



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE  
SAN NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

“BENEFICIOS DE SOLUCIONES A BASE DE ÁCIDO HIPOCLOROSO,  
BUFFERS DE FOSFATOS Y ÓXIDO DIALIL DISULFURO MODIFICADO  
EN PACIENTES CON PERIODONTITIS CRÓNICA”

## **T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIATURA COMO:

**CIRUJANO DENTISTA**

P R E S E N T A:

**TOMAS CRUZ VELASQUEZ**

ASESORES:

M. C. HÉCTOR RUIZ REYES

M. E. C. G. PARMÉNIDES DIANA VILLANUEVA

C. D. E. P. FRANCISCO JAVIER LOPEZ SANCHEZ

C. D. M. O. JOSÉ LUIS MEDINA GARFIAS

MORELIA, MICHOACÁN, MÉXICO

NOVIEMBRE 2019



## DEDICATORIA

*A la persona más trabajadora, dedicada, sabia y amorosa que he conocido, mi mamá.*

*Gracias por ser la semilla de la persona que soy.*

*A mi papá, quien me enseñó que las acciones valen más que mil palabras.*

*A mis hermanos, Oli, Guti, Eli, Eric y Zoila. Gracias por haberme facilitado el camino que ahora recorro, por su motivación y apoyo incondicional que he recibido siempre, por escucharme, regañarme, guiarme y, sobre todo por compartirme tiempo de sus vidas. Gracias por formar parte de mi crecimiento y formación.*

*A mis sobrinos, Adal, Amaya, Betsy, Yare y Emiliano. Quienes han sido parte importante de mi motivación desde que llegaron a esta vida.*

*A mi novia Betty, por su paciencia, impulso y apoyo en todas las decisiones importantes que he tomado durante estos últimos años juntos. Gracias por ser extensional.*

*Muchas gracias a cada uno por ser el pilar de este logro.*

## **AGRADECIMIENTOS**

A las personas que hicieron posible este trabajo de investigación:

Al Maestro y amigo Héctor Ruiz Reyes, por ver en mí el potencial que yo mismo no veía. Por ser el de la idea original de realizar este estudio clínico, y aceptar el compromiso de guiarme de principio a fin durante este periodo. Por su incansable motivación y dedicación de ser constante durante cada avance de la tesis, revisando el escrito final completo y realizando aportaciones. Por brindarme todo el conocimiento necesario sin importar lugar, hora, fecha o día, y, principalmente por ejemplificarme en sí mismo la definición de lo que realmente es un docente. El mundo necesita más personas como usted.

Al C.D.M.O José Luis Medina Garfias, por aceptar en formar parte como asesor de este trabajo, haciendo aportaciones y revisiones importantes al escrito, así como en la parte clínica del estudio. Por su tiempo y dedicación para iniciar y concluir este trabajo, además de brindarme su amistad y confianza durante varios años.

Al M.E.C.G. Parménides Diana Villanueva, por aceptar en ser el director de tesis de este trabajo, por compartir su conocimiento médico enfocado a la odontología y a este trabajo, así como aportaciones de variables de estudio para esta investigación. Por amenizar el proceso durante la elaboración de tesis.

Al C.D.E.P Francisco Javier Lopez Sanchez, por aceptar en ser asesor de este trabajo, apoyándome clínicamente a llevar a cabo el diagnóstico, plan de tratamiento y tratamiento en los pacientes del estudio. Por ayudarme a expandir mi conocimiento sobre la periodoncia.

A todo el equipo de trabajo del departamento de estomatología del Hospital General “Dr. Miguel Silva”, por todo su apoyo y disposición para lograr llevar a cabo el estudio de investigación clínico.

Al equipo de trabajo del laboratorio del Hospital General “Dr. Miguel Silva”, por su apoyo para utilizar los equipos en el procesamiento de las muestras biológicas del estudio.

A mis amigos y compañeros de la facultad de odontología y del servicio social, por motivarme y facilitarme el proceso para realizar el estudio de investigación.

A mis compañeras del servicio social, Alejandra Sánchez Vaca y Mirel Cortés, por haberme ayudado en la etapa exhaustiva de recolección de datos y con fotos clínicas de pacientes del estudio, antes y después del tratamiento.



## CONTENIDO

<b>RESUMEN</b>	7
<b>ABSTRACT</b>	8
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	9
<b>2. MARCO TEÓRICO</b>	12
<b>2.1 ANTECEDENTES GENERALES</b>	12
<b>2.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS</b>	43
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	49
<b>3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	52
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b>	53
<b>4.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO</b>	55
<b>5. OBJETIVOS</b>	56
<b>5.1 OBJETIVO GENERAL</b>	56
<b>5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	56
<b>6. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	58
<b>6.1 CLASIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b>	58
<b>6.2 UNIVERSO DE ESTUDIO</b>	58
<b>6.3 DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN</b>	58
<b>6.4 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</b>	58
<b>6.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b>	58
<b>6.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>	59
<b>6.4.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN</b>	59
<b>6.5 ELABORACIÓN DE HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</b>	59
<b>6.6 ASPECTOS ÉTICOS</b>	59



<b>6.7 VARIABLES A EVALUAR EN EL ESTUDIO CLÍNICO</b>	<b>61</b>
<b>6.7.1 MEDICIÓN DE LA INTENSIDAD DEL DOLOR</b>	<b>61</b>
<b>6.7.2 VALORACIÓN DE LA INFLAMACIÓN GINGIVAL</b>	<b>63</b>
<b>6.7.3 MEDICIÓN DEL SONDEO PERIODONTAL</b>	<b>64</b>
<b>6.7.4 DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE SANGRADO AL SONDEO PAPILAR</b>	<b>66</b>
<b>6.7.5 MEDICIÓN DEL ÍNDICE DE MOVILIDAD DENTAL DE MILLER</b>	<b>68</b>
<b>6.7.6 DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE CONTROL DE PLACA DE O’LEARY</b>	<b>69</b>
<b>6.8 ESTANDARIZACIÓN Y PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES IRRIGADORAS</b>	<b>71</b>
<b>6.9 PROCESAMIENTO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS: SALIVA Y SANGRE PROVENIENTE DEL SURCO GINGIVAL</b>	<b>72</b>
<b>6.9.1 RECOLECCIÓN Y PROCESAMIENTO DE SALIVA</b>	<b>72</b>
<b>6.9.2 RECOLECCIÓN DE SANGRE DEL SURCO GINGIVAL Y TINCIÓN DE WRIGHT</b>	<b>73</b>
<b>6.10 IRRIGACIÓN CLÍNICA DEL GRUPO CONTROL</b>	<b>74</b>
<b>6.11 APLICACIÓN CLÍNICA DE LAS SOLUCIONES IRRIGADORAS EXPERIMENTALES</b>	<b>75</b>
<b>6.12 PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA</b>	<b>76</b>
<b>6.13 ANÁLISIS BIOESTADÍSTICO</b>	<b>76</b>
<b>7. RESULTADOS</b>	<b>77</b>
<b>8. DISCUSIÓN</b>	<b>86</b>
<b>9. CONCLUSIÓN</b>	<b>90</b>
<b>10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>91</b>
<b>11. ANEXOS</b>	<b>109</b>
<b>11.1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</b>	<b>109</b>
<b>11.2 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>	<b>111</b>



<b>11.3 APROBACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN POR COMITÉ DE BIOÉTICA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”</b>	<b>114</b>
<b>11.4 APROBACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN POR COMITÉ DE BIOÉTICA E INVESTIGACIÓN DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA UMSNH</b>	<b>115</b>
<b>11.5 DECLARACIÓN DE HELSINKI</b>	<b>117</b>



## RESUMEN

**Introducción:** La periodontitis crónica es una enfermedad inflamatoria multifactorial asociada con biofilms de placa dental en disbiosis, se caracteriza por la destrucción progresiva del aparato periodontal y puede llegar a la pérdida dentaria si no es tratada.

**Objetivo:** Evaluar los beneficios de la irrigación periodontal con soluciones a base de ácido hipocloroso / buffers de fosfatos (HOCl/PBS), y la combinación de óxido dialil disulfuro modificado / buffers de fosfatos (ODD-M/PBS) en comparación a la irrigación con solución salina fisiológica al 0.9% en pacientes con periodontitis crónica.

**Metodología:** Se realizó un estudio experimental clínico controlado en pacientes con periodontitis crónica del Hospital General “Dr. Miguel Silva” en el departamento de estomatología, área de periodoncia. Se realizó el diagnóstico periodontal en un total de 42 cuadrantes, de los cuales 15 cuadrantes conformaron el grupo control; irrigación con solución salina fisiológica 0.9% y 27 cuadrantes conformaron el grupo experimental; irrigación con HOCl/PBS y ODD-M/PBS. Se recolectaron las variables de estudio (intensidad del dolor, inflamación gingival, sangrado al sondeo, nivel de inserción clínica, movilidad dentaria e índice de placa dentobacteriana) en los 42 cuadrantes antes y después del tratamiento periodontal, se valoró la evolución clínica postratamiento y finalmente se procesaron los datos de los resultados obtenidos.

**Resultados:** En la valoración postratamiento, el grupo experimental presentó menor inflamación gingival, menor sangrado al sondeo, mayor disminución en el nivel de inserción clínica, disminución considerable de la movilidad dental y menor porcentaje del tipo de placa de alto riesgo en relación al grupo control ( $p < 0.05$ ). Se observó una disminución de la intensidad del dolor gingival en ambos grupos.

**Conclusión:** La irrigación experimental con soluciones a base de HOCl, PBS y ODD-M presentó mayores beneficios clínicos en los pacientes con periodontitis crónica en comparación al grupo control.

**Palabras clave:** Irrigación periodontal, bacterias periodontopatógenas, antimicrobianos, citoprotector, raspado y alisado radicular



## ABSTRACT

**Introduction:** Chronic periodontitis is a multifactorial inflammatory disease associated with dysbiotic plaque biofilms, characterized by progressive destruction of the periodontal apparatus and can lead to tooth loss if untreated.

**Objective:** To evaluate the benefits of periodontal irrigation with solutions based on hypochlorous acid / phosphate buffered saline (HOCl/PBS), and the combination of modified diallyl disulfide oxide / phosphate buffered saline (M-DDO/PBS) compared to the irrigation with 0.9% physiological saline solution in patients with chronic periodontitis.

**Methodology:** A controlled clinical experimental study was performed in patients with chronic periodontitis of the Hospital General “Dr. Miguel Silva” in the department of stomatology, area of periodontics. Periodontal diagnosis was performed in a total of 42 quadrants, of which 15 quadrants formed the control group; irrigation with 0.9% physiological saline solution and 27 quadrants formed the experimental group; irrigation with HOCl/PBS and M-DDO/PBS. The study variables (pain intensity, gingival inflammation, bleeding on probing, clinical attachment level, tooth mobility and dental plaque index) were collected on the 42 quadrants before and after the periodontal treatment. Clinical post-treatment evolution was assessed and the data of the obtained results were subsequently processed.

**Results:** In the post-treatment assessment, the experimental group presented less gingival inflammation, less bleeding on probing, greater decrease of clinical attachment level, a considerable decrease in tooth mobility and a lower percentage of high-risk plaque compared to the control group ( $p < 0.05$ ). A decrease in gingival pain intensity was observed in both groups.

**Conclusion:** The experimental irrigation with solutions based on HOCl, PBS and M-DDO presented greater clinical benefits in patients with chronic periodontitis compared to the control group.

**Key words:** Periodontal irrigation, periodontopathogenic bacteria, antimicrobials, cytoprotective, scaling and root planing



## 1. INTRODUCCIÓN

Las periodontitis es un conjunto de patologías de naturaleza inflamatoria y etiología infecciosa producidas por el biofilm subgingival que coloniza el surco gingival.<sup>1</sup> Se caracterizan por la destrucción del soporte periodontal, que está conformado por encía, ligamento periodontal, cemento radicular y hueso alveolar.<sup>2</sup>

La periodontitis crónica leve y moderada es la forma más frecuente de periodontitis en todo el mundo, con una prevalencia del 13% al 57% en diferentes poblaciones. En EE. UU. la periodontitis crónica afecta hasta el 60% al 65% de la población de 65 años o más.<sup>3-5</sup> En Alemania es del 18% en periodontitis severa en todos los grupos de edad. La periodontitis crónica es un problema de salud pública en México debido a su alta prevalencia del 67.2% en adultos mayores de 30 años.<sup>6,7</sup>

La periodontitis es capaz de provocar pérdida de dientes, afectando negativamente la función de masticación, estética, afecta la calidad de vida, y podría ser una fuente de desigualdad social. Representa una proporción sustancial de edentulismo y disfunción masticatoria, da como resultado costos significativos de atención dental y puede tener un impacto negativo en la salud general.<sup>1,2</sup>

La fisiopatología de la enfermedad se ha caracterizado por sus vías moleculares clave y, en última instancia, conduce a la activación de proteinasas derivadas del huésped que permiten la pérdida de fibras marginales del ligamento periodontal, la migración apical del epitelio de unión y permite la propagación apical del biofilm bacteriano a lo largo de la superficie radicular. La formación de biofilm inicia la inflamación gingival; sin embargo, el inicio y la progresión de la periodontitis dependen de cambios ecológicos disbióticos en el microbioma en respuesta a los nutrientes de los productos inflamatorios gingivales y de descomposición de tejidos que enriquecen algunas especies y mecanismos antibacterianos que, intentan contener el desafío microbiano dentro del área del surco gingival una vez que se ha iniciado la inflamación.<sup>8</sup>

La terapia periodontal consiste en retirar mecánicamente los diversos biofilms de placa dental, apoyándose normalmente con una irrigación con solución salina fisiológica (cloruro de sodio) al 0.9% para un arrastre mecánico. Sin embargo, la solución salina



fisiológica presenta limitaciones en su aplicación como irrigante en la terapia periodontal, debido a que no presenta efecto antimicrobiano, siendo que la periodontitis se caracteriza por la adhesión bacteriana, desarrollo de biofilms, así como la liberación de muchos metabolitos enzimáticos.<sup>9</sup>

Convencionalmente, el raspado y alisado radicular ha sido la principal modalidad de tratamiento en la periodontitis crónica mediante la cual la mayoría de las condiciones periodontales se pueden manejar de manera efectiva.<sup>10</sup> Sin embargo, el raspado y alisado radicular tiene sus limitantes debido a las dificultades técnicas de acceso a las bolsas periodontales profundas y variación de estructuras anatómicas de la raíz dental para la instrumentación. Por lo tanto, el uso de métodos mecánicos convencionales sólo causa una disminución temporal de bacterias y endotoxinas en los niveles subgingivales sin detener el proceso patológico, resultando en una posible recolonización de microorganismos patógenos en las áreas tratadas.<sup>10,11</sup> Diversos autores han evaluado distintos antisépticos en el tratamiento periodontal, y a pesar de que algunos de estos principios activos presentan efecto antimicrobiano frente a ciertas especies bacterianas periodontopatógenas, han resultado ser altamente citotóxicos a células de tejidos periodontales.<sup>11,12</sup> La aplicación de gluconato de clorhexidina (CHX) se considera el tratamiento antiséptico estándar de oro, siendo el principio activo ampliamente más utilizado, principalmente por su efecto bactericida en bacterias orales patógenas. Sin embargo, se ha demostrado que la CHX es citotóxica y puede tener efectos adversos en tejidos y células orales en concentraciones utilizadas clínicamente.<sup>13</sup>

Debido a estos antecedentes es importante realizar investigaciones clínicas empleando nuevas soluciones irrigadoras con efectos antimicrobianos, citoprotectores y biocompatibles con el tejido periodontal, con la finalidad de mejorar la calidad de salud en cavidad oral (dental, periodonto y mucosas).

En la última década se ha reportado la utilización de soluciones electrolizadas a base de ácido hipocloroso (HOCl). Como características fisicoquímicas estas soluciones presentan un pH neutro, contienen <100 ppm, y no causan irritación tisular como



irrigante. Presenta efecto antimicrobiano, hemostático, analgésico, antiinflamatorio y propicia la cicatrización y regeneración tisular en heridas.<sup>9,14</sup>

La solución de óxido dialil de disulfuro modificado (ODD-M) es un principio activo a base de alicina (dialil ditionosulfonato) derivado del extracto de ajo (*Allium sativum*), el cual presenta alta biocompatibilidad a tejidos y un efecto antimicrobiano de amplio espectro frente a cepas bacterianas periodontopatógenas.<sup>15</sup> El ODD-M tiene la capacidad de destruir tanto microorganismos como sus metabolitos bacterianos.<sup>16</sup> Las aplicaciones que se le han dado al óxido dialil (alicina) en el área odontológica ha sido en estudios *in vitro* como: enjuague para disminuir microorganismos en saliva (extracto hidroalcohólico de ajo),<sup>17</sup> desinfección de tubulillos dentinarios (extracto de ajo crudo), y en la inhibición de biofilm en alambre y mini-implantes ortodónticos (extracto de ajo crudo).<sup>18,19</sup>

La solución buffer de fosfatos (PBS) es una solución balanceada de sales que ayuda a mantener el pH fisiológico, balance osmótico y también proporciona agua y asimismo iones inorgánicos esenciales para las células. El PBS se emplea como vehículo neutro para células, ya que no modifica el perfil de expresión y funcionamiento celular normal debido a que presenta una osmolaridad que concuerda con la del cuerpo humano (isotónica), no es tóxica para las células y contribuye para tener un mejor entorno en el líquido extracelular.

Por lo tanto, el objetivo del presente estudio experimental fue evaluar los beneficios de la irrigación periodontal con soluciones de ácido hipocloroso, buffers de fosfatos y óxido dialil de disulfuro modificado en comparación a la irrigación con solución salina fisiológica al 0.9% en pacientes con periodontitis crónica.

Cabe destacar que no se ha reportado la utilización combinada de soluciones a base de ácido hipocloroso, buffers de fosfatos y óxido dialil disulfuro modificado en ningún área médica.



## **2. MARCO TEÓRICO:**

### **2.1 ANTECEDENTES GENERALES.**

#### **BIOFILM.**

Un biofilm es una comunidad de células microbianas adheridas irreversiblemente a una superficie e inmersas en una matriz de sustancias poliméricas extracelulares.<sup>20</sup> Los biofilms contienen comunidades de bacterias homogéneas o heterogéneas, incrustadas en su matriz de sustancias poliméricas extracelulares (EPS). Las EPS consisten principalmente en polisacáridos, pero otras biomoléculas como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos también están presentes. Los polímeros como los glucopéptidos, lípidos y lipopolisacáridos forman un andamio que mantienen el biofilm unido.<sup>21</sup>

#### **Formación de biofilm.**

El biofilm bacteriano se desarrolla a través de cuatro etapas:<sup>20-23</sup>

1. Adhesión: se puede clasificar en dos fases:

- Adhesión inicial reversible.
- Adhesión irreversible.

En la adhesión inicial reversible, las células microbianas planctónicas se adhieren a la superficie ya sea por fuerzas físicas o por adhesinas, pilis y flagelos para una adhesión mecánica. Diferentes factores como la funcionalidad de la superficie, temperatura y presión pueden modular en gran medida la adhesión bacteriana. La unión de una célula microbiana a una superficie se conoce como adhesión, mientras que la unión entre las células microbianas se denomina cohesión.<sup>20</sup>

En la adhesión irreversible, algunas de las células unidas reversiblemente permanecen inmovilizadas y se adhieren irreversiblemente cuando las fuerzas de atracción son mayores que las fuerzas de repulsión.<sup>20</sup> Asimismo, la producción de la matriz de sustancias poliméricas (EPS) da lugar a la fase irreversible de la adhesión bacteriana a una superficie.<sup>22</sup>



## 2. Acumulación.

La segunda etapa consiste en la proliferación de las bacterias unidas a la superficie, a partir de este crecimiento bacteriano se producirá una matriz. La formación de la matriz es un proceso complejo y dinámico que depende de la disponibilidad de nutrientes, síntesis y secreción de material extracelular, competencia entre las microcolonias, secreción de proteínas y la propia interacción entre los componentes de la matriz. En esta etapa, el biofilm se encuentra en múltiples capas y su grosor aumenta hasta 10  $\mu\text{m}$ .<sup>20</sup>

## 3. Maduración.

En el proceso de maduración, el tamaño de la microcolonia aumenta y su grosor alcanza aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ .<sup>20</sup> En esta etapa, el biofilm se adapta con la condición externa al manipular su estructura, fisiología y metabolismo. Influyen factores como, secreción de toxinas, adhesión célula a célula, factores ambientales, señalización molecular, *quorum sensing*, regulación metabólica, respuestas al estrés, resistencia y virulencia.

## 4. Dispersión.

Esta etapa marca la separación del biofilm y el retorno de las células sésiles a la forma de células planctónicas. Se puede presentar como respuesta a alteraciones en la disponibilidad de nutrientes, fluctuaciones en los niveles de oxígeno y el intercambio de productos tóxicos. Finalmente, en esta etapa, el biofilm se extiende y coloniza a nuevas superficies.<sup>21-23</sup>

La formación de biofilm es un antiguo modo de supervivencia para las bacterias en ambientes hostiles.<sup>24</sup> Los biofilms protegen a las células de ataques como la radiación UV, el estrés del pH, la exposición química, la fagocitosis, la deshidratación y los antibióticos. Como se mencionó anteriormente, la matriz del biofilm está compuesta de EPS, lo que retrasa la difusión de antibióticos a través del biofilm y, por lo tanto, el biofilm aumenta notablemente la resistencia a los medicamentos entre la población microbiana.<sup>23</sup>



La placa dental, que también es una comunidad de biofilms, se observa dentro de las dos a tres semanas posteriores a la infección bacteriana. Con el aumento de la cantidad de placa, la saliva (que tiene propiedades bactericidas) no puede penetrar ni alcanzar el biofilm completamente, por lo cual la placa se desarrolla en los dientes y tejidos blandos.<sup>20</sup>

### **Enfermedad periodontal.**

El biofilm dental, también conocido como placa dental, se desarrolla y madura durante un período de varias semanas, desarrollándose inicialmente supragingival con bacterias principalmente aerobias.<sup>25</sup> Con el tiempo, la flora cambia de predominar gram-positiva a gram-negativa, desde aerobios facultativos hasta especies estrictamente anaerobias. El biofilm subgingival maduro tarda hasta 12 semanas en desarrollarse.<sup>8</sup> A medida que el biofilm se acumula, la gingivitis se desarrolla durante un periodo de varios días en presencia de bacterias periodontopatógenas.<sup>26</sup> La gingivitis puede ser una infección bacteriana inespecífica dependiente del nivel de placa presente.<sup>27</sup> El biofilm supragingival forma un reservorio para las bacterias periodontopatógenas y favorece el desarrollo del biofilm subgingival. A medida que el biofilm madura, la concentración y virulencia de las bacterias periodontales cambia. Socransky y Haffajee<sup>25,28</sup> han clasificado las bacterias por su patogenicidad periodontal, utilizando una clasificación de colores para identificar la virulencia de varias bacterias orales, con los complejos naranja y rojo que indican las bacterias más patógenas.

El biofilm subgingival maduro es dinámico, bien organizado y estructurado como una masa sólida con canales llenos de líquido dentro de ella; protege las bacterias en su profundidad con barreras de difusión; permite la migración, la colonización de bacterias periodontales en sitios adyacentes y en los mismos tejidos periodontales.<sup>25</sup> Este es un punto clave, ya que, la interrupción del biofilm es una acción necesaria cuando se usa terapia antibiótica local o sistémica. El biofilm no interrumpido puede disminuir la eficacia de la terapia antimicrobiana. Las bacterias subgingivales fueron clasificadas por



Socransky y Haffajee<sup>25</sup> agrupándolas en cinco complejos principales de virulencia. En todos los sujetos con enfermedad periodontal, el primer complejo (el complejo rojo) se asoció consistentemente con la enfermedad periodontal, como lo demuestra el sangrado al sondeo y las mediciones de profundidad de bolsa. Este complejo rojo incluye *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*, anteriormente conocida como *Bacteroides forsythus*), *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) y *Treponema denticola* (*T. denticola*).<sup>25,28,29</sup>

Por otro lado, Dibart *et al.*<sup>30</sup> encontraron en sitios clínicamente sanos la presencia de *Streptococcus oralis* (*S. oralis*), mientras que en los sitios periodontalmente enfermos había un mayor número de *T. forsythia*, *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*), así como *Capnocytophaga ochracea* y *Campylobacter rectus*.

Las bacterias periodontales virulentas, específicamente *P. gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans* anteriormente conocida como *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) se encuentran comúnmente en pacientes con periodontitis crónica y rara vez se encuentran en pacientes con un periodonto sano.<sup>31</sup>

## PERIODONTITIS CRÓNICA.

Es una enfermedad inflamatoria multifactorial asociada con biofilms de placa dental en disbiosis.<sup>1,8</sup> La formación de biofilm de placa dental en el margen gingival es un factor iniciador de la periodontitis crónica, caracterizada por la destrucción progresiva del aparato de soporte periodontal, que está formado por la encía, el ligamento periodontal, cemento radicular y hueso alveolar.<sup>26</sup> Sus principales manifestaciones incluyen la pérdida de soporte del tejido periodontal, manifestado mediante la pérdida de inserción clínica (pérdida de la adherencia epitelial), pérdida de hueso alveolar radiográfico, presencia de bolsas periodontales, sangrado e inflamación gingival.<sup>1,8,26,27</sup>

Las periodontitis son un conjunto de patologías de naturaleza inflamatoria y etiología infecciosa. Las bacterias periodontopatógenas son los agentes etiológicos de las periodontitis,<sup>26</sup> entre ellas, *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter*



*actinomycescomitans* han sido ampliamente asociadas al inicio, progresión y severidad de las enfermedades periodontales.<sup>25,32,33</sup> Aunque las bacterias pueden causar daño directo a los tejidos periodontales, es la respuesta inmune del hospedero inducida ante los periodontopatógenos el principal determinante del carácter destructivo de la enfermedad.

La periodontitis crónica comienza cuando las bacterias producen factores de virulencia y entran en contacto con las células del epitelio del surco gingival, principalmente las células del epitelio de unión (EU) son las que producen defensinas y citocinas proinflamatorias.<sup>1,8</sup> Las defensinas son péptidos antimicrobianos que dañan la superficie de las bacterias, permitiendo su eliminación. Pero son de gran importancia la producción de IL-1 y TNF, generando cambios a nivel vascular. Incrementan el calibre de los vasos sanguíneos e inducen la expresión de proteínas de adhesión celular. Adicionalmente, producen IL-8, una citocina con actividad quimiotáctica para polimorfonucleares (PMNs).<sup>34-37</sup> De esta forma, los PMNs son atraídos al sitio donde se acumulan las bacterias, salen de los vasos sanguíneos y se acumulan en el tejido conectivo adyacente al surco causando alteración del tejido. Muchos PMNs se abren paso por los espacios intercelulares del EU y salen al surco donde se degranulan, liberando consigo especies reactivas del oxígeno (ROS) y enzimas como catepsina G, lactoferrina, defensinas, mieloperoxidasa, metaloproteinasas (MMP-8) y serina proteasas.<sup>13,38,39</sup> Si bien todos estos reactivos biológicos son nocivos para las bacterias, también lo pueden ser para los tejidos periodontales y algún daño tisular microscópico puede esperarse. No obstante, el agente infeccioso es controlado en la mayoría de los casos, el estímulo disminuye y se establece un balance de la respuesta inmune. Después de estimulada la respuesta inmune innata, desencadena la respuesta inmune adaptativa y aparecen en el tejido conectivo linfocitos T CD4 y linfocitos B, ayudando a resolver el proceso inflamatorio. La estimulación de linfocitos toma entre 5 y 7 días en alcanzar su mayor activación. Por lo tanto, una buena respuesta innata es fundamental para mantener la salud periodontal. Los linfocitos T CD4 producen citocinas (IFN, IL-2) que promueven una mejor actividad de macrófagos y co-estimulan a los linfocitos B a producir anticuerpos tipo IgG e IgA neutralizantes.<sup>13,26,38,40</sup> El resultado es una respuesta inmune que controla los



microorganismos que se están acumulando en el surco periodontal, de forma silenciosa y sin expresar signos clínicos inflamatorios evidentes a simple vista. A medida que progresa el proceso inflamatorio éste se vuelve crónico y comienza la degradación de los tejidos de soporte, dando como resultado la formación de la bolsa periodontal, pérdida de inserción clínica y pérdida ósea.<sup>38,39,41</sup>

## **MICROBIOLOGÍA DE LA PERIODONTITIS.**

Se considera patógeno a aquella bacteria capaz de desafiar los mecanismos de defensa del huésped, causar daño y alterar el equilibrio entre el huésped y la microflora oral.<sup>2,21</sup> Según Socransky,<sup>25</sup> los criterios para definir los patógenos periodontales incluyen: 1) que exista relación con la enfermedad periodontal con incrementos en la cantidad de microorganismos en sitios enfermos; 2) presencia de mejoría clínica tras la eliminación o disminución de las bacterias del área subgingival; 3) presencia de reacción inmunitaria celular o humoral del huésped; 4) patogenicidad en modelos animales experimentales; y 5) presencia de factores de virulencia que permitan que el microorganismo generen destrucción de los tejidos periodontales.

La virulencia se define como la capacidad de un microorganismo para producir una enfermedad o interferir con los procesos metabólicos o fisiológicos del hospedero.<sup>24,42</sup> Un microorganismo virulento se caracteriza por expresar y producir metabolitos, toxinas, enzimas y componentes de la superficie o pared celular que le permiten evadir las barreras defensivas, invadir y sobrevivir en los tejidos y células del hospedero.<sup>43</sup> Poulin y Combes<sup>44</sup> definieron el concepto de virulencia en términos de factores de virulencia, refiriéndose a moléculas, componentes o estructuras microbianas que afectan al hospedero. De este modo, se ha propuesto que los factores de virulencia tienen múltiples funciones y se pueden agrupar en factores de adhesión, invasión, crecimiento y evasión de la respuesta inmune.<sup>43</sup> Muchos factores de virulencia están codificados genéticamente y pueden expresarse en forma diferente entre distintas cepas de una misma especie bacteriana, así, se pueden definir distintos genotipos bacterianos sobre



la base de un factor de virulencia particular. Finalmente, distintos genotipos microbianos pueden generar un patrón de síntesis de anticuerpos distinto en el organismo infectado, definiéndose, sobre la base de esta respuesta sérica inducida, distintos serotipos bacterianos en una especie microbiana.<sup>45</sup>

Dentro de las principales especies bacterianas involucradas en la periodontitis crónica predominan bacterias anaerobias gram negativas (Tabla 1).<sup>46-51</sup> Estas bacterias patógenas producen metabolitos que resultan ser factor importante en la destrucción de los tejidos del periodonto.<sup>40</sup> Tienen capacidad de producir leucotoxinas, endotoxinas (lipopolisacáridos), colagenasas, citotoxinas, epiteliotoxinas, bacteriocinas, proteasas, gingipaínas, fosfolipasas, fosfatasa alcalina, hemolisinas, fimbrias, hemaglutininas y metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs).<sup>13,38-40</sup> Como consecuencia se genera un proceso de destrucción celular continuo, afectando cada vez más los tejidos de soporte que rodean al órgano dental hasta llegar a la pérdida dentaria si no es retirada la etiología microbiana.

