



Tesis de Maestría

Programa para la investigación biomédica

Resistencia antimicrobiana de *Porphyromonas gingivalis* periodontopatógena en una población uruguaya.

Cátedra de Farmacología y Terapéutica – Cátedra de CBMF I

Facultad de Odontología

Cátedra de Microbiología Clínica y Departamento de Bioquímica Clínica.

Facultad de Química

Universidad de la República

María Renée Romero Benvenuto

Facultad de Odontología, Universidad de la República

Director Académico

**Prof. Dra. Graciela Borthagaray Iribarren, Dra. en Química Farmacéutica.
Facultad de Química, Departamento de Bioquímica Clínica, Universidad de la
República.**

Tesis presentada con el objeto de obtener el título de Magíster en el marco del programa Pro. In. Bio. Escuela de Graduados – Facultad de Medicina

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todas las personas que participaron en la realización de este trabajo, de la Facultad de Química, a Darío Ramos, Ana Acevedo, de la Facultad de Odontología, a María del Huerto Martirena, a Tabaré Ravecca, a mis compañeros de CBMF1 y a Martín Puch de la Cátedra de Farmacología y a las Asistentes Dentales de la clínica de CBMF.

Dedico este trabajo a mis hijos, Jorgelina y Guzmán, mi motivo de vida y de superación.

Resumen

La periodontitis afecta en Uruguay a más de 340 mil individuos. Para optimizar su tratamiento además del mantenimiento profesional de la salud periodontal, del control de placa por el paciente, y del control de otros factores de riesgo como las enfermedades sistémicas, estrés, hábito tabáquico y susceptibilidad genética, se administran frecuentemente antibióticos como coadyuvantes. Entre los periodontopatógenos más prevalentes *Porphyromonas gingivalis* es el más estudiado a nivel molecular, pero se encontró poca información para la región acerca de su sensibilidad a los antibióticos. Dado el compromiso etiológico en la enfermedad periodontal de *Porphyromonas gingivalis*, es relevante la determinación de su resistencia antimicrobiana *in vitro* para un tratamiento racional considerando la temporalidad de los resultados. Objetivo general: Contribuir al conocimiento de la infección por *Porphyromonas gingivalis* y al uso racional de antibióticos en el tratamiento de la periodontitis. Objetivos específicos: caracterizar la población estudiada según factores de riesgo modificables y no modificables para periodontitis, cultivar e identificar *Porphyromonas gingivalis* de la bolsa periodontal de la población, determinar la concentración inhibitoria mínima (CIM) a los antibióticos y la producción de betalactamasa, analizar las concentraciones en el fluido gingival y su relación con la CIM, establecer la relación riesgo -beneficio- costo de los diferentes tratamientos antibióticos. Métodos: se realizó la toma de muestras de la microbiota del surco gingival a los pacientes que reunieron los criterios de inclusión y firmaron consentimiento informado. Las muestras se incubaron en diferentes medios microbiológicos específicos, para identificar el microorganismo diana, determinar su sensibilidad a la amoxicilina, asociación amoxicilina – ácido clavulánico, metronidazol, tetraciclina, clindamicina, ciprofloxacina y moxifloxacina. Resultados: de un total de 29 pacientes en un rango de 23 a 78 años y con bolsas periodontales iguales o mayores a 4 mm, se obtuvieron 12 aislamientos de *Porphyromonas gingivalis*. Estos aislamientos se realizaron en pacientes que tenían bolsas periodontales con una profundidad mayor a 4 mm, con una edad comprendida entre 41 a 70 años. Si bien el 48% de la población era fumadora, sólo el 29% presentó aislamientos. Todos los pacientes diabéticos presentaron *Porphyromonas gingivalis*. Los 12 aislamientos fueron betalactamasa positivos y por lo tanto resistentes a las penicilinas G y V, aminopenicilinas, amoxipenicilinas, ureidopenicilinas y carboxipenicilinas. El rango de CIM fue: amoxicilina de 8-16 mg.L⁻¹, asociación amoxicilina – ácido clavulánico 0.25/0.125-1/0.5 mg.L⁻¹, metronidazol de 0,25-1 mg.L⁻¹, tetraciclina 0.25-0.5 mg.L⁻¹, clindamicina 0.25-0.5 mg.L⁻¹, ciprofloxacina de 1-2 mg.L⁻¹ y moxifloxacina 0.064-0.25 mg.L⁻¹. El parámetro farmacocinética/farmacodinamia (PK/PD) en el fluido gingival indica actividades antimicrobianas insuficientes para amoxicilina-ácido clavulánico y satisfactoria para el resto de los antibióticos a los que la bacteria es sensible *in vitro*. En orden decreciente, la mejor relación riesgo-beneficio-costo fue para el metronidazol seguido de clindamicina, la moxifloxacina y la tetraciclina. Conclusiones: el metronidazol y clindamicina podrían ser los más beneficiosos como coadyuvantes para la disminución de la carga del periodonto patógeno en el fluido crevicular. En segundo lugar podrían usarse tetraciclina y moxifloxacina debido a su menor seguridad. Este es el primer estudio nacional que aporta datos sobre proporción de *Porphyromonas gingivalis* en periodontitis por método de cultivo, de su sensibilidad *in vitro* a los antimicrobianos y de la actividad antimicrobiana de estos últimos en el fluido crevicular.

TABLA DE CONTENIDO

1- <i>Introducción</i>	- 7 -
1.1- Enfermedad Periodontal y Periodontitis. Definición y concepto.	- 7 -
1.2- Clasificación de las enfermedades periodontales.	- 9 -
1.3- Diagnóstico de periodontitis.	- 11 -
1.4- Epidemiología de las enfermedades periodontales y de la periodontitis.	- 13 -
1.5- Mecanismos fisiopatogénicos que definen la periodontitis.....	- 16 -
1.6- Aspectos microbiológicos de las periodontitis.....	- 17 -
1.7- <i>Porphyromonas gingivalis</i>	- 20 -
1.8- Periodontitis y enfermedades sistémicas. Proteína C Reactiva.....	- 24 -
1.9- Tratamiento de la periodontitis.	- 27 -
1.10- Aspectos farmacológicos y suplementos dietéticos en el tratamiento coadyuvante de la periodontitis.	- 30 -
2. - <i>Hipótesis y variables</i>	- 47 -
2.1- Planteamiento del problema	- 47 -
2.2- Objetivos de la investigación.....	- 48 -
3- <i>Materiales y métodos</i>	- 49 -
3.1- Etapa clínica.	- 49 -
3.2- Etapa de laboratorio.....	- 53 -
3.3- Análisis estadístico. Interpretación y validación.....	- 56 -
4- <i>RESULTADOS</i>	- 57 -
4.1- Análisis de la población.	- 57 -
4.2- Recuento de bacterias negropigmentadas.....	- 74 -
4.3- Aislamientos de <i>Porphyromonas gingivalis</i>	- 77 -
4.4- Valoración de la susceptibilidad de <i>Porphyromonas gingivalis</i> a los antibióticos ensayados en los aislamientos del estudio.....	- 88 -
5- <i>Discusión</i>	- 92 -
6- <i>Conclusiones</i>	- 103 -
7- <i>Perspectivas</i>	- 105 -
7.1- Investigaciones futuras.	- 105 -
	- 3 -

8- Referencias.....	- 106 -
<hr/>	
9- ANEXOS.....	- 117 -
ANEXO I.....	- 117 -
<hr/>	
ANEXO II.....	- 119 -
10- Abreviaturas.....	- 120 -

Lista de figuras

FIGURA 1. COMPONENTES DEL PERIODONTO EN SALUD Y EN PERIODONTITIS	- 7 -
FIGURA 2. GRUPO DE FIBRAS DEL LIGAMENTO PERIODONTAL.....	- 8 -
FIGURA 3. ESQUEMA DE UN DIENTE Y SU APARATO DE INSERCIÓN AL ALVÉOLO	- 11 -
FIGURA 4. DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN DEL URUGUAY POR EDAD Y SEXO, PROYECCIÓN POBLACIONAL PARA 2018.....	- 13 -
FIGURA 5. PIRÁMIDE DE SOCRANSKY, COMPLEJOS MICROBIANOS EN LA PLACA SUBGINGIVAL....	- 18 -
FIGURA 6. PREVALENCIA DE PORPHYROMONAS GINGIVALIS EN PERIODONTITIS SEGÚN REGIÓN GEOGRÁFICA	- 22 -
FIGURA 7. RELACIÓN HIPOTÉTICA ENTRE LA INCORPORACIÓN DE ESPECIES DURANTE LA SUCESIÓN MICROBIANA QUE LLEVAN A LA INFLAMACIÓN GINGIVAL.....	- 27 -
FIGURA 8. DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN POR RANGO ETARIO Y POR SEXO.....	- 58 -
FIGURA 9. DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN POR DEPARTAMENTO	- 59 -
FIGURA 10. DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN EN EL DEPARTAMENTO DE MONTEVIDEO, NÚMERO DE INDIVIDUOS POR MUNICIPIO	- 61 -
FIGURA 11. DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN EN EL DEPARTAMENTO DE CANELONES, NÚMERO DE INDIVIDUOS POR MUNICIPIO	- 62 -
FIGURA 12. DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN POR HÁBITO TABÁQUICO POR RANGO ETARIO(A) Y DISTRIBUCIÓN POR HÁBITO TABÁQUICO POR SEXO (B)	- 63 -
FIGURA 13. PORCENTAJE DE MEDICAMENTOS CONSUMIDOS POR LA POBLACIÓN.....	- 67 -
FIGURA 14. MEDIANA DE DIENTES OBSERVABLES POR RANGO ETARIO	- 70 -
FIGURA 15. PORTACIÓN DE PRÓTESIS SEGÚN SEXO (A) Y ESTIMACIÓN DE LA NECESIDAD DE PRÓTESIS (B)	- 71 -
FIGURA 16. DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN PROFUNDIDAD DE BOLSA MÍNIMA Y MÁXIMA EN MM POR RANGO ETARIO (A) Y SEGÚN LA PROFUNDIDAD DE BOLSA (B).....	- 72 -
FIGURA 17. DISTRIBUCIÓN POR PROFUNDIDAD DE BOLSA PERIODONTAL SEGÚN SEXO.....	- 73 -
FIGURA 18. NÚMERO DE AISLAMIENTOS EN LA POBLACIÓN POR RANGO ETARIO	- 78 -
FIGURA 19. RELACIÓN ENTRE PROFUNDIDAD DE BOLSA, HÁBITO TABÁQUICO, AISLAMIENTOS DE PORPHYROMONAS GINGIVALIS Y RANGO ETARIO	- 80 -
FIGURA 20. NÚMERO DE INDIVIDUOS SEGÚN PROFUNDIDAD DE BOLSA EN MM Y AISLAMIENTOS DE PORPHYROMONAS GINGIVALIS (A) Y DISTRIBUCIÓN DE AISLAMIENTOS POR PROFUNDIDAD DE BOLSA EN MM Y PORTAR PRÓTESIS (B).....	- 85 -
FIGURA 21- COEFICIENTES ESTANDARIZADOS PARA PORPHYROMONAS GINGIVALIS	- 87 -
FIGURA 22. ESTIMACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN EN EL FLUIDO GINGIVAL CON RESPECTO A LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE LA CLINDAMICINA Y DEL TIEMPO SUPRA CIM	- 98 -
FIGURA 23. COMPARACIÓN DE NIVELES DE TETRACICLINA EN FLUIDO GINGIVAL	- 99 -

Lista de tablas

TABLA 1- CLASIFICACIÓN DE PERIODONTITIS POR ESTADIOS.....	12 -
TABLA 2- PREVALENCIA, INCIDENCIA Y AÑOS DE VIDA VIVIDOS CON DISCAPACIDAD (AVD) MUNDIALES Y NACIONALES PARA PERIODONTITIS SEVERA Y PREVALENCIA, INCIDENCIA Y AVD DE PERIODONTITIS SEVERA POR EDAD PARA URUGUAY EN 2015	14 -
TABLA 3- PREVALENCIA DE <i>PORPHYROMONAS GINGIVALIS</i> EN CUADROS DE PERIODONTITIS	22 -
TABLA 4- ENFERMEDADES SISTÉMICAS Y PERIODONTITIS	24 -
TABLA 5- VALORES DE CIM ₅₀ Y CIM ₉₀ DE <i>PORPHYROMONAS GINGIVALIS</i>	39 -
PERIODONTITIS	39 -
TABLA 5- (CONTINUACIÓN) VALORES DE CIM ₅₀ Y CIM ₉₀ DE <i>PORPHYROMONAS GINGIVALIS</i>	40 -
TABLA 6 -	41 -
ENFERMEDADES PERIODONTALES DONDE PUEDE SER EFICAZ EL TRATAMIENTO COADYUVANTE CON ANTIBIÓTICOS	41 -
TABLA 7- MECANISMOS DE RESISTENCIA ADQUIRIDA DE <i>PORPHYROMONAS GINGIVALIS</i> A LOS ANTIBIÓTICOS	44 -
TABLA 8- CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	50 -
TABLA 9- PÉRDIDA DE DATOS	57 -
TABLA 10- DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN POR CENTROS COMUNALES ZONALES Y MUNICIPIOS DEL DEPARTAMENTO DE MONTEVIDEO.....	60 -
TABLA 11- DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS POR MUNICIPIO. DEPARTAMENTO DE CANELONES	60 -
TABLA 12- NÚMERO DE INDIVIDUOS QUE CONSUMEN MATE, TÉ, CAFÉ Y/O TABACO	64 -
TABLA 13- MEDICACIÓN CONSUMIDA.....	66 -
TABLA 14- NÚMERO DE MUJERES Y VARONES QUE CONSUMEN MEDICAMENTOS	68 -
TABLA 15- MEDICAMENTOS CONSUMIDOS POR PACIENTE, POR EDAD Y SEXO	69 -
TABLA 16- MEDIANA Y MODA DE LA PROFUNDIDAD DE BOLSA EN MM	72 -
TABLA 17- NÚMERO DE INDIVIDUOS SEGÚN HÁBITO TABÁQUICO Y PROFUNDIDAD DE BOLSA PERIODONTAL.....	73 -
TABLA 18- PRESENCIA DE PRÓTESIS DENTAL REMOVIBLE Y PROFUNDIDAD DE BOLSA	74 -
TABLA 19 - CRECIMIENTO DE <i>PORPHYROMONAS GINGIVALIS</i> , SEGÚN RECUENTO DE BACTERIAS PIGMENTADAS Y PROFUNDIDAD DE BOLSA GINGIVAL.....	75 -
TABLA 19 – (CONTINUACIÓN) CRECIMIENTO DE <i>PORPHYROMONAS GINGIVALIS</i> , SEGÚN RECUENTO DE BACTERIAS PIGMENTADAS Y PROFUNDIDAD DE BOLSA GINGIVAL.....	76 -
TABLA 20- POBLACIÓN TOTAL Y POBLACIÓN CON AISLAMIENTO DE <i>PORPHYROMONAS GINGIVALIS</i> POR RANGO ETARIO	77 -
TABLA 21- DISTRIBUCIÓN DE AISLAMIENTO DE <i>PORPHYROMONAS GINGIVALIS</i> SEGÚN SEXO Y EDAD	78 -
TABLA 22- AISLAMIENTOS DE <i>PORPHYROMONAS GINGIVALIS</i> EN FUMADORES Y NO FUMADORES.....	79 -
TABLA 23- RANGO ETARIO, PROFUNDIDAD DE BOLSA, HÁBITO TABÁQUICO Y AISLAMIENTOS DE <i>PORPHYROMONAS GINGIVALIS</i>	79 -
TABLA 24- AISLAMIENTOS SEGÚN CONSUMO DE TABACO, TÉ, CAFÉ Y MATE	81 -
TABLA 25- NÚMERO DE AISLAMIENTOS SEGÚN CONSUMO DE MEDICAMENTOS.....	83 -
TABLA 26- NÚMERO DE AISLAMIENTOS DE <i>PORPHYROMONAS GINGIVALIS</i> Y PROFUNDIDAD DE BOLSA PERIODONTAL.....	84 -
TABLA 27- DISTRIBUCIÓN POR PROFUNDIDAD DE BOLSA, PORTAR PRÓTESIS REMOVIBLE Y PRESENCIA DE <i>PORPHYROMONAS GINGIVALIS</i>	85 -
TABLA 28 – CIM DE <i>PORPHYROMONAS GINGIVALIS</i> SEGÚN ANTIBIÓTICOS ENSAYADOS.....	89 -
TABLA 29- DETERMINACIÓN DE LA CIM PARA LOS ANTIBIÓTICOS. SENSIBILIDAD DE LOS AISLAMIENTOS DE <i>PORPHYROMONAS GINGIVALIS</i> A LOS ANTIBIÓTICOS	90 -
TABLA 30- ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE ANTIBIÓTICOS ACCIÓN TIEMPO DEPENDIENTE SOBRE LAS CEPAS DE <i>PORPHYROMONAS GINGIVALIS</i> AISLADAS DE CASOS DE PERIODONTITIS.....	91 -
TABLA 31- ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE ANTIBIÓTICOS DE ACCIÓN CONCENTRACIÓN DEPENDIENTE SOBRE LAS CEPAS DE <i>PORPHYROMONAS GINGIVALIS</i> AISLADAS DE CASOS DE PERIODONTITIS.-	91 -

1- Introducción

1.1- Enfermedad Periodontal y Periodontitis. Definición y concepto.

La Federación Dental Internacional (FDI) define a la enfermedad periodontal como una inflamación crónica, de etiología microbiana, que afecta los tejidos duros y blandos de soporte del diente(1).

El periodonto es la unidad funcional de los tejidos que sostienen el diente (Figura 1). Está compuesto por cuatro componentes principales: la encía, el ligamento periodontal, el hueso alveolar y el cemento. Cada uno de estos componentes difiere en su ubicación, arquitectura tisular y composición bioquímica, sin embargo, funcionan juntos como una sola unidad. En condiciones de salud, la encía es el único componente del periodonto que está expuesto al ambiente externo(2).

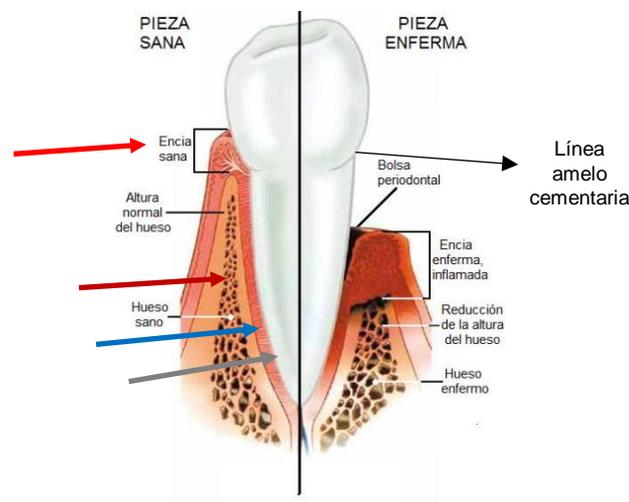


Figura 1. Componentes del periodonto en salud y en periodontitis

Modificado de Bascones y col.(3). Flechas: en rojo encía, marrón hueso alveolar, azul ligamento periodontal, gris cemento.

El ligamento periodontal (Figura 2) es un tejido conjuntivo fibroso denso que sostiene y sujeta el diente a la cavidad alveolar. Su principal componente es el colágeno, que está incrustado en una matriz similar a un gel. Las fibras están dispuestas en grupos específicos cada uno con funciones individuales(4).

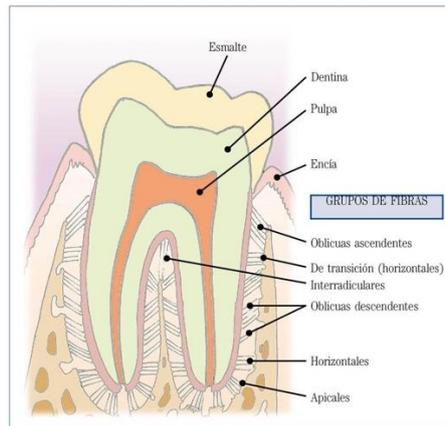


Figura 2. Grupo de fibras del ligamento periodontal
 Modificado de Gómez de Ferraris y col. (5)

La enfermedad periodontal se caracteriza por la pérdida de la inserción periodontal, la pérdida del ligamento, lo que lleva a la pérdida de los dientes y del hueso alveolar(1). Incluye a la gingivitis inducida por placa bacteriana y a la periodontitis, esta última es la de mayor importancia pues no sólo provoca la pérdida de dientes, sino que constituye un factor modificante de la salud general del individuo(6).

La destrucción periodontal resulta de la acción de varios productos tóxicos liberados por microorganismos de la placa subgingival específica, así como también de la respuesta del hospedador frente a la infección bacteriana(3).

Las enfermedades periodontales son consideradas multifactoriales, crónicas y socialmente modeladas por lo que su estudio debe abarcar la presentación clínica y fisiopatológica así como el patrón social de producción y desarrollo(7).

1.2- Clasificación de las enfermedades periodontales.

La clasificación de las enfermedades periodontales ha sido un tema controversial y en permanente estudio. La clasificación de la *American Academy of Periodontology* (AAP), ha ido evolucionando desde 1989 hasta la vigente, 2017. Entre los años 1996-1999 se incluyen cambios importantes que persistieron durante los últimos 19 años y las Periodontitis incluyeron a la Periodontitis Crónica, la Periodontitis Agresiva (localizada y generalizada), las Periodontitis como manifestación de la enfermedad sistémica y las Periodontitis Necrotizante(8). La clasificación propuesta en 1999 estuvo vigente hasta 2017, organiza las enfermedades periodontales según los tejidos afectados y la etiología(1). Considera 8 grandes grupos de enfermedades y condiciones que incluyen enfermedad gingival, tres tipos de periodontitis (crónica, agresiva y manifestaciones de enfermedades sistémicas) y cuatro condiciones periodontales (enfermedad periodontal necrotizante, abscesos periodontales, periodontitis asociadas con lesiones endodónticas y condiciones periodontales por deformidades desarrolladas o adquiridas).

En 2017 la AAP y la *European Federation of Periodontology* (EFP), como resultado de la reunión mundial *Workshop on Periodontal Disease Classification* (Chicago, Illinois), proponen la nueva clasificación, la que se dio a conocer en marzo de 2018.

El nuevo sistema de clasificación de la enfermedad periodontal se basa en los estadios clínicos y los riesgos de la progresión de la enfermedad(9)(10). Establece 4 categorías:

I- Salud periodontal, enfermedades, condiciones de trastornos gingivales.

Salud periodontal. Es la salud clínica con un periodonto sano y salud gingival, se entiende como salud clínica gingival en un periodonto reducido en paciente sin periodontitis, y salud clínica gingival en un periodonto reducido en paciente con periodontitis tratado con éxito y estable(10)(11).

Gingivitis inducida por *biofilm*: periodonto intacto, periodonto reducido en paciente sin periodontitis o periodonto reducido en pacientes con periodontitis tratado con éxito y estable. A su vez la gingivitis inducida por *biofilm* puede estar a) asociada exclusivamente a *biofilm*, b) mediada por factores de riesgo sistémico o local como tabaquismo, hiperglucemia, fármacos y factores retentivos de placa, sequedad bucal, respectivamente o c) hipertrofias gingivales inducidas por fármacos como la nifedipina o la dilantina(10)(11).

Enfermedad gingival no inducida *biofilm*:

Desórdenes genéticos de desarrollo, infecciones específicas, de origen bacteriano, viral o fúngico, alteraciones inflamatorias e inmunes, procesos reactivos, éupulis, neoplasmas. Enfermedades endócrinas, nutricionales y metabólicas. Lesiones traumáticas. Pigmentaciones gingivales(10)(11).

Para fines epidemiológicos un paciente con antecedentes de periodontitis con inflamación gingival sigue siendo un caso de periodontitis y no puede ser definido como un caso de gingivitis(10)(11).

II - Periodontitis

Enfermedad periodontal necrotizante. Pueden presentarse en pacientes con compromiso general crónico y grave en adultos y niños, o con compromiso general temporal y moderado en pacientes con periodontitis o con gingivitis. Entre los factores predisponentes están VIH-SIDA, malnutrición, estrés, condiciones de vida extrema.

Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas. La periodontitis observada en el contexto de las enfermedades sistémicas que afectan gravemente la respuesta del hospedador debe considerarse una manifestación periodontal de la enfermedad sistémica de base. El diagnóstico primario debe ser la enfermedad sistémica según la Clasificación internacional de las enfermedades (código ICD-10)(12).

Periodontitis. Las anteriormente denominadas periodontitis crónica o agresiva se reagrupan ahora en una sola categoría: periodontitis. Las periodontitis se pueden clasificar según su estadio, extensión y distribución y grado de evidencia o riesgo de rápida progresión(10)(11).

III- Otras alteraciones que afectan al periodonto. Trastornos del desarrollo y adquiridos y manifestaciones periodontales de enfermedades sistémicas, tales como:

Desórdenes sistémicos, abscesos periodontales y lesiones endodóntico-periodontales, deformidades mucogingivales y alteraciones alrededor de los dientes, fuerzas oclusales traumáticas y factores relacionados a los dientes y a la prótesis que pueden afectar el periodonto(10)(11).

IV- Salud y Enfermedad perimplantaria.

Los estudios epidemiológicos deberían incluir exámenes previos realizados después del primer año de carga del implante. En ausencia de radiografías previas, se considera Periimplantitis a niveles óseos ≥ 3 mm de la porción más coronal de la parte intraósea del implante hacia apical, junto con el sangrado al sondaje.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en la clasificación internacional de enfermedades(12) establece 2 categorías de enfermedad periodontal y varias subcategorías que coinciden en términos generales con la clasificación de 1999.

1- Enfermedades gingivales (DA0B, clasificación internacional de enfermedades de la OMS).

2- Enfermedades periodontales (periodontitis). (DA0C clasificación internacional de enfermedades de la OMS)

a) Periodontitis crónica (incipiente, moderada, severa)

b) Periodontitis agresiva (incipiente, moderada, severa)

c) Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas

d) Enfermedades periodontales necrotizantes

e) Abscesos del periodonto (gingivales, periodontales, pericoronales)

f) Periodontitis asociadas a las endodoncias

g) Deformaciones del desarrollo

h) Trauma oclusal

En esta tesis se considera la clasificación de la AAP 2017 y a los efectos de la clasificación internacional de las enfermedades se toma en cuenta los criterios de la OMS.

1.3- Diagnóstico de periodontitis.

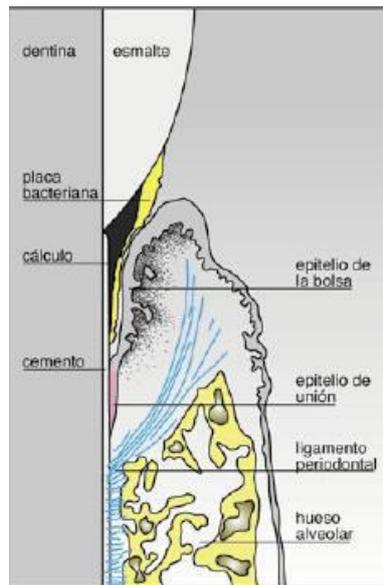


Figura 3. Esquema de un diente y su aparato de inserción al alvéolo

Modificado de Alpiste y col.(13)

La transición de un surco a una bolsa es un signo cardinal de la periodontitis y se produce por la pérdida de inserción. La bolsa periodontal se define como la profundización patológica del surco periodontal producida por la pérdida ósea y de inserción periodontal(14).

El nivel de inserción periodontal es la distancia comprendida entre la línea amelo cementaria y el fondo de la bolsa periodontal (profundidad de sondaje(PS) más recesión, o profundidad de sondaje menos el agrandamiento gingival o hiperplasia) y no tiene por qué coincidir con la profundidad de la bolsa(14).

Clínicamente puede afirmarse que un surco periodontal no presenta sangrado al sondaje y puede medir hasta 3.9mm. El límite de 4 mm se asocia con sitios que presentan inflamación histológica como clínica y ya se observa pérdida ósea radiográfica. A partir de 4mm se considera bolsa periodontal. El sangrado al sondaje, la pérdida de inserción (NIC) y pérdida ósea radiográfica (PO RX) confirman diagnóstico de periodontitis(15).

Debe establecerse, además, el estadio y el grado de la enfermedad. El estadio depende de la gravedad de la enfermedad y la presentación, también se considera la complejidad del tratamiento de la enfermedad, incluyendo una descripción de la extensión y distribución en la dentición. El grado brinda información sobre las características biológicas de la enfermedad, tasa de progresión de la periodontitis; evaluación de riesgo de mayor progresión; análisis de resultados del tratamiento poco alentadores(10)(11).

Para avanzar en la determinación del estadio de la enfermedad se requiere conocer el grado y tipo de la pérdida ósea.

Tabla 1- Clasificación de periodontitis por estadios

Clasificación de Periodontitis por ESTADÍOS, según la gravedad del diagnóstico inicial y la complejidad del tratamiento, sobre la base de factores locales.

		ESTADÍO I	ESTADÍO II	ESTADÍO III	ESTADÍO IV
Gravedad	NIC interdental en la zona de mayor pérdida	1-2 mm	3-4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Pérdida ósea radiográfica	1/3 coronal (<15%)	1/3 coronal (15-30%)	Extensión al 1/3 medio o apical de la raíz	Extensión al 1/3 medio o apical de la raíz
	Perdidas dentarias	No hay pérdida de dientes debido a periodontitis		Pérdida de dientes debido a periodontitis ≤ 4	Pérdida de dientes debido a periodontitis ≥ 5
Complejidad	Local	PS máxima ≤ 4 mm Pérdida ósea Mayormente horizontal	PS máxima ≤ 5 mm Pérdida ósea mayormente horizontal	Presenta además al ESTADÍO II : PS ≥ 6mm PO vertical ≥ 3 mm Lesión de furcación grado II o III Defecto de reborde moderado	Presenta además al ESTADÍO III: Necesidad de rehabilitación compleja debido a: Disfunción masticatoria \trauma oclusal secundario (movilidad ≥ 2) Defecto severo de reborde Colapso oclusal Menos de 20 dientes remanentes (10 pares opuestos)
Extensión y distribución	Agregar al ESTADÍO como descriptor	Para cada ESTADÍO agregar la extensión y distribución: LOCALIZADA <30% dientes afectados/ GENERALIZADA ≥30% dientes involucrados / PATRÓN INCISIVO-MOLAR			

NIC = nivel de inserción clínico; PO-RX= Pérdida ósea radiográfica; PS=profundidad de sondaje

Extraída de AAP- EFP 2017(11)

1.4- Epidemiología de las enfermedades periodontales y de la periodontitis. Las enfermedades bucales tienen una prevalencia estandarizada por edad del 48%, afectando a más de 3.5 billones de personas. (Tabla 2).

Debido a cambios demográficos, crecimiento y envejecimiento de la población, la carga acumulada de las enfermedades orales aumentó dramáticamente entre 1990 y 2015(16).

Se estima que en la población general el 40% de las personas de más de 35 años padece periodontitis moderada y entre el 4 y el 8% periodontitis severa o avanzada. La enfermedad periodontal se distribuye por igual en mujeres y hombres, aumenta con la edad y es más frecuente en el rango etario de 35 a 59 años(16). La periodontitis es un importante problema de salud pública debido a su alta prevalencia, y también porque puede provocar pérdida de dientes y discapacidad, afectar negativamente la función de masticación y la estética, ser una fuente de desigualdad social y perjudicar la calidad de vida. Representa una proporción sustancial de edentulismo y disfunción masticatoria, dando como resultado costos significativos de atención dental y un impacto negativo plausible en la salud general(10).

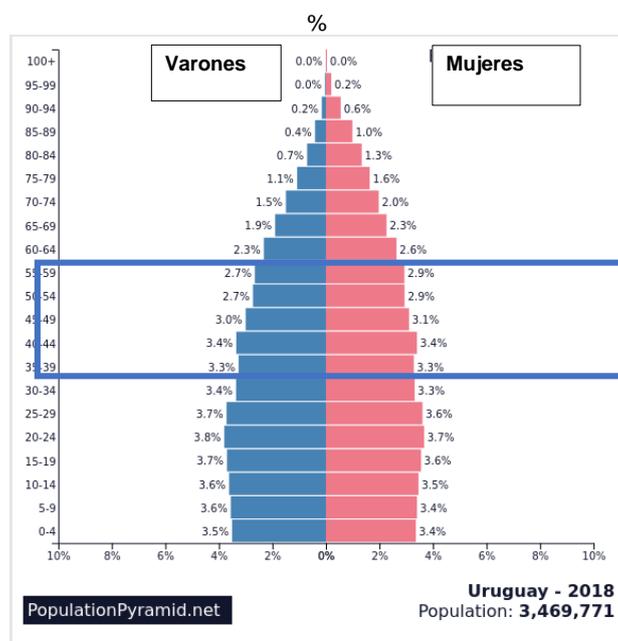


Figura 4. Distribución de la población del Uruguay por edad y sexo, proyección poblacional para 2018

En recuadro % de población en rango de mayor riesgo de sufrir periodontitis.

Para lograr la proyección de la población, los estimados de la población para ser consistentes se calculan de los censos anteriores, estimados oficiales de 2018 con las tendencias en fertilidad, mortalidad y migración internacional. En el caso de Uruguay el último censo fue en 2011.

Modificado de United Nations Department of Economic and Social Affairs Population(17)

Los cambios resultantes en el tamaño, la composición y la distribución de la población mundial tienen consecuencias importantes para el logro de los Objetivos de Desarrollo

Sostenible (ODS), acordados a nivel mundial para alcanzar mejoras en la prosperidad económica, el bienestar social y proteger el medio ambiente (17).

Tabla 2- Prevalencia, incidencia y años de vida vividos con discapacidad (AVD) mundiales y nacionales para periodontitis severa y prevalencia, incidencia y AVD de periodontitis severa por edad para Uruguay en 2015

LUGAR	PREVALENCIA (IC 95%)	INCIDENCIA (IC 95%)	AVD ^a (IC 95%)
GLOBAL ^b	538 millones (465 – 626 millones)	42.373 millones (36.165–49.116 millones)	3.518 000 (1.357.000-7.247.000)
URUGUAY	340 mil (296-390 mil)	24 mil (21-28mil)	2000 (1000 -5000)
Periodontitis severa por edad para Uruguay en 2015:			
15-49 años	82 mil (68-98 mil)	8 mil (7-10 mil)	545 (205-1148)
50-69 años	214 mil (179-251 mil)	12 mil (8-14 mil)	1399 (545-2841)
70 y más años	163 mil (140-188 mil)	6 mil (5-8 mil)	1022(408-2114)
Todas las edades	99 mil (86-114 mil)	7mil (6-8mil)	649 (252-1341)
Tasa estandarizada por edad	88 mil (76-102 mil)	7 mil (6-8 mil)	579 (224-1195)

Aclaraciones: a- Años vividos con discapacidad, b- encuesta sobre 5 billones de personas de un total de 7.345 billones, población mundial en 2015. Modificado de Apendix 2(18)

La enfermedad gingival representa la patología más prevalente en periodoncia, los cuadros periodontales destructivos, afectan fundamentalmente a los adultos(7)(19) y la periodontitis del 10 al 15% de los adultos en todo el mundo. Con respecto a la epidemiología de la periodontitis las formas severas afectan a una minoría de sujetos en los países industrializados, que aumenta con el envejecimiento y que alcanza su pico entre

los 50 a 60 años(3). La prevalencia de la enfermedad periodontal no se distribuye de manera uniforme entre las diversas etnias y grupos socioeconómicos. Varios estudios realizados en Europa y Estados Unidos muestran que las bolsas periodontales más profundas y la pérdida de inserción, fueron más pronunciadas en blancos y afro hispánicos que en los blancos no hispánicos(3). Existen artículos de revisión de autores uruguayos que afirman que también los microorganismos involucrados varían según la región geográfica(20).

