



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

TRABAJO DE GRADO PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ODONTÓLOGO

TEMA DE INVESTIGACIÓN:

**“PRESENCIA DE LA PORPHYROMONAS GINGIVALIS EN PACIENTES CON
PROBLEMAS CARDIOVASCULARES DE EDAD ADULTA”**

AUTOR:

ÁLVAREZ INTRIAGO PAUL RICARDO

TUTOR:

Dr. JOSE LEONARDO ZAMBRANO PICO

GUAYAQUIL - ECUADOR

2020-2021



CERTIFICACION DE APROBACION

Los trabajos firmantes certifican que el trabajo de Grado previo a la obtención del Título de Odontólogo, es original y cumple con las exigencias académicas de la Facultad Piloto de Odontología, por consiguiente, se aprueba.

Dr. José Fernando Franco Valdivieso Esp.

Decano

Dr. Patricio Proaño Yela, M.Sc

Gestor de Titulación



APROBACIÓN DEL TUTOR

Por el presente certifico que he revisado y aprobado el trabajo de titulación cuyo tema es: **“PRESENCIA DE LA PORPHYROMONAS GINGIVALIS EN PACIENTES CON PROBLEMAS CARDIOVASCULARES DE EDAD ADULTA”**, presentado por **EL SR. PAUL RICARDO ÁLVAREZ INTRIAGO** con C.I. **Nº 1207995802**, el cual he sido su tutor/a, para su evaluación y sustentación, como requisito previo para la obtención del título de Odontólogo.

Guayaquil, Noviembre del 2020.

DR. JOSE ZAMBRANO PICO

DOCENTE REVISOR

C.I. Nº: 0910176577



DECLARACIÓN DE AUTORÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Yo, **PAUL RICARDO ÁLVAREZ INTRIAGO**, con cédula de identidad **N° 1207995802**, declaro ante las autoridades de la Facultad Piloto de Odontología de la Universidad de Guayaquil, que el trabajo realizado es de mi autoría y no contiene material que haya sido tomado de otros autores sin que este se encuentre referenciado.

Guayaquil, Noviembre 2020

PAUL ÁLVAREZ INTRIAGO

C.I.: 1207995802



CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Dr.

Fernando Franco Valdivieso Esp.

DECANO DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Presente.

A través de este medio indico a Ud. que procedo a realizar la entrega de la Cesión de Derechos de autor en forma libre y voluntaria del Trabajo **PRESENCIA DE LA PORPHYROMONAS GINGIVALIS EN PACIENTES CON PROBLEMAS CARDIOVASCULARES DE EDAD ADULTA**, realizado como requisito previo para la obtención del título de Odontólogo, a la Universidad de Guayaquil.

Guayaquil, Noviembre del 2020.

Paul Álvarez Intriago

C.I. N°: :1207995802



DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mi madre **Sra. Nila Intriago Vélez Madre**, hermanos, tía **Sra. Libia Wong** a toda mi familia y a mi padre **Dr. Ricardo Álvarez Ruiz Padre** y mi hermano que se encuentran en el cielo.

Autor: Paul Álvarez Intriago



AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios en primer Lugar, en especial a mi Padre que se encuentra en el Cielo que fue el mayor propulsor en obtener el título de Odontólogo, a la Sra. Libia Wong de Arriaga quien me ayudo a culminar mis estudios con su apoyo incondicional en esta etapa de mi vida, Mi Madre por siempre estar pendiente de mi bienestar y darme la vida, a mis hermanas, por último, e importante a mi hijo que esta en camino y Esposa.

Autor: Paul Álvarez Intriago

ÍNDICE

TEMA DE INVESTIGACIÓN:	I
CERTIFICACION DE APROBACION	I
APROBACIÓN DEL TUTOR	II
DECLARACIÓN DE AUTORÍA DE LA INVESTIGACIÓN	III
CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR	IV
DEDICATORIA	V
AGRADECIMIENTO	VI
RESUMEN.....	IX
ABSTRACT	X
INTRODUCCIÓN.....	- 1 -
EL PROBLEMA.....	- 2 -
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	- 2 -
1.2 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA	- 3 -
1.3 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	- 3 -
1.4 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	- 3 -
1.5 JUSTIFICACION	- 4 -
1.6 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION.....	- 5 -
1.6.1 OBJETIVO GENERAL.....	- 5 -
1.6.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS	- 5 -
MARCO TEÓRICO.....	- 6 -
2.1 ANTECEDENTES.....	- 6 -
2.2 FUNDAMENTACION TEORICA	- 8 -
2.2.1 ENFERMEDAD PERIODONTAL	- 8 -
2.2.2 MICROBIOTA ORAL	- 9 -
2.3 EPIDEMIOLOGIA	- 10 -
2.4 ETIOPATOGENIA.....	- 11 -
2.5 FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCUALR.....	- 12 -
2.6.1 BIOFILM	- 15 -
2.6.2 FUNCIONES DE DEFENSA	- 16 -
2.6.3 SISTEMA DE COMPLEMENTO.....	- 17 -
2.6.4 MACRÓFAGOS	- 17 -
2.6.5 RECEPTORES DE SCAVENGER EN LOS MACRÓFAGOS.....	- 18 -

2.6.6 RECEPTORES TIPO TOLL (TLR)	- 18 -
2.6.7 NEUTRÓFILOS	- 19 -
2.7 CONCEPTOS ESPECIFICOS	- 20 -
2.7.1 PORPHYROMONA GINGIVALIS	- 20 -
2.7.2 CORRUPCIÓN DE LA DEFENSA DEL HUÉSPED UN DESAFÍO BACTERIANO ...-	22 -
2.7.4 ESTRATEGIAS DE VIRULENCIA BACTERIANA	- 25 -
2.7.5 CAPACIDAD DE INVASIÓN SISTÉMICA	- 25 -
2.7.6 CARACTERÍSTICAS TRAPEZOIDALES	- 25 -
2.7.7 DESREGULACIÓN POR SECRECIÓN ENZIMÁTICA	- 26 -
2.7.9 DESREGULACIÓN POR PEPTIDOGLICANOS	- 27 -
2.7.10 MANIPULACIÓN Y DESREGULACIÓN DE LA RESPUESTA DE LOS NEUTRÓFILOS POR LIPOPOLISACARIDOS.	- 27 -
2.7.11 INVASIÓN CELULAR EN FASE S	- 29 -
2.8 PERIODONTITIS	- 30 -
2.9 MECANISMOS DE ASOCIACIÓN ENTRE ENFERMEDAD PERIODONTAL, ATEROSCLEROSIS Y RIESGO CARDIOVASCULAR	- 33 -
2.9.1 CARDIOPATÍA	- 33 -
2.9.2 ATEROSCLEROSIS	- 34 -
2.10 DIAGNOSTICO PERIODONTAL POR PORPHYROMONA GINGIVALIS.....	- 36 -
2.11 RECOPIACIÓN DE INFORMACIÓN SOBRE TRATAMIENTOS EFECTIVOS PARA COMBATIR A PORPHYROMONA GINGIVALIS.	- 36 -
2.12 PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.....	- 44 -
CAPÍTULO III	- 46 -
MARCO METODOLOGICO.....	- 46 -
3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	- 46 -
3.2 MÉTODOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS.	- 46 -
3.3 PROCEDIMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN	- 47 -
3.4 DISCUSIÓN DE RESULTADOS	- 47 -
CAPÍTULO IV	- 49 -
4.1 CONCLUSIONES	- 49 -
4.2 RECOMENDACIONES.....	- 51 -
4.3 BIBLIOGRAFÍA	- 54 -
4.4 ANEXOS	- 60 -
FICHA DE REGISTRO DE TRABAJO DE TITULACIÓN	- 64 -

“PRESENCIA DE LA PORPHYROMONAS GINGIVALIS EN PACIENTES CON PROBLEMAS CARDIOVASCULARES DE EDAD ADULTA”

Autor:

PAUL RICARDO ÁLVAREZ INTRIAGO

RESUMEN

La infección periodontal comprende un proceso inflamatorio y puede desempeñar un papel coadyuvante en el desarrollo de graves enfermedades sistémicas entre las que destacan las enfermedades cardiovasculares; la cual ha sido establecida en diferentes estudios clínicos realizados, pero pueden existir numerosos factores de riesgo como la edad, el consumo de tabaco, la hipercolesterolemia y el nivel socioeconómico, entre otros, son comunes a ambas patologías y por lo tanto pueden ser un factor predisponente. En la bolsa periodontal se encuentra a gran cantidad de bacterias gramnegativas entre ellos está la *Porphyromona gingivalis* que posee fimbrias en su superficie que le permiten adherirse e invadir las células epiteliales y endoteliales, promoviendo la formación de células espumosas y la acumulación de colesterol en la capa íntima arterial lo que favorece la arteriosclerosis y la trombosis, pudiéndose producir una enfermedad coronaria.

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es realizar un análisis de la evidencia científica disponible y actual que respalde los mecanismos antes descritos.

Se realizó un diseño de investigación exploratorio y documental mediante la recolección de estudios como Scielo, Science Direct, Google scholar, Researchgate, PubMed y Dianet. Se concluyó que es muy importante realizar el tratamiento de raspado y alisado radicular para evitar la acumulación bacteriana, con el fin de promover la salud una buena higiene oral contribuye a un estilo de vida saludable y, por tanto, podría, al menos parcialmente, ayudar en la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

Palabras claves: Enfermedad cardiovascular, factores de riesgo, enfermedad periodontal, patógeno gramnegativo.

"PRESENCE OF PORPHYROMONAS GINGIVALIS IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR PROBLEMS OF ADULT AGE"

Author:

PAUL RICARDO ÁLVAREZ INTRIAGO

ABSTRACT

Periodontal infection comprises an inflammatory process and can play a contributing role in the development of serious systemic diseases, among which cardiovascular diseases stand out; which has been established in different clinical studies carried out, but there may be numerous risk factors such as age, tobacco consumption, hypercholesterolemia and socioeconomic level, among others, are common to both pathologies and therefore can be a factor predisposing. In the periodontal pocket there are a large number of gram-negative bacteria that come into contact with the underlying tissue and with the periodontal blood vessels, among them is Porphyromona gingivalis, which is a microbiological anaerobic gram-negative that has fimbriae on its surface that allow it to adhere and invade the epithelial and endothelial cells, multiplying within them, evading the immune response, altering their normal function, promoting the formation of foam cells and the accumulation of cholesterol in the arterial intima layer, which favors arteriosclerosis and thrombosis, which can produce a coronary heart disease.

The main objective of this bibliographic review is to carry out an analysis of the available and current scientific evidence that supports the mechanisms described above.

An exploratory and documentary research design was carried out by collecting studies such as Scielo, Science Direct, Google scholar, Researchgate, PubMed and Dianet. It was concluded that it is very important to perform the scaling and root planing treatment to avoid bacterial accumulation, in order to promote health, good oral hygiene contributes to a healthy lifestyle and, therefore, could, at least partially, help in the prevention of cardiovascular diseases.

Key words: Cardiovascular disease, risk factors, periodontal disease, gram-negative patho

INTRODUCCIÓN

La *Porphyromonas gingivalis*, es un anaerobio gram negativo, predominantemente en las bolsas periodontales, específicamente en el biofilm subgingival, que aprovecha las condiciones que da el huésped para generar mayor daño. Esta bacteria produce varios factores de virulencia, produciendo múltiples enzimas con capacidad de degradar compuestos proteicos, así como la capacidad de invadir células periodontales, dándose una protección contra el sistema de defensa del huésped. (Donald Ramos Perfecto, 2011).

La infección y la inflamación parecen estar asociadas a los mecanismos de patogénesis de las enfermedades periodontales y de las enfermedades cardiovasculares y su presencia en placas ateroscleróticas incrementa el riesgo de infarto del miocardio. (Laura Anguiano Flores, 2015).

La invasión de periodontopatogenos a células vasculares se ha asociado con diferentes mecanismos que favorecen la formación y la ruptura de una placa ateromatosa. Estos incluyen un aumento de moléculas de adhesión endoteliales como ICAM-1, VCAM-1, P-selectina y e-selectina, activación en la transcripción de genes para quimoquinas (IL-8) y citoquinas proinflamatorias (IL-6)), e incremento en la expresión de TLR-4 en la superficie de células endoteliales.