**Tabla 1. Principales especies bacterianas involucradas en la periodontitis crónica.**

<b>Gram Positivas</b>	<b>Gram Negativas</b>
<i>Eubacterium nodatum</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Parvimonas micra</i>	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
<i>Streptococcus intermedius</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
	<i>Prevotella intermedia</i>
	<i>Treponema denticola</i>
	<i>Tannerella forsythia</i>
	<i>Campylobacter rectus</i>

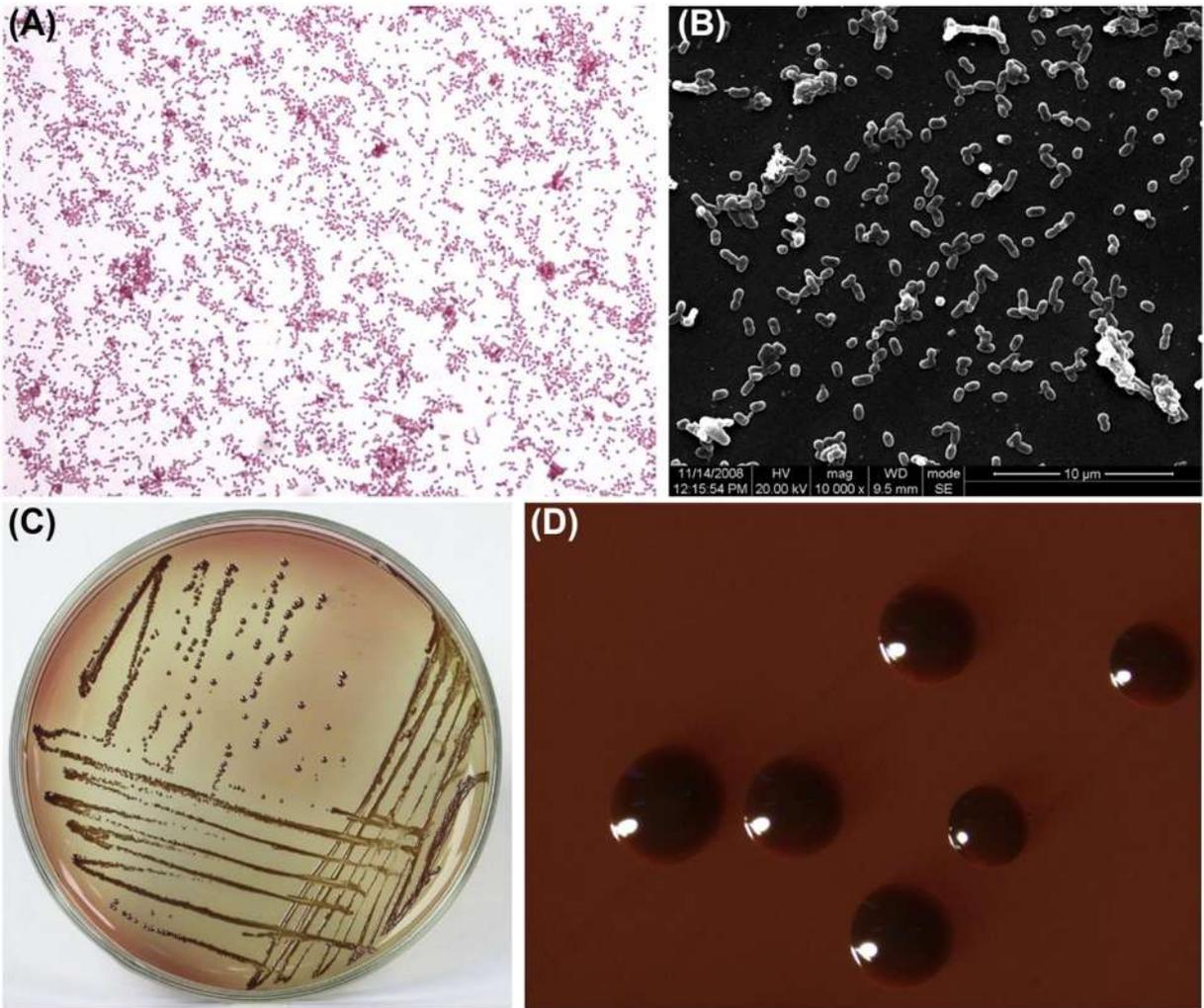


### ***Porphyromonas gingivalis.***

Las *Porphyromonas* son bacterias anaerobias estrictas gram negativas, no forman esporas, no son móviles y tienen una temperatura de crecimiento óptima de 37°C. Las células son típicamente bacilos cortos que miden aproximadamente de 0.5-0.8  $\mu\text{m}$   $\times$  1.0-3.5  $\mu\text{m}$ , pero ocasionalmente se pueden encontrar células que miden 4-6  $\mu\text{m}$  de largo.<sup>2,39</sup> En placas de agar sangre, pueden formar colonias de 1-3 mm de diámetro que son protuberantes, brillantes y con superficie lisa (muy pocas con superficie rugosa).<sup>52</sup>

*P. gingivalis* es un bacilo corto o cocobacilo anaerobio estricto gram negativo que no forman esporas y producen melanina (colonias con pigmentaciones marrones en medio de cultivo agar sangre), como se muestra en la Figura 1 (C) y (D). Su peptidoglucano de la pared celular contiene lisina, mientras que la quinona respiratoria principal tiene nueve unidades de isopreno de metil-naftaleno quinonas insaturadas. Como anaerobio estricto, requiere hemoglobina clorada y vitamina K1 en los medios de crecimiento.<sup>31,41,43</sup> La hemoglobina es el producto principal de la porfirina. Las colonias características se muestran en la Figura 1. *P. gingivalis* produce indoles, no produce alfa fucosidasa, no reduce el nitrato a nitrito y no hidroliza la esculina y el almidón. Las células dan positivo para malato deshidrogenasa (MDH) y glutamato deshidrogenasa, negativo para glucosa fosfato deshidrogenasa y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Estas características enzimáticas, así como su capacidad para producir ácido acético, son las características importantes que diferencian a *P. gingivalis* de otras bacterias morfológicamente similares.<sup>31,41,43,52</sup>

*P. gingivalis* es un patógeno oral que está involucrado en la patogénesis de la periodontitis. Entre las más de 700 especies bacterianas que viven en la cavidad oral, un complejo bacteriano llamado "complejo rojo" y compuesto por *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythia* se ha asociado fuertemente con lesiones periodontales avanzadas.<sup>41,45,47,48</sup>



**Figura 1.** (A) Células de *Porphyromonas gingivalis* (tinción de Gram). Las células se tiñen gram negativas. (B) Células de *P. gingivalis* por microscopía electrónica de barrido (MEB). Las células de *P. gingivalis* son bastones o cocobacilos de  $0.5 \mu\text{m} \times 1\text{--}2 \mu\text{m}$ , las células en medio sólido forman cocobacilos o bastones muy cortos. (C) Colonias de *P. gingivalis* (agar sangre BHI). (D) Colonias de *P. gingivalis* (microscopio estereoscópico). *P. gingivalis* forma colonias de 1–2 mm de diámetro en agar sangre. Las colonias son redondeadas, brillosas, con una superficie lisa (ocasionalmente rugosa). Después de 4 a 8 días de cultivo, la melanina se propaga desde el borde hasta el centro de la colonia para formar colonias negras. Un pequeño número de colonias no producen melanina. **Tomado de:** Atlas of Oral Microbiology, 2015<sup>52</sup>



La microbiota de la mucosa oral humana consiste en una inmensa cantidad de especies bacterianas que normalmente existen en armonía con el huésped. *P. gingivalis*, un agente etiológico en formas graves de periodontitis, es un componente recombinante del microbioma oral y un colonizador exitoso del epitelio oral.<sup>2,31,40</sup> Este microorganismo expresa una serie de factores de virulencia, tales como:<sup>39,41,43</sup>

- Adhesinas
- Fimbria
- Hemaglutininas
- Enzimas proteolíticas
- Proteasas
- Gingipaínas
- Lipopolisacárido
- Cápsula
- Colagenasas
- Fosfolipasa C
- Fosfatasa alcalina
- Hemolisinas

La capacidad de *P. gingivalis* para causar periodontitis se determina por su arsenal de factores de virulencia. Su persistencia crónica en el periodonto depende de su capacidad para evadir la inmunidad del huésped sin inhibir la respuesta inflamatoria general, la cual es beneficiosa para esta y otras bacterias periodontales. De hecho, el exudado inflamatorio (líquido gingival crevicular) es una fuente de nutrientes esenciales, como péptidos y hierro derivado de hemina.<sup>39,41,43</sup>

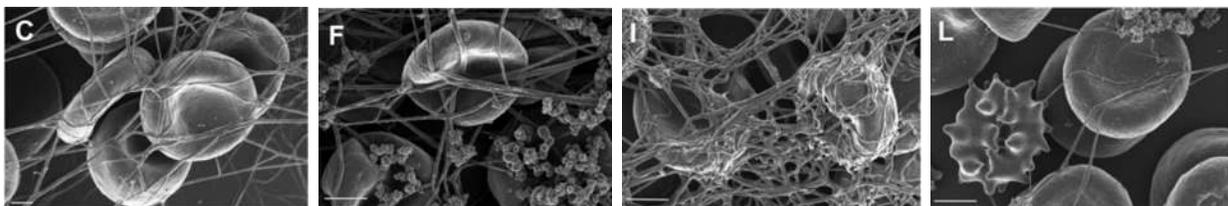
*P. gingivalis* produce grandes cantidades de proteasas en formas secretoras y asociadas a células. Estas enzimas, denominadas gingipaínas, indican claramente un papel para la desregulación de una serie de vías normalmente controladas. Los efectos de dicha proteólisis incontrolada son el desarrollo de edema, infiltración de neutrófilos y sangrado (degradación del fibrinógeno por el envejecimiento de la proteína K).<sup>41</sup>

Las altas concentraciones salivales de metaloproteinasa MMP-8, interleucina IL-1 $\beta$  y *P. gingivalis* se han asociado con mayor profundidad de bolsas periodontales, pérdida ósea alveolar, y MMP-8 e IL-1 $\beta$  con sangrado al sondeo.<sup>41,43</sup>

*P. gingivalis* contribuye a la patogénesis de la periodontitis al inducir altos niveles de citocinas proinflamatorias. Existen interacciones complejas entre las citocinas, y la familia

de interleucinas presenta un rol fundamental en la inflamación.<sup>39,41,43</sup> Particularmente IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 circulantes no están reguladas en enfermedades sistémicas y crónicas.<sup>52</sup> IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 inducen destrucción del tejido periodontal. Además, se ha reportado que estas interleucinas están involucradas en la mayoría de las enfermedades inflamatorias crónicas y agudas, las cuales pueden alterar la hemodinámica y los sistemas de coagulación y fibrinolíticos de manera que pueden provocar eventos isquémicos.<sup>53,54</sup> La invasión por microorganismos en el periodonto, induce quimiotaxis celular de granulocitos y activación de linfocitos T helper que generan citocinas proinflamatorias, estas glucoproteínas de bajo peso molecular son mediadores biológicos clave en la activación de la coagulación.

Bester *et al.* (2018)<sup>53</sup> demostraron en su estudio que IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 causan fenómenos de **hipercoagulación** (coágulos sanguíneos que se forman demasiado rápido, y tienden a destruirse con mucha facilidad) e hipofibrinólisis en donde los coágulos no se disuelven adecuadamente, y presentan una velocidad anormalmente lenta de tiempo para la lisis del coágulo (Figura 2). Esto resulta en un coágulo inestable y propenso a desprenderse prematuramente, incrementando así las probabilidades de sangrados y/o hemorragias gingivales.



**Figura 2.** Micrografías (MEB) muestran sangre entera sana (**C**) de la estructura normal de los eritrocitos y fibras de fibrina; (**F**) con IL-1 $\beta$  agregada, muestra una estructura anormal de fibras de fibrina y con cambios menores en los eritrocitos; (**I**) con IL-6 agregada, muestra una estructura anormal de fibras de fibrina con poco o ningún cambio en los eritrocitos; (**L**) con IL-8 agregada, muestra una estructura anormal de los eritrocitos y fibras de fibrina. Escala C: 1  $\mu$ m, F: 2  $\mu$ m, I: 2  $\mu$ m, L: 2  $\mu$ m. **Tomado de:** Bester, 2018<sup>53</sup>



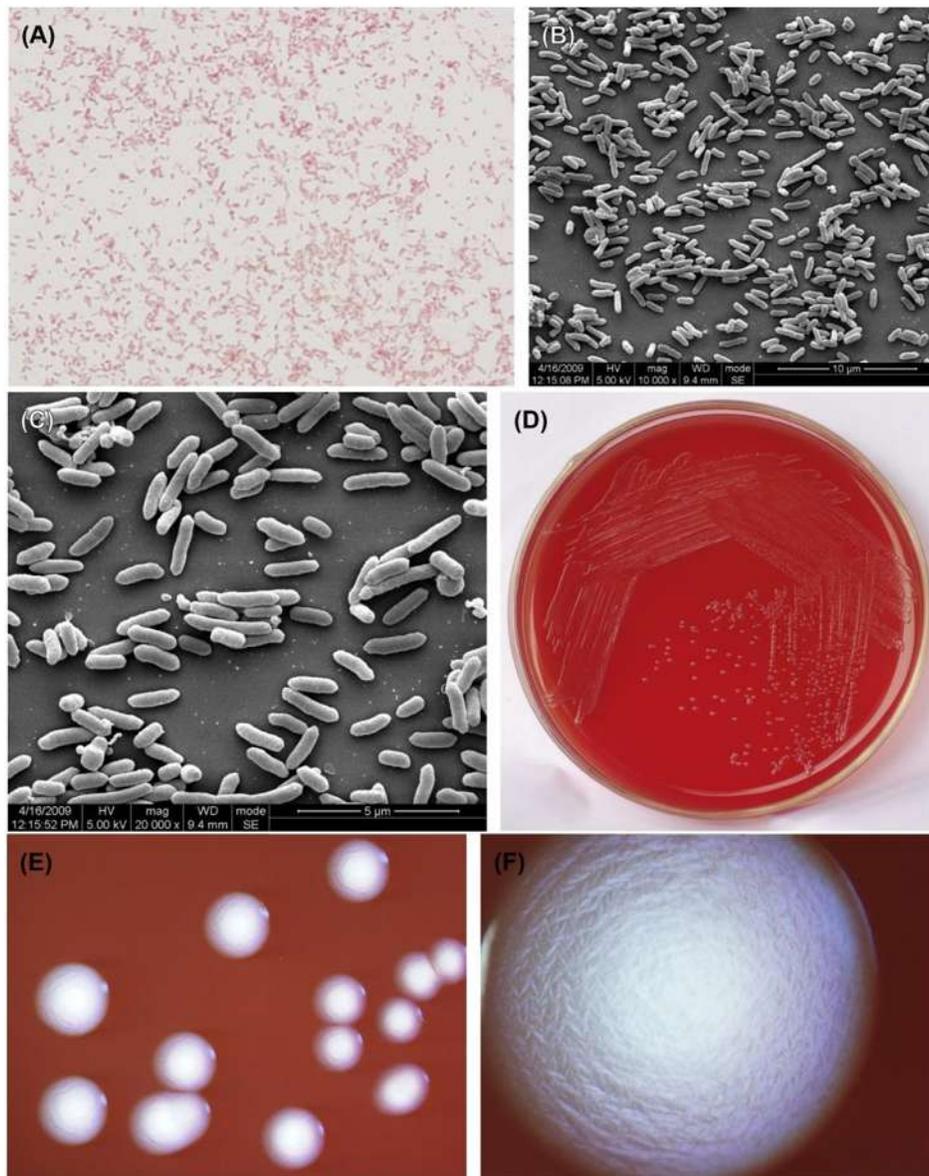
### ***Aggregatibacter actinomycetemcomitans.***

Anteriormente clasificada como *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, esta especie se denominó posteriormente *Haemophilus actinomycetemcomitans*, y ahora se conoce como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.<sup>2,13</sup> Esta bacteria es un cocobacilo anaerobio facultativo gram negativo que mide aproximadamente 0.5-0.8  $\mu\text{m}$   $\times$  0.6-1.4  $\mu\text{m}$  y crece bien en el ambiente microaerofílico de 5 a 10% de  $\text{CO}_2$ . Su temperatura óptima de crecimiento es de 37°C y no crece a 22°C. No producen esporas, son inmóviles y no forman cápsulas.<sup>38,40,45,47,52</sup>

Las células fermentan fructosa, glucosa, maltosa, manosa y producen ácido, pero no fermentan sacarosa, trehalosa, lactosa, rafinosa, melibiosa y arabinosa. Las pruebas de *actinomycetemcomitans* dan positivo para oxidasa y catalasa, pueden reducir el nitrato, no hidrolizan la esculina y el hipurato de sodio, no producen ácido sulfhídrico ( $\text{H}_2\text{S}$ ) ni indol.<sup>52</sup>

El principal sitio de colonización de esta especie es la placa subgingival. Se detecta tanto en bacterias orales normales como también en lesiones de pacientes con periodontitis en mayor frecuencia. Por lo tanto, *A. actinomycetemcomitans* es considerado un patógeno importante en la periodontitis crónica. Diversos factores de virulencia se han reportado para esta bacteria, entre ellos: <sup>2,13,38</sup>

- Leucotoxinas
- Endotoxinas
- Bacteriocinas
- Toxina distensora citoletal
- Proteínas inmunosupresoras
- Fimbrias
- Lipopolisacárido
- Epiteliotoxinas
- Proteínas unidas a los receptores Fc
- Vesículas
- Citotoxinas
- Colagenasa



**Figura 3.** (A) Células de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (tinción de Gram). Las células se tiñen gram negativas. (B, C) Células de *A. actinomycetemcomitans* (MEB). *A. actinomycetemcomitans* miden 0.5–0.8  $\mu\text{m}$   $\times$  0.6–1.4  $\mu\text{m}$ . Las células son esféricas, en forma de palo o en forma de bastón. Las células en forma de bastón son comunes en cultivos de agar. Las células se organizan como células individuales, en pares o en pilas. (D) Colonias de *A. actinomycetemcomitans* (agar sangre BHI). (E, F) Colonias de *A. actinomycetemcomitans* (estereomicroscopio). En la superficie del agar, *A. actinomycetemcomitans* forma pequeñas colonias con un diámetro de aproximadamente 0.5-1.0 mm. Las colonias típicas son en forma de estrella o en forma de cigarrillos cruzados, con bordes irregulares. En el cultivo de caldo, el crecimiento muestra una opacidad pequeña similar a partículas y a menudo se adhiere a la pared del matraz. Sin embargo, algunas cepas crecen en un cultivo homogéneamente turbio después de cultivos repetidos. Tomado de: Atlas of Oral Microbiology, 2015 <sup>52</sup>



## CLASIFICACIÓN PERIODONTAL 2017.

El presente estudio de investigación se realizó tomando en cuenta la nueva clasificación del *Taller Mundial 2017 sobre la Clasificación de las Enfermedades y Afecciones Periodontales y Periimplantarias (2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-implant Diseases and Conditions)*,<sup>1,8</sup> organizado por la Federación de Periodontología Europea (EFP) y la Academia Americana de Periodontología (AAP). En el contexto del *Taller Mundial 2017* se tomó la decisión de juntar la periodontitis agresiva y crónica en una misma categoría y, al mismo tiempo, caracterizarla con un sistema de calificación por **estadios** y **grados**. Los estadios dependerán de la *gravedad* de la enfermedad y la *complejidad* prevista de su tratamiento, y los grados informarán sobre el riesgo de *progresión* de la enfermedad.<sup>1,8</sup>

Para la nueva definición, se ha propuesto que, en el contexto de la atención clínica, un paciente se considera un “caso de periodontitis” si presenta:

1. Pérdida de inserción clínica (CAL) interdentaria en dos o más dientes no adyacentes.
2. CAL vestibular  $\geq 3$  mm con bolsas periodontales  $> 3$  mm en dos o más dientes.

Se enumeraron una serie de excepciones, para evitar situaciones en las que la pérdida de inserción no estaba asociada a periodontitis, entre las que se incluyen: recesión gingival por razones traumáticas, caries en la región cervical, CAL en la cara distal de un segundo molar (posiblemente asociada a una malposición o extracción del tercer molar), lesión endodóntica o fractura radicular vertical.

Según la fisiopatología, se han identificado tres formas distintas de periodontitis:<sup>1,8</sup>

1. **Periodontitis necrosante.**
2. **Periodontitis como manifestación directa de enfermedades sistémicas.**
3. **Periodontitis.**



El diagnóstico diferencial se basa en la historia de los signos y síntomas específicos de la periodontitis necrosante y la presencia o ausencia de una enfermedad sistémica poco común que altera definitivamente la respuesta inmune del huésped.

- La *periodontitis necrosante* se caracteriza por antecedentes de dolor, presencia de ulceración del margen gingival y/o depósitos de fibrina en sitios con papilas gingivales característicamente decapitadas y, en algunos casos, exposición del hueso alveolar marginal.
- En relación a la *periodontitis como manifestación directa de enfermedades sistémicas*, la recomendación es seguir la clasificación de la enfermedad primaria de acuerdo con los códigos correspondientes de Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud (ICD) (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*).
- **Periodontitis**, que debe ser caracterizada adicionalmente aplicando un abordaje de clasificación mediante estadios y grados. El estadio describe la gravedad de la enfermedad en su presentación inicial y la complejidad prevista del manejo de la enfermedad; adicionalmente, también se registran la extensión y distribución de la enfermedad en la boca. El grado describe la velocidad y el riesgo de progresión, las probabilidades de obtener un mal resultado tras el tratamiento y su impacto sobre la salud general.<sup>1,8</sup>

## ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS.

Según los estudios de prevalencia, la periodontitis crónica en formas leves a moderadas es la forma más frecuente de periodontitis en todo el mundo, con una prevalencia del 13% al 57% en diferentes poblaciones. Las formas graves de periodontitis afectan a una minoría de una población determinada y parecen ocurrir en individuos particularmente susceptibles en proporciones que no superan el 10-25% de la población.<sup>55</sup>

De acuerdo a datos epidemiológicos recientes, la periodontitis crónica afecta hasta el 60% al 65% de la población norteamericana de 65 años o más.<sup>2,4,5</sup> Si bien, es de esperar



alguna variación entre las comunidades, es probable que estas cifras sean relativamente precisas para la mayoría de las poblaciones en todo el mundo.<sup>3</sup> En 2009-2010, el 47% de los adultos dentados de EE. UU. de 30 años de edad y mayores (que representan aproximadamente 65 millones de adultos) tenían periodontitis, con el 38% de la población adulta en mayores de 30 años y el 64% en adultos mayores de 65 años.<sup>55</sup> En 2009-2012, el 46% de los adultos estadounidenses que representan a 64.7 millones de personas tenían periodontitis, y el 8.9% tenía periodontitis severa. La prevalencia de periodontitis se asoció positivamente con el aumento de la edad y fue mayor entre los hombres. La prevalencia de periodontitis fue más alta en hispanos (63.5%) y afroamericanos no hispanos (59.1%), seguida por los asiático-americanos no hispanos (50.0%), y la más baja en blancos no hispanos (40.8%).<sup>5,55</sup>

La prevalencia de periodontitis en Alemania es del 18% de periodontitis severa en todos los grupos de edades en conjunto,<sup>56</sup> en la India es del 65-80%,<sup>57</sup> China 16-44%, Vietnam 23%, Tailandia 24-44%, Siria 19%, Arabia Saudita 8-27%, Turquía 29%, Australia 60%, Hong Kong 51 57%, Israel 50%, Japón 30-60%, Nueva Zelanda 36-45%, Egipto 40%, Ghana 43%, Marruecos 28-52%, Brasil 32-52%, Argentina 28%.<sup>51,58</sup>

La periodontitis crónica es un problema importante de salud pública debido a su alta prevalencia, en México se ha reportado una prevalencia del 67.2% y se presenta principalmente en adultos de 30 años en adelante.<sup>6,59</sup> Los pacientes del sexo masculino y mayores de 45 años suelen tener mayor tendencia a padecer periodontitis crónica. Del mismo modo, los individuos con enfermedad cardiovascular tienen mayor prevalencia (27%) de periodontitis crónica entre todos aquéllos con alguna enfermedad sistémica como diabetes mellitus.<sup>7,60</sup>



## **DETERMINANTES DEL DIAGNÓSTICO PERIODONTAL.**

### **Inflamación gingival.**

La encía es el tejido donde se observan a simple vista muchos signos de inflamación clínica de importancia. Las características que deben considerarse a valorar en la encía son cambios de color, contorno, consistencia, textura de la superficie y posición.

### **Sondeo periodontal.**

Cabe recordar que el espacio que se forma alrededor de los dientes, entre la encía y la superficie radicular, representa el punto principal de análisis. Para el sondeo periodontal se utiliza una medida lineal en un solo plano y se toma en seis sitios de los dientes.<sup>55,61</sup> Se debe medir el sondeo cuidadosamente en milímetros, tomando como referencia el margen gingival, que en la mayoría de casos coincide con la unión cemento-esmalte (UCE) o ligeramente coronal a esta unión. Cuando el margen gingival está apical a la UCE, se denomina una recesión del tejido gingival.<sup>26</sup>

Como la determinación de la posición del margen gingival es dependiente de un punto de referencia fijo (UCE), es necesario emplear una nueva referencia cuando esta ha desaparecido. Es importante asignar cuál fue el punto de referencia nuevo, sea una restauración, el margen de una corona o incluso desde el borde oclusal.<sup>26</sup>

El surco periodontal se define como el espacio alrededor de los dientes entre la encía y la superficie del diente, el cual está limitado en su parte apical por las células más coronales del epitelio de unión (EU).<sup>62</sup> Se ha considerado en estudios clínicos en humanos que el surco puede medir entre 1-3 mm en ausencia de inflamación clínica.<sup>63,64</sup> Sin embargo, en estudios histológicos la distancia desde las células más coronales del EU hasta el margen gingival mide entre 0.69 - 1 mm.<sup>65,66</sup> Esto sugiere que durante el sondeo periodontal hay un desprendimiento de la adherencia de las células del EU, sin llegar hasta el tejido conectivo.



Por otro lado, la bolsa periodontal se define como la profundización patológica del surco periodontal, debido a la pérdida ósea e inserción periodontal.<sup>62</sup> El método más preciso para detectar y medir las bolsas periodontales es la exploración con una sonda periodontal. La profundidad de la bolsa, es la distancia entre la base del surco gingival y el margen gingival. Esta transición de un surco a una bolsa periodontal representa uno de los signos cardinales de la periodontitis. Para fines clínicos prácticos, una bolsa periodontal puede ser considerada a partir de 4 mm de profundidad y debe presentar sangrado al sondeo, pérdida de inserción clínica y pérdida ósea radiográfica.<sup>26,64</sup>

Si bien parece intuitivo que las bolsas periodontales más superficiales (poco profundas) son consistentes con la salud y las bolsas profundas consistentes con la enfermedad, existe una amplia evidencia que indica que esto no siempre es necesariamente cierto. Por ejemplo, las bolsas profundas pueden permanecer estables y no inflamadas, particularmente si se proporciona cuidado periodontal de apoyo. Por lo tanto, pueden existir bolsas profundas llamadas bolsas saludables o pseudo bolsa periodontal.<sup>3,26</sup>

### **Nivel de inserción clínica.**

Esta medida hace referencia a las fibras de tejido conectivo gingivales que se insertan al cemento radicular a través de fibras de Sharpey. Al igual que la medida de sondeo periodontal, es una medida lineal más que un área de soporte periodontal. A diferencia de las fibras del ligamento, la inserción de la encía se da de forma constante aproximadamente a 1.07 mm coronal a la cresta ósea.<sup>66</sup>

Más coronal a la inserción del tejido conectivo (TC) de la encía, se encuentra el epitelio de unión (0.97 mm). Por lo tanto, si sumamos la medida del TC y EU nos da aproximadamente 2 mm (ancho biológico),<sup>65</sup> y esta es la distancia a la que frecuentemente se observa la cresta ósea desde la UCE. Apical a la cresta ósea se continúa el ligamento periodontal rodeando la raíz del diente. Pero de forma clínica solamente estamos interpretando de forma aproximada, a cuantos milímetros a partir de la UCE se encuentra la inserción de TC de la encía. En la figura 4 se observa la manera en que se calcula el nivel de inserción clínica (NI).



- Cuando existe una recesión del margen gingival, el nivel de inserción clínica (NI) se calcula **sumando** la profundidad del sondeo y el nivel de UCE.

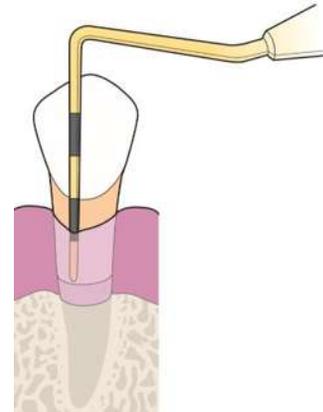
**Ejemplo:**

Medición de la profundidad de sondeo: 4 mm

Nivel de unión cemento-esmalte: +2 mm\*

Nivel de inserción clínica: 6 mm

\* = 2 mm de tejido necesitan ser **agregados** para que el margen gingival esté en su nivel normal.



- Cuando el margen gingival es coronal al UCE, el nivel de inserción clínica se calcula **restando** el nivel de UCE de la profundidad del sondeo.

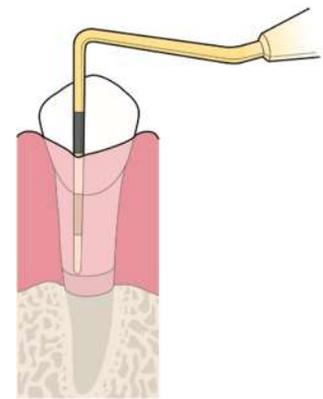
**Ejemplo:**

Medición de la profundidad de sondeo: 9 mm

Nivel de unión cemento-esmalte: -3 mm\*

Nivel de inserción clínica: 6 mm

\* = 3 mm de tejido necesitan ser **retirados** para que el margen gingival esté en su nivel normal.



- Cuando el margen gingival es ligeramente coronal al UCE, no se necesitan cálculos ya que la profundidad del sondeo y el nivel de inserción clínica son iguales.

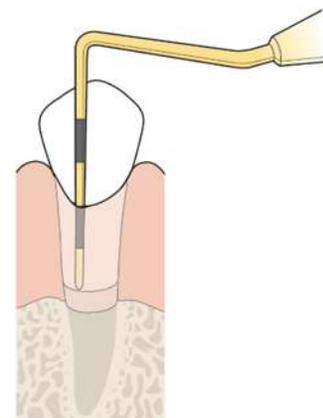
**Ejemplo:**

Medición de la profundidad de sondeo: 6 mm

Nivel de unión cemento-esmalte: 0 mm\*

Nivel de inserción clínica: 6 mm

\* = el margen gingival está en el nivel normal; por lo tanto, no es necesario agregar ni retirar tejido gingival.



**Figura 4.** Cálculo del nivel de inserción clínica (NI). Tomado de: Nield-Gehrig JS, 2013 <sup>67</sup>



### **Sangrado al sondeo.**

El sangrado al sondeo ha sido uno de los parámetros periodontales más debatidos y analizados ya que se considera que puede ser un predictor de enfermedad periodontal. Pero más que un predictor de enfermedad, puede ser considerado en conjunto con signos clínicos de inflamación, como un indicador de inflamación periodontal. Como el sangrado en este caso es inducido por la penetración de la sonda periodontal, hay que tener en cuenta algunos aspectos del sondeo que puede hacer variar la interpretación del sangrado al sondeo, como son la fuerza, diámetro de la sonda y grado de inflamación gingival.<sup>63,64</sup>

La fuerza es difícil de calcular de forma práctica a menos que se emplee una sonda computarizada (sonda de Florida) o calibrada. Debido a que varios factores, como la dimensión de la sonda, la angulación y la presión aplicada, pueden afectar la evaluación de la inflamación gingival, por lo cual se ha estimado que es importante estandarizar una fuerza (presión en el tejido) preferiblemente no superior a 0.25 N para valorar el sangrado al sondeo.<sup>3,68</sup>

De esta forma, el sangrado al sondeo debe ser interpretado cuidadosamente y analizado en conjunto con los demás parámetros clínicos ya que su presencia no es un indicativo absoluto de enfermedad mientras que su ausencia si es un indicador confiable de salud periodontal.<sup>3</sup>



### **Movilidad dental.**

Los médicos a menudo evalúan el estado de un diente al estimar su movilidad. Debido a que los dientes no están anquilosados ni osteointegrados, como los implantes, sino que están suspendidos en el hueso alveolar por una red de fibras colágenas, exhiben un grado de movilidad fisiológica. Esto generalmente se evalúa como la amplitud del desplazamiento de la corona resultante de la aplicación de una fuerza definida. La magnitud de este movimiento se ha utilizado para distinguir entre la movilidad fisiológica y patológica del diente, con hasta 0.2 mm considerado como fisiológico.<sup>69,70</sup>

El aumento de la movilidad dental debido al ensanchamiento del ligamento periodontal es el resultado de fuerzas unidireccionales o multidireccionales hacia la corona que son lo suficientemente altas y frecuentes como para inducir la reabsorción de las paredes óseas alveolares en las zonas de presión. En una serie de estudios experimentales con animales controlados en dientes periodontalmente sanos, la resorción ósea alveolar resultó en un aumento de la movilidad dental pero sin pérdida de inserción del tejido conectivo, independientemente de la altura del hueso de soporte.<sup>71,72</sup> Al ser reversible al cesar las fuerzas aplicadas, se concluyó que el aumento de la movilidad dental como resultado de un ligamento periodontal ensanchado representa una adaptación fisiológica a la función alterada en lugar de un signo de patología. Por lo tanto, no se le da demasiado énfasis en utilizar la movilidad dental como un signo de estado de salud o enfermedad.<sup>3</sup>

A diferencia de la movilidad causada por ortodoncia, fuerzas oclusales excesivas e inflamación del ligamento, la que es causada por periodontitis se incrementa con el tiempo y no es reversible a una movilidad fisiológica. Por lo tanto, es imprescindible determinar cuidadosamente la causa de la movilidad dental incrementada para resolver el problema. Es necesario poner especial atención a la movilidad dental patológica, que aumenta progresivamente con el tiempo. Después del tratamiento periodontal, la movilidad se reduce un poco, quedando movilidad residual que puede ser controlada por medio de férulas.<sup>69,70,73</sup>



### **Pérdida ósea radiográfica.**

Hoy en día sigue siendo un reto para el desarrollo de la periodoncia tener un sistema suficientemente sensible y de uso rutinario, que permita detectar cambios óseos periodontales iniciales. Esto debido a que el metabolismo óseo es diferente al del tejido conectivo periodontal, demostrar un cambio significativo requeriría mucho tiempo. Sin embargo, la radiografía periapical nos aporta información importante durante el análisis periodontal como el resultado acumulativo de la enfermedad previa. Con una secuencia radiográfica en el tiempo, sería posible evaluar los cambios de nivel óseo. Es importante recordar que uno de los signos más importantes de la periodontitis es la pérdida ósea, la cual debe ser demostrada durante el diagnóstico.<sup>74-76</sup>

## **TRATAMIENTO DE LA PERIODONTITIS.**

### **FASES DEL TRATAMIENTO.**

El tratamiento periodontal incluye cuatro etapas principales:<sup>77</sup> fase sistémica, fase de higiene inicial, fase correctiva y fase de mantenimiento, que se analizan en detalle a continuación.

