00
• Paquete de papel bond	1.50
• Caja de esferos color azul	7.00
• Tabla pisa papel	12.50
• Caja de mascarillas bucales	7.00
• Gorro	30.00
• Mandil	80.00
• Uniforme	5.00
• Gafas de protección	4.00
• Basurero para material biológicamente contaminado	3.50
• Fundas de basura color rojo	6.00
• Conos de papel estériles del número 30	6.00
• Conos de papel estériles del número 25	7.00
• Motas de algodón estéril	15.00
• Guantes de látex	45.00
• Espejo bucal	45.00
• Pinzas de algodón	160.00
• Agar sangre enriquecido	80.00
• Sobres anaerobiosis	90.00
• Indicadores de anaerobiosis	150.00
• Agar tioglicolato	
Viajes Técnicos	100
Subcontratos y servicios:	200
Estadístico	
Combustible	
Recursos Bibliográficos y Software	400
Entrega final de la tesis (borradores y empastado)	80
Transferencia de resultados (Publicaciones o eventos)	50
Total	1773.50

ANEXO 1 IMÁGENES EXPLICATIVAS

IMAGEN PLACA DE ATEROMA

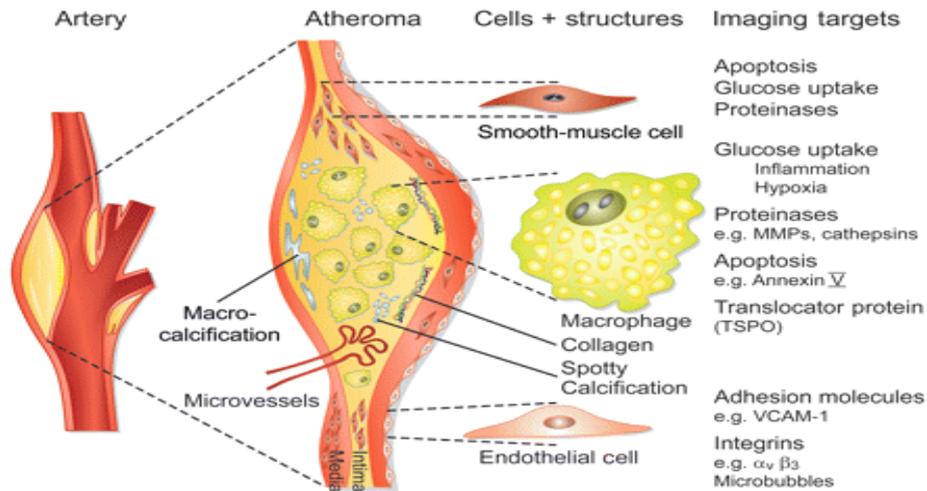


Imagen tomada de (Camici et al., 2012, pp. 1309-17).