Durante los años 2010-2011 se realizó el primer relevamiento nacional de salud bucal en población uruguaya, en los rangos etarios 35/44 años (adultos jóvenes) y 65/74 años (adultos mayores), relevando las condiciones de enfermedad periodontal: sangrado, periodontitis moderada a severa y periodontitis severa. Se encontró una mayor prevalencia de periodontitis moderada a severa entre en los adultos mayores, 34.7 (IC95%:27.7-42.4) que en los adultos jóvenes 16.5% (IC95%:12.1-22.0) y una mayor prevalencia de periodontitis severa en individuos del interior 11.2% (IC95%:8.1-15.1) respecto a los individuos de la capital 7.5% (IC95%:4.4-12.4%). También se encontró asociación de la enfermedad periodontal en individuos con higiene dental menor a 2 veces al día, y en aquellos que nunca se atendieron con dentista. En tanto que el hábito tabáquico no se asoció con ninguna de las condiciones periodontales estudiadas(15).

La clasificación actual *International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Condition*, organizado por la APP no utiliza la edad del sujeto como un determinante primario del diagnóstico, sin embargo, varios estudios descriptivos se agrupan de acuerdo con la edad para facilitar la extracción de la información(19).

1.5- Mecanismos fisiopatogénicos que definen la periodontitis.

Destrucción ósea y mediadores osteolíticos bacterianos.

Las bacterias periodonto patógenas pueden causar daño directo a los tejidos periodontales(3), sin embargo, el mecanismo fisiopatológico por el cual ocurre la destrucción del tejido de soporte y el hueso alveolar se explica por la respuesta inmune del hospedador frente a los microorganismos(21).

Los microorganismos periodontopatógenos provocan inicialmente una respuesta inmune innata la que estimula la respuesta inmune adaptativa. Esta respuesta inmune más específica, especializada y adaptada cumple un papel protector, pero también destructor.

El linfocito TCD4+ puede diferenciarse hacia perfiles, Th1, Th2, Th17 y células Thregs, según el ambiente de citoquinas que se generan por el estímulo antigénico.

Los liposacáridos (LPS) y otros componentes bacterianos inducen la secreción de citoquinas proinflamatorias que conducen la fenotipificación hacia el linfocito Th1, cuya respuesta involucra citoquinas pro-inflamatorias como son IFN- γ y TNF- α , y hacia el linfocito Th17, cuya respuesta involucra citoquinas como IL-17, IL-21, IL-23 y por esta condición están involucradas en la resorción ósea de modo indirecto al activar la respuesta inflamatoria, estimulando células de la respuesta inmune innata como son el macrófago y el neutrófilo respectivamente. Sin embargo, en la enfermedad periodontal se han aislado también citoquinas del perfil Th2 y Tregs, lo cual puede contribuir al control de la enfermedad contrarrestando los efectos destructivos del perfil Th1 y Th17.

La sobreexpresión de IL-21 está correlacionada con los parámetros clínicos de destrucción periodontal y como esta citoquina controla la diferenciación del linfocito T hacia el perfil Th17, este perfil es el que prevalece en pacientes con enfermedad activa(21).

El estímulo antigénico de los periodontopatógenos puede activar la respuesta inmune humoral. Cuando el Linfocito B interactúa con el Linfocito TCD4+, se induce un cambio de isotipo principalmente hacia la IgG, además este Linfocito B activado también expresa y secreta RANKL. Los monocitos/macrófagos pueden estimular la resorción ósea por su papel en la inflamación, pero también algunas de estas células expresan RANKL y están involucradas en el reclutamiento de células precursoras de osteoclastos de médula ósea, producen TNF- α , lo que promueve la osteoclastogénesis y pueden diferenciarse hacia osteoclastos al interactuar con Linfocitos TCD4+ activados. Al crear un ambiente inflamatorio se hace propicio el inicio de la resorción ósea(21). Además de estos mediadores inflamatorios también se liberan otras sustancias potencialmente citotóxicas como las proteínas de choque térmico y la proteína C reactiva (PCR)(22).

1.6- Aspectos microbiológicos de las periodontitis.

La enfermedad periodontal como infección.

El desencadenante para el inicio de la periodontitis es la presencia de biopelículas microbianas complejas que colonizan las regiones sulculares, entre la superficie del diente y el margen gingival, mediante interacciones específicas de adherencia y acumulación debido a cambios arquitectónicos en el surco como son pérdida de inserción y formación de la bolsa(23).

La cavidad oral es un sistema de crecimiento abierto con una introducción y eliminación ininterrumpidas de microorganismos y sus nutrientes. Ofrece diversos hábitats donde pueden prosperar diferentes especies de microorganismos.

La placa dental, contiene una comunidad microbiológica de las más complejas del organismo humano, describiéndose más de 700 especies identificadas en la boca (24). Se la ha definido como "una entidad estructural específica pero altamente variable que consiste en microorganismos y sus productos integrados en una matriz intercelular altamente organizada"(25).

Existen diferentes criterios para agrupar los microorganismos de la placa subgingival:

Según el grado de correlación que tienen con la severidad de la periodontitis y con su progresión

Según la fuerza de evidencia de relación entre supuestos patógenos periodontales y la periodontitis.

Socransky y col.(26), catalogaron y estratificaron la microbiota periodontal en grupos o complejos, que representan consorcios bacterianos que están asociados con las biopelículas de la salud gingival, de la gingivitis y de la periodontitis. Es el estudio más importante de asociaciones de bacterias en el que se evaluaron 40 especies subgingivales(26).

Los diferentes complejos microbianos se han asociado con la secuencia de colonización en la superficie del diente, así como con la gravedad de la enfermedad(23).

Los microorganismos de la placa subgingival se asocian formando complejos bacterianos que se han categorizado con colores. Los colores de los complejos se vinculan con el grado de correlación que tienen con la severidad de la periodontitis y con su progresión(27).

Las especies más patogénicas se ubicaron en el **complejo rojo**, que comprende *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola*. Las especies detectadas al inicio de la formación de placa y normalmente presentes en el surco gingival de pacientes sanos fueron agrupadas en los complejos **amarillo y verde**, incluyen especies del género *Streptococcus* y algunos bacilos Gram negativos anaerobios facultativos. La presencia de estas últimas especies condiciona la aparición de especies como *Prevotella intermedia* y *Campylobacter rectus*, **complejo naranja**, que están directamente implicadas en la periodontitis. *Actinomyces odontolyticus* y *Veillonella parvula* han sido agrupadas en un quinto complejo, el **complejo morado o violeta**. Otras especies, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* serotipo b, *Actinomyces naeslundii* y *Selenomonas noxia*, que no habían sido incluidas en ningún grupo, actualmente se incluyen en el **complejo azul** ya que resultaron atípicas y no mostraron relación entre sí, ni con los cinco principales complejos(28).

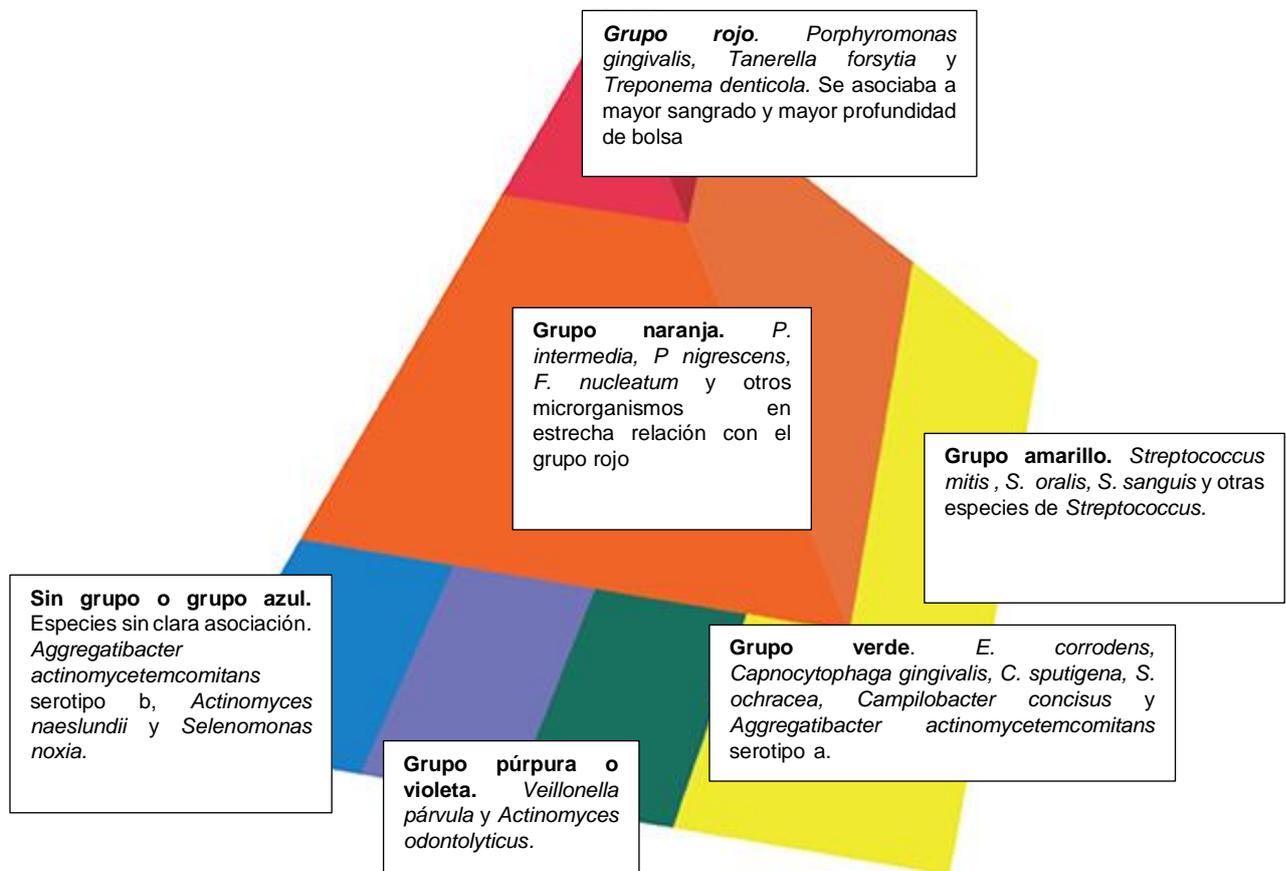


Figura 5. Pirámide de Socransky, complejos microbianos en la placa subgingival

Modificado de Socransky(28)

De acuerdo con la secuencia de colonización, los microorganismos del grupo amarillo son los primeros colonizadores, luego aparecen los del grupo verde y del grupo naranja y por último colonizan los del grupo rojo. Los microorganismos que se encuentran en las patologías periodontales son los del complejo rojo y naranja(28) y el *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* que no estaría en el complejo rojo porque, según autores, se estudiaron en periodontitis crónicas(29). (Figura 5)

Las especies del complejo rojo están fuertemente asociadas con la profundidad de la bolsa, y el número de *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* y *Treponema denticola* es mayor a medida que aumenta la profundidad de bolsa(28). Los microorganismos del complejo naranja también muestran una asociación significativa con la profundidad de bolsa. *Actinomyces naeslundii* y *Streptococcus sanguis* no se han visto asociadas de manera estadísticamente significativa con la profundidad de bolsa.

De acuerdo con el World Workshop de 1996(30) los posibles patógenos periodontales se dividieron según la fuerza de evidencia de relación entre supuestos patógenos periodontales y la periodontitis en 4 grupos.

Evidencia muy fuerte: ***Porphyromona gingivalis***, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythensis*, espiroquetas, en los diferentes tipos de periodontitis y la asociación fuso espiroquetal con la periodontitis ulceronecrotizante aguda.

Evidencia fuerte: *Prevotella intermedia*, *Dialister pneumosintes* / *Dialister invisus*, *Eubacterium nodatum*, *Treponema denticola*.

Evidencia moderada: *Campylobacter rectus*, *Peptostreptococcus micros*, *Fusobacterium nucleatum*, *Selenomonas noxia*, *Eikenella corrodens*, *Streptococcus* Betahemolíticos.

Evidencia inicial: bacilos entéricos gram negativos, *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans*(30).

El concepto de periodontopatógeno se basa en los postulados de Socransky(31):

1. El microorganismo debe estar en grandes cantidades en los sitios activos de la afección
2. La eliminación del microorganismo debe producir la remisión de la enfermedad
3. Los microorganismos deben poseer suficientes factores de virulencia.
4. Debe existir respuesta inmune en la zona afectada.
5. La implantación experimental de esas bacterias en un surco gingival debe inducir la enfermedad. (Quizá el punto más difícil de demostrar.).

Solamente de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, algunas *Prevotella* spp. y *Treponema* spp., hay evidencias suficientes para considerarlos periodontopatógenos(28)(32).

Detección de microorganismos en la enfermedad periodontal. Estudios regionales.

Un estudio de detección y prevalencia de patógenos periodontales de una población con periodontitis crónica en Uruguay mediante metodología convencional y de amplificación génica puso en evidencia la presencia de cinco especies presentes en bolsas periodontales en 51 pacientes uruguayos con periodontitis crónica. Los 5 periodontopatógenos estudiados fueron *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum*. Los resultados obtenidos por la técnica convencional microbiológica evidenciaron la presencia de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* en el 33 % y de bacterias negras pigmentadas anaerobias en el 100% de las muestras. Los resultados que se obtuvieron en la multiplex- PCR demostraron que las especies de mayor prevalencia fueron *Fusobacterium nucleatum* 100%; *Tannerella forsythia* 92 % y *Porphyromonas gingivalis* 88% y las de menor prevalencia *Prevotella intermedia* 39% y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* 33%(33).

Particularidades de *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

El *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) es uno de los primeros colonizadores de la placa bacteriana de las superficies dentales, por lo que puede colonizar superficies limpias y sanas. *Porphyromonas gingivalis* (Pg), no coloniza superficies limpias, suele encontrarse en zonas con inflamación, pobre higiene oral y en sitios con placa bacteriana Gram positiva. Con respecto a la edad, el Aa suele aparecer en pacientes jóvenes y su presencia disminuye con la edad, mientras que la Pg aparece más tardíamente, ya que para su crecimiento requiere un entorno que no suele encontrarse en los niños. El hábitat natural de Aa y Pg es el área subgingival, ya que requieren para su desarrollo un ambiente microaerobio y capnófilo en el primero y anaerobio estricto para el segundo como el que proporcionan las bolsas periodontales. Si bien ambos pueden aislarse de saliva, dorso de lengua y amígdalas y área supragingival, es en el área subgingival donde encuentran el ambiente idóneo para su crecimiento y desarrollo. La proporción de Aa y Pg en tejidos blandos es tan alta como en la placa supragingival y en el caso de Aa, tanto como en la

subgingival. Los estudios sobre la relación de estos patógenos con la periodontitis indican que hay una mayor asociación de Pg con los signos de enfermedad periodontal. Pg se relaciona con inflamación periodontal, aumento de la profundidad de sondaje, pobre higiene oral y pérdida de inserción(34).

La frecuencia relativa de cada especie bacteriana en la placa microbiana varía entre poblaciones de diferentes orígenes geográficos y entre distintas etnias y países(35).

1.7- *Porphyromonas gingivalis*.

Es un microorganismo ampliamente reconocido como un factor predominante en la periodontitis, es el patógeno más estudiado en la cavidad bucal a nivel molecular(6).

Porphyromonas gingivalis, según los postulados de Socransky, es un verdadero periodontopatógeno, integra el complejo rojo y existe evidencia robusta de la fuerza de relación con la periodontitis. Se ha detectado en procesos apicales asociados a caries, las periodontitis apicales(14)(36). Es un comensal de la microbiota endógena normal, un bacilo Gram negativo anaerobio, cocobacilo capsulado, asacarolítico, inmóvil, fimbriado, que se aísla de la placa y en las bolsas periodontales de los pacientes con periodontitis, de la lengua y de las amígdalas. Su presencia no es frecuente en surcos gingivales sanos(32).

La prevalencia de *Porphyromonas gingivalis* en la periodontitis crónica y agresiva está entre 50% y 90% respectivamente en poblaciones de Sudamérica(33)(37).

Porphyromonas gingivalis produce un pigmento negro característico en agar – sangre y su crecimiento se favorece por la protoporfirina(32).

Los factores de virulencia de *Porphyromonas gingivalis* comprenden la cápsula compuesta por polisacáridos que la enmascaran frente a los fagocitos, las fimbrias que le permiten adherirse a las superficies, las endotoxinas que forman parte integral de las paredes de los microorganismos Gram negativos, las enzimas líticas (colagenasa, hialuronidasa, lecitinasa, condroitinsulfonasa) que son factores de invasividad, la Fosfolipasa A que libera ácido araquidónico y los factores de inhibición quimiotáctica de leucocitos. Estas y otras moléculas de virulencia pueden habilitar de manera coordinada a *Porphyromonas gingivalis* para colonizar o invadir los tejidos del huésped y asegurar nutrientes críticos en su supervivencia(32).

Se cree que *Porphyromonas gingivalis* desarrolla tácticas para evadir varios puntos de control del sistema inmune innato. Mediante sus fimbrias, los lipopolisacáridos y otros factores que le permiten una mayor supervivencia en un medio como la bolsa periodontal, parece ser capaz de manipular los mecanismos innatos de reconocimiento. Se refugia en ambientes seguros, elude los factores del complemento y generalmente puede modificar la respuesta innata de manera de favorecer su presencia en el hospedador(32).

Se han descrito 6 serotipos distintos de *Porphyromonas gingivalis* de acuerdo con los antígenos de la cápsula, y se han denominado de K1 a K6. En los pacientes afectados por periodontitis, se ha demostrado diferencias de prevalencia y distribución entre los distintos serotipos. Se detectó una mayor capacidad adhesiva a cultivos de células del serotipo K4 en bolsas periodontales de pacientes con periodontitis. La cepa K1 mostró mayor capacidad inmuno estimuladora en macrófagos murinos y mayor resistencia a la fagocitosis y lisis por neutrófilos demostrando un rol modulador de la respuesta inmune innata y sugiriendo un mayor potencial virulento de esta cepa en comparación con las otras. Por lo que antecede puede ser considerada un verdadero periodonto patógeno.(6)

La *Porphyromonas gingivalis* se une a acúmulos de la superficie del diente liderando el desarrollo de un *biofilm* complejo, la expansión en las bacterias en el surco gingival y la formación de bolsa periodontal. Dentro de la bolsa está el fluido gingival y un exudado inflamatorio con nutrientes para el crecimiento de la *Porphyromonas gingivalis*. Cuanto más líquido crevicular haya, habrá más nutrientes que favorecen el crecimiento microbiano(38).

En la bolsa periodontal o también llamada patológica la *Porphyromonas gingivalis* invade las células del epitelio gingival uniendo sus fimbrias a la β 1 integrina de la superficie celular del hospedador y permite la proliferación intracelular. También inhibe la expresión de la IL-8 creando la parálisis de quimoquinas, esto induce la demora en el reclutamiento de neutrófilos y permite la proliferación bacteriana en este nuevo nicho. Se producen, entonces, alteraciones en el microbioma subgingival, emerge un ensamblado disbiótico de microorganismos que es el responsable de la enfermedad. Sin *Porphyromonas gingivalis* no habría enfermedad(39)(40). Su actividad como patógeno patrón puede surgir directamente de sus lipopolisacáridos (LPS) atípicos que no activa al *Toll like receptor 4* (TLR4), actuando como un agonista débil del TLR4 o como un antagonista de este según el estado inflamatorio local lo que la hace inmunológicamente silenciosa y potencialmente facilitadora de la iniciación de la colonización(41).

Tabla 3- Prevalencia de *Porphyromonas gingivalis* en cuadros de periodontitis

Lugar	Prevalencia de <i>Porphyromonas gingivalis</i> %	No. de pacientes del estudio	Método	Condición clínica	Referencia
Uruguay*	88	51	Multiplex PCR	Periodontitis Crónica	(33) Papone 2015
Uruguay*	40	50	Hibridación DNA	Periodontitis Agresiva	(40) Badanian 2018
Uruguay*	75	101	Hibridación DNA y cultivo	Periodontitis Crónica, Agresiva General Y Localizada	(29) Badanian 2019
Argentina	26	20	Cultivo	Periodontitis Crónica	(45) Nogueira 2001
Brasil	26,6	114	Cultivo	Periodontitis Crónica	(42) Herrera 2008
Colombia	65,9	114	Cultivo	Periodontitis Crónica	(42) Herrera 2008
Colombia	62,5	40	Hibridación DNA	Periodontitis Crónica	(43) Ardila 2014
Colombia	42,5	40	Hibridación DNA	Y Agresiva	(43) Ardila 2014
Colombia	64,4	76	Cultivo	Periodontitis Crónica	(43) Ardila 2014
Chile	83,8	114	Cultivo	Periodontitis Crónica	(42) Herrera 2008
Chile	67,9	37	Hibridación DNA	Periodontitis Crónica	(48) Arce 2017
España	77,8	114	Cultivo	Periodontitis Crónica	(42) Herrera 2008
Rumania	75,8	62	Cultivo	Periodontitis Moderada A Severa	(44) Alí 1996
China	96	148	Hibridación DNA	Pacientes Sanos Y Con Periodontitis	(45) Papapanou 1997

Aclaración: *Para periodontitis crónica y periodontitis agresiva generalizada y localizada los resultados fueron idénticos a los trabajos anteriores de los mismos autores.

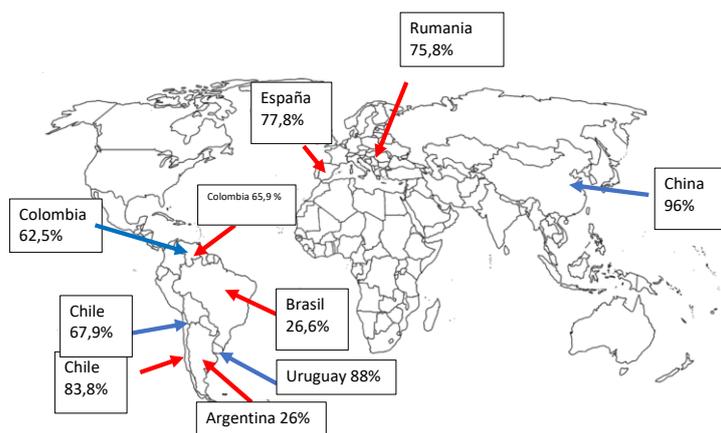


Figura 6. Prevalencia de *Porphyromonas gingivalis* en periodontitis según región geográfica

Modificado de Mapamundi online(46), en rojo prevalencia obtenida por cultivo y en azul por amplificación de ADN.

Porphyromonas gingivalis es un microorganismo altamente relevante en la periodontitis. Cumple con los postulados de Socransky para ser un verdadero periodontopatógeno, integra el complejo rojo y produce inflamación.

Si bien es el más estudiado a nivel molecular, se encontraron pocos estudios para la región acerca de la variabilidad en su sensibilidad a los antibióticos.

Por estos motivos se le ha tomado como bacteria representativa de la enfermedad periodontal para desarrollar este proyecto de Maestría.

1.8- Periodontitis y enfermedades sistémicas. Proteína C Reactiva.

Existe consenso en que el abordaje de las periodontopatías debe ir acompañado de un enfoque de salud pública, porque tienen alta prevalencia, ocasionan daños evidentes, al igual que otras enfermedades crónicas como la diabetes y las cardiopatías, su tratamiento implica un alto costo, aunque no son curables sí pueden mitigarse sus secuelas y pueden ser prevenidas(47).

La enfermedad periodontal comparte los factores de riesgo con las enfermedades no trasmisibles (ENT). La Organización Mundial de la Salud promueve diversas estrategias tratando de integrar a la enfermedad periodontal a las ENT, enfatizando la aplicación de políticas y promoción de enfoques basados en los factores de riesgo compartidos con las ENT, para la prevención simultánea de las enfermedades bucodentales y las enfermedades crónicas(48)(Tabla 4).

Algunos estudios han asociado a la periodontitis con varias condiciones y enfermedades sistémicas, entre ellas: diabetes, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, artritis reumatoide, efectos adversos en el embarazo, obesidad, síndrome metabólico, cirrosis, y cáncer(47) e infecciones como HIV-SIDA(48).

Tabla 4- Enfermedades sistémicas y periodontitis

Enfermedades sistémicas que influyen en la patogénesis de la periodontitis (código ICD-10)
<ul style="list-style-type: none">• Diabetes mellitus(E10 TIPO 1,E11 TIPO 2_• Obesidad (E66.9)• Osteoporosis (M81.9)• Artritis (artritis reumatoidea/osteoartritis) (M05,M06,M15-M19)• Stress emocional y depresión (F32.9)• Dependencia a la nicotina(F17)• Medicaciones

Sacado de AAP- EFP(11)

La periodontitis y su progreso están asociados con cambios en los componentes séricos de proteína C Reactiva (PCR) consistentes con una respuesta de fase aguda(49), se relaciona con niveles elevados de PCR en adultos y con una reducción de esta después de su tratamiento(50). Sin embargo, no todos los estudios han notificado una asociación entre la enfermedad periodontal destructiva y la PCR. Estos informes posiblemente reflejen diferencias en la gravedad de la enfermedad periodontal destructiva o la progresión de la enfermedad en diferentes poblaciones de estudio(49).

Los patógenos periodontales, y especialmente *Porphyromonas gingivalis*, además de inducir inflamación local y destrucción tisular, están involucrados en el aumento de la respuesta sistémica inflamatoria e inmunológica. Se ha propuesto una asociación entre la periodontitis y enfermedades sistémicas inflamatorias. La infección periodontal se considera como inflamación subclínica en la que se observa asociación con niveles elevados de proteína C reactiva (PCR). Por lo que la presencia de enfermedad periodontal en un paciente con ENT puede llevar a su exacerbación o desarrollo a través de distintos

mecanismos y el tratamiento de la condición periodontal genera una reducción de la inflamación sistémica(47).

La PCR es una proteína plasmática pentamérica que participa en la respuesta sistémica a la inflamación. Su producción está regulada por citoquinas como la interleucina-6 (IL-6), la interleucina-1 β (IL-1 β) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), que causan cambios sistémicos que incluyen la liberación hepática de una gama de proteínas plasmáticas, la activación de proteínas del complemento y diversos cambios metabólicos(49)(23)(51). Los niveles elevados de PCR se asocian con el tabaquismo, la obesidad, los triglicéridos altos, la diabetes(52) y la enfermedad periodontal.

Se propone que los cambios en los componentes celulares y moleculares de la sangre periférica se pueden encontrar en sujetos con periodontitis debido a cambios inflamatorios de los tejidos periodontales(53). En individuos normales y saludables la PCR es una proteína traza, cuyo valor medio es de 0.8 mg / L, con un rango intercuartil de 0.3 a 1.7 mg /L(49).

Hage y Szalai(54) informaron que la PCR puede unirse a las células bacterianas y a las células hospedadoras lesionadas. Cuando se une a estos ligandos puede activar la cascada del complemento e iniciar el reconocimiento y la respuesta por medio de la fagocitosis. Los receptores de PCR también existen en macrófagos, monocitos y neutrófilos y, de este modo, ayudar a dirigir y amplificar la respuesta inflamatoria local posterior a la infección, el trauma y la necrosis.

Ardila(22) sostiene que *Porphyromona gingivalis* está asociada con incrementos en los niveles de PCR indicando que la infección periodontal puede contribuir al aumento de cargas inflamatorias sistémicas en individuos saludables. La infección periodontal medida por los niveles de anticuerpos a *Porphyromonas gingivalis* y PCR es un fuerte predictor de enfermedad cardiovascular(22).

Estudios(55)(56) mostraron que la PCR, *per se* tiene efectos proinflamatorios en células vasculares y tiene un rol en la patogénesis de la enfermedad de las arterias coronarias. La evidencia reciente ha indicado que los pacientes con periodontitis severa han aumentado los niveles séricos de PCR, en comparación con la población de control no afectada(52). Sin embargo, no comprueban que la periodontitis fue la causa de los niveles de PCR observados en el suero, ya que los niveles de PCR fluctúan con diversos factores de confusión como el envejecimiento, la hipertensión arterial, el consumo de alcohol, el fumar, los niveles bajos de actividad física, la fatiga crónica y el consumo de café, triglicéridos altos, diabetes resistente a la insulina, tomar estrógeno, comer una dieta rica en proteínas, sufrir trastornos del sueño y depresión(57).

Saito et al.(58), observaron que la pérdida de hueso alveolar alrededor de los dientes posteriores estaba asociada con un nivel elevado de PCR en hombres japoneses. En otro estudio, Persson et al.(59), encontraron que el nivel de PCR estaba por encima de 10.0 mg / L en todos los sujetos en los que había evidencia de una pérdida ósea alveolar significativa que indicaba periodontitis. Por lo tanto, el nivel de PCR tiende a aumentar con la destrucción periodontal marcada por la pérdida de hueso alveolar.

En contraste con el estudio anterior, Ide et al.(60), realizaron un estudio para determinar si los niveles de proteína en fase aguda circulantes disminuyen después del tratamiento de la enfermedad periodontal, pero no observaron una reducción en la PCR en sangre luego de un tratamiento periodontal no quirúrgico. La posible explicación de por qué la PCR permanece elevada incluso después del raspado y alisado radicular (RAR) es que el RAR es insuficiente para controlar la progresión de la enfermedad periodontal en todos los sujetos con periodontitis. Y puede que no sea posible eliminar todos los

microorganismos de las bolsas profundas inaccesibles. La eliminación de depósitos y microorganismos de estos lugares puede requerir intervención quirúrgica y / o el uso de agentes antibióticos.

Para confirmar completamente que la elevación de la PCR se debe a una infección periodontal, es esencial ver si el tratamiento periodontal es eficaz para reducir el nivel de PCR. Después de una terapia básica periodontal exitosa, la carga bacteriana se reduce significativamente, mientras que los títulos de anticuerpos para los patógenos específicos mejoran. Como resultado de estos cambios, la inflamación local disminuye significativamente y hay una mejora significativa de los parámetros clínicos. Es necesario saber si esta mejora en el parámetro clínico tiene algún papel en la /reducción de los niveles elevados de PCR en pacientes con periodontitis(49).

Además, en pacientes con periodontitis, la PCR sérica elevada se asocia con altos niveles de infección con patógenos periodontales, varios autores(61)(62)(63) informaron un título sérico alto de anticuerpos contra *Porphyromonas gingivalis* y la presencia de enfermedad periodontal que se relacionan independientemente con altos niveles de PCR. Por el contrario, el título de *A. actinomycetemcomitans* no se relacionó con los altos niveles de PCR. Pitiphat et al.(64) también observaron resultados similares para *Porphyromonas gingivalis*. Estos datos han recibido una atención considerable, ya que muestran la asociación de la enfermedad periodontal y el aumento del nivel de PCR.

Tuter et al.(65), realizaron un estudio para detectar la PCR en el fluido crevicular gingival (GCF), pero no pudo mostrar ninguna relación entre la PCR y los parámetros clínicos(65). Sin embargo, según Kumar et al., el nivel de PCR es más significativo en GCF y confirma el componente inflamatorio subyacente de la actividad de la enfermedad en la periodontitis crónica. El tratamiento periodontal no quirúrgico fue eficaz para reducir los niveles de PCR en GCF, y los niveles de biomarcadores de GCF específicos para tres aspectos de la periodontitis (grado de inflamación, degradación del colágeno y recambio óseo) se correlacionaron con las características clínicas de la enfermedad periodontal(66). A medida que el objetivo de la atención médica moderna continúa cambiando de una actitud de tratamiento hacia a una de prevención, las investigaciones se dirigirán cada vez más hacia factores de predisposición que conducen a la aterosclerosis y el desarrollo de una intervención temprana adecuada. Las enfermedades periodontales pueden representar uno de estos factores.

La periodontitis en sí es endémica en muchos países, a pesar del hecho de que las modalidades de tratamiento han demostrado ser exitosas a largo plazo y las medidas preventivas son bien entendidas. Incumbirá a todos los odontólogos tomar las medidas adecuadas para asesorar a los pacientes en la prevención de enfermedades periodontales y, cuando sea necesario, organizar el tratamiento para que las personas afectadas reciban la atención adecuada en un entorno especializado(67).

De la evidencia actual se puede concluir que la periodontitis crónica produce niveles sistémicos más altos de PCR. Los factores inflamatorios elevados pueden aumentar la actividad inflamatoria en las lesiones ateroscleróticas y potencialmente aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares. La periodontitis es tratable; además, es prevenible. La conformación experimental de esto muestra que otro contribuyente ampliamente prevalente y prevenible a la carga de la enfermedad cardiovascular se agregaría a las opciones disponibles de los médicos y profesionales de la salud pública para el control de la epidemia de la enfermedad cardiovascular. El Dr. Gordon Douglass, de la Academia Americana de Periodoncia había declarado que "preveo que los pacientes se sometan a pruebas rutinarias de PCR en su consultorio de dentista o periodoncista en un futuro próximo"(49).

1.9- Tratamiento de la periodontitis.

Socransky(28) sostiene que sería posible establecer un esquema de la sucesión microbiana seguido de la recíproca interacción huésped – hospedador. La colonización inicial involucra miembros de los complejos amarillo, verde y violeta junto con especies de *Actinomyces* (azul). Esto conduce a una sucesión autógena en la que los miembros de los complejos naranja y rojo se vuelven más dominantes. La presencia del aumento en los niveles de los últimos 2 complejos provoca un cambio en el hábitat, que se manifiesta clínicamente como gingivitis. La gingivitis a su vez favorece una mayor proliferación por parte de los miembros de las primeras especies colonizadoras. A medida que aumenta el grado de inflamación, aumenta el crecimiento de las especies colonizadoras. Las especies bacterianas que colonizan primero, a menudo, alteran el hábitat y luego son reemplazadas por otras que se adaptan mejor al nuevo hábitat.