La enfermedad periodontal por su alta prevalencia a nivel mundial continuara recibiendo mucha atención de la comunidad científica por ser un posible factor de riesgo modificable en la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares. (Contreras A, 2009).

Las enfermedades cardiovasculares tienen en común varios factores de riesgo como son: hipertensión no controlada, obesidad, sobrepeso, sedentarismo, bajo nivel socioeconómico, estrés emocional, diabetes, antecedentes familiares y habito de fumar. Finalmente, el tratamiento para la reducción y eliminación de *P. gingivalis* en la periodontitis crónica y otras formas de periodontitis, se basa en la remoción del Biofilm subgingival, por medio de la fase I del tratamiento periodontal, recomendando la remoción en una sola cita.

CAPITULO I

EL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La importancia de las afecciones en la cavidad bucal constituyen un problema de Salud Pública padecidas por el hombre en todo el mundo dada su alta prevalencia; existen muchas patologías frecuentes que son desencadenadas por los problemas cardiovasculares principalmente afectan a pacientes de edad avanzada ya que llega a desencadenar patologías orales como la periodontitis crónica que es una de la más frecuentes donde se conoce que la bacteria principal es la Phorphyromonas gingivalis que colonizan la superficie dentaria en el margen gingival o por debajo de él; provocando así la aparición de signos clínicos de inflamación tisular compleja, destrucción de los tejidos periodontales blandos y duros que dan soporte al diente.

El presente proyecto investigativo tiene como objetivo relacionar los factores de riesgo para el desarrollo de presencia de la Porphyromonas gingivalis en pacientes con problemas cardiovasculares de edad adulta mediante el cual nos permitirá identificar que variables son más frecuente en presentar la patología, ya que según cifras a nivel mundial ubican más sobre una muestra representativa de la tercera encuesta nacional sobre la Salud y la Nutrición (NHANES III) determinaron que en los casos con pérdida de inserción clínica periodontal y periodontitis, el riesgo de presentar un infarto del miocardio fue de 3.8 (95% CI 1.5-9.7) comparado con grupo control sano.

Y para finalizar hay que mencionar lo poco que se conoce de esta patología y sus riesgos a largo plazo pues muchos pacientes acuden cuando ya están en estadios graves de la enfermedad pues desconocían las complicaciones que podían presentárseles la cual indispensable recalcar que la salud oral, está limitada tanto por factores locales individuales como por factores sociales, que afecta en mayor proporción a la población vulnerable, donde la ruralidad generalmente se ve ligada a un mayor nivel de pobreza, menor nivel educacional y menor nivel socioeconómico.

1.2 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

-Tema: Presencia de la Porphyromonas Gingivalis en pacientes con problemas cardiovasculares de edad avanzada

-Objetivo de estudio: Porphyromonas Gingivalis.

-Campos de investigación: Área de la salud.

-Línea de investigación: Salud oral, prevención, tratamiento y servicio de salud.

-Sublínea de investigación: Epidemiología y fuentes bibliográficas.

1.3 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cómo se da la presencia de Porphyromonas Gingivalis en pacientes con problemas cardiovasculares de edad adulta?

1.4 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las causas y consecuencias de pacientes con problemas cardiovasculares de edad adulta?

¿Cuál es el diente con mayor prevalencia de Porphyromonas Gingivalis?

¿Cuál es el género más afectado con Porphyromonas Gingivalis?

¿Cuál es la edad más prevalente con Porphyromonas Gingivalis?

¿Cuáles son las patologías más frecuentes al haber una Porphyromonas Gingivalis?

¿Cuál es el maxilar más afectado?

¿Cuáles son los factores de riesgo en la aparición de Porphyromonas Gingivalis en pacientes de edad adulta?

1.5 JUSTIFICACION

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

Las enfermedades cardiovasculares y periodontales tienen una alta frecuencia, siendo las primeras la principal causa de muerte en el 2010 en nuestro país, según reflejan los últimos datos del INE.

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

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

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

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

La FPO (Facultad Piloto de Odntología) como institución puede usar el contenido del presente estudio para emprender una campaña de concienciación en los pacientes asistentes a la clínica dental sobre la importancia que tiene la correcta higiene bucal,

así como la conservación de la salud periodontal para todo individuo con enfermedad cardiaca.

1.6 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

1.6.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la presencia de Porphyromonas Gingivalis en pacientes con problemas cardiovasculares de edad avanzada.

1.6.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar estructural y fisiopatológicamente la bacteria Porphyromonas gingivalis .
- Comparar la prevalencia de Porphyromona gingivalis en el espacio subgingival de pacientes con cardiopatía y pacientes sanos.
- Identificar los factores de riesgo que llevan a aumentar la probabilidad de la presencia de Porphyromona gingivalis a nivel subgingival en pacientes de mayor riesgo.
- Caracterización de la Pophyromona gingivalis por laboratorio como se toma la muestra, medio de cultivo, PCR y microscopía electrónica,.

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES

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

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

(Erick Fernandez Castellano, 2013) , informa que entre los factores orales implicados en las ECV se encuentran la pérdida ósea, número de dientes presentes en boca y las bolsas periodontales. En estas últimas existen numerosas bacterias implicadas en los procesos sistémicos, entre ellas encontramos la Porphyromona Gingivalis, de la cual se han encontrado incluso varios genotipos, siendo los más relacionados con las enfermedades cardiacas los SU63 y FDC381. También se ha demostrado que el patrón de altos niveles de dimetilarginina asimétrica y la proteína C reactiva se asocian con

altos índices de enfermedades periodontales y son un predictor útil para los futuros eventos cardiovasculares en una gran parte de la población.

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

La infección periodontal medida por los niveles de anticuerpos a P gingivales y PCR es un fuerte predictor de enfermedades cardiovasculares. (Ardila Medina, 2010).

Datos epidemiológicos indican que la Porphyromonas gingivalis se encuentran representando al menos un 86% de los microorganismos que se encuentran asociados con la enfermedad periodontal siendo las más virulentas dentro del grupo de bacterias Gram negativas.

Koichiro Wada et al. afirman que existe relación entre enfermedad periodontal y enfermedad cardiovascular, ya que vieron que los individuos infectados por el patógeno Porphyromonas gingivalis tenían más problemas de aneurismas en la aorta.

El primer estudio en reportar la asociación entre periodontitis y enfermedades cardiovasculares fue realizado por Mattila y cols, en Finlandia 1989, que concluyó que en los sujetos con infarto del miocardio (casos) comparados con sujetos sanos (controles) presentaban una deficiente salud bucal (índice dental). Esta asociación fue independiente de otros factores de riesgo para infarto como la edad, los niveles totales de colesterol, lipoproteína de alta densidad (HDL), niveles de triglicéridos, peptido C, diabetes, hipertensión, el índice de masa corporal y el hábito de fumar.

Diferentes autores han determinado que la fase I de la terapia periodontal es fundamental para el control y eliminación de este patógeno, pudiendo mejorar con el apoyo de antimicrobianos sistémicos por vía oral, como amoxicilina más ácido clavulánico según Ardila,⁴⁸ o amoxicilina más metronidazol según Griffiths,⁵⁰ aunque estudios recientes de Oteo⁵² han reportado buenos resultados con el uso de azitromicina en 3 dosis cada 24 horas. (Nada M. Souccar, 2010).

Mediante un estudio observacional realizado por un cardiólogo, señaló a pacientes que habrían sufrido un infarto del miocardio, comparándolos con casos sujetos a control, para determinar la relación entre la mala salud oral y las enfermedades cardiovasculares, obteniendo como resultado que las personas que habían sufrido un infarto de miocardio tenían una salud oral deficiente, mientras que los pacientes con casos control tenían asociaciones importantes con riesgo de infartos de miocardio. Otro estudio desarrollado en Suecia determinó que los pacientes sujetos a la investigación obtuvieron un diagnóstico periodontal con un 30% más de riesgos en sufrir infarto de miocardio. A pesar de la relación epidemiológica entre las enfermedades cardiovasculares con la periodontitis son muchas, aun la asociación entre estas no es respaldada por falta de datos. (D'Aiuto, 2019).

En Colombia, se observó distintos registros clínicos de pacientes que fueron incorporados en la fundación clínica de shaio con problemas de angina inestable, infarto de miocardio con y sin elevación de segmento, para establecer su prevalencia y gravedad con la enfermedad periodontal, 83 paciente que no tuvieron otros antecedentes fueron asignados en el estudio, se evaluaron mediante el índice periodontal aprobado por el centro de Control Y Prevención de Enfermedades. Dando como resultados un 97,6% de periodontitis en todos los pacientes examinados, siendo el 38,3% con mayor gravedad de periodontitis y pérdida de inserción dado en los pacientes de infarto del miocardio con elevación de segmento, dando a concluir que los con síndrome coronario agudo presentaron enfermedad periodontal siendo común la periodontitis. (Fernan Mendoza, 2020)

2.2 FUNDAMENTACION TEORICA

2.2.1 ENFERMEDAD PERIODONTAL

La enfermedad periodontal se considera como un proceso patológico de la cavidad bucal, es considerada crónica inflamatoria, se encuentra en la sociedad con gran prevalencia, la cual afecta es inducidos por las bacterias presentes en la placa bacteriana (biofilm), causando la destrucción de los tejidos periodontales siendo el periodonto la parte fundamental constituidas por la encía, el cemento, ligamento

periodontal y hueso alveolar que permite el mantenimiento de las piezas dentarias en sus alveolos. (Castro, 2017).

El progreso de la enfermedad periodontal se va dar por la acumulación de microorganismos(biofilm), provocando la formación de bolsas periodontales, seguida de una destrucción ósea lo que producirá movilidad dentaria acompañado de destrucción del periodonto que se caracteriza por la coloración de la encía y brillo afectando también a la textura (tumefacción), produciendo mayor sangrado o hemorragia.

La enfermedad periodontal presenta dos tipos: Gingivitis y Periodontitis.

Gingivitis: se la denomina como la inflamación de los tejidos gingivales, los primeros signos clínicos que se observaron, son el enrojecimiento y la inflamación del margen gingival, luego se manifestó el sangrado, si persiste la inflamación los tejidos se vuelven fibrocitos, los bordes gingivales que habitualmente poseen forma de filo de cuchillo se convierten en redondeadas y las papila interdental se vuelve bulbosa y alargada, se pueden originar bolsas periodontales. (Ames Quincho, 2018).

Periodontitis: es la inflamación irreversible de los tejidos periodontales, es inducida por microorganismos y la acción de otros factores de alcance local y sistémico. Su progresión, modulada por la respuesta del hospedero, conduce a la destrucción del ligamento periodontal y del hueso alveolar, y a la migración del epitelio de unión con formación de bolsas periodontales. La periodontitis crónica generalmente es de progresión lenta y afecta a la población adulta. Aunque son menos frecuentes, también pueden aparecer las de avance rápido y marcadamente destructivo, estas últimas se conocen como periodontitis agresivas. (Lisbeth Pineda Bombino, 2020)

2.2.2 MICROBIOTA ORAL

(Ji-Hoi Moon J. -H., 2016) , menciona que la cavidad oral se destaca entre los nichos ecológicos del cuerpo humano por ser uno de los hábitats microbianos clínicamente más relevantes, la flora bacteriana que la coloniza es específica, y al igual que el microbiota en todos los nichos corporales se compone no solo de bacterias. En condiciones de normalidad encontramos un ambiente de convivencia armoniosa entre el huésped y el microbiota, una conducta que se repite en todos los nichos ecológicos,

ya que el mismo organismo proporciona un entorno favorable para el desarrollo y formación de microbiomas, los cuales aportarán al mantenimiento de la salud del individuo.