DISPOSICIÓN DE FIBRAS

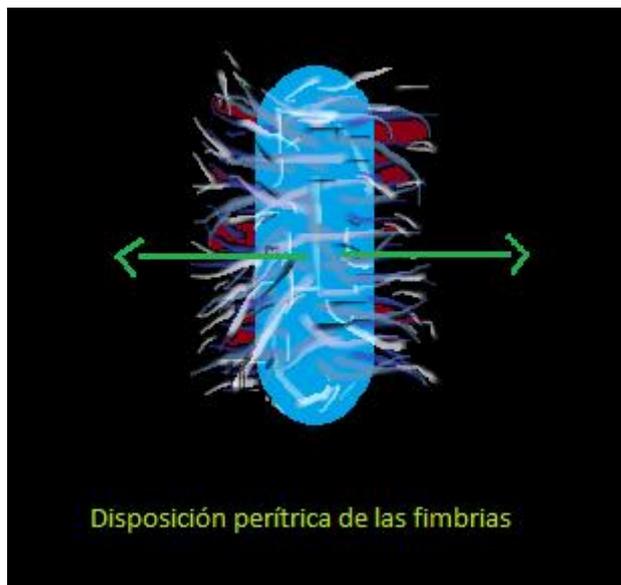
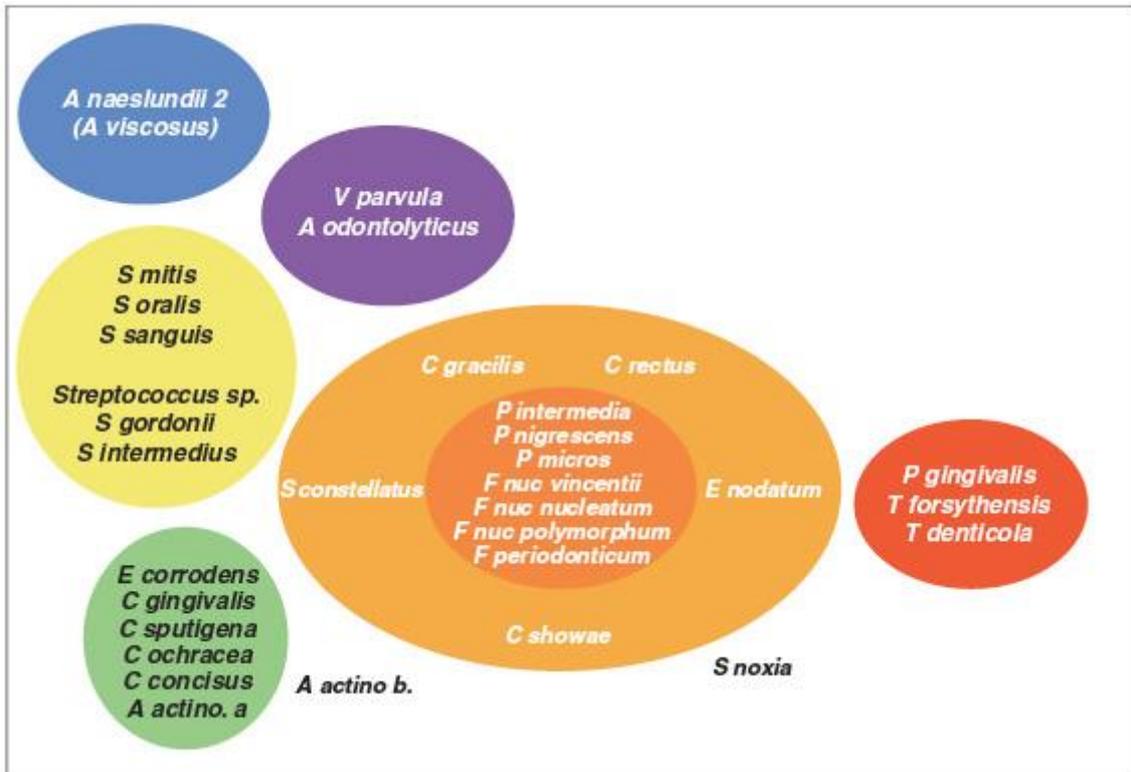


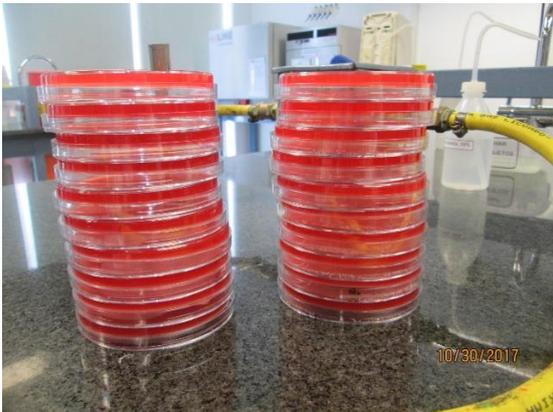
Diagrama de complejos bacterianos según Socransky y relación interespecies.



Socransky y Haffajee, 2005, pp. 135–187.

ANEXO 2 IMÁGENES LABORATORIO.