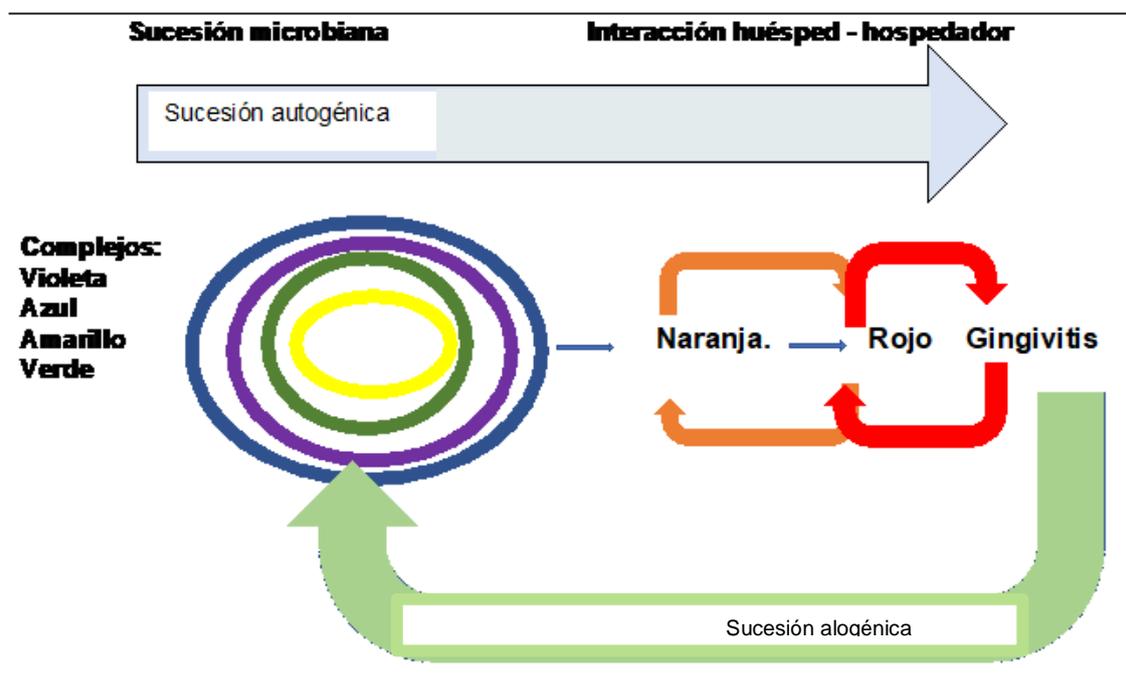


Figura 7. Relación hipotética entre la incorporación de especies durante la sucesión microbiana que llevan a la inflamación gingival

Modificada de Socransky(28)

El tratamiento debería incluir el control de patógenos sin cambios deletéreos en el ecosistema. Es esencial definir claramente los ecosistemas hospedador-compatibles para definir los puntos finales terapéuticos deseables(29).

De acuerdo con las estrategias de Socransky, para romper el ciclo sucesión microbiana -gingivitis, podrían clasificarse los tratamientos en:

Que apuntan a la sucesión autogénica

I- los que contribuyen a eliminar toda la placa microbiana: tratamiento local, mecánico y quirúrgico, uso de colutorios antisépticos.

II- los que tienden a eliminar miembros de los complejos rojo y / o naranja. Tratamiento farmacológico sistémico antimicrobiano específico.

Que apuntan a la sucesión alogénica

III- los que pretenden disminuir la gingivitis mediante un enfoque no antimicrobiano. Uso de antiinflamatorios como las estatinas y los antiinflamatorios no esteroideos, y métodos no tradicionales o suplementos dietéticos como los ácidos polinsaturados omega 3.

IV- los que apuntan a la sucesión autogénica y alogénica: agentes con enfoque mixto los probióticos.

El tratamiento global de pacientes con enfermedad periodontal consta de tres fases diferentes que pueden superponerse: fase de terapia causal o fase inicial que tiene por objetivo detener la progresión de la destrucción de los tejidos periodontales (raspado y alisado radicular e instrucciones de higiene oral), la fase correctiva dirigida a establecer la función y la estética (tratamientos quirúrgicos) y la fase de soporte o de mantenimiento destinada a prevenir la recidiva.

En el tratamiento global podrían considerarse dos aspectos, uno estrictamente mecánico, quirúrgico y no quirúrgico y otro farmacológico, dirigido a la infección, a la respuesta inflamatoria e inmunológica y a la reabsorción ósea.

En los últimos años el tratamiento se dirigía hacia la reducción de la carga bacteriana con el desbridamiento subgingival y el raspado radicular, modificando el factor de riesgo medioambiente bacteriano. El paradigma actual le da mayor importancia a la destrucción tisular mediada por la respuesta inflamatoria del hospedador.

Se han propuesto varias modalidades terapéuticas coadyuvantes del tratamiento mecánico quirúrgico y no quirúrgico. Muchos de ellos no han demostrado aún probada eficacia como el uso de laser y la terapia fotodinámica. La terapia periodontal no quirúrgica (desbridamiento subgingival, laser terapia y terapia fotodinámica) ha demostrado eficacia en las periodontitis con bolsas de menos de 6 mm. En el tratamiento de bolsas mayores a 6 mm el tratamiento periodontal quirúrgico obtuvo mayor reducción de las bolsas y aumento del nivel de inserción. El tratamiento quirúrgico puede afectar tejidos blandos y duros e idealmente debe promover la cicatrización a través de la regeneración de los tejidos periodontales(68).

Para justificar la terapia deben existir otros signos, como exudación y sangrado, aberraciones de la morfología gingival, además de la profundidad al sondaje(68).

De acuerdo con la OMS, el sangrado gingival y el tártaro evidencian una higiene oral deficiente, por lo que el tratamiento se dirige hacia la reducción de los patógenos del *biofilm* subgingival(68).

La reducción de la profundidad de la bolsa y el mantenimiento del estado de salud, así como la ganancia del tejido de soporte son los objetivos de la terapia periodontal quirúrgica como no quirúrgica(69).

1.10- Aspectos farmacológicos y suplementos dietéticos en el tratamiento coadyuvante de la periodontitis.

Además del control de placa por el paciente, el mantenimiento profesional de la salud periodontal y el control de otros factores de riesgo modificables como las enfermedades sistémicas, estrés, hábito tabáquico que contribuyen a la mejoría de la enfermedad, son también coadyuvantes el uso de agentes antibióticos sistémicos y locales así como los medicamentos que pueden modular la respuesta inflamatoria e inmunológica del hospedador. En esta tesis el término antibiótico incluye antibióticos propiamente dichos y los quimioterápicos antimicrobianos con acción antimicrobianos.

El tratamiento de la periodontitis tendría que dirigirse a interrumpir el círculo “sucesión microbiana -gingivitis”(28).

1.10.1- Agentes con acción antiinflamatoria.

Tratamiento de enfoque no antimicrobiano con acción sobre la sucesión alogénica.

La importancia de la respuesta inflamatoria del hospedador en la patogénesis de la enfermedad periodontal permite esgrimir nuevas estrategias de tratamiento con medicamentos que poseen propiedades antiinflamatorias(70).

La periodontitis es el resultado de una resolución fallida de la inflamación que conduce a la recesión gingival y la pérdida de hueso alveolar. Recientemente, se ha evidenciado que el proceso inflamatorio incluye puntos de control clave que regulan su inicio, mantenimiento y resolución o acción autolimitante de la respuesta inflamatoria cuando el tejido ha vuelto a la normalidad(71).

La modulación de la respuesta del hospedador (o terapia moduladora del hospedador), se basa en la modulación farmacológica de sistema inmune. Tiene por objetivo reducir el daño de los tejidos periodontales y estabilizar o incluso regenerar el periodonto modificando la respuesta inmune a favor de la acción protectora y correctiva.

La posibilidad de inmunomodulación para adaptar la respuesta del hospedador a los periopatógenos de forma que no esté presente la destrucción de los tejidos periodontales permitiría un rápido retorno a la homeostasis periodontal(72).

A) Métodos tradicionales.

A.1- Estatinas en el tratamiento de la periodontitis.

Las estatinas, fármacos utilizados para la reducción del colesterol, tienen efectos multisistémicos (pleiotrópicos) adicionales, mejora la disfunción endotelial, disminuyen la inflamación y modulan la respuesta inmune por lo que pueden ser útiles en las infecciones asociadas con cicatrización ósea(73). Poseen un efecto antiinflamatorio a través de la reducción en la expresión de citoquinas proinflamatorias y mediadores como la PCR o las moléculas de adhesión relacionadas con procesos inflamatorios.

El impacto sobre la periodontitis de las estatinas puede ejercerse por tres mecanismos diferentes.

Por su efecto hipolipidémico, lo que llevaría a una mejora indirecta de las variables periodontales al disminuir los valores de los lípidos.

Por su acción antiinflamatoria directa, a través de una disminución de las citocinas proinflamatorias mediante la inhibición de la vía del mevalonato.

Por su posible efecto sobre el metabolismo óseo, aunque los resultados de la investigación han sido controvertidos.

Las estatinas favorecerían la formación ósea, el metabolismo y proliferación de las células del ligamento periodontal. Serían capaces de estimular la proteína morfogenética ósea 2, la que promueve la diferenciación a osteoblastos. También tendrían la capacidad de aumentar los niveles de sialoproteína ósea, osteocalcina y colágeno tipo I asociado a la supresión de la expresión genética de metaloproteínas(73). Las reacciones adversas más frecuentes de las estatinas son mialgias, y más raramente artralgia, miopatías o rhabdomiólisis(74).

A.2- Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) pueden atenuar el avance de la pérdida ósea, convirtiéndose en una alternativa terapéutica adjunta para el manejo de la periodontitis. Diferentes estudios(75)(76) han evaluado el efecto de la administración de AINEs sobre los parámetros periodontales, bioquímicos, clínicos y radiográficos concluyendo que todos los inhibidores de la ciclooxigenasa de los ácidos grasos (COX) ocasionaron disminución de PGE2 estimulada por la interleuquina 1 β y sólo los inhibidores selectivos COX-2 produjeron parcial disminución de la interleuquina-6 en pacientes con periodontitis agresivas.

Algunos ensayos clínicos han investigado la efectividad de los AINEs como terapia adjunta al raspado y alisado radicular (RAR) en pacientes con periodontitis crónica y agresiva. Flemmig y col.(75), investigaron la terapia periodontal convencional y la administración sistémica de ácido acetilsalicílico (AAS, Aspirina). Se observó sinergismo con la administración de aspirina y el raspado y alisado radicular (RAR), resultando en una eficacia terapéutica equivalente a la suma individual, en cuanto a la reducción de la inflamación gingival y la profundidad de la bolsa, durante las seis semanas de observación.

Aras y cols.(70) determinaron el posible efecto del naproxeno sobre el estado clínico y el perfil enzimático del fluido crevicular como terapia adjunta al RAR en pacientes con periodontitis crónica. Todos los parámetros clínicos, exceptuando el promedio de sangrado fueron significativamente inferiores en el grupo medicado con naproxeno que también presentó disminución significativa de la actividad de la enzima elastasa en el fluido crevicular. Los autores concluyeron que su utilización como terapia adjunta en el tratamiento periodontal podría ser eficaz.

Diferentes ensayos clínicos demuestran que la inhibición de los metabolitos del ácido araquidónico mediante AINEs junto al tratamiento mecánico, reducen la inflamación gingival y el progreso de la enfermedad periodontal. Sin embargo, las reacciones adversas que presentan algunos inhibidores COX, implica utilizarlos con precaución(70).

La Aspirina presenta ventajas frente a los AINE inhibidores selectivos de COX2

La generación de lipoxinas por la vía de la lipoxigenasa (interacciones que son reguladas por las citoquinas específicas) estimula la resolución de la inflamación en los tejidos restaurando la homeostasis. La aspirina no tiene impacto directo sobre las lipooxigenasas, pero se ha descubierto una tercera vía de biosíntesis de lipoxinas que involucra a la COX 2 o Pg H-II una prostaglandina sintasa intermedia en células endoteliales y la 5- lipoxigenasa en leucocitos, generando una nueva 15- epi lipoxina. La biosíntesis de 15-epi- lipoxina representa el efecto de la aspirina sobre la función oxigenante de COX. Además, la acetilación de COX-1 mediante aspirina, no permite que cantidades sustanciales de ácido araquidónico se conviertan en 15-epi-lipoxina(76).

La aspirina no bloquea solamente la biosíntesis de las prostaglandinas sino que también estimula la producción endógena de mediadores antiinflamatorios y pro-resolventes denominados mediadores “pro-resolventes especializados activados por aspirina” (AT-SPM), como las resolvinas desencadenadas por la aspirina (AT-RvD) y las lipoxinas (AT-LXs)(77).

B) Métodos no tradicionales.

B.1- Promotores de la resolución de la inflamación en periodontitis.

- *Ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) en el tratamiento coadyuvante de la periodontitis.*

Los AGPI Omega-3 se consideran componentes dietéticos esenciales, ya que su síntesis en el cuerpo humano es limitada(78). El interés en los productos que contienen ácidos grasos poliinsaturados omega-3, (AGPI), los ácidos docosahexaenoico (DHA) y eicosapentaenoico (EPA), se fundamenta en el conocimiento de que los AGPI omega-3 tienen propiedades terapéuticas, antiinflamatorias y protectoras en pacientes periodontitis. Los AGPI omega-3 inhiben la síntesis de factores proinflamatorios como las citocinas y los eicosanoides. Además, se transforman enzimáticamente en mediadores de lípidos, como resolvinas y proteínas que poseen las propiedades para atenuar el proceso inflamatorio en curso, minimizar el daño tisular, y aumentar la protección tisular en la inflamación aguda. El uso de AGPI omega-3 ejercería el control de una respuesta inflamatoria contra la biopelícula subgingival, reduciendo el nivel de citocinas proinflamatorias e inhibiendo la función de los osteoclastos. Esto, a su vez, mejoraría los parámetros clínicos de periodontitis, como sangrado al sondaje, profundidad de bolsa y nivel de inserción(79).

El AGPI omega 3 posee una acción multidireccional:

1. producción de eicosanoides.

En una dieta rica en AGPI omega-3, EPA y DHA compiten con AA en dos niveles: primero, la incorporación a los fosfolípidos de la membrana celular reduciendo la proporción de sustrato disponible para los eicosanoides derivados de AA y segundo, compitiendo como sustrato para las vías COX y LOX. Además, la conversión de EPA por las vías COX y LOX conduce a la producción de eicosanoides derivados de EPA con efectos proinflamatorios reducidos en comparación con los eicosanoides derivados de AA.

2- Inhibición de citocinas proinflamatorias.

Se ha demostrado que EPA y DHA inhiben la secreción de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8 por macrófagos, monocitos y células endoteliales estimuladas *in vitro*. La suplementación dietética con aceite de pescado también ha demostrado reducir la producción de TNF- α e IL-1 β .

3- Formación de mediadores lipídicos bioactivos pro – resolución.

Las resolvinas son mediadores lipídicos antiinflamatorios endógenos derivados de EPA y DHA que son responsables de reducir la inflamación y minimizar el daño tisular, acelerando la resolución de la inflamación aguda y crónica. Crean el ambiente para la restauración de la homeostasis de los tejidos. Las resolvinas están formadas por lipoxigenasa de EPA y DHA.

Porphyromonas gingivalis metaboliza aminoácidos esenciales liberados como efecto de la descomposición del colágeno durante la inflamación periodontal utilizando una serie de enzimas proteolíticas, las gingipainas y la inflamación crónica apoya el crecimiento

del patógeno a través de la formación de productos de descomposición de tejidos, mientras que la resolución de la lesión inflamatoria da como resultado condiciones desfavorables para el crecimiento del patógeno. Lo que propendería a prevenir el establecimiento de *Porphyromonas gingivalis* y la descomposición de los tejidos. Varios estudios han evaluado la eficacia de los AGPI omega-3 a dosis bajas, solos o en combinación con ácido acetilsalicílico en el tratamiento de la periodontitis. Los AGPI Omega-3 se utilizaron como complemento del tratamiento mecánico durante 6 meses. Los estudios donde los AGPI omega-3 se usaron solos, no han demostrado diferencias significativas en los parámetros clínicos entre el grupo de estudio y los grupos de control. La administración de AGPI Omega-3 resultó en la reducción de mediadores inflamatorios como TNF- α o proteína C-reactiva (PCR). La administración a largo plazo de AGPI omega-3 también ocasionó un aumento del nivel plasmático de EPA. En los pacientes que recibieron AGPI omega-3, la relación de AA / EPA disminuyó significativamente, alcanzando el nivel de 7: 1, mientras que en el grupo de control esta proporción se mantuvo alta (18: 1). Para mantener la salud, se estableció una proporción óptima de ácidos grasos omega-6 (AA) a ácidos grasos omega-3 (EPA) en 4: 1 - 5: 1 y no superior a 10: 1. El ensayo clínico realizado por Shanmugam en 50 pacientes concluye luego de determinar niveles de TNF alfa, PGE2 y de IL-6 que la mejora de las condiciones patológicas fue mucho mejor en los pacientes que recibieron tratamiento con Omega 3(79).

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) recomienda no consumir más de 3g/día de EPA y DHA combinados, incluyendo hasta 2 g/día proveniente de los suplementos dietéticos. Las reacciones adversas relacionadas con los suplementos de omega-3 en dosis menores suelen ser leves. Estas incluyen un sabor desagradable en la boca, mal aliento, acidez estomacal, náuseas, malestar estomacal, diarrea, dolor de cabeza y sudoración olorosa(80).

La actividad antiinflamatoria también se ha estudiado en pacientes periodontales que recibieron simultáneamente AGPI omega-3 y dosis bajas de aspirina, obteniendo una interacción sinérgica de ambos compuestos en la resolución de la inflamación. Se ha demostrado mejoría en los parámetros clínicos como profundidad de bolsa, nivel de inserción e índice gingival en los pacientes que recibieron tratamiento combinado frente al grupo control. Se observó, además, una reducción significativa de los niveles de citoquinas (quimoquinas como la proteína quimiotáctica monocítica) e IL-1 β en el líquido crevicular gingival, y una mayor reducción de IL-1 β y un aumento en el nivel de IL-10 en el líquido cervicular gingival. En otro estudio se evaluó el efecto del ácido acetilsalicílico asociado a DHA en los pacientes que no recibieron ningún tratamiento periodontal convencional. En el grupo de intervención, se obtuvo una mejora significativa en la profundidad de bolsa. Si bien la puntuación del índice gingival se redujo, no hubo cambios significativos en el sangrado al sondaje. El análisis del líquido crevicular gingival mostró una reducción significativa de la PCR y la IL1- β . Este estudio reveló que el uso de ácido acetilsalicílico solo no resultó eficaz en la reducción de la inflamación periodontal(81).

1.10.2 Agentes antisépticos y antibióticos locales

Tratamiento de enfoque antimicrobiano específico e inespecífico dirigido a la sucesión autogénica.

El tratamiento complementario con agentes quimioterápicos sistémicos o locales puede contribuir al abordaje racional de la periodontitis, particularmente en las que hay presencia de *Agregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Staphylococcus* y *Enterobacteriaceae*(68).

La mayoría de las personas no logran mantener un control mecánico adecuado de la biopelícula, por lo que se utilizan otros métodos complementarios para ayudar a controlar la placa supragingival / subgingival y la gingivitis. De estos métodos, el uso de colutorios con ingredientes activos antimicrobianos ayuda a reducir la biopelícula dental y también evitar que se forme. El control químico debe incorporarse como complemento de los controles mecánicos, y debe alentarse su uso diario. Los métodos mecánicos para eliminar la biopelícula dental no deben reemplazarse, sino que deben servir como complemento. La reducción en el índice de placa está influenciada por el tipo de enjuague bucal utilizado. En un estudio de uso de antisépticos, el enjuague bucal que contenía clorhexidina fue el más eficaz para controlar la placa bacteriana, seguido de aceites esenciales, cloruro de cetilpiridinio, triclosán entre otros(82). El ingrediente activo del di gluconato de clorhexidina, la clorhexidina (CHX) es un agente antimicrobiano eficaz en el control de la placa bacteriana hasta 21 días. Se sabe que CHX tiene un alto nivel de acción antibacteriana, y antifúngica, así como una gran sustentividad. Sin embargo, no está exento de reacciones adversas. El uso durante largos períodos es limitado debido a la tendencia a manchar los dientes y tiene un sabor desagradable. Otro estudio cuestiona el uso complementario de enjuague bucal CHX con el tratamiento mecánico, lo que dio como resultado una reducción de la profundidad de bolsa ligeramente mayor que el RAR solo. Por lo que debería considerarse la pequeña ganancia adicional en la reducción de la profundidad de bolsa, el efecto insignificante en nivel de inserción frente al efecto adverso de tinción en los dientes cuando se usa CHX como complemento de RAR en el tratamiento de la periodontitis crónica(83)(84).

Con respecto a los colutorios que presentan fluoruro de sodio y clorhexidina del estudio, de Elkerbout se puede concluir que NaF y CHX pueden estar presentes en el mismo colutorio sin reducir la eficacia de CHX con respecto a las puntuaciones de placa y gingivitis. Además, no se observó diferencia en el desarrollo de decoloración dental(84).

1.10.3 Uso de antibióticos sistémicos en el tratamiento de Enfermedad periodontal con presencia de *Porphyromonas gingivalis*.

Tratamiento específico para grupos naranja y rojo. (Tratamiento dirigido).

Un estudio basado en factores regionales de prescripción de medicamentos pone en evidencia la diferencia entre los perfiles de sensibilidad de los microorganismos con evidencia fuerte de periodonto patógenos y los antibióticos usados para el tratamiento de la enfermedad periodontal. Resultaron menos susceptibles los microorganismos aislados de pacientes españoles que los aislados de pacientes holandeses. Dicho trabajo concluye que no sería posible desarrollar un protocolo uniforme de uso de antibióticos en el tratamiento de periodontitis severa en la Unión Europea. En América del Sur, un estudio realizado con muestras microbiológicas de una población colombiana en el que se obtuvo una mayor sensibilidad de *Porphyromonas gingivalis* frente a la moxifloxacina y a la amoxicilina – ácido clavulánico, y una moderada sensibilidad a clindamicina, metronidazol y amoxicilina para esa población, atribuye la emergencia de resistencia al amplio uso de éstos últimos antibióticos en Latinoamérica(85).

Cada país tendría que realizar estudios microbiológicos de cuadros periodontales para saber en ese medio que especies predominan en que cuadro clínico y cual es la sensibilidad antimicrobiana para establecer una terapia adecuada para infecciones específicas(29).

La complejidad de sus mecanismos patológicos implica que el tratamiento de la enfermedad sea un desafío constante, involucrando múltiples medidas terapéuticas, entre ellas el uso de antibióticos. Es importante buscar medidas terapéuticas basadas en las particularidades que tiene la enfermedad en algunos países, generando nuevos conocimientos que contribuya al desarrollo de protocolos específicos(11). El tratamiento periodontal local es el que ha demostrado tener éxito y es el *Gold Standard* de los últimos 20 años. La terapéutica antibiótica atiende a reforzar el tratamiento mecánico y a ayudar a las defensas del hospedador contribuyendo a eliminar la infección destruyendo los periodontopatógenos que no se controlaron con el tratamiento mecánico. Existe consenso entre expertos y varios ensayos clínicos han evidenciado la eficacia de la administración de antibióticos cuando la enfermedad no responde al tratamiento local(31).

Según un reporte de la Academia Americana de Periodoncia(86) los dentistas han aumentado el uso de antibióticos sistémicos en el tratamiento de la enfermedad periodontal. Si bien los antibióticos pueden prescribirse en pacientes periodontales que no responden al tratamiento mecánico convencional, también pueden estar indicados en pacientes con infecciones periodontales agudas asociadas a manifestaciones sistémicas, para uso profiláctico en aquellos que tienen compromiso médico (son razones profilácticas debidas al estado general del paciente, antecedentes de endocarditis infecciosa, portación de prótesis articulares de instalación reciente, u otras comorbilidades(87)) y en forma simultánea en tratamiento periodontal quirúrgico o no quirúrgico(88).

Los candidatos primarios para la terapia antimicrobiana sistémica coadyuvante del tratamiento de periodontitis son aquellos que muestran pérdida de inserción ósea o periodontitis severa después de una adecuada terapia convencional(89).

Pocos agentes antibióticos han demostrado capacidad de reducir la destrucción del colágeno y la ósea mediante la habilidad para inhibir las colagenasas(89).

Para evitar el desarrollo de resistencia se sugiere una actitud restrictiva en la administración de antibióticos y la pregunta sería si la administración sistémica de antibióticos es beneficiosa si no se ataca el *biofilm*. La desorganización mecánica del *biofilm* es la

estrategia para reducir la enfermedad. El mecanismo de resistencia a los antibióticos de los microorganismos que crecen en el *biofilm* aún no está dilucidado. Sin embargo, la administración sistémica de antibióticos contribuye a prevenir la recolonización y reorganización del *biofilm* después que éste fue desorganizado(90).

En la última década se ha descrito la emergencia de cepas de *Bacteroides* y *Prevotella* con resistencia a antibióticos de utilización clínica habitual, sin embargo, la sensibilidad de *Porphyromonas gingivalis* permanecería estable en algunas regiones(91).

La selección del antibiótico generalmente es empírica, si bien la composición de la microbiota subgingival varía considerablemente de un paciente a otro, y la sensibilidad del microorganismo también varía con el tiempo.

El tratamiento mecánico y quirúrgico combinado con una buena higiene oral puede prevenir o detener la pérdida de inserción en la mayoría de los individuos mediante la reducción total de los acúmulos bacterianos supra y subgingivales. Sin embargo, algunos individuos continúan con la enfermedad debido quizá a la habilidad de los patógenos periodontales, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema denticola*, *Bacteroides*, que invaden los tejidos periodontales, residen en las furcas u otras estructuras del diente, a las que no alcanza la instrumentación o también debido a la condición inmunológica del hospedador. Además, el complejo rojo reside en la superficie epitelial del surco periodontal donde el paciente no puede realizar su higiene(89).

Se han propuesto diversos regímenes terapéuticos con antibióticos sistémicos, ya sea en monoterapia como Amoxicilina (500mg cada 8 horas durante 8 días), Ciprofloxacina (500mg cada 12 horas durante 8 días), Clindamicina (300mg cada 8 horas durante 10 días), Doxiciclina o Minociclina (100 - 200 mg cada 24horas durante 21 días), Metronidazol (500mg cada 8 horas durante 8 días), o terapias combinadas como Metronidazol más Amoxicilina (250mg de cada uno, cada 8 horas durante 8 días), Metronidazol más Ciprofloxacina (500mg de cada uno, cada 10 horas durante 8 días). La característica polimicrobiana de la infección periodontal y la heterogeneidad de la microbiota patógena sugieren que el uso de terapias combinadas pudiera ser más efectivo para mitigar el efecto protector del biofilm para las bacterias contra los antibióticos. El uso de asociación de antibióticos implica el conocimiento del efecto sinérgico o aditivo entre los mismos. Se ha determinado *in vitro* el efecto sinérgico Amoxicilina con Metronidazol y Ciprofloxacina con metronidazol contra el *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y otros patógenos periodontales. La asociación Amoxicilina con Metronidazol también ha demostrado eficacia en el tratamiento de periodontitis crónicas y agresivas (hoy periodontitis)(92).

El uso sistémico apropiado de los antibióticos puede mejorar el estado de salud periodontal en pacientes con alto riesgo. La terapia sistémica parece más predecible que la administración tópica o local en el surco para erradicar los periodontopatógenos(88).

Hay que tener en cuenta que la administración sistémica de antibióticos junto con el tratamiento mecánico no debería usarse como rutina. Este tratamiento debe restringirse a las infecciones severas o agudas, a las periodontitis agresivas y a los casos refractarios que no responden a otras modalidades terapéuticas. El uso indiscriminado de antibióticos sistémicos favorece la emergencia de resistencia bacteriana. Para reducir este riesgo es que se utilizan las pruebas de susceptibilidad antimicrobianas que contribuyen a optimización de la terapéutica y a la eficacia y a la seguridad de su uso(68).

Importancia del conocimiento de la Concentración del antibiótico en el Fluido Gingival (CCFG) y la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM). Perfiles de susceptibilidad a los antibióticos.

Los antibióticos pueden clasificarse según maten o inhiban el crecimiento, según su mecanismo de acción o según dependan del tiempo o de la concentración para ejercer su acción. Los antibióticos son ligandos que tienen como receptor las proteínas de las bacterias, por lo tanto la relación entre la concentración del fármaco y el efecto se expresa usando la curva de Hill para receptor y agonista y se caracteriza por 3 parámetros: la concentración inhibitoria que es 50% efectiva (CI_{50}), que es una medida de la potencia del agente antimicrobiano, el efecto máximo $E_{máx}$, la pendiente de la curva (H) o factor de Hill(93).

La terapia antimicrobiana sistémica tiene algunas desventajas como la de no alcanzar altas concentraciones en el fluido gingival y aumentar el riesgo a reacciones adversas, aumentar la selección de resistencia antimicrobiana y el incumplimiento del tratamiento por parte del paciente. Sin embargo, presenta ventajas frente a la aplicación local, puede alcanzar múltiples sitios, reducir o eliminar patógenos de la mucosa y otros sitios extra dentarios como la lengua y las amígdalas. Por lo que reduce las chances del traslado de los microorganismos(94).

Dos factores son críticos en la elección del antibiótico para la administración sistémica: a) la concentración en el fluido gingival y su variación en el tiempo. La medida de la concentración del antibiótico en el fluido gingival (C_{GCF}) brinda información acerca de los niveles máximos alcanzados por la liberación sistémica en los nichos donde se encuentran los patógenos, la bolsa periodontal.

b) la Concentración mínima inhibitoria. La CIM_{90} es la determinación *in vitro* de la concentración que inhibe el crecimiento del 90% de los aislamientos ensayados.

La actividad antimicrobiana en el fluido gingival es el cociente entre la C_{GCF} y la CIM_{90} por 100 ($100 (C_{GCF}/ CIM_{90})$) para cada antibiótico y cada microorganismo. Los antibióticos que alcanzan el 90% de inhibición del crecimiento de los microorganismos aparecen en la línea del 100%. Un antibiótico es efectivo para el tratamiento de un patógeno periodontal particular cuando iguala o excede el valor del 100%(89).

Según Slots(95), para la tetraciclina en dosis de 250 mg 4 veces al día, la concentración de líquido gingival alcanzada es de 4-8 $mg.L^{-1}$, y la concentración plasmática alcanzada es de 1.9-2.5 $mg.l^{-1}$. Sakkelari et al.(94), encontraron que la concentración promedio de tetraciclinas administradas sistémicamente en el fluido gingival era menor que en plasma y variaba ampliamente entre individuos (entre 0 y 8 $mg.L^{-1}$). La clindamicina es un antibiótico particularmente útil por su buena penetración en huesos y presenta actividad contra especies anaerobias como las especies de bacteroides. Es muy eficaz contra la mayoría de los patógenos periodontales con la excepción importante de *Agregatibacter actinomycetemcomitans*, y *Eikenella Corrodens*. La dosis de clindamicina en adultos de 300 mg 3-4 veces al día logra una concentración en el fluido crevicular gingival de 1-2 $mg.L^{-1}$, y la concentración plasmática alcanzada es de 1-9 $mg.L^{-1}$ (95).

El metronidazol en dosis de 200 a 400 mg 3 veces al día en el fluido gingival alcanza niveles de 13.7 $mg.L^{-1}$, y la concentración plasmática alcanzada es de 14.3 $mg.L^{-1}$. Puede alcanzar fácilmente concentraciones antibacterianas efectivas en el tejido gingival y el fluido crevicular. La resistencia a metronidazol es poco común. Sin embargo, cuando está presente, es más probable que sea el resultado de una falta de potencial reductor, lo que lleva a un deterioro de la activación del profármaco. También

se ha descrito un mecanismo de resistencia diferente en bacteroides, en el que el grupo nitro se reduce a amina(95).

La ciprofloxacina es útil para las infecciones causadas por bacilos gram negativos facultativos y aeróbicos y cocos. Con dosis de 500 mg dos veces al día penetra fácilmente en el tejido periodontal y el fluido gingival y puede alcanzar concentraciones aún mayores que en el suero. Los niveles de ciprofloxacina en el fluido gingival observados fueron de 2.5-2.7 mg.L⁻¹, que estaban muy por encima de la CIM de ciprofloxacina para *Actinomyces comitans* (0.010 mg.L⁻¹)(95).

La administración de penicilinas, como amoxicilina, sensibles a beta-lactamasas generalmente no sería beneficiosa y, en algunos casos, puede acelerar la destrucción periodontal. El mecanismo de resistencia se puede eludir mediante el uso de un inhibidor de β-lactamasa, como el ácido clavulánico. Las concentraciones alcanzadas en el fluido gingival son 14.05 mg.L⁻¹ (amoxicilina) y 0.40 mg.L⁻¹ (ácido clavulánico) con la asociación de ambos en un régimen terapéutico de 500/125 mg cada 8 horas. Se logran niveles efectivos muy superiores a la concentración mínima inhibitoria de algunos anaerobios periodontales susceptibles (*P. intermedia*)(95). Existen en la literatura ensayos clínicos en los que se observó la mayor sensibilidad de *Porphyromonas gingivalis* a las fluorquinolonas Ciprofloxacina y Moxifloxacina(6)(96)(97).

El componente polimicrobiano de la enfermedad periodontal hace que se utilicen antibióticos con actividad sobre bacterias aerobias y anaerobias.

Los antibióticos más prescritos para el tratamiento de la enfermedad periodontal, registrados ante el Ministerio de Salud Pública en nuestro país son: Metronidazol, Clindamicina, Amoxicilina, Amoxicilina asociada a inhibidores de Betalactamasas, Ciprofloxacina, Espiramicina/Metronidazol, muchos de ellos administrados solos o asociados.

En la Tabla 6 se resume el resultado de una revisión de estudios de sensibilidad a antimicrobianos, de aislamientos de *Porphyromonas gingivalis* de casos de periodontitis, en los que se informa la CIM obtenida ya sea por E-test o por microdilución, para Amoxicilina, Amoxicilina-Ácido Clavulánico, Metronidazol, Tetraciclina, Clindamicina y Moxifloxacina. Para Amoxicilina se observa 100% de sensibilidad en estudios realizados en Brasil, Turquía, España, Holanda a los que se agrega datos de Finlandia en donde no se detectaron productores de betalactamasa entre 64 aislamientos estudiados. En tanto hay detección de aislamientos resistentes en Italia (6%), Irán (12%) y en Colombia. En este último país la resistencia a Amoxicilina varía entre 2.6% y el 25% según diferentes estudios(98).