Este enfoque pone en perspectiva al microbioma oral en sí mismo, pues, lo plantea como una causa clave de las enfermedades bucales, incluyendo entre ellas: caries dental, gingivitis, periodontitis y el agravamiento de las mismas, así también se propone incluir este microbioma entre una de las causas o agravantes de enfermedades sistémicas como diabetes, y enfermedades cardiovasculares, debido a esta participación activa en el proceso de salud enfermedad bucal y sistémica el microbioma oral es reconocido como una pieza esencial de la microbioma. (Ji-Hoi Moon J. -H., 2016)

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

2.3 EPIDEMIOLOGIA

La organización mundial de la salud (OMS) refiere que las enfermedades bucodentales, como la periodontitis, son un gran problema de salud de alcance mundial que afecta a los países industrializados y con mayor frecuencia, a los países en desarrollo, y entre las comunidades más pobres.

Las enfermedades cardiovasculares son las principales causas de muertes a nivel mundial representando el 30% de muertes en este trastorno sistémico según dicta la OMS y donde los países de escasos recursos son los más afectados. También la OMS resume que para el año 2030 se registren defunciones alrededor de 23.6 millones de

personas debido a esta enfermedad. Las enfermedades cardiovasculares se desarrollan debido a muchos factores que permiten el funcionamiento de esta enfermedad. El consumo de tabaco, alimentación poco saludable y la inactividad física son unos de los más importantes factores que están asociadas a las enfermedades cardiovasculares. Estos factores también se relacionan con enfermedades como el sobrepeso o la obesidad, diabetes, la hipertensión, cáncer entre otros. (OMS, 2020).

La enfermedad periodontal es muy común en Ecuador, sin embargo, la periodontitis es la que prevalece mayormente, asociada específicamente a una baja higiene oral realizando la producción y acumulación del biofilm. Los factores de riesgo presentes son el trauma oclusal y la ortodoncia, que también se asocian frecuentemente a la Periodontitis y a la Gingivitis. Al decir que la placa bacteriana es el factor de riesgo más prevalente en la mayoría de la población debido a un conocimiento de salud oral deficiente o regular; por lo que impulsar la educación y promoción de la higiene de salud bucal es necesaria para prevenir estas enfermedades.

2.4 ETIOPATOGENIA

(Gulnur Emingil, December, 2000), encontraron una relación entre infarto agudo de miocardio y periodontitis, con presencia generalizada de bolsas periodontales mayores o iguales a 4 mm en el 45% de los pacientes con antecedentes de infarto.

Las investigaciones recientes demuestran el funcionamiento de como las bacterias logran producir bolsas periodontales y como llega a destrucción del hueso alveolar y las presentan de dos formas: directa e indirecta.

-Directa. - donde las bacterias producen sustancias dañinas perjudicando las células junto con los tejidos periodontales

-Indirecta. - donde las bacterias activarán al sistema inmune en donde serán ellos los encargados de producir las lesiones en el periodonto.

Existen varios estudios realizados por diferentes organizaciones e instituciones que vinculan a las enfermedades cardiovasculares con las enfermedades periodontales ya que comparten diversos factores en común como es la obesidad, diabetes, sexo, nivel socioeconómico, etnias, alcoholismo y principalmente el tabaquismo. Los estudios

realizados han demostrado resultados favorables en donde se demuestra que, si los problemas periodontales son controlados y reducidos, ayuda a una mejoría por parte de los trastornos sistémicos. La aterosclerosis es el principal vínculo que existe entre las enfermedades periodontales y las enfermedades cardiovasculares, que a través de procesos inflamatorios provocados por el biofilm bacteriano alojado en los surcos gingivales. Se han encontrado varios mecanismos que influyen en el incremento exponencial de estas inflamaciones:

- El incremento de los niveles sistémicos, donde las bacterias orales estimulan a los mediadores inflamatorios. En este proceso intervienen marcadores como la Proteína C Reactiva (PCR) que está asociada a los procesos inflamatorios.
- Las elevaciones de los marcadores tromboticos y hemostáticos, donde se promoverán los estados protombóticos y las inflamaciones. Estas elevaciones se ven afectadas a causa del cepillado, la masticación o las ulceraciones.
- Los anticuerpos sistémicos reactivos cruzados, las cuales promoverán las inflamaciones y se relacionan con el ateroma de la dislipemia.
- los factores de susceptibilidad genética comunes presentes en ambas enfermedades las cuales conducirán al aumento de las reacciones inflamatorias. - mimetismo, las cuales reaccionaran cuando una molécula presente reacciones de mimetismo frente a una molécula del huésped con inmunocompetencia, esto producirá a que los anticuerpos desarrollados en contra los microorganismos reaccionen frente a las moléculas propias del huésped. Estos procesos inflamatorios son los que vinculan a la enfermedad periodontal con los problemas cardiovasculares. (Santos Bermejo, 2019).

2.5 FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Los factores de riesgo toman nombre del estudio de Framingham y su mentor fue Kannel. Estos factores que entonces estudian eran tres: colesterol elevado, hipertensión arterial e hipertrofia de ventrículo izquierdo. Los factores de riesgo son signos biológicos o hábitos adquiridos que indican aquella característica o condición que incrementa la probabilidad de presentar una enfermedad, en nuestro caso

cardiovascular, o de morir a causa de esta. Aparecen con una frecuencia superior en pacientes que padecen una enfermedad concreta.

Para que se considere un factor de riesgo tiene que:

- Tener una relación independiente y cuantitativa con la enfermedad.
- Debe de existir un mecanismo causal que explique la asociación.
- Una vez que se elimina el factor, la enfermedad regresa y desaparecen sus consecuencias. La enfermedad cardiovascular tiene un origen multifactorial y cada uno de estos factores debe ser tenido en cuenta en relación con el resto de los factores.

Los patógenos orales inducen a la bacteriemia, y esas bacterias, especialmente las de más alto riesgo, se asocian frecuentemente con lesiones ateroscleróticas

Para investigar los efectos estudian la asociación entre la presencia de anticuerpos inmunoglobulina G1 e Ig G2 inducida por Porphyromonas gingivalis y el nivel de lipoproteínas de alta densidad (HDL) por la cual se encuentran altos los niveles.

2.6 FACTORES QUE FACILITAN LA PROLIFERACION DE LA PORPHYROMONAS GINGIVALIS EN LA CAVIDAD ORAL.

(Sim K Singhrao A. H., 2015), señalaron en su trabajo que la cavidad oral cumple funciones en la comunicación, y nutrición que la convierte en un elemento de suma importancia para que el individuo tenga una existencia saludable en un entorno fisiológico y social. Además, representa un elemento de igual importancia para la vida y crecimiento bacteriano residente de este nicho ecológico.

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

y menores, la mucosa y el líquido gingival crevicular, todos ellos diseñados para proteger la membrana epitelial. (Sim K Singhrao A. H., 2015)

La saliva es un fluido que contiene moléculas que forman parte del sistema de defensa, innatas y adaptativas, las mismas que limitan el apego y minimizan la supervivencia de organismos que se puedan establecer dentro de la superficie gingival. (Sim K Singhrao A. H., 2015)

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

Como se ha explicado con anterioridad, informa (Van der Cruyssen, 2017) que la cavidad bucal alberga a una comunidad bacteriana que, aunque finita es de gran proporción. Los estudios han identificado hasta 350 cepas diferentes de organismos microbiológicos en procesos como la periodontitis marginal, y hasta 150 cepas en las infecciones endodónticas. Y estos mismos comensales orales actúan de forma oportunista a nivel sistémico, es así que existen casos de endocarditis estreptocócica en pacientes que previamente han recibido tratamiento dental, esta es una de las razones de realizar profilaxis antibiótica previa a tratamientos orales, y profilaxis de endocarditis en pacientes con padecimientos cardiacos de riesgo elevado. Las bacteriemias causadas por iatrogenia o encubiertas surgen de la cavidad bucal, y rara vez causan patología clínica que requiera intervención.

Entre las particularidades que encontramos caracterizando a la boca menciono (Ji-Hoi Moon J. H., 2016) , podemos destacar que primero es una cavidad con un ambiente húmedo que se mantiene a una temperatura bastante estable que varía de 34°C a

36°C, además cuenta con un pH relativamente neutro en casi toda su extensión, dicho de otra manera, simplemente con estas dos características ya es proveedor de un ambiente para el crecimiento y proliferación de organismos microbiológicos. Además, debemos sumarles a sus características la gran variedad de estructuras anatómicas que posee, las mismas que surte diversos hábitats con diferentes factores físico-químicos.

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

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

2.6.1 BIOFILM

Es una comunidad perfectamente conformada por colonias de organismos microbiológicos adherentes incrustados en una matriz polimérica extracelular cuyas células expresan genes que son evidentemente diferentes de sus homólogos planctónicos. Una de las más evidentes consecuencias de este modo de crecimiento bacteriano es el desarrollo de características fisiológicas y estructurales que resultan

en una serie de infecciones orales entre las que se incluye la periodontitis. (Jérôme F Lasserre, 2015)

Toda infección originada en el biofilm es extremadamente difícil de atacar para el sistema inmune, debido a que el mismo tiene la capacidad de resistir la defensa del huésped además de a los agentes antimicrobianos, que dicho de otra manera ni siquiera llegan a tener contacto con las capas de biofilm. Es así como se ha descubierto que las bacterias residentes de los biofilms son de 500 a 5000 veces más resistentes a los biocidas que sus bacterias homólogas que viven en estado planctónico. La manera más fácil de evitar el riesgo que estas bacterias representan es mediante el control y eliminación de las biopelículas orales mediante exfoliación por cepillado dental. (Jérôme F Lasserre, 2015)

2.6.2 FUNCIONES DE DEFENSA

La respuesta inmune del huésped es estimulada por enfermedades bacterianas como lo es la enfermedad periodontal en cavidad bucal, esta respuesta inmune a dicha enfermedad involucra tanto a mecanismos de señalización innatos como adaptativos mediante el reclutamiento celular sistémico de macrófagos, células plasmáticas y linfocitos T y B, mismos que infiltran los tejidos gingivales. Por otro lado, debe aclararse que la información que se tiene sobre los mecanismos de respuesta del huésped en lo relacionado a la enfermedad periodontal es insuficiente, y se desconocen las vías moleculares de las células huésped que pueden estar trabajando para regular la respuesta inflamatoria frente a los biofilms bacterianos subgingivales complejos. También es claro el hecho de que en el infiltrado gingival inflamatorio, el resultado de la respuesta citoquina-quimiocina es preceptuado por la producción de citocinas pro-inflamatorias. (Sim K Singhrao A. H., 2015)

Nos encontramos también que el cuerpo humano usa un gran arsenal de mecanismos de defensa en casos de enfermedad orales infecciosas graves, agresivas, avanzadas o crónicas, así es como podemos ver un compromiso con la defensa de la salud del huésped de los receptores Toll-like (TLR), un reclutamiento de neutrófilos en el sitio de la inflamación, la liberación de citoquinas pro-inflamatorias y la subsiguiente eliminación de bacterias por los PMN. (Maja Sochalska, 2017)

La literatura y los resultados de investigación afirman que la mucosa bucal ha desarrollado su propio sistema de defensa ante los ataques bacterianos, dispuesta a enfrentar desafíos

antigénicos microbiológicos a través de la acción de la inmunidad mediada por células dentro de las estructuras del periodonto mediante la presentación del antígeno, lo cual resulta en una infiltración de células T y B, un sello propio de la respuesta inmune del huésped ante la presencia de todo organismo microbiológico no comensal. Esto ocurre cada vez que el equilibrio existente entre las barreras protectoras naturales del huésped y la colonización bacteriana se rompe, lo que lleva al microbiota bacteriano a actuar en forma oportunista favorecida por las condiciones inflamatorias orales en individuos susceptibles. (Sim K Singhrao A. H., 2015)

2.6.3 SISTEMA DE COMPLEMENTO

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

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

2.6.4 MACRÓFAGOS

Como se explicó anteriormente el huésped activa la respuesta inmune innata y adaptativa para combatir a los organismos microbiológicos patógenos oportunistas, de esta respuesta uno de los ejes más importantes es el de las células macrófagos, pues estas células están a menudo entre las primeras líneas de defensa ante un ataque microbiano. (S Amar, 2015)