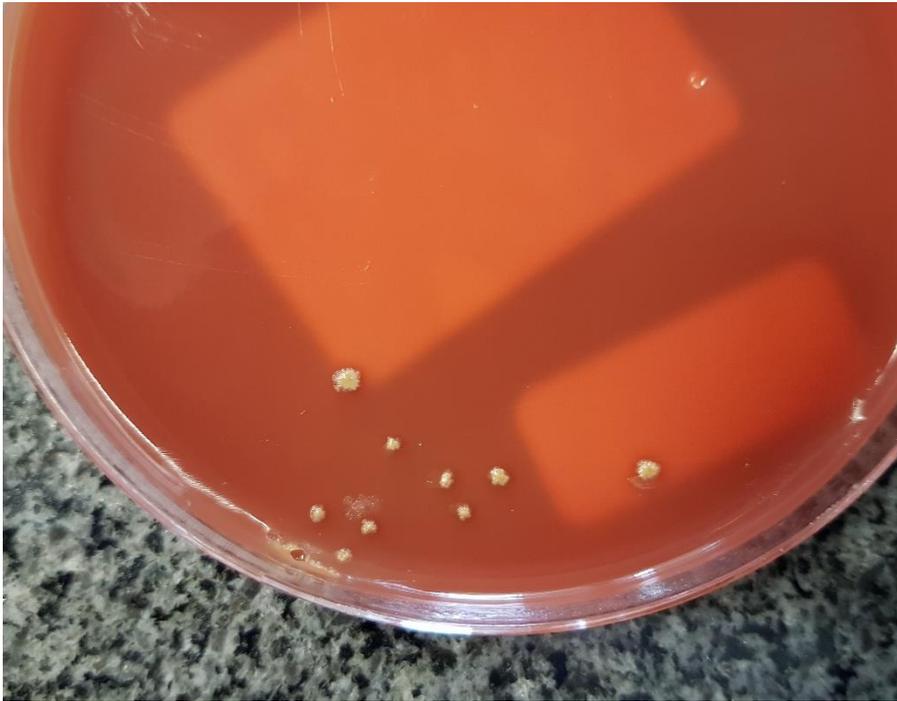
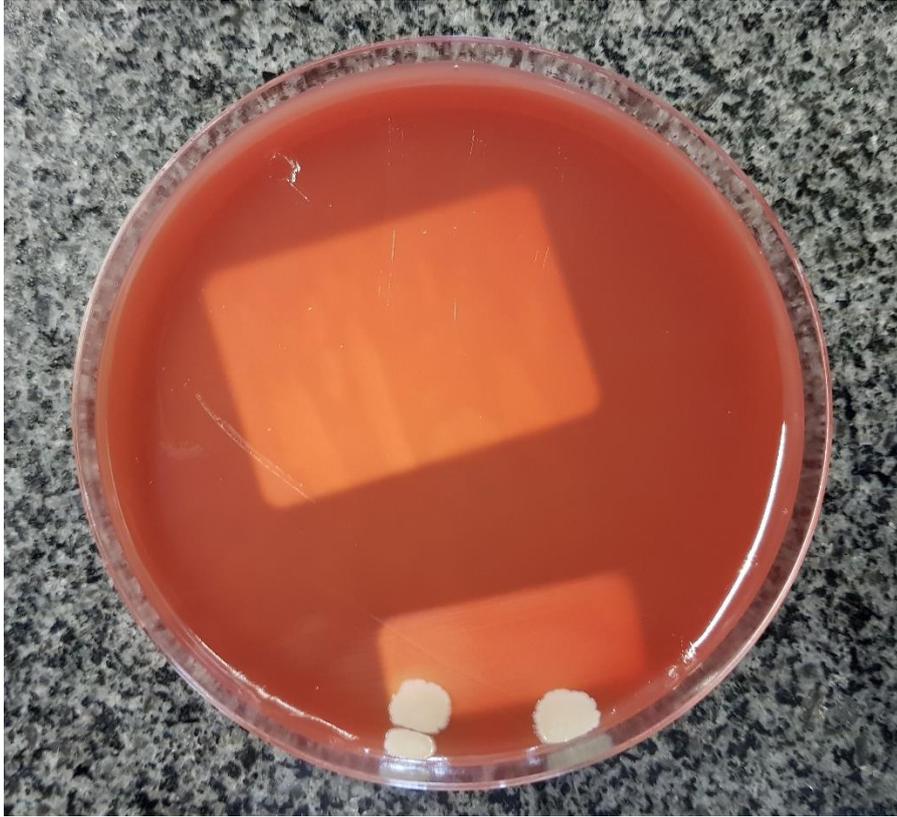
ANEXO 3 IMÁGENES TOMA DE MUESTRA E INCUBACIÓN



ANEXO 4 IMÁGENES RESULTADOS



(Positivo a cultivo de *Porphyromona gingivalis*.)



(Negativo, no hay presencia de *Porphyromona gingivalis*.)