#### **I. FASE SISTÉMICA.**

El objetivo de esta fase de tratamiento es eliminar o disminuir la influencia de los factores de riesgo sistémicos, proteger al paciente y al estomatólogo contra riesgos infecciosos. Las medidas incluyen:

- Control de infecciones cruzadas e inmunización apropiada.



- Precauciones apropiadas para pacientes con afecciones sistémicas graves, como enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares, diabetes y pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas.
- Es importante controlar la ansiedad y el dolor con anestesia local efectiva y analgesia postoperatoria adecuada. La premedicación puede estar indicada en pacientes que sufran de ansiedad.
- Los pacientes con trastornos hemorrágicos (que reciben anticoagulantes, enfermedad hepática, hemofilia) requerirán consulta médica y estudios de laboratorio de tiempos de coagulación (INR), y pueden necesitar reemplazo de factores de la coagulación, así como enjuague bucal con ácido tranexámico después del tratamiento.<sup>77</sup> Se recomienda la práctica atraumática en este grupo de pacientes con el uso de apósitos adecuados para heridas y así disminuir el riesgo de sangrado y/o hemorragias.
- Programa para dejar de fumar luego de una evaluación cuidadosa del historial de tabaquismo del paciente. Esto puede incluir farmacoterapia y el uso de enfoques apropiados para disminuir o eliminar el hábito de fumar.<sup>78</sup>

## II. FASE DE HIGIENE INICIAL.

Esta fase tiene como objetivo eliminar la infección en la cavidad oral mediante la eliminación completa de todos los depósitos blandos y duros en las superficies de la raíz, incluidos los factores de retención de la placa. También tiene como objetivo motivar al paciente utilizando enfoques como la entrevista motivacional y la educación sobre higiene oral para realizar un control óptimo de la placa de acuerdo con los métodos que se describen a continuación.<sup>79</sup>

- **Control mecánico de la placa supragingival.**

- Cepillado dental.

Los pacientes utilizan diferentes técnicas de cepillado, incluyendo horizontal, vertical, circular, surcular (Bass) (limpieza debajo del margen gingival a 45°), vibratoria (Stillman),



vibratoria (Charters), y técnicas modificadas de Bass / Stillman. Ningún método ha demostrado ser superior a otro. Sin embargo, la técnica de Bass modificada se recomienda para la limpieza subgingival en pacientes con bolsas periodontales profundas.<sup>80</sup>

- Limpieza interdental.

El control de la placa interdental generalmente se logra con hilo dental o cepillado interdental. Según la evidencia disponible en la actualidad, el uso de hilo dental, a pesar de ser ampliamente recomendado, no parece ser particularmente eficaz para eliminar la placa interdental. Una posible explicación para esto puede ser la dificultad de la técnica en sí, que puede limitar el cumplimiento del paciente.<sup>81</sup> Los cepillos interdentes se prefieren como la opción principal de limpieza interdental en pacientes con periodontitis, mientras que el uso de hilo dental debe sugerirse para sitios periodontalmente sanos, donde los cepillos interdentes no pasarán por el área interproximal sin causar trauma.<sup>82,83</sup> En resumen, la literatura ha indicado claramente que la higiene oral, cuando se realiza adecuadamente, puede controlar la placa y la inflamación gingival, pero la higiene oral por sí sola no es suficiente para detener la enfermedad periodontal progresiva.

- **Control químico de la placa supragingival.**

Las pastas dentales son el método más práctico y rentable de control químico de la placa para la mayoría de las personas. Los enjuagues bucales antisépticos también se utilizan para el control químico de la placa. El gluconato de clorhexidina (CHX) es el antiséptico más estudiado y más utilizado para la inhibición de la placa de la periodontitis.<sup>84</sup> Los fenoles y los enjuagues bucales con aceites esenciales también tienen efectos antibacterianos similares.<sup>85</sup> Los aspectos biológicos de los diferentes productos para el cuidado bucal, incluida la eficacia, la biocompatibilidad y los efectos secundarios de los diferentes tipos de pastas dentales y enjuagues bucales, se han discutido exhaustivamente.



- **Terapia no quirúrgica.**

La instrumentación subgingival se considera el estándar de oro de la terapia periodontal y su eficacia clínica está bien documentada en revisiones sistemáticas.<sup>86-88</sup> La eliminación de la placa y los restos subgingivales puede reducir el sangrado gingival al sondear en aproximadamente el 45% de los sitios.<sup>89</sup> Después de la terapia periodontal no quirúrgica, las reducciones en la profundidad de bolsa varían de 1.29 mm para bolsas con una profundidad de sondeo inicial de 5-6 mm a 2.2 mm. Para bolsas más profundas, el nivel de inserción clínica puede mejorar en 0.5-2 mm.<sup>87-89</sup> El raspado y alisado radical en bolsas menores de 4 mm de profundidad da como resultado una pérdida neta del nivel de inserción,<sup>90,91</sup> y el término "profundidad crítica del sondeo" implica la profundidad mínima adecuada de la bolsa para su instrumentación.<sup>92</sup>

La instrumentación subgingival generalmente se divide en tres procedimientos distintos: desbridamiento; raspado; y alisado radicular.<sup>80</sup> El desbridamiento se define como la eliminación o alteración de la estructura de la placa subgingival y es equivalente al pulido supragingival. El raspado se realiza para eliminar las acumulaciones calcificadas. El alisado de la raíz tiene como objetivo eliminar el cemento de raíz contaminado mediante la remodelación de la superficie radicular. Más específicamente, el raspado implica la eliminación de la placa, el cálculo y las manchas de una superficie clínica de la corona y la raíz, mientras que el alisado radicular consiste en la eliminación del cemento o la dentina superficial que contiene cálculo, toxinas o microorganismos contaminantes.<sup>80</sup>

Las diferentes maneras de instrumentación subgingival varían en su capacidad para eliminar depósitos subgingivales.<sup>93-95</sup> En comparación con los instrumentos manuales, los dispositivos ultrasónicos eliminan menos estructura radicular y causan menos trauma del tejido blando,<sup>96,97</sup> son menos dependientes del operador y menos sensibles a la técnica<sup>89</sup> y requieren un tiempo de tratamiento significativamente más corto,<sup>89,98</sup> pero dejan una superficie radicular más rugosa.<sup>99,100</sup> Los dispositivos ultrasónicos con sistemas de irrigación que contienen gluconato de clorhexidina<sup>101</sup> o povidona



yodada<sup>102,103</sup> generalmente no brindan beneficios clínicos adicionales significativos. Las curetas, en comparación con los escariadores sónicos y ultrasónicos, dejan una superficie radicular más lisa y eliminan significativamente más cálculos.<sup>104,105</sup> El número seguro de trazos con curetas es bastante limitado, ya que 15 o más eliminan principalmente cemento.<sup>106</sup> Una desventaja sustancial de las curetas manuales, además de ser sensibles a la técnica y al operador, es el hecho de que requieren afilarse regularmente para lograr efectividad clínica sin dañar la superficie de la raíz.<sup>99,107,108</sup> El tratamiento no quirúrgico actual consiste en el desbridamiento de la raíz con dispositivos sónicos/ultrasónicos y la instrumentación de acabado con curetas.<sup>109</sup>

Durante las últimas dos décadas, se han utilizado diferentes tipos de láser en el tratamiento de la periodontitis. Diversos estudios han comparado el tratamiento con láser con la instrumentación subgingival convencional y no encontraron beneficios clínicos o microbiológicos adicionales marcados con la terapia con láser, al usarse como monoterapia o como complemento del raspado y alisado radicular.<sup>89,110-113</sup>

- **Terapia farmacológica adyuvante.**

- **Antisépticos adyuvantes al tratamiento periodontal.**

Los antisépticos se usan en el tratamiento periodontal para el riego subgingival y el control de biofilms. Una revisión sistemática comparó la irrigación con clorhexidina más el raspado y alisado radicular (RAR), con el RAR solo, y encontró un resultado similar.<sup>114</sup> Otro estudio también, encontró que la clorhexidina, la solución salina o el peróxido de hidrógeno no ofrecían ningún beneficio adicional al RAR por sí solo.<sup>86</sup> Por otro lado, una revisión sistemática reciente con metaanálisis de seis estudios encontró una reducción adicional de 0.28 mm en la profundidad de la bolsa después de la irrigación subgingival con povidona yodada.<sup>115</sup>

El gluconato de clorhexidina (CHX) puede determinar la reducción de la placa y la gingivitis. Cuando se usa como adyuvante del tratamiento no quirúrgico, el enjuague con CHX ayuda en la reducción adicional de la placa supragingival en comparación con el



tratamiento no quirúrgico solamente,<sup>116</sup> y los efectos inhibidores de la placa de CHX pueden retrasar la recolonización bacteriana subgingival.<sup>117</sup> El enjuague con CHX puede matar las bacterias también en otros reservorios orales (biofilm de la lengua y la mucosa), que no se ven directamente afectadas por la instrumentación periodontal. La desinfección de la boca completa utiliza una combinación con irrigación subgingival con CHX 1%, cepillado de lengua con gel (CHX 1%) y uso continuo de enjuague bucal (CHX 0.2%) durante dos semanas después del tratamiento.<sup>118-120</sup>

El enjuague oral con CHX ha producido mejores resultados clínicos y microbiológicos que el RAR solo.<sup>121,122</sup> Sin embargo, los efectos adversos de la CHX, incluidos la citotoxicidad, manchas marrones de los dientes, lengua y restauraciones, las alteraciones en la percepción del gusto y el aumento de la deposición de cálculo, pueden limitar la aceptación del paciente.<sup>123</sup>

#### **- Antibióticos sistémicos.**

Los antimicrobianos sistémicos deben usarse de forma complementaria al desbridamiento mecánico, preferiblemente como parte de la terapia periodontal no quirúrgica.<sup>124</sup> Los antimicrobianos sistémicos, además del RAR pueden proporcionar un beneficio adicional sobre el RAR por sí solo, con ganancias adicionales de inserción clínica de 0.2-0.6 mm y reducciones adicionales de la profundidad de bolsa de 0.2-0.8 mm. La terapia antimicrobiana sistémica será más efectiva con una interrupción mecánica del biofilm subgingival, lo que sugiere que el desbridamiento periodontal debería realizarse inmediatamente antes o durante el período de terapia con antibióticos.<sup>124</sup> La mayoría de los datos de investigación se refieren al tratamiento con amoxicilina más metronidazol, ciprofloxacino más metronidazol, metronidazol solo o azitromicina,<sup>125</sup> siendo la azitromicina generalmente menos efectiva pero más conveniente en términos de cumplimiento y efectos adversos.

El uso empírico de metronidazol sin combinar puede estar justificado,<sup>126</sup> pero las terapias combinadas tienden a mostrar una mayor efectividad clínica que la monoterapia. La



diversidad microbiana puede justificar una evaluación microbiológica antes de recetar antibióticos.<sup>127</sup>

### **III. FASE CORRECTIVA.**

Esta fase incluye cirugía periodontal, terapia endodóntica, tratamiento restaurador y protésico.<sup>77</sup>

#### **- Cirugía periodontal.**

El objetivo principal de la cirugía periodontal es crear accesibilidad al estomatólogo para el raspado y alisado radicular y establecer una morfología gingival que permita un control eficiente de la placa. En comparación con la intervención no quirúrgica de bolsas profundas no tratadas, el tratamiento quirúrgico ha demostrado un mejor desempeño en términos de cierre de bolsa y preservación de dientes y es particularmente útil en sitios asociados con afectación de la furca o defectos intraóseos.<sup>128-130</sup> Sin embargo, la cirugía debe limitarse a bolsas periodontales de más de 5 mm de profundidad para evitar daños mecánicos al periodonto. Las diferencias en los resultados de los diversos tipos de tratamientos quirúrgicos y no quirúrgicos tienden a desaparecer con el tiempo con una higiene oral meticulosa. El tratamiento no quirúrgico inicial ayuda a reducir la inflamación gingival y, por lo tanto, facilita la visibilidad y el manejo del tejido durante la cirugía, y en ocasiones puede ser suficiente como único tratamiento. Por lo tanto, el tratamiento periodontal debe comenzar habitualmente con un tratamiento no quirúrgico.<sup>131-133</sup>

La cirugía periodontal puede estar contraindicada en las siguientes condiciones.<sup>134</sup>

- Cooperación deficiente del paciente con el control de placa dentobacteriana, ya que la cirugía en pacientes contaminados con placa puede causar una destrucción adicional del periodonto.
- Pacientes médicamente comprometidos, incluidos aquellos con enfermedad cardiovascular grave, trastornos sanguíneos, pacientes con trasplante de órganos,



pacientes gravemente inmunodeprimidos y trastornos neurológicos que incluyen esclerosis múltiple y enfermedad de Parkinson.

- Los fumadores muestran una respuesta deficiente a todas las modalidades de tratamiento.

Se han desarrollado diferentes técnicas quirúrgicas para el RAR con colgajo abierto que se pueden clasificar en dos grupos principales.<sup>135-137</sup>

1- Colgajo que colocan el margen gingival de forma apical, incluidos el colgajo Widman original, colgajo de Neumann, los colgajos reubicados apicalmente y la técnica de cuña distal. Estos colgajos pueden ser adecuados para los dientes posteriores sin problemas estéticos y cuando el objetivo de la cirugía es la eliminación de la bolsa resectiva.

2- Colgajos que se mantienen coronalmente, incluidos el colgajo Kirkland, colgajo Widman modificado y el colgajo de conservación de papilas. Estos colgajos son adecuados para la región estética anterior y donde el objetivo de la cirugía es la regeneración periodontal.

#### **IV. FASE DE MANTENIMIENTO.**

##### **- Terapia periodontal de apoyo.**

La terapia periodontal de apoyo implica sesiones programadas regularmente, que comienzan después de la fase de tratamiento activo, para controlar la salud periodontal y controlar los factores de riesgo con el objetivo de prevenir la recurrencia y la progresión de la periodontitis.<sup>138</sup> El examen periódico de la enfermedad periodontal activa es un componente necesario del tratamiento periodontal debido a la naturaleza crónica y la etiología multifactorial de las enfermedades periodontales y la incapacidad de las pruebas de diagnóstico existentes para predecir la progresión de la enfermedad. La terapia periodontal de apoyo y la intervención temprana de la enfermedad pueden evitar daños importantes en la dentición.<sup>139,140</sup>



La terapia periodontal de apoyo<sup>141</sup> tiene como objetivo: (i) prevenir la recurrencia y progresión de enfermedades periodontales en pacientes que han sido tratados previamente por gingivitis, periodontitis o enfermedades periimplantarias; (ii) para prevenir o reducir la incidencia de pérdida de dientes mediante el control de la dentición y cualquier reemplazo protésico de los dientes naturales; y (iii) aumentar la probabilidad de localizar y tratar, de manera oportuna, otras enfermedades y afecciones que ocurren en la cavidad oral.

Los pacientes que asisten regularmente a las visitas periodontales de apoyo experimentan relativamente pocos cambios en los parámetros clínicos. Los pacientes que no asisten a las visitas periodontales regulares tienden a mostrar aumentos en el nivel de placa a los valores previos al tratamiento. La pérdida de dientes es la variable principal de interés en la terapia periodontal de apoyo. La prevalencia de la pérdida de dientes durante  $\geq 10$  años varía de 1.3% a 20%, pero es solo del 9.5% en pacientes periodontales bien mantenidos, con más de la mitad de los pacientes sin pérdida de dientes y una pequeña minoría de pacientes mostrando la mayoría de la pérdida dental. El cumplimiento de un programa de apoyo, disminuirá el riesgo de pérdida de dientes en comparación con un mantenimiento no aplicado.<sup>138,141</sup>

La frecuencia de la terapia periodontal de apoyo debe adaptarse individualmente mediante la evaluación de los factores de riesgo (sistémico, genético, ambiental, conductual), la gravedad inicial de la enfermedad, los resultados del tratamiento, la edad en relación con la gravedad de la enfermedad, la susceptibilidad a la caries, el control de la placa o la presencia de restauraciones. Los modelos están disponibles para evaluar el riesgo de enfermedad individual y la susceptibilidad, y los pacientes con el mayor riesgo de enfermedad puede recibir tratamiento periodontal de apoyo cada 3-4 meses y los pacientes con menor riesgo de enfermedad, pueden recibir dicho tratamiento cada 6 meses.<sup>141-143</sup>

La terapia periodontal de apoyo, es un proceso clínico articulado que compromete más de una fase y no es sinónimo de profilaxis profesional o eliminación profesional de placa mecánica. Una sesión típica de terapia periodontal de apoyo incluye: (i) evaluación



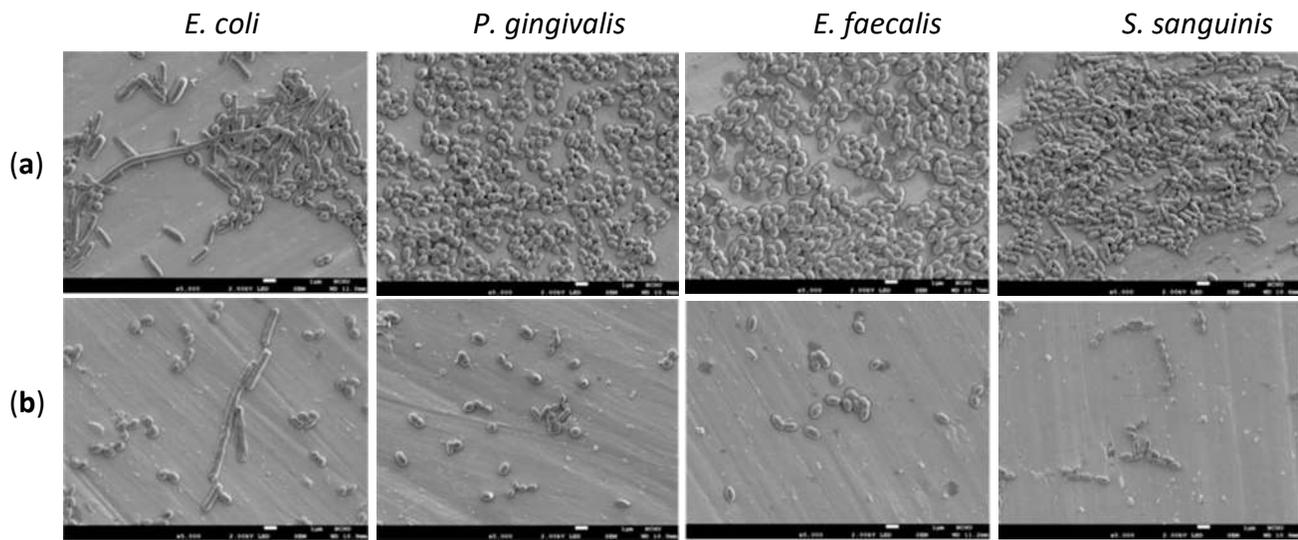
general del estado de salud bucal, incluida una actualización de los historiales médicos y dentales del paciente, una revisión de la eficacia del control de placa del paciente, evaluación radiográfica (si es necesario), examen extraoral e intraoral de tejidos blandos, examen dental y evaluación periodontal; (ii) terapia de apoyo con refuerzo, motivación e instrucciones en higiene oral, promoción de un estilo de vida saludable (por ejemplo, dejar de fumar) y eliminación profesional de la placa mecánica (siempre incluyendo áreas supragingivales y desbridamiento subgingival de bolsas residuales); y (iii) en el caso de recurrencia de la enfermedad, determinar los motivos y un plan para el tratamiento adecuado.<sup>144,145</sup>



## 2.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.

Torres-Capetillo *et al.* (2013)<sup>146</sup> realizaron un estudio *in vitro* experimental, longitudinal y comparativo prospectivo. Estos autores compararon el efecto antimicrobiano y citotóxico sobre fibroblastos de un gel electrolizado de superoxidación con pH neutro 15 ppm y una solución a base de gluconato de clorhexidina 0.12% (CHX). Se realizaron ensayos de sensibilidad antimicrobiana en cepas de *Streptococcus intermedius* y *Porphyromonas gingivalis*. Los ensayos de citotoxicidad se realizaron en cultivos de células mesenquimales de pulpa dental humana (ATCC Hs68). Dentro de los principales resultados encontrados en este estudio, se observó que el gel electrolizado de superoxidación con pH neutro 15 ppm inhibe la formación de biofilm en la superficie de mini-implantes ortodónticos y actúa como agente antimicrobiano. La CHX 0.12% presentó mayor efecto antimicrobiano en las cepas bacterianas analizadas en relación al hidrogel de superoxidación  $p < 0.05$ . Por otro lado, en los ensayos de citotoxicidad, el gel de superoxidación mostró una viabilidad de células mesenquimales de 97.16% después de 30 s y 1 min de exposición. Sin embargo, la solución de CHX 0.12% mostró un alto grado de citotoxicidad, causando considerablemente una disminución de la viabilidad celular de 22.08%. Estos autores concluyen que el gel de superoxidación presentó mayor biocompatibilidad con células mesenquimales a diferencia de CHX 0.12%.

Chen *et al.* (2016)<sup>147</sup> evaluaron en un estudio *in vitro* el efecto antimicrobiano del ácido hipocloroso 180 ppm (HOCl) en cepas bacterianas gram negativas; *E. coli* (ATCC DHS ALPHA) y *P. gingivalis* (ATCC 10556) y gram positivas; *E. faecalis* (ATCC 29212) y *S. sanguinis* (ATCC 10556) en superficies de aleación de titanio contaminadas con biofilm. Los ensayos se evaluaron con diferentes volúmenes de HOCl. Se agregaron 1, 2, 3 y 4 ml de HOCl en 1 ml de suspensión bacteriana que contenía aproximadamente 105 unidades formadoras de colonias (CFU) durante un tiempo de 30, 60 y 90 segundos. El HOCl presentó efecto antimicrobiano contra las cuatro cepas bacterianas. Además, se observaron morfologías superficiales de las muestras microbianas mediante microscopía electrónica de barrido (MEB) antes y después de la aplicación del HOCl, demostrando una disminución efectiva en relación al número de bacterias (figura 5).



**Figura 5.** Micrografías (MEB) de las cuatro especies bacterianas del (a) grupo control sin exposición al antimicrobiano y (b) expuestas a HOCl. Escala: 1  $\mu$ m. **Tomado de:** Chen, 2016 <sup>147</sup>

Flores-Martínez (2009)<sup>148</sup> evaluó en un estudio clínico una solución electrolizada por selectividad iónica de pH neutro en el tratamiento de la enfermedad periodontal. El estudio se conformó por un grupo control (n=30) y un grupo experimental (n=30). Ambos grupos recibieron detartraje ultrasónico y curetaje manual. Durante el tratamiento periodontal del grupo control, se irrigó únicamente con agua potable colocada en el depósito del escariador ultrasónico. En el grupo experimental, previo al tratamiento se realizaron guardas oclusales para colocar solución electrolizada postratamiento. Durante el detartraje y curetaje en el grupo experimental se empleó solución electrolizada en el depósito del escariador. Al finalizar el tratamiento se aplicó solución electrolizada semisólida en todos los surcos gingivales y lesiones periodontales. Inmediatamente se llenaron los guardas de aplicación con la misma solución y se colocaron en la boca del paciente, indicándole no retirarlo durante 30 minutos. Se prescribió colutorio de solución electrolizada tres veces al día durante 2 minutos. Las citas control en ambos grupos fue al quinto y a los 25 días postratamiento, en el cual se valoró clínicamente la inflamación gingival, sangrado gingival y sondeo periodontal. En la mayoría del grupo control, no se observó disminución de zonas sangrantes. En siete pacientes se encontró un incremento



de zonas sangrantes en la que inicialmente no se detectó sangrado. Así mismo, en la mayoría de estos pacientes no se detectó disminución de inflamación y en su totalidad de pacientes no hubo disminución de profundidad de lesiones periodontales. A diferencia del grupo experimental, en su totalidad del grupo se observó disminución de zonas sangrantes, disminución de inflamación y profundidad al sondeo.

Stein-Gemora (2012)<sup>149</sup> analizó en un estudio experimental clínico la efectividad de la irrigación supra y subgingival con una solución electrolizada de superoxidación con pH neutro (SSO), en el cual participaron 24 pacientes, 12 del grupo control y 12 del grupo experimental. Se analizaron cuatro variables de estudio; índice de inflamación gingival, índice de placa, profundidad de bolsa y pérdida de inserción clínica. Ambos grupos fueron tratados bajo dos modalidades: el grupo control bajo un programa de higiene bucodental con raspado y alisado radicular (RAR). El grupo experimental fue tratado de igual manera con la variante de haber empleado durante la instrumentación con Cavitron una irrigación supragingival con SSO, y durante el RAR la irrigación subgingival con cartuchos de solución y gel de SSO. Los resultados demostraron que la SSO empleada bajo irrigación supragingival con el uso de Cavitron y subgingival durante el RAR favorece significativamente la disminución de la placa dentobacteriana, reduce la inflamación gingival, la profundidad de bolsas periodontales y propicia un adecuado nivel de inserción clínica.

Bakri y Douglas (2005)<sup>150</sup> evaluaron el efecto antimicrobiano *in vitro* de Alicina (extracto de ajo) en un total de 20 patógenos orales. En su estudio incluyeron 16 cepas bacterianas, tres especies bacterianas aisladas de ambiente clínico; *A. naeslundii* (de placa), *E. faecalis* (endodóntico), *A. actinomycetemcomitans* (de placa), y una cepa de *C. albicans* (NCTC 3091). Para los ensayos de sensibilidad antimicrobiana utilizaron un extracto de ajo esterilizado por filtración a una concentración de 57.1% (w/v), la cual contenía aproximadamente 220 µg/ml de Alicina. Este extracto inhibió el crecimiento de la mayoría de los microorganismos orales evaluados. En general, las cepas gram negativas tuvieron un rango de concentración mínima inhibitoria (MIC) menor (35.7-1.1



mg/ml de ajo; 4.1  $\mu\text{g/ml} \pm 5.2$  de alicina) que las cepas bacterianas gram positivas (142.7-35.7 mg/ml; 27.5  $\mu\text{g/ml} \pm 11.9$  de alicina). La MIC en *A. actinomycetemcomitans* fue de 17.8 mg/ml de ajo; 6.87  $\mu\text{g/ml}$  de alicina, y para *P. gingivalis* de 4.4 mg/ml de ajo; 1.7  $\mu\text{g/ml}$  de alicina. El extracto de ajo también inhibió la actividad de la tripsina y proteasa total de *P. gingivalis* en 92.7% y 94.88%, respectivamente. Estos autores demostraron que el extracto de ajo inhibe el crecimiento de patógenos orales y ciertas proteasas (arg- y lys-gingipaínas), por lo que destacan su valor terapéutico, particularmente para periodontitis.

Khodavandi *et al.* (2011)<sup>151</sup> compararon la eficacia antifúngica *in vitro* de la Alicina y el Fluconazol en cepas de *C. albicans* (ATCC 14053) y nueve muestras aisladas de pacientes con candidiasis sistémica. Utilizaron Alicina de 0.05 a 25  $\mu\text{g/mL}^{-1}$  y Fluconazol de 0.03 a 64  $\mu\text{g/mL}^{-1}$ . Colocaron 100  $\mu\text{L}$  del inóculo conteniendo entre  $5 \times 10^2$  y  $2.5 \times 10^3$  de levaduras en una micro placa y se incubaron a 35°C para posteriormente determinar la concentración mínima inhibitoria (MIC). Utilizaron inóculos de *C. albicans* ATCC 14053 ( $1 \times 10^4 \text{ mL}^{-1}$  y  $1 \times 10^6 \text{ mL}^{-1}$ ) los cuales crecieron en presencia de 0.1  $\mu\text{g/mL}^{-1}$  de Alicina y 2  $\mu\text{g/mL}^{-1}$  de Fluconazol. Después de 0, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 h de incubación a 35°C, tomaron 100  $\mu\text{L}$  de esta solución y la incubaron 24 h a 37°C, contaron el número de colonias y calcularon las CFU/ml. La Alicina como el Fluconazol inhibieron el crecimiento de *C. albicans* en los diferentes tamaños del inóculo, la cual fue significativa después de 4 h de incubación ( $P < 0.01$ ) en comparación con el grupo control. Mediante microscopía electrónica de barrido determinaron que a diferentes concentraciones de Alicina y Fluconazol se presentaron varios cambios morfológicos en la superficie celular, observando que se tornaba rugosa e irregular a mayor concentración del medicamento. La Alicina perforó la superficie celular y el Fluconazol indujo la lisis celular.

Borhan-Mojabi *et al.* (2012)<sup>152</sup> realizó un estudio *in vitro* donde evaluó la efectividad de diferentes concentraciones de extracto de ajo en una población microbiana salival oral. Se seleccionó un total de 40 pacientes de los cuales se obtuvieron muestras de saliva en viales de plástico por el método de *Spitting*. Cada muestra se dividió en 3 grupos (2 experimentales y 1 control). Se añadió 1 ml de muestra a 9 ml de suero fisiológico estéril y se mezcló. Se añadió 1 ml de extracto hidroalcohólico de ajo a 1 ml de cada una



de las muestras del grupo experimental y se transfirió a un medio de cultivo de agar tripticasa de soja (TSA). Las muestras de los grupos experimentales se expusieron a concentraciones de extracto de ajo al 40% y 70% después de 30 y 60 segundos. Las muestras del control se prepararon por el mismo método, pero sin exposición al extracto de ajo. Todas las muestras fueron incubadas a 37°C durante 48 horas. Se realizaron evaluaciones basadas en los recuentos de colonias para determinar la actividad inhibitoria de los extractos de ajo en microorganismos salivales orales. Hubo una reducción significativa en la UFC a los 30 y 60 segundos para concentraciones de 40% de extractos de ajo en comparación con el grupo de control. En otras palabras, 78% y 83.5% de reducción en UFC, respectivamente. Por otro lado, para las concentraciones del 70%, se produjo una reducción del 86.5% y 90.8% en UFC a los 30 y 60 segundos, correspondientemente. Los recuentos medios de colonias de la población microbiana salival en la concentración del 70% fueron  $771.72 \pm 703.86$  a los 30 segundos y  $524.8 \pm 497.4$  a los 60 segundos.