Además, los macrófagos están implicados en la activación del brazo adaptativo de la respuesta inmune mediante la presentación de los antígenos, de esta manera vinculan la respuesta inmune innata con la respuesta inmune adaptativa. Por lo tanto, el papel de estas células de defensa es crítico pues preparan y montan toda una respuesta inmune apropiada para la

infección que se presente y es de importancia que podamos entender cómo es que los macrófagos detectan a los patógenos y a sus subproductos, así como el efecto que dichos microorganismos patológicos tienen sobre las células macrófagos del huésped. (S Amar, 2015)

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

2.6.5 RECEPTORES DE SCAVENGER EN LOS MACRÓFAGOS

Las proteínas del receptor Scavenger ricas en cisteína -SRCR- son un grupo antiguo de proteínas altamente conservadas en animales, la superfamilia SRCR se compone de proteínas ancladas en la membrana celular, así como proteínas secretoras. Las proteínas SRCR se caracterizan por la presencia de múltiples dominios SRCR. Generalmente estas proteínas son encontradas en el receptor scavenger del macrófago y han sido implicadas en los sistemas de defensa del huésped. (Floris J. Bikker, 2017)

2.6.6 RECEPTORES TIPO TOLL (TLR)

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

2.6.7 NEUTRÓFILOS

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

Los leucocitos polimorfonucleares son las células blancas más abundantes en la circulación, donde desempeñan un papel de crucial importancia en la respuesta inmunitaria innata frente a toda clase de infección bacteriana, por lo tanto, el mantenimiento de la homeostasis en los tejidos periodontales. Esta actitud es contrastante con la mostrada por los linfocitos T y B mismos que requieren etapas de activación y proliferación en los órganos linfáticos secundarios para convertirse en células efectoras. (Maja Sochalska, 2017)

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

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

Las funciones de los neutrófilos y su supervivencia después del aclaramiento bacteriano son estrictamente controladas por inducción de apoptosis, tolerancia inmune y resolución de la inflamación, actividades que ejercen un efecto protector de los tejidos del huésped contra el daño del tejido inflamatorio. El fracaso en la regulación adecuada de la cantidad de neutrófilos contribuye directamente a la patogénesis y destrucción del tejido periodontal, y la literatura hoy en día responsabiliza directamente a este tipo de células inmunes de la progresión de la enfermedad periodontal. (Maja Sochalska, 2017)

Los polimorfonucleares tienen una vida útil relativamente corta, de hecho, es la más corta entre todas las células inmunitarias existentes, esto quiere decir que viven 24h bajo estado estacionario, mientras que un linfocito T puede vivir durante semanas. (J Vier, 2016)

2.6.8 DINAMINA

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

2.7 CONCEPTOS ESPECIFICOS

2.7.1 PORPHYROMONA GINGIVALIS

Porphyromonas gingivalis es un cocobacilo Gram negativo, mide de 0.5 - 0.8 μm x 1 - 3.5 μm , posee abundantes fimbrias, no es esporulado y no tiene flagelos; muchas cepas son capsuladas , es asacharolítica, su nutrición depende de pequeños péptidos y aminoácidos y requiere de hemina como fuente de hierro.

Los factores patogénicos de *Porphyromonas gingivalis* incluyen estructuras facultativas como las fimbrias y la capsula, componentes de la pared y productos de secreción como la virulencia y las proteasas son fundamentales en los procesos patogénicos.

Todas las cepas de P.g tienen el gen estructural *fimA* que codifica para la proteína fimbriilina, de la cual se han identificado seis genotipos y se ha demostrado que el intercambio de los genes *fimA* genera cambios fenotípicos que incluyen aumento en la

cantidad de fimbrias sintetizadas y procesos de agregación, estos cambios favorecen su patogenicidad.

Porphyromonas gingivalis puede dañar la barrera del tejido epitelial y favorecer la difusión de productos bacterianos tóxicos, o puede invadir la membrana basal subepitelial y ganar acceso al tejido conectivo e invadir las células epiteliales es un mecanismo que permite inducir la respuesta inflamatoria del hospedero.

Se ha demostrado que *P.g.* puede evadir la respuesta del hospedero. Su colonización se ve influenciada por la saliva, que actúa como vector para la transmisión y para la colonización inicial al medio bucal. Por otra parte, la película adquirida que recubre las superficies dentales proporciona puntos de anclaje para las fimbrias, que, además, muestran afinidad por otras bacterias que colonizan el tejido. En el proceso de infección, *P.g.* puede llegar al surco gingival por proliferación y difusión o por el traslado de bacterias desalojadas. Además, de proporcionar lugares de unión, *P.g.* cambia la composición y la cantidad del microbiota comensal, fenómeno que induce la pérdida de hueso alveolar. (Mary Orrego Cardozo, 2017)

A estas afirmaciones se debe añadir que incluso en bajas cantidades el patobionte *P. gingivalis* tiene efectos críticos en el desarrollo de biopelículas. Esto se ha demostrado gracias a cientos de estudios epidemiológicos y experimentales, ya que han descubierto la relación de la bacteria con enfermedades cardiovasculares, bajo peso al nacer, artritis reumatoides e incluso en casos de enfermedad de hígado graso no alcohólico. (Nakayama, 2014)

La prevalencia de la enfermedad periodontal –EP- en Europa supera el 50% de la población. Las bacterias más patógenas en la EP son *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Eikenella corrodens*, *Campylobacter rectus*, *Prevotella intermedia* y *Fusobacterium nucleatum*. (Ewa Pająk-Łysek, 2021, págs. 1-7)

P. gingivalis se ha llegado a detectar en el 85% de los sitios con patología periodontal. Y goza de una serie de factores de virulencia potencialmente letales para la salud oral.

P. gingivalis además posee la capacidad de invadir una variedad de células huésped, incluyendo entre las mismas a los queratinocitos orales, esto lo logra a través de

numerosos factores de virulencia asociados a la superficie de la membrana celular. Las estrategias de invasión proporcionan un valor considerable para la supervivencia de bacterias, ya que les permite proteger a los agentes patógenos periodontales de los mecanismos de defensa del huésped y ayudar en su persistencia dentro de un sitio de infección, dando lugar así a la inflamación periodontal continua. (Firas B. Al-Taweel C. W., 2016)

2.7.2 CORRUPCIÓN DE LA DEFENSA DEL HUÉSPED UN DESAFÍO BACTERIANO.

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

También nos encontramos con la secreción de enzimas de *P. gingivalis* que modula las respuestas inflamatorias, y que se ha demostrado inhibe la producción de IL-8 –citocina que interviene en quimiotaxis- de las células epiteliales gingivales. Ulteriormente esto suprime el reclutamiento de PMNs y le da tiempo a *P. gingivalis* para la colonización de las bolsas periodontales. Esta insidiosa manipulación de la señalización celular de defensa protege a este periodontopatógeno y a las bacterias observadoras de la muerte en etapas iniciales de la infección. (Maja Sochalska, 2017)

P. gingivalis además de usar un sinnúmero de estrategias para evadir al sistema de defensa del huésped, emplea tácticas para tener acceso a los nutrientes del entorno. No solo la acción de defensa desconfigurada en el huésped media la ruptura de los tejidos, sino también los gingipains, cuyas concentraciones son extremadamente altas en la bolsa periodontal toman un papel importante al desregular la cascada del complemento, la opsonización por parte de las inmunoglobulinas y las señales del receptor que conducen a una mayor permeabilidad vascular localizada, y hemorragia. Estos eventos aumentan la disponibilidad de la hemina –variante de hemoglobina

incapaz de transportar oxígeno- mismo que es una molécula necesaria para el desarrollo bacteriano, además facilita la propagación del patógeno. Es importante saber que la acción de promover o prevenir actividades como la activación del complemento, el reclutamiento de neutrófilos y la respuesta inflamatoria por parte de este periodontopatógeno depende de la etapa de infección, la posición dentro de la biofilm y las circunstancias específicas que estén ocurriendo. (Maja Sochalska, 2017)

En periodontitis, la respuesta inflamatoria involucra a organismos microbiológicos y PAMPs los mismos que incluyen lipopolisacárido –LPS-, proteínas capsulares, flagelina, fimbrillina, peptidoglicano, ADN bacteriano, proteasas y otras enzimas modificadoras de proteínas, que actúan estimulando y amortiguando la acción defensora innata del huésped. Los procesos de estimulación hacen que los receptores de reconocimiento de patrones –PRR- produzcan una gama de citoquinas que reclutan células inmunitarias apropiadas al sitio de infección, además, los metabólicos producidos por las bacterias hacen que el epitelio de la bolsa periodontal secrete neuropéptidos, mismos que promueven la vasodilatación de los vasos sanguíneos locales y permiten una afluencia de neutrófilos como una inmediata a las señales de las quimiocinas –IL8-. Los procesos de amortiguación de la respuesta inmune protegen a la bacteria y comprometen a las células de defensa de la respuesta innata. (Sim K Singhrao A. H., 2015)

2.7.3 ¿PORPHYROMONA GINGIVALIS UN EVASOR DEL SISTEMA INMUNE?

El hecho identificar a la *P. gingivalis* como un evasor del sistema inmune es cada vez más correcto, esto se debe principalmente a que una cascada de datos apoya esta idea, y es necesario aclarar que el biofilm en el que se encuentra adherida representa también la primera barrera de protección contra las células de inmunidad. (Sim K Singhrao A. H., 2015)

Además de ello podemos enlistar otras características bacterianas que apoyan la misma idea como:

- 1) su capacidad de degradar los fragmentos de la cascada de complemento que dan inicio a los procesos de opsonización.

- 2) Evita el reclutamiento de proteínas reguladoras de los huéspedes y aseguran la protección de su pared celular incapacitando la formación del MAC –C6, C7, C8, C9- volviéndolo incapaz de perforar su pared celular.
- 3) Suprime los polisacáridos componentes de su propia pared celular para evitar activar el complemento.
- 4) *P. gingivalis* es muy resistente a la destrucción por complemento.
- 5) Existe evidencia de que las enzimas gingipains modificadas por lipopolisacáridos y reactivadas con anticuerpos que sugiere un mecanismo para la unión de las mismas a la membrana externa de la bacteria y a su disposición inmediata para degradar las proteínas del complemento evitando la respuesta inmune del huésped.
- 6) Destrucción de la proteína C4b del complemento evitando la lisis celular.
- 7) Adherencia a los eritrocitos a través del receptor del complemento 1 -CR1-. Permitiendo a las bacterias que tengan una existencia casi invisible ante los fagocitos circulantes y además les proporcionan un medio de transporte a través de la circulación. (Sim K Singhrao A. H., 2015)

A pesar de toda la información recopilada la patogenia de la *P. gingivalis* todavía está siendo investigada, pero incluye una amplia variedad de mecanismos de escape inmunológico.

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

2.7.4 ESTRATEGIAS DE VIRULENCIA BACTERIANA

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

2.7.5 CAPACIDAD DE INVASIÓN SISTÉMICA

La característica bacteriana más conocida, es la capacidad de invadir la célula y los hábitats del huésped, incluyendo aquí células epiteliales fibroblastos no fagocíticos, que se sabe les facilitan la adaptación al entorn existente. (Ho et al., 2016, p. e0149618).

Siendo un patógeno oportunista que establece biopelículas resistentes, además de usar en su beneficio la actividad intravenosa del dipeptidil peptidasa mismo que funciona como activador del complemento estimulando la secreción de citocinas proinflamatorias, esto sumado al potencial bacteriano para escapar de la activación de la respuesta inmune demuestran su increíble virulencia.

También su capacidad de poder colonizar las superficies de los tejidos orales se debe a su habilidad de interacción con otras bacterias orales. (Ho et al., 2016, p. e0149618).

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

2.7.6 CARACTERÍSTICAS TRAPEZOIDALES

Se conoce como un patógeno trapezoidal a un organismo microbiológico que puede mantener unida una estructura a manera de arco, formando lo que se asemeja a una barrera o pared. Dicho el arco puede ser visto como un andamio esencial, mismo que cumple las funciones de un guardián para la supervivencia de nuevas comunidades

microbianas sinérgicas e inflamatorias en el mismo nicho ecológico y en la enfermedad periodontal esta bacteria crucial se dice que es *P. gingivalis*.

