



UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA
TRABAJO DE INVESTIGACION PARA TESIS FINAL

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

Tema:

**“DETERMINAR LA PRESENCIA DE *CANDIDA SPP* EN FLUIDO
GINGIVAL DE PACIENTES TRANSPLANTADOS RENALES
INMUNOSUPRIMIDOS”**

Tesina para la obtención de título Especialista en Periodoncia

DIRECTORA: DRA. MARÍA ISABEL BRUSCA

DOCENTE TUTOR: DRA. BRUSCA MARIA ISABEL
DRA. JEWUCHOWICZ VIRGINIA

AUTOR: OD FERREL, EDUARDO, R.

2022

INDICE

1	RESUMEN	4
1.1	ABSTRACT	5
2	AGRADECIMIENTOS.....	6
3	INTRODUCCIÓN	7
4	MARCO TEÓRICO	8
4.1	EL TRASPLANTE RENAL	8
4.2	HISTORIA DEL TRASPLANTE RENAL.....	9
4.3	INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE	13
4.4	INMUNOSUPRESIÓN EN EL TRASPLANTE RENAL	14
	INMUNOSUPRESIÓN PRIMARIA O DE BASE:	14
	TRATAMIENTO DEL RECHAZO AGUDO:.....	14
5	TACROLIMUS	15
5.1	MECANISMO DE ACCIÓN	16
5.2	FARMACOCINÉTICA	17
5.3	SEGURIDAD PRECLÍNICA	21
5.4	EFFECTOS ADVERSOS.....	21
5.5	LOS EFFECTOS ADVERSOS CON MAYOR SIGNIFICACIÓN CLÍNICA	23
6	MANIFESTACIONES ORALES DE LA INMUNOSUPRESIÓN	24
6.1	ENFERMEDAD PERIODONTAL	24
7	CANDIDA SPP.....	25
8	OBJETIVOS GENERALES	28
9	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
10	PROBLEMA	28
11	HIPÓTESIS	28
12	MATERIALES Y MÉTODOS.....	29
12.1	MUESTRA.....	31
12.2	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	31
12.3	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	31
13	RESULTADOS:	32
14	DISCUSIÓN	41
15	CONCLUSION	45
16	ANEXO	46
17	CONSENTIMIENTO INFORMADO	48

17.1	A. Propósito y Antecedentes	48
17.2	B. Procedimientos que se le aplicarán y condiciones para colaborar	48
17.3	Recolección de la muestra:.....	48
17.4	C. Riesgos y molestias	48
17.5	D. Confidencialidad.....	49
17.6	E. Beneficios.....	49
17.7	F. Consideraciones financieras.....	49
18	BIBLIOGRAFÍA	53

1 RESUMEN

El objetivo de este trabajo de investigación es determinar la presencia de *Cándida spp* en el fluido cervical de pacientes adultos trasplantados renales medicados con inmunosupresores entre los que se encuentran TACROLIMUS (FK506) y MICOFENOLATO. Atendidos en el servicio de odontología del HOSPITAL GENERAL DE AGUDOS DR. COSME ARGERICH.

Este estudio conto con la examinación de 30 personas de ambos sexos rango etario de 18-65 anos donde se tomo muestras del fluido crevicular con cureta de periodoncia (gracey) en dientes de RAMFJORD estas muestras se las coloco en tubos N1 de EPPENDORF en solución fisiológica para examinarlo microbiológicamente, también se recolectaron muestras de cavidad oral con hisopo estéril se los coloco en tubo N2 con solución acuosa para descartar *cándida spp* y determinar la relación con la presencia de *cándida albicans* en el fluido crevicular.

Palabras clave: *cándida spp* - Inmunosupresores- Tacrolimus - Micofenolato- Trasplante Renal - Ramfjord

1.1 ABSTRACT

The objective of this research work is to determine the presence of *Candida* spp in the crevicular fluid of adult kidney transplant patients treated with immunosuppressants, including TACROLIMUS (FK506) and MYCOPHENOLATE. Attended in the dental service of the HOSPITAL GENERAL DE AGUDOS DR. COSME ARGERICH.