Shetty *et al.* (2013)<sup>153</sup> evaluaron en un estudio *in vitro* el efecto bactericida de dos extractos de ajo en *P. gingivalis* y *A. actinomycetemcomitans*, así como la actividad antiproteolítica del ajo sobre *P. gingivalis*. Para este estudio los autores prepararon extracto de ajo etanólico (EAE) y extracto de ajo acuoso (EAA). Las soluciones de extractos de ajo se diluyeron y se obtuvieron concentraciones a 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 16.6, 8.3, 4 y 2 µl/ml. En el este estudio, se evaluó el efecto inhibitor de los extractos de ajo en *P. gingivalis* y *A. actinomycetemcomitans* utilizando la difusión de agar, concentración mínima inhibitoria (MIC) y concentración mínima bactericida (MBC). Se evaluó la actividad antiproteolítica de los extractos de ajo en *P. gingivalis* mediante la prueba de licuefacción de gelatina. Los investigadores encontraron que hubo inhibición del crecimiento de *P. gingivalis* (16 mm, 20 mm y 25 mm con 25, 50 y 75 µl/ml, respectivamente). El EAE no mostró ninguna zona de inhibición para *P. gingivalis* a ninguna concentración. No se observó zona de inhibición con el EAA y EAE en *A. actinomycetemcomitans*. *P. gingivalis* mostró mayor inhibición con EAA en comparación con el EAE. Sin embargo, ambos extractos no mostraron actividad inhibitoria en *A. actinomycetemcomitans* en el método de difusión de agar. El análisis de estos datos



reveló que *P. gingivalis* fue muy susceptible al EAA en comparación con el EAE. Estos datos también revelan que *A. actinomycetemcomitans* es menos susceptible a los extractos de ajo en comparación con *P. gingivalis*. Esto puede deberse a las diferencias estructurales entre ambos organismos. Al mismo tiempo, los extractos de ajo mostraron actividad bacteriostática en *P. gingivalis* y *A. actinomycetemcomitans*. La MIC para *P. gingivalis* fue a una concentración de 16.6  $\mu\text{l/ml}$  de EAA, mientras que para el EAE fue de 62.5  $\mu\text{l/ml}$ . La MIC para *A. actinomycetemcomitans* fue de 125  $\mu\text{l/ml}$  de EAA y fue resistente al EAE. La aplicación del EAA logró la inhibición total de actividad de proteasa de *P. gingivalis*.



### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En la consulta estomatológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva” se atienden alrededor de 60 pacientes por día, de escasos recursos económicos con padecimientos como; caries de tercer y cuarto grado, cálculo dental, halitosis y movilidad dental. Aproximadamente el 80% de estos pacientes su afección principal corresponde a una periodontitis, presentando manifestaciones clínicas de dolor, movilidad dental, encías sangrantes, malposición dentaria, hipersensibilidad dental, halitosis, xerostomía, destrucción de tejidos periodontales que dan soporte al diente, y por ende la pérdida dental. Por lo tanto, un gran porcentaje de estos pacientes requieren tratamientos periodontales de urgencia.

De acuerdo con la **Guía de Práctica Clínica (GPC) Nacional sobre el Diagnóstico y Tratamiento de Focos Infecciosos Bacterianos en la Cavidad Bucal 2011**,<sup>154</sup> menciona que la placa dentobacteriana tiene exopolisacáridos que impiden la acción antimicrobiana de los antibióticos, por lo que se recomienda para la prevención de la periodontitis crónica el desbridamiento mecánico (cepillado regular, uso de hilo dental y la instrumentación por el estomatólogo) ya que son las formas más efectivas de eliminar la placa dentobacteriana. Todas las modalidades del tratamiento para la periodontitis crónica empiezan dando instrucciones de higiene bucal al paciente con el fin de asegurar la eliminación diaria de la placa dentobacteriana, la cual es la principal responsable de la enfermedad. Por otra parte, la **Guía de Práctica Clínica (GPC) Nacional sobre el Diagnóstico y Manejo de los Problemas Bucales en el Adulto Mayor 2012**,<sup>155</sup> indican que los objetivos primarios del tratamiento periodontal son reducir y eliminar la inflamación resultante de la periodontitis y detener la progresión de la enfermedad. Para llevarlos a cabo, se requiere de la eliminación e interrupción de la acumulación bacteriana alrededor de la dentición. Esta guía menciona que, dentro de la prevención de la periodontitis crónica, tanto el médico como el estomatólogo deben de recomendar a todo adulto mayor, cepillado dental, uso de hilo dental, pulido y profilaxis, y dependiendo del estado de la enfermedad periodontal, enjuagues bucales con clorhexidina 0.12% dos veces al día para pacientes dependientes.



Además, la **Guía de Práctica Clínica Internacional de la Asociación Dental Americana (ADA) 2015, sobre el Tratamiento no Quirúrgico de la Periodontitis Crónica Mediante Raspado y Alisado Radicular con o sin Adjuntos**,<sup>87,156</sup> menciona que el tratamiento de primera elección para la periodontitis crónica es el raspado y alisado radicular sin la utilización de agentes antimicrobianos. En pacientes con periodontitis crónica moderada y severa se recomienda considerar el uso de doxiciclina por vía sistémica en dosis de 20mg dos veces al día durante 3 a 9 meses.<sup>87,156</sup> Revisando y analizando las distintas guías nacionales e internacionales de práctica clínica estomatológica, dentro de los planes de tratamiento para las enfermedades periodontales no se encuentran establecidos protocolos estandarizados de irrigación, en donde utilicen soluciones antimicrobianas y/o citoprotectoras durante el detartraje, raspado, alisado radicular y curetaje para el control de la periodontitis crónica.

La terapia periodontal consiste en retirar mecánicamente los diversos biofilms de placa dental, apoyándose normalmente con una irrigación continua con solución salina fisiológica (cloruro de sodio) al 0.9%. En la literatura se reporta tradicionalmente el uso de la solución salina fisiológica como irrigante en los procesos sépticos y quirúrgicos, el cual se ha aplicado por más de 100 años, siendo la solución más utilizada sólo por el hecho de tener un pH en rango de tolerancia y un adecuado arrastre mecánico.<sup>9</sup> Sin embargo, la solución salina fisiológica presenta limitaciones importantes en su aplicación como irrigante en la terapia periodontal, debido a que esta enfermedad se caracteriza por la adhesión bacteriana, desarrollo de biofilms, así como la liberación de muchos metabolitos enzimáticos con actividad proteolítica. Como características fisicoquímicas presenta un pH ligeramente ácido de 5.5-6.0, contiene 0.900 g de cloruro de sodio (NaCl), de los cuales comprende de 154 ppm de sodio y 154 ppm de cloro, causando leve irritabilidad tisular como irrigante.<sup>9,157</sup> Carece de efecto antimicrobiano, hemostático, analgésico, antiinflamatorio y no propicia la cicatrización y regeneración tisular en heridas.

Convencionalmente, la instrumentación subgingival mecánica, es decir, el raspado y alisado radicular, ha sido la principal modalidad de tratamiento en la periodontitis crónica mediante la cual la mayoría de las condiciones periodontales se pueden manejar de



manera efectiva.<sup>10</sup> Sin embargo, el raspado y alisado radicular tiene sus limitantes debido a las dificultades técnicas de acceso a las bolsas periodontales profundas y variación de estructuras anatómicas de la raíz dental para la instrumentación. Por lo tanto, el uso de métodos mecánicos convencionales sólo causa una disminución temporal de bacterias y endotoxinas en los niveles subgingivales sin detener el proceso patológico, resultando en una posible recolonización de microorganismos patógenos en las áreas tratadas.<sup>10,11</sup> Los estudios realizados en las últimas dos décadas han reportado mejorías en términos de parámetros clínicos y microbiológicos con enfoques quimioterapéuticos para complementar el tratamiento periodontal mediante la aplicación tópica de agentes antisépticos, como el gluconato de clorhexidina en concentraciones desde 0.12 a 0.2%,<sup>11,158</sup> peróxido de hidrógeno al 3%,<sup>159</sup> povidona yodada al 10%,<sup>160</sup> clorhidrato de tetraciclina de 10-50 mg/mL,<sup>158</sup> y agua ozonizada.<sup>11</sup> A pesar de que algunos de estos principios activos presentan efecto antimicrobiano frente a ciertas especies bacterianas periodontopatógenas, resultan ser altamente citotóxicos a células de tejidos periodontales, desfavoreciendo la regeneración tisular para una adecuada cicatrización.<sup>11,12,161</sup> La aplicación de gluconato de clorhexidina (CHX) se considera el tratamiento antiséptico estándar de oro, siendo el principio activo ampliamente más utilizado y probado, especialmente por su alta capacidad bactericida, y su eficacia en el tratamiento de infecciones orales.<sup>11</sup> Sin embargo, están surgiendo evidencias que demuestran que este compuesto también puede tener efectos adversos en tejidos y células orales en concentraciones utilizadas clínicamente. De hecho, varios estudios han informado que la CHX tiene actividad citotóxica en el hueso alveolar cultivado y células epiteliales gingivales, induce una reducción en la proliferación de fibroblastos gingivales humanos y reduce la producción de proteínas de colágeno y no colágeno en ciertas concentraciones. Tiene poco efecto sobre la proliferación celular, evita la unión de fibroblastos a las superficies de las raíces dentales e interfiere con la regeneración periodontal.<sup>11,146,161,162</sup>

Debido a estos antecedentes, es importante realizar investigaciones clínicas empleando nuevas soluciones irrigadoras con efectos antimicrobianos, citoprotectores y



biocompatibles con el tejido periodontal, con la finalidad de mejorar la calidad de salud en cavidad oral (dental, periodonto y mucosas).

### **3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Qué beneficios presentará la irrigación alterna de soluciones con ácido hipocloroso <100 ppm / buffers de fosfatos, y la combinación de óxido dialil disulfuro modificado 0.0056 µg/ml / buffers de fosfatos en relación a la solución salina fisiológica al 0.9% en pacientes con periodontitis crónica?



#### 4. JUSTIFICACIÓN.

En literatura reciente del área odontológica se ha reportado la utilización de soluciones electrolizadas con ácido hipocloroso (HOCl). Las soluciones electrolizadas con HOCl, son una mezcla de especies iónicas en solución acuosa con equilibrios parciales y con características únicas por su efecto antiséptico de amplio espectro, hemostático, analgésico, antiinflamatorio, pH neutro, carece de toxicidad tisular, no crea resistencias bacterianas y, además aumenta la velocidad regenerativa al ser quimioattractor de fibroblastos.<sup>9,146,163</sup>

El ácido hipocloroso (HOCl) tiene propiedades proinflamatorias y antiinflamatorias que son dosis dependiente.<sup>164</sup> El HOCl también puede inhibir las vías de señalización vinculadas con la expresión y traslocación de factores de transcripción por oxidación como el factor nuclear kappa B. El factor nuclear Kappa-b es un transductor de señal responsable de la transcripción genética de varios mediadores de la inflamación como IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\delta$ , NO, prostaglandina E2, TGF- $\beta$  y moléculas de adhesión, así como inhibidores de apoptosis.<sup>163,164</sup> Todos los mediadores de inflamación mencionados con anterioridad están relacionados con la periodontitis, y su inhibición fisiológica parece ser fundamental en el proceso de recuperación del tejido periodontal. El HOCl produce un efecto estimulante en la proliferación celular mediado por el estímulo en la producción de factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidermal (EGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-1, FGF-2), factor de crecimiento del endotelio vascular y factor de crecimiento de tejido conectivo.<sup>163,164</sup> De esta manera se acelera la velocidad regenerativa de heridas y se promueve una cicatrización más favorable. Por otro lado, el HOCl también presenta acción antimicrobiana, teniendo mayor efecto contra microorganismos gram-negativos que para bacterias gram-positivas,<sup>164</sup> lo cual implica que estaría indicado para el control de cargas microbianas en pacientes con altos niveles de bacterias anaerobias gram-negativas, como sucede en la periodontitis crónica.

En el área odontológica se han utilizado las soluciones electrolizadas con HOCl en las áreas de endodoncia como irrigante de conductos radiculares,<sup>165</sup> en aparatología ortodóntica para control de biofilm,<sup>146</sup> en operatoria dental para desinfección de



cavidades,<sup>166</sup> en enfermedad periodontal como irrigación y enjuague bucal, procesos quirúrgicos de exodoncia para irrigación del alvéolo, cirugía de terceros molares y en implantes dentales.<sup>147</sup>

La solución de óxido dialil de disulfuro modificado (ODD-M) es un principio activo a base de alicina (dialil ditionosulfonato) derivado del extracto de ajo (*Allium sativum*), el cual presenta alta biocompatibilidad a tejidos y un efecto antimicrobiano de amplio espectro frente a cepas bacterianas como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus parasanguis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus crista*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus anginosus*, *Actinomyces naeslundii*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella nigrescens*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Leptotrichia buccalis* y antifúngico contra *Candida albicans*.<sup>150,167,168</sup> El mecanismo de acción del ODD-M en bacterias es a partir de su interacción con enzimas que contienen aminoácidos azufrados como cisteína y metionina, enzimas esenciales para la nutrición y metabolismo bacteriano.<sup>16,169</sup> Es capaz de destruir tanto al microorganismo como a sus metabolitos al romper los enlaces de grupos sulfhidrilo que, unen a los aminoácidos que conforman a las enzimas y proteínas de las bacterias, ocasionando su desnaturalización.<sup>16,150,168,169</sup>

Las aplicaciones que se le han dado al óxido dialil (alicina), en odontología, han sido como enjuague para la disminución de microorganismos en saliva utilizando un extracto hidroalcohólico de ajo a una concentración del 5%,<sup>17,170</sup> para desinfección de tubulillos dentinarios, utilizando extracto de ajo crudo a una concentración de 249 mg/mL,<sup>171</sup> inhibición de biofilm en alambre ortodóntico en concentraciones de 64-128 mg/mL,<sup>18</sup> y en mini-implantes ortodónticos en concentraciones de 16-64 mg/mL.<sup>19</sup> Sin embargo, cabe destacar que no se ha reportado la utilización del óxido dialil disulfuro modificado en ningún área médica.

La solución buffer de fosfatos (PBS) es una solución balanceada de sales que ayuda a mantener el pH fisiológico, balance osmótico y también proporciona agua y asimismo



iones inorgánicos esenciales para las células. El PBS se emplea como vehículo neutro para células, ya que no modifica el perfil de expresión y funcionamiento celular normal debido a que presenta una osmolaridad que concuerda con la del cuerpo humano (isotónica), no es tóxica para las células y contribuye para tener un mejor entorno en el líquido extracelular. Originalmente, el PBS contiene cloruro de sodio y potasio, fosfato de sodio y fosfato de potasio. Sin embargo, para la irrigación durante el tratamiento periodontal se pueden adicionar iones divalentes (calcio, magnesio, potasio) para lograr una activación de moléculas de adhesión celular (CAM), integrinas y de receptores de adhesión involucrados en la adhesión entre célula-célula y célula-matriz extracelular (laminina, colágeno, fibronectina y glucoproteínas). De esta forma, se logra iniciar la reintegración y formación de adhesiones celulares efectivas en integrinas, cadherinas, inmunoglobulinas y selectinas, proporcionando así un efecto citoprotector a los tejidos periodontales involucrados para formar uniones celulares especializadas (uniones gap/hendidura y uniones estrechas).<sup>172</sup>

#### **4.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO.**

A los pacientes con periodontitis crónica que se les aplique el nuevo protocolo de irrigación mejorarán en los aspectos clínicos de la enfermedad.



## 5. OBJETIVOS.

### 5.1. OBJETIVO GENERAL.

Evaluar los beneficios de la irrigación periodontal con soluciones a base de ácido hipocloroso <100 ppm / buffers de fosfatos, y la combinación de óxido dialil disulfuro modificado 0.0056 µg/ml / buffers de fosfatos en comparación a la irrigación con solución salina fisiológica al 0.9% en pacientes con periodontitis crónica.

### 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1- Evaluar la intensidad del dolor (escala visual análoga), grado de inflamación (índice de Löe) y movilidad dental (índice de movilidad dental de Miller) en pacientes con periodontitis crónica antes y después del tratamiento clínico con irrigación de solución salina fisiológica 0.9% (grupo control) y con irrigación experimental (grupo experimental).

2- Medir el sondeo periodontal (mm) en pacientes con periodontitis crónica antes y después del tratamiento clínico, con irrigación convencional y con irrigación experimental mediante el protocolo de *Examen Periodontal de Boca Completa (Full Mouth Periodontal Examination)* (FMPE) tomado de la *Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (National Health and Nutrition Examination Survey)* (NHANES).

3- Evaluar el grado de sangrado gingival mediante el índice de sangrado al sondeo papilar de Saxer-Mühlemann en pacientes con periodontitis crónica antes y después del tratamiento clínico con irrigación convencional y con irrigación experimental.



- 4- Evaluar la placa dentobacteriana (PDB) a través del índice de control de placa de O’Leary en pacientes con periodontitis crónica antes y después del tratamiento clínico, con irrigación convencional y con irrigación experimental.
  
- 5- Estandarizar y preparar las soluciones irrigadoras experimentales a base de HOCl/PBS y ODD-M/PBS.
  
- 6- Identificar reacciones adversas durante la irrigación con las soluciones experimentales, a través de un programa de farmacovigilancia.



## **6. MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **6.1 Clasificación del estudio.**

Estudio experimental-clínico, controlado, aleatorizado simple ciego, comparativo y longitudinal.

### **6.2 Universo de estudio.**

Pacientes que acudan por primera vez y de manera subsecuente al servicio de estomatología en el área de periodoncia del Hospital General “Dr. Miguel Silva” con diagnóstico de periodontitis, durante el periodo de abril 2019 a julio 2019.

El tamaño poblacional de muestras analizadas en el estudio, fue de N=42 cuadrantes. De los cuales, n=15 cuadrantes pertenecieron al grupo control: irrigación salina fisiológica 0.9% y n=27 cuadrantes formaron parte del grupo experimental: irrigación experimental con soluciones a base de ácido hipocloroso <100 ppm (HOCl), buffers de fosfatos (PBS) y óxido dialil disulfuro modificado (ODD-M) a 0.0056 µg/ml y 0.008 g/ml.

**6.3 Definición de las unidades de observación:** pH de la saliva, intensidad del dolor, grado de inflamación gingival, sondeo periodontal, sangrado al sondeo papilar, movilidad dental, índice de placa dentobacteriana.

### **6.4 Criterios de elegibilidad:**

#### **6.4.1 Criterios de inclusión:**

- Pacientes del sexo femenino y masculino con edades entre 18 y 75 años.
- Pacientes dispuestos y capaces de dar su autorización por escrito en el consentimiento informado para recibir el tratamiento.
- Pacientes de cualquier área del estado de Michoacán.
- Pacientes con diagnóstico de periodontitis crónica.
- Pacientes diabéticos.
- Pacientes con hipertensión controlados.



- Pacientes en planeación de trasplante de órganos.
- Pacientes que firmen la hoja de consentimiento informado.
- Pacientes que no reciban antibioticoterapia.

#### **6.4.2 Criterios de exclusión:**

- Pacientes con VIH.
- Pacientes hipertensos no controlados.
- Pacientes que no firmaron la hoja de consentimiento.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con discapacidades diferentes.
- Pacientes alérgicos al ajo.

#### **6.4.3 Criterios de eliminación:**

- Pacientes que se retiraron del estudio.
- Pacientes que no acudan a consulta subsecuente.
- Pacientes que no sigan las indicaciones postratamiento.

#### **6.5 Elaboración de hoja de recolección de datos.**

Para obtener los datos clínicos determinantes en el diagnóstico periodontal se diseñó una hoja de recolección de datos, la cual se registró antes y después del tratamiento periodontal. Previo a esto, se realizó una revisión bibliográfica de artículos científicos originales y de revisión, indexados y con factor impacto provenientes de distintas bases de datos. Mediante cuatro evaluadores expertos en el tema se seleccionaron los índices que conforman la hoja de recolección de datos. (**ANEXO 11.1**)

#### **6.6 Aspectos éticos.**

El protocolo del presente trabajo de investigación clínico y carta de consentimiento informado fue evaluado y aceptado por el Comité de Bioética e Investigación del Hospital General “Dr. Miguel Silva” y de la Facultad de Odontología UMSNH. (**ANEXOS 11.2, 11.3, 11.4**)



La presente investigación se realizó tomando en cuenta la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (Fortaleza, 2013).<sup>173</sup> El presente estudio sobre periodontitis crónica consistió en aplicar nuevos principios activos para irrigación durante el tratamiento periodontal, según el estatuto 14 de la Declaración, menciona que el médico que combina la investigación con la atención médica debe involucrar a sus pacientes en la investigación sólo en la medida en que esto acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación. Por lo tanto, se tuvo el cuidado de utilizar soluciones biocompatibles que proporcionan mayores beneficios que riesgos de acuerdo con el estatuto 17, que explica que, toda investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y los grupos que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o grupos afectados por la enfermedad que se investiga. Además, se incluyeron pacientes con enfermedades sistémicas como diabetes mellitus e hipertensos controlados, así como pacientes en protocolo de trasplante de órganos debido a la necesidad que implica este tipo de pacientes en retirar cantidades considerables de cargas microbianas a la brevedad posible. Esto es respaldado por el estatuto 20, confirmando que la investigación médica en un grupo vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades o prioridades de salud de este grupo. Asimismo, este grupo se benefició de los conocimientos, prácticas o intervenciones derivadas de la investigación debido al conocimiento de los principios científicos de las moléculas que se aplicaron, ajustándose con el estatuto 21 que expresa que la investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Por otra parte, se cumplieron los aspectos de anonimato, respeto y consentimiento informado como lo marca el estatuto 25; en la investigación médica en



seres humanos capaces de dar su consentimiento informado, cada individuo potencial recibió información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento, estipulaciones post estudio y todo otro aspecto pertinente de la investigación. (**ANEXO 11.5**)

## **6.7 Variables a evaluar en el estudio clínico:**

### **6.7.1 Medición de la intensidad del dolor.**

Se evaluó la intensidad del dolor mediante la escala visual análoga (EVA)<sup>174</sup> descriptiva para registrar los datos referidos por el/la paciente como se muestra en la figura 6 y 7. La escala EVA tiene rangos del cero al diez, cero representa ausencia dolor y diez es el máximo dolor posible. El rango del 1 al 2 representa poco dolor, 3 al 5 dolor moderado, 6 al 7 dolor fuerte y del 8 al 10 dolor muy intenso. Para obtener los datos del dolor se realizó una evaluación pasando el dedo índice con guantes de vinyl por la encía aplicando ligera presión. Se comenzó por la zona vestibular del órgano dental (OD) número 18 avanzando en continuidad hasta llegar a la zona del OD número 28. Posteriormente, se pasó al tercer cuadrante de los órganos dentales inferiores pasando del OD número 38 hasta el OD número 48. Esta valoración se realizó en el tejido gingival de la zona vestibular y lingual/palatina. Los datos obtenidos se registraron en la hoja de recolección de datos para posteriormente ser procesados en una hoja de cálculo de Excel, en la misma que se obtuvo la media aritmética y desviación estándar de los datos del dolor de cada cuadrante antes y después del tratamiento clínico.

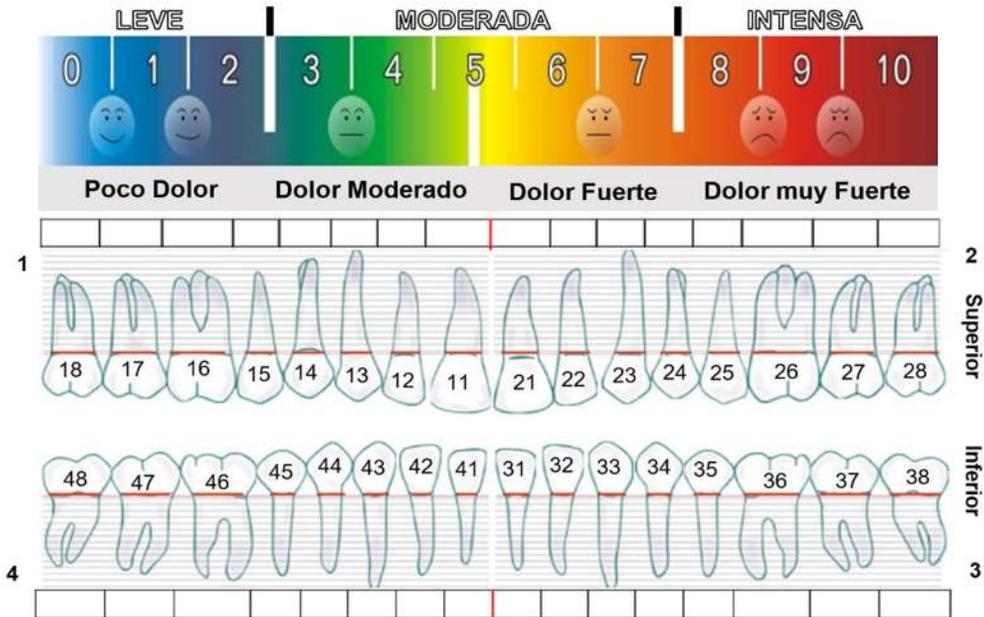
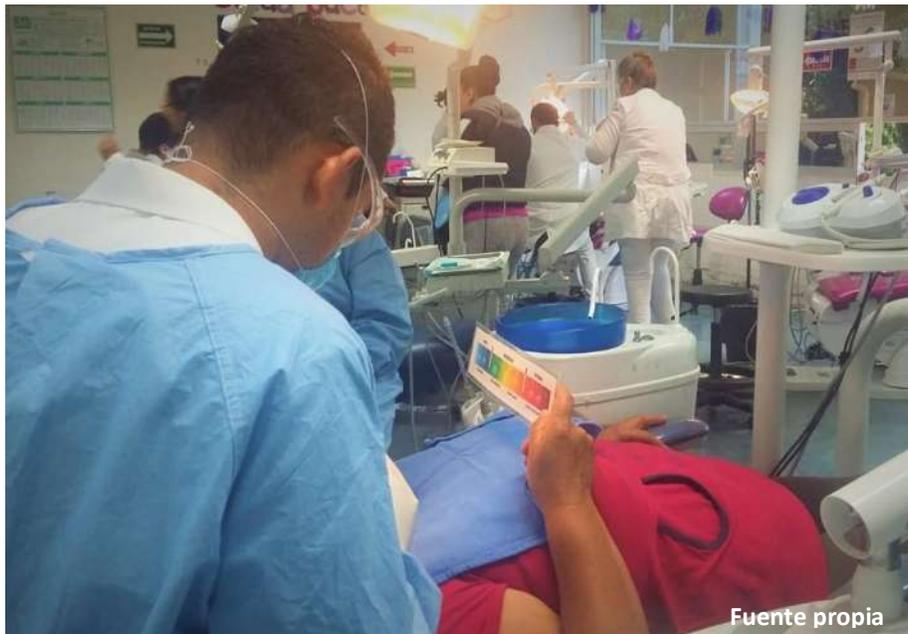


Figura 6. Escala visual análoga (EVA) del dolor. Tomado de: Tu, 2019<sup>174</sup>



Fuente propia

Figura 7. Evaluación clínica del dolor.

### 6.7.2 Valoración de la inflamación gingival.

Se evaluó el grado de inflamación gingival utilizando el índice de Løe (1967).<sup>175</sup> Mediante este índice se valoró la condición de la encía, el cual se basa en las características clínicas de los distintos grados de inflamación gingival (figura 8 y 9). El índice gingival no considera profundidades de la bolsa periodontal, grados de pérdida ósea o cualquier otro cambio cuantitativo del periodonto. Los criterios son totalmente referentes a cambios cualitativos en el tejido blando gingival. Califica los tejidos marginal e interproximal sobre la escala de 0 a 3 Los criterios son: Grado 0: ausencia de inflamación clínica; Grado 1- inflamación leve; Grado 2- inflamación moderada y Grado 3- inflamación severa. Esta valoración se realizó en el tejido gingival de la zona vestibular y lingual/palatina de todos los órganos dentales. Los datos se registraron en la hoja de recolección de datos y se procesaron en una hoja de cálculo de Excel, en la misma que se obtuvo la media aritmética y desviación estándar de los datos de inflamación gingival de cada cuadrante antes y después del tratamiento clínico.

<b>Grado 0:</b> Ausencia de inflamación clínica.
<b>Grado 1:</b> Inflamación leve/mínima – ligero cambio de color, ligero edema. <i>No sangra al sondeo.</i>
<b>Grado 2:</b> Inflamación moderada – enrojecimiento, edema y pequeña alteración en la superficie. <i>Sangrado al sondeo.</i>
<b>Grado 3:</b> Inflamación severa – enrojecimiento intenso y edema. Ulceración. <i>Tendencia a sangrado espontaneo.</i>

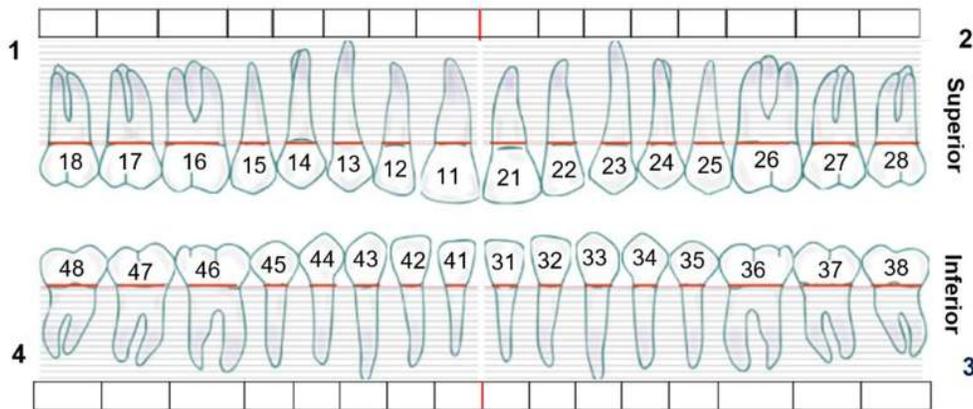


Figura 8. Índice de inflamación gingival de Løe. Tomado de: Løe, 1967<sup>175</sup>



**Figura 9.** Valoración clínica del índice de inflamación gingival de Løe.

### 6.7.3 Medición del sondeo periodontal.

Se realizó el sondeo periodontal (milímetros) mediante el protocolo de *Examen Periodontal de Boca Completa (Full Mouth Periodontal Examination) (FMPE)*. Este protocolo se tomó de la *Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (National Health and Nutrition Examination Survey) (NHANES)*<sup>55</sup> aplicada en EE. UU. para evaluar la periodontitis en la población adulta. El FMPE recopila mediciones de sondeo periodontal de seis sitios por diente en todos los dientes (excepto terceros molares).

El FMPE optimiza las mediciones clínicas para la vigilancia de la periodontitis y representa una mejor precisión en la detección de casos de periodontitis en comparación con las estimaciones derivadas de otros índices de sondeo periodontal.

Se utilizó una sonda periodontal Williams de primera generación de acero inoxidable con una longitud total de 13 mm, con punta delgada de 1 mm de diámetro, y con mediciones milimétricas de 1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, y 10 mm. El examen consistió en insertar suavemente la sonda Williams en el surco gingival de cada órgano dental hasta alcanzar una ligera



resistencia. Se obtuvieron tres medidas en cada sitio periodontal: *profundidad de la bolsa* (PB), *unión cemento-esmalte* y *nivel de inserción clínica*. Las mediciones se realizaron en seis sitios por diente (mesio, medio y disto-vestibular; mesio, medio y disto-lingual/palatino) en todos los dientes, excepto terceros molares (figura 10 y 11). Todas las mediciones se registraron en un periodontograma en la hoja de recolección de datos para obtener las profundidades de bolsa periodontal y el nivel de inserción clínica. El nivel de inserción clínica fue el dato que se procesó en una hoja de cálculo de Excel, en la misma que se obtuvo la media aritmética y desviación estándar del nivel de inserción por cuadrante antes y después del tratamiento clínico.