Además, la dominancia metabólica de esta bacteria en términos de su población en periodontitis parece mantenerse en niveles bajos, posiblemente para evitar la competencia directa dentro de la misma especie o para la selección natural de una bacteria dominante.

La capacidad que tiene de eludir dichos mecanismos inmunes de los huéspedes en favor de evocar y sostener el medio inflamatorio a través de una serie de cascadas de señalización proporciona protección no sólo a sí mismo sino también a otros patógenos que pueden ser menos capaces de sobrevivir en condiciones de tal toxicidad.

2.7.7 DESREGULACIÓN POR SECRECIÓN ENZIMÁTICA

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

2.7.8 PROTEÍNAS CISTEINPROTEASAS O GINGIPAINS

Los gingipains del phatobionte *P. gingivalis* son a su vez de dos clases, así tenemos gingipains específicos de lisina y específicos de arginina, y desempeñan un papel clave en la inducción de la inflamación y la destrucción tisular

Las acciones principales de los gingipains son: degradar fibronectina, degradar fibrinógeno, degradar las uniones intercelulares de las células del epitelio, activa la cascada de coagulación, además interrumpe la clibación de C3 en C3a y C3b frenando los procesos de opsonización.

Se reconoce también el trabajo de los gingipains como adhesinas, y son el factor de virulencia bacteriano más potente, estos se unen a una gran cantidad de proteínas del huésped, las mismas que usan para alimentar a la bacteria, o

bien para anclarla. Los gingipains están a disposición de la bacteria en la superficie celular, desde donde sus metabolitos se secretan con facilidad al espacio extracelular. Los gingipains además se unen directamente a las proteínas de la matriz extracelular y es así como indirectamente contribuyen a la adhesión. (Jana Schmuck 1, 2015)

Hablando de la enfermedad periodontal, los gingipains son el factor clave responsable de la inducción misma, ya que sus efectos son multidireccionales sobre el sistema inmunológico.

A través de su potencial de anular los mecanismos de defensa del huésped, tales como la opsonización de anticuerpos (gracias a los gingipains específicos de lisina), la activación del sistema del complemento, o la señalización pro-inflamatoria, los gingipains aportan una resistencia excepcional del patobionte *P. gingivalis* a la actividad bactericida del suero y de los fagocitos.

2.7.9 DESREGULACIÓN POR PEPTIDOGLICANOS

Los peptidoglicanos son un componente de la pared celular bacteriana, mismo que le confiere rigidez estructural a dicha pared, interviene en la virulencia de patobionte debido a que incita la respuesta inmune del huésped, actuando como un mediador de la inflamación que activa los receptores de reconocimiento de patrón.

2.7.10 MANIPULACIÓN Y DESREGULACIÓN DE LA RESPUESTA DE LOS NEUTRÓFILOS POR LIPOPOLISACARIDOS.

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

La región estructural del LPS perteneciente al lípido A en la mayoría de las células es un estimulante de las células de defensa presentadoras de antígeno-macrófagos, neutrófilos, células dendríticas- un proceso que activa la secreción de sustancias de citoquinas pro-inflamatorias y óxido nítrico.

Esta actividad del lípido A del LPS puede resultar en la estimulación de la prostaglandina E2 lo que da como resultado la activación de la cascada del complemento, y por lo tanto los niveles altos de LPS atraen una elevada y exagerada respuesta inflamatoria por parte del huésped, la misma que termina siendo destructiva para el tejido sano del anfitrión.

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

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

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

A todo este inteligente proceso de virulencia expresado a través de los lipopolisacáridos debemos agregar su capacidad para trabajar en conjunto con los gingipains, causando una modificación molecular en los carbohidratos de los gingipains lo que les permite adherirse a la membrana externa. (Sim K Singhrao A. H., 2015)

2.7.11 INVASIÓN CELULAR EN FASE S

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

Las recientes investigaciones demuestran que el patobionte *P. gingivalis* acelera el ciclo celular de las células del epitelio gingival, además reduce los procesos de apoptosis inmortalizando dichas células huésped, y mejora su proliferación en los tejidos del epitelio gingival, y algo que ha quedado claro, aunque la información obtenida es muy escasa, es el hecho de que *P. gingivalis* invade las células huésped que se encuentran en la fase S del ciclo celular, algo que explica porque hay sitios más susceptibles a la invasión de la bacteria.

2.7.12 SINERGIA Y DISBIOSIS POLIMICROBIANA

El modelo de sinergia y disbiosis polimicrobiana explica claramente el método mediante el cual la bacteria *P. gingivalis* es parte fundamental en la organización de comunidades bacterianas mismas que empiezan a desarrollar habilidades para contribuir de manera proactiva a dicha sociedad y su clara transición de ser microorganismos comensales a microorganismos patógenos, organizando un grupo microbiano disbiótico, inteligente y sumamente agresivo para el tejido periodontal. La facilidad que posee la *P. gingivalis* para dar inicio a este proceso de transición conductual bacteriano se lo debe a su característica trapezoidal, deshabilitando así las defensas del huésped ante las bacterias protegidas tras la barrera previamente creada,

incrementando la inflamación, y tomando los productos restantes del tejido circundante destruido y convirtiéndolos en alimento bacteriano.

2.7.13 FISIOPATOLOGÍA

La *P. gingivalis* posee la habilidad de explotar a su favor los procesos de endocitosis e ingresar gracias a ellos dentro de las células eucariotas humanas, una vez adentro de las mismas logra vincularse al citoesqueleto aprovechando la formación de vesículas revestidas de clatrina, además de aprovechar las interacciones dinamina-citoesqueleto para anclarse fijamente. (Giulio Preta, 2015)

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

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

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

2.8 PERIODONTITIS

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

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

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

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

La microbiota disbiótica se acumula en forma de biofilms y después de placas bacterianas, se adhiere en la superficie de dientes y encías, además se infiltra en el surco gingival y gana espacios en los lugares interdentes, lo cual desencadena reacciones crónicas inflamatorias, los organismos microbiológicos disbióticos – asesinos- también se denominan phatobiontes, son la versión oportunista de las cepas comensales colonizadoras de la cavidad oral, que ante cualquier alteración de la homeostasis usan su potencial para

desregular la respuesta inflamatoria del huésped e inducir enfermedad. (Sochalska y Potempa, 2017, p. 197), (Hajishengallis y Lamont, 2012, pp. 409-419).

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

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

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

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

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

la vigilancia inmunológica y al mismo tiempo promueve una respuesta inflamatoria global. (Lamont y Hajishengallis, 2015, pp. 172-183).

2.9 MECANISMOS DE ASOCIACIÓN ENTRE ENFERMEDAD PERIODONTAL, ATEROSCLEROSIS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

La asociación de *Porphyromonas gingivalis* con aterosclerosis involucra la entrada de bacterias provenientes del periodonto a la circulación, evento que contribuye directamente en la formación del proceso ateromatoso y a la alteración de los procesos inflamatorios, produciendo los efectos sistémicos de los lipopolisacáridos bacterianos liberados en el periodonto infectado e inflamado y transportados por el torrente sanguíneo para anclarse a receptores de las células sub-epiteliales; esta unión, activa vías de transducción de señales y conduce a la sobreexpresión de moléculas de adhesión de las células endoteliales, permitiendo la fijación y entrada de monocitos al sub-endotelio.

Las bacterias periodontales ingresan al torrente sanguíneo y se transforman en potentes agentes trombogénicos por tener la capacidad de inducir la adhesión y la agregación plaquetaria por mimetismo de los sitios de unión al colágeno tipo I y III. Las fimbrias de *Porphyromonas gingivalis* permiten adherirse e invadir las células epiteliales y endoteliales, entran por procesos de endocitosis, se multiplican dentro de ellas, evaden la respuesta inmune y alteran su función normal. (Mary Orrego Cardozo, 2017)

2.9.1 CARDIOPATÍA

La enfermedad cardíaca reumática causa daño a la función valvular, y se debe a una respuesta inmune anormal.

Las deficiencias estructurales y anomalías funcionales de las válvulas cardíacas representan una causa de morbilidad y mortalidad cardiovascular, además de esto se han asociado varias enfermedades como la estenosis aórtica con agravantes como los agentes infecciosos.

La estenosis aórtica como enfermedad es un padecimiento valvular que se ha considerado una enfermedad degenerativa que aparece con el paso de la edad y que

se causa principalmente por la acumulación de pasiva de calcio en la superficie del foliolo valvular. Pero estudios más recientes han demostrado que la estenosis aórtica representa un proceso activo que puede ser dividido en dos fases, una temprana de iniciación, similar a la aterosclerosis, y una fase posterior de progresión que involucra factores pro-calcificantes y pro- osteogénicos. (Oliveira, 2015)

2.9.2 ATEROSCLEROSIS

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

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

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

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

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

Formación de un ateroma o Aterogénesis La cascada desencadenante de la lesión aterosclerótica inicia con la microvascularización de la placa y el aumento de la permeabilidad del endotelio luminal arterial, y esto ocurre desde las etapas iniciales de formación de la placa hasta la aparición de enfermedad cardiovascular –CVE- aguda.

En un principio, la disfunción endotelial luminal y la permeabilidad aumentada facilitan la entrada de lipoproteínas de baja densidad –LDL- desde el lumen hacia la pared de la arteria. La oxidación subsiguiente de dicho LDL en la pared del vaso provoca una respuesta inflamatoria maladaptativa la misma que de manera efectiva da inicio a la formación de placa. Los monocitos circulantes en la sangre ruedan y se adhieren al endotelio disfuncional, entran en la placa aterosclerótica en formación y, una vez en la pared del vaso, se convierten en macrófagos residentes.

(Claudia Calcagno, 2017) determino que esta acumulación de células inflamatorias y la subsiguiente liberación de citocinas estimulan la proliferación de la baza vasorum existente, además de la nueva formación de micro vasos sanguíneos de alta permeabilidad. Este proceso y la permeabilidad de los tejidos facilitan la migración de células inflamatorias adicionales, ocurriendo una inevitable acumulación progresiva de monocitos macrófagos en la capa íntima del vaso arterial, esto se suma a la proliferación de células de músculo liso provenientes de la capa túnica –media- del vaso, produce un incesante engrosamiento de la pared arterial afectada y consecuentemente hipoxia de la misma, lo que estimula aún más la neoangiogénesis. Por último, este ambiente altamente inflamatorio daña la microvasculatura de la placa frágil que conduce a la formación de hemorragia intraplaca, aumento de la inestabilidad de la placa, y finalmente eventos cardiovasculares.

2.10 DIAGNOSTICO PERIODONTAL POR PORPHYROMONA GINGIVALIS

La parte más difícil es identificar los sitios que ya están evolucionando de gingivitis a periodontitis. Nos podemos encontrar con profundidades de 4 mm pero que aún no evidencian radiográficamente pérdida ósea y esto es principalmente debido a la baja sensibilidad de la radiografía y al error de sondaje. Se ha calculado que el error al sondaje es de aproximadamente 1 mm y sumado con el grado de inflamación, fácilmente podemos pasar de 3 mm a 4 mm (Figura 10). Esto debe ser analizado cuidadosamente interpretando todos los parámetros clínicos periodontales.

Periodontitis Crónica como resultado patognomónico observamos inflamación, sangrado al sondaje, formación de la bolsa periodontal, pérdida de inserción y pérdida ósea radiográfica. Estos signos son mandatorios para realizar el diagnóstico de periodontitis y es una diferencia clara con la gingivitis. Adicionalmente podemos observar recesiones, supuración, movilidad incrementada, migración dental patológica y dolor.

Resulta problemático cuando no se utilizan criterios de diagnóstico unificados, por esta razón la Federación Europea de Periodoncia, define un caso confirmatorio de periodontitis como: ≥ 2 sitios independientes con pérdida de inserción ≥ 3 mm proximal y formación de bolsa periodontal. Así mismo, la extensión puede ser clasificada como localizada ($\leq 30\%$ de sitios afectados) y generalizada ($> 30\%$ de sitios afectados).