ANEXO 5

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Responsable: Vanessa Carolina Flores Armas

Prevalencia de la *Porphyromona gingivalis* en el espacio subgingival en pacientes con cardiopatía.

Propósito

El presente estudio tiene como objetivo, definir la proporción de personas que presenten la bacteria *Porphyromona gingivalis* en la cavidad oral, y además aclarar los riesgos a los que son susceptibles los pacientes en caso de ser portadores esta bacteria.

Procedimientos y Protocolo

Si usted acepta participar en el estudio, le pediremos unos minutos de su tiempo para trabajar bajo el siguiente protocolo:

- 1.- Le pediremos sentarse y recostar su cabeza hacia atrás unos momentos.
- 2.- Revisaré hasta detectar el diente con encía más vulnerable y aislaré la pieza dental con algodón esterilizado.
- 3.- Introduciré tres conos de papel esterilizados (2 de # 30 y 1 de # 25) hasta el fondo del surco, en la dirección del diente durante 60 segundos, después los retiraré de su boca.
- 4.- Le proporcionaré una copa de enjuague bucal posterior al procedimiento.
- 5.- De 7 a 14 días después le haré llegar sus resultados ya sean estos positivos o negativos para *Porphyromona gingivalis*.

Participación Voluntaria

Su participación en este estudio es voluntaria, no se encuentra obligado a colaborar en la presente investigación. Participé o no del mismo, gozará del servicio que el centro de atención le brinda.

Duración

La presente investigación tomará 10 minutos de su tiempo, entre aislamiento y toma de muestra biológica, y usted no tendrá un mayor compromiso con la misma.

Riesgos

El riesgo es mínimo, ya que se respetarán los límites naturales de sus estructuras bucales. Pero es natural que presente ligera inflamación en la zona de la introducción de los conos de papel, debido al procedimiento, misma que se irá después de unos minutos.

Molestias

Al participar en este estudio experimentará la introducción de conos de papel en el surco gingival durante 60 segundos.

Confidencialidad

Su identidad y datos personales no serán utilizados en este estudio, y sus resultados personales son confidenciales. El estudio manejará la información obtenida a partir de su muestra con códigos predeterminados que evitarán que se revele la identidad del paciente colaborador, una vez terminado el estudio y entregado resultados se eliminarán los datos personales de las personas que formaron parte del mismo.

Derecho a negarse o retirarse

Usted está en derecho a negarse o a retirarse del estudio en cualquier momento, su participación es voluntaria. El objetivo del presente estudio es la investigación, y usted formará parte del mismo solamente si usted lo desea

Contacto

Si usted desea obtener información extra no dude en preguntar a la responsable del mismo.

Investigadora: Vanesa Carolina Flores Armas.

e-mail: vcflores@udlanet.ec.

PARTE II:

1. Formulario de Consentimiento

He sido invitado a participar en la investigación de "Prevalencia de la Porphyromona gingivalis en el espacio subgingival de pacientes con cardiopatía". Entiendo que se tomarán muestras biológicas a partir del espacio subgingival de uno de mis dientes durante 60 segundos. He sido informado de los posibles riesgos o molestias. Sé que puede que los beneficios para mi persona sean mínimos. Se me ha proporcionado el nombre de un investigador que puede ser fácilmente contactado usando el nombre y la dirección e-mail que se me ha dado de esa persona.

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mis derechos.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha Día/mes/año

ANEXO 6

FICHA DE RECONOCIMIENTO INDIVIDUAL DE LA MUESTRA

Responsable: Vanessa Carolina Flores Armas

Tema: Prevalencia de la *Porphyromona gingivalis* en el espacio subgingival de pacientes con cardiopatía.

Fecha: _____

Hora: _____

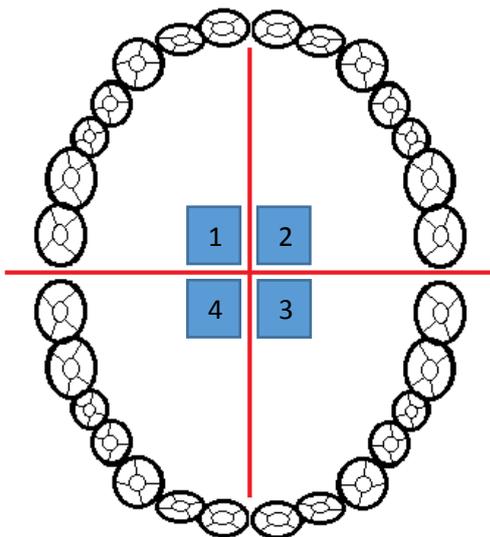
Nombre y apellido del paciente: _____.