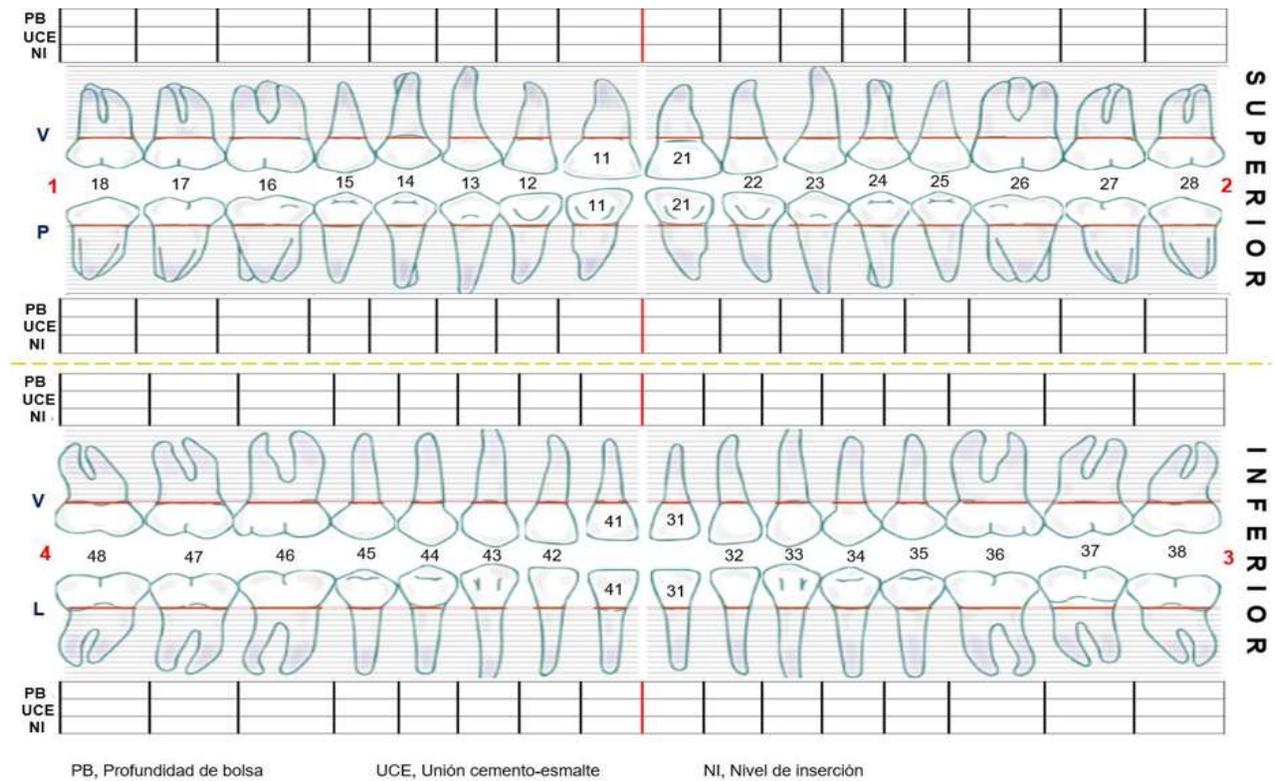


Figura 10. Periodontograma de *Examen Periodontal de Boca Completa* (FMPE - NHANES).

Tomado de: Eke, 2015<sup>55</sup>



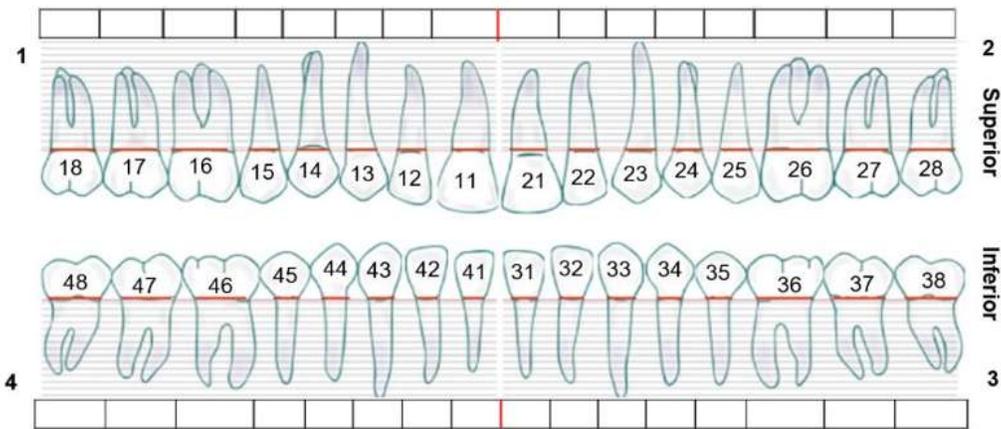
**Figura 11.** Medición clínica del sondeo periodontal.

#### **6.7.4 Determinación del índice de sangrado al sondeo papilar.**

Se evaluó el grado de sangrado gingival mediante el índice de sangrado al sondeo papilar de Saxer-Mühlemann (1975).<sup>176</sup> Este índice permitió la evaluación inmediata de la condición gingival del paciente, según la tendencia al sangrado real de las papilas gingivales. Se introdujo la sonda periodontal Williams en el surco gingival en la base de la papila por la zona mesial, y luego se movió coronalmente a la punta de la papila. Esta valoración se llevó a cabo en la zona mesial y distal de la papila de todos los órganos dentales (figura 12 y 13). La intensidad de cualquier sangrado se registró con un puntaje del 0 al 4. Puntaje de 0 refiere ausencia de sangrado y 4 un sangrado profuso. Los datos se registraron en la hoja de recolección de datos y se procesaron en una hoja de cálculo de Excel, en la misma que se obtuvo la media aritmética y desviación estándar de los datos de sangrado al sondeo papilar por cada cuadrante antes y después del tratamiento clínico.



<b>0 - Sin sangrado.</b>
<b>1 - Un sólo punto de sangrado discreto.</b>
<b>2 - Varios puntos de sangrado aislados o aparece una sola línea de sangre.</b>
<b>3 - El triángulo interdental se llena de sangre poco después del sondeo.</b>
<b>4 - Sangrado profuso inmediato después del sondeo; la sangre fluye al diente y surco marginal.</b>



**Figura 12.** Índice de sangrado al sondeo papilar de Saxer-Mühlemann.  
**Tomado de:** Saxer-Mühlemann, 1975 <sup>176</sup>



**Figura 13.** Valoración clínica del sangrado al sondeo papilar.



### 6.7.5 Medición del índice de movilidad dental de Miller.

Se obtuvo el grado de movilidad dental empleando el Índice de Miller (1938).<sup>177</sup> Para obtener el grado de movilidad dentaria se tomó el diente agarrándolo entre dos mangos del instrumento con punta roma y moviéndolo de lado a lado, tomando como referencia el borde incisal en órganos dentarios anteriores y cúspides en posteriores según sea la zona de medición. Los datos se registraron en la hoja de recolección de datos y se procesaron en una hoja de cálculo de Excel, en la misma que se obtuvo la media aritmética y desviación estándar de los datos de movilidad dental por cada cuadrante antes y después del tratamiento clínico.

<b>Grado 0</b> - No hay movimiento.
<b>Grado 1</b> - Aumento apreciable de la movilidad.
<b>Grado 2</b> - Movilidad visible < 1mm.
<b>Grado 3</b> - Movilidad > 1 mm en cualquier dirección.

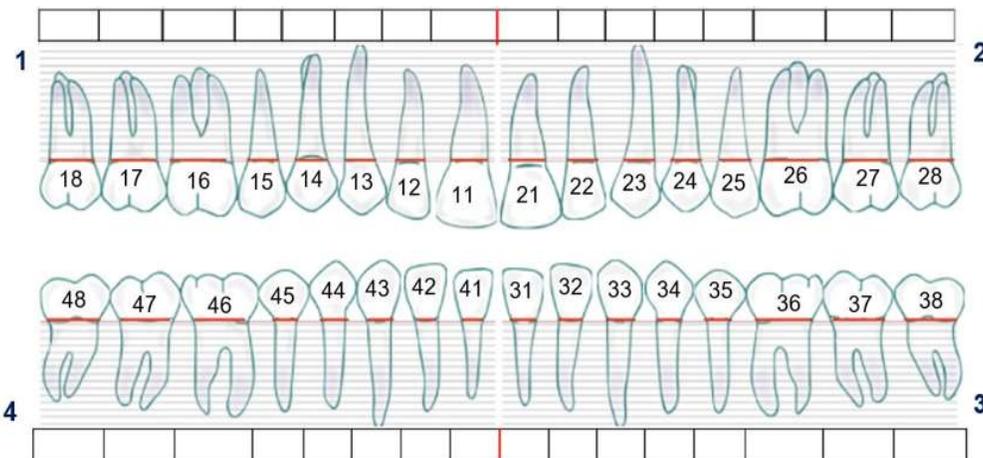


Figura 14. Índice de movilidad dental de Miller. Tomado de: Laster, 1975 <sup>177</sup>



### 6.7.6 Determinación del índice de control de placa de O’Leary.

Se evaluó la placa dentobacteriana (PDB) mediante el índice de control de placa de O’Leary (1972).<sup>178</sup> Para calcular este índice fue necesario aplicar previamente un revelador de placa para registrar la presencia de PDB en cuatro superficies dentales: mesial, distal, vestibular y palatino/lingual. En el presente estudio se utilizó un revelador capaz de teñir la placa en tres tonos distintos (*GC Tri Plaque ID Gel*)™. Este revelador se basa en la respuesta selectiva al pH de diferentes colorantes (rosa de Bengala, azul brillante FCF) en un líquido revelador que contiene sacarosa, esto permite mostrar intraoralmente la edad de la placa y su producción de ácido. En el caso de **placa nueva**, el biofilm de placa es escaso, y el pigmento azul se lava fácilmente, esto le da a la nueva placa un color *rosa / rojo*. El biofilm de **placa antigua** (> 48 h) está maduro y su estructura es densa, por lo que los pigmentos azul y rojo quedan atrapados y le da un color *azul / púrpura*. En el caso de **placa de alto riesgo**, la sacarosa en el gel revelador de placa es metabolizada por bacterias acidogénicas dentro del biofilm de la placa. El ácido producido reduce el pH de la placa ( $\text{pH} < 4.5$ ) y esto hace que el pigmento rojo desaparezca y le da un color *azul / verde claro*.

Para la aplicación del revelador *GC Tri Plaque ID Gel*™ se utilizó un micro-brush para teñir las superficies dentales antes mencionadas. Posteriormente se le pidió al paciente enjuagar su boca con agua. El porcentaje del índice de control de placa se obtuvo al registrar las caras teñidas en un odontograma en la hoja de recolección de datos (figura 15). En relación al número de dientes presentes se multiplicó por cuatro (caras analizadas por diente), posteriormente se contó el número de caras teñidas y se realizó una regla de tres para obtener el porcentaje de PDB del paciente (figura 16). Los parámetros de higiene de O’Leary indican que la meta es reducir la acumulación de placa hasta llegar a disminuirla a un 10% en las superficies dentales disponibles. Los porcentajes de PDB se registraron en la hoja de recolección de datos y se procesaron en una hoja de cálculo de Excel, en la misma que se obtuvo la media aritmética y desviación estándar únicamente del porcentaje de los tres tipos de placa (placa nueva, placa antigua, placa de alto riesgo) por cada cuadrante antes y después del tratamiento clínico.

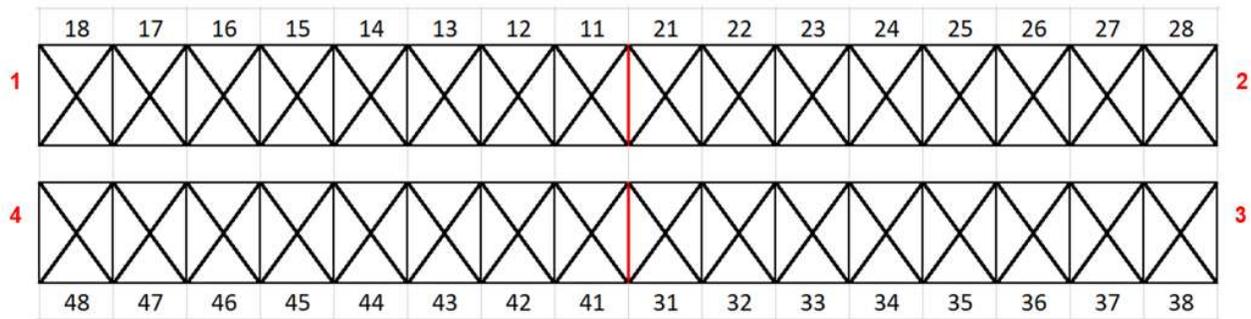


Figura 15. Registro de control de placa dentobacteriana. Tomado de: O’Leary, 1972 <sup>178</sup>

$$\frac{\text{No. de caras con placa}}{\text{No. total de caras exploradas (No. de dientes X 4)}} \times 100\% =$$

Figura 16. Fórmula para calcular el índice de control de placa de O’Leary.

Tomado de: O’Leary, 1972 <sup>178</sup>



Figura 17. Aplicación clínica del índice de control de placa de O’Leary utilizando un revelador de tres tonos.



### 6.8 Estandarización y preparación de las soluciones irrigadoras.

Las soluciones irrigadoras fueron preparadas de la siguiente manera:

A) Estandarización y preparación de la solución irrigadora citoprotectora:

Solución a base de ácido hipocloroso <math><100\text{ ppm}</math> (HOCl) con solución buffer de fosfatos.

B) Estandarización y preparación de la solución irrigadora antimicrobiana:

Solución a base de óxido dialil de disulfuro modificado (ODD-M)  $0.0056\ \mu\text{g/ml}$  con solución buffer de fosfatos.



Figura 18. Estandarización de las soluciones irrigadoras.



Figura 19. Preparación de las soluciones irrigadoras.



## 6.9 Procesamiento de muestras biológicas: saliva y sangre proveniente del surco gingival.

### 6.9.1 Recolección y procesamiento de saliva.

Se recolectó y procesó la saliva de pacientes con periodontitis, se midió su potencial de hidrógeno (pH) y se realizó la tinción de Gram para ser observada al microscopio óptico. Se les indicó a los pacientes realizar movimientos orales y mediante la técnica de *Spitting* colocar toda la saliva acumulada en un recipiente recolector hasta obtener 7ml de saliva. Posteriormente se midió el pH de la saliva utilizando un pH-metro digital (figura 20). Al finalizar la medición del pH de la saliva se colocó la muestra en un tubo de ensaye de vidrio y se centrifugó una vez a 3,500 RPM durante 5 minutos. Se decantó el líquido sobrenadante y de esta forma se obtuvo el *pellet* (sedimento) de la muestra. Del mismo *pellet* se tomó una muestra utilizando un microbrush para inocular sobre un portaobjetos. Finalmente, se realizó el procedimiento de la tinción de Gram y se analizó mediante un microscopio óptico (figuras 21, 32 y 33).



**Figura 20.** Recolección de la muestra de saliva y medición del pH.

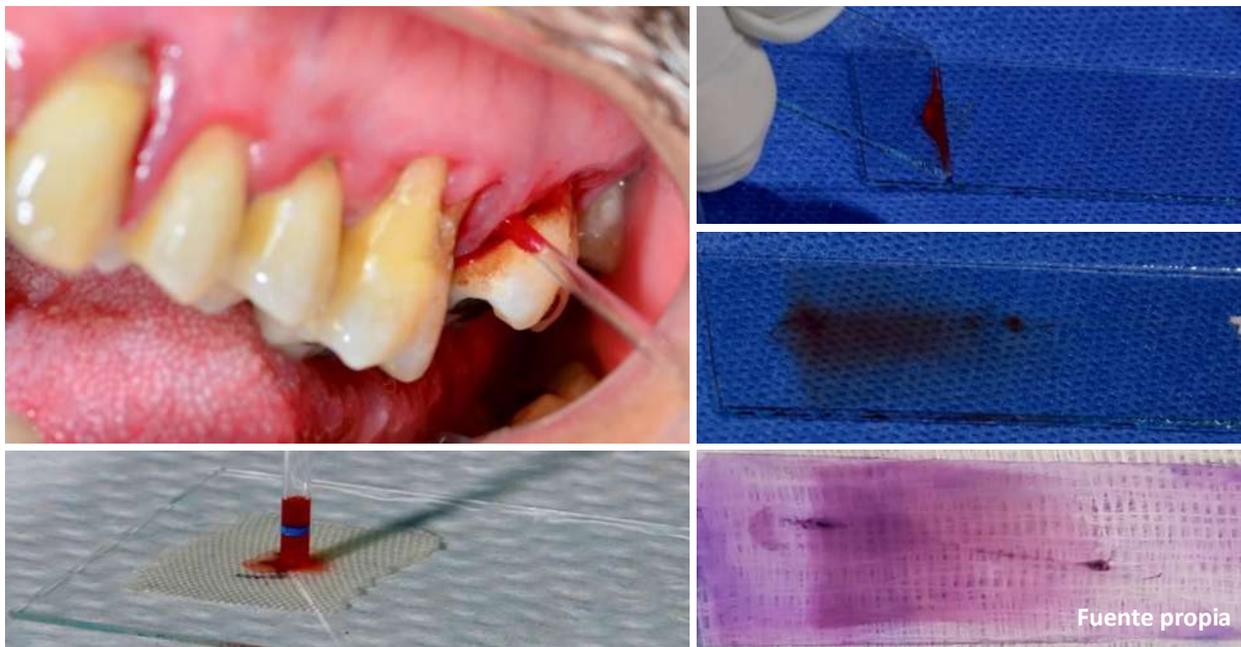


**Figura 21.** Procesamiento de la muestra de saliva, tinción de Gram y análisis microscópico.



### 6.9.2 Recolección de sangre del surco gingival y tinción de Wright.

Se recolectó sangre del surco gingival de las zonas que presentaron el mayor grado de sangrado al sondeo para realizar la tinción de Wright. Para esto recolectar la muestra se utilizó un capilar sin heparina, se depositó la sangre en un porta objetos y se hizo la extensión de la misma para posteriormente llevar a cabo la tinción de Wright como se muestra en la figura 22. Finalmente se observó la tinción de sangre mediante un microscopio óptico (figuras 34 y 35).

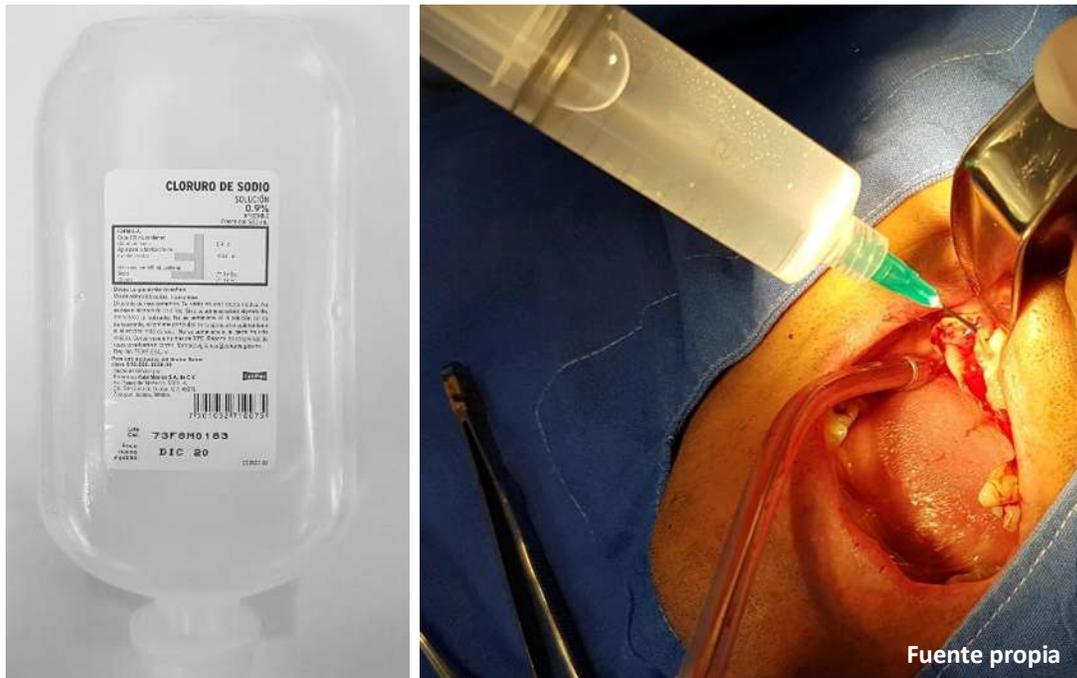


**Figura 22.** Recolección de la muestra de sangre del surco gingival con capilar sin heparina, se realizó extensión de la muestra y finalmente se hizo la tinción de Wright.



### 6.10 Irrigación clínica del grupo control.

El grupo control recibió la irrigación convencional con solución salina fisiológica (cloruro de sodio) 0.9% durante el tratamiento periodontal (figura 23). Se utilizó una jeringa hipodérmica estéril desechable de 20 ml con aguja hipodérmica (21G x 32 mm) para aplicar la irrigación.



**Figura 23.** Irrigación convencional con solución salina fisiológica 0.9%.



### 6.11 Aplicación clínica de las soluciones irrigadoras experimentales.

Para el grupo experimental se aplicaron las soluciones irrigadoras a base de ácido hipocloroso <math><100\text{ ppm}</math> (HOCl) , buffers de fosfatos (PBS) y óxido dialil de disulfuro modificado (ODD-M) a



**Figura 24.** Raspado y alisado radicular con cirugía por colgajo periodontal aplicando la irrigación experimental con soluciones a base de ácido hipocloroso <math><100\text{ ppm}</math> (HOCl), buffers de fosfatos (PBS) y óxido dialil disulfuro modificado (ODD-M) a



## 6.12 Programa de farmacovigilancia.

El sistema de notificación de reacciones adversas constituye la base de la farmacovigilancia, mediante la cual se pueden detectar, evaluar, comprender y prevenir los riesgos asociados a los medicamentos. En el presente estudio de investigación se tomó como base a la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, para identificar las posibles reacciones adversas que se manifestaran durante la irrigación con las soluciones experimentales (Tabla 2).

**Tabla 2. Efectos adversos evaluados en el programa de farmacovigilancia del presente estudio clínico.**

Prurito		Cambio del sentido del gusto		Vómito	
Eritema		Pigmentación de dientes		Cefalea	
Pápulas		Dificultad para respirar		Reacción de hipersensibilidad	
Inflamación de la mucosa		Xerostomía		Congestión nasal	
Adormecimiento lingual		Náusea		Sudoración	

## 6.13 Análisis bioestadístico.

En todas las variables aplicadas en el presente estudio se calcularon medidas de tendencia central (media aritmética) y medidas de dispersión (desviación estándar).

Se desarrollaron gráficos de dispersión para observar el comportamiento de las variables entre el grupo control y el grupo experimental.

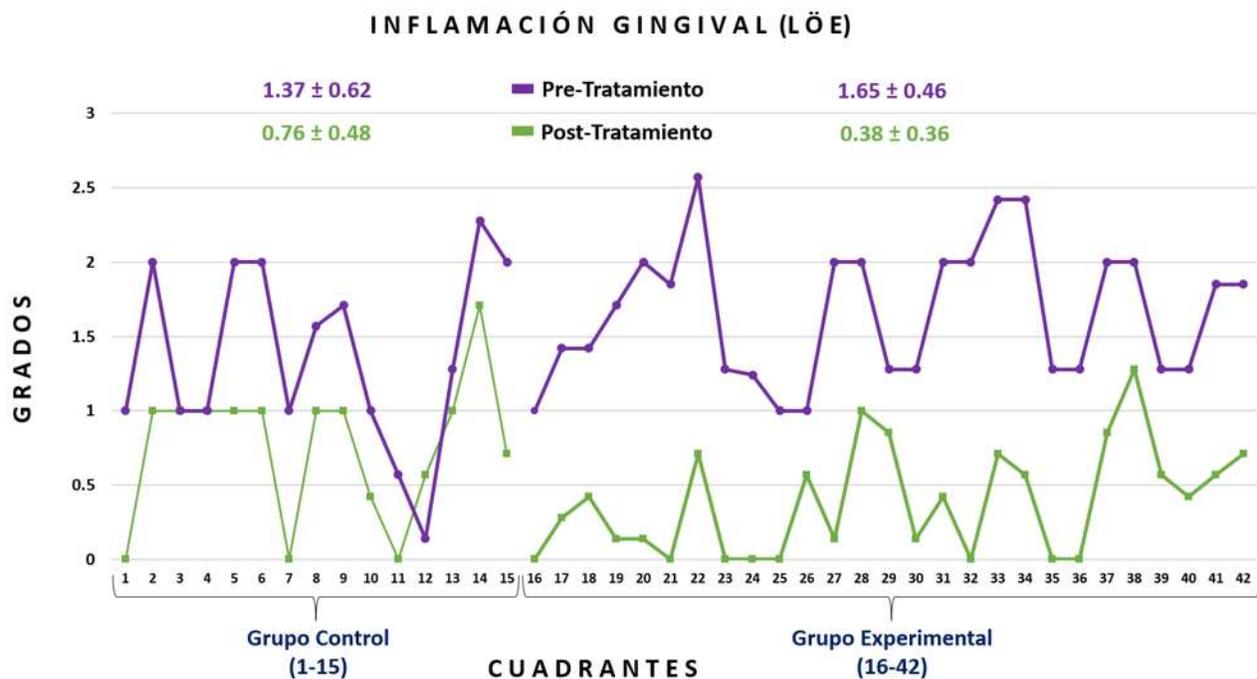
Se llevó a cabo la prueba estadística de t-Student por comparación de medias pareadas, para observar la significancia estadística de cada una de las variables evaluadas en el estudio entre el grupo control y el grupo experimental. Se llevó a cabo una prueba bilateral, con un  $\alpha = 0.05$  e intervalos de confianza del 95%. Para el procesamiento de los datos se utilizó la hoja de cálculo Excel versión 2019.



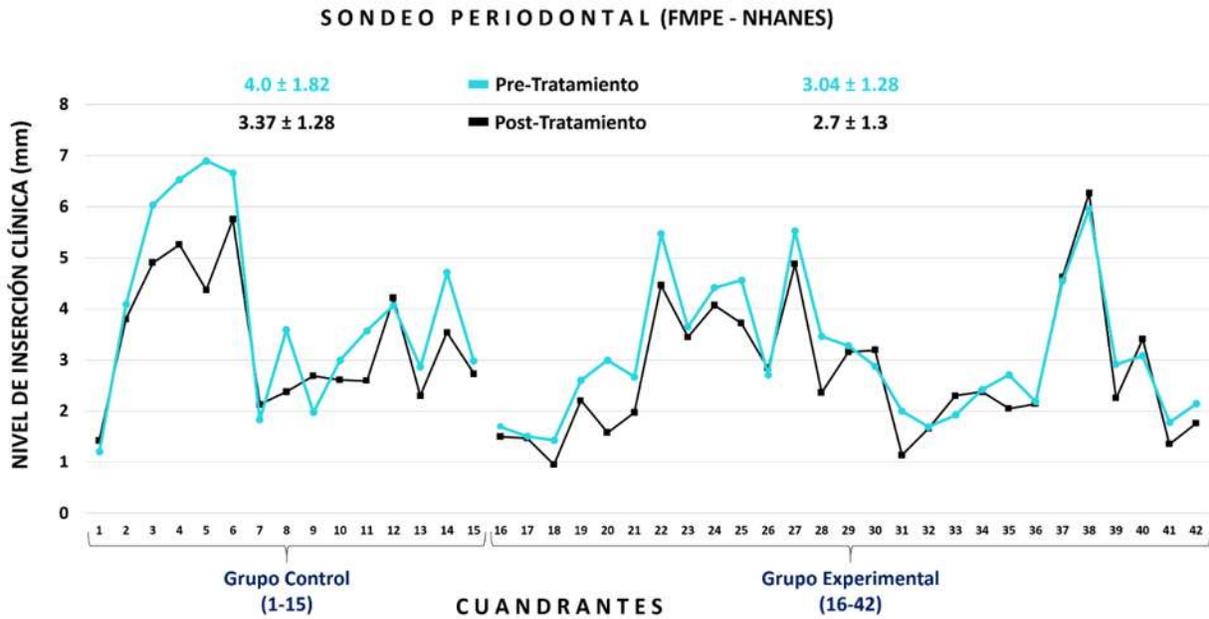
## 7. RESULTADOS.



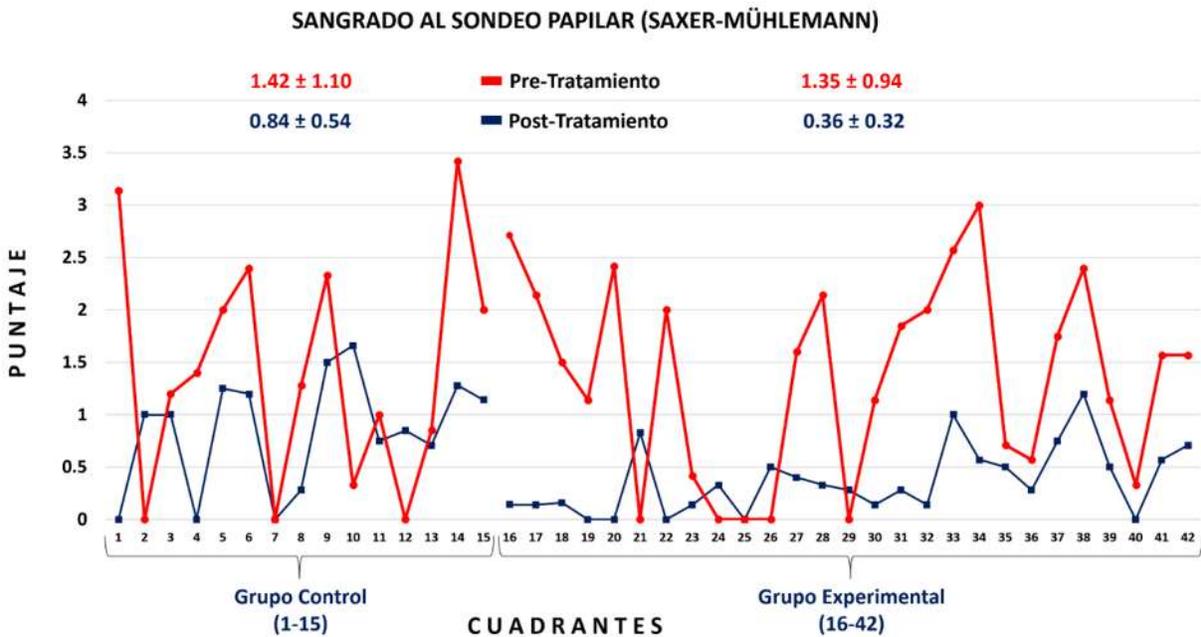
**Figura 25.** Intensidad del dolor del grupo control y grupo experimental antes y después del tratamiento clínico periodontal.



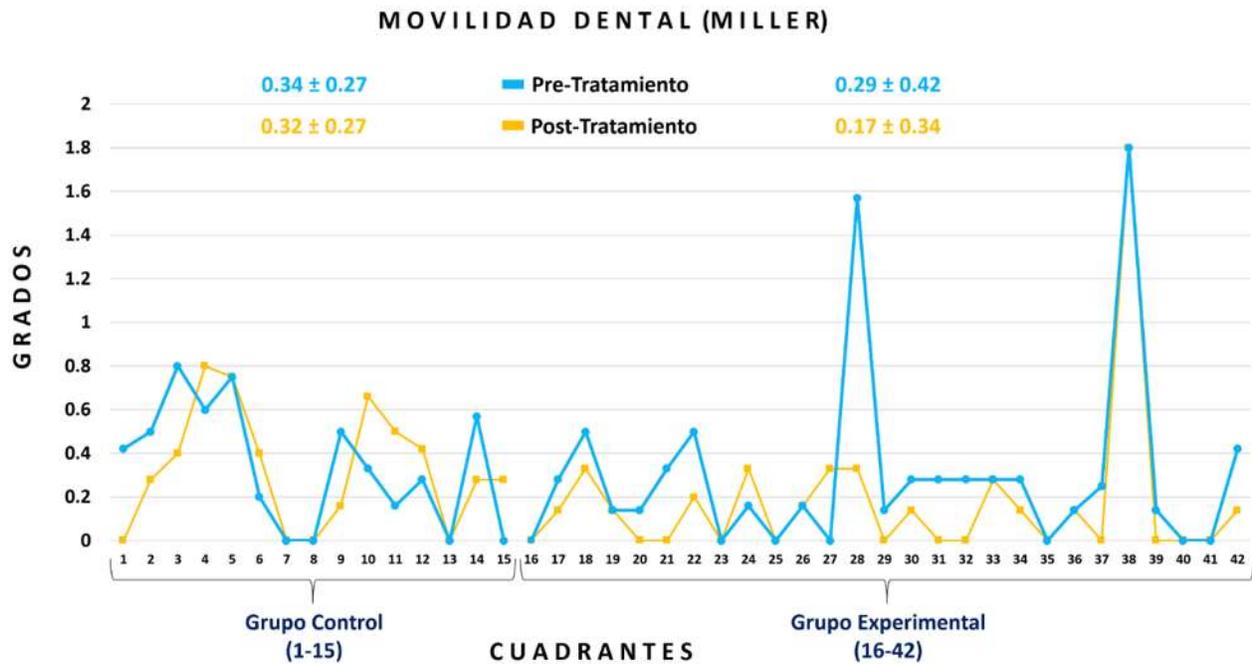
**Figura 26.** Inflamación gingival del grupo control y grupo experimental antes y después del tratamiento clínico periodontal.