La mayoría de los estudios indican sensibilidad de *Porphyromonas gingivalis* para Amoxicilina-Ácido Clavulánico, Metronidazol, Tetraciclina y Clindamicina. En cambio, se han detectado aislamientos resistentes en Colombia en proporciones variables según el estudio, entre 2.7% a 21.5% para Metronidazol, 0.7% y 23.5% para Clindamicina, así como entre el 2.7% y 10% de no sensibles para Tetraciclina. De modo que, si bien en la mayoría de los estudios *Porphyromonas gingivalis* es sensible a los antimicrobianos que se utilizan para el tratamiento coadyuvante en periodontitis, para la mayoría de los antimicrobianos se han descrito aislamientos resistentes en alguna zona geográfica. (Tabla 5)

Tabla 5- Valores de CIM₅₀ y CIM₉₀ de *Porphyromonas gingivalis*

ANTIBIOTICO	SITUACION CLÍNICA	Nº DE CEPAS	RANGO (mg.L ⁻¹)	CIM ₅₀ (mg.L ⁻¹)	CIM ₉₀ (mg.L ⁻¹)	REFERENCIA
Amoxicilina	Periodontitis	31	<0.125 - 1	<0.125	0.25	Andrés, 1998 ((99)
	Periodontitis crónica	48	<0.016 - 2	<0.016	0,3	Jaramillo, 2008 (100)
	Periodontitis agresiva	26	<0.016 - 256	<0.016	0,65	Jaramillo, 2008 (100)
	Periodontitis	50	0.016 - 2	0.024	1	Japoni, 2011 (101)
	Periodontitis (SP y NL)	41	<0.016	<0.016	<0.016	Van Winkelhoff, 2005 (102)
	Periodontitis	51	0.016 - 256	0.125	>256	Ardila, 2010 (97)
	Infecciones endodónticas	20	0.016 - 1.0	0.016	0.125	Jacinto, 2006 (103)
Amoxicilina-Ácido clavulánico	Periodontitis	50	0.016 - 0.125	0.016	0.125	Japoni, 2011 (101)
	Periodontitis (SP y NL)	41	<0.016	<0.016	<0.016	Van Winkelhoff, 2005 (102)
	Periodontitis	51	0.032	<0.016	<0.016	Ardila, 2010 (97)
	Infección orofacial	32	<0.03 - 0.06	0.06	0.06	Blandino, 2007 (92)
	Infecciones endodónticas	20	0.016 - 0.125	0.016	0.064	Jacinto, 2006 (103)
	Infecciones intraorales	125	<0.016 - 0.064	<0.016	<0.016	Kulik, 2008 (104)
Metronidazol	Periodontitis	31	0.125 - 2	0.125	0.125	Andres, 1998 (99)
	Periodontitis crónica	48	<0.016 - 256	<0.016	0,034	Jaramillo, 2008 (100)
	Periodontitis agresiva	26	<0.016 - 256	<0.016	0.304	Jaramillo, 2008 (100)
	Periodontitis	50	0.016 - 1	0.016	0.5	Japoni, 2011 (101)
	Periodontitis (SP y NL)	41	<0.016	<0.016	<0.016	Van Winkelhoff, 2005 (102)
	Periodontitis	51	0.08 - 16	0.256	>16	Ardila, 2010 (97)
	Absceso dental	15	0.06 - 0.5	0.12	0.5	Tözüm, 2004 (105)
	Infección orofacial	32	0.06 - 2	0.06	1	Blandino, 2007 (92)
	Infecciones endodónticas	18	0.016 - 1.5	0.125	0.75	Jacinto, 2006 (103)
	Infecciones intraorales	125	<0.016	<0.016	<0.016	Kulik, 2008 (104)
	Periodontitis crónica	30	0.015 - 4	s/d	s/d	Gamboa, 2014 (106)
	s/d	64	< 0.002 - 0.023	s/d	s/d	Pajukanta, 1993 (98)

Tabla 5- (continuación) Valores de CIM₅₀ y CIM₉₀ de *Porphyromonas gingivalis*

Tetraciclina	Periodontitis	31	<0.125	0.25	1	Andres, 1998 (99)
	Periodontitis crónica	48	<0.016 - 12	<0.016	0,335	Jaramillo, 2008 (100)
	Periodontitis agresiva	26	<0.016 - 8	<0.016	1,3	Jaramillo, 2008 (100)
	Periodontitis (SP)	26	0.25 - 1	0.75	0.5	Van Winkelhoff, 2005 (102)
	Periodontitis (NL)	15	0.015 - 0.32	0.015	0.023	Van Winkelhoff, 2005 (102)
	Infecciones endodónticas	20	0.016 - 2.0	0.032	0.75	Jacinto, 2006 (103)
	Infecciones intraorales	125	<0.016 - 2	0.023	0.19	Kulik, 2008 (104)
	Periodontitis crónica	30	<0.015 - 8	s/d	s/d	Gamboa, 2014 (106)
	s/d	64	< 0.016 - 0.094	s/d	s/d	Pajukanta, 1993 (98)
Clindamicina	Periodontitis	31	<0.125	<0.125	<0.125	Andres, 1998 (99)
	Periodontitis crónica	48	<0.016 - 0.75	<0.016	0.01	Jaramillo, 2008 (100)
	Periodontitis agresiva	26	<0.016 - 256	<0.016	0.2306	Jaramillo, 2008 (100)
	Periodontitis	50	0.016 - 0.08	0.016	0.047	Japoni, 2011 (101)
	Periodontitis (SP y NL)	41	<0.016	<0.016	<0.016	Van Winkelhoff, 2005 (102)
	Periodontitis	51	0.08 - 16	8	>16	Ardila, 2010 (97)
	Absceso dental	15	0.03 - 0.12	0.06	0.06	Bahar, 2004 (107)
	Infección orofacial	32	<0.03 - 4	< 0.03	0.06	Blandino, 2007 (92)
	Infecciones endodónticas	20	0.016 - 0.125	0.016	0.047	Jacinto, 2006 (103)
	Infecciones intraorales	125	<0.016 - 0.0125	<0.016	<0.016	Kulik, 2008 (104)
	s/d	65	< 0.016	s/d	s/d	Pajukanta, 1993 (98)
Moxifloxacina	Periodontitis	51	0.006 - 0.032	0.023	0.032	Ardila, 2010 (97)

Aclaración: s/d sin datos.

Dado el compromiso etiológico en la enfermedad periodontal de *Porphyromonas gingivalis*, es relevante la determinación de su resistencia antimicrobiana *in vitro* a principios activos de utilización clínica como Amoxicilina, asociación Amoxicilina ácido clavulánico, Ampicilina, Ampicilina-Sulbactam, Amoxicilina pivoxilsulbactam, Metronidazol, Tetraciclina, Clindamicina y Moxifloxacina para un tratamiento racional. Asimismo, debe considerarse la temporalidad de los resultados, ya que la sensibilidad varía con el tiempo con la emergencia de nuevas cepas resistentes.

Tabla 6 -Enfermedades periodontales donde puede ser eficaz el tratamiento coadyuvante con antibióticos

Enfermedad periodontal	Antimicrobiano
Periodontitis (agresiva localizada) predominancia del <i>Agregatibacter actinomycetemcomitans</i>	metronidazol +amoxicilina
Periodontitis localizada o generalizada	Tetraciclina, doxiciclina, minociclina, metronidazol, amoxicilina +ácido clavulánico, metronidazol +amoxicilina
Enfermedades periodontales necrotizantes moderadas o severas con linfadenopatías y compromiso sistémico	amoxicilina, metronidazol o la combinación de ambos

Aclaración: Denominación de acuerdo con la Clasificación vigente a 2017 en función de la evidencia.

Modificado de Kapoor(89)

No se han encontrado datos de sensibilidad a los antibióticos utilizados y mecanismos de resistencia implicados para Uruguay, siendo este uno de los problemas a dilucidar en la tesis.

Resistencia a los antibióticos.

El tratamiento con antibióticos ha permitido controlar efectivamente las infecciones bacterianas, pero existen dos excepciones:

Aquellas producidas por las bacterias que son innatamente resistentes a los antibióticos o que adquirieron resistencia.

Aquellas producidas por las bacterias que residen dentro de biofilms que presentan una resistencia a los antibióticos mayor a las que viven en forma planctónica.

La resistencia antibiótica, pandemia silente, pone en peligro la eficacia de la prevención y tratamiento de una serie cada vez mayor de infecciones. En los últimos 10- 15 años se duplicó el número de microorganismos resistentes de la cavidad oral. Estudios ponen de manifiesto la presencia de especies productoras de betalactamasas en el 74 a 88 % de pacientes con periodontitis. Liñares y col.(31), establecen que entre el 30 y 85 % de los aislamientos de *Porphyromonas spp* y *Prevotella spp* son productoras de betalactamasas lo que conlleva resistencia a penicilina y a amoxicilina, pero no a amoxicilina/ácido clavulánico. La prevalencia de resistencia de estas cepas a tetraciclinas y macrólidos se sitúa en torno al 30-50% y 80-95% respectivamente siendo azitromicina en general el macrólido más activo frente a bacilos Gramnegativos anaerobios. El 5-25% de las cepas de *Porphyromonas spp* y *Prevotella spp* son resistentes a clindamicina y menos del 5% a metronidazol(31).

Los principales factores asociados a la aparición de resistencia son la evolución y las prácticas clínico /ambientales. La presión selectiva sobre una bacteria por una amenaza química u otra seleccionará mutaciones aleatorias en el genoma de la especie que permitan su supervivencia y favorecerá la adquisición de genes de resistencia a partir de otras bacterias. Los patógenos evolucionarán para desarrollar resistencia a la guerra química a la que están sometidos. Esta evolución es favorecida por el uso inapropiado e indiscriminado de antibióticos(93).

Los mecanismos de resistencia a los antibióticos pueden ser intrínsecos o adaptativos. La resistencia adaptativa puede adquirirse por mutaciones *de novo* o por adquisición de genes de resistencia a partir de otros microorganismos (transferencia horizontal de genes)(108).

Se pueden establecer las siguiente clasificaciones(109):

La *Resistencia natural*, que no está correlacionada con el uso del antibiótico y está presente antes de que se comience a usar el antibiótico en forma terapéutica.

La *Resistencia adquirida* que se produce por mutaciones o por adquisición de elementos genéticos móviles y es conducida por la presión selectiva del uso de antibióticos.

Por otro lado, tomando en cuenta la evolución de los valores de CIM podemos clasificar la resistencia en:

La *Resistencia relativa o intermedia* que impone un incremento gradual de la CIM a lo largo del tiempo.

La *Resistencia absoluta* que se manifiesta con un incremento súbito de la CIM de un aislamiento durante o luego del tratamiento.

Los mecanismos bioquímicos, mediante los cuales una bacteria expresa resistencia al antimicrobiano son inactivación, alteración del sitio blanco y alteración de las barreras de permeabilidad. Estos pueden producirse en forma simultánea o no(109).

El principal mecanismo de resistencia observado en los bacilos Gram negativos anaerobios es la producción de betalactamasas, cuyos genes codificantes pueden estar presentes en plásmidos o en otros elementos móviles lo que permite su transferencia horizontal y muy eficiente a otras células bacterianas(99).

La realización de ensayos de sensibilidad *in vitro* en los anaerobios responde a objetivos epidemiológicos y clínicos específicos. Como objetivos epidemiológicos está realizar la vigilancia en forma periódica con alcance local y regional para conocer patrones de sensibilidad y detectar resistencias emergentes para orientar o modificar esquemas terapéuticos empíricos y evaluar nuevos agentes antibióticos. Los objetivos clínicos apuntan a que la mayoría de las infecciones por anaerobios son polimicrobianas y el éxito del tratamiento involucra la intervención mecánica con el uso de terapia empírica.

El *biofilm* es una población de células que crecen unidas a una superficie envueltas en una matriz que las protege del ataque de los antibióticos. Estructuralmente está constituido por tres componentes: la masa de células que puede estar formada por una sola especie o por múltiples especies microbianas, los espacios intercelulares o canales, que se han comparado con el sistema circulatorio de organismos superiores y la matriz extracelular que lo rodea compuesta por una mezcla de exopolisacáridos, proteínas, ácidos nucleicos y otras sustancias. El *biofilm* se forma cuando la bacteria detecta ciertos parámetros ambientales; disminución o aumento de la disponibilidad de nutrientes y de hierro, cambios en la osmoralidad, el pH, la tensión de oxígeno y la temperatura, que disparan la transición de la forma planctónica a un crecimiento sobre una superficie. El ambiente que desencadena esta transición varía de un organismo a otro. La cercanía entre las células facilita la transferencia horizontal de genes, lo cual es importante para favorecer la diversidad genética de las comunidades microbianas naturales(110).

El aumento de la resistencia de estas comunidades a los antibióticos involucra varios mecanismos entre los que se incluyen: inactivación de los antibióticos por polímeros extracelulares o modificación enzimática, disminución de la tasa de crecimiento por limitación de nutrientes, cambios fenotípicos en las células bacterianas como resultado de la adquisición de genes de resistencia dentro del *biofilm* y la persistencia de un pequeño grupo de células en la comunidad bacteriana.

Existe evidencia que los genes transcritos en la fase planctónica son diferentes a los transcritos en el *biofilm* de acuerdo con la característica fenotípica requerida.

Tabla 7- Mecanismos de Resistencia Adquirida de *Porphyromonas gingivalis* a los antibióticos

Antibiótico	Mecanismo de resistencia	Transferencia
Betalactámicos	Enzimas inactivantes	Transferible por plásmidos o transposones.
	Alteraciones en la permeabilidad	No transferible
Clindamicina	Alteraciones en el sitio blanco, metilasa de la subunidad 23S del ARN	Transferible, resistencia de alto nivel
Tetraciclinas	Proteínas protectoras ribosomales	Transferible

Modificado de Legaria y col.(111)

1.10.4- Agentes que modulan el microbioma y pueden actuar sobre la sucesión autogénica y alogénica.

- Probióticos

Los probióticos son microorganismos vivos que administrados de forma adecuada confieren un beneficio de salud al huésped(112). Pueden actuar:

a) liberando componentes antimicrobianos como ácidos orgánicos, ácidos grasos libres, peróxido de hidrogeno y bacteriocina, que es un péptido catiónico sintetizado por los ribosomas. Así la bacteriocina de *Lactobacillus paracasei* HL32 es capaz de destruir *Porphyromonas gingivalis*, formando poros a nivel de su cápsula y la bacteriocina de *Lactobacillus plantarum* NC8 y 44048 de inhibir *Porphyromonas gingivalis* al causar distorsión celular a través de la separación de la membrana externa y la lisis bacteriana.

b) Produciendo compuestos ácidos que reducen el pH del medio ambiente, inhibiendo el crecimiento de organismos patógenos.

c) por la exclusión competitiva. Los *Streptococcus* impiden la colonización de patógenos periodontales a la superficie de tejidos duros y blandos mediante la producción de sustancias biosurfactantes. Cepas probióticas también inhiben la adhesión a través de la modificación de la composición de la proteína del sitio de unión.

d) Modulando del sistema inmune. Pudo comprobarse el efecto inmunomodulador del *Lactobacillus brevis* CD2 en la enfermedad periodontal, ya que su uso redujo los niveles de marcadores inflamatorios en saliva (metaloproteinasas, óxido nítrico, actividad sintasa, prostaglandina E2 e interferón gamma), no observando ningún efecto sobre los niveles de Ig A(112).

Un estudio reciente encontró una mayor prevalencia de lactobacilos, particularmente *Lactobacillus gasseri* y *L. fermentum*, en la cavidad oral de pacientes sanos en comparación con la de pacientes con periodontitis crónica. Además, se ha informado sobre la capacidad de los lactobacilos para inhibir el crecimiento de patógenos periodontales, incluidos *P. gingivalis*, *Prevotella intermedia* y *A. actinomycetemocmitans*. Todas estas observaciones sugieren que los lactobacilos que residen en la cavidad oral podrían desempeñar un papel en el equilibrio ecológico oral. Krasse et al, evaluaron el efecto beneficioso de *L. reuteri* contra la gingivitis. Durante el proceso de fermentación de la leche, *Lactobacillus helveticus* produce péptidos cortos que actúan sobre los osteoblastos y aumentan su actividad de formación ósea. Estos péptidos bioactivos podrían ayudar a reducir la resorción ósea asociada con la periodontitis. Shimazaki et al(113)., evaluaron la relación entre la salud periodontal y el consumo de productos lácteos, como queso, leche y yogur, a partir de datos epidemiológicos. Los autores demostraron que los individuos, particularmente los no fumadores, que tenía un consumo regular de yogur o bebidas que contienen ácido láctico mostraron una menor profundidad de bolsa y pérdida de inserción clínica, en comparación con individuos que consumieron con menor frecuencia estos productos lácteos(113).

Streptococcus oralis y *Streptococcus uberis* inhiben el crecimiento de patógenos in vitro y en los modelos animales. Son indicadores de periodonto sano. Cuando estas bacterias están ausentes de los sitios en los tejidos periodontales, esos sitios se vuelven más propensos a la enfermedad periodontal. Recientemente, varios estudios han informado que la inhibición del ácido láctico de las bacterias orales sugiere un papel prometedor en la lucha contra las enfermedades periodontales(114).

En el ensayo clínico aleatorizado de Shruti, que estudió el efecto de los probióticos en pacientes que reciben tratamiento de ortodoncia, la comparación de los probióticos con la clorhexidina ha demostrado que los probióticos son tan efectivos como la clorhexidina como un agente adyuvante en el control de la placa. Los grupos de probióticos y clorhexidina tuvieron índices de placa significativamente disminuidos en comparación con el grupo de control al final del período de intervención. Sin embargo, se observó una mejoría mayor en los índices gingivales en comparación con los índices de placa con el grupo probiótico mostrando mejores resultados que el grupo clorhexidina(115).

2. - Hipótesis y variables

Hipótesis general:

La destrucción periodontal es causada por un limitado número de agentes patógenos periodontales, como *Porphyromonas gingivalis*, que se acumulan en la superficie de los dientes y en el surco gingival.

Teniendo en cuenta que *Porphyromonas gingivalis* es un patógeno prevalente que pertenece al grupo rojo de Socransky(28), reconocido como desencadenante de inflamación y ante la evidencia actual que la periodontitis es el resultado de una resolución fallida de la inflamación que conduce a la recesión gingival y la pérdida de hueso alveolar, el conocimiento de la CIM de los aislamientos, contribuirá con la implementación de tratamientos eficaces y seguros más específicos de la enfermedad periodontal(28)(89).

Las variables consideradas fueron: las categóricas nominales: sexo, presencia de prótesis, presencia de *Porphyromonas gingivalis*, consumo de tabaco, cannabis, infusiones como te, café y mate, medicación consumida

Las categóricas ordinales: categorización de la susceptibilidad a los antibióticos.

Las variables cuantitativas discretas: edad, número de dientes observables clínicamente, número de medicamentos consumidos por la población, determinación de CIM de los aislamientos a los antibióticos y la profundidad de bolsa periodontal.

2.1- Planteamiento del problema

El uso de antibióticos sistémicos como coadyuvantes en el tratamiento de periodontitis que no ha sido resuelta con el tratamiento local, en dosis altas y por períodos relativamente prolongados, es extendido en odontología. Sin embargo, no se cuenta con información suficiente y actualizada de la sensibilidad a los antibióticos de *Porphyromonas gingivalis* para Uruguay.

La prescripción abusiva de antibióticos no solo afecta al paciente en cuestión, sino que también aumenta el riesgo de reacciones adversas, aumenta el gasto en salud, afecta a la sociedad ya que contribuye a la emergencia de resistencia bacteriana, puede no resolver el problema infeccioso afectando entonces al profesional por la no respuesta al tratamiento administrado y a la Institución responsable del paciente(116).

Las periodontitis requieren para su remisión la disminución de la presencia de los periodontopatógenos. La eliminación o al menos la disminución del inóculo de los microorganismos causales no siempre se logra con el tratamiento mecánico o quirúrgico local, muchas veces es imprescindible el tratamiento antimicrobiano sistémico como coadyuvante.

Los antibióticos utilizados en el tratamiento de la enfermedad periodontal deben contribuir a la remisión de la enfermedad, por lo que deben destruir o disminuir el crecimiento de los periodontopatógenos causantes de la enfermedad.

El conocimiento de la sensibilidad o de la resistencia a los antibióticos contribuye a su uso eficaz y seguro. La sensibilidad bacteriana a los antibióticos varía según localización geográfica y en el tiempo(34). Por lo cual este trabajo de tesis pretende responder las siguientes preguntas:

Los antibióticos propuestos para el tratamiento de periodontitis ¿son activos *in vitro* frente a *Porphyromonas gingivalis* en la población estudiada?

Los aislamientos de *Porphyromonas gingivalis* de la población estudiada ¿producen betalactamasa como mecanismo de resistencia a los betalactámicos?

¿Las dosis de los antibióticos propuestas para el tratamiento de periodontitis logran una relación concentración - tiempo en el sitio de infección efectivas para inhibir *Porphyromonas gingivalis*?

¿Cuál es la relación riesgo beneficio costo de los tratamientos antibióticos eficientes que cubren *Porphyromonas gingivalis*?

La periodontitis aparece en rangos etarios en edad laboral y puede afectar la salud general. Con respecto a la relación de periodontitis y enfermedades sistémicas se debería atender la alta prevalencia de diabéticos en Uruguay y la conocida eficacia del tratamiento bidireccional.

Para que la periodontitis remita es necesario la disminución de la concentración de *Porphyromonas gingivalis*. Si no se puede disminuir notoriamente con tratamiento mecánico es necesario la administración sistémica de antibióticos(68).

2.2- Objetivos de la investigación

Objetivo general:

Contribuir al conocimiento de la infección por *Porphyromonas gingivalis* y al uso racional de antibióticos en el tratamiento de la periodontitis.

Objetivos específicos:

Caracterizar la población estudiada según factores de riesgo modificables y no modificables para periodontitis (Los indicadores de riesgo que se consideraron para la enfermedad periodontal fueron: sexo, edad, hábito tabáquico y otros hábitos de consumo, higiene bucal y uso de dentífrico, medicación, padecer diabetes).

Cultivar e identificar *Porphyromonas gingivalis* de la bolsa periodontal de la población.

Determinar la CIM a los antibióticos y la producción de betalactamasa.

Analizar las concentraciones en el fluido gingival y su relación con la CIM.

Analizar la relación riesgo- beneficio -costo del tratamiento antibiótico.

3- Materiales y métodos

Tipo y diseño de la investigación

Se realizó un estudio epidemiológico, prospectivo, descriptivo y experimental, que involucró una etapa clínica, y una etapa de laboratorio de cultivo y ensayo de sensibilidad a antimicrobianos.

3.1- Etapa clínica.

Correspondió a una Investigación clínica Categoría II, con riesgo mínimo, según la Normativa Mercosur para ensayos clínicos en humanos(117), realizada en la Facultad de Odontología -Universidad de la República. El proyecto obtuvo la aprobación del Comité de Ética Independiente para Proyectos de Investigación de la Facultad de Odontología. Todos los pacientes incluidos, firmaron el consentimiento informado, (anexo II).

3.1.1- Población de estudio y tamaño de la muestra.

Se tomó una muestra al azar, de manera de obtener un número mínimo de aislamientos de *Porphyromonas gingivalis* para detectar un nivel de resistencia del 20% o mayor y de acuerdo con una estimación de prevalencia de *Porphyromonas gingivalis* en periodontitis del 50%.

Se estudiaron los tres primeros pacientes consecutivos de la consulta diaria matutina y que solicitaron asistencia en las Clínica Quirúrgica I, en el periodo comprendido entre noviembre 2016 – noviembre 2017 y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión que siguen:

Tabla 8- Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión:
<p>Mujeres y hombres mayores de 18 años, que concurren a la Clínica de Cirugía Buco Maxilo Facial I de la Facultad de Odontología a recibir asistencia.</p> <p>Que acepten firmar en presencia de un testigo el consentimiento informado.</p> <p>Ausencia de embarazo declarada</p> <p>Ausencia de infección en piel o mucosas o enfermedades sistémicas que afecten piel, mucosas o ambas.</p> <p>Dentados con al menos 1 pieza dentaria.</p> <p>Con enfermedad periodontal, comprendidos en los códigos 3 y 4 del Índice Periodontal Comunitario (CPI)(90) (bolsas periodontales iguales o mayores de 4 mm). ^{a)}</p>	<p>Embarazo</p> <p>Consumo de antimicrobianos o de inmunosupresores en los dos meses previos al estudio.</p> <p>Uso reciente de antisépticos. (Excluyente el mismo día de la toma).</p> <p>Desdentado</p> <p>Presencia de infección en piel o mucosas o enfermedades sistémicas que afecten piel, mucosas o ambas.</p> <p>Presentar enfermedades sistémicas que afecten la progresión de la periodontitis con excepción de la diabetes.</p> <p>Pertenecer a la categoría de alto riesgo de endocarditis.</p> <p>Pacientes que presenten bolsa periodontal inferior a 4 mm.</p> <p>Que no hayan aceptado firmar el consentimiento informado</p>

El número máximo de pacientes ingresados por día al estudio se fijó teniendo en consideración la carga de trabajo que implica el cultivo de bacterias anaeróbicas, su identificación y conservación y las horas técnicas disponible para el trabajo.

Luego de la realización de la historia clínica por los estudiantes del curso de CBMF I, se seleccionaron a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, de acuerdo con sus antecedentes médicos personales. El investigador, Odontólogo, asentó en un formulario diseñado para el proyecto (Formularios de recolección de datos anexo I) los datos patronímicos, (sexo declarado, edad, barrio, documento de identidad), hábitos de consumo de café, mate, tabaco y cannabis, portación de o necesidad de prótesis dental, medidas de higiene, medicación que recibía, en particular consumo de antibióticos, cantidad de piezas dentarias presentes (observables clínicamente), profundidad de bolsa, y observaciones (visibilidad de línea amelo cementaria y sangrado al sondaje).

Para este estudio se consideró que necesitaba prótesis cuando la ausencia dentaria claramente alteraba la función masticatoria y/o la estética.

Para la clasificación de la medicación de cada paciente se utilizó la Denominación Común Internacional (DCI), y el ATC/DDD Index (última actualización 2019, https://www.whooc.no/atc_ddd_index/)(118), código del sistema de clasificación de sustancias químicas terapéutica anatómica de la OMS.

Para establecer polifarmacia se utilizaron los criterios de la OMS(119) que considera polifarmacia el hecho de tomar 3 o más medicamentos, los criterios de Vehof y Steewart (120) que considera polifarmacia el hecho de tomar 2 o más medicamentos y categoría de polifarmacia de la población se estableció según los criterios Bjerrum y col.(121), polifarmacia menor (consumo de 2 a 3 medicamentos) y polifarmacia mayor (consumo de más de 5 medicamentos).

Se atendieron las medidas de bioseguridad establecidas en el servicio, respetando la cadena aséptica, se seleccionaron los dientes, y se realizó la aislación con rollos de algodón del diente seleccionado para la toma de muestra(122).

3.1.2- Muestreo

Para el muestreo de placa dental no hay una manera universalmente aceptada por lo que se adoptó el método más utilizado en la literatura consultada(39).

1. Se examinaron todas las piezas dentarias presentes en la boca con excepción de los terceros molares. Se utilizaron alguno de los criterios del Índice Periodontal Comunitario (CPI) para el registro de la profundidad de bolsa periodontal(123).

2. Determinación de la profundidad de la bolsa periodontal.

Para la determinación de la profundidad de la bolsa periodontal se utiliza un instrumento el periodontómetro o sonda periodontal que permite establecer una medida lineal (profundidad al sondaje), registrada en 6 sitios del diente y se mide en mm. Se toma como referencia el margen gingival que generalmente, pero no siempre, coincide con la línea amelo cementaria. Si el margen está a apical de la línea amelo cementaria se considera como recesión del tejido marginal y es la consecuencia de la pérdida de inserción. La profundidad de sondaje periodontal es la distancia entre el margen gingival a la base del surco periodontal y permite diagnosticar el grado de afectación de las encías y de las pérdidas de hueso de soporte en cada diente.

Se midió la profundidad del surco con una sonda periodontal de la OMS, en seis sitios del diente. La sonda de la OMS es una sonda liviana, con una punta esférica de 0.5 mm, tiene una banda blanca entre 3.5 y 5.5 mm y anillos situados a 8.5 y 11.5 mm de la esfera.

La sonda se introduce en la bolsa suavemente, sin ocasionar dolor al paciente, ejerciendo una presión de 25 g.

3- La muestra se recolectó de los sacos periodontales más profundos del sextante.

Se evitó todo contacto con saliva. Se secó la placa supra gingival mediante una torunda de algodón.

A cada uno de los pacientes se le extrajo la toma microbiológica del fondo del surco gingival. La muestra se recogió con un cono de papel estéril Número 40 que se introdujo

en el diente que presenta el surco gingival más profundo en los sectores mesial y distal durante 30 segundos.

El procedimiento realizado no ocasionó grandes cambios en la rutina de los procedimientos de la cirugía, agregando solamente la realización de la toma de muestra.

Teniendo en cuenta principios éticos de beneficencia y no maleficencia y al igual que en otros trabajos(15), no se tomaron radiografías del diente y por lo tanto se introduce una limitación al estudio, no pudiendo definir los estadios más graves.

En este estudio se consideró, un caso de periodontitis a la definición aplicable a la atención clínica o para estudios epidemiológicos y se registró la profundidad al sondaje, sangrado y la visibilidad clínica de la línea amelo cementaria.

3.2- Etapa de laboratorio.

La muestra recolectada en el cono de papel se introdujo inmediatamente en tubos Eppendorff que contenían 1mL de caldo tioglicolato (DIFCO, EE. UU.) pre-reducido y se transportó a temperatura ambiente al laboratorio de Microbiología Clínica de la Facultad de Química, donde en el día se inició el procesamiento para su cultivo.

Siembra y aislamiento

La muestra en caldo tioglicolato se homogeneizó por vortexeo durante 20 segundos. Alícuotas de 10uL de la muestra sin diluir y de las diluciones en tioglicolato 10^{-1} y 10^{-2} se sembraron en superficie con técnica de aislamiento en agar sangre para anaerobios (ASA), preparado en el laboratorio a partir de TSA (Tryptona Soya Agar, BIORAD, Francia) y agregado de Hemina (SPECTRUM, Chemical) 5ug/mL, Vitamina K (ROCHE, Francia) 1ug/mL y 5% de sangre ovina (BIOKEY, Uruguay).

Incubación

Los medios sembrados se incubaron en anaerobiosis a $35^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, durante 7 días, utilizando el sistema GENbag (Oxoid, RU) que consiste en una bolsa hermética de plástico transparente y un generador de anaerobiosis.

Estos generadores de anaerobiosis funcionan sin la adición de agua y sin la producción de hidrógeno. Las composiciones de gases obtenidas (oxígeno y dióxido de carbono) se ajustan por la cantidad de compuestos químicos contenidos en cada sobre, que absorben oxígeno y liberan dióxido de carbono a $35^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, durante 7 días.

Recuento de colonias negropigmentadas

Al cabo del período de incubación se observó el crecimiento bacteriano y se contaron las colonias con pigmento negro.

Tinción y subcultivo

A varias colonias pigmentadas se les realizó tinción de Gram y se subcultivaron en anaerobiosis las colonias formadas por bacilos Gramnegativos, en ASA e incubación a $35^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, para obtener un cultivo puro.

Identificación

Luego, de cada cultivo puro se ensayó la aerotolerancia y los aislamientos anaerobios se identificaron por ensayo de enzimas preformadas con el sistema comercial Rapid ID ANA II (Remel, R.U.).

El sistema Rapid ID ANA II es un micrométodo que utiliza sustratos convencionales y cromogénicos para la identificación de bacterias anaerobias de muestras clínicas humanas.

Consiste en Paneles, reactivo y líquido de inoculación. Los paneles tienen reactantes deshidratados. Las pruebas Rapid ID ANA II se basan en la degradación microbiana de sustratos específicos detectada por varios sistemas indicadores. Los reactivos son combinación de pruebas convencionales y cromogénicas de monosustrato.

Etapas:

1- Se suspende el crecimiento del cultivo de la placa en el líquido de inoculación 1 ml igual al estándar de turbidez No. 3 de Mc Farland (9×10^8 UFC. mL^{-1}) y se llenan los paneles.

2- Se incuban los paneles sembrados a 35-37° C en atmósfera sin CO₂ durante 4 a 6 horas.

3- Se leen los paneles con el agregado del reactivo donde corresponde.

4- Los resultados se codifican con un código numérico.

5- La identificación se obtiene considerando la aerotolerancia, el Gram y el código autogenerated por los resultados positivos y negativos obtenidos del panel.

Este sistema de identificación permite diferenciar la *P. gingivalis* de la *P. endodontalis* y la *P. assacarolytica*

Detección de betalactamasa y conservación del aislamiento

A los aislamientos identificados como *Porphyromonas gingivalis*, se les realizó la detección de producción de betalactamasa por el ensayo de la cefalosporina cromogénica con el reactivo Nitrocefín en discos (Remel, R.U.) y se congeló un aislamiento por paciente, a -70°C en BHI (Merk, Alemania) con 10% glicerol (Droguería Industrial, Uruguay) para realizar el ensayo de sensibilidad posteriormente.

El nitrocefín es una cefalosporina, es el sustrato utilizado en esta prueba. La betalactamasa hidroliza el anillo betalactámico del nitrocefín produciendo ácido cefalosporánico, esta reacción produce un cambio evidente de color convirtiéndose la nitrocefina de color amarillo claro en un producto final de color rosa tras la hidrólisis. Los microorganismos que no producen la enzima no alteran el color amarillo del nitrocefín en los límites de tiempo de la prueba. Necesita cepa de control de calidad.

Se coloca el disco en un portaobjeto, se humedece con agua desmineralizada, se toman 5 a 6 colonias del microorganismo a estudiar con un asa y se frota sobre el disco, se incuba el disco a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se observa cambio de color prueba positiva, sin cambio negativa.

La producción de betalactamasa se detecta por el método de cefalosporina cromogénica y predice la resistencia a ampicilina y amoxicilina.

Respecto al control de calidad se utilizó como control negativo al *Staphylococcus aureus* ATCC25923 y un aislamiento clínico de la colección de cepas de Microbiología Clínica como control positivo.