La severidad de la enfermedad puede ser clasificada como leve, moderada y severa dependiendo del grado de pérdida de inserción en un diente en particular, teniendo como referencia la longitud radicular. (Botero JE, 2010)

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

La terapia periodontal común se basa en una reducción de cúmulos bacterianos que se encuentran adheridos a las superficies orales en los sitios infectados mediante procesos de desbridamiento –raspado y alisado supragingival e infragingival que además son procedimientos no quirúrgicos, además es común el uso de terapias antibióticas de apoyo para estos tratamientos periodontales, las mismas que a nivel del

surco gingival fallan en su acción debido a varias razones farmacocinéticas entre las que encontramos: concentraciones bajas en los fluidos del surco gingival, la acción del cepillado dental disminuye la actividad antibiótica por arrastre de sustancias, y debido a la barrera protectora que representa el biofilm, esto impide una concentración antibiótica efectiva en el ecosistema anaerobio del surco gingival, además de todo esto en la práctica clínica se utiliza medicación antiinflamatoria con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, pero no se ha evaluado finalmente un beneficio racionalizado.

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

El desarrollo de compuestos que eviten los procesos de adhesión del fima de *P. gingivalis* a las integrinas de las células huésped puede llegar a ser una estrategia citoprotectora innovadora, aunque la adhesión del phatobionte a las células del epitelio se da por mecanismos bastante complejos quedan aún vacíos de conocimiento en ese capo que se podrían aprovechar. (Schmuck et al., 2015, p. E120130). (Jana Schmuck 1, 2015)

Tratamientos aceptados -

Son toda clase de tratamientos que en favor de mejorar la salud periodontal se ponen en práctica con regularidad en el consultorio odontológico, se encuentran aprobados por la FDA y cuentan con estudios que avalan su eficiencia y eficacia al momento de proporcionar o devolver salud a los pacientes que lo requieran, comúnmente estos

tratamientos pasan de ser medicamentosos no quirúrgicos e invasivos, a quirúrgicos invasivos.

Terapia con Daiokanzoto – Una formulación de Kampo

Daiokanzoto es una formulación de Kampo que se produce combinando extractos crudos de rizomas –sección del tallo de la planta que se encuentra enterrada- de riubarbo -*rheum rhabarbarum*- y raíces de regaliz -*glycyrrhiza glabra*- se tiene gran expectativa sobre su uso como tratamiento potencial para la enfermedad periodontal, pues se conoce que inhibe la expresión de los principales factores de virulencia implicados en la colonización del huésped y destrucción de tejidos por parte de *P. gingivalis*, siendo más claros, Daiokanzoto redujo la expresión de la fimA, y gingipains específicos de arginina, también controló la secreción de citoquinas proinflamatorias de las células epiteliales orales manipuladas por lipopolisacáridos. En resumen, daiokanzoto inhibe el crecimiento y las propiedades de adherencia de *P. gingivalis*, un agente etiológico clave de la periodontitis crónica. (Fournier Larente et al., 2016, p. e0148860.)

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

Terapia de Sitafloxacin + terapia periodontal de apoyo

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

La STFX, además tiene una actividad antimicrobiana más fuerte contra una variedad bastante amplia de organismos microbiológicos patógenos residentes de la cavidad oral, mucho más efectiva que una quinolona convencional. En estudios más actuales Tomita y sus colaboradores han demostrado que el STFX resultó ser el antibiótico más potente contra los aislados clínicos de lesiones periodontales agudas entre los antimicrobianos probados. Razón por la que se sugiere que la quinolona STFX puede ser útil para el mantenimiento a largo plazo del tratamiento periodontal y sobre todo por la posibilidad de que existan bolsas periodontales residuales sin exacerbación. (Nakajima et al., 2016, pp. 1779-1787)

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

Terapia de apoyo con Azitromizina

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

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

Terapia de desbridamiento bajo anestesia local

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

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

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

Sistema de liberación sostenida de agentes antimicrobianos

El sistema de liberación sostenida de fármacos consiste en una estructura conformada por un material bioactivo anclada a un agente de soporte, en este caso los encontramos en el mercado en forma de fibras de tetraciclina o chips de clorhexidina, con el uso de los mismos se manejan concentraciones más altas de un compuesto farmacológico pero las mismas se limitan al sitio afectado por la enfermedad, esto reduce los efectos secundarios tóxicos a nivel sistémico –como es el caso de la agresión antibiótica a la flora intestinal-. Se considera que, la liberación sostenida de

agentes antimicrobianos posee un excelente potencial como una terapia de complemento a la terapia periodontal tradicional, aunque son muy pocos los casos en los que se ha demostrado tener éxito. La liberación sostenida de una sustancia bioactiva aumenta su concentración en lugares donde su acceso es muy limitado por la vía sistémica, además evita que el paciente sufra de efectos secundarios. La única desventaja recalable a este tipo de tratamientos es su elevado costo frente su tasa de éxito. (Vennila, Elanchezhiyan y Ilavarasu, 2016, pp. 15-21).

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

Tratamientos experimentales o en desarrollo -

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

Extracto de Rumex

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

de las partes aéreas de la planta rumex (alazán), un compuesto que se ha logrado demostrar que logra una actividad antiadhesiva contra *P. gingivalis*. (Schmuck et al., 2015, p. E120130).

Tratamiento de efecto bioeléctrico

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

Modificar la carga y composición general del microbioma oral comensal es la estrategia de la *P. gingivalis* responsable de la respuesta inflamatoria agresiva y destructiva que lleva a la pérdida de tejido periodontal. (Lasserre et al., 2015, pp. 511-519).

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

Efecto antibacteriano de los complejos antibacterianos de plata

Las partículas o complejos metálicos son una clase de materiales con una prometedora serie de propiedades antimicrobianas. Su composición química puede ser modificada con residuos de azúcar para obtener una mejor solubilidad y citocompatibilidad, lo que los vuelve aptos para su uso en ciencias médicas. Los estudios revelaron que los complejos de carbohidratos de plata han logrado suprimir el crecimiento bacteriano

gram-negativo en su totalidad in vitro. Además, se demostró que *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans* y *P. gingivalis* son más susceptibles a los complejos de plata en comparación con especies Gram-positivas. Se ha concluido que esta ventaja sobre las bacterias gram-negativas se debe a su delgada capa protectora de peptidoglicano. (Reise et al., 2016, p. doi: 10.1186/s12903-016-0201-4).

Terapia con Neem

Neem es una planta de la cual se usa en forma terapéutica todo su conjunto, hojas, flores, semillas, frutos, corteza o raíz, las cuales han revelado características positivas como antiinflamatorios además han sido ampliamente usadas en infecciones de la piel y de manera muy general se ha usado para el cuidado oral, para mantener la salud de las encías. La terapia antimicrobiana ha revelado poseer varias deficiencias nivel local, y lo que se busca es explotar las características y propiedades del Neem para complementar dicha terapia. (Vennila et al., 2016, pp. 15-21).

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

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

Tratamientos efectivos con prohibición-

Tratamientos sumamente efectivos en su acción que cuentan con estudios previos, y que han demostrado tener un efecto antimicrobiano poderoso y selectivo para

bacterias del complejo rojo de Socransky entre las que se encuentra la *P. gingivalis*, pero desafortunadamente causan efectos nocivos, tóxicos o narcóticos en los consumidores, lo que los elimina completamente como opción terapéutica.

Tratamiento con QAT

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

2.12 PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.

Las medidas de prevención periodontal irán encaminadas a la eliminación de la placa bacteriana o sarro, principal agente responsable de la periodontitis. La herramienta más eficaz es el cepillo dental. Los cepillos suaves son más eficaces que los duros para eliminar la placa. Sin embargo, lo más importante no es el tipo de cepillo sino la forma de utilizarlo. Han sido desarrolladas varias técnicas para el cepillado dental, aunque es recomendable la instrucción guiada por un dentista en, por lo menos, una ocasión. La capacidad que tiene un cepillo de dientes para eliminar la placa se reduce, notablemente, cuando las cerdas del cepillo se abren. Por este motivo, los cepillos de dientes deben reemplazarse al primer signo de desgaste. Los cepillos eléctricos no representan ningún beneficio respecto a los convencionales. Pueden estar indicados en personas con problemas de habilidad manual, como pacientes con artritis, parálisis, etc. El uso de hilo o seda dental por lo menos una vez al día disminuye el aumento de placa

dental en espacios interdentes donde el cepillo no llega. La utilización de cepillos interdentes y los aparatos que irrigan agua a presión pueden complementar las técnicas de higiene. Aunque estos irrigadores no remueven la placa, pueden, sin embargo, eliminar los restos de comida favorecedores de formación de placa. El último pilar, y no por ello menos importante en la prevención, son las visitas periódicas al dentista para vigilar la salud de nuestras encías. El odontólogo determinará si son necesarias y con qué periodicidad las higienes orales. Esta medida evitará la aparición de la periodontitis completando así su profilaxis.

CAPÍTULO III

MARCO METODOLOGICO

3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.

La presente investigación es de carácter bibliográfico, la cual se realizó utilizando un método científico cualitativa ya que se recopiló todas las informaciones necesarias de diferentes fuentes para poder determinar la relación que tiene el **PORPHYROMONA GINGIVALIS** con la enfermedad cardiovascular.

El tipo de investigación será:

- Descriptiva por que se detallaron, analizaron y registraron todos los datos obtenidos mediante los diferentes informes.
- Documental ya que se recopiló y se seleccionó información a través de diversas fuentes de información como revistas, artículos y bibliografías.
- No es experimental porque no se realizará condiciones que puedan cambiar la variable independiente.

3.2 MÉTODOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS.

El método que se planteo fue, analítica ya que fueron examinados, y analizados todas las investigaciones para llegar al resultado de la conexión de las enfermedades periodontales con las enfermedades cardiovasculares a través de diferentes autores.

Sintético para el establecimiento y conocimiento individual, tanto de las enfermedades periodontales como de los trastornos sistémicos.

Se realizó una síntesis bibliográfica, que fueron recopilados la mayor parte de información actualizada para esta investigación.

- Esta información fue extraída por medios de técnicas de observación y de revisión documental se acataron 46 artículos para esta investigación, y de los 49 artículos

fueron seleccionados, sus búsquedas fueron por medio de artículos, revistas y bibliografía de fuentes confiable a nivel mundial.

- Los instrumentos empleados en esta investigación fueron el internet y un ordenador, ya que el estudio fue bibliográfico.

3.3 PROCEDIMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

Se realizó una investigación bibliográfica de diferentes artículos, revistas y documentos de sociedades profesionales y científicas, analizando cada complemento de las bases sostenibles y dictaminando los artículos investigados. Se clasificaron diversos estudios entre ellos observacional, descriptivo, documental y cualitativo, que fueron realizados a nivel mundial y de nuestro país durante los años actuales y ciertos artículos de años anteriores. Las bases de la investigación fueron extraídas son las siguientes: Google Scholar, ScienceDirect, Researchgate Scielo y PuMeb, Dianet. Se utilizaron palabras claves como: Enfermedad periodontal, enfermedades cardiovasculares, epidemiología, protocolo, en idiomas tanto inglés como español. Obteniendo información en 49 artículos, y solo 46 artículos fueron seleccionadas para esta investigación. Además de eso se tomó en consideración las estadísticas de nuestro país con el fin de conocer de las enfermedades principales que causan muertes cada año en nuestro Ecuador.

3.4 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En base a la literatura estudiada y citada en esta investigación, ha quedado demostrada la peligrosa interacción de una alteración estomatognática (focal) con el corazón y estructuras afines, formando una alteración de tipo sistémico.

Durante toda esta investigación se ha recaudado diversos tipos de informes que demuestran las relaciones que existen entre las enfermedades cardiovasculares por infección de **PORPHYROMONA GINGIVALIS**

Básicamente esa relación está establecida por la difusión de bacterias bucales, que efectúan una migración peligrosa a través del sistema circulatorio y linfático,

difuminando una infección a todo el cuerpo, siendo el corazón el órgano más afectado. Por otra parte, los estudios han demostrado que las mujeres embarazadas y diabéticos con enfermedad periodontal pueden tener inconvenientes graves para su salud.