This study included the examination of 18 people of both sexes, age range 18-65 years, where samples of crevicular fluid were taken with a periodontal curette (gracey) in RAMFJORD teeth. These samples were placed in EPPENDORF N1 tubes in physiological solution. To examine it microbiologically, samples from the oral cavity were also collected with a sterile swab and placed in a N2 tube with aqueous solution to rule out *Candida* spp and determine the relationship with the presence of *Candida* spp in the crevicular fluid.

Key words: *Candida albicans- Immunosuppressants- Tacrolimus - Mycophenolate- Renal Transplant – Ramfjord*

2 AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todas las personas que estuvieron a mi lado en este proceso de formación, apoyándome ayudándome y dando las palabras de aliento

También agradecer de manera infinita e incondicional a mi familia por estar siempre a mi lado apoyando dando fuerzas a cada objetivo que me planteo.

A la Dra. María Isabel Brusca por formar parte de este equipo de docentes que llevan adelante la carrera de posgrado por acompañarnos y siempre enseñar con el ejemplo de ser una excelente persona y profesional.

3 INTRODUCCIÓN

Hablar de trasplante en términos científicos obliga a situarse en los primeros años del siglo XX y, más concretamente, en los años cincuenta; desde este momento han sido considerados una opción de tratamiento, ya que el trasplante es, desde esas fechas, el relato de una aventura apasionante y su desarrollo y materialización uno de los mayores avances conseguidos este siglo en el campo de la Medicina.

El trasplante es una actividad multidisciplinar que involucra a un gran número de profesionales sanitarios y no sanitarios en cada proceso de donación e inserción de órganos, pero lo fundamental es que se apoya y exige un principio de solidaridad; de nada sirven técnicas, instalaciones, equipos, coordinación y esfuerzos, si la decisión de una persona o de sus descendientes no facilita, de modo altruista y desprendido, el órgano o los órganos que otro ser humano necesita.

Los avances conseguidos en los trasplantes han proporcionado una mayor supervivencia y una mejora en la calidad de vida de los pacientes que los reciben. Así, los pacientes con insuficiencia renal disponen actualmente de una opción de tratamiento sustitutivo que les puede deparar una espectacular mejora en su calidad de vida. Esto repercute en la odontología, puesto que este tipo de pacientes pueden verse en la consulta odontológica demandando tratamientos con una mayor frecuencia. Por ello, es importante conocer las lesiones orales que suelen aparecer en este tipo de pacientes, la mayoría producidas por el tratamiento inmunosupresor, y también las consideraciones que debemos tener a la hora de tratarlos en el consultorio odontológico.

Las complicaciones infecciosas en los pacientes trasplantados generan en muchos casos morbilidad, tienen una letalidad atribuible, prolongan hospitalizaciones y, en algunos casos, se asocian con la pérdida del injerto o favorecen nuevas infecciones. Entre los factores que determinan la aparición de estas se encuentra la intensidad de la inmunodeficiencia, de manera que la frecuencia y gravedad de este tipo de complicaciones será paralela al grado de la inmunosupresión

Los inmuno supresores como el tacrolimus y micofenolato son suministrados de manera permanente y actúan a nivel sistémico produciendo una disminución en el sistema inmunitario y esto favorece en muchos casos a la aparición de agentes patógenos que colonizan la cavidad oral, entre ellos la candida albicans que pueden afectar distintas áreas en ellas el surco gingival

Diversas comunidades microbianas se desarrollan a nivel subgingival, adheridas a las superficies radiculares de los dientes y nutricionalmente, dependen del líquido cervical gingival, un exudado similar al suero que fluye positivamente hacia el surco desde los tejidos gingivales adyacentes y, en menor medida, de los nutrientes salivales o dietéticos. Estas comunidades microbianas subgingivales están compuestas por bacterias, arqueas, hongos y virus. *Cándida spp* (*C. albicans*) es la levadura comensal y patológica más encontrada en la cavidad bucal. Se ha informado que la prevalencia de *C. albicans* en la cavidad oral es del 30-45 % en adultos sanos y se considera que el dorso de la lengua es el hábitat oral principal de *C. albicans*, mientras que otros sitios pueden estar colonizados de forma secundaria. Dichos sitios incluyen la mucosa, los tejidos gingivales, la dentina y las bolsas periodontales. Clínicamente se han encontrado comunidades bacterianas de *C. albicans* en otros nichos bucales, incluidos las bolsas periodontales y los conductos endodónticos. Se ha evidenciado que la presencia de *Cándida spp.* en áreas subgingivales (incluso cuando no se encuentran en la lengua) indican que las biopelículas subgingivales podrían ser un reservorio potencial de estos microorganismos.