Pruebas de sensibilidad

El ensayo de sensibilidad a antimicrobianos se realizó por la técnica de dilución en agar, en Brucella Agar (OXOID, Inglaterra) con el agregado de Hemina 5ug/mL, Vitamina K 1ug/mL y 5% de sangre ovina, según Norma CLSI M11-A8, 2019 (124), para Amoxicilina (Laboratorio Roemers), Acido Clavulánico (Clavulanato de Litio, Merck, Germany), Clindamicina (SIGMA, USA), Metronidazol (GRAMON BAGO, Uruguay), Tetraciclina (SIGMA, USA) y Cirpofloxacina (SIGMA, USA). El ensayo de sensibilidad para Moxifloxacina se realizó con tiras de E-test (BIO MERIEUX, Francia). Los rangos de concentración ensayados fueron para Amoxicilina de 0.5 a 64 mg. L⁻¹, para Amoxicilina/Ácido Clavulánico 0.008/0.004 a 64/32 mg. L⁻¹, para Clindamicina de 0.008 a 16 mg. L⁻¹, para Metronidazol de 0.0625 a 64 mg. L⁻¹, para Tetraciclina 0.0625 a 32 mg. L⁻¹.

Se utilizaron como control interno de calidad las cepas *Porphyromonas gingivalis* ATCC 33277 para crecimiento en los medios de cultivo e identificación y *Bacteroides fragilis* ATCC 25285 para el ensayo de sensibilidad a los antimicrobianos, rangos aceptables para

Amoxicilina (se consideraron valores dados para ampicilina) de 16 a 64 mg.L⁻¹, Amoxicilina-ácido clavulánico de 0.25/0.125 – 1/0.5 mg.L⁻¹, Clindamicina 0.03 – 0.125 mg.L⁻¹, Metronidazol 0.25 - 1 mg.L⁻¹, Moxifloxacinina 0.125 – 0.5 mg.L⁻¹, Tetraciclina 0.125 – 0.5 mg.L⁻¹.

La categorización de aislamientos de *Porphyromonas gingivalis* en sensible, intermedio, resistente o no sensible, se realizó de acuerdo a los puntos de corte para bacterias anaeróbicas, de las Normas CLSI M100-2019 (124)(125), a saber: Amoxicilina-ácido clavulánico ≤ 4/2 (S) – ≥1 6/8 (R) mg.L⁻¹, Tetraciclina ≤ 4 (S) – ≥1 6 (R) mg.L⁻¹, Moxifloxacinina ≤ 2(S) – ≥8(R) mg.L⁻¹, Clindamicina ≤ 2 (S) – ≥8 (R) mg.L⁻¹, Metronidazol ≤ 8 (S) – ≥ 32 (R) mg.L⁻¹ o de EUCAST para bacilos Gram negativos anaerobios para Amoxicilina ≤ 0.5 (S) – ≥2 (R) mg.L⁻¹.

Para la comparación de la actividad antimicrobiana se consideraron la dosis terapéuticas del antibiótico administrado en forma sistémica por la vía oral, la concentración plasmática y la concentración en el fluido gingival obtenida por diferentes autores con esas dosis(94)(95)(126). En todos los casos la relación C_{CFG}/CIM se estableció considerando la CIM₉₀ obtenida en el estudio para los aislamientos de *Porphyromonas gingivalis*.

Para los antibióticos tiempo dependiente se consideró también el tiempo supra CIM, intervalo del tiempo en el que la concentración en el sitio supera la CIM de la bacteria, expresado como porcentaje del intervalo de dosificación. Se consideró tratamiento eficaz cuando dicho valor es mayor a 40% para penicilinas y mayor al 50% para el resto de los antibióticos tiempo dependiente ensayados(89).

3.3- Análisis estadístico. Interpretación y validación.

Variables

Para analizar los tres tipos de variables se usó estadística paramétrica.

Se describieron las características de los participantes.

Para las variables categóricas nominales y ordinales se utilizaron proporciones y el intervalo de confianza del 95%.

Para las Variables cuantitativas discretas se utilizó la moda y / o mediana y rango intercuartílico.

Gráficas. Se trabajo con el programa EXCEL(127).

Se utilizaron gráficos de caja y bigotes para mostrar la mediana, el IQR o rango intercuartil y el rango de edad.

Se utilizaron histograma de barras y gráfico de torta para para frecuencias y porcentajes.

Las variables confundentes (la asociación, o falta de asociación existente entre una exposición y un resultado se debe total o parcialmente al efecto de otra variable de exposición) evaluadas fueron la edad, el tabaquismo, hábitos de higiene, hipertensión y diabetes autorreferida y consumo de medicamentos. Se evaluó cada una en forma independiente y la frecuencia en que coincidían más de una por paciente

Análisis estadístico.

Los datos fueron analizados en forma anónima luego de excluir las replicaciones de individuos.

Se realizó el análisis de subgrupos estratificados por cada modificador de medida de efecto.

Para las variables categóricas se determinó frecuencia absoluta y relativa con un IC 95%, proporción en %.

Las proporciones se calcularon utilizando la calculadora en base a la puntuación de Wilson sin corrección de continuidad, (Newcombe RG, 1998)(128) para estimar sus índices de confianza del 95% (IC%95)(129).

Se realizó regresión logística. (EXCEL - XLSTAT).

Los recursos para la adquisición reactivos fueron otorgados por la Facultad de Odontología, y otros donados por la Facultad de Química.

La Norma CLSI fue adquirida por la maestranda.

El personal de la Facultad de Química trabajó en forma honoraria durante todo el proceso.

4- RESULTADOS

4.1- Análisis de la población.

Los datos fueron extraídos del formulario de recolección de datos del estudio, (Cuestionario para participantes, Anexo II).

Hubo pérdida de información en 3 individuos, 2 a los que no se les registró la edad, y 1 al que no se le registró número de dientes observables, correspondiendo a 0.55% en 29 pacientes a los que se le registraron 19 variables (Tabla 9).

Tabla 9- Pérdida de datos

Datos	Número de individuos sin dato	% datos obtenidos en la población
Iniciales de nombre y de apellido	0	100
Cédula de Identidad	0	100
Barrio	0	100
Edad	2	93,1
Sexo	0	100
Hábito tabáquico	0	100
Consumo de Cannabis	0	100
Consumo de mate	0	100
Consumo de te	0	100
Consumo de café	0	100
Uso de dentífrico	0	100
Uso de enjuague bucal	0	100
Medicación	0	100
Diabetes	0	100
Cantidad de dientes observables	1	96.55
Prótesis removible	0	100
Profundidad de bolsa periodontal	0	100
Línea amelo cementaria visible	0	100
Sangrado al sondaje	0	100
Total	3	99.45%

4.1.1- Edad y sexo.

Se estudiaron 15 mujeres y 14 varones.

El rango etario de la población fue de 23 a 78 años (Figura 8). La población tuvo una distribución de edad caracterizada por un P25% de 40 años, un P50% de 48 años y un P75% de 61 años.

De 27 individuos 16 (59%) tienen edades comprendidas en el grupo etario de 35 a 59 años, en el cual se describe como más frecuente la enfermedad periodontal.

La mediana de la edad fue de 48 años y la moda de 59 años. No se observa diferencia significativa de la población por edad y sexo.

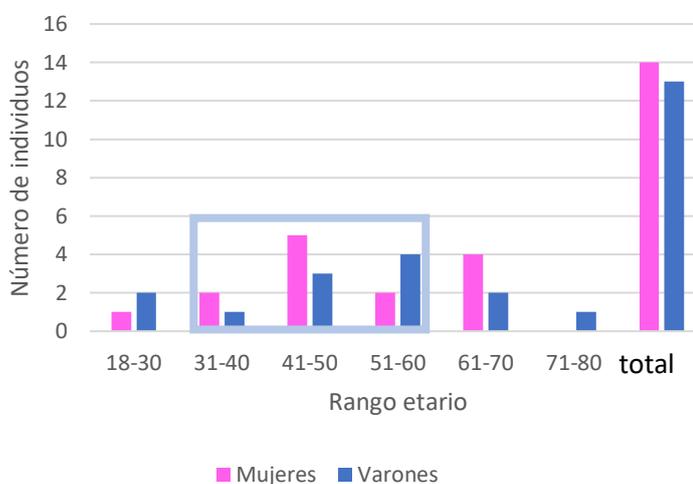


Figura 8. Distribución de la población por rango etario y por sexo

En el gráfico se muestra la proporción de mujeres y varones por rango etario en años y en el total. En recuadro los rangos etarios donde es mayor la frecuencia de periodontitis.

4.1.2- Distribución de la población según zona geográfica donde residen.

Los barrios de residencia de los 29 participantes correspondieron a 16 Municipios del Departamento de Montevideo(130) y 3 Municipios del Departamento de Canelones(131).

En la Figura 9 se muestra la distribución de individuos por departamento de residencia.

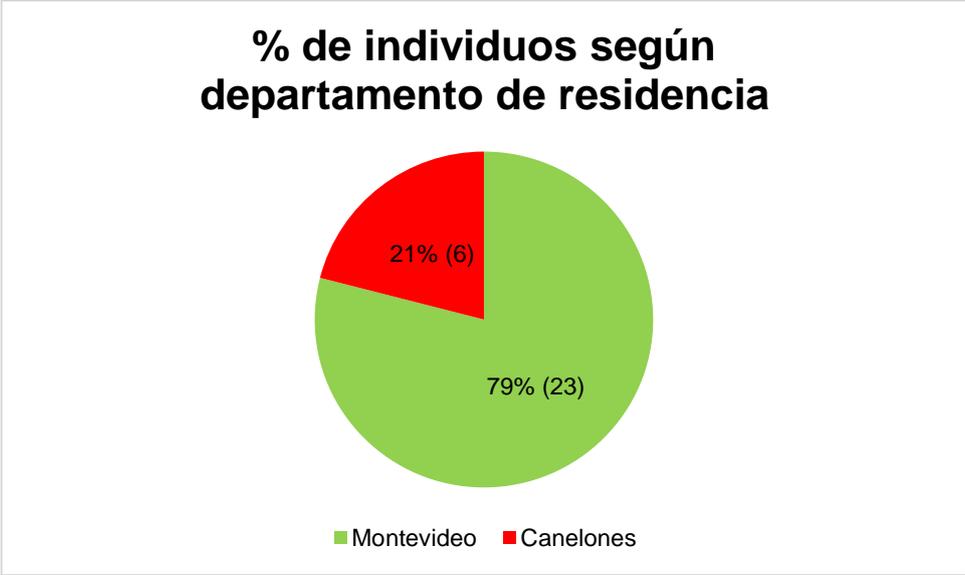


Figura 9. Distribución de la población por departamento

La distribución de la población en los barrios de Montevideo y Canelones se detalla en las tablas 10 y 11.

Tabla 10- Distribución de la población por Centros Comunales Zonales y Municipios del Departamento de Montevideo

Barrio	CCZ	Municipio	No. de individuos
Manga	9	F	2
Flor de Maroñas	9	F	1
Punta de Rieles, Bella Italia	9	F	2
Ituzaingó	9	F	2
Villa Española	9 y 11	D y F	1
Cerrito de la Victoria	11	D	1
Casavalle	11	D	1
Piedras Blancas	9 y 10	D y F	2
Peñarol, Lavalleja	13	G	1
Villa del Cerro	17	A	1
La Teja	14	A	2
Capurro, Bella Vista, Arroyo Seco	16	C	1
Jacinto Vera	3	C	2
La Blanqueada	4 y 6	CH y E	2
Tres Cruces	4	B y CH	1
Centro	1	B	1
Total de individuos	-	-	23

Tabla 11- Distribución de individuos por Municipio. Departamento de Canelones

Municipio	Número de individuos
Ciudad de la Costa	3
La Floresta	2
Ciudad de Canelones	1
Total de individuos	6

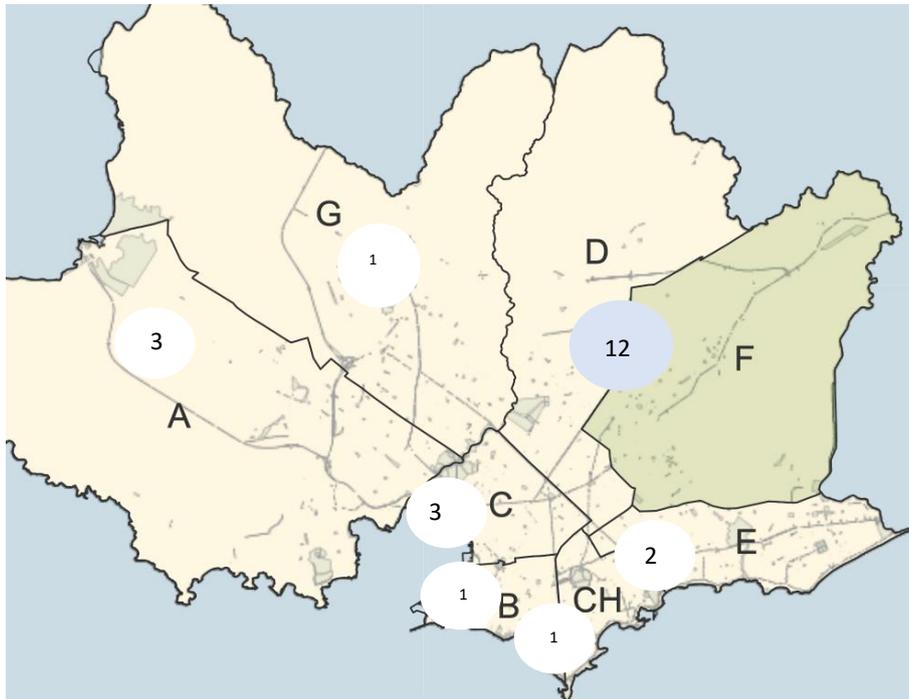


Figura 10. Distribución de la población en el Departamento de Montevideo, número de individuos por Municipio
Modificado IMM(130)

El 52% de los pacientes de Montevideo residen en los Municipios D y F.

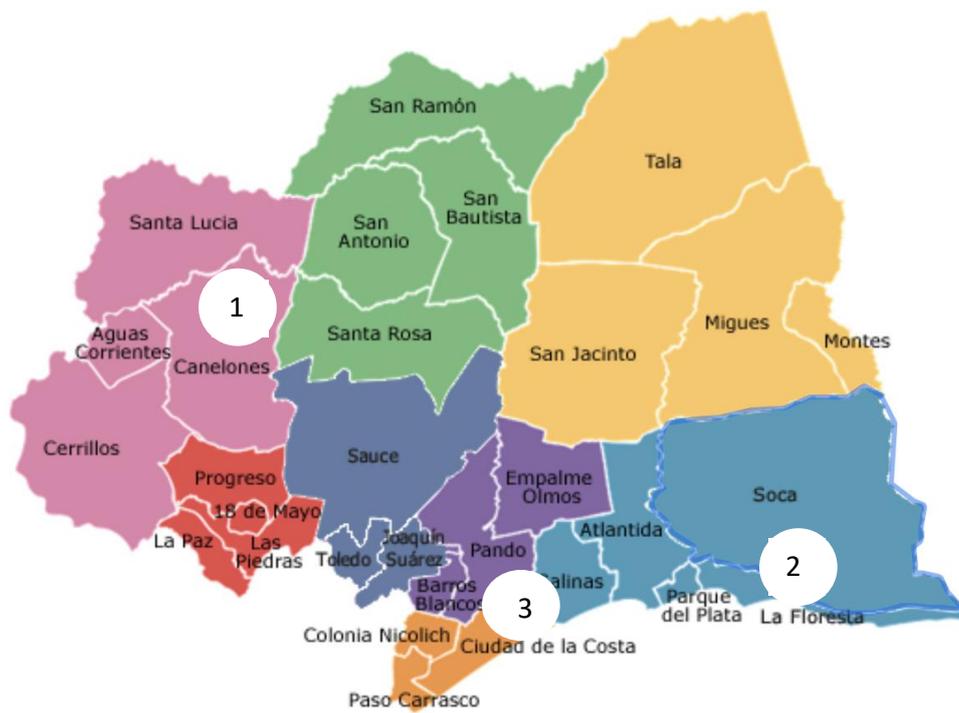


Figura 11. Distribución de la población en el Departamento de Canelones, número de individuos por Municipio

Modificado IMC(131).

4.1.3- Hábito tabáquico y otros hábitos de consumo (cannabis, te, café, mate).

La población que declaró que fuma tabaco fue de 14 pacientes (48%).

Según la 2da. Encuesta de Enfermedades Crónicas No Trasmisibles en Población Urbana en Uruguay del año 2013 (135) para ambos sexos en el grupo etario de 25 a 64 años la proporción de fumadores fue del 28.8% (IC 95% 26.6-30.9). En este estudio para el mismo grupo etario se encontraron 12 fumadores de 22 individuos, la proporción de fumadores estimada es de 54.5% (IC 95% 33.7-75.9), por lo que la proporción de fumadores en la muestra fue mayor que la de la población general.

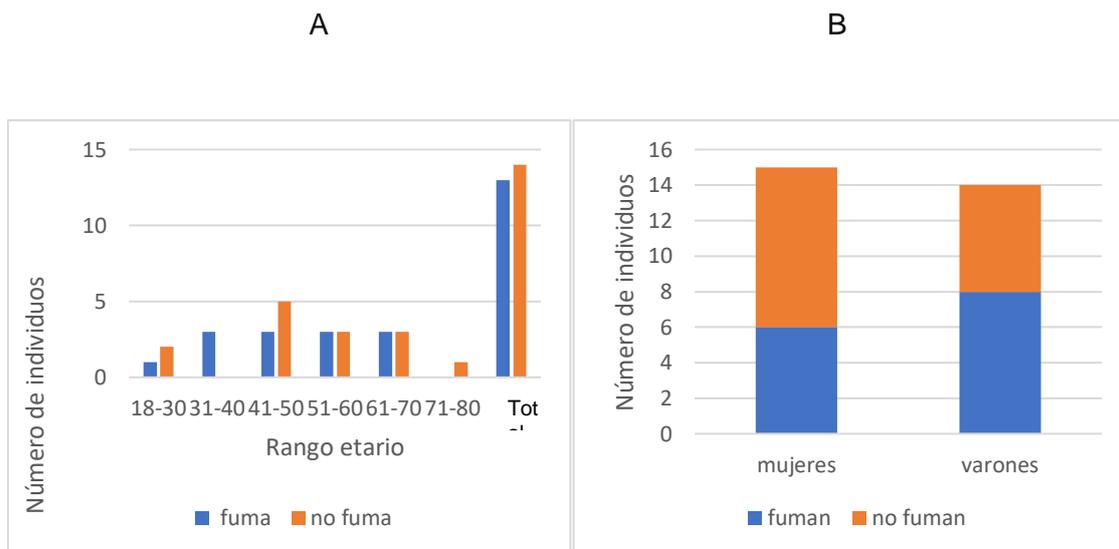


Figura 12. Distribución de la población por hábito tabáquico por rango etario(A) y distribución por hábito tabáquico por sexo (B)

No hubo diferencia estadísticamente significativa en el consumo de tabaco por sexo. (Figura 12)

Ningún paciente declaró consumo de cannabis.

De los 29 pacientes, 23 declararon consumir alguna infusión estimulante como té, café o mate. No se encontraron consumidores solo de té o solo de café.

13 individuos (45%) consumían mate como única infusión, 10 (34%) consumían mate junto con té o café y 6 (21%) no consumía mate, ni té, ni café.

El 79% de la población (23 individuos) consume mate. El 85% de los consumidores de mate como única bebida estimulante era fumador, en tanto que solo fumaban 29% de los que consumían té o café con mate. En la tabla 11 se observa la frecuencia de consumo de café, te, mate y tabaco, resultando que el 10% de la población no consume ninguna de las infusiones antes mencionadas ni tiene hábito tabáquico.

Tabla 12- Número de individuos que consumen mate, té, café y/o tabaco

Infusiones y/o tabaco	Varones	Mujeres	Proporción %
Mate solo	7	6	45
Café solo	0	0	0
Té solo	0	0	0
Mate y té	2	1	10
Mate y Café	0	2	7
Mate, té y café	3	2	17
Ni mate ni te ni café	2	4	21
Totales	14	15	100
Tabaco sólo	1	2	10
Mate y tabaco	4	2	21
Mate y té y tabaco	2	0	7
Mate, café y tabaco	0	1	3
Mate, té y café y tabaco	1	1	7
Todos los fumadores	8	6	48
Infusiones y tabaco	7	4	38
Ni mate ni te ni café y ni tabaco	1	2	10

4.1.4- Higiene bucal: uso de colutorios antisépticos (enjuagues bucales) y dentífrico.

Todos los pacientes declararon usar dentífrico, sólo 4 usaban colutorios antisépticos, estos eran 2 mujeres y 2 varones (el 14% de la población).

4.1.5- Medicación y Diabetes.

De los 29 pacientes 17 (58% de la población) consumen medicamentos, incluyen 11 mujeres (37 % de la población y 73% de la población de mujeres) y 6 varones (20% de la población y 50 % de los varones), con edades comprendidas entre 45 y 65 años y 43 y 78 años respectivamente.

Los medicamentos más consumidos por la población fueron medicación cardiovascular, clase C. En las mujeres hubo mayor consumo de medicación para el sistema nervioso, clase N, que en los varones. El medicamento más consumido por las mujeres fue enalapril (un antihipertensivo inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, IECA), mientras que por los varones fue la atorvastatina (hipolipemiente).

La moda del número de medicamentos consumidos por persona en la población fue de 1 medicamento /persona.

De 35 indicaciones relevadas el 83% lo constituyeron los medicamentos de clase

A (17 %), C (43 %) y N (23%), como se muestra en la Figura 13. El resto fueron los R (6%) y B, D y H (8.5%)

El 10.3 % de la población declaró ser diabético, 1 insulino dependiente y 2 no insulino dependiente (uno medicado con metformina y otro con diaformina).

El porcentaje de diabéticos 10.3% (IC 95% 3.6-26.4%) es similar a las cifras de la OMS para el 2014 (8.2% de la población mundial). La proporción de diabéticos en el rango etario de 25 a 64 años fue de 13.6% (IC 95% 4.7-33.3), similar a la proporción encontrada en la 2da encuesta de Enfermedades crónicas no trasmisibles del Ministerio de Salud de Uruguay 2013 para el mismo rango etario de 7.6% (IC 95% 6.4-8.9).

Tabla 13- Medicación consumida

DCI ^a	ATC ^b	Acción terapéutica sobre
DIAFORMINA	A10BA02	Metabolismo
DOMPERIDONA	A03FA03	Metabolismo
INSULINA	A10A	Metabolismo
METFORMINA	A10BA02	Metabolismo
OMEPRAZOL	A02BC01	Metabolismo
CALCIO	A12A	Metabolismo
ASPIRINA	B01AC06	Coagulación
ATORVASTATINA	C10AA05	Cardiovascular
ENALAPRIL	C09AA02	Cardiovascular
LERCARNIDIPINA	C08CA13	Cardiovascular
LOMIFILINA	C02BC	Cardiovascular
LOSARTAN	C09CA01	Cardiovascular
VALSACOR	C09CA	Cardiovascular
DIFENHIDRAMINA	D04AA32	Alergia, antihistamínico
LEVOTIROXINA	H03AA01	Endócrino
ALPRAZOLAM	N05BA12	Sistema nervioso
CARBAMACEPINA	N03AF01	Sistema nervioso
CLONAZEPAM	N03AE01	Sistema nervioso
DIACEPAM	N05BA01	Sistema nervioso
SERTRALINA	N06AB06	Sistema nervioso
SALBUTAMOL	R03AC02	Respiratorio
SALMETEROL	R03AC12	Respiratorio

Aclaración: ^a DCI: Denominación Común Internacional, ^b ATC: código del sistema de clasificación de sustancias químicas terapéutica anatómica.

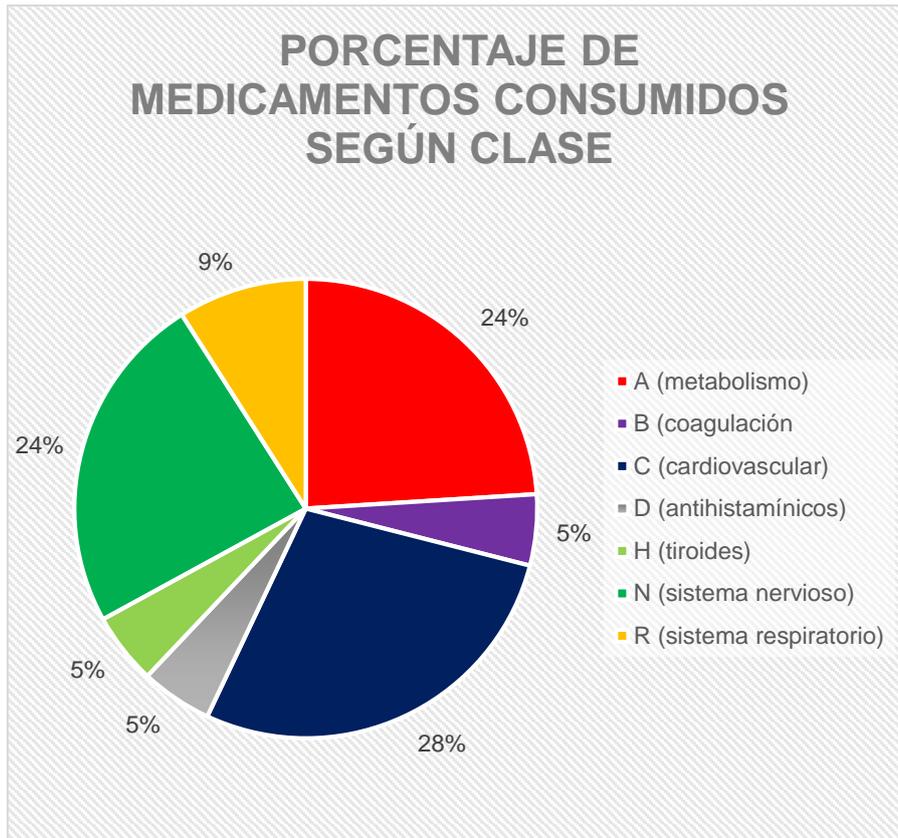


Figura 13. Porcentaje de medicamentos consumidos por la población
 Número y porcentaje de pacientes que consumen medicamentos según clase y % para los 17 pacientes que toman medicación.

Tabla 14- Número de mujeres y varones que consumen medicamentos

Clase	Medicamento	Mujeres	Varones	% de indicaciones por clase
A	calcio	1	0	17%
A	diaformina	0	1	
A	domperidona	0	1	
A	insulina	1	0	
A	metformina	0	1	
A	omeprazol	0	1	
B	aspirina	0	1	3%
C	atorvastatina	1	5	43%
C	enalapril	4	0	
C	lercarnidipina	1	0	
C	lomifilina	0	1	
C	losartan	1	1	
C	valsacor	0	1	
D	difenhidramina	1	0	3%
H	levotiroxina	1	1	6%
N	alprazolam	0	1	23%
N	carbamacepna	1	0	
N	clonacepam	2	1	
N	sertralina	1	1	
N	diacepam	1	0	
R	salbutamol	1	0	6%
R	salmeterol	1	0	
Total		-	-	100%

Tabla 15- Medicamentos consumidos por paciente, por edad y sexo

Edad	Sexo	Medicamentos	Número de medicamentos por paciente.
43	m	diaformina, atorvastatina, sertralina, levotiroxina, alprazolam, omeprazol, domperidona, clozapina	8
45	f	clonazepam, sertralina	2
46	f	enalapril	1
47	f	carbameceptina, clonoten, enalapril	3
50	f	losartan, salmetamol, insulina	3
52	m	losartán, metformina	2
56	m	atorvastatina	1
59	f	atorvastatina, enalapril, atorvastatina*	3
59	m	lomifilina	1
60	f	enalapril	1
61	m	atorvastatina	1
64	f	difenhidramina, salbutamol, lercarnidipina	3
65	f	calcio	1
67	f	levotiroxina	1
78	m	atorvastatina, aspirina	2
s/d	f	diacepam	1
s/d	m	valsacor, atorvastatina	2

*Aclaración: *medicación duplicada, se desconoce si fueron prescritos o es automedicación, s/d: sin datos.*

En esta tabla se observa que algunos pacientes toman más de un medicamento de la misma clase.

El 53% de la población medicada está en polifarmacia según los criterios de Vehof y Steewart (120) y según los criterios de la OMS (119) solo el 29 % de la población medicada está en polifarmacia.

Con respecto al total de la población estudiada el 31% y 17 % respectivamente.

En la población medicada el 47% (8 individuos) consume 2 a 3 medicamentos y el 5% (1 individuo) consume más de 5 medicamentos, categorías de polifarmacia menor y mayor respectivamente según criterios de Bjerrum y col.(121). Esa población medicada en polifarmacia mayor estaría en un riesgo mayor de sufrir interacciones medicamentosas de importancia.

4.1.6- Portación y necesidad de prótesis y número de dientes observables clínicamente.

El número de dientes presentes en boca (observables clínicamente) de los pacientes estudiados estuvo en un rango de 1 a 29 piezas dentarias.

Se observó que en esta población el número mínimo de piezas dentarias observables clínicamente disminuye con la edad. (Figura 15)

De 29 individuos 6 (21%) portaban prótesis y todos los portadores de prótesis eran mayores de 41 años, 4 mujeres (14% de la población, 27% de las mujeres) y 2 varones (7% de la población y 14% de los varones), todos tenían prótesis parciales removibles. No hubo portadores de prótesis fijas. Se detectó necesidad de prótesis en mujeres y varones. (Figura 15).

El portador de prótesis con mayor número de dientes, 25, es mujer.

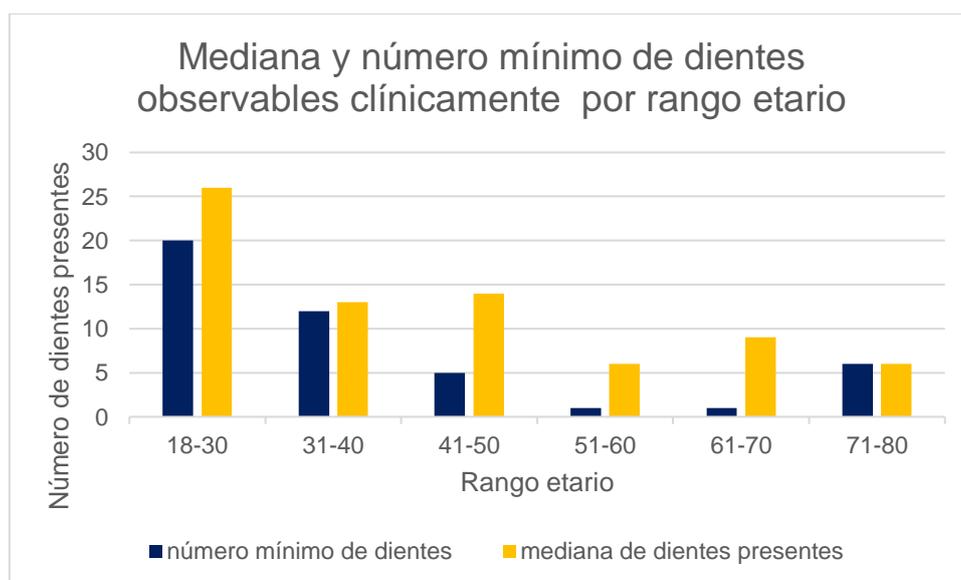


Figura 14. Mediana de dientes observables por rango etario

Se observa en azul que el mínimo número de dientes disminuye al aumentar la edad. El número máximo de dientes observables clínicamente no guarda relación con el rango etario.

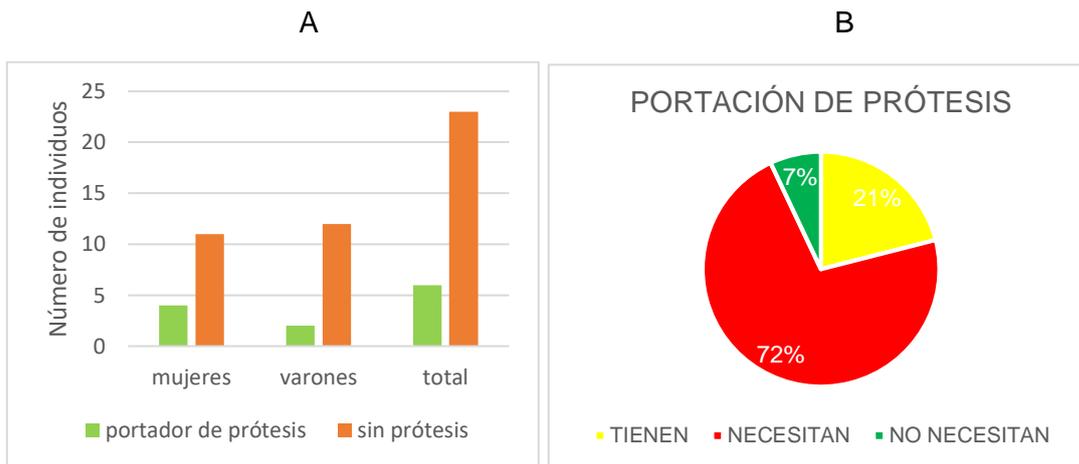


Figura 15. Portación de prótesis según sexo (A) y estimación de la necesidad de prótesis (B)

Los individuos con bolsas mayores o iguales a 7 mm no eran portadores de prótesis.

En portadores de prótesis se observó la necesidad de acondicionamiento de las mismas, rebasado o reposición de dientes, incluso la realización de una nueva prótesis excepto en un individuo varón que estaba en tratamiento odontológico en Facultad.

4.1.7- Profundidad de bolsa, nivel de inserción periodontal y sangrado al sondaje.

62% de los pacientes presentaron bolsas periodontales de 5 y 6 mm de profundidad, Código 4 del CPI, periodontitis estadio 4. No hubo diferencia en la distribución de varones y mujeres. Los individuos comprendidos en los rangos etarios de 43 y 60 años presentaron las bolsas más profundas.

Los individuos con bolsas menores de 8 mm fueron el 0.30 (IC 95% 0.16-0.51).

Nivel de inserción: todos los pacientes presentaron sangrado al sondaje y se observó clínicamente la línea amelo cementaria.

Tabla 16- Mediana y moda de la profundidad de bolsa en mm

Edad	Profundidad de bolsa en mm	Mediana	Moda
18-30	5,6,6	6	6
31-40	4,5,7	5	-
41-50	5,5,6,6,6,8,9,9	6	6
51-60	5,6,6,6,8,12	6	6
61-70	4,5,5,5,6,7	5	5
71-80	5	-	-

Aclaración: en la tabla faltan datos de edad de 2 individuos que no se registraron.. (Bolsas 7 y 12 mm).