La periodontitis puede provocar alteraciones hemostáticas, como el aumento del fibrinógeno plasmático. La relación entre riesgo cardiovascular y la enfermedad periodontal parece estar fuertemente determinada por la sobreexpresión de mediadores inflamatorios inducidos por endotoxinas, entre los más estudiados se encuentra IL1- β , IL-6, IL-8 y TNF α . (Bernau Sebastian, 2011)

Se ha sugerido que la terapia periodontal disminuye la inflamación sistémica y mejora la función endotelial. Este hecho está basado en estudios realizados donde señalan la asociación de enfermedad periodontal e incremento de los niveles de PCR, en relación a datos preliminares usando tratamiento periodontal y con drogas antiinflamatorias no esteroideas, indicando que ciertos tratamientos pueden potencialmente disminuir los niveles de PCR. (Premoli Gloria, 2008)

CAPÍTULO IV

4.1 CONCLUSIONES

En general, tras un profundo análisis de los objetivos generales y específicos previamente enunciado en capítulos anteriores y sustentados posteriormente en el marco teórico, procedemos a resaltar, resumir los siguientes aspectos.

- La falta de preocupación por la salud dental evidenciada en pacientes adultos con problemas cardiovasculares ha hecho vulnerables al ataque de una bacteria agresiva.
- Tras la revisión de la literatura se ha encontrado evidencia de que la colonización por dicha bacteria ocurre tras contagio directo a través de un individuo portador de la misma.
- La falta de exigencias higiénicas encontradas en los pacientes es un agravante, que favorece el crecimiento bacteriano y la formación de bolsas profundas en las que se aloja la bacteria.
- La falta de preocupación por la salud dental evidenciada en pacientes adultos con problemas cardiovasculares ha hecho vulnerables al ataque de una bacteria agresiva.
- La falta de conocimiento sobre las implicancias de una infección periodontal en la salud vascular y cardíaca evita las acciones de prevención y el manejo adecuado y contención de los microorganismos y sus productos metabólicos a nivel odontológico.
- Se determinó que la asociación de las enfermedades cardiovasculares, la aterosclerosis y las enfermedades orales como la enfermedad periodontal, se ha

convertido en una de las causas de mayor morbilidad y mortalidad. Con los avances y desarrollo de la biología molecular se han identificado diferentes moléculas, en pacientes con periodontitis, como la Proteína C-reactiva, que produce distintas alteraciones a nivel sistémico.

- Se ha recopilado suficiente información como para poder pensar que si bien el patógeno *P. gingivalis* es uno de los microorganismos más agresivos que tenemos en cavidad oral, el papel estelar de la destrucción periodontal, tanto en enfermedad crónica como agresiva se lo lleva la primera línea de defensa de la inmunidad, ante una desregulación de sus funciones a nivel del tejido, causando en sí la destrucción.
- Se pudo identificar que el tratamiento para la reducción y eliminación de *P. gingivalis* en la periodontitis crónica y otras formas de periodontitis, se basa en la remoción del Biofilm subgingival, por medio de la fase I del tratamiento periodontal, recomendando la remoción en una sola cita.
- El papel principal de los clínicos sigue siendo la promoción de la salud oral en beneficio de la población general con el fin de reducir el impacto de las complicaciones y las pérdidas dentarias en la calidad de vida de los pacientes.
- Se realizó un protocolo de prevención, control y monitoreo de pacientes con enfermedades cardiovasculares para que los profesionales de la salud oral tengan un mayor conocimiento en cuanto al manejo de pacientes que padezcan de algún tipo por infección microbologica de **PORPHYROMONA GINGIVALIS**.

4.2 RECOMEDACIONES

- Se recomienda utilizar la información recabada en el presente estudio investigativo para promover la importancia de mantener una buena salud oral tanto en pacientes, como en la sociedad en general.
- Se debe realizar una anamnesis profunda y completa a cada paciente que asiste a la consulta odontológica, en búsqueda siempre de todas las patologías precedentes.
- Se debe tener cuidado en la práctica quirúrgica a pacientes con cardiopatía para evitar bacteriemias transitorias, ya que dicho evento los expondría a un deterioro de su salud sistémica previamente comprometida.
- Los pacientes aquejados por alguna enfermedad periodontal que presentan otros factores de riesgo de Enfermedad cardiovascular deberían ser remitidos al médico si no han sido objeto de ningún examen médico en el último año.
- Todos los factores de riesgo de periodontitis modificables asociados al estilo de vida deberían ser abordados en la clínica dental, incluyendo programas de abandono del hábito tabáquico y modificaciones del estilo de vida (dieta y ejercicio).
- Si bien no todos los pacientes sanos o con problemas cardiovasculares son portadores de la bacteria *P. gingivalis*, la gran mayoría si lo son, y se debe tratar a todos con medidas preventivas, para disminuir la posibilidad de bacteriemias por iatrogenia.

- Se debe tomar en cuenta que no todos los pacientes saben que padecen una enfermedad cardiovascular, o no están conscientes de las implicaciones de las mismas, por eso se debe ser estricto en las indicaciones preoperatorias y postoperatorias de cada paciente.
- Se debe procurara tener las mejores medidas de bioseguridad, para evitar una infección cruzada en consultorio, debido a que el patógeno de estudio se contrae por un contagio directo.
- Es importante concientizar al paciente sobre los riesgos que conlleva la enfermedad periodontal para su salud sistémica.
- Se debe estimular en cada paciente la práctica estricta de higiene oral, y los chequeos periódicos para evitar el inicio o progresión de la enfermedad periodontal.
- Se debe tener cuidado en la práctica quirúrgica a pacientes con cardiopatía para evitar bacteriemias transitorias, ya que dicho evento los expondría a un deterioro de su salud sistémica previamente comprometida.
- Se debe tomar en cuenta que, si bien no todos los pacientes con enfermedades cardiovasculares son huéspedes de *P. gingivalis*, la misma es un agravante del cuadro clínico, y se deberían manejar con especialistas en periodoncia, capacitados para frenar cualquier tipo de infección periodontal.
- Se debe realizar un correcto estudio del estado periodontal en cada paciente para así poder identificar claramente a los pacientes vulnerables de los no vulnerables.
- Se debe tomar en cuenta que en niños jóvenes y adolescentes es improbable el hallazgo microbiológico de *P. gingivalis*, así que es el momento idóneo para

estimular la higiene estricta y para educar sobre las implicancias sistémicas futuras de una infección periodontal.

- Se debe tomar en cuenta los hallazgos expresados en la literatura actual, que afirman la peligrosidad de las bacterias orales, y tomar mayor conciencia en la práctica operatoria cotidiana.
- Impulsar proyectos de concientización y prevención en la consulta privada.
- Se debe tomar en cuenta que la salud integral del paciente es responsabilidad de todo el personal implicado en la misma, y debe ser el principal objetivo en la práctica diaria, y se debe ejercer la práctica con conciencia, y respeto al individuo.
- Se debe tomar en cuenta siempre los mejores tratamientos que estén disponibles en el mercado para prevenir complicaciones futuras que pongan en riesgo la salud y la vida del paciente.
- Se debe ofrecer campañas informativas por medio de talleres y charlas en los centros médicos e instituciones de salud donde la ciudadanía en general se consulta y transita, con la finalidad de crear conciencia y sensibilizar sobre la complejidad de que representa esta relación entre ambas patologías.
- Se debe tomar en cuenta siempre los mejores tratamientos que estén disponibles en el mercado para prevenir complicaciones futuras que pongan en riesgo la salud y la vida del paciente.

4.3 BIBLIOGRAFÍA

1. Ames Quincho, G. L. (2018). EFICACIA DEL CONTROL DE PLACA BACTERIANA DE LOS PACIENTES CON TRATAMIENTO ORTODONCICO QUE ACUDEN A LA ESPECIALIDAD DE ORTODONCIA Y ORTOPEDIA MAXILAR DE LA UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER . Universidad Privada Norbert Wiener.
2. Ardila Medina, L. V. (2010). Asociación entre porphyromona gingivalis y proteína C reactiva en enfermedades sistémicas inflamatorias. SCIELO, Avances en Periodoncia e Implantologia Oral .
3. Bechara, E. J. (2019). Alzheimer y enfermedad periodontal. Dental Tribune .
4. Bernau Sebastian, G. E. (2011). Evaluacion de la expresion de citocinas en un modelo de macrófago U937 estimulados con edotoxinas de Porphyromonas gingivalis . Revista colombiana de investigacion en Odontologia, 31-41.
5. Botero JE, B. J. (2010). Determinantes del Diagnóstico Periodontal. Periodoncia Implantol. Rehabilitacion oral, 94-99.
6. Castellident. (s.f.). Periodontitis en el adulto. Obtenido de <http://castellident.com/periodontitis-en-el-adulto-caso-real/>
7. Castro, C. M. (2017). Interrelación entre la enfermedad periodontal y el infarto agudo de miocardio. Dialnet, 190.
8. Claudia Calcagno, Z. A. (2017). Plaque microvascularization and permeability: Key players in atherogenesis and plaque rupture. PubMed, 320-321.

9. Contreras A, R. J. (2009). Relación entre Periodontitis y Enfermedad. Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral Vol. 2, 91- 97.
10. D'Aiuto, F. (2019). Periodontitis y enfermedades cardiovasculares . SEPA, 22-27.
11. Donald Ramos Perfecto, H. M. (2011). Porphyromonas gingivalis: patógeno predominante en la periodontitis crónica . Odontol. Sanmarquina , 34 - 38.
12. Erick Fernandez Castellano, C. R. (2013). Relación entre enfermedad periodontal y cardiovascular . CIENCIA , 130-132.
13. Ewa Pająk-Łysek, M. P. (2021). Associations between Pharmacotherapy for Cardiovascular Diseases and Periodontitis. Int. J. Environ. Res. Public Health .
14. Fernan Mendoza, S. M. (2020). Prevalencia de la enfermedad periodontal en pacientes con antecedente de síndrome coronario agudo en un programa de rehabilitación cardíaca Prevalence of periodontal disease in patients with a history of acute coronary syndrome in a cardiac rehabilitation . Science Direct , Revista Colombiana de Cardiología, 276-282.
15. Firas B. Al-Taweel, C. W. (2016). The Periodontal Pathogen Porphyromonas gingivalis Preferentially Interacts with Oral Epithelial Cells in S Phase of the Cell Cycle. PMC, Infection and immunity, 1966-1974.
16. Firas B. Al-Taweel, C. W. (2016). The Periodontal Pathogen Porphyromonas gingivalis Preferentially Interacts with Oral Epithelial Cells in S Phase of the Cell Cycle. PubMed, 1966-974.
17. Floris J. Bikker, c. a. (2017). The scavenging capacity of DMBT1 is impaired by germline deletions. Immunogenetics, 401-407.

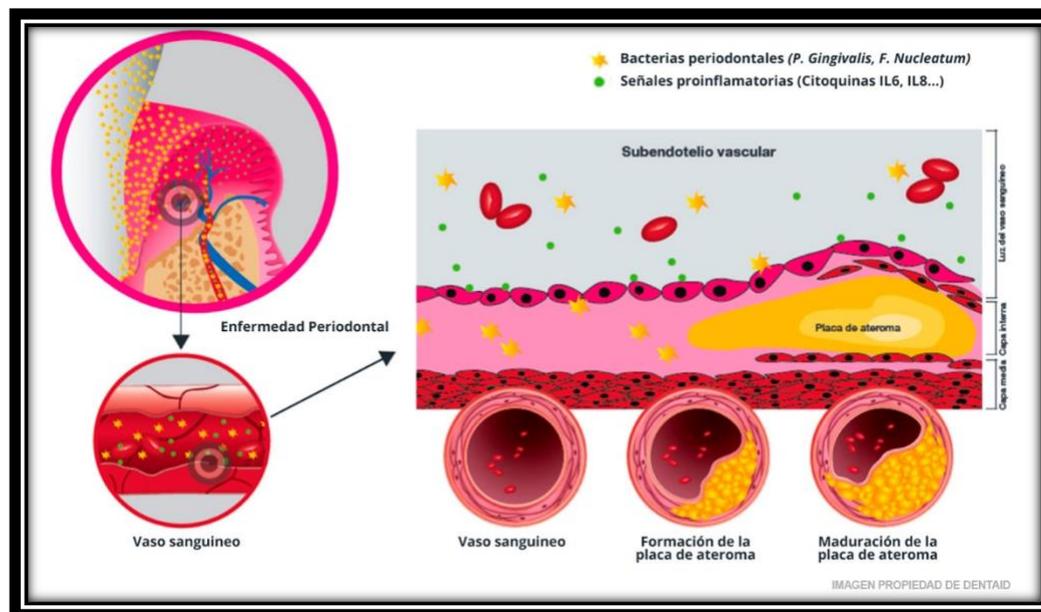
18. Giulio Preta, J. G. (2015). Dynasore - not just a dynamin inhibitor. Cronfa - Swansea University Open Access Repository, 1-7.
19. Gulnur Emingil, E. B. (December, 2000). Association Between Periodontal Disease and Acute Myocardial Infarction. PubMed, 1882-1886.
20. J Vier, M. G. (2016). The anti-apoptotic Bcl-2 family protein A1/Bfl-1 regulates neutrophil survival and homeostasis and is controlled via PI3K and JAK/STAT signaling. PubMed, NIH, 23.
21. Jana Schmuck 1, S. B. (2015). Extract from *Rumex acetosa* L. for prophylaxis of periodontitis: inhibition of bacterial in vitro adhesion and of gingipains of *Porphyromonas gingivalis* by epicatechin-3-O-(4 β →8)-epicatechin-3-O-gallate (procyanidin-B2-Di-gallate). PubMed, NIH, 120-130.
22. Jérôme F Lasserre, J. G. (2015). Electrical enhancement of chlorhexidine efficacy against the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* within a biofilm. PubMed, NIH, 515-519.
23. Jie Ning, R. G. (2015). Phylogenetic approaches to microbial community classification. *Microbiome*, , 45.
24. Ji-Hoi Moon, J. H. (2016). Probing the diversity of healthy oral microbiome with bioinformatics approaches. PubMed, 662-670.
25. Ji-Hoi Moon, J. -H. (2016). Probing the diversity of healthy oral microbiome with bioinformatics approaches. PubMed, 662-670.
26. Laura Anguiano Flores, A. Z. (2015). Las enfermedades periodontales y su relacion con enferemedades sistémicas . FACTORES DE RIESGO EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL, REVISTA MEXICANA PERIODONTOLOGIA, 77 - 87.

27. Lisbeth Pineda Bombino, B. T. (2020). Enfermedad periodontal inflamatoria crónica y enfermedades cardiovasculares. Medicentro Electronica , SCIELO.
28. Maja Sochalska, J. P. (2017). Manipulation of Neutrophils by Porphyromonas gingivalis in the Development of Periodontitis. Frontier in cellular and infection microbiology, 197.
29. Maria Avila, D. M. (july 2009). The Oral Microbiota: Living with a Permanent Guest. PubMed, 405-411.
30. Mary Orrego Cardozo, M. P. (2017). Porphyromonas gingivalis y enfermedades sistémicas. SCIELO, CES Odontología, 57-73.
31. Meng-Hsuan Ho, L. H.-H. (2016). Two Small Molecules Block Oral Epithelial Cell Invasion by Porphyromonas gingivalis. Plos Collection Infectious Disease Epidemiology, 149-618.
32. Nada M. Souccar, M. C. (2010). Porphyromonas gingivalis in dental plaque and serum C-reactive protein. J. Infect Dev Ctries., 362- 366.
33. Nakayama, K. (2014). Porphyromonas gingivalis and related bacteria: from colonial pigmentation to the type IX secretion system and gliding motility. PMC, Journal of Periodontal Research, 1-8.
34. Oliveira, F. (2015). Molecular analysis of oral bacteria in heart valve of patients with cardiovascular disease by Real- Time polymerase chain reaction . Medicine (baltimore) .
35. OMS. (2020). Enfermedades cardiovasculares .
36. Perioexpertise. (2016). Relación EP y enfermedad cardiovascular. Obtenido de <https://www.perioexpertise.es/enfermedades-encias/implicaciones-sistemicas-enfermedad->

45. Sochalska, M. P. (2017). Manipulation of Neutrophils by *Porphyromonas gingivalis* in the Development of Periodontitis . *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 197.
46. Spiering, M. J. (2015). Primer on the Immune System. PubMed, NIH, 171-175.
47. Tara Taiyeb-Ali, N. J.-h. (2015). Qat Chewing and Periodontal Pathogens in Health and Disease: Further Evidence for a Prebiotic-Like Effect. *BioMed Research International*, 291-305.
48. Thangam Menon, S. N. (2017). Characterisation of the human oral microbiome in patients with coronary artery disease using next-generation sequencing of 16SrRNA amplicons. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 101-104.
49. Van der Cruyssen, F. G. (2017). Case of a cerebral abscess caused by *Porphyromonas gingivalis* in a subject with periodontitis. . *BMJ Case Report*, 218-845.

4.4 ANEXOS

Figura N°1

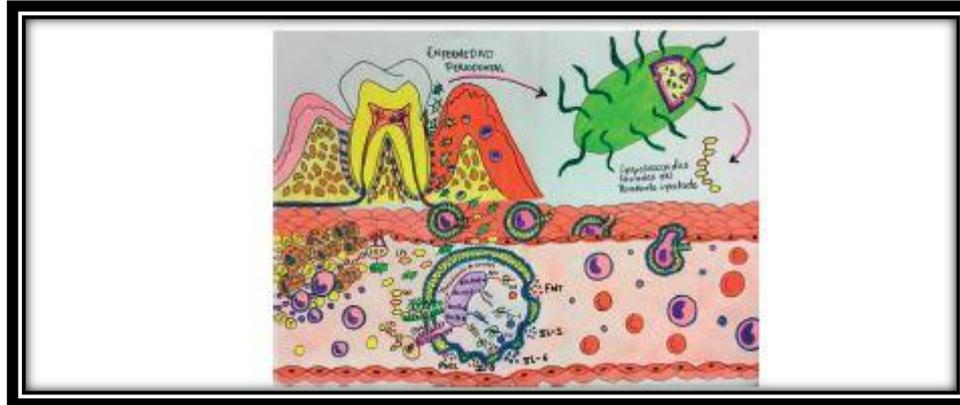


Relación Enfermedad periodontal y enfermedad cardiovascular

Fuente: (Perioexpertise, 2016)

Figura N°2

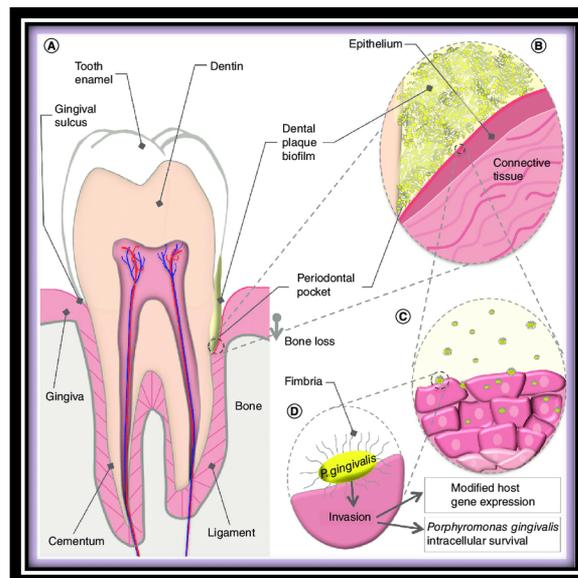
Mecanismos de asociación entre enfermedad periodontal, aterosclerosis y riesgo cardiovascular



Fuente: (Mary Orrego Cardozo, 2017)

Figura N°3

Estructura de la bacteria "*Porphyromonas gingivalis*", a la que las nuevas investigaciones señalan como un vínculo entre enfermedades como la periodontitis y el deterioro mental.



Fuente: (Bechara, 2019)

Figura N°4

Tratamiento clínico de un paciente con periodontitis crónica avanzada generalizada en la facultad de odontología de la Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia: reporte de un caso



Fuente: (Rendón WL, 2012)

Figura N°5

Periodontitis en el adulto





Fuente: (Castelldent, s.f.)

FICHA DE REGISTRO DE TRABAJO DE TITULACIÓN

TÍTULO Y SUBTÍTULO:	“PRESENCIA DE LA PORPHYROMONAS GINGIVALIS EN PACIENTES CON PROBLEMAS CARDIOVASCULARES DE EDAD ADULTA”		
AUTOR(ES) (apellidos/nombres):	PAUL RICARDO ÁLVAREZ INTRIAGO		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES) (apellidos/nombres):	Dr. JOSE LEONARDO ZAMBRANO PICO		
INSTITUCIÓN:	UNIVERSIDAD ESTATAL DE GUAYAQUIL		
UNIDAD/FACULTAD:	FACULTAD PILOTO DE ODONTOLOGÍA		
MAESTRÍA/ESPECIALIDAD:	ODONTOLOGÍA		
GRADO OBTENIDO:	TERCER NIVEL		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	Noviembre 2020	No. DE PÁGINAS:	76
ÁREAS TEMÁTICAS:	Antecedentes, recopilación de información sobre tratamientos efectivos para combatir a porphyromona gingivalis.		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Enfermedad cardiovascular, factores de riesgo, enfermedad periodontal, patógeno gramnegativo.		
<p>RESUMEN/ABSTRACT (150-250 palabras): La infección periodontal comprende un proceso inflamatorio y puede desempeñar un papel coadyuvante en el desarrollo de graves enfermedades sistémicas entre las que destacan las enfermedades cardiovasculares. En la bolsa periodontal se encuentra a gran cantidad de bacterias gramnegativas entre ellos está la Porphyromona gingivalis.</p> <p>El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es realizar un análisis de la evidencia científica disponible y actual que respalde los mecanismos antes descritos.</p> <p>Se realizó un diseño de investigación exploratorio y documental mediante la recolección de estudios como Scielo, Science Direct, Google scholar, Researchgate, PubMed y Dianet. Se concluyó que es muy importante realizar el tratamiento de raspado y alisado radicular para evitar la acumulación bacteriana, con el fin de promover la salud una buena higiene oral contribuye a un estilo de vida saludable y, por tanto, podría, al menos parcialmente, ayudar en la prevención de las enfermedades cardiovascular.</p>			
ADJUNTO PDF:	SI	X	NO
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: 0910176577		E-mail: jose.zambranopi@ug.edu.ec
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN:	Nombre: FACULTA PILOTO DE ODONTOLOGIA		
	Teléfono: 04-228-5703		
	E-mail: fpo@ug.edu.ec		

FICHA DE REGISTRO DE TRABAJO DE TITULACIÓN



Universidad de Guayaquil



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y DE AUTORIZACIÓN DE LICENCIA GRATUITA
INTRANSFERIBLE Y NO EXCLUSIVA PARA EL USO NO COMERCIAL DE LA
OBRA CON FINES NO ACADÉMICOS
FACULTAD PILOTO DE ODONTOLOGÍA**

CARRERA ODONTOLOGÍA

LICENCIA GRATUITA INTRANSFERIBLE Y NO COMERCIAL DE LA OBRA CON FINES NO ACADÉMICOS

Yo / **Paul Ricardo Álvarez Intriago**, (nombre (s) del/ de los estudiantes), con C.I. **No. 1207995802** certifico/amos que los contenidos desarrollados en este trabajo de titulación, cuyo título es **Presencia de Porphyromonas Gingivalis en pacientes con problemas cardiovasculares de edad adulta** son de mi/nuestra absoluta propiedad y responsabilidad, en conformidad al Artículo 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN*, autorizo/amo la utilización de una licencia gratuita intransferible, para el uso no comercial de la presente obra a favor de la Universidad de Guayaquil.

PAUL RICARDO ALVAREZ INTRIAGO
CI: **1207995802**