4 MARCO TEÓRICO

4.1 EL TRASPLANTE RENAL

Hablar de trasplante en términos científicos obliga a situarse en los primeros años del siglo XX y, más concretamente, en los años cincuenta; desde este momento han sido considerados una opción de tratamiento, ya que el trasplante es, desde esas fechas, el relato de una aventura apasionante y su desarrollo y materialización uno de los mayores avances conseguidos este siglo en el campo de la Medicina.¹

El trasplante es una actividad multidisciplinar que involucra a un gran número de profesionales sanitarios y no sanitarios en cada proceso de donación e inserción de órganos, pero lo fundamental es que se apoya y exige un principio de solidaridad; de nada sirven técnicas, instalaciones, equipos, coordinación y esfuerzos, si la decisión de una persona o de sus descendientes no facilita, de modo altruista y desprendido, el órgano o los órganos que otro ser humano necesita.

Los avances conseguidos en los trasplantes han proporcionado una mayor supervivencia y una mejora en la calidad de vida de los pacientes que los reciben. Así, los pacientes con insuficiencia renal disponen actualmente de una opción de tratamiento sustitutivo que les puede deparar una espectacular mejora en su calidad de vida. Esto

repercute en la odontología, puesto que este tipo de pacientes pueden verse en la consulta odontológica demandando tratamientos con una mayor frecuencia. Por ello, es importante conocer las lesiones orales que suelen aparecer en este tipo de pacientes, la mayoría producidas por el tratamiento inmunosupresor, y también las consideraciones que debemos tener a la hora de tratarlos en el consultorio odontológico.²

4.2 HISTORIA DEL TRASPLANTE RENAL

Garantizar o mejorar la calidad de vida de un ser humano gracias a la sustitución de uno de sus órganos destruidos por otro sano, extraído de otro individuo muerto o vivo, representa según Küss, la epopeya más apasionante de la ciencia médica de nuestro siglo. Ya en las civilizaciones más antiguas, como la egipcia y la grecolatina, la mitología muestra cómo el hombre imaginaba modificaciones de la morfología, la estructura y el comportamiento de su cuerpo.

A las religiones grecorromanas siguió la era cristiana; los mitos y las leyendas darán paso a los milagros que se nutrirán de la imaginación, pero de una imaginación racional. El milagro más célebre, en este aspecto, fue el milagro de San Cosme y San Damián, relatado por el arzobispo de Génova, Jacques de Vorágine, en el Siglo XIII. Félix, Papa, el octavo después de San Gregorio, erigió una bella iglesia en Roma en honor a San Cosme y San Damián. En esta iglesia existía un hombre que servía a los santos mártires, al que un cáncer había devorado la pierna. Lo que ocurrió fue que mientras este hombre dormía aparecieron San Cosme y San Damián y le cambiaron su pierna dañada por la de un etíope recién sepultado. En el mundo de la medicina, les valió a San Cosme y San Damián, médicos de oficio, el ser designados patronos de los médicos y de los cirujanos y el estar siempre presentes en el frontón de numerosas facultades de Medicina.

En el Siglo XVIII comienzan a realizarse los primeros injertos en animales. Duhamel du Monceau, naturalista y fisiólogo, realizó con éxito en 1749 un injerto de espolones extraídos de pollos jóvenes en la cresta del mismo y de otro animal. John Hunter, padre de la "cirugía británica científica" realizó en 1767 experimentos en los que implantó dientes en la cresta de los gallos. Posteriormente implantó con éxito dientes extraídos de un cadáver a un hombre vivo.

Durante el siglo XIX, se demostró a nivel celular que los glóbulos rojos siguen viviendo en un plasma extraño. A escala tisular, se observó que el frío favorecía la conservación del órgano al disminuir su metabolismo. A nivel biológico se observaron dos factores que favorecían el éxito de trasplante, uno de ellos fue el grado de parentesco entre

donante y receptor y el otro fue cómo la edad muy temprana del donante favorecía los resultados del éxito. La “inmunología del trasplante” había comenzado.