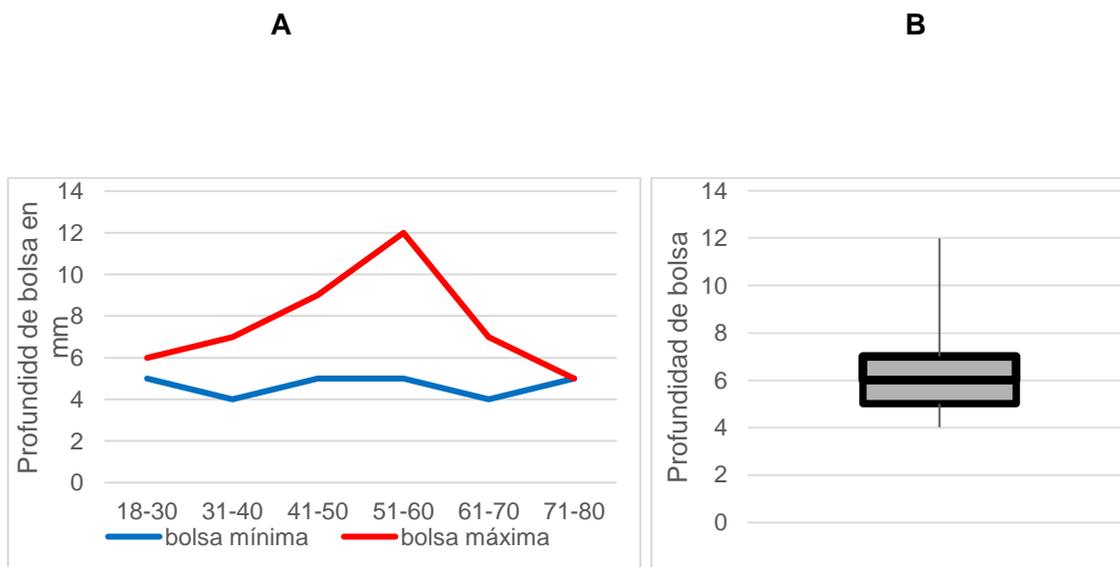


Figura 16. Distribución de la población según profundidad de bolsa mínima y máxima en mm por rango etario (A) y según la profundidad de bolsa (B)
 En las ordenadas profundidad de bolsa en mm, P50= 6.

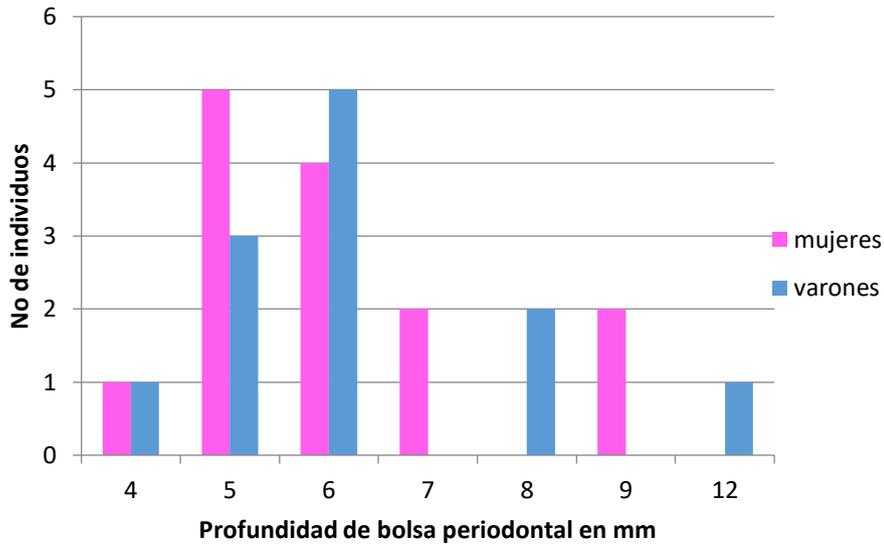


Figura 17. Distribución por profundidad de bolsa periodontal según sexo.
 La profundidad de bolsa periodontal mayor se ve en el rango de 41 a 50 años en las mujeres, mientras que en los varones en el rango de 51 a 60 años.

Tabla 17- Número de individuos según hábito tabáquico y profundidad de bolsa periodontal

Profundidad de bolsa en mm	Fuma	No fuma
4	1	1
5	5	4
6	5	4
7	1	2
8	1	1
9	0	2
12	1	1

Tabla 18- Presencia de prótesis dental removible y profundidad de bolsa

Profundidad de bolsa en mm	Nº individuos sin prótesis	Nº individuos con prótesis
4	1	1
5	7	2
6	6	3
7	3	0
8	2	0
9	2	0
12	2	0

Los pacientes con prótesis tienen menor profundidad de bolsa periodontal. La mayoría de los portadores de prótesis tienen bolsas de 4 a 6 mm, mientras que los no portadores tienen bolsas de 4 a 12 mm.

4.2- Recuento de bacterias negropigmentadas.

La concentración de bacterias por ml de la suspensión inicial que desarrollaron pigmento negro luego de 7 días de incubación, según profundidad de bolsa gingival y presencia de *Porphyromonas gingivalis* se muestra en la tabla 19.

La mayoría de los cultivos, excepto 3 desarrollaron colonias pigmentadas. La concentración de las bacterias que producen pigmento en las condiciones de cultivo utilizadas estuvo comprendida entre 1×10^2 UFC.mL⁻¹ y 4×10^4 UFC.mL⁻¹. En las muestras con recuento mayor, de 1.9 a 4×10^4 UFC.mL⁻¹, hubo desarrollo de *Porphyromonas gingivalis* y correspondieron a profundidades de bolsa gingival mayor a 8 mm. Solo en una de las 13 muestras con recuento de bacterias pigmentadas en el rango entre 1×10^2 UFC.mL⁻¹ a 8×10^2 UFC.mL⁻¹ hubo desarrollo de *Porphyromonas gingivalis*.

Tabla 19 - Crecimiento de *Porphyromonas gingivalis*, según recuento de bacterias pigmentadas y profundidad de bolsa gingival

Individuo ^a	Profundidad de bolsa gingival (mm)	No. de bacterias que producen colonias pigmentadas (UFC.mL ⁻¹)	Presencia de <i>P. gingivalis</i>
248-9	4	1x10 ²	No
567-9	4	4x10 ²	No
754-4	5	Sc	No
856-6	6	Sc	No
349-6	6	Sc	No
006-1	5	1 x 10 ²	No
452-0	5	2 x 10 ²	No
158-3	5	3 x 10 ²	No
617-8	6	1 x 10 ²	No
549-3	5	5 x 10 ²	No
844-9	6	2 x 10 ²	No
422-6	6	5 x 10 ²	No
817-4	6	5 x 10 ²	No
873-4	7	8 x 10 ²	No
698-5	7	1 x 10 ³	No
681-5	7	2 x 10 ³	No
403-9	12	2 x 10 ³	No
161-3	6	3 x 10 ²	Si
928-7	5	1 x 10 ³	Si
774-8	5	3 x 10 ³	Si

Tabla 19 – (continuación) Crecimiento de *Porphyromonas gingivalis*, según recuento de bacterias pigmentadas y profundidad de bolsa gingival

875-6	5	6×10^3	Si
478-8	5	4×10^3	Si
558-3	6	1×10^3	Si
603-9	6	5×10^3	Si
372-6	8	7×10^3	Si
014-7	8	4×10^4	Si
990-5	9	2×10^4	Si
585-9	9	3×10^4	Si
734-2	12	1.9×10^4	Si

Aclaración: Sc- sin crecimiento

^a Cada aislamiento se identifica según los cuatro últimos dígitos de la Cédula de Identidad del individuo de donde proviene.

4.3- Aislamientos de *Porphyromonas gingivalis*.

4.3.1-Aislamientos de *Porphyromonas gingivalis* según sexo y edad.

Se obtuvieron de la población 12 aislamientos de *Porphyromonas gingivalis*. Estos aislamientos se conservan congelados a -70°C y podrán ser utilizados en nuevos estudios.

La proporción estimada de *Porphyromonas gingivalis* fue de 0.41 (IC 95% 0.25 -0.59), observándose que la mayor frecuencia se encuentra en el rango etario de los 41 y 60 años.

No se observó variación por sexo en la presencia de *Porphyromonas gingivalis* en la población de estudio, pero se apreció diferencia en el número de pacientes con *Porphyromonas gingivalis* en menores de 41 años, donde no hubo aislamientos en varones y si en mujeres.

El 47 % de la población de mujeres y el 36% de la población de varones presentó *Porphyromonas gingivalis*.

Tabla 20- Población total y población con aislamiento de *Porphyromonas gingivalis* por rango etario

Rango etario en años	Nº de individuos	Nº de aislamientos	No. de aislamientos/No. de individuos	Proporción % (IC 95%)
18-30	3	1	2/6	33 (9.7-70)
31-40	3	1		
41-50	8	3	8/14	57 (33-79)
51-60	6	5		
61-70	6	2	2/7	29 (8-64)
71-80	1	0		
Total	29	12	12/29	41 (25-59)

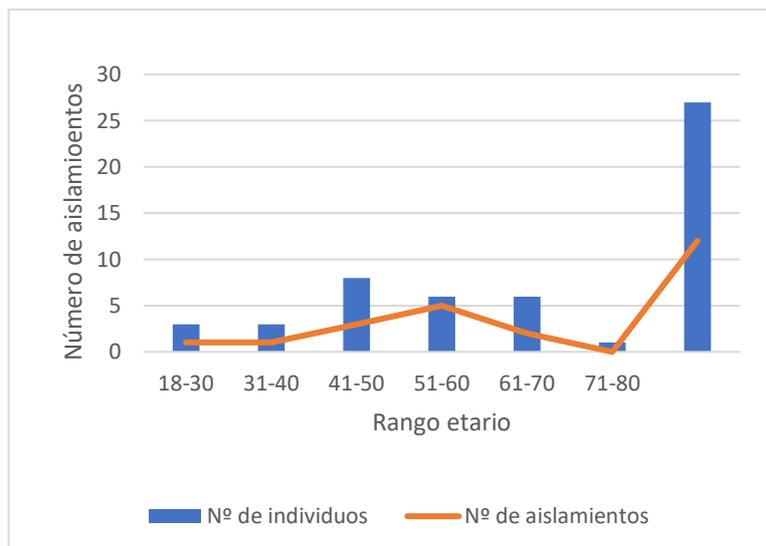


Figura 18. Número de aislamientos en la población por rango etario

Percentiles 25, 50 y 75 de aislamientos están entre 41 y 60 años, fuera de ese rango hay 2 aislamientos en menores de 41 años en mujeres y 2 en mayores de 61 años (1 varón y 1 mujer).

Tabla 21- Distribución de aislamiento de *Porphyromonas gingivalis* según sexo y edad

Sexo	Edad	Nº individuos	Nº de aislamientos	Proporción % (IC 95%)
Mujeres	<41 años	3	2	47 (21-72)
	41-60 años	7	4	
	>61 años	4	1	
Varones	<41 años	3	0	36 (11-61)
	41-60 años	7	4	
	>61 años	3	1	
Totales *		29	12	41 (25-59)

*Se incluyen 2 individuos sin datos de edad.

4.3.2- Aislamientos de *Porphyromonas gingivalis* según hábito tabáquico.

El 33% de los aislamientos se obtuvieron en pacientes fumadores y el 67% de los aislamientos en los pacientes no fumadores. De la población que fuma, 14 pacientes, se obtuvieron 4 aislamientos (0.29, IC 95% 0.5-0.52).

Los aislamientos en fumadores se hicieron en un rango de 31 a 70 años y no se observó diferencia por sexo.

El número de sujetos estudiados no es suficiente para indicar una diferencia estadística significativa.

En la tabla 22 se observa proporción de aislamientos en pacientes fumadores y no fumadores.

Tabla 22- Aislamientos de *Porphyromonas gingivalis* en fumadores y no fumadores

Hábito tabáquico	No. de Individuos	Proporción de aislamientos	% con IC 95%
Fumadores	14	4/14	29 (5-52)
No fumadores	15	8/15	53 (28-58)

Tabla 23- Rango etario, profundidad de bolsa, hábito tabáquico y aislamientos de *Porphyromonas gingivalis*

Edad	Profundidad de bolsa en mm	Profundidad de bolsa en fumador	Profundidad de bolsa en no fumador
18-30	5,6,6	6	5,6
31-40	4,5,7	4,5,7	0
41-50	5,5,6,6,6,8,9,9	5,6,6	5,6,8,9,9
51-60	5,6,6,6,8,12	5,6,8	6,6,12
61-70	4,5,5,5,6,7	4,5,7	5,5,6
71-80	5	0	5

*Aclaración: los números en rojo representan la profundidad de bolsa de aquéllas donde se aisló *Porphyromona gingivalis* en la población de fumadores y no fumadores.*

Si bien la población es fumadora es el 48%, la mayor cantidad de aislamientos se realizó en no fumadores, se observa también que los no fumadores a igual rango etario presentan las bolsas periodontales más profundas.

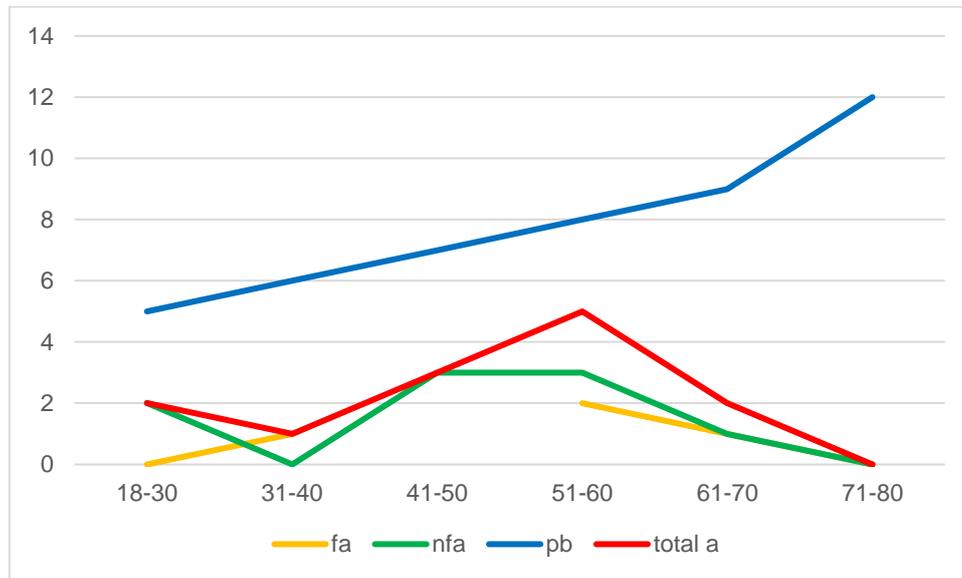


Figura 19. **Relación entre profundidad de bolsa, hábito tabáquico, aislamientos de Porphyromonas gingivalis y rango etario**

Tabla 24- Aislamientos según consumo de tabaco, té, café y mate

Infusiones y/o tabaco	Varones	Mujeres	Proporción %	Aislamientos de <i>Porphyromonas gingivalis</i>
Mate solo	7	6	45	5
Café solo	0	0	0	0
Té solo	0	0	0	0
Mate y té	2	1	10	1
Mate y Café	0	2	7	1
Mate, té y café	3	2	17	2
Ni mate ni te ni café	2	4	21	3
Totales	14	15	100	12
Tabaco sólo	1	2	10	2
Mate y tabaco	4	2	21	2
Mate y té y tabaco	2	0	7	0
Mate, café y tabaco	0	1	3	0
Mate, té y café y tabaco	1	1	7	0
Todos los fumadores	8	6	48	4
Infusiones y tabaco	7	4	38	2
Ni mate ni te ni café y ni tabaco	1	2	10	1

En todas las categorías representadas se observan aislamientos excepto en aquellos que toman mate y te y/o café y fuman.

El 38 % de los aislamientos se obtuvieron de individuos que toman solo mate.

Se observa que independientemente de que fumen y tomen mate los que no tienen aislamientos toman té y café. No se pudo medir en los que toman café o té solo porque no hubo esa categoría de individuos en la muestra.

4.3.3- Aislamientos de *Porphyromonas gingivalis* según número de dientes observables clínicamente, portación y necesidad de prótesis dental

En los portadores de prótesis con bolsas periodontales menores a 6 mm no se obtuvieron aislamientos de *Porphyromonas gingivalis*, los aislamientos en los individuos que no portaban prótesis se realizaron en las profundidades de bolsa iguales o mayores a 5mm.

Los individuos que presentaron más de 8 dientes fueron 21 y de ellos se obtuvieron 6 aislamientos. 0.29 IC 95% 0.14-0.5

Todos los pacientes que tienen el mínimo número de dientes por rango etario presentaron *Porphyromonas gingivalis*. 21 individuos presentaron 8 o más dientes y de ellos se obtuvieron 6 aislamientos, 0.75 (IC 95% 0.41-0.93).

4.3.4- Aislamientos de *Porphyromonas gingivalis* según consumo de medicamentos y presencia de diabetes.

El 25 % de todos los aislamientos fueron en diabéticos. Ninguno de los individuos diabéticos declaró fumar.

Tabla 25- Número de aislamientos según consumo de medicamentos

Edad	Sexo	Medicación	Número de medicamentos	Aislamientos de <i>Porphyromonas gingivalis</i>
43	M	diaformina, atorvastatina, sertralina, levotiroxina, alprazolam, omeprazol, domperidona clozapina	8	Si
45	F	clonazepam, sertralina	2	Si
46	F	enalapril	1	
47	F	carbamecepina, clonazepam, enalapril	3	
50	F	losartán, salmeterol, insulina	3	Si
52	M	losartán, metformina	2	Si
56	M	atorvastatina,	1	Si
59	F	atorvastatina, enalapril, atorvastatina*	3	Si
59	M	lomifilina	1	Si
60	F	enalapril	1	Si
61	M	atorvastatina	1	
64	F	difenhidramina, salbutamol, lercarnidipina	3	Si
65	F	calcio	1	
67	F	levotiroxina	1	
78	M	atorvastatina, aspirina	2	
s/d	F	diacepam	1	
s/d	M	valsacor, atorvastatina	2	

*medicación duplicada, s/d sin datos

El 53% de los pacientes que consumen medicamentos (9/17) tienen la mayoría de los aislamientos de *Porphyromonas gingivalis* (el 58 % de la población estudiada). Los aislamientos se presentaron en los pacientes que consumían mayor número de medicamentos. De 8 individuos que tomaban un solo medicamento se obtuvieron 3 aislamientos (25%).

Los individuos que tomaban 2 medicamentos o más representaron el 75 % de los aislamientos. Todos los medicados con hipoglicemiantes presentaron aislamientos, y se observa también que la medicación se relaciona con el tratamiento de ENT.

4.3.5- Aislamientos de *Porphyromonas gingivalis* según hábitos de higiene bucal, uso de dentífricos y colutorios.

De los 4 pacientes que usaban colutorios antisépticos no se obtuvieron colonias de bacterias negropigmentadas o tienen un desarrollo de 10^2 y 10^3 UFC.mL⁻¹ y no desarrollaron *Porphyromonas gingivalis*.

Ninguno de ellos había realizado enjuagues con antiséptico previo a la toma para el estudio microbiológico.

4.3.6- Aislamientos de *Porphyromonas gingivalis* según profundidad de bolsa periodontal y grado de inserción periodontal.

El rango de profundidad de bolsa periodontal de la población con aislamientos de *Porphyromonas gingivalis* fue de 5-12 mm en las edades comprendidas entre 41 a 70 años. Los individuos con profundidad de bolsa igual o mayor a 8 mm, el 0.83 (IC 95% 0.44-0.97) de esos individuos, presentaron todos *Porphyromonas gingivalis*.

Tabla 26- Número de aislamientos de *Porphyromonas gingivalis* y profundidad de bolsa periodontal

Bolsa en mm	Individuos con aislamientos	Individuos sin aislamientos	% de aislamientos
4	0	2	30% aislamientos
5	4	5	
6	3	6	
7	0	3	83% aislamientos
8	2	0	
9	2	0	
12	1	1	

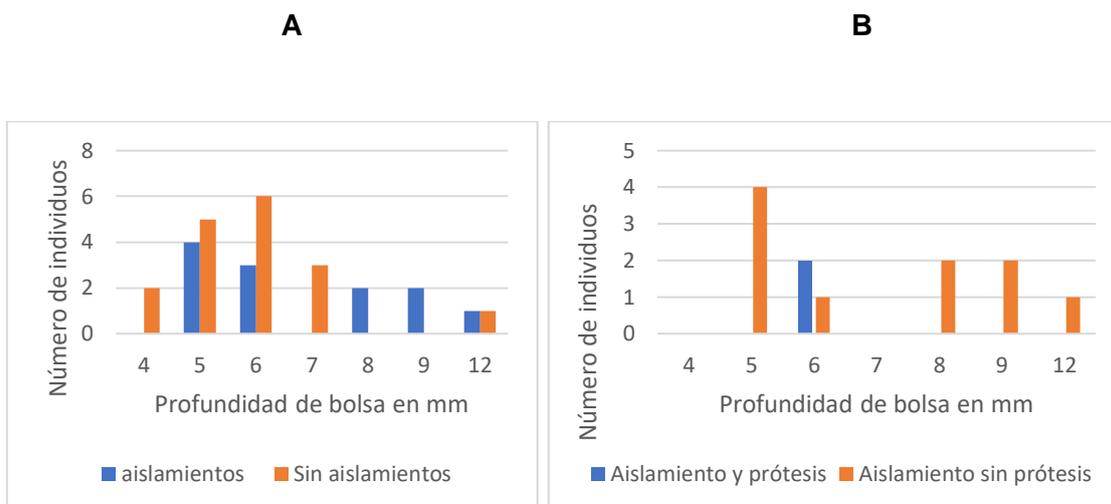


Figura 20. Número de individuos según profundidad de bolsa en mm y aislamientos de *Porphyromonas gingivalis* (A) y distribución de aislamientos por profundidad de bolsa en mm y portar prótesis (B)

El 30 % de los portadores de prótesis presentaron *Porphyromonas gingivalis*, mientras que el 50% de los no portadores presentaron *Porphyromonas gingivalis*.

Tabla 27- Distribución por profundidad de bolsa, portar prótesis removible y presencia de *Porphyromonas gingivalis*

Profundidad bolsa en mm	Individuos con aislamiento y prótesis 30%	Individuos con aislamiento sin prótesis 43%
4	0	0
5	0	4
6	2	1
7	0	0
8	0	2
9	0	2
12	0	1

4.3.7- Correlación de las variables.

Regresión logística.

Se observa tendencia. Ninguna de las variables tiene asociación significativa con la presencia de *Porphyromonas gingivalis*. (Figura 21)

A medida que aumenta la edad muestra tendencia a mayor probabilidad de presencia de *Porphyromonas gingivalis*.

A mayor profundidad de bolsa periodontal muestra tendencia a mayor probabilidad de presencia de *Porphyromonas gingivalis*.

El pertenecer al sexo femenino muestra tendencia a n mayor riesgo de tener aislamientos de *Porphyromonas gingivalis*.

La presencia de diabetes muestra tendencia a mayor riesgo de tener aislamientos de *Porphyromonas gingivalis*.

Mientras que fumar, consumir mate solo o fumar y tomar mate, usar enjuagatorios presentó un coeficiente negativo, muestra tendencia de menor riesgo de tener aislamientos de *Porphyromonas gingivalis*.

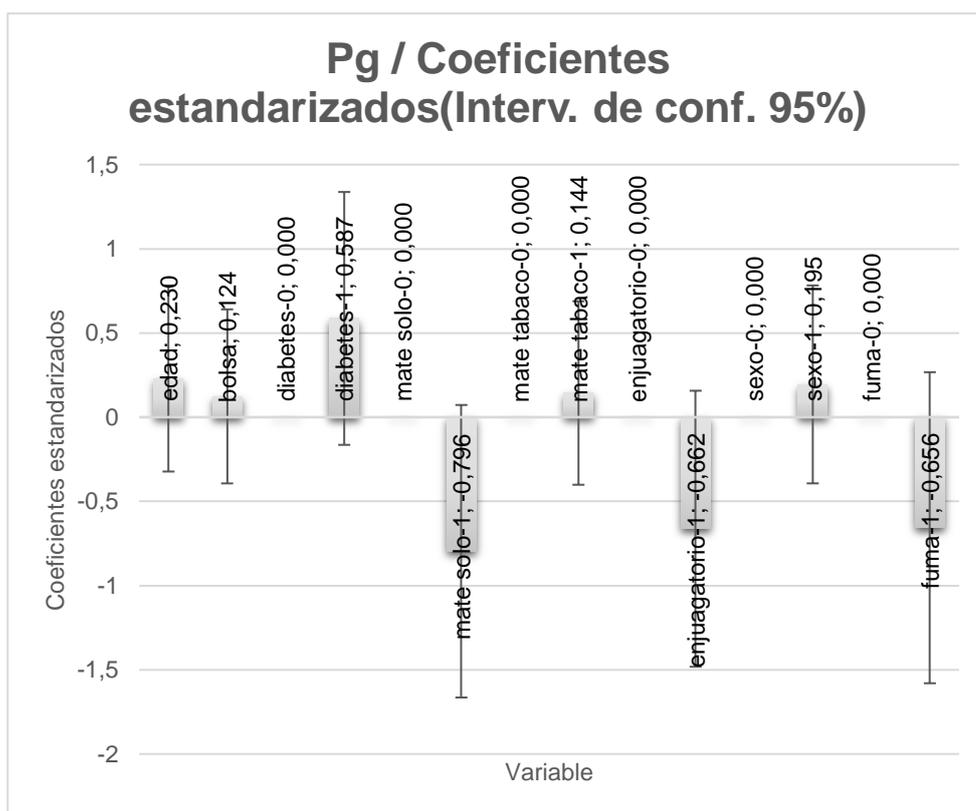


Figura 21- Coeficientes estandarizados para *Porphyromonas gingivalis*
 Se observa que todas las variables podrían correlacionar la presencia o no de *Porphyromonas gingivalis*.

4.4- Valoración de la susceptibilidad de *Porphyromonas gingivalis* a los antibióticos ensayados en los aislamientos del estudio.

Se determinó que todos los aislamientos de *Porphyromonas gingivalis* (12 aislamientos correspondientes a 12 pacientes) fueron betalactamasa positivas y por lo tanto resistentes a las penicilinas G y V, aminopenicilinas, amoxicipenilinas, ureidopenicilinas y carboxipenilinas, con una frecuencia relativa de resistencia de 12/12, 100% IC 95% (76-100).

Para tetraciclina, clindamicina, metronidazol y moxifloxacina todos los aislamientos corresponde categorizarlos sensibles, no detectándose ningún aislamiento resistente, con una frecuencia relativa de resistencia de 0% (IC 95% 0-24). La resistencia puede estar por debajo del 24 % de acuerdo con el tamaño muestral.

Tabla 28 – CIM de *Porphyromonas gingivalis* según antibióticos ensayados

Aislamiento No.	Metronidazol		Amoxicilina		Amoxicilina- clavulánico		Clindamicina		Tetraciclina		Moxifloxacina		Ciprofloxacina	
	Ensayo mg/L ⁻¹	Rango mg/L ⁻¹												
Aislamientos en pacientes ^a														
734-2	0.5	0.25-1	8	8-16	0.25/0.125	0.25/0.125-1/05	0.25	0.25-0.5	0.5	0.25-0.5	0.125	0.064-0.25	1	1-2
990-5	0.5		8		0.25/0.125		0.25		0.5		0.19		1	
585-9	1		8		0.5/0.125		0.25		0.25		0.064		1	
014-7	0.5		8		0.5/0.25		0.25		0.5		0.25		1	
372-6	0.5		16		1/0.5		0.25		0.5		0.094		2	
558-3	0.5		8		0.5/0.25		0.25		0.5		0.125		2	
161-3	0.5		8		1/0.5		0.25		0.5		0.094		2	
603-9	0.25		8		1/0.5		0.25		0.5		0.125		2	
478-8	0.5		8		0.5/0.25		0.25		0.5		0.125		2	
875-6	0.5		8		0.5/0.25		0.25		0.25		0.064		2	
774-8	0.5		16		0.25/0.125		0.5		0.5		0.19		1	
928-7	1		8		0.5/0.25		0.25		0.5		0.19		2	
Cepas control ^b														
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	0.5	-	8	-	0.25/0.125	-	0.25	-	0.5	-	0.19	-	1	-
<i>Bacteroides fragilis</i>	0.5	-	16	-	0.25/0.125	-	0.125	-	0.25	-	0.125	-	1*	-

Aclaración: Los valores de CIM para la cepa control de *Bacteroides fragilis* para todos los antibióticos ensayados estuvieron comprendidos en rangos según norma CLSI M100 S29 y EUCAST.

a) cada aislamiento se identifica según los últimos cuatro dígitos de la Cédula de Identidad del paciente de donde proviene.

b) las cepas control de crecimiento en el medio fueron *Porphyromonas gingivalis* ATCC33277 y para control de calidad - sensibilidad *Bacteroides fragilis* ATCC25285.

*No hay valores de referencia para el control de calidad.

Tabla 29- Determinación de la CIM para los antibióticos. Sensibilidad de los

Antibiótico	No. aislamientos	Rango CIM ^a (mg.L ⁻¹)	CIM ₉₀ (mg.L ⁻¹)	Categorización ^b	
				Sensible	Resistente
Amoxicilina	12	8 - 16	16	0	12 ^c
Amoxicilina / Ac. Clavulánico	12	0.25 /0.125-1/0.5	1 / 0.5	12	0
Tetraciclina	12	0.25 - 0.5	0.5	12	0
Clindamicina	12	0.25 - 0.5	0.5	12	0
Metronidazol	12	0.25 - 1.0	1.0	12	0
Ciprofloxacina	12	1-2	2	-	-
Moxifloxacina	12	0.064 - 0.25	0.25	12	0

aislamientos de *Porphyromonas gingivalis* a los antibióticos

Aclaraciones: a) CIM: concentración inhibitoria mínima por dilución en agar, a excepción de Moxifloxacina que se determinó por técnica de epsilómetro, b) según CLSI M100-ED28 y EUCAST v.1.8, c) todos los aislamientos resistentes fueron productores de β - lactamasa.

En la tabla 29 se muestran valores de CIM y rangos de aislamientos de los pacientes para cada antibiótico ensayado. En base a CIM determinadas y a las tablas de interpretación de la CLSI y EUCAST cada aislamiento se categoriza en sensible o resistente según se muestra.

Pudo establecerse que los aislamientos de *Porphyromona gingivalis* fueron sensible *in vitro* a la asociación amoxicilina - ácido clavulánico y a metronidazol, a clindamicina y a moxifloxacina en la población estudiada.

Tabla 30- Actividad antimicrobiana de antibióticos acción tiempo dependiente sobre las cepas de *Porphyromonas gingivalis* aisladas de casos de periodontitis

ANTIBIÓTICO	ATC ^a	DOSIS	C _{Plasma} mg.L-1	C _{CFG} ^b mg.L-1	CIM ₉₀ ^c mg.L-1	C _{Plasma} ^{max} /C _{CFG}	Actividad antimicrobiana ^d (C _{CFG} /CIM ₉₀)100	T supra CIM % Pg ^e
AMOXICILINA- AC CLAVULÁNICO	J01CR02	500- 125/8	7.19-AMX 2.4- ACL(126)	14.05-AMX 0.40ACL(94)(126) (132)	1 AMX 0.5 ACL	0.50-AMX 6 -ACL	1405-AMX 80-ACL	S/D
TETRACICLINA	J01AA07	250/6 Varias dosis 4 días.	1-2 (95)	46-13.3 (95)(133)	0.5	0.15-0,22	920-2660	100(133)
CLINDAMICINA	J01FF01	300/6	1-9 (94)(95)	1-2 (94)(95)	0.5	9/2-4.5	200-400	100(134)

Aclaraciones. ^aATC CODE: código del sistema de clasificación de sustancias químicas terapéuticas anatómicas (ATC). (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health). ^b C_{CFG}: concentración máxima en el surco o bolsa periodontal obtenida mediante la administración sistémica(89). ^c CIM₉₀: concentración del antimicrobiano que inhibe el 90 % de los aislamientos ensayados(89). ^d Actividad antimicrobiana: expresada como porcentaje de la relación C_{CFG}/CIM₉₀ para cada antibiótico para *Porphyromonas gingivalis*. Los antibióticos efectivos son aquellos que igualan o superan el 100% (89) ^eT supra CIM %: intervalo de tiempo en el que la concentración en el sitio supera la CIM de la bacteria, expresado como porcentaje del intervalo de dosificación, se considera que un tratamiento es eficaz cuando dicho valor es mayor a 40% para las penicilinas y es mayor al 50% para el resto de los antibióticos(89). ^f AMX: amoxicilina ^g ACL: ácido clavulánico.

Tabla 31- Actividad antimicrobiana de antibióticos de acción concentración dependiente sobre las cepas de *Porphyromonas gingivalis* aisladas de casos de periodontitis

ANTIBIÓTICO	ATC ^a	DOSIS mg	C _{Plasma} mg.L-1	C _{CFG} ^b Máxima mg.L-1	CIM _{90c} mg.L-1	C _{Plasma} /C _{CFG}	Actividad antimicrobiana ^d (C _{CFG} /CIM ₉₀)100
METRONIDAZOL	J01XD01	250/8/5días	14.3(90)(133)	13.7(94)(95)	1	1.04	1370
MOXIFLOXACINA ^e	J01MA14	400/24 Única dosis	3.2 (97)	3.6	0.25	0.89	1400
CIPROFLOXACINA ^g	J01MA02	500 una dosis	1.74(105)	3.72(105)	2	0.47	186

Aclaraciones: ^a- ATC: código del sistema de clasificación de sustancias químicas terapéutica anatómica. ^b- C_{CFG}: Concentración máxima en el surco o bolsa periodontal obtenida mediante administración sistémica (94), ^c- CIM₉₀: concentración del antimicrobiano que inhibe el 90% de los aislamientos ensayados, ^d- Actividad antimicrobiana expresada como porcentaje del cociente entre la concentración en el fluido gingival sobre la CIM90 expresada en porcentaje de la relación C_{CFG}/CIM₉₀ para cada antibiótico para *Porphyromonas gingivalis*, los antibióticos efectivos son aquellos que igualan o superan el 100% (135), ^e- en lugar de CCFG se toma la concentración en saliva. ^f- ND: no determinado. ^g Ciprofloxacina 500mg/12 horas durante 5 días.

5- Discusión.

Los resultados obtenidos no rechazan la hipótesis planteada, el periodontopatógeno *Porphyromonas gingivalis* evidencia *in vitro* su variabilidad en la susceptibilidad a los antibióticos que se utilizan habitualmente como coadyuvantes del tratamiento local de la enfermedad periodontal, así como en su prevalencia en la periodontitis según la región geográfica.

El estudio aporta información original sobre algunos aspectos de la población y del microorganismo para nuestro país.