**Figura 27.** Nivel de inserción clínica del grupo control y grupo experimental antes y después del tratamiento clínico periodontal.



**Figura 28.** Sangrado al sondeo papilar del grupo control y grupo experimental antes y después del tratamiento clínico periodontal.



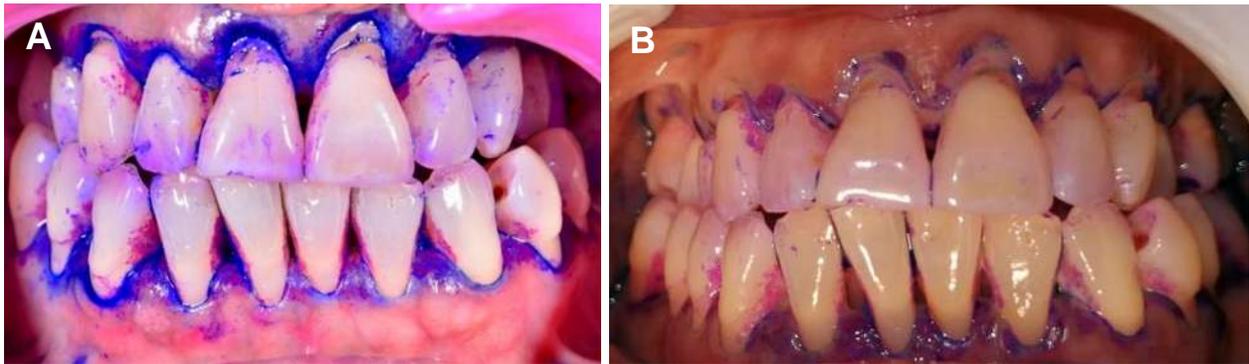
**Figura 29.** Movilidad dental del grupo control y grupo experimental antes y después del tratamiento clínico periodontal.

**Tabla 3.** Índice de placa dentobacteriana del *grupo control* con tres tipos de biofilm, antes y después del tratamiento periodontal.  $\bar{X} \pm DE$ , Media y desviación estándar.

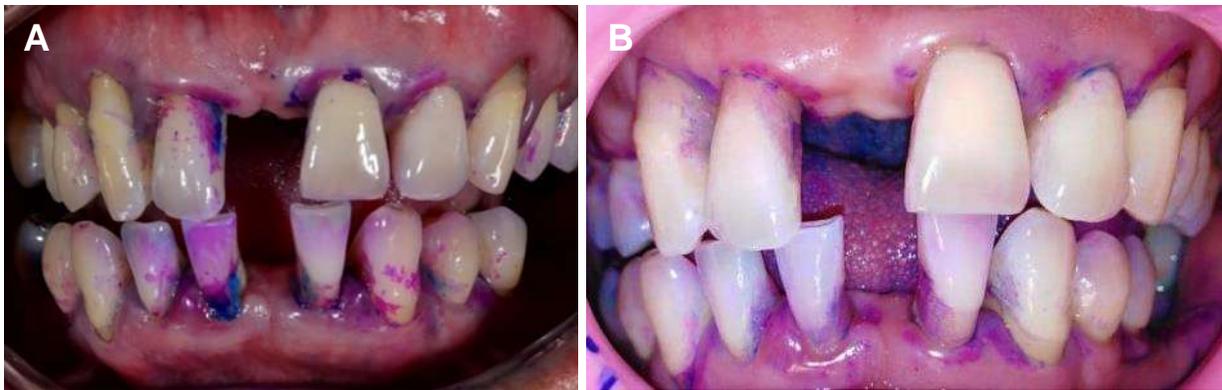
GRUPO CONTROL	PRE-TRATAMIENTO	POST-TRATAMIENTO
Tipo de Biofilm	$\bar{X} \pm DE$	$\bar{X} \pm DE$
Placa Nueva	15.55 ± 19.28	28.53 ± 24.7
Placa Antigua	25.59 ± 17.34	11.06 ± 11.63
Placa de Alto Riesgo	48.7 ± 21.92	39.4 ± 31.13

**Tabla 4.** Índice de placa dentobacteriana del *grupo experimental* con tres tipos de biofilm, antes y después del tratamiento periodontal.  $\bar{X} \pm DE$ , Media y desviación estándar.

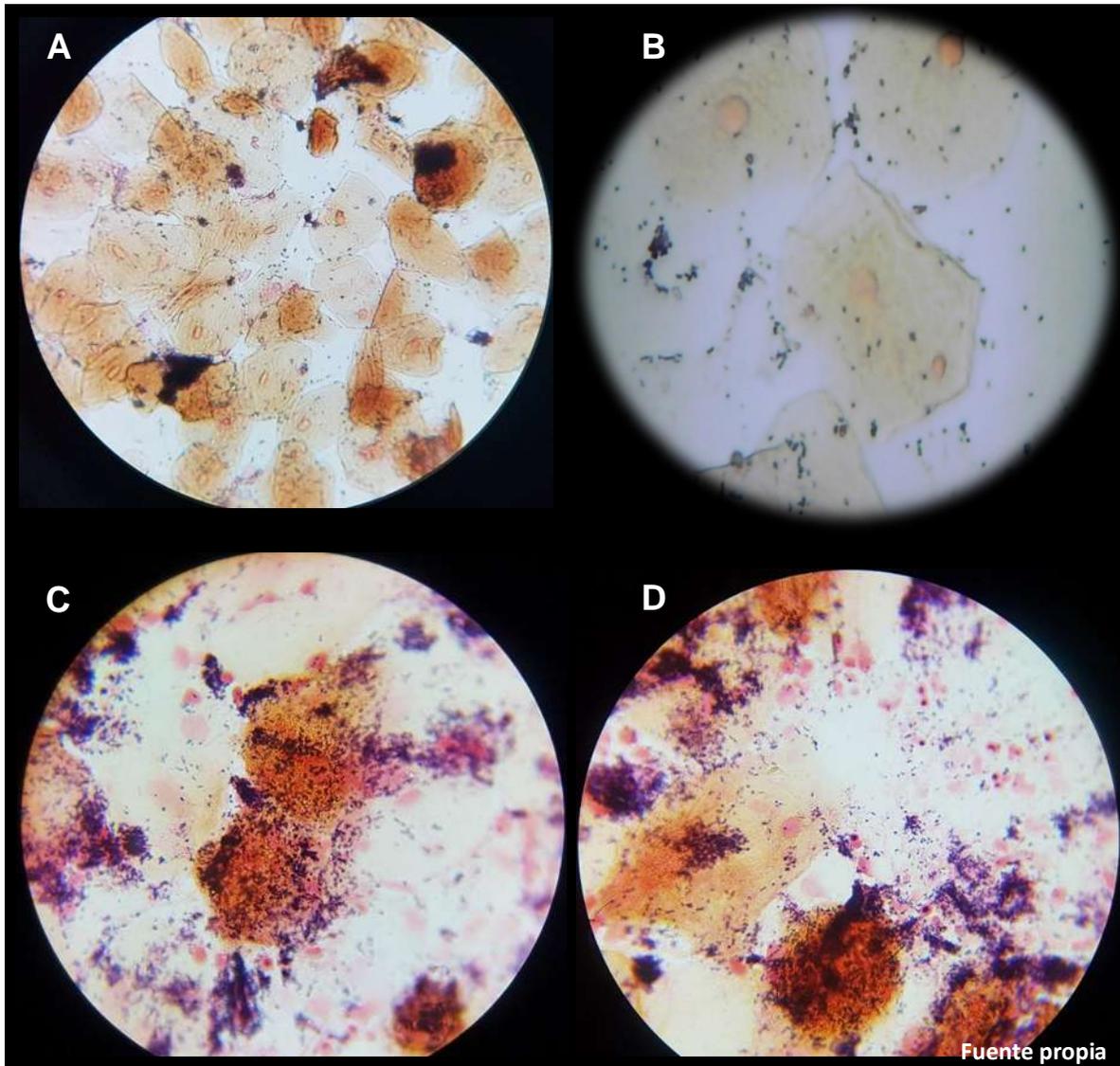
GRUPO EXPERIMENTAL	PRE-TRATAMIENTO	POST-TRATAMIENTO
Tipo de Biofilm	$\bar{X} \pm DE$	$\bar{X} \pm DE$
Placa Nueva	15.48 ± 16.79	45.14 ± 23.16
Placa Antigua	17.64 ± 15.89	10.51 ± 10.7
Placa de Alto Riesgo	55.29 ± 26.97	15.25 ± 19.93



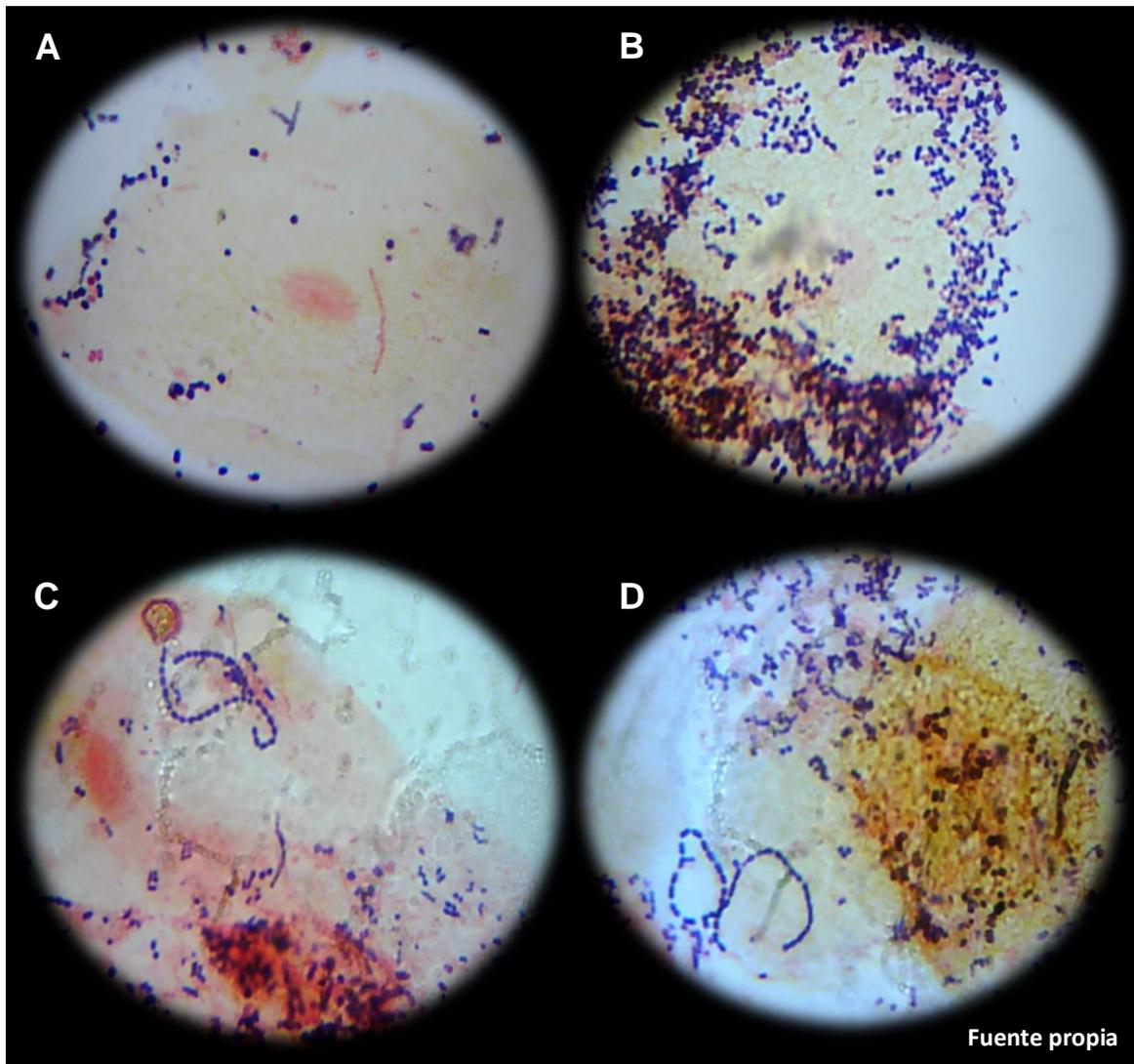
**Figura 30.** CASO 1. Placa dentobacteriana con revelador de tres tonos. **A)** Se muestra abundante placa antigua (color azul) en encía libre y zonas interproximales que carecen de acceso a la saliva una vez que el biofilm de la placa se ha vuelto lo suficientemente grueso como para ocluir la abertura gingival debajo de los puntos de contacto. **B)** Se observa una disminución considerable de los distintos tipos de biofilm de la placa después de la irrigación experimental. En las zonas interproximales predomina placa nueva (color rosa), y muy poco biofilm en caras vestibulares.



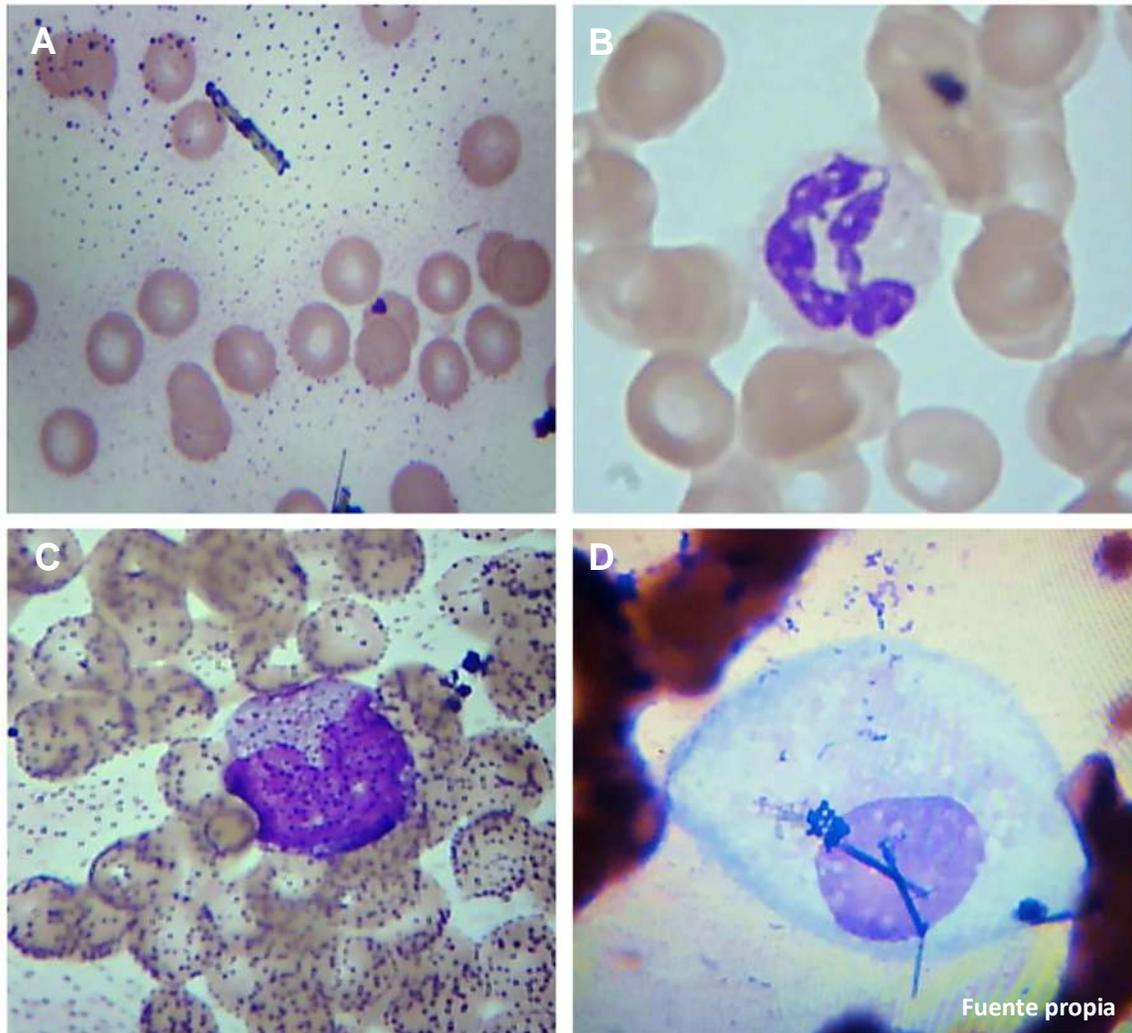
**Figura 31.** CASO 2. Placa dentobacteriana con revelador de tres tonos. **A)** Muestra *placa de alto riesgo* (color azul/verde) en órganos dentales 12 y 41, además, se observa *placa inmadura* (color rosa). **B)** Evolución postratamiento del índice de placa, no se observa *placa de alto riesgo* y predomina la *placa inmadura*.



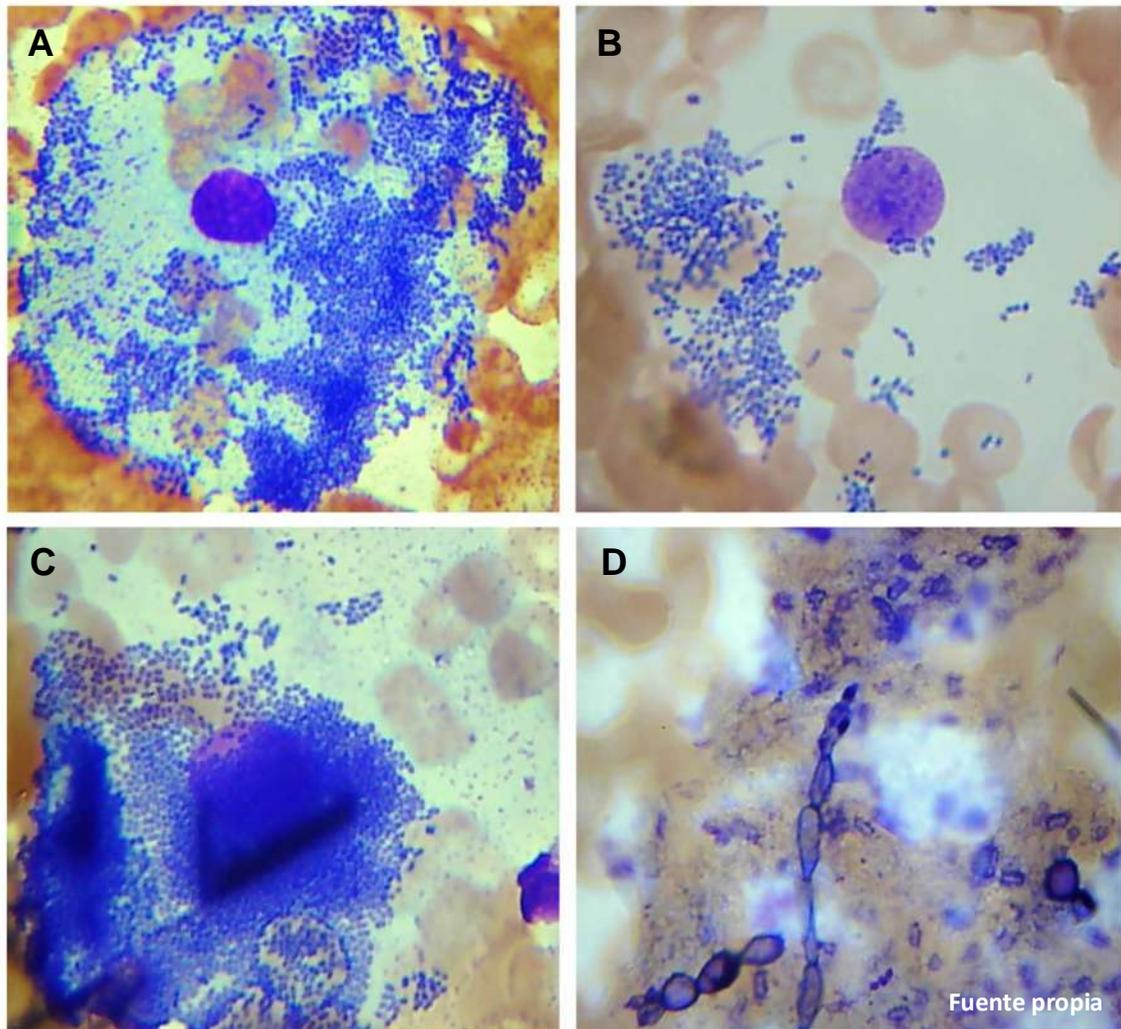
**Figura 32.** Tinción de Gram (*in-vitro*) del sedimento de saliva proveniente de pacientes con periodontitis (microscopio óptico). **A)** Abundantes células del epitelio escamoso estratificado no queratinizado (cavidad oral). **B)** Células epiteliales con presencia de bacterias incontables por campo. **C y D)** Células epiteliales con abundantes cúmulos bacterianos. Magnitud: 40x.



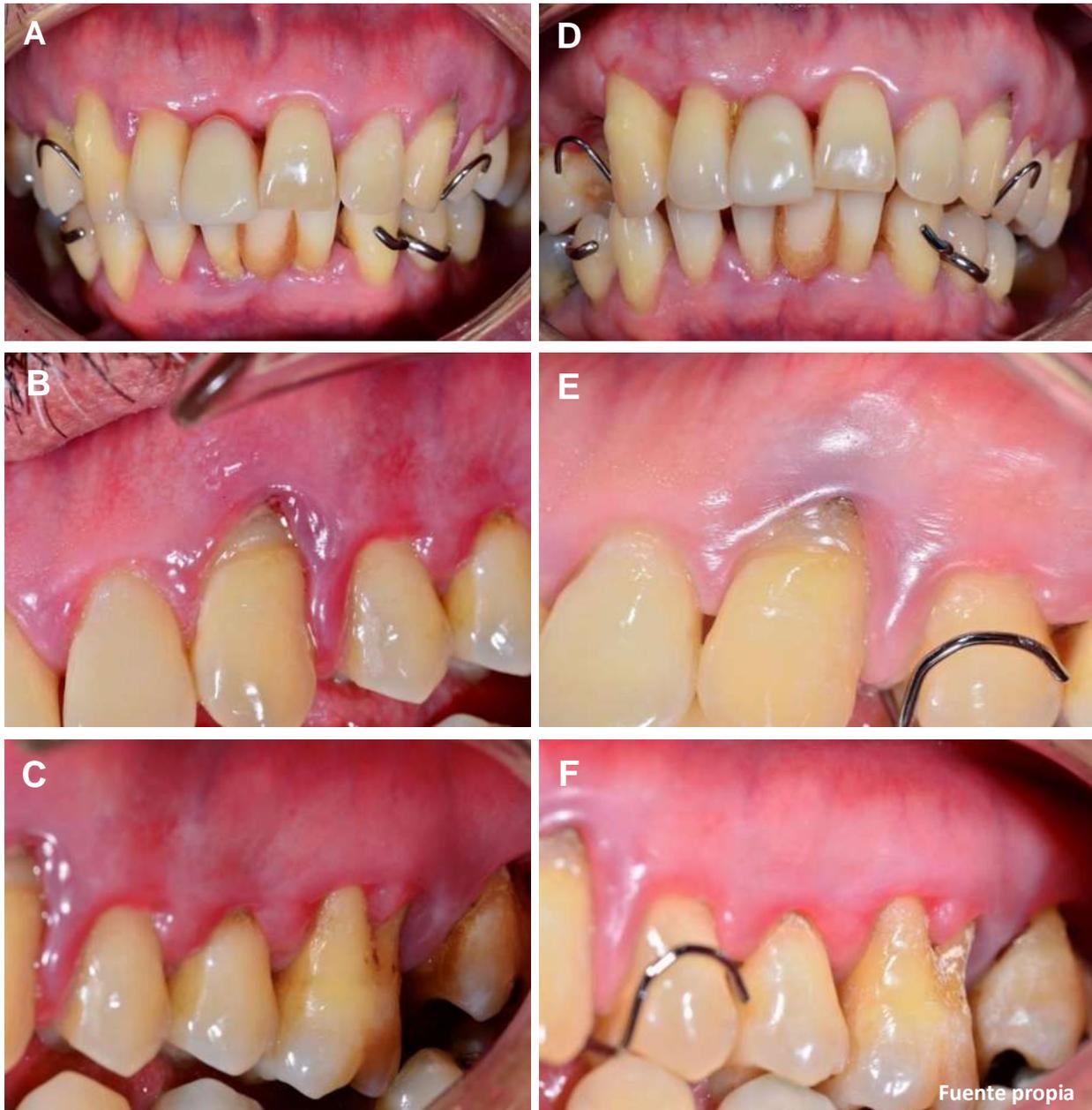
**Figura 33.** Tinción de Gram (*in-vitro*) del sedimento de saliva proveniente de pacientes con periodontitis (microscopio óptico). **A)** Presencia de escasas bacterias en la periferia de una célula epitelial. **B)** Invasión bacteriana por *Enterococcus spp.* Gram + a célula epitelial. **C)** Presencia de abundantes bacterias Gram +: *Rothia sp.* y *Streptococcus spp.* **D)** Identificación de *Lactobacillus spp.* y *Rothia sp.* Magnitud: 100x.



**Figura 34.** Tinción de Wright (*in-vitro*) de sangre proveniente del surco gingival de paciente con periodontitis (microscopio óptico). **A)** Eritrocitos y presencia de bacterias (azul). **B)** Neutrófilo lobulado y eritrocitos. **C)** Monocito, eritrocitos y abundante cantidad de bacterias, incontables por campo. **D)** Activación del Monocito a Macrófago. Magnitud: 100x.



**Figura 35.** Tinción de Wright (*in-vitro*) en sangre proveniente del surco gingival de paciente con periodontitis (microscopio óptico). **A** y **B**) Degradación de la membrana plasmática, citoesqueleto y parte del citoplasma de la célula epitelial por bacterias (azul). **C**) Acumulación de bacterias (azul) en el núcleo (morado) de la célula epitelial. **D**) Levaduras de *Candidas spp.* Magnitud: 100x.



**Figura 36.** Periodontitis crónica antes y después de la exposición con las soluciones experimentales. **(A)** Inflamación y enrojecimiento gingival generalizado del tejido conectivo, cálculo dental en OD 41, prótesis removible (OD 31) con zonas retentivas de biofilm. **(B)** Enrojecimiento gingival intenso, agrandamiento gingival, sangrado a la palpación y al sondeo. **(C)** Pérdida del contorno gingival, recesión gingival, exposición de furcación y migración patológica dental de OD 26, presencia de cálculo dental supragingival. **(D)** Disminución de la inflamación gingival y eliminación de cálculo supragingival. **(E)** Disminución del enrojecimiento gingival y agrandamiento gingival, sin sangrado al sondeo. **(F)** Mejora el contorno gingival, el cálculo dental del OD 27 pasó de ser cálculo subgingival a supragingival debido a la desinflamación del tejido blando después de la exposición con las soluciones experimentales durante el RAR del cuadrante superior derecho.



## 8. DISCUSIÓN.

### Intensidad del dolor.

Es importante controlar el dolor en la periodontitis para proporcionar mayor comodidad al paciente, lo cual facilitará su higiene bucodental. A pesar de que se ha reportado que la periodontitis crónica no presenta dolor, durante el presente estudio clínico un gran número de pacientes refirieron dolor (EVA) a la palpación gingival. El grupo control presentó  $0.69 \pm 1.31$  de dolor y el grupo experimental  $0.82 \pm 1.86$  antes del tratamiento periodontal. Al evaluar el dolor post-tratamiento se observó una disminución en ambos grupos; en el grupo control fue de  $0.16 \pm 0.30$ , y para el grupo experimental de  $0.16 \pm 0.29$ .

### Inflamación gingival.

Respecto a la inflamación, se logró observar una diferencia estadísticamente significativa postratamiento en el grupo control ( $0.76 \pm 0.48$ ) en relación al grupo experimental ( $0.38 \pm 0.36$ ) ( $p < 0.05$ ). Lo cual indica, que los pacientes con periodontitis que recibieron el tratamiento de irrigación experimental con HOCl/PBS y ODD-M/PBS presentaron menor inflamación gingival, en relación al grupo control (irrigación con solución salina fisiológica 0.9%). Esto podría deberse a que el HOCl puede inhibir las vías de señalización vinculadas con la expresión y traslocación de factores de transcripción por oxidación como el factor nuclear  $\kappa B$ , molécula responsable de la transcripción genética de varios mediadores de la inflamación como IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , NO, prostaglandina E2, TGF- $\beta$  y moléculas de adhesión, así como inhibidores de apoptosis. Todos los mediadores de inflamación mencionados con anterioridad están relacionados con la periodontitis, y su inhibición fisiológica parece ser fundamental en el proceso de recuperación del tejido periodontal.<sup>163</sup>



### **Sondeo periodontal.**

En relación al sondeo periodontal, se detectó una mayor disminución en el nivel de inserción clínica (NI) postratamiento en el grupo experimental ( $2.7 \pm 1.3$ ) en comparación al grupo control ( $3.37 \pm 1.28$ ) ( $P > 0.05$ ). Analizando las medias aritméticas se observó que los pacientes que recibieron el tratamiento de irrigación con HOCl/PBS y ODD-M/PBS presentaron mayor reducción en la profundidad de bolsas periodontales postratamiento. Esta mejora clínica del NI, se le puede atribuir a las moléculas de HOCl, las cuales producen un efecto estimulante en la proliferación celular, debido al estímulo en la producción de factores de crecimiento como: el factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-1, FGF-2), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF).<sup>179</sup> (Igualmente, el HOCl presenta una importante actividad oxidativa sobre el péptido del extremo N-terminal del TGF- $\beta$  lo que facilita el acceso del HOCl al sitio activo de la molécula, resultando en la activación del factor nuclear, promoviendo de esta manera la proliferación y fibrosis.<sup>163,180</sup>

### **Sangrado al sondeo.**

Respecto al sangrado al sondeo papilar, se logró observar una diferencia estadísticamente significativa postratamiento en el grupo control ( $0.84 \pm 0.54$ ) en relación al grupo experimental ( $0.36 \pm 0.32$ ) ( $p < 0.05$ ). Esto indica que, los pacientes con periodontitis que recibieron el tratamiento de irrigación experimental con HOCl/PBS y ODD-M/PBS presentaron menor sangrado al sondeo con relación al grupo control. Este fenómeno se puede atribuir al hecho de que la presencia de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) en la periodontitis es capaz de afectar todas las vías de coagulación.<sup>53</sup> Por lo tanto, se ha demostrado que estas citocinas producen fenómenos de hipercoagulación debido a que dañan a los eritrocitos, alterando la formación del coágulo de fibrina, produciendo un coágulo inestable y propenso a desprenderse prematuramente,<sup>53,54</sup> causando sangrado gingival. La aplicación del ODD-M ayuda en el tratamiento periodontal debido a su efecto antimicrobiano y su alta biocompatibilidad con tejidos. El ODD-M favorece a disminuir cargas microbianas, lo que reduce la agresión



sobre los eritrocitos, producción de citocinas inflamatorias, regulación de las moléculas de adhesión y mejora el entorno para que el sistema inmune produzca una respuesta más favorable para la regeneración.

### **Movilidad dental.**

Referente a la movilidad dental, se observó una disminución considerable postratamiento en el grupo experimental ( $0.17 \pm 0.34$ ) en relación al grupo control ( $0.32 \pm 0.27$ ). Esto se le puede atribuir a que el ODD-M ayuda a eliminar cargas microbianas subgingivalmente durante el raspado y alisado radicular, lo que permite que se detenga la invasión bacteriana y facilita a que el HOCl active la producción de factores de crecimiento (EGF, FGF, VEGF y CTGF).<sup>163</sup> La incorporación de PBS a las soluciones irrigadoras de ODD-M y HOCl ayuda a la activación de moléculas de adhesión celular (CAM), integrinas y de receptores de adhesión involucrados en la adhesión entre célula-célula y célula-matriz (laminina, colágeno, fibronectina y glucoproteínas), debido a que asemeja el líquido de la matriz extracelular. De esta forma, se logra iniciar la integración y formación de adhesiones celulares efectivas en integrinas, cadherinas y selectinas, proporcionando un efecto citoprotector a los tejidos periodontales involucrados para formar uniones celulares especializadas (uniones gap/hendidura y uniones estrechas). Consecuentemente, es así como se logra observar clínicamente la disminución de la movilidad dental.

### **Placa dentobacteriana.**

Respecto al tipo de *placa de alto riesgo*, se logró observar una diferencia estadísticamente significativa postratamiento en el grupo control ( $39.4 \pm 31.13$ ) en relación al grupo experimental ( $15.25 \pm 19.93$ ) ( $p < 0.05$ ). Esto indica que los pacientes con periodontitis que recibieron el tratamiento de irrigación experimental con HOCl/PBS y ODD-M/PBS presentaron menor porcentaje del tipo de *placa de alto riesgo* en relación al grupo control. Este tipo de placa de alto riesgo, se observa debido a que la sacarosa que contiene el revelador de tres tonos (*GC Tri Plaque ID Gel™*) es metabolizada por bacterias acidogénicas (formadoras de ácidos) que se encuentran en el biofilm de la placa.<sup>181</sup> El ácido resultante produce una disminución del pH de la placa ( $pH < 4.5$ ), lo



cual favorece el entorno para bacterias periodontopatógenas.<sup>182</sup> Debido a que, el mecanismo de acción del ODD-M en bacterias es a partir de su interacción con enzimas que contienen aminoácidos azufrados como cisteína y metionina, es capaz de destruir tanto al microorganismo como a sus metabolitos al romper los enlaces de grupos sulfhidrilo que unen a los aminoácidos que conforman a las enzimas y proteínas de las bacterias,<sup>169</sup> ocasionando así su desnaturalización, lo cual induce una disminución considerable de placa.

### **Hallazgos.**

- Al momento de realizar la irrigación HOCl/PBS en el RAR por colgajo se observó que la intensidad del sangrado disminuía, a diferencia del RAR por colgajo con irrigación con solución salina 0.9% donde persistía un sangrado gingival abundante.
- La irrigación con HOCl/PBS al entrar en contacto con el tejido dentario (esmalte, dentina, cemento radicular) se logró observar un aclaramiento, así como en el cálculo dental. Estos hallazgos demuestran que el HOCl/PBS presenta un mejor efecto hemostático y antibiofilm.
- En relación a la irrigación con ODD-M/PBS, los pacientes referían mal sabor al contacto con esta solución. Sin embargo, este sabor se elimina, al momento de retirar la solución.
- En los pacientes que recibieron la irrigación experimental, se observó una disminución considerable en el consumo de AINEs después del tratamiento periodontal, en relación al grupo control con irrigación de solución salina 0.9%.
- Al momento de aplicar las soluciones experimentales no se refirió irritación ni sensación de ardor. Asimismo, no se presentaron fenómenos de hipersensibilidad.
- En pacientes con diagnóstico de periodontitis en múltiples cuadrantes, se detectó que, al realizar el tratamiento de irrigación experimental en el primer cuadrante, los demás cuadrantes sin tratamiento también presentaban una disminución en inflamación gingival, sangrado al sondeo y profundidades de bolsa durante la revisión postratamiento. Esto indica que la irrigación experimental podría servir para el acondicionamiento del tejido conectivo previo a recibir tratamiento periodontal.



## **9. CONCLUSIÓN.**

La irrigación con ODDM/PBS presentó un buen efecto antimicrobiano al reducir la placa dentobacteriana en pacientes con periodontitis tanto en tejido dental (esmalte, dentina y cemento) como en tejido gingival.

La solución irrigadora de HOCl/PBS ayudó a tener efecto hemostático, al reducir el sangrado en todo el surco gingival, además, presentó un efecto citoprotector, disminución de la intensidad del dolor gingival, reducción de bolsas periodontales, disminución de la inflamación gingival y disminución de la movilidad dentaria.

La irrigación periodontal con las soluciones experimentales a base de HOCl, PBS y ODD-M presentó mayores beneficios clínicos en los pacientes con periodontitis que el grupo control con irrigación con solución salina fisiológica 0.9%.



## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH *et al.* Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 world workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *J Clin Periodontol.* 2018; 45(Suppl 20): S162-S170.
2. Diaz Zuñiga J, Yáñez Figueroa J, Melgar Rodríguez S, Álvarez Rivas C, Rojas Lagos C, Vernal Astudillo R. Virulencia y variabilidad de *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y su asociación a la periodontitis. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil.* 2012; 5(1); 40-45.
3. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Clin Periodontol.* 2018; 45(Suppl 20): S9-S16.
4. Li Y, Lee S, Hujoel P, et al. Prevalence and severity of gingivitis in American adults. *Am J Dent.* 2010;23: 9–13.
5. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res.* 2012;91(10): 914–920.
6. Rojo Botello NR, Flores Espinosa A, Arcos Castro M. Prevalencia, severidad y extensión de periodontitis crónica. *Revista Odontológica Mexicana.* 2011;15(1):31-39.
7. Plaza Useche ML, Soto Chávez AA. Prevalencia de periodontitis crónica en pacientes con enfermedades sistémicas. *Revista Mexicana de Periodontología.* 2014;5(2):51-55.
8. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol.* 2018; 45(Suppl 20): S149–S161.
9. Paz García J, Maldonado Rodríguez A, Díaz Reval I, Muñiz J, Rodríguez Hernández A. Sustitución del uso de solución salina fisiológica como irrigante en el manejo de pacientes sépticos y quirúrgicos por solución electrolizada. *Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial.* 2011; 7(2): 46-52.



10. Annie VI, Jayan JM, Majo A, Arun JK, Ajithkumar PK, Thoma J, Linith VK, Anju S. Management of chronic periodontitis using subgingival irrigation of ozonized water: A clinical and microbiological study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015; 9(8): 29-33.
11. Giannelli M, Chellini F, Margeri M, Tonelli P, Tani A. Effect of chlorhexidine digluconate on different cell types: A molecular and ultrastructural investigation. *Toxicology in Vitro*. 2008; 22: 308-317.
12. Bax BE, Alam T, Banerji B, Bax CMR, Bevis PJR, Stevens CR, Moonga BS, Blake DR, Zaidi M. Stimulation of osteoclastic bone resorption by hydrogen peroxide. *Biochemical and biophysical research communications*. 1992; 183(3): 1153-1158.
13. Ramos Perfecto D., Moromi Nakata H, Martínez Cadillo E., Mendoza Rojas A. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: patógeno importante en la periodontitis. *Odontol Sanmarquina*. 2010; 13(2): 42-45.
14. Allie DE, Gutiérrez AA, Wolvos TA, Dalla Paola L, Miranda Altamirano A. Clinical experience with a new stable, super-oxidized water in wound treatment. *WOUNDS*. 2006; (Suppl): 1-19.
15. Bakri IM, Douglas CW. Inhibitory effect of garlic extract on oral bacteria. *Archives of Oral Biology*. 2005; 50: 645-51.
16. Ankri S, Miron T, Rabinkov A, Wilchek M, Mirelman D. Allicin from garlic strongly inhibits proteinases and cytopathic effects of *Entamoeba histolytica*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997; 41: 2286-8.
17. Ajay Rao HT, Bhat SS, Hegde S, Jhamb V. Efficacy of garlic extract and chlorhexidine mouthwash in reduction of oral salivary microorganisms, an *in vitro* study. *Anc Sci Life*. 2014; 34(2): 85-88.
18. Lee HJ, Park HS, Kim KH, Kwon TY, Hong SH. Effect of garlic on bacterial biofilm formation on orthodontic wire. *Angle Orthodontist*. 2011; 81(5): 895-900.
19. Khan L, Paulino EG, Lim D, Nadela F, Yadav R, Birring OJ. Anti-microbial efficacy of *Allium sativum* against *Streptococcus mutans* biofilm formation on orthodontic mini-implants. *Journal of Orthodontic Research*. 2014; 2(3):129-34.



20. Gupta P, Sarkar S, Das B, Bhattacharjee S, Tribedi P. Biofilm, pathogenesis and prevention- a journey to break the wall: a review. *Arch Microbiol.* 2015; 198(1): 1-15.
21. Donlan RM. Biofilms: Microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis.* 2002; 8(9): 881-890
22. Cervantes García JB, Cortés Rodríguez J, Ruiz Reyes H, Calderón Rojas BM. Análisis de las características morfofuncionales y estructurales del biofilm presente en conductos radiculares. *Endodoncia Actual.* 2018; 12(3): 16-21.
23. Fey PD, Olson ME. Current concepts in biofilm formation of *Staphylococcus epidermidis*. *Future Microbiol.* 2010; 5(6): 917-933.
24. Flemming HC, Wingender J, Szewzyk U, Steinberg P, Rice SA, Kjelleberg S. Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nat Rev Microbiol.* 2016; 14(9): 563-575.
25. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998; 25: 134-144
26. Botero JE., Bedoya E. Determinants of Periodontal Diagnosis. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral.* 2010; 3(2); 94-99.
27. Greenstein G. The role of bleeding upon probing in the diagnosis of periodontal disease. *J Periodontol.* 1984; 55(12): 684-688.
28. Haffajee AD, Socransky SS, Patel MR, Song X. Microbial complexes in supragingival plaque. *Oral Microbiol Immunol.* 2008; 23: 196-205.
29. Kamma JJ, Nakou M, Manti FA. Predominant microflora of severe, moderate and minimal periodontal lesions in young adults with rapidly progressive periodontitis. *Journal of Periodontal Research.* 1995; 30:66-72.
30. Dibart S, Skobe Z, Snapp KR, Socransky SS, Smith CM, Kent R. Identification of bacterial species on or in crevicular epithelial cells from healthy and periodontally diseased patients using DNA-DNA hybridization. *Oral Microbiol Immunol.* 1998; 13(1): 30-35.



31. van Winkelhoff AJ, Loos BG, van der Reijden WA, van der Velden U. *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* and other putative periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction. *J Clin Periodontol*. 2002; 29(11): 1023-1028.
32. Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol*. 1965; 36: 177-187.
33. Goodson JM, Palys MD, Carpino E, Regan EO, Sweeney M, Socransky SS. Microbiological changes associated with dental prophylaxis. *J Am Dent Assoc*. 2004; 135(11): 1559-1564.
34. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol*. 2003; 74(3): 391-401.
35. Kinney JS, Ramseier CA, Giannobile WV. Oral fluid based biomarkers of alveolar bone loss in periodontitis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1098: 230-251.
36. Mark LL, Haffajee AD, Socransky SS, Kent RL Jr, Guerrero D, Kornman K, Newman M, Stashenko P. Effect of the interleukin1 genotype on monocyte IL-1beta expression in subjects with adult periodontitis. *J Periodontal Res*. 2000; 35(3): 172-177.
37. Taubman MA, Valverde P, Han X, Kawai T. Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease. *J Periodontol*. 2005; 76(11 Suppl): 2033-2041.
38. Sriraman P, Mohanraj R, Neelakantan P. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in periodontal disease. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2014; 5(2):406-419.
39. Ramos Perfecto D., Moromi Nakata H, Martínez Cadillo E. *Porphyromonas gingivalis*: patógeno predominante en la periodontitis crónica. *Odontol Sanmarquina*. 2011; 14(1):34-38.
40. Al-Hebshi NZN, Skaug N. Current concepts on dental plaque and the microbiology of periodontitis and dental caries - A concise review. *Pakistan Oral & Dent Jr*. 2006; 26(1): 137-144.
41. Mysak J, Podzimek S, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Bartova J, Janatova T, Prochazkova J, Duskova J. *Porphyromonas gingivalis*: Major periodontopathic pathogen overview. *Journal of Immunology Research*. 2014; 2014: 1-8.



42. Donné J, Dewilde S. The challenging world of biofilm physiology. *Adv Microb Physiol.* 2015; 67: 235-292.
43. Holt SC, Kesavalu L, Walker S, Genco CA. Virulence factors in *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontol 2000.* 1999; 20: 168-238.
44. Poulin R, Combes C. The concept of virulence: Interpretations and implications. *Parasitol Today.* 1999; 15: 474-475.
45. Ebersole JL, Sandoval MN, Steffen MJ, Cappelli D. Serum-Antibody in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-Infected patients with periodontal disease. *Infection and Immunity,* 1991; 59(5): 1795-1802.
46. Zhang Y, Zhen M, Zhan Y, Song Y, Zhang Q, Wang J. Population-Genomic insights into variation in *Prevotella intermedia* and *Prevotella nigrescens* isolates and its association with periodontal disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017; 7(409): 1-13.
47. Popova C, Dosseva Panova V, Panov Vladimir. Microbiology of periodontal diseases. A review. *Medical Biotechnology.* 2013; 27(3): 3754-3759.
48. Darout IA. Oral bacterial interactions in periodontal health and disease. *J Dent Oral Hyg.* 2014; 6(5): 51-57.
49. Haffajee AD, Teles RP, Patel MR, Song X, Veiga N, Socransky SS. Factors affecting human supragingival biofilm composition. I. Plaque mass. *J Periodontal Res.* 2009; 44(4): 511-509.
50. Haffajee AD, Teles RP, Patel MR, Song X, Socransky SS. Factors affecting human supragingival biofilm composition. II. Tooth position. *J Periodontal Res.* 2009; 44(4): 520-528.
51. Rylev M, Kilian M. Prevalence and distribution of principal periodontal pathogens worldwide. *J Clin Periodontol.* 2008; 35(8 Suppl): 346-361.
52. Zhou X, Li Y. Subgingival microbes. En: Zhou X, Li Y. Atlas of oral microbiology: from healthy microflora to disease. 1st ed. London: Academic Press; 2015. p. 67-93.
53. Bester J, Matshailwe C, Pretorius E. Simultaneous presence of hypercoagulation and increased clot lysis time due to IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-8. *Cytokine.* 2018; 110: 237-242.



54. Bester J, Pretorius E. Effects of IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-8 on erythrocytes, platelets and clot viscoelasticity. *Sci. Rep.* 2016; 6(32188): 1-10.
55. Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, Taylor GW, Page RC, Beck JD, Genco RJ. Update on prevalence of periodontitis in adults in the united states: NHANES 2009-2012. *J Periodontol.* 2015; 86(5): 611-622.
56. Zimmermann H, Hagenfeld D, Diercke K, El-Sayed N, Fricke J, Greiser KH *et al.* Pocket depth and bleeding on probing and their associations with dental, lifestyle, socioeconomic and blood variables: a cross-sectional, multicenter feasibility study of the German National Cohort. *BMC Oral Health.* 2015; 15(7): 1-9.
57. Benachinmardi KK, Nagamoti J, Kothiwale S, Metgud SC. Microbial flora in chronic periodontitis: study at a tertiary health care center from North Karnataka. *Journal of Library Physicians.* 2015; 7(1): 49-54.
58. Chahboun H, Arnau MM, Herrera D, Sanz M, Ennini OK. Bacterial profile aggressive periodontitis in Morocco: a cross-sectional study. *BMC Oral Health.* 2015; 15(25): 2-8.
59. Sánchez-García S, Heredia-Ponce E, Cruz-Hervert P, Juárez-Cedillo T, Cárdenas-Bahena A, García-Peña C. Oral health status in older adults with social security in Mexico City: latent class analysis. *J Clin Exp Dent.* 2014; 6(1): e29-35.
60. Fernández-Plata R, Olmedo-Torres D, Martínez-Briseño D, García-Sancho C, Franco-Marina F, González-Cruz H. Prevalencia de enfermedad periodontal grave (EPG) y su asociación con enfermedades respiratorias en pacientes adultos hospitalizados en un centro de tercer nivel. *Gac Med Mex.* 2015; 151: 608-613
61. Ainamo J, Barmes D, Beagrie G. Development of the World Oral Health Organization (WHO) community periodontal index of treatment needs (CPITN). *Int Dent J.* 1982; 32: 281-291.
62. Weingberg MA, Eskow RN. Periodontal terminology revisited. *J Periodontol.* 2003; 74(4): 563-565.
63. Caton J, Greenstein G, Polson AM. Depth of periodontal probe penetration related to clinical and histologic signs of gingival inflammation. *J Periodontol.* 1981; 52: 626-629.



64. Greenstein G. Current interpretations of periodontal probing evaluations: diagnostic and therapeutic implications. *Compend Contin Educ Dent.* 2005; 26: 381-390.
65. Gargiulo AW, Wentz FM, Orban B. Dimensions and relations of the dentogingival junction in humans. *J Periodontol*,1961;32:261-267.
66. Vacek JS, Gher ME, Assad DA, Richardson AC, Giambarresi LI. The dimensions of the human dentogingival junction. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1994; 14: 154-165.
67. Nield-Gehrig JS. Advanced probing techniques. En: Fundamentals of periodontal instrumentation and advanced root instrumentation. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins; 2013. p.453.
68. Ramachandra SS, Mehta DS, MDS, Sandesh N, Baliga V, Amarnath J. Periodontal probing systems: a review of available equipment. *Compendium.* 2010; 31(2): 2-9.
69. Mittal S, Kataria P, Arya V, Arya LT. Tooth mobility: a review. *Heal Talk.* 2012; 5: 40-42.
70. Lester L, Laudenbach KW, Stoller NH. An evaluation of clinical tooth mobility measurements. *J Periodontol.* 1975; 46(10): 603-607.
71. Løe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan labors in 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol.* 1986; 13: 432-445.
72. Baelum V, Luan WM, Chen X, Fejerskov O. A 10-year study of the progression of destructive periodontal disease in adults and elderly Chinese. *J Periodontol.* 1997; 68: 1033-1042.
73. Azodo CC, Erhabor P. Management of tooth mobility in the periodontology clinic: an overview and experience from a tertiary healthcare setting. *Afr J Med Health Sci.* 2016; 15: 50-57.
74. Hausmann E, Allen K, Clerehugh V. What alveolar crest level on a bite-wing radiograph represents bone loss? *J Periodontol.* 1991;62: 570-572.
75. Reddy MS. Radiographic alveolar bone change as an outcome measure for therapies that inhibit bone loss or foster bone again. *J Int Acad Periodontol.* 2005;(4 Suppl): 175-188.



76. Jeffcoat MK, Reddy MS. A comparison of probing and radiographic methods for detection periodontal diseases progression. *Curr Opin Dent.* 1991;1: 45-51.
77. Keyvan Moharamzadeh. Chronic periodontitis. En: Diseases and conditions in dentistry: an evidence-based reference. 1<sup>st</sup> ed. UK: Wiley-Blackwell; 2018. p.45-62.
78. Vidrine JI, Shete, S, Cao Y. Ask-Advise- Connect: a new approach to smoking treatment delivery in health care settings. *JAMA Intern Med.* 2013; 173: 458-464.
79. Erazo Ortega E, Zarón A. Entrevista motivacional. Enfoque personalizado al paciente periodontalmente comprometido. *Rev Mex Periodontol.* 2015; 6(2): 88-100.
80. Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontol 2000.* 2017; 75: 152-188.
81. Slot DE, Dörfer CE, Van der Weijden GA. The efficacy of interdental brushes on plaque and parameters of periodontal inflammation: a systematic review. *Int J Dent Hygiene.* 2008; 6: 253-264.
82. Chapple ILC, van der Weijden F, Doerfer C, Herrera D, Shapira L, Polak D, Madianos P, Louropoulou A, Machtei E, Donos N, Greenwell H, van Winkelhoff AJ, Eren Kuru B, Arweiler N, Teughels W, Aimetti M, Molina A, Montero E, Graziani F. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *J Clin Periodontol.* 2015; 42: S71-S76.
83. Salzer S, Slot DE, van der Weijden FA, Dorfer CE. Efficacy of interdental mechanical plaque control in managing gingivitis - a meta-review. *J Clin Periodontol.* 2015; 42(Suppl 16): S92-S105.
84. James, P., Worthington, H.V., Parnell, C. et al. Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 3(CD008676).
85. Araujo, M.W., Charles, C.A., Weinstein, R.B. Meta-analysis of the effect of an essential oil-containing mouthrinse on gingivitis and plaque. *J Am Dent Assoc.* 2015; 146: 610–622.
86. Hallmon WW, Rees TD. Local anti-infective therapy: mechanical and physical approaches. A systematic review. *Ann Periodontol.* 2003; 8: 99–114.



87. Smiley CJ, Tracey SL, Abt E, Michalowicz B, John M, Gunsolley J, Harrel S, Forrest J, Hujoel P, Noraian K, Greenwell H, Frantve-Hawley J, Estrich C, Hanson N. Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planning with or without adjuncts. *JADA*. 2015;146(7):508-524.
88. Van der Weijden GA, Hioe KPK. A systematic review of the effectiveness of self-performed mechanical plaque removal in adults with gingivitis using a manual toothbrush. *J Clin Periodontol*. 2005; 32: 214-228.
89. Cobb CM. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. *J Clin Periodontol*. 2002; 29: 6-16.
90. Cortellini P, Tonetti M. Clinical and radiographic outcomes of the modified minimally invasive surgical technique with and without regenerative materials: a randomized controlled trial in intra-bony defects. *J Clin Periodontol*. 2011; 38: 365-373.
91. Martín-Cabezas R, Davideau JL, Tenenbaum H, Huck O. Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to non-surgical periodontal treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2016; 43: 520-530.
92. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol*. 2005; 76: 2106-2115.
93. Lea SC, Landini G, Walmsley AD. Thermal imaging of ultrasonic scaler tips during tooth instrumentation. *J Clin Periodontol*, 2004; 31: 370–375.
94. Leknes KN, Lie T, Wikesjö UM, Bogle GC, Selvig KA. Influence of tooth instrumentation roughness on subgingival microbial colonization. *J Periodontol*. 1994; 65: 303–308.
95. Oda S, Nitta H, Setoguchi T, Izumi Y, Ishikawa I. Current concepts and advances in manual and power-driven instrumentation. *Periodontol 2000*. 2004; 36: 45-58.
96. Torfason T, Kiger R, Egelberg J. Clinical improvement of gingival conditions following ultrasonic versus hand instrumentation of periodontal pockets. *J Clin Periodontol*. 1979; 6: 165-176.



97. Tunkel J, Heinecke A, Flemmig TF. A systematic review of efficacy of machine-driven and manual subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2002; 29: 72-81.
98. Checchi L, Pelliccioni GA. Hand versus ultrasonic instrumentation in the removal of endotoxins from root surfaces in vitro. *J Periodontol*. 1988; 59: 398-402.
99. Benfenati MP, Montesani MT, Benfenati SPND, Benfenati MP, Montesani MT, Benfenati SP, Nathansan D. Scanning electron microscope: an SEM study of periodontally instrumented root surfaces, comparing sharp, dull, and damaged curettes and ultrasonic instruments. *Int J Periodontics Restor Dent*. 1987; 2: 56-64.
100. Sinha A, Kaur S, Kour K. Scanning electron microscopic evaluation of root surface morphology after root planing with curettes and ultrasonic perio mini-tip: An in vitro study. *Int J Oral Health Dent*. 2019; 5(2): 104-112.
101. Chapple IL, Walmsley AD, Saxby MS, Moscrop H. Effect of subgingival irrigation with chlorhexidine during ultrasonic scaling. *J Periodontol*. 1992; 63: 812-816.
102. Ribeiro Del Peloso E, Bittencourt S, Ambrosano GMB, Nociti FH, Sallum EA, Sallum AW, Casati MZ. Povidone-iodine used as an adjunct to non-surgical treatment of furcation involvements. *J Periodontol*. 2006; 77: 211-217.
103. Leonhardt A, Bergstrom C, Krok L, Cardaropoli G. Healing following ultrasonic debridement and PVP-iodine in individuals with severe chronic periodontal disease: a randomized, controlled clinical study. *Acta Odontol Scand*. 2006; 64: 262-266.
104. Braun A, Krause F, Frentzen M, Jepsen S. Efficiency of subgingival calculus removal with the Vector<sup>TM</sup>-system compared to ultrasonic scaling and hand instrumentation in vitro. *J Periodontal Res*. 2005; 40: 48-52.
105. Kocher T, Rosin M, Langenbeck N, Bernhardt O. Subgingival polishing with a teflon-coated sonic scaler insert in comparison to conventional instruments as assessed on extracted teeth (II). Subgingival roughness. *J Clin Periodontol*. 2001; 28: 723-729.



106. Krishna R, De Stefano JA. Ultrasonic vs. hand instrumentation in periodontal therapy: clinical outcomes. *Periodontol 2000*. 2016; 71: 113-127.
107. O’Leary TJ, Kafrawy AH. Total cementum removal: a realistic objective? *J Periodontol*. 1983; 54: 221-226.
108. Rossi R, Smukler H. A scanning electron microscope study comparing the effectiveness of different types of sharpening stones and curets. *J Periodontol*. 1995; 66: 956-961.
109. Ruppert M, Cadosch J, Guindy J, Case D, Zappa U. In vivo ultrasonic debridement forces in bicuspid: a pilot study. *J Periodontol*. 2002; 73: 418-422.
110. Teeuw WJ, Slot DE, Susanto H, Gerdes VEA, Abbas F, D’Aiuto F, Kastelein JJP, Loos BG. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2014; 41: 70-79.
111. Tomasi C, Bertelle A, Dellasega E, Wennström JL. Full-mouth ultrasonic debridement and risk of disease recurrence: a 1-year follow-up. *J Clin Periodontol*. 2006; 33: 626-631.
112. Tonetti MS. Cigarette smoking and periodontal diseases: etiology and management of disease. *Ann Periodontol*. 1998; 3: 88-101.
113. Zhao Y, Yin Y, Tao L, Nie P, Tang Y, Zhu M. Er:YAG laser versus scaling and root planing as alternative or adjuvant for chronic periodontitis treatment: a systematic review. *J Clin Periodontol*. 2014; 41: 1069-1079.
114. Hanes PJ, Purvis JP. Local anti-infective therapy: pharmacological agents. A systematic review. *Ann Periodontol*. 2003; 8: 79-98.
115. Sahrman P, Puhan MA, Attin T, Schmidlin PR. Systematic review on the effect of rinsing with povidone-iodine during nonsurgical periodontal therapy. *J Periodontol Res*. 2010; 45: 153-164.
116. Anderson GB, Bowden J, Morrison EC, Caffesse RG. Clinical effects of chlorhexidine mouthwashes on patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1997; 111: 606-612.



117. Aljateeli M, Koticha T, Bashutski J, Sugai JV, Braun TM, Giannobile WV, Wang HL. Surgical periodontal therapy with and without initial scaling and root planing in the management of chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2014; 41: 693-700.
118. Quirynen M, Mongardini C, De Soete M, Pauwels M, Coucke W, van Eldere J, van Steenberghe D. The role of chlorhexidine in the one-stage full-mouth disinfection treatment of patients with advanced adult periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2000; 27: 578-589.
119. Eberhard J, Jepsen S, Jervoe-Storm PM, Needleman I, Worthington HV. Full-mouth treatment modalities (within 24 hours) for chronic periodontitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; CD004622.
120. Fang H, Han M, Li QL, Cao CY, Xia R, Zhang ZH. Comparison of full-mouth disinfection and quadrant-wise scaling in the treatment of adult chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Res*. 2016; 51: 417-430.
121. Faveri M, Gursky LC, Feres M, Shibli JA, Salvador SL, de Figueiredo LC. Scaling and root planing and chlorhexidine mouthrinses in the treatment of chronic periodontitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2006; 33: 819-828.
122. Feres M, Gursky LC, Faveri M, Tsuzuki CO, Figueiredo LC. Clinical and microbiological benefits of strict supragingival plaque control as part of the active phase of periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 2009; 36: 857-867.
123. Loe H, Schiött CR, Karring G, Karring T. Two years oral use of chlorhexidine in man. I. General design and clinical effects. *J Periodontal Res*. 1976; 11: 135-144.
124. Sanz M, Teughels W. Innovations in non-surgical periodontal therapy: consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2008; 35: 3-7.
125. Tonetti MS, Chapple ILC. Working Group 3 of Seventh European Workshop on Periodontology. Biological approaches to the development of novel periodontal therapies-consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2011; 38: 114-118.



126. Morales A, Carvajal P, Silva N, Hernandez M, Godoy C, Rodriguez G, Cabello R, Garcia-Sesnich J, Hoare A, Diaz PI, Gamonal J. Clinical effects of *Lactobacillus rhamnosus* in non-surgical treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled trial with 1-year follow-up. *J Periodontol.* 2016; 87: 944-952.
127. Matesanz-Pérez P, García-Gargallo M, Figuero E, Bascones-Martínez A, Sanz M, Herrera D. A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2013; 40: 227-241.
128. Serino G, Rosling B, Ramberg P, Socransky SS, Lindhe J. Initial outcome and long-term effect of surgical and nonsurgical treatment of advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2001; 28: 910-916.
129. Wachtel H, Schenk G, Bohm S, Weng D, Zuhr O, Hurzeler M. Microsurgical access flap and enamel matrix derivative for the treatment of periodontal intrabony defects: a controlled clinical study. *J Clin Periodontol.* 2003; 30: 496-504.
130. Vivekananda MR, Vandana KL, Bhat KG. Effect of the probiotic *Lactobacilli reuteri* (Prodentis) in the management of periodontal disease: a preliminary randomized clinical trial. *J Oral Microbiol.* 2010; 2: 5344.
131. Labriola A, Needleman I, Moles DR. Systematic review of the effect of smoking on nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol 2000.* 2005; 37: 124-137.
132. Renvert S, Persson GR. Supportive periodontal therapy. *Periodontol 2000.* 2004;36: 179-195.
133. Ruppert M, Cadosch J, Guindy J, Case D, Zappa U. In vivo ultrasonic debridement forces in bicuspid: a pilot study. *J Periodontol.* 2002; 73: 418-422.
134. Lindhe J, Nyman S. The effect of plaque control and surgical pocket elimination on the establishment and maintenance of periodontal health. A longitudinal study of periodontal therapy in cases of advanced disease. *J Clin Periodontol.* 1975; 2: 67-79.
135. Ramfjord SP, Nissle RR. The modified Widman flap. *J Periodontol.* 1974; 45: 601-607.



136. Cortellini P, Prato GP, Tonetti MS. The modified papilla preservation technique. A new surgical approach for interproximal regenerative procedures. *J Periodontol.*1995;66: 261-266.
137. Cortellini P, Tonetti MS, Lang NP. The simplified papilla preservation flap in the regenerative treatment of deep intrabony defects: clinical outcomes and postoperative morbidity. *J Periodontol.* 2001; 72: 1702-1712.
138. Santuchi CC, Cortelli JR, Cortelli SC, Miranda Cota LO, Fonseca DC, Alencar CO, Costa FO. Scaling and root planing per quadrant versus one-stage full-mouth disinfection: assessment of the impact of chronic periodontitis treatment on quality of life - a clinical randomized controlled trial. *J Periodonto.* 2016; 87: 1-14.
139. Heasman PA, McCracken GI, Steen N. Supportive periodontal care: the effect of periodic subgingival debridement compared with supragingival prophylaxis with respect to clinical outcomes. *J Clin Periodontol.* 2002; 29: 163-172.
140. Papapanou PN, Tonetti MS. Diagnosis and epidemiology of periodontal osseous lesions. *Periodontol 2000.* 2000; 22: 8-21.
141. Cohen RE. Research Science and Therapy Committee, American Academy of Periodontology. Position paper: periodontal maintenance. *J Periodontol.* 2003;74:1395-1401.
142. Ramfjord SP. Maintenance care for treated periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 1987; 14: 433-437.
143. Ramfjord SP. Maintenance care and supportive periodontal therapy. *Quintessence Int (Berl).* 1993; 24: 465-471.
144. Pihlstrom BL. Periodontal risk assessment, diagnosis and treatment planing. *Periodontol 2000.* 2001; 25: 37-58.
145. Wilson TG. Supportive periodontal treatment introduction–definition, extent of need, therapeutic objectives, frequency and efficacy. *Periodontol 2000.* 1996; 12: 11-15.