Número de contacto: _____.

Seleccionar el grupo al que pertenece el paciente:

PxECV (+)	
PxECV (-)	

Seleccionar la pieza de la que se ha tomado la muestra.



Paciente número:

ANEXO 7

ACLARACIÓN DE TÉRMINOS

Apoptosis

Se manifiesta por encogimiento celular seguido de desintegración y posterior muerte celular, aceptado por Kerr et al en los sesentas. (Weerasinghe y Buja, 2012, pp. 302-308).

Disbiosis

El proceso disbiótico es toda perturbación en la estructura de comunidades comensales complejas, mismo que puede conducir a una educación deficiente del sistema inmune del huésped y posterior desarrollo de enfermedades mediadas por el sistema inmune. (Petersen y Round, 2014, pp.1024-33). La disbiosis es el evento fisiológico patológico agresivo de las colonias del biofilm, que les permite subsistir dentro del huésped mientras se mantienen produciendo un genoma que es bastante agresivo para el mismo. (Barbosa et al., 2015, pp. e0138687).

Enzima NAD(P)H oxidasa:

El sistema NADPH oxidasa es un complejo multiprotéico encargado de producir especies reactivas del oxígeno en diferentes células y tejidos. Es de gran importancia en las células fagocíticas (principalmente neutrófilos y macrófagos) porque participa en la destrucción de microorganismos patógenos, mediante la fagocitosis y la formación de las trampas extracelulares de neutrófilos así como en la activación de procesos inflamatorios. (Arango, Gámez y López, 2010, pp. 362-372).

Oncosis

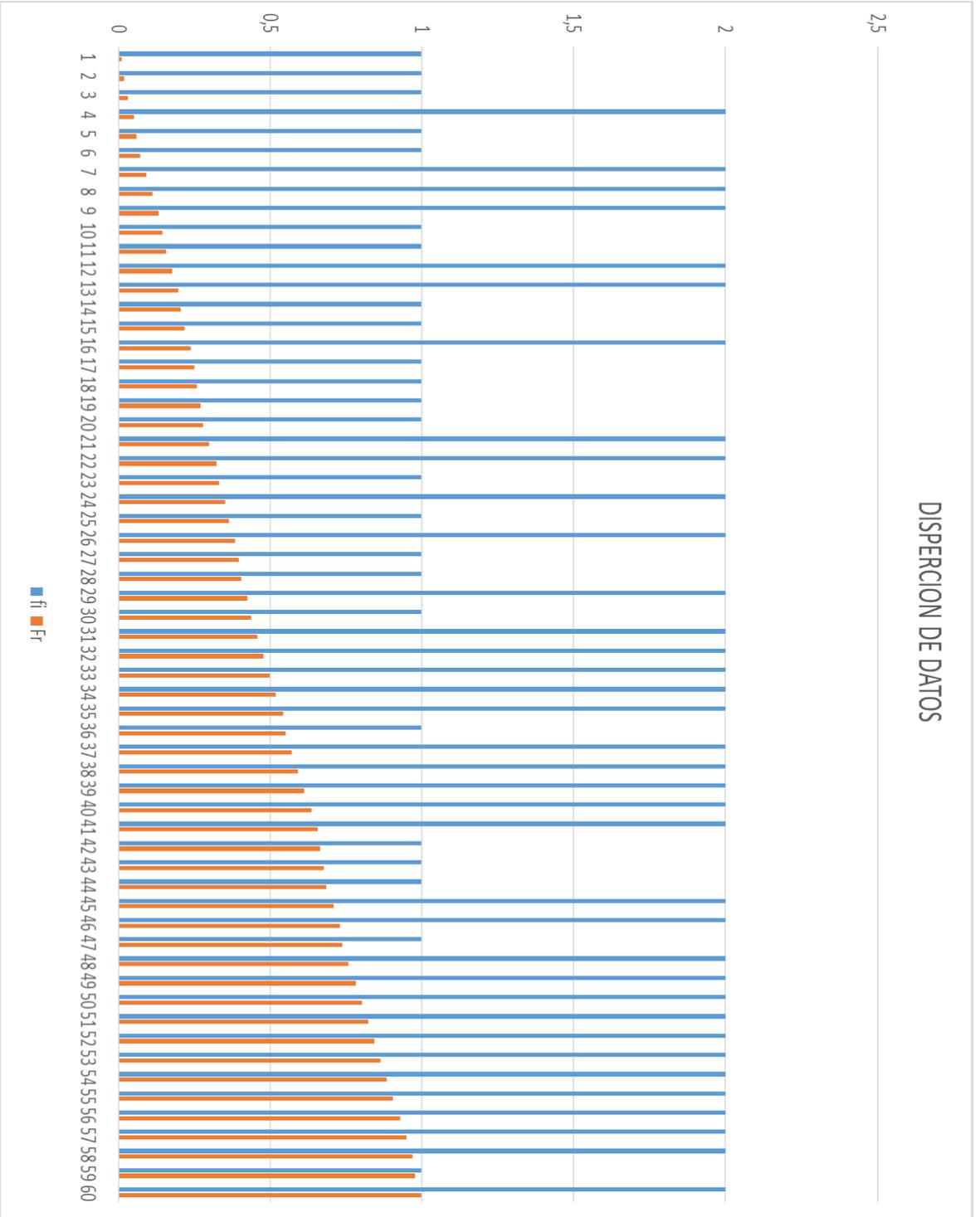
Implica la hinchazón de las células y la coagulación del citoplasma. El nombre oncosis fue elegido hace más de un siglo por von Recklinghausen, uno de los principales colaboradores de Rudolph Virchow y, por tanto, uno de los fundadores de la patología celular. Sin embargo, la oncosis fue olvidada, en

gran parte debido a que una técnica satisfactoria para la preparación de secciones de tejido no existía en ese momento. (Weerasinghe y Buja, 2012, pp. 302-308).

Opsonización

El proceso de opsonización por anticuerpos naturales o adquiridos es una característica protectora importante de la respuesta inmune innata y adaptativa la cual permite a los fagocitos reconocer de una manera eficiente a los patógenos marcados por opsoninas. (Sochalska y Potempa, 2017, p. 197).

DISPERCION DE DATOS



ANEXO 8

HISTOGRAMA ESTADÍSTICO

ANEXO 9

Universidad De La Américas

Solicitud para tomar muestras biológicas en pacientes de la clínica dental de la UDLA

Estimada Dra. Pilar Gabela.

Yo, Vanessa Carolina Flores Armas estudiante de la Facultad de Odontología de la Universidad de las Américas, con matrícula No:603328, escribo la presente carta con el objetivo de solicitar a usted permiso para realizar la toma de muestras biológicas en 30 pacientes indistintos que asistan a la clínica dental de la UDLA y que encajen en los criterios de inclusión de la tesis: "PREVALENCIA DE PORPHYROMONA GINGIVALIS EN EL ESPACIO SUBGINGIVAL EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA", misma que es de mi autoría y se está desarrollando bajo la supervisión y guía del Doctor especialista en periodoncia Fabián Alberto Jaramillo Ocampo.

La tesis tiene como objetivo estudiar la prevalencia de la bacteria Porphyromona gingivalis en 30 pacientes que presenten cardiopatía, (mismos que serán tomados de centros de salud externos a la universidad) y en 30 pacientes que representan el grupo control de la clínica dental de la UDLA.

Para lograr una correcta toma de la muestra en cada paciente y minimizar la incomodidad del mismo se actuará bajo el siguiente protocolo:

- Carta de información y firma de consentimiento informado.
- Aislamiento parcial con rollos de algodón estéril la zona de la muestra
- Se hace el barrido microbiológico en el margen gingival con una mota de algodón estéril por toda el área sin dejar zonas sin barrer.
- Se colocará el cono de papel estéril en el surco subgingival durante 60 segundos.

Posterior a la toma de la muestra dichos conos serán llevados a un medio de transporte anaerobio llamado VMGA-III. El transporte es inmediato del lugar de la toma de la muestra hasta el laboratorio.

Por la atención que le brinde a la presente le expreso mis agradecimientos de antemano.

Atte.: Vanessa Carolina Flores Armas

C.C.: 0401637848