La prevalencia de *Porphyromonas gingivalis* determinada en este estudio por el método de cultivo fue el 41% de la población con periodontitis, parecida a la de Colombia y Brasil obtenidas por la misma metodología (42). Otro estudio obtuvo una prevalencia de 88% en pacientes uruguayos con periodontitis crónica por método de amplificación de ADN (33). El análisis de la microbiota subgingival empleado en este caso puede sobreestimar las cifras de pacientes con recuento alto. El método por cultivo tiene sensibilidad menor que los métodos por amplificación de ADN, sin embargo, un método por cultivo correlaciona mejor con una alta cantidad del microorganismo en el sitio muestreado condición que debe cumplir el periodontopatógeno según el primer postulado de Socransky(31).

La presencia de *Porphyromonas gingivalis* está relacionada con la edad y es más prevalente con el aumento de edad(16). En el estudio se observó un aumento hasta el rango de 51 a 60 años en el que se encontró el mayor número de aislamientos. Los individuos con enfermedad periodontal del estudio se repartieron por igual entre mujeres y varones, así como los aislamientos de *Porphyromonas gingivalis*.

El hábito tabáquico ha disminuido en los últimos años en la población uruguaya, sin embargo, la población estudiada era fumadora en una proporción mayor a la obtenida de la 2da Encuesta de Salud de 2013(136). Este resultado sugiere que fumar puede ser un factor de riesgo para periodontitis.

Herrera por su parte, no pudo relacionar el hábito de fumar con un incremento de destrucción periodontal en países con mayor frecuencia de fumadores como Chile y España(42).

Papapanou, ha descrito un riesgo de 2.82 (ODDS RATIO) de periodontitis avanzada para fumadores en relación con no fumadores con un IC de 95% (2.36 - 3.39) y ha observado que el cese del hábito tiene un retraso significativo en la progresión de pérdida de hueso comparado con el no cese en el paciente fumador(45).

Shiloah en 2000; observó que los patógenos periodontales incluyendo *Porphyromonas gingivalis* se detectaron con mayor frecuencia en fumadores, y según este estudio el tabaco representa un riesgo 18 veces mayor de albergar alguno de los periodontopatógenos(42).

En el estudio de Schipkova, el género *Porphyromonas* estuvo presente en el grupo de pacientes sanos y en el grupo de pacientes con periodontitis, pero su presencia fue significativamente mayor en los pacientes con la enfermedad. Sugieren que estos periodontopatógenos clásicos también están presentes en estado de salud periodontal lo que resalta la importancia del recuento para diferenciar periodontopatógenos que la microbiota comensal. Fumar alteraría también las relaciones interbacterianas normales, contribuyendo así a la colonización preferencial por ciertas especies(137).

En 2014 Ardila observó una asociación estadísticamente significativa entre niveles de cotinina ≥ 10 ng/ml y presencia de *Porphyromonas gingivalis* ($p < 0.05$). El mecanismo propuesto por Zeller para interpretar el daño ocasionado por la *Porphyromona* en los fumadores en el periodonto sería que la nicotina aumentaría la infectividad de este microorganismo, aumentando los efectos de las toxinas. La *Porphyromonas* podría desarrollar mecanismos para responder a los cambios del medioambiente y la cotinina tendría la capacidad de alterar 23 proteínas del proteoma de *Porphyromonas*(138).

Con respecto a la selección de patógenos periodontales y el cese del hábito tabáquico, Delima observó que el cese lleva a la reducción en la cantidad de algunos periodontopatógenos(139). Sin embargo en otro estudio no encontró diferencias en la prevalencia de *Porphyromonas gingivales* en pacientes con periodontitis que fuman o no(140).

El perfil microbiológico de los fumadores con periodontitis podría ser diferente al de los no fumadores. Varios autores observaron mayores diferencias en la cantidad que en la prevalencia de las especies bacterianas, considerando que se enriquece preferencialmente una comunidad microbiana autóctona para los patógenos, mientras se agota la de los comensales compatibles con la salud. Zambón(141) en 1996, en pacientes con periodontitis de 25 a 74 años en Estados Unidos, encontró que la proporción de pacientes que tenían *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, y *Tannerella Forsythia* es mayor en fumadores que en no fumadores. Sin embargo, al igual que Delima observó que *Porphyromonas gingivalis* no mostró aumento significativo en fumadores(141).

En este estudio no pudimos relacionar un mayor riesgo de cantidad de *Porphyromonas gingivalis* con el hábito tabáquico. Solo el 33% de los aislamientos se obtuvo de fumadores.

Tabla 32- Cambios en la microbiota subgingival de fumadores con periodontitis respecto a no fumadores con periodontitis

Especies bacterianas cultivables	Grupo Socransky	Evidencia de periodonto-patogenicidad.	Cantidad
<i>Parvimonas</i>	s/d	s/d	aumenta
<i>Fusobacterium</i>	naranja	Moderada	aumenta
<i>Bacteroides</i>	rojo	muy fuerte	aumenta
<i>Porphyromonas</i>	rojo	muy fuerte	Sin aumento significativo (141)
<i>Campylobacter</i>	verde	moderada	
<i>Treponema</i>	rojo	Fuerte	aumenta
<i>Veillonella</i>	púrpura	Fuerte	disminuye
<i>Neisseria</i>	s/d	s/d	disminuye
<i>Streptococcus</i>	amarillo	moderada	disminuye

Modificada de
(139)(141)(142)(143) (102) (137)

No se han encontrado diferencias en la prevalencia de *Porphyromonas gingivales* en pacientes con periodontitis que fuman o no(140). Se han encontrado diferencias en la flora subgingival de fumadores y no fumadores. Zambón(141) en 1996, en pacientes con periodontitis de 25 a 74 años en Estados Unidos, encontró que la proporción de pacientes que tenían *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, y *Tannerella Forsythia* es mayor en fumadores que en no fumadores. Sin embargo, *Porphyromonas gingivalis* no mostró aumento significativo en fumadores(141).

Shiloah en 2000; observó que los patógenos periodontales incluyendo *Porphyromonas gingivalis* se detectaron con mayor frecuencia en fumadores, y según este estudio el tabaco representa un riesgo 18 veces mayor de albergar alguno de los periodontopatógenos(42).

El estudio de Delima 2010 no muestra cambios en prevalencia de *Porphyromonas gingivalis* después del cese del hábito tabáquico(139).

Se sugiere que la *Porphyromonas gingivalis* es más versátil en su metabolismo que otros anaerobios estrictos como *Porphyromonas endodontalis*. En el estudio de Shchipkova 2010(137), más allá del distinto perfil microbiano de la periodontitis entre fumadores y no fumadores se vieron diferencias significativas en la prevalencia y abundancia de patógenos y no patógenos compatibles. Observaron en fumadores una co- asociación positiva entre *Parviromonas* y *Streptococcus* en cada individuo, y una co- asociación negativa entre *Parvimonas*, *Synergistes* y *Porphyromonas*(137).

Se observaron varios patrones opuestos de co-colonización bacteriana en fumadores y no fumadores. La más robusta de estas asociaciones fue entre *Streptococci* y *Parviromonas*, dos géneros abundantes tanto en fumadores como en los que nunca fumaron. Los fumadores con altos niveles de estreptococos también exhibieron altos niveles de *Parviromonas*, en contraste con los no fumadores. Fumar alteraría las relaciones interbacterianas normales, contribuyendo así a la colonización preferencial por ciertas especies(137).

El género *Porphyromonas* estuvo presente en el grupo de pacientes sanos y en el grupo de pacientes con periodontitis, pero su presencia fue significativamente mayor en los pacientes con la enfermedad. Por lo que deducen que estos periodontopatógenos clásicos también están presentes en estado de salud periodontal(137).

En 2014 Ardila en un estudio de corte transversal en 108 sujetos mayores de 35 años con periodontitis crónica aisló por RCP *Porphyromonas gingivalis* en el 59.3% de los pacientes y encontró niveles de cotinina (principal metabolito de la nicotina) >10ng/ml en el 23.1% de los pacientes. Observó una asociación estadísticamente significativa entre niveles de cotinina ≥ 10 ng/ml y presencia de *Porphyromonas gingivalis* ($p < 0.05$). El mecanismo propuesto por Zeller para interpretar el daño ocasionado por la *Porphyromona* en los fumadores en el periodonto sería que la nicotina aumentaría la infectividad de este microorganismo, aumentando los efectos de las toxinas. La *Porphyromonas* podría desarrollar mecanismos para responder a los cambios del medioambiente y la cotinina tendría la capacidad de alterar 23 proteínas del proteoma de *Porphyromonas*(138).

En este estudio no pudimos relacionar un mayor riesgo de cantidad de *Porphyromonas gingivalis* con el hábito tabáquico. Solo el 33% de los aislamientos se obtuvo de fumadores.

En la literatura consultada no se encontraron estudios basados en la evidencia que establezcan relación entre el hábito de tomar café, te y mate y presencia de *Porphyromonas gingivalis*. Si, se encontraron estudios que relacionan café a la enfermedad periodontal y te verde, a los que se le atribuyen propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas y antioxidantes.

En los individuos que tomaban mate y te, mate y café, mate, te y café y además fumaban no se obtuvieron aislamientos.

El hecho de portar prótesis habla de una preocupación por el cuidado de la boca, más allá del estado de la prótesis que puede estar condicionado a factores ajenos a la voluntad y a los hábitos de higiene del portador. La presencia de prótesis puede influir en forma positiva si esta se encuentra en condiciones, de lo contrario puede constituir un factor de riesgo para la enfermedad periodontal y presencia de *Porphyromonas gingivalis* a pesar de lo cual en el estudio no se observaron diferencias significativas en cuanto a portar prótesis o no y presentar aislamientos.

La población estudiada conocía hábitos de higiene bucal, todos utilizaron dentífrico. Sin embargo, pudieron observarse otros factores de riesgo determinantes para el inicio y desarrollo de la periodontitis.

6 de los pacientes (35% de la población medicada y 20% de la población) declararon estar medicados con estatinas. No pudo establecerse en este estudio ninguna relación con el consumo de atorvastatina.

Existen pocos estudios que relacionen la microbiota oral y la diabetes. Pero se sugiere que la diabetes prolonga la respuesta inflamatoria a *Porphyromonas gingivalis* con aumento de producción del TNF alfa (Naguib 2004) (138). En un estudio realizado en hispanoamericanos con diabetes tipo 2 en 2008 se vio que los mismos patógenos se presentaban en periodontitis con o sin diabetes, pero en los pacientes diabéticos se vio mayor frecuencia de *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Campylobacter spp* (23) (21)(42)(100) (144).

Las diabetes tipo 1 y tipo 2 están asociadas con niveles altos de marcadores sistémicos de la inflamación. Esto concuerda con datos epidemiológicos que afirman que la susceptibilidad a la periodontitis aumenta en el paciente diabético y que está expuesto 3 veces más a la pérdida de inserción y de hueso alveolar que el no diabético. En 30 pacientes periodontales, con diabetes tipo 2 después del raspado y alisado radicular subgingival vio que la frecuencia de *Porphyromonas* disminuyó. *Porphyromonas gingivalis* fue detectada con más frecuencia en pacientes con niveles altos de HbA1c. A su vez, los niveles de glicemia en diabéticos pueden verse afectados por la presencia de *Porphyromonas gingivalis*(142).

En 2018 Aoyana(145) publica los resultados de un estudio clínico en hombres de 66 a 80 años con diabetes (2012 a 2015) en 112 pacientes y observó que *Porphyromonas gingivalis* aumentó en el grupo de diabetes sin control. Los niveles de *Porphyromonas gingivalis* aumentaban en pacientes con periodontitis con diabetes comparados con los diabéticos bien controlados(145).

El 100% de los diabéticos presentaron aislamientos de *Porphyromonas gingivalis*, y no declararon ser fumadores. La proporción de diabéticos del estudio fue mayor a la de la población general, aunque el número de la muestra solo permite demostrar una alta concentración de *Porphyromonas gingivalis*.

Con respecto a la profundidad al sondaje, varios estudios(33)(146) sugieren que *Porphyromonas gingivalis* habita las bolsas más profundas, lo que concuerda con nuestros resultados.

Las pruebas de sensibilidad en bacterias anaerobias están indicadas para monitoreo local y regional de patrones de resistencia, conocer la resistencia de un microorganismo en particular, o para confirmar un tratamiento racional (147).

En los antibióticos tiempo dependiente, en el estudio la amoxicilina, amoxicilina- ácido clavulánico, clindamicina y tetraciclina, deben mantenerse concentraciones ligeramente superiores a la CIM durante el mayor tiempo posible. Ese tiempo durante el cual la concentración del antibiótico en sangre es superior a la CIM ($\%T > CIM$) es cuando el antibiótico es eficaz y el efecto máximo se produce cuando ese porcentaje es del 60 a 70%. Se considera tratamiento eficaz cuando dicho valor es mayor a 40% para penicilinas y mayor al 50% para el resto de los antibióticos tiempo dependiente ensayados. Para establecer la actividad antimicrobiana, expresada como porcentaje de la relación C_{CFG}/CIM , sobre las cepas de *Porphyromonas gingivalis* aisladas se consideró antibiótico efectivo a los que igualan o superan el 100%(89).

La concentración alcanzada de ácido clavulánico presente en el fluido gingival a dosis terapéuticas usuales descritas en la literatura es menor a la requerida para inhibir la bacteria *in vitro*. La amoxicilina en cambio, alcanza concentraciones en el fluido crevicular superiores a la concentración en plasma(148).

Al relacionar la CIM_{90} de la asociación amoxicilina - ácido clavulánico obtenida para los aislamientos de *Porphyromonas gingivalis*, con las concentraciones en el fluido gingival descritas en la literatura consultada para dicha asociación, se observa que estas últimas no alcanzan la mínima necesaria para la erradicación del periodontopatógeno resultando para el ácido clavulánico en una actividad del 80%.

En este estudio, *Porphyromonas gingivalis* fue sensible (por comparación con las concentraciones en sangre) *in vitro* a la asociación amoxicilina – clavulánico, lo que coincide con estudios realizados desde 2005 a 2011 en América del Sur.

El 100% de los aislamientos de *Porphyromonas gingivalis* obtenidos, fueron sensibles *in vitro* a la clindamicina y a la tetraciclina. Estudios realizados desde 1998 a 2010 en España, Brasil, Chile y Colombia, coinciden en que *Porphyromonas gingivalis* fue sensible a la tetraciclina y a la clindamicina.

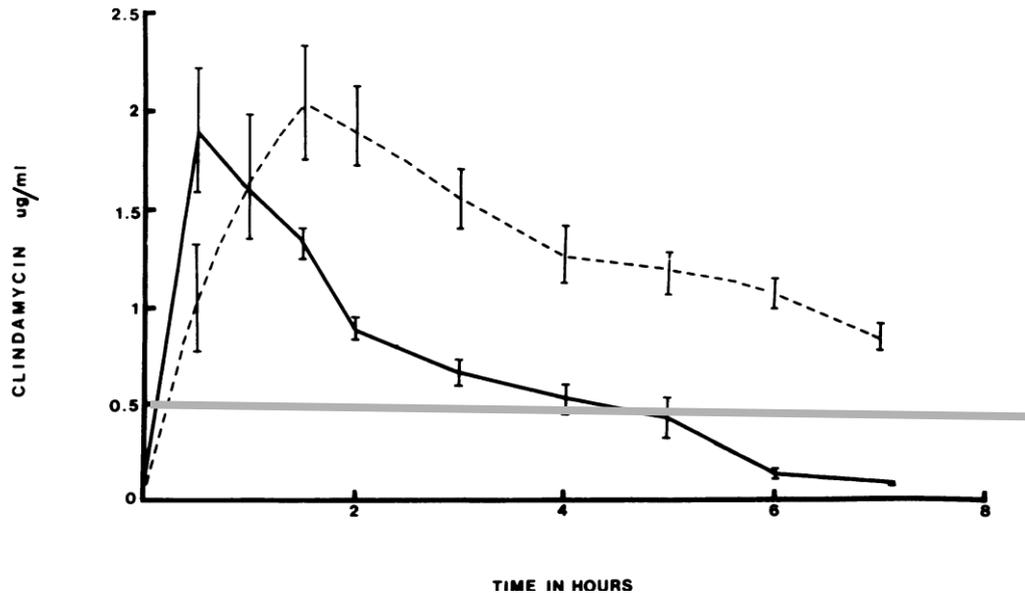


Figura 22. Estimación de la concentración en el fluido gingival con respecto a la concentración plasmática de la Clindamicina y del tiempo supra CIM
 Concentración en el fluido gingival (línea punteada) y plasmática (línea sólida), luego de la administración de 300 mg por vía oral y determinación del tiempo supra CIM. (Línea roja)

Modificada de Walker y col.(134).

Se muestra la media de ambas concentraciones de 12 muestras de fluido gingival y 3 muestras de sangre para cada período.

La clindamicina, según los estudios de Walker(134) y en contraste con los de Elkerbout(99), alcanza concentraciones más altas en fluido gingival que en plasma. Mantiene concentraciones por encima de la $CIM_{90}=0.5 \text{ mg.L}^{-1}$ en un 100%, tiempo supra CIM para la concentración plasmática y para la concentración en el fluido gingival.

La tetraciclina, según los estudios de Gordon(133) y en contraste con los de Sakkelari(98), alcanza concentraciones más altas en fluido gingival que en plasma. Mantiene concentraciones por encima de la $CIM_{90}=0.5 \text{ mg.L}^{-1}$ en un 83%, tiempo supra CIM para la concentración plasmática y para la concentración en el fluido gingival.

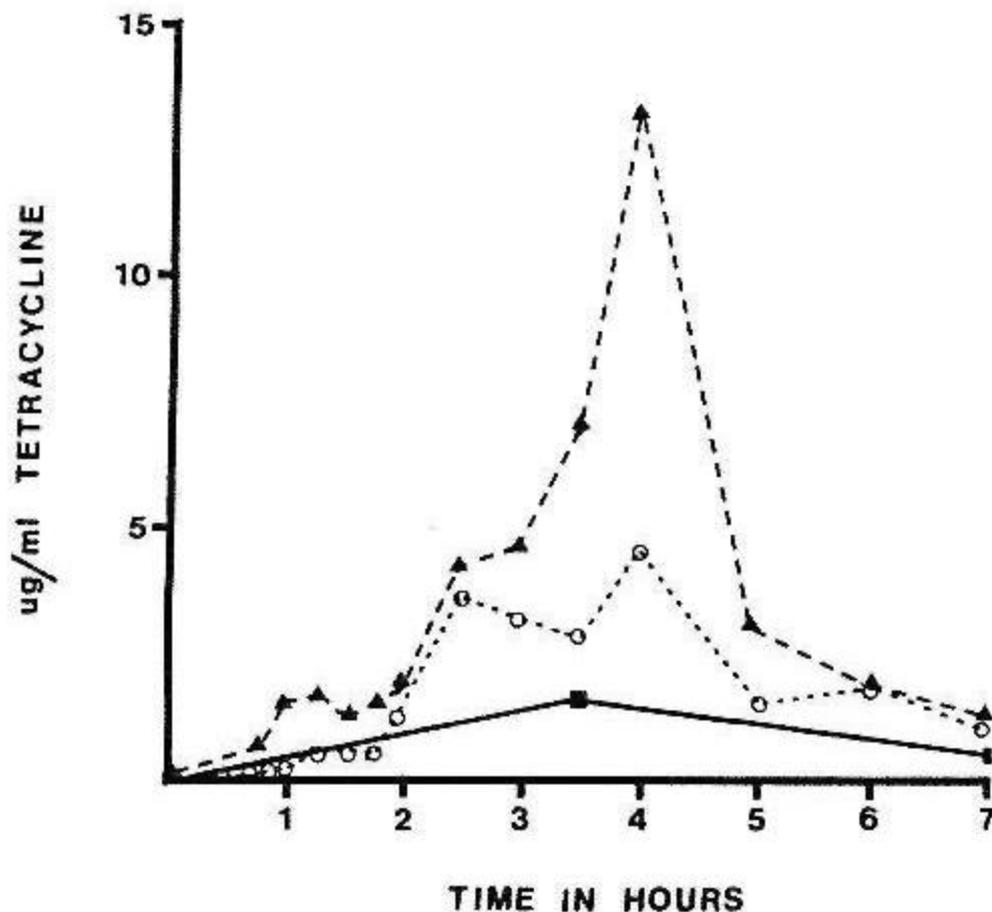


Figura 23. Comparación de niveles de tetraciclina en fluido gingival
 La concentración en el fluido gingival fue más alta que en sangre, determinada a las 3.5 y 7 horas.

(Máximo en triángulo y mínimo en círculo) y en sangre (cuadrado).

Modificada de Gordon y col.(133).

Para la comparación de la actividad antimicrobiana se consideraron la dosis terapéuticas del antibiótico administrado en forma sistémica por la vía oral, la concentración plasmática y la concentración en el fluido gingival obtenida por diferentes autores con esas dosis.

En todos los casos la relación CCFG/CIM se estableció considerando la CIM90 obtenida en el estudio para los aislamientos de *Porphyromonas gingivalis*.

La discrepancia entre un resultado de sensibilidad *in vitro* y una falla de tratamiento *in vivo* en el paciente podría ser explicado ya sea porque: el agente antimicrobiano no puede alcanzar la profundidad del *biofilm* maduro o, por lo que la concentración inhibitoria adecuada nunca alcanzaría las micro colonias bacterianas localizadas en la matriz del *biofilm*.

Otros proponen que las bacterias susceptibles podrían estar protegidas del efecto de un antibiótico por otras bacterias resistentes o sus productos como las betalactamasas. En las bolsas periodontales se han detectado altos niveles de betalactamasas y bajas concentraciones de ácido clavulánico. Esto más la resistencia innata del *biofilm* subgingival podría explicar la pérdida de eficacia observada con la amoxicilina aún con

ácido clavulánico. Este incremento del nivel de la enzima es probablemente suficiente para proteger de la penicilina a los microorganismos productores como a los que no la producen. Sin embargo, la mayoría de los mecanismos de resistencia no comprometerían enzimas inactivantes sino determinantes genéticos que afectan la capacidad del antibiótico para entrar a la célula bacteriana(149).

Tabla 33- Dosis, riesgo, interacciones, beneficio terapéutico, actividad antimicrobiana y costo de los antibióticos eficaces contra *Porphyromonas gingivalis*

ANTIBIÓTICO	DOSIS ORAL Y POR 7 DÍAS	POTENCIAL RIESGO	INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	BENEFICIO TERAPÉUTICO EN ENFERMEDAD PERIODONTAL ASOCIADO AL TRATAMIENTO MECÁNICO LOCAL.	ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA O ERRADICACIÓN BACTERIANA	COSTO EN \$ /UI DEL TRATAMIENTO PARA 7 DÍAS (Información mercado local). ^a
		RAM FRECUENTES: AFECTAN 1 DE CADA 10 A 1 DE CADA 100 INDIVIDUOS. (150)	(150)			
METRONIDAZOL	500 mg c/8 horas	SNC (18%): Convulsiones, cefaleas, vértigo, insomnio, alucinaciones. Neuropatía periférica. Trastornos gastrointestinales (10%): glositis, sabor metálico. leuco y trombocitopenia reversible, candidiasis (3%), reacción disulfirámica con ingesta de alcohol. (94)	Anticoagulantes orales, fenobarbital, fenitoína, cimetidina, litio. (94)	Aumento de inserción y disminución de profundidad de bolsa (88)	EXCELENTE > 1000	850 /1 99.53
CLINDAMICINA	300 mg c/6 horas	Frecuencia no definida. Colitis seudomembranosa, rash cutáneo, elevación de transaminasas hepáticas, granulo y trombocitopenia, eosinofilia, trastornos gastrointestinales.	Bloqueantes neuromusculares, ciprofloxacina.	Aumento de inserción y disminución de profundidad de bolsa (88)	MEDIA ≤500	1250 / 293.42
TETRACICLINA	250 mg c/6 horas * NO EXISTE PRESENTACIÓN, SI DE 500 mg en Uruguay.	Frecuencia no definida. Intolerancia digestiva, diarrea, fotosensibilidad. Hipertensión endocraneana, anemia, miastenia. Acúmulo en tejido óseo y dentario.	Betalactámicos, antagonistas H2, anticonceptivos orales, anticoagulantes orales, insulina y teofilina. Tiazidas, furosemide, digoxina.	Actividad anti- colagenasa, adsorción a cemento.	MEDIA ≤ 500	927 / 217.60
MOXIFLOXACINA	400 mg c/24 horas	2 a 10%: Gastrointestinales, mareos, cefaleas, alucinaciones, reacciones psicóticas, hipoglicemia. Hiperglicemia, hipersensibilidad, neuropatía periférica, fotosensibilidad, tendinitis o ruptura de tendones. Mialgias.	Con antiácidos salinos. Evitar uso con fármacos que prolonguen el intervalo QTC.	Aumento de inserción y disminución de profundidad de bolsa (88)	EXCELENTE >1000	1600 / 375.58

Aclaración^a Valores setiembre 2019(151)

La efectividad la expresamos en unidades naturales o clínicas relacionadas a la actividad terapéutica del fármaco, erradicación del periodontopatógeno y la seguridad como el mínimo daño al hospedador. Pueden considerarse variables como profundidad de bolsa,

nivel de inserción, sangrado al sondaje. En el caso de los antibióticos la medida de efectividad más utilizada es el porcentaje de casos que presentan cura clínica y o bacteriológica sobre el total de pacientes tratados. El enfoque farmacoeconómico contribuye con los criterios de selección racional para el tratamiento de las periodontitis, el caso de tratamientos individuales y cuando se deban tomar decisiones que van a influir repetidamente en el tiempo, como la elaboración de guías terapéuticas. En el análisis costo - efectividad se parte del supuesto que los tratamientos tendrán diferentes efectos y costos, por lo que comparamos Costo \$/ Efectividad- Seguridad(152).

6- Conclusiones

En el 41 % de los pacientes de la muestra, integrada por pacientes de los departamentos de Montevideo y Canelones, con periodontitis, se realizaron aislamientos de *Porphyromonas gingivalis*. La mayor frecuencia estuvo en el rango de 41 a 60 años.

Los fumadores fueron el 48% de la población estudiada, y hubo mayor porcentaje de varones fumadores en la muestra. Sin embargo, solo el 33% de los aislamientos de *Porphyromonas gingivalis* se obtuvieron de fumadores.

El 79% de la población consume mate.

La presencia de dientes disminuyó con la edad, y se vio más tempranamente en los varones con respecto a las mujeres. De todos pacientes que tuvieron el menor número de dientes por rango se obtuvieron aislamientos de *Porphyromonas gingivalis*. En los portadores de prótesis con bolsas menores a 6 mm no se realizaron aislamientos. El 21% de la población portaba prótesis a partir de los 41 años y se observó mayor porcentaje de mujeres con prótesis que de varones.

Los 4 pacientes que usaban colutorios antisépticos no presentaron aislamientos. Según la tendencia los individuos que tomaban más de 2 medicamentos tendrían una mayor probabilidad de presentar *Porphyromona gingivalis*.

La población medicada en polifarmacia fue el 29 % (el % 17 de la población estudiada) según los criterios de la OMS.

Se observa que en el 5% de la población medicada, en polifarmacia mayor. Estando descrito que la polifarmacia mayor implica un mayor riesgo de sufrir interacciones medicamentosas graves.

Según la tendencia los individuos que tomaban más de 2 medicamentos tendrían una mayor probabilidad de presentar *Porphyromona gingivalis*.

El 10.34% de la población estudiada es diabética y todos los individuos presentaron aislamientos de *Porphyromonas gingivalis*.

Las bolsas periodontales más profundas se encontraron en el rango de 51 a 60 años no existiendo diferencias por sexo. Todos los pacientes con bolsas iguales o superiores a 8 mm presentaron aislamientos de *Porphyromonas gingivalis*.

A partir de bolsas periodontales iguales o mayores a 7 mm no hubo portadores de prótesis.

Todos los aislamientos de *Porphyromonas gingivalis* fueron elaboradores de betalactamasas y resistentes a la amoxicilina.

El comportamiento de las *Porphyromonas gingivlis* aisladas frente a la amoxicilina puede atribuirse la resistencia a la amoxicilina a la producción de betalactamasas detectada y a que la combinación amoxicilina - clavulánico da sensible *in vitro*. Se revierte la resistencia con la combinación al ácido clavulánico. Sin embargo no es de esperar que la concentración alcanzada de ácido clavulánico en el fluido gingival con las dosis terapéuticas usuales pueda revertir la resistencia a la amoxicilina en el fluido gingival e inhibir la bacteria *in vitro*.

Los aislamientos de *Porphyromonas gingivalis* investigados en las muestras uruguayas fueron sensibles *in vitro* a la amoxicilina con clavulanato, metronidazol, clindamicina, moxifloxacina y tetraciclina.

El metronidazol tiene la mayor actividad antimicrobiana para los aislamientos estudiados, seguido de clindamicina, moxifloxacina y tetraciclina teniendo en cuenta la eficacia y la seguridad.

Se analizaron 29 observaciones y se estimaron modelos probabilísticos y logísticos para establecer la incidencia de cada variable en la probabilidad de tener aislamientos de *Porphyromonas gingivalis*.

Todas las asociaciones demuestran tendencia, ya que la muestra fue un número reducido de pacientes.

Las variables estudiadas no mostraron una asociación significativa con la presencia de *Porphyromonas gingivalis* sin embargo, mostraron una tendencia a mayor presencia el aumento de edad, diabetes, mayor profundidad de bolsa periodontal y polifarmacia. Mostraron una tendencia de menor presencia de pag negativa al consumo de mate en fumadores y una tendencia a menor presencia de *Porphyromonas gingivalis* el uso de colutorios y el hecho de fumar y tomar mate.

7- Perspectivas.

7.1- Investigaciones futuras.

Loa 12 aislamientos de *Porphyromonas gingivalis* se conservan congelados a -70°C, esto permitirá realizar nuevos estudios de sensibilidad ya sea con nuevos antibióticos o en bacterias en *biofilm*.

Sería deseable generar un estudio de al menos 200 muestras para determinar el grado de incidencia de las variables en la presencia de *Porphyromonas gingivalis* así como para estudiar en una muestra mayor la sensibilidad del periodontopatógeno a la asociación amoxicilina – clavulánico de uso extendido en el tratamiento de las infecciones odontogénicas.

El abordaje del tratamiento de la enfermedad periodontal está cambiando, se hace más énfasis en el control y la prevención. La emergencia de resistencia impone un uso racional de antibióticos en el que se determine la eficacia y seguridad. Para revertir la disbiosis el estudio de la sensibilidad de las bacterias en el *biofilm* es fundamental, y habría que establecer regímenes terapéuticos y posologías adecuadas para cada región geográfica.

El enfoque terapéutico antimicrobiano dirigido a la sucesión autogénica presupone el control de patógenos sin cambios deletéreos en el ecosistema. Una alternativa prometedora en el control y prevención de la periodontitis son los agentes que modulan el microbioma y pueden actuar sobre la sucesión autogénica y alogénica como los probióticos. Varios estudios han informado que la inhibición del ácido láctico de las bacterias orales sugiere un papel prometedor en la lucha contra las enfermedades periodontales. Son contrapartes de antibióticos y, por lo tanto, no desarrollan resistencia. Establecer salud periodontal es imprescindible para lograr salud sistémica y los probióticos serían una alternativa terapéutica relativamente segura.

8- Referencias.

1. Herrera D, Meyle J, Renvert S, Jin L. White Paper on Prevention and Management of Periodontal Diseases for Oral Health and General Health FDI Global Periodontal Health Project Task Team [Internet]. 2018. Available from: www.fdiworlddental.org
2. Ramesh M, Arun R, Priyadharshini I. Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research [Vol. 6|Issue 7]. J Adv Med Dent Scie Res [Internet]. 2018;6(7):129–33. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/326697964>
3. Escudero Castaño, N, Perea García M, Bascones Martínez A. Revisión de la periodontitis crónica: Evolución y su aplicación clínica. Av periodo Implant [Internet]. 2008;20(1):27–37. Available from: <http://scielo.isciii.es/pdf/peri/v20n1/original2.pdf>
4. Gulabivala K N y_L. Tooth organogenesis, morphology and physiology [Internet]. 4th ed. Mostby, editor. Available from: www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702031557000011
5. Gómez de Ferraris CM. histología y embriología buco dental [Internet]. Available from: <https://www.propdental.es/periodontitis/periodonto/periodonto>
6. Díaz Zúñiga J, Yáñez Figueroa J, Melgar Rodríguez S, Álvarez Rivas C, Rojas Lagos C, Vernal Astudillo R. Virulencia y variabilidad de Porphyromonas gingivalis y Aggregatibacter actinomycetemcomitans y su asociación a la periodontitis. Rev Clínica Periodoncia, Implantol y Rehabil Oral. 2012;5(1):40–5.
7. Andrade E, Lorenzo S, Álvarez L, Fabruccini A, García MV, Mayol M, et al. Epidemiología de las Enfermedades Periodontales en el Uruguay. Pasado y presente Epidemiology of Periodontal Diseases in Uruguay. Past and present. Odontoestomatol [Internet]. 2017;XIX(30):14–28. Available from: doi: 10.22592/o2017n30a3
8. Alkhatib OA, Saati SMF, Alkhatib MO, Alkhatib DO. Periodontal Diseases Between Previous and New Concepts. Oral Heal Dent Sci. 2019;
9. Caton G, Armitage G, Kornman S, Mealey L, Tonetti S. A new classification scheme for periodontal and per implant diseases and conditions. Introduction and key changes from the 1999 classification. J Periodontol [Internet]. 2018;89(S1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0157>.
10. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Periodontol. 2018;89(December 2017):S173–82.
11. Sociedad Argentina de Periodontología. ENFERMEDADES Y ALTERACIONES PERIODONTALES Y PERIIMPLANTARES Resumen y traducción de los documentos de Consenso. 2017;1–19.
12. Lindmeier C. Clasificación internacional de Enfermedades OMS [Internet]. 2018. Available from: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
13. Alpiste Illueca FM, Vera PB, De Grado Cabanilles P, Fernandez VF, José F, Loscos G, et al. Regeneración periodontal en la practica clínica. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006;11:382–92.