146. Torres Capetillo E, Carrillo Fuentes R, De la Garza Ramos MA, Mercado Hernández R, Torres Martínez HH, Segoviano Ramírez JC. Antimicrobial efficacy of neutral superoxidized electrolyzed gel versus chlorhexidine digluconate 0.12% in biofilm formation on orthodontic mini-implants: An *in vitro* study. *Academic Journals*. 2013; 5 (4): 64-71.
147. Chen CJ, Chen CC, Ding SJ. Effectiveness of hypochlorous acid to reduce the biofilms on titanium alloy surfaces in vitro. *International Journal of Molecular Science*. 2016; 17(1161): 1-12.
148. Flores-Martínez MA. Solución electrolizada por selectividad iónica de pH neutro en el tratamiento de la enfermedad periodontal. *Rev Mex Odon Clín*. 2009; 2(12): 16-22.
149. Stein-Gemora E. Efectividad de la irrigación supra y subgingival con una solución electrolizada de superoxidación con pH neutro. *Odont Act*. 2012; 108(8): 50-54.
150. Bakri IM, Douglas CW. Inhibitory effect of garlic extract on oral bacteria. *Arch Oral Biol*. 2005; 50: 645-651.
151. Khodavandi A, Harmal NS, Alizadeh F, Scully OJ, Sidik SM, Othman F *et al*. Comparison between allicin and fluconazole in *Candida albicans* biofilm inhibition and in suppression of *HWP1* gene expression. *Phytomedicine*. 2011; 19: 56-63.
152. Borhan-Mojabi K, Sharifi M, Karagah T, Karimi H. Efficacy of different concentrations of garlic extract of oral salivary microorganisms. *Arch Iran Med*. 2012; 15(2): 99-101.
153. Shetty S, Thomas B, Shetty V, Bhandary R, Shetty RM. An *in-vitro* evaluation of the efficacy of garlic extract as an antimicrobial agent on periodontal pathogens: A microbiological study. *AYU*. 2013; 34(4): 445-451.
154. Diagnóstico y tratamiento de focos infecciosos bacterianos en la cavidad bucal, México: Secretaria de Salud, 2011.
155. Diagnóstico y manejo de los problemas bucales en el adulto mayor. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2012.



156. Smiley CJ, Tracey SL, Abt E, Michalowicz B, John M, Gunsolley J, Harrel S, Forrest J, Hujoel P, Noraian K, Greenwell H, Frantve-Hawley J, Estrich C, Hanson N. Evidence-based clinical practice guideline on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planning with or without adjuncts. *JADA*. 2015; 146(7): 525-535.
157. Li H, Sun S, Yap JQ, Chen J, Qian Q. 0.9% saline is neither normal nor physiological. *J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol)*. 2016; 17(3): 181-187.
158. Stabholz A, Nicholas AA, Zimmerman GJ, Wikesjö UME. Clinical and antimicrobial effects of a single episode of subgingival irrigation with tetracycline HCl or chlorhexidine in deep periodontal pockets. *J Clin Periodontol*. 1998; 25: 794-800.
159. Sahebjam AM, Moradi HJ, Khoshhal M, Arabi R, Khodadoostan A, Gholami L. Clinical effect of periodontal pocket irrigation with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *DJH*. 2011;3(1):53-59.
160. Sindhura H, Harsha RH, Shilpa RH. Efficacy of subgingival irrigation with 10% povidone-iodine as an adjunct to scaling and root planning: A clinical and microbiological study. *Indian J Dent Res*. 2017; 28: 514-518.
161. Liu JX, Werner J, Kirsch T, Zuckerman JD, Virk MS. Cytotoxicity evaluation of chlorhexidine gluconate on human fibroblast, myoblasts, and osteoblasts. *J Bone Joint Infect*. 2018; 3(4): 165-172.
162. Alley CD, O'Neal RB, Strong SL, Scheidt MJ, Van Dyke TE, McPherson JC. The effect of chlorhexidine treatment of root surfaces on the attachment of human gingival fibroblast in vitro. *Journal of Periodontology*. 1991; 62: 434-438.
163. Sam CH, Lu HK. The role of hypochlorous acid as one of the reactive oxygen species in periodontal disease. *J Dent Sci*. 2009;4(2):45-54.
164. Lafaurie GI, Calderón JI, Zaror C, Millán LV, Castillo DM. Ácido hipocloroso: una nueva alternativa como agente antimicrobiano y para la proliferación celular para uso en odontología. *Int J Odontostomat*. 2015; 9(3):475-481.
165. Paul J. Recent trends in irrigation in endodontics. *IJCMAS*. 2014; 3(12): 941-952.



166. Tristán López JD, Goldaracena Azuara MP, Ramírez Muños CA, González Amaro AM, Ramírez García J. Efecto antimicrobiano de una solución de superoxidación con pH neutro para desinfección de cavidades clase I. *Revista ADM*. 2015; 72(4): 189-197.
167. Borlinghaus J, Albrecht F, Gruhlke M, Nwachukwu I, Slusarenko A. Allicin: Chemistry and biological properties. *Molecules*. 2014; 19: 12591-12618.
168. Mikaili P, Maadirad S, Moloudizargari M, Aghajanshakeri Sh, Shadi Sarahroodi. Therapeutic uses and pharmacological properties of garlic, shallot, and their biologically active compounds. *Iran J Basic Med Sci*. 2013; 16:1031-1048.
169. Rabinkov A, Miron T, Konstantinovski L, Wilchek M, Mirelman D, Weiner L. The mode of action of allicin: trapping of radicals and interaction with thiol containing proteins. *Biochim Biophys Acta*. 1998; 1379: 233-244.
170. Kudva S, Prabhakar S, Pai V, Tegginamani A. Effects of garlic extract on salivary pH: a clinical study. *Arch Orofac Sci*. 2012; 7(1): 1-8.
171. Eswar K, Venkateshbabu N, Rajeswari K, Kandaswamy D. Dentinal tubule disinfection with 2% chlorhexidine, garlic extract, and calcium hydroxide against *Enterococcus faecalis* by using real-time polymerase chain reaction: In vitro study. *J Conserv Dent*. 2013; 16(3): 194-198.
172. Lodish H, Berk A, Kaiser CA, Krieger M, Bretscher A, Ploegh H *et al*. Integrating cells into tissues. En: *Molecular Cell Biology*. 8<sup>th</sup> ed. New York: W.H. Freeman; 2016. p.921-942.
173. World Medical Association. World medical association declaration of Helsinki ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013; 310(20): 2191-2194.
174. Tu TTH, Miura A, Shinohara Y, Mikuzuki L, Kawasaki K, Sugawara S *et al*. Pharmacotherapeutic outcomes in atypical odontalgia: determinants of pain relief. *Journal of Pain Research*. 2019; 12: 831-839.
175. Loe H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *J Periodontol*. 1967; 38(6): 610-616.



176. Saxer UP, Mühlemann HR. Motivation and education. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd.* 1975; 85(9): 905-920.
177. Laster L, Laudenschlager KW, Stoller NH. An evaluation of clinical tooth mobility measurements. *J Periodontol.* 1975; 46(10): 603-607.
178. O’Leary TJ, Drake RB, Naylor JE. The plaque control record. *J Periodontol.* 1972;43(1):38.
179. Grzesik WJ, Narayanan AS. Cementum and periodontal wound healing and regeneration. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002; 3(6): 474-484.
180. Schrementi ME, Ferreira A.M, Zender C, DiPietro LA. Site-specific production of TGF-beta in oral mucosal and cutaneous wounds. *Wound Repair Regen.* 2008; 16(1): 80-86.
181. Walsh LJ, Tsang AKL. Chairside testing for cariogenic bacteria: current concepts and clinical strategies. *International Dentistry SA.* 2007; 10(2): 12-25.
182. Walsh LJ. Dental plaque fermentation and its role in caries risk assessment. *International Dentistry SA.* 2006; 8(5): 34-43.



## 11. ANEXOS

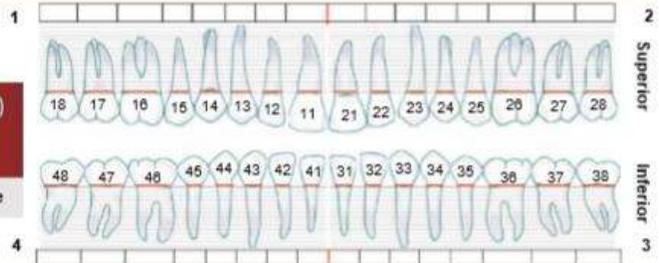
### 11.1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Cita: \_\_\_\_\_

1. pH de la saliva: \_\_\_\_\_

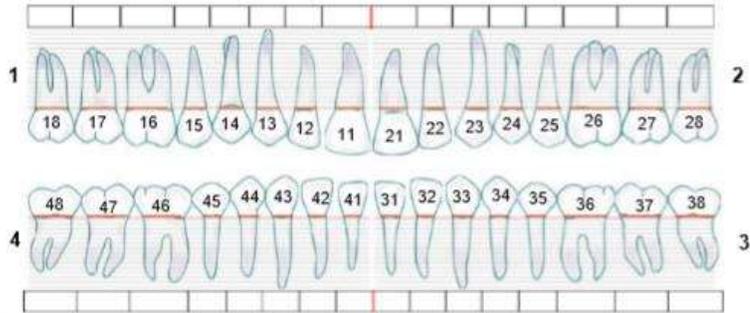
Lugar de procedencia: \_\_\_\_\_

#### 2. DOLOR: ESCALA VISUAL ANÁLOGA (EVA)

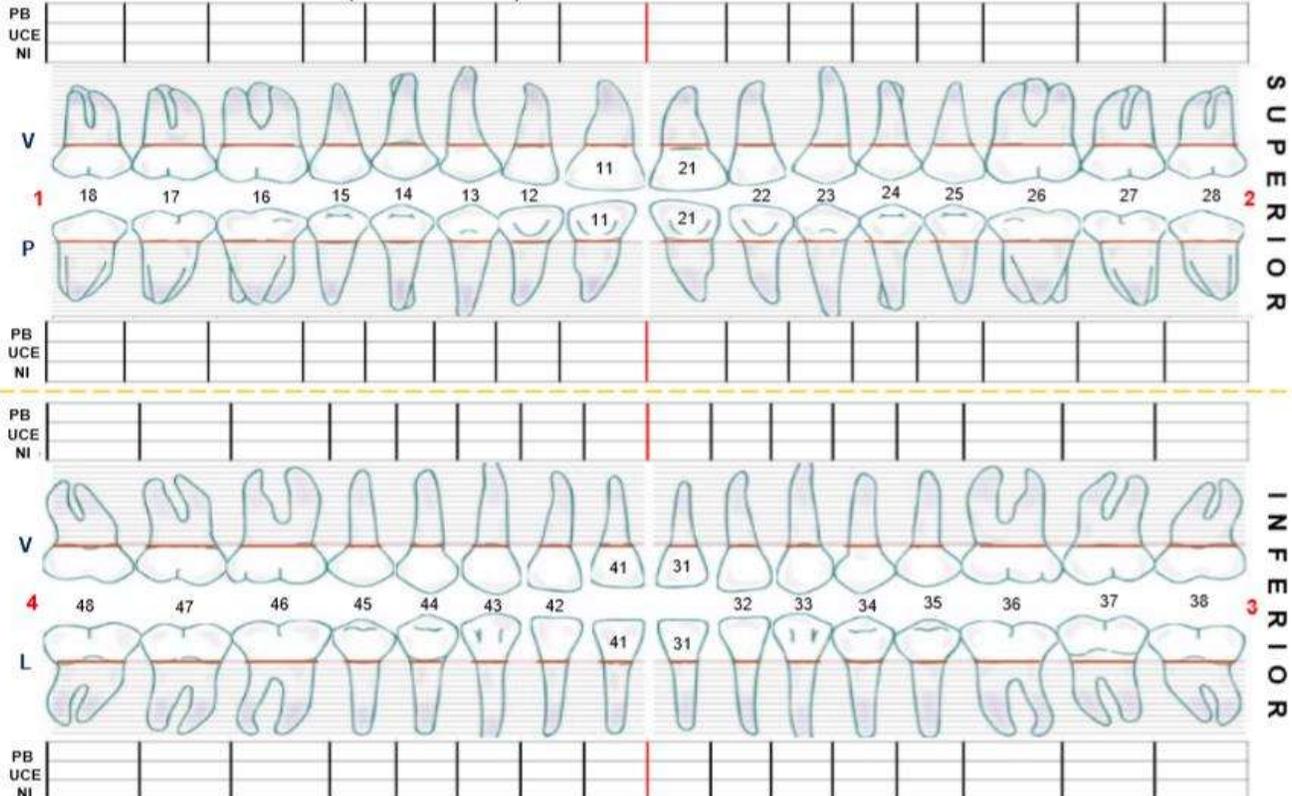


#### 3. INFLAMACIÓN GINGIVAL (Löe)

<b>Grado 0:</b> Ausencia de inflamación clínica.
<b>Grado 1:</b> Inflamación leve/mínima – ligero cambio de color, ligero edema. <i>No sangra al sondeo.</i>
<b>Grado 2:</b> Inflamación moderada – enrojecimiento, edema y pequeña alteración en la superficie. <i>Sangrado al sondeo.</i>
<b>Grado 3:</b> Inflamación severa – enrojecimiento intenso y edema. <i>Ulceración. Tendencia a sangrado espontáneo.</i>



#### 4. SONDEO PERIODONTAL (FMPE-NHANES)



PB, Profundidad de bolsa

UCE, Unión cemento-esmalte

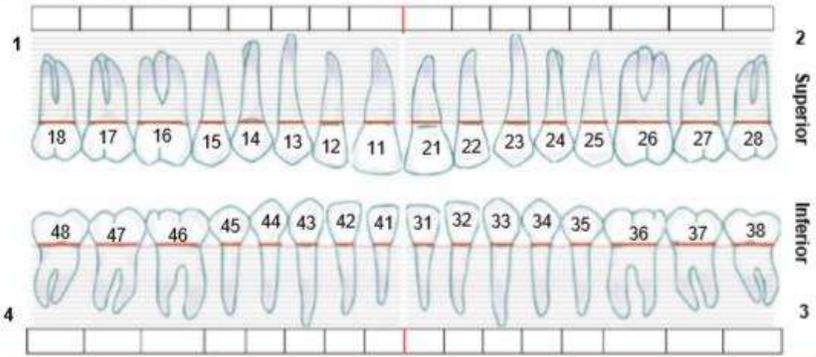
NI, Nivel de inserción



“Beneficios de soluciones a base de ácido hipocloroso, buffers de fosfatos y óxido dialil disulfuro modificado en pacientes con periodontitis crónica”

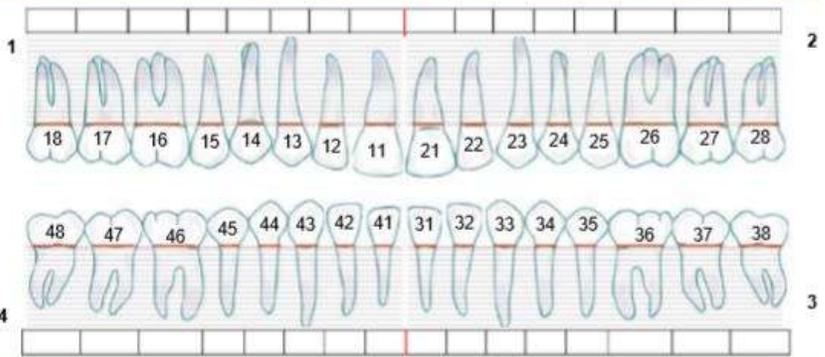
**5. SANGRADO AL SONDEO PAPILAR (Saxer-Mühlemann)**

<b>0</b> - Sin sangrado.
<b>1</b> - Un sólo punto de sangrado discreto.
<b>2</b> - Varios puntos de sangrado aislados o aparece una sola línea de sangre.
<b>3</b> - El triángulo interdental se llena de sangre poco después del sondeo.
<b>4</b> - Sangrado profuso inmediato después del sondeo; la sangre fluye al diente y surco marginal.

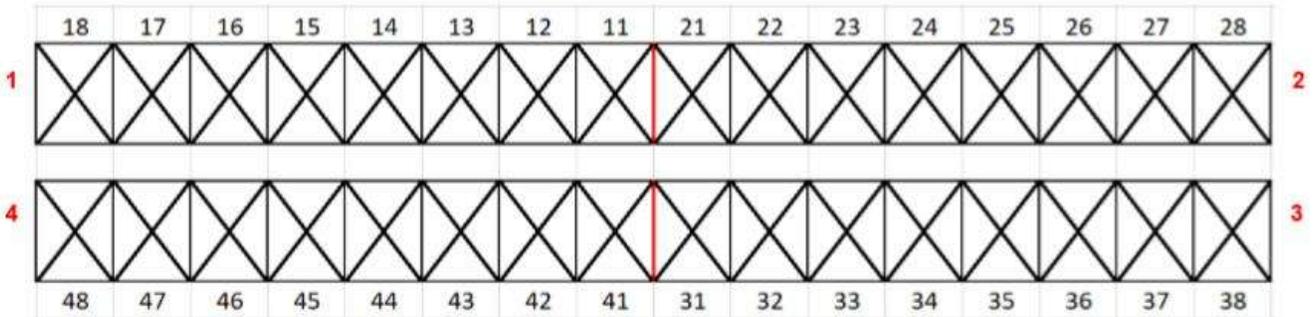


**6. MOVILIDAD DENTARIA (Miller)**

<b>Grado 0</b> - No hay movimiento.
<b>Grado 1</b> - Aumento apreciable de la movilidad.
<b>Grado 2</b> - Movilidad visible < 1mm.
<b>Grado 3</b> - Movilidad > 1 mm en cualquier dirección.



**7. ÍNDICE DE PLACA DE O'LEARY**



Nº de caras con placa \_\_\_\_\_ X 100%

Nº total de caras exploradas (Nº de dientes x 4)

Índice de O'Leary	
Buena higiene	0 – 15%
Higiene regular	16 – 49%
Mala higiene	50 – 100%

GC Tri Plaque ID	
1	Placa nueva
2	Placa antigua (>48 hrs)
3	Placa de alto riesgo (pH <4.5)

Observaciones: \_\_\_\_\_



## 11.2 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



SECRETARIA DE SALUD  
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”  
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Título del Protocolo:** “Beneficios de soluciones a base de ácido hipocloroso, buffers de fosfatos y óxido dialil disulfuro modificado en pacientes con periodontitis crónica, Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

**Investigador principal:** Tomas Cruz Velasquez

**Departamento:** Estomatología área de periodoncia a cargo del C.D.E.P. Francisco Javier López Sánchez.

**Número de teléfono 24-Horas:** 443 158 9615

\* Para quejas, dudas o sugerencias comunicarse con el Comité de Ética en Investigación del Hospital General “Dr. Miguel Silva”. Número de teléfono: 443 322 9800

Este formato de consentimiento informado se dirige a PACIENTES DEL SERVICIO DE DENTAL a los cuales se les invita a participar en la investigación de un nuevo protocolo de irrigación con soluciones cicatrizantes (ácido hipocloroso/buffers de fosfatos) y desinfectantes (óxido dialil disulfuro modificado/buffers de fosfatos) en comparación con solución salina fisiológica al 0.9% en pacientes con periodontitis crónica.

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar de manera voluntaria, entonces se le pedirá que firme este formato de consentimiento informado, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

### PROPÓSITO DEL ESTUDIO

Evaluar los posibles beneficios de la irrigación con soluciones cicatrizantes (ácido hipocloroso/buffers de fosfatos) y desinfectantes (óxido dialil disulfuro modificado/buffers de fosfatos) en comparación con solución salina fisiológica al 0.9% en pacientes con periodontitis crónica.



SECRETARÍA DE SALUD  
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”  
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

### **PROCEDIMIENTO CLÍNICO DEL ESTUDIO**

Se le aplicará una solución experimental en el tratamiento de la periodontitis crónica. Se le darán indicaciones a seguir después del tratamiento y se le pedirá asistir a la clínica de Dental para revisar y valorar la evolución del tratamiento en 4 sesiones. Usted aportará muestras de saliva para valorar su calidad. Al mismo tiempo se obtendrán los datos específicos antes, durante y después del estudio.

### **BENEFICIOS DE LA IRRIGACIÓN EXPERIMENTAL**

No podemos prometerle ningún beneficio económico a usted u otros por su participación en esta investigación. Sin embargo, los posibles beneficios de la irrigación experimental pueden incluir una mejor limpieza, menos dolor, menos sangrado, mayor desinflamación, una cicatrización más rápida y menos posibilidades de recaer en la enfermedad. La irrigación convencional no cuenta con los beneficios mencionados.

### **POSIBLES RIEGOS DE LA IRRIGACIÓN**

Posible alergia a la solución antimicrobiana de extracto de ajo (óxido dialil de disulfuro modificado).

### **ACLARACIONES**

- ✓ Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- ✓ No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted en caso de no aceptar la invitación.
- ✓ Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, pudiendo informar o no de las razones de su decisión.
- ✓ No recibirá pago por su participación.
- ✓ Nosotros no compartiremos la identidad de aquellos que participen en la investigación. La información que se recolecte de este proyecto de investigación se mantendrá confidencial.
- ✓ Si considera que no hay preguntas acerca de su participación, puede firmar el consentimiento informado si es así como lo desea.





“Beneficios de soluciones a base de ácido hipocloroso, buffers de fosfatos y óxido dialil disulfuro modificado en pacientes con periodontitis crónica”

### 11.3 APROBACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN POR COMITÉ DE BIOÉTICA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”



Gobierno del Estado  
de Michoacán de Ocampo

Dependencia SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN  
Sub-dependencia HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”  
Oficina COMITÉS DE ETICA EN INVESTIGACIÓN E INVESTIGACION  
No. de oficio 5009/053/19  
Expediente

Asunto:  
**APROBACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

“2019, AÑO DEL CAUDILLO DEL SUR, EMILIANO ZAPATA”

Morelia, Michoacán, 12 de abril del 2019.

**C. PSS.TOMÁS CRUZ VELASQUEZ  
INVESTIGADOR RESPONSABLE  
DR. FRANCISCO JAVIER LÓPEZ SANCHEZ  
ASESOR CLINICO  
PRESENTES**

Por este conducto les informamos, que el Comité de Ética en Investigación con número de registro Conbioética-16-CEI-004-20161212 de fecha de expedición 12 de diciembre del 2016 el Comité de Investigación con número de Registro 17-CI-16053153 con fecha de expedición 11 de noviembre del 2017 del Hospital General “Dr. Miguel Silva” **Aprobaron** su protocolo de investigación número 460/01/19 titulado: **“Beneficios de soluciones a base de ácido hipocloroso, buffers de fosfatos y óxido dialil disulfuro modificado en pacientes con periodontitis crónica, Hospital General Dr. Miguel Silva”**.

No omito mencionar que deberán presentar a estos comités los resultados de su proyecto de acuerdo a la norma oficial mexicana que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos

Sin más por el momento, le envié un cordial saludo.

ATENTAMENTE

**DRA. MARIA TERESA SILVIA TINOCO ZAMUDIO**  
PRESIDENTA DEL COMITE DE ETICA EN INVESTIGACION  
DEL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”

**DR. JOSÉ FRANCISCO LÓPEZ BELTRÁN**  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE  
INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL  
GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”.

C.c.p. Dr. Carlos Arturo Arián Martínez.- Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación.  
C.c.p. Mijutario.

**COMITE DE ÉTICA EN  
INVESTIGACIÓN**  
HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”  
SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN

**COMITE DE INVESTIGACIÓN**  
HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”  
SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN

Michoacán #EstáenTi

\*El contenido del presente documento es responsabilidad directa del titular del área Administrativa



“Beneficios de soluciones a base de ácido hipocloroso, buffers de fosfatos y óxido dialil disulfuro modificado en pacientes con periodontitis crónica”

## 11.4 APROBACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN POR COMITÉ DE BIOÉTICA E INVESTIGACIÓN DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA UMSNH



UNIVERSIDAD MICHOCANA  
DE  
SAN NICOLAS DE HIDALGO

H. Consejo Técnico  
de la Facultad de Odontología  
Of. No. 155/2019  
Morelia, Mich., a 21 de Mayo del 2019

*"Cuna de Héroes, Crisol Pensadores"*

**Dr. Alfonso Peñuñuri Ortega**  
**Presidente del Comité de Bioética**  
**Presente.-**

En Sesión Celebrada por el H. Consejo Técnico de la Facultad de Odontología, del día 24 de Mayo del 2019, se presenta por parte del C. Tomas Cruz Velasquez, alumno egresado de la Facultad de Odontología, con matrícula 1344104G, quien solicita titularse bajo la modalidad de Tesis bajo el nombre "Benéfico de soluciones a base de acido hipocloroso, buffers de fosfato y oxido dialil disulfuro modificado en pacientes con periodontitis crónica, Hospital General "Dr. Miguel Silva" señalando como Director de Tesis el Dr. Parménides Diana Villanueva, Asesor Metodológico M.C. en Farmacología Héctor Ruiz Reyes, Asesor Clínico C.D.E.P. Francisco Javier López Sánchez y como Coasesor C.D.M.O. José Luis Medina Garfias, se comenta ampliamente el tema y se toma la siguiente determinación

*Acuerdo Número Cuatro se envía a las comisiones competentes para que determine lo precedente.*

Sin otro particular reciba de mi parte un cordial saludo.

**Atentamente**  
**Presidente del H. Consejo Técnico**

**Dr. Alejandro Larios Trujillo**

FACULTAD DE  
ODONTOLOGIA



CONSEJO TÉCNICO



“Beneficios de soluciones a base de ácido hipocloroso, buffers de fosfatos y óxido dialil disulfuro modificado en pacientes con periodontitis crónica”



UNIVERSIDAD MICHOACANA  
DE  
SAN NICOLÁS DE HIDALGO

H. Consejo Técnico  
de la Facultad de Odontología  
Of. No. 227/2019

Morelia, Mich., a 28 de Octubre del 2019

**“Cuna de Héroes, Crisol Pensadores”**

**Dr. Parménides Diana Villanueva**  
**Profesor de la Facultad de Odontología**  
**Presente.-**

En Sesión Celebrada por el H. Consejo Técnico de la Facultad de Odontología, del día 21 de Octubre del 2019, se presenta un documento por parte de la Dra. Sylvia Tonantzin Díaz Vega, donde da respuesta al oficio número 155/2019 en base a la solicitud del alumno Tomas Cruz Velásquez, quien solicita titularse bajo la modalidad tesis con el título “Beneficio de Soluciones a base de ácido hipocloro, buffers de fosfatos y oxido dialil disulfuro modificado en pacientes con periodontitis crónica” y señala la profesora que una vez analizado la Comisión de Investigación determina no tiene inconveniente a que se lleve a cabo dicha investigación, se comenta ampliamente el tema y se toma la siguiente determinación:

**Acuerdo Número Cuatro** se autoriza se titule con la modalidad tesis al alumno Tomas Cruz Velásquez, con el titulo denominado “Beneficio de Soluciones a base de ácido hipocloro, buffers de fosfatos y oxido dialil disulfuro modificado en pacientes con periodontitis crónica.

Sin otro particular reciba de mi parte un cordial saludo.

Atentamente  
Presidente del H. Consejo Técnico

Dr. Oliver Mauricio López Garnica

FACULTAD DE  
ODONTOLOGÍA



CONSEJO TÉCNICO

C.c.p. Departamento de Titulación de la Facultad de Odontología.  
C.c.p. Alumno Interesada.  
C.c.p. Archivo de la Facultad de Odontología.  
OMLG/ciho



## 11.5 DECLARACIÓN DE HELSINKI



### **Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos**

---

Adoptada por la  
18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964  
y enmendada por la  
29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975  
35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983  
41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989  
48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996  
52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000  
Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002  
Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004  
59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008  
64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013

#### **Introducción**

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo debe ser aplicado con consideración de todos los otros párrafos pertinentes.

2. Conforme al mandato de la AMM, la Declaración está destinada principalmente



a los médicos. La AMM insta a otros involucrados en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

### **Principios generales**

3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".
4. El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos.
6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.
7. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.
8. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.
9. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.
10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y



jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

11. La investigación médica debe realizarse de manera que reduzca al mínimo el posible daño al medio ambiente.
12. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente.
13. Los grupos que están subrepresentados en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.
14. El médico que combina la investigación médica con la atención médica debe involucrar a sus pacientes en la investigación sólo en la medida en que esto acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.
15. Se debe asegurar compensación y tratamiento apropiados para las personas que son dañadas durante su participación en la investigación.

### **Riesgos, Costos y Beneficios**

16. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo y los costos para la persona que participa en la investigación.

17. Toda investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y los grupos que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o grupos afectados por la enfermedad que se investiga.

Se deben implementar medidas para reducir al mínimo los riesgos. Los riesgos



deben ser monitoreados, evaluados y documentados continuamente por el investigador.

18. Los médicos no deben involucrarse en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria.

Cuando los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados definitivos, los médicos deben evaluar si continúan, modifican o suspenden inmediatamente el estudio.

### **Grupos y personas vulnerables**

19. Algunos grupos y personas sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y pueden tener más posibilidades de sufrir abusos o daño adicional.

Todos los grupos y personas deben recibir protección específica.

20. La investigación médica en un grupo vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades o prioridades de salud de este grupo y la investigación no puede realizarse en un grupo no vulnerable. Además, este grupo podrá beneficiarse de los conocimientos, prácticas o intervenciones derivadas de la investigación.

### **Requisitos científicos y protocolos de investigación**

21. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

22. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación.

El protocolo debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y la información sobre las estipulaciones para tratar o



compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación.

En los ensayos clínicos, el protocolo también debe describir los arreglos apropiados para las estipulaciones después del ensayo.

### **Comités de ética de investigación**

23. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y debe estar debidamente calificado. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración.

El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ninguna enmienda en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité. Después que termine el estudio, los investigadores deben presentar un informe final al comité con un resumen de los resultados y conclusiones del estudio.

### **Privacidad y confidencialidad**

24. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

### **Consentimiento informado**

25. La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona capaz de dar su consentimiento informado debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

26. En la investigación médica en seres humanos capaces de dar su consentimiento informado, cada individuo potencial debe recibir información adecuada



acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsible e incomodidades derivadas del experimento, estipulaciones post estudio y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información.

Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

Todas las personas que participan en la investigación médica deben tener la opción de ser informadas sobre los resultados generales del estudio.

27. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

28. Cuando el individuo potencial sea incapaz de dar su consentimiento informado, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud del grupo representado por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas capaces de dar su consentimiento informado y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

29. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incapaz de dar su consentimiento informado es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

30. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es



una característica necesaria del grupo investigado. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe afectar de manera adversa la relación médico-paciente.

32. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares, el médico debe pedir el consentimiento informado para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

### **Uso del placebo**

33. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en las siguientes circunstancias:

Cuando no existe una intervención probada, el uso de un placebo, o ninguna intervención, es aceptable o

Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de cualquiera intervención menos eficaz que la mejor probada, el uso de un placebo o ninguna intervención es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención.

y los pacientes que reciben cualquiera intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales, efectos adversos graves o daño irreversible como consecuencia de no recibir la mejor



intervención probada.

Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

### **Estipulaciones post ensayo**

34. Antes del ensayo clínico, los auspiciadores, investigadores y los gobiernos de los países anfitriones deben prever el acceso post ensayo a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo. Esta información también se debe proporcionar a los participantes durante el proceso del consentimiento informado.

### **Inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados**

35. Todo estudio de investigación con seres humanos debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

36. Los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación y difusión de los resultados de su investigación. Los investigadores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Todas las partes deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

### **Intervenciones no probadas en la práctica clínica**

37. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas no existen u otras intervenciones conocidas han resultado ineficaces, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Tales intervenciones deben ser investigadas posteriormente a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición



“Beneficios de soluciones a base de ácido hipocloroso, buffers de fosfatos y óxido dialil disulfuro modificado en pacientes con periodontitis crónica”

---

del público.

- © World Medical Association, Inc. - All Rights reserved.
- © Asociación médica mundial - Todos los derechos reservados.
- © L'Association Médicale Mondiale - Tous droits réservés.