En los umbrales del siglo XX, se habían reunido ya muchas condiciones para que el trasplante tisular se ampliara al trasplante de órganos, con la esperanza de sustituir un órgano enfermo para garantizar la vida del individuo. El trasplante de riñón será el primero en realizarse con éxito.

La cirugía vascular fue fundamental en el “arranque” del trasplante, al mismo nivel que la inmunología. La “Escuela Lionesa”, dirigida por Mathie Jaboulay y Alexis Carrel iba a tener un papel pionero en la cirugía vascular describiendo las técnicas de anastomosis vasculares que se utilizarían posteriormente en los trasplantes.²⁻³

Prácticamente todas las vísceras serán trasplantadas en el animal, pero el riñón será seleccionado como modelo debido a varias razones: su dualidad permitía la extracción de un riñón, siendo suficiente para la vida el riñón restante; el calibre importante de sus vasos, propicio a las anastomosis vasculares y la vía excretora, el uréter, permitía apreciar la función del riñón por la emisión y el análisis de la orina.

Los primeros trasplantes renales en animales fueron realizados por Emerich Ullmann y Alexis Carrel en 1902; en los dos casos se colocaron injertos renales en el cuello de dos perros. Alexis Carrel conseguirá en 1908 realizar un autotrasplante renal que marcará un hito en esta época, que iba a garantizar al animal, una perra, por primera vez, una supervivencia de varios años.

Es a Mathie Jaboulay a quien corresponde el mérito de haber intentado la aplicación de un injerto renal en el hombre. En 1906 injerta el riñón de un cerdo en el codo de una mujer con síndrome nefrótico. El injerto tuvo que extraerse al tercer día por falta de función y al realizar el examen histológico se observaron coágulos en los vasos. Posteriormente, Jaboulay lo intentaría de nuevo injertando el riñón de una cabra a una mujer con un nuevo fracaso. Urgen y Schonstadt realizaron también trasplantes utilizando riñones de monos, en los dos casos los injertos no funcionaron.

De los trasplantes realizados hasta esta fecha se dedujo que se podía implantar y Revascularizar un órgano con las anastomosis vasculares y que un riñón privado de sus nervios (cortados al realizar la extracción del riñón) seguía funcionando. También el estudio de la evolución del injerto puso de manifiesto diferencias en el grado de tolerancia según el origen del injerto: varios años en el caso del autotrasplante, días o meses en el caso del homotrasplante y nula o varias horas para el heterotrasplante.

J. B Murphy en el Rockefeller Centre 1912-1914 fue el científico que aportó el mayor número de argumentos a favor de la “Inmunología del trasplante” y persuadió de que “los esfuerzos de investigación debían dirigirse a los métodos biológicos que interferían con las reacciones del organismo frente al tejido extraño”.

El primer trasplante renal entre humanos se realizó en 1933 en Kherson por Voronoy. Se utilizó el riñón de cadáver humano para tratar a una mujer de 26 años ingresada por coma urémico debido a una ingestión de sublimado de mercurio. Al realizar el trasplante se conocía la incompatibilidad eritrocitaria entre el donante y el receptor, y la paciente falleció a los cuatro días del trasplante. Posteriormente se realizaron trasplantes entre humanos en 1947 por Brigham en Boston y en 1950 por Lawler en Chicago, este último trasplante fue el primer caso de un trasplante abdominal humano con restablecimiento de los circuitos vasculares y urinarios naturales que acabará fracasando como los anteriores.

En 1951, en París, Dubost y Oeconomos y el grupo de Servelle y Rougelle realizan dos homotrasplantes que fracasan. Küss realiza ese mismo mes el primer trasplante de “donante vivo” con un riñón disponible extraído por motivos terapéuticos que tampoco funcionó. Se realizan, ese mismo año, nuevos intentos en Europa, Estados Unidos y Canadá sin éxito.

Tras el fracaso en 1952 de un trasplante de una madre a su hijo realizado por Vaysse y Oeconomos en París y los resultados de los injertos de piel se llega a la conclusión de que “sólo podían ser seleccionados, como terreno racional para una sustitución de riñón, los gemelos univitelinos al ser de la misma constitución genética”. El resultado no se hará esperar y en 1954 se lleva a cabo el primer trasplante renal exitoso entre dos gemelos univitelinos. El trasplante fue realizado