14. Botero JE, Bedoya E. Determinantes del Diagnóstico Periodontal. *Rev Clínica Periodoncia, Implantol y Rehabil Oral*. 2010;3(2):94–9.
15. Susana L, Ramon Á, Silvana B, Marco P. Primer Relevamiento Nacional de Salud Bucal en población joven y adulta uruguaya Aspectos metodológicos. *Odontoestomatol* . 2013;XXXV.
16. Marcenes W, Kassebaum NJ, Bernabé E, Flaxman A, Naghavi M, Lopez A, et al. Global burden of oral conditions in 1990-2010: A systematic analysis. *J Dent Res*. 2013;1–6.
17. United Nations Department of Economic and Social Affairs Population. [Internet]. 2019. Available from: https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_PressRelease_Es.pdf
18. Kassebaum NJ, Smith AGC, Bernabé E, Fleming TD, Reynolds AE, Vos T, et al. Global, Regional, and National Prevalence, Incidence, and Disability-Adjusted Life Years for Oral Conditions for 195 Countries, 1990-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors. *J Dent Res*. 2017 Apr 1;96(4):380–7.
19. Lorenzo SM, Alvarez R, Andrade E, Piccardo V, Francia A, Massa F, et al. Periodontal conditions and associated factors among adults and the elderly: findings from the first National Oral Health Survey in Uruguay. *Cad Saude Publica*. 2015;31(11):2425–36.
20. Rossy B, Salaberry R. Tratamiento Interdisciplinario de Periodontitis Agresiva Localizada: Reporte de un Caso Interdisciplinary Treatment of Localized Aggressive Periodontitis: A Case Report. *Rev Clin Periodoncia Implant Rehabil Oral* . 2010;3(2):90–3.
21. Moreno Correa S, Contreras Rengifo A. Mecanismos moleculares implicados en la destrucción ósea en la periodontitis: Revisión de la literatura. *Rev clínica periodoncia, Implantol y Rehabil oral*. 2013;6(3):142–7.
22. Ardila Medina C, Lafaurie Villamil G. Asociación entre *Porphyromonas* gingivales y proteína C reactiva en enfermedades sistémicas inflamatorias. *Av Periodoncia*. 2010;22(1):45–53.
23. Ebersole JL, Holt SC, Hansard R, Novak MJ. Microbiologic and Immunologic Characteristics of Periodontal Disease in Hispanic Americans With Type 2 Diabetes. *J Periodontol* [Internet]. 2008; Available from: <https://doi.org/10.1902/jop.2008.070455>
24. Xuesong H, Xuedong Z, Wenyan S. Oral Microbiology: Past, Present and Future. *int j oral sci*. 2009;1(2):47–58.
25. Keerthana R, Jeevanandan G. Recent developments in dental plaque. *Drug Invent Today*. 2018;10(Special Issue 1):2769–72.
26. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25(2):134–44.
27. Badanian A, Bueno L, Papone V. Análisis bacteriano comparativo de cuadros de Periodontitis Crónica y Agresiva en una población muestra de Uruguay. *Odontoestomatología*. 2019;21(33):5–13.
28. Socransky, Sigmund S., Haffajee A. Periodontal microbial ecology.: EBSCOhost.

- Periodontol 2000 [Internet]. 2005;38:135–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.01.183><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10807122><http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=13&sid=4e9d6e26-ad3c-4901-ab7f-0605aacdc433%40sessionmgr102&hid=115><http://dx.doi.org/10.1016/j.adaj.2017.01.183>
29. Bueno Rossy L. PUESTA AL DIA: MICROBIOLOGIA PERIODONTAL. Fund Juan José Carraro [Internet]. 2004; Available from: <http://www.fundacioncarraro.org/revista-2007-n24-art6.php>
 30. Research S and TC of the AA of P. Position Paper: Systemic Antibiotics in Periodontics - - 2004 - Journal of Periodontology - Wiley On. J Periodontol. 2004;(1553–1565):1553-1565.
 31. Liñares J, Je M-H. Bases farmacomicrobiológicas del tratamiento antibiótico de las enfermedades periodontales y periimplatarias. Av periodo Implant. 2003;15(3):139–47.
 32. Farias Rodríguez F, Activo J, Ciencias D. ENFERMEDAD PERIODONTAL Y MICROORGANISMOS PERIODONTOPATÓGENOS. ODUS Científica, Rev la Fac Odontol [Internet]. 4(1). Available from: servicio.bc.uc.edu.ve/odontologia/revista/v4n1/4-1-2
 33. Papone V, Verlo C, Zaffaroni L. Detección y prevalencia de patógenos periodontales de una población con periodontitis crónica. Odontoestomatología. 2015;XVII(25).
 34. Bascones A, Caballero A. Actinobacillus Actinomycetemcomitans y Porphyromonas Gingivalis como principales patógenos periodontales. Av Periodoncia. 2000;12(2):69–75.
 35. Ardila Medina C. Asociación potencial entre enterobacterias presentes en periodontitis y enfermedades sistémicas. ta Odontológica Venez [Internet]. 2010;48(1):108–13. Available from: www.actaodontologica.com
 36. Wiebe C, Putnins E. The Periodontal Disease Classification System of the American Academy of Periodontology — An Update. J Can Dent Asoc . 2000;66(11):594–7.
 37. Badanian A, Ponce de León E, Rodríguez L, Bascuas T, Capó C, Batlle A, et al. Detección de patógenos periodontales de una población con Periodontitis Agresiva en Uruguay mediante metodología convencional y molecular. Odontoestomatología. 2018;20(32):68–77.
 38. Navarrete M, Silva A, Sanz M, Vernal R. Variabilidad de la Síntesis de RANKL por Linfocitos T frente a Distintos Serotipos Capsulares de Porphyromonas gingivalis. Rev Clínica Periodoncia, Implantol y Rehabil Oral. 2010;3:19–23.
 39. Marsh P, Martin M. Microbiología Oral. 5ta. AMOLCA, editor. 2011. 117–137 p.
 40. Gerits E, Verstraeten N, Michiels J. New approaches to combat Porphyromonas gingivalis biofilms. J Oral Microbiol [Internet]. 2017;9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/20002297.2017.1300366>
 41. Boutin S, Hagenfeld D, Zimmermann H, El Sayed N, Höpker T, Greiser HK, et al. Clustering of subgingival microbiota reveals microbial disease ecotypes associated with clinical stages of periodontitis in a cross-sectional study. Front Microbiol. 2017;8(340).

42. Herrera D, Contreras A, Gamonal J, Oteo A, Jaramillo A, Silva N, et al. Subgingival microbial profiles in chronic periodontitis patients from Chile, Colombia and Spain. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2008;35:106–13. Available from: doi:10.1111/j.1600-051X.2007.01170.x
43. Martín C, Medina A, Leticia D, Zuluaga B, Isabel D. Comparación de las características sociodemográficas , clínicas y microbiológicas de pacientes con periodontitis agresiva y crónica. 2014;18(5):532–44.
44. Ali RW, Velcescu C, Jivanescu MC, Lofthus B, Skaug N. Prevalence of 6 putative periodontal pathogens in subgingival plaque samples from Romanian adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol*. 1996;23(2):133–9.
45. Papapanou PN, Baelum V, Luan W-M, Madianos PN, Chen X, Fejerskov O, et al. Subgingival Microbiota in Adult Chinese: Prevalence and Relation to Periodontal Disease Progression. *J Periodontol*. 1997;68:651–66.
46. mapamundi online.
47. Carvajal P. Enfermedades periodontales como un problema de salud pública: el desafío del nivel primario de atención en salud. *Rev Clínica Periodoncia, Implantol y Rehabil Oral*. 2016;9(2):177–83.
48. Morales A, Bravo J, Baeza M, Werlinger F, Gamonal J. Las enfermedades periodontales como enfermedades crónicas no transmisibles: cambios en los paradigmas». *Rev Clínica Periodoncia, Implantol y Rehabil Oral*. 2016;9(2):203–7.
49. Bansal T, Pandey A, Deepa D, Asthana AK. C-reactive protein (CRP) and its association with periodontal disease: A brief review. *J Clin Diagnostic Res*. 2014;8(7).
50. Martínez Aguilar V, Carrillo Avila B, Guzmán Marín E. Proteína C reactiva como marcador inflamatorio en la enfermedad periodontal. *Nov Sci* [Internet]. 2017;9(2):51–64. Available from: 2007-0705-ns-9-19-00051
51. Kravitz MS, Shoenfeld Y. Autoimmunity to protective molecules: Is it the perpetuum mobile (vicious cycle) of autoimmune rheumatic diseases? *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(9):481–90.
52. Gomes-Filho IS, Freitas Coelho JM, da Cruz SS, Passos JS, Teixeira de Freitas CO, Aragão Farias NS, et al. Chronic Periodontitis and C-Reactive Protein Levels. *J Periodontol*. 2011;82(7):969–78.
53. López R, Baelum V, Hedegaard CJ, Bendtzen K. Serum Levels of C-Reactive Protein in Adolescents With Periodontitis. *J Periodontol*. 2011;82(4):543–9.
54. Hage FG, Szalai AJ. C-Reactive Protein Gene Polymorphisms, C-Reactive Protein Blood Levels, and Cardiovascular Disease Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(12):1115–22.
55. Stancel N, Chen CC, Ke LY, Chu CS, Lu J, Sawamura T, et al. Interplay between CRP, Atherogenic LDL, And LOX-1 and its potential role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chem*. 2016;62(2):320–7.
56. Thiele JR, Habersberger J, Braig D, Schmidt Y, Goerendt K, Maurer V, et al. Dissociation of pentameric to monomeric C-reactive protein localizes and aggravates inflammation: In vivo proof of a powerful proinflammatory mechanism and a new anti-inflammatory strategy. *Circulation*. 2014;130(1):35–50.

57. Graziani F, Cei S, Tonetti M, Paolantonio M, Serio R, Sammartino G, et al. Systemic inflammation following non-surgical and surgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 2010;37(9):848–54.
58. Saito T, Murakami M, Shimazaki Y, Oobayashi K, Matsumoto S, Koga T. Association Between Alveolar Bone Loss and Elevated Serum C-Reactive Protein in Japanese Men. *J Periodontol*. 2003;74(12):1741–6.
59. Persson GR, Pettersson T, Ohlsson O, Renvert S. High-sensitivity serum C-reactive protein levels in subjects with or without myocardial infarction or periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2005;32(3):219–24.
60. Ide M, McPartlin D, Coward PY, Crook M, Lumb P, Wilson RF. Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. *J Clin Periodontol*. 2003;30(4):334–40.
61. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340(6):448–54.
62. Reeves G. Abnormal laboratory results C-reactive protein. *J Clin Periodontol*. 2017;30(3):1–5.
63. Dye BA, Choudhary K, Shea S, Papapanou PN. Serum antibodies to periodontal pathogens and markers of systemic inflammation. *J Clin Periodontol*. 2005;32(12):1189–99.
64. Pitiphat W, Savetsilp W, Wara-Aswapati N. C-reactive protein associated with periodontitis in a Thai population. *J Clin Periodontol*. 2008;35(2):120–5.
65. Tüter G, Serdar M, Kurtiş B, Walker SG, Atak A, Toyman U, et al. Effects of Scaling and Root Planing and Subantimicrobial Dose Doxycycline on Gingival Crevicular Fluid Levels of Matrix Metalloproteinase-8, -13 and Serum Levels of HsCRP in Patients With Chronic Periodontitis. *J Periodontol*. 2010;81(8):1132–9.
66. Kumar S. The effect of periodontal treatment on C - reactive protein : A clinical study. 2013;4(2):379–82.
67. Ramamoorthy RD, Nallasamy V, Reddy R, Esther N, Maruthappan Y. Dental Science - Review Article A review of C-reactive protein : A diagnostic indicator in periodontal medicine. 2012;4(August):422–7.
68. Bhansali RS. Non-surgical periodontal therapy: An update on current evidence. *World J Stomatol*. 2014;3(4):38–51.
69. Girano J, Coz M, Caceres A, Peña C. Manejo quirúrgico de la periodontitis. Revisión bibliográfica resumen. *Kiru* [Internet]. 2015;12(2):82–6. Available from: http://www.usmp.edu.pe/odonto/servicio/2015/Kiru_12-2_v_p81-85.pdf
70. Ardila Medina C. Antiinflamatorios no esteroides como terapia adjunta al raspado y alisado radicular en periodontitis. *Av periodo Implant*. 2012;24(1):39–46.
71. Huang J, Cai X, Ou Y, Zhou Y, Wang Y. Resolution of inflammation in periodontitis: a review. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11(9):4283–95.
72. Stańdo M, Lewkowicz N. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids as an Adjunct to Non-Surgical Treatment of Periodontitis. *Eur J Lipid Sci Technol*. 2019;121(4):1–6.
73. Estanislau IMG, Terceiro IRC, Lisboa MRP, Teles PDB, Carvalho RDS, Martins RS, et al. Pleiotropic effects of statins on the treatment of chronic periodontitis - A

- systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(6):877–85.
74. Petit Catherine, Fareeha B, Bugueno IM, Schwinté P, Benkirane-Jessel N, Huck O. Contribution of statins towards periodontal treatment: A review. *Mediators Inflamm*. 2019;2019.
 75. Flemmig TF. Efficacy of systemically administered acetylsalicylic acid plus scaling on periodontal health and elastase- α 1-proteinase inhibitor in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol*. 1996;23(3 PART I):153–9.
 76. Ardila Medina CM. Resolvina E1 promueve resolución de la inflamación en enfermedad periodontal. *Av periodo Implant*. 2012;24(2):71–5.
 77. Gilligan Molly, Gartung A, Sulciner ML, Norris PC, Sukhatme VP, Bielenberg DR, et al. Aspirin-triggered proresolving mediators stimulate resolution in cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(13):6292–7.
 78. Hooper Lee, Al-Khudairy L, Abdelhamid AS, Rees K, Brainard JS, Brown TJ, et al. Omega-6 fats for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(7).
 79. Shanmugam Joshini, Priya VV, Gayathri R. Immunomodulatory effects of ω 3-fatty acids on the progression and treatment of periodontal disease. *Drug Invent Today*. 2018;10(9):1851–5.
 80. NHI. National Institutes of Health [Internet]. Office of dietary supplements. 2018. Available from: www.ods.od.nih.gov
 81. Naqvi AZ, Hospital MG, Hasturk H, Phillips RS. Docosahexaenoic Acid and Periodontitis in Adults : A Randomized Controlled Trial. 2014;(January 2018).
 82. Mouchrek J, De Araújo L, Silveira A. Effectiveness of Oral Antiseptics on Tooth Biofilm : A Study in vivo. *J Contemp Dent Pract [Internet]*. 2015;16(8):674–8. Available from: www.thejcdp.com
 83. da Costa LFNP, Amaral C da SF, Barbirato D da S, Leão ATT, Fogacci MF. Chlorhexidine mouthwash as an adjunct to mechanical therapy in chronic periodontitis: A meta-analysis. *J Am Dent Assoc [Internet]*. 2017;148(5):308–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.adaj.2017.01.021>
 84. Elkerbout TA, Slot DE, Van Loveren C, Van der Weijden GA. Will a chlorhexidine-fluoride mouthwash reduce plaque and gingivitis? *Int J Dent Hyg*. 2019;17(1):3–15.
 85. Van Winkelhoff AJ, Herrera D, Oteo A, Sanz M. Antimicrobial profiles of periodontal pathogens isolated from periodontitis patients in the Netherlands and Spain. *J Clin Periodontol*. 2005;32:893–8.
 86. Benza-Bedoya R, Pareja-Vasquez M. Diagnosis and Treatment of Aggressive Periodontitis. *Odontoestomatologia [Internet]*. 2017;19(30):18. Available from: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ode/v19n30/1688-9339-ode-19-30-00029.pdf>
 87. American Heart Association. Antibiotic Prophylaxis Prior to Dental Procedures [Internet]. ADA Science Institute. 2016. Available from: <http://www.ada.org/en/member-center/oral-health-topics/antibiotic-prophylaxis>
 88. Shetty A, Bhandary R, Thomas B. Highlights on role of antibiotics in periodontics. *Int J Dent Res [Internet]*. 2016;1(1):24–7. Available from: www.dentistryscience.com

89. Van Winkelhoff AJ, Rams TE, Slots J. Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Periodontol* 2000 [Internet]. 1996;10(1):45–78. Available from: www.mui.ac.ir
90. Feres M, Figueiredo LC, Soares GMS, Faveri M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontitis [Internet]. Vol. 67, *Periodontology* 2000. 2015. p. 131–86. Available from: [711/systemic-antihttp://\(www.eiroimplantadvisory.com/articles/2011](http://www.eiroimplantadvisory.com/articles/2011)
91. Matos Cruz R, Bascones Martínez A. Tratamiento periodontal quirúrgico: revisión. Conceptos. Consideraciones. Procedimientos. Técnicas. *Av Periodoncia*. 2011;23(3):155–70.
92. Blandino G, Milazzo I, Fazio D, Puglisi S, Pisano M, Speciale A, et al. Antimicrobial Susceptibility and β -Lactamase Production of Anaerobic and Aerobic Bacteria Isolated from Pus Specimens from Orofacial Infections. *J Chemother*. 2007;19(5):495–9.
93. Brunton L, Chaabner B KB, Goodman -Gillman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 12th. Hilll MG, editor. 2011.
94. Patil V, Mali R, Mali A. Systemic anti-microbial agents used in periodontal therapy. *J Indian Soc Periodontol*. 2013;17(2):162–8.
95. Elkerbout C, Slots J, Rams T. Antibiotics in periodontal therapy. *j Clin Periodontol*. 1990;17:479–93.
96. Flemmig TF, Petersilka G, Völp A, Gravemeier M, Zilly M, Mross D, et al. Efficacy and Safety of Adjunctive Local Moxifloxacin Delivery in the Treatment of Periodontitis. *J Periodontol*. 2011;82(1):96–105.
97. Ardila CM, López MA, Guzmán IC. High resistance against clindamycin, metronidazole and amoxicillin in *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* isolates of periodontal disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15(6):947–51.
98. Pajukanta R, Asikainen S, Jousimies-Somer H. beta-Lactamase production and in vitro antimicrobial susceptibility of *Porphyromonas gingivalis*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1993;6(3):241–4.
99. Andrés MT, Chung WO, Roberts MC, Fierro JF. Antimicrobial susceptibilities of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, and *Prevotella nigrescens* spp. isolated in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(11):3022–3.
100. Jaramillo Echeverri A, Betancourt Quiroz M, Mayorga-Fayad I. Antimicrobial profiles of subgingival bacteria from periodontitis patients in Colombia. *Rev Clin Periodoncia Implant Rehabil Oral* [Internet]. 2008;1(2). Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331028150003>
101. Japoni A, Vazin A, Noushadi S, Kiany F, Japoni S, Alborzi A. Antibacterial susceptibility patterns of *porphyromonas gingivalis* isolated from chronic periodontitis patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(7):1031–5.
102. Winkelhoff AJ van, Bosch-Tijhof CJ, Winkel EG, Reijden WA van der. Smoking Affects the Subgingival Microflora in Periodontitis. *J Periodontol*. 2001;72(5):666–71.
103. Jacinto RC, Gomes BPFA, Shah HN, Ferraz CC, Zaia AA, Souza-Filho FJ. Incidence and antimicrobial susceptibility of *Porphyromonas gingivalis* isolated from mixed endodontic infections. *Int Endod J*. 2006;39:62–70.

104. Kulik EM, Lenkeit K, Chenux S, Meyer J. Antimicrobial susceptibility of periodontopathogenic bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:1087–91.
105. Tözüm T, Yeldirim A ÇF, Tözüm TF, Yildirim A, Çağlayan F, Dinçel A, Bozkurt A. Serum and gingival crevicular fluid levels of ciprofloxacin in patients with periodontitis. *J Am Dent Assoc [Internet].* 2004;135(12):1728–32. Available from: <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2004.0127>
106. Gamboa F, Acosta A, García D-A, Velosa² J, Araya N, Ledergerber R. Occurrence of *Porphyromonas gingivitis* and its antibacterial susceptibility to metronidazole and tetracycline in patients with chronic periodontitis. *Acta Odontológica Latinoam .* 2014;27(3):137–44.
107. Bahar H, Torun MM, Demirci M, Kocazeybek B. Antimicrobial resistance and β -lactamase production of clinical isolates of *Prevotella* and *Porphyromonas* species. *Chemotherapy.* 2005;51:9–14.
108. Becerra G, Plascencia A, Luévanos A, Domínguez M, Hernández I. Mecanismo de resistencia a antimicrobianos en bacterias. *Enfermedades Infecc y Microbiol.* 2009;29(2):70–6.
109. Sussman O, Mattos L, Restrepo A. RESISTENCIA BACTERIANA. *Univ Médica .* 2001;43(1):91.
110. Herrera Mendoza; Bac Esp. MT. El papel del biofilm en el proceso infeccioso y la resistencia. *Nova.* 2004;2(2):71.
111. Legaria MC, Bianchini HM, Castello L, Carloni G, Di Martino A, Canigia LF, et al. Asociación Argentina de Microbiología (AAM). *Deán Funes.* 2011;43:51–66.
112. Ramos-perfecto D, Berrocal-medrano C, Cuentas-robles A, Castro-luna A. Probióticos como posible apoyo en el tratamiento de la periodontitis crónica Probiotics as a possible support in the treatment of chronic periodontitis. 2018;11(2):112–5.
113. Bonifait L, Chandad F, Grenier D. Les probiotiques en santé buccale : mythe ou réalité? *jadc [Internet].* 2009;75(8):585–90. Available from: www.cda-adc.ca/jcda/vol-75/issue-8/585.html
114. Chatterjee A, Bhattacharya H, Kandwal A. Probiotics in periodontal health and disease. *J Indian Soc Periodontol.* 2011;15(1):23–8.
115. Shah SS, Nambiar S, Kamath D, Suman E, Unnikrishnan B, Desai A, et al. Comparative Evaluation of Plaque Inhibitory and Antimicrobial Efficacy of Probiotic and Chlorhexidine Oral Rinses in Orthodontic Patients : A Randomized Clinical Trial. *Int J Dent.* 2019;2019:1–7.
116. Hall LW, Scott SD. The Second Victim of Adverse Health Care Events. *Nurs Clin North Am [Internet].* 2012;47(3):383–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cnur.2012.05.008>
117. MSP. NORMATIVA MERCOSUR PARA ENSAYOS CLÍNICOS EN HUMANOS.
118. who. atc [Internet]. 2019. Available from: www.whooc.no/atc_dd_-index
119. Urra MS, Meliz JLG. Polifarmacia en el adulto mayor. *Rev Habanera Ciencias Medicas [Internet].* 2013;12(1):142–51. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2013000100016

120. Veehof LJG, Meyboom-De Jong B, Haaijer-Ruskamp FM. Polypharmacy in the elderly - A literature review. *Eur J Gen Pract.* 2000;6(3):98–106.
121. Bjerrum L, Rosholm JU, Hallas J, Kragstrup J. Methods for estimating the occurrence of polypharmacy by means of a prescription database. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;53(1):7–11.
122. Papone Yorio V. Normas de bioseguridad en la practica odonologica. 2000; Available from: <http://files.sld.cu/protesis/files/2011/09/normas-de-bioseguridad-en-la-practica-odontologica.pdf>
123. Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración. Tratamiento Periodontitis Agresiva. *Gac Dent.* 2010;marzo.
124. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing—Approved Standard M100–2019 EE UU. Methods for Antimicrobial susceptibility testing of anaerobics bacteria 9^a. Edition .M11 A8 2/ 2012. Consultada 10/2018.https://clsi.org/media/2577/m11-ed9_sample.pdf. consultdo Noviembre 2019.
125. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria- Approved Standard CLSI M11 A8:2012. M100 2019. EE UU. Suplemento.
126. Saglimbeni M SE. Farmacocinética de la combinación amoxicilina:ácido clavulánico. *Rev Mex Odontol Clin.* 2010;3(5):10.
127. Microsoft Excel planilla de cálculo. (versión excel2013 y Excel XLSTAT 2020). <https://xlstat.com>
128. Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: Comparison of seven methods. *Stat Med.* 1998;17(8):857–72
128. Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: Comparison of seven methods. *Stat Med.* 1998;17(8):857–72.
129. Hebert R. Confidence interval calculator. [Internet]. 2013. Available from: <https://www.pedro.org.au/spanish/downlaoud/confidence-interval-calculator/>. Acceso
130. IMM. Municipios Montevideo [Internet]. 2020. Available from: <http://municipios.motevideo.gub.uy>
131. IMC. Municipios Canelones [Internet]. 2020. Available from: <https://www.imcanelones.gub.uy/es/municipios>
132. Tenenbaum H. Amoxicillin and clavulanic acid concentrations in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol.* 1997;24:804–7.
133. Gordon JM, Walker CB, Murphy JC, Goodson JM, Socransky SS. Concentration of tetracycline in human gingival fluid after single doses. *J Clin Periodontol.* 1981;8(2):117–21.
134. Walker CB, Gordon JM, Cornwall HA, Murphy JC, Socransky SS. Gingival crevicular fluid levels of clindamycin compared with its minimal inhibitory concentrations for periodontal bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1981;19(5):867–71.
135. Tomás I, Camelo-Castillo A, Balsa-Castro C, Castellano A, Novoa L, Mira A. Nuevo modelo de patogenia de la periodontitis crónica: de la enfermedad infecciosa a la disbiosis polimicrobiana. Vol. 21, RCOE.

136. Ministerio de Salud Pública. República Oriental del Uruguay. Segunda Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades No Transmisibles. [Internet]. Montevideo; 2013. Available from: http://www.who.int/chp/steps/2DA_ENCUESTA_NACIONAL_final_WEB22.pdf?ua=1
137. Shchipkova AY, Nagaraja HN, Kumar PS. Subgingival microbial profiles of smokers with periodontitis. *J Dent Res*. 2010;89(11):1247–53.
138. Taylor, JJ, Preshaw, PM, Lalla E, 10.1111/jcpe.12059. *JCP* 2013; 40 (suppl. 14): SS doi: A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol*. 2013;40(14):113–34.
139. Delima SL, McBride RK, Preshaw PM, Heasman PA, Kumar PS. Response of subgingival bacteria to smoking cessation. *J Clin Microbiol*. 2010;48(7):2344–9.
140. Delima AJ, Karatzas S, Amar S, Graves DT. Inflammation and Tissue Loss Caused by Periodontal Pathogens Is Reduced by Interleukin-1 Antagonists. *J Infect Dis*. 2002;186:511–6.
141. Zambon JJ, Grossi SG, Machtei EE, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. Cigarette Smoking Increases the Risk for Subgingival Infection With Periodontal Pathogens. *J Periodontol*. 1996;67(10s):1050–4.
142. Makiura N, Ojima M, Kou Y, Furuta N, Okahashi N, Shizukuishi S, et al. Relationship of *Porphyromonas gingivalis* with glycemic level in patients with type 2 diabetes following periodontal treatment. *Oral Microbiol Immunol* [Internet]. 2008; Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2007.00426.x>
143. Santa Cruz I, Serrano J, Roldán S. Tabaco y periodontitis. *Periodoncia y osteointegración*. 2009;20(4):293–9.
144. Contreras A. Frecuencia de los genotipos de FimA de *Porphyromonas gingivalis* y *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* en pacientes diabéticos con enfermedad periodontal. *Univ Odontol*. 2015;34(73).
145. Aoyama N, Suzuki J, Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Yoshida A, et al. Increased Oral *Porphyromonas gingivalis*; Prevalence in Cardiovascular Patients with Uncontrolled Diabetes Mellitus. *Int Heart J*. 2018;59:802–7.
146. Quintero A, Prada P, Inostroza C, Chaparro A, Sanz A, Ramírez V, et al. Presencia de *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* en el biofilm subgingival de pacientes diabéticos tipo 2: estudio transversal. *Rev clínica periodoncia, Implantol y Rehabil oral*. 2011;4(2):54–8.
147. Maaland MG, Papich MG, Turnidge J, Guardabassi L. Pharmacodynamics of doxycycline and tetracycline against *Staphylococcus pseudintermedius*: Proposal of canine-specific breakpoints for doxycycline. *J Clin Microbiol*. 2013;
148. Barcelona L, Marin M, Stamboulian D. Betalactámicos con inhibidores de betalactamasas amoxicilina-sulbactam. *Medicina (B Aires)*. 2008;68(1):65–74.
149. Aristizábal JA, Cataño LC, Sanabria JH, Henao JH, Cardona D, De F, et al. Sensibilidad a la amoxicilina de bacterias anaerobias de pacientes con periodontitis agresiva Palabras clave Susceptibility to amoxicillin of anaerobic bacteria in patients with aggressive periodontitis. 2012.

150. Wynn R. Drug information handbook for dentistry. 22nd ed. Wolters Kluwer, editor. Lexicomp; 2017. 6 p.
151. INE [Internet]. Available from: <http://www.ine.gub.uy/web/guest/ui-unidad-indexada>
152. Rodriguez C. Farmacoeconomía Aplicada a la Antibióticoterapia. 2004;23(2):226–30.

9- ANEXOS

ANEXO I

CONSENTIMIENTO INFORMADO

PARTE 1- INFORMACIÓN

Se está realizando un estudio “**Resistencia antimicrobiana de *Porphyromonas gingivalis* periodonto patógena en una población uruguaya**”, para determinar la eficacia en el tratamiento de la enfermedad periodontal con antimicrobianos que están autorizados y registrados en el MSP y son de venta libre en nuestro país.

A usted, en caso de consentirlo, luego de la realización de la historia clínica, un odontólogo debidamente entrenado y que atenderá todas las medidas de bioseguridad y respetará estrictamente la cadena aséptica, le examinarán todas las piezas dentarias presentes en la boca con excepción de los terceros molares. Medirá la profundidad del surco gingival con una sonda periodontal en seis sitios del diente y le realizará la toma microbiológica del fondo del surco gingival, con un cono de papel estéril que se introducirá en el diente que tenga el surco gingival más profundo en los sectores mesial y distal. (La toma en el fluido crevicular es conveniente porque es **no invasiva** y puede medirse eficientemente la muestra).

Los conos de papel con la muestra se introducirán en tubos Eppendorf de plástico que serán trasladados al laboratorio de Microbiología de la Facultad de Química, de la Universidad de la República, para ser posteriormente procesados y analizados.

(El procedimiento no ocasiona mayores cambios en la rutina de los procedimientos de la cirugía: historia clínica antisepsia de piel, antisepsia de mucosas, **realización de la toma**, anestesia, extracción, cierre, indicaciones postoperatorias).

El beneficio que tendrá en este estudio será la eliminación de focos infecciosos con la extracción dentaria.

A Usted se le realizará una ficha con datos personales.

Estos registros serán guardados de modo que no incluyan su nombre u otro tipo de información que permita a otros que no sean los investigadores de este estudio relacionar la información con Usted.

Los resultados de este estudio podrán ser publicados, pero se mantendrá la protección de todos los datos clínicos o identidad los cuales no serán revelados, permaneciendo en forma confidencial a menos que su identidad sea solicitada por ley.

Usted podrá retirarse del estudio en cualquier momento sin ser obligado a dar razones y sin que esto lo perjudique en su calidad de paciente o usuario/a. Cualquier pregunta que Usted quiera hacer con relación a su participación en este estudio será contestada por:

Dra. Romero, a los teléfonos 487 30 48 int. 147, 155.

Nota: se le entregará una hoja de instrucciones para llevar a cabo esta investigación

PARTE 2-

Yo.....

He entendido la información que me ha sido ofrecida por el investigador de los daños y beneficios que pueden surgir del tratamiento que recibiré.

Estoy de acuerdo en realizarme 1 toma microbiológica en dos sectores del diente.

Me han contestado las preguntas que he formulado.

He entendido que recibiré una copia de este formulario cuando lo firme.

Mi consentimiento está dado voluntariamente sin que haya sido forzado u obligado.

También comprendí que en cualquier momento puedo decidir retirarme del estudio, sin que ello afecte la calidad de la atención recibida, ni mi relacionamiento con el equipo que la realiza

FIRMA DEL PACIENTE

O SU REPRESENTANTE LEGAL

FIRMA DEL INVESTIGADOR RESPONSABLE

FIRMA DEL TESTIGO

LUGAR Y FECHA

ANEXO II

Resistencia antimicrobiana de *Porphyromonas gingivalis* periodonto patógena en una población uruguaya.

2017

CUESTIONARIO PARA PARTICIPANTES.

Número de Formulario.....tubo (4 últimos dígitos CI)

Nombre y apellido

Cédula de Identidad.....

Dirección.....Barrio.....

Sexo M F

Edad

¿Fuma? SI No tabaco Cannabis

Hábitos:

Te

Café

Mate

¿Tiene prótesis metálica? Sí No

¿Qué dentífrico utiliza? Nombre comercial

¿Utiliza enjuague bucal? ¿Cuál?

¿Recibe medicación? ¿Cuál?

Cantidad de piezas presentes:

Profundidad de bolsa zona de la toma mm

Consume antibióticos con frecuencia, cuál.

Información para el participante

Número de Formulario..... Fecha

Observaciones

Firma del investigador

10- Abreviaturas.

AAP: American Academy of Periodontology

AVD (DALYs: Disability Adjusted Life Years): Años de vida ajustados por discapacidad.

AVISA: Años de vida perdidos ajustados por discapacidad

CBMF I: Cátedra de Cirugía Buco Máxilo Facial I

C_{CFG}: Concentración en el fluido gingival

CIM: Concentración Inhibitoria mínima

CPI: Índice Periodontal Comunitario

EBSA: Endocarditis Bacteriana Subaguda

EFP: European Federation of Periodontology

ENT: Enfermedad No Trasmisible

FNT α : Factor de Necrosis Tumoral Alfa

GCF: fluido crevicular gingival

Hsp60: Heat shock protein60 (Proteína de choque térmico 60)

IFN- γ : interferón gamma

IgG: Inmunoglobulina G

IL-: Interleukina

LDL: low density lipoprotein (Lipoproteínas de baja densidad)

LOX LDL receptor-1: Lectin –like oxidized low-density lipoprotein

LOX-1: Lectin-like oxidized low-density lipoprotein (LDL) receptor-1 (LOX-1)

LPS: Lipopolisacárido

MDP: muramil dipeptido

NIC: nivel de inserción clínica

NOD: nucleotide-binding oligomerization domain containing 2, en inglés

OMS: Organización Mundial de la Salud

OX LDL: oxidized low-density lipoprotein

PCR: Proteína C Reactiva

Pg E₂: Prostaglandina E2

Pg: *Porphyromonas gingivalis*

PO RX: pérdida ósea radiográfica

PS: profundidad al sondaje

RANKL: Receptor activador del factor kapa beta ligando

RAR: Raspado y alisado radicular

TCD4+: linfocitos T colaboradores que expresan su proteína de superficie CD4

Th regs: T helper reguladores

Th: T helper, T colaborador

TLR4: Toll-like receptor 4

Tesis de Maestría
Programa para la investigación biomédica

Resistencia antimicrobiana de *Porphyromonas gingivalis* periodontopatógena en una población uruguaya.

María Renée Romero Benvenuto
Facultad de Odontología, Universidad de la República

Director Académico

Prof. Dra. Graciela Borthagaray Iribarren, Dra. en Química Farmacéutica. Facultad de Química, Departamento de Bioquímica Clínica, Universidad de la República.

Nota de aprobación: Muy satisfactorio, escala numérica 10

Integrantes del Tribunal: Dres. Hugo Calabria, Raúl Riva, Carolina Márquez, Inés Bado

Título al que se accede con la tesis (***Maestría en Ciencias Médicas***) :
MAGISTER EN CIENCIAS MÉDICAS EMITIDO EL 10/10/2022.

Programa (***PROINBIO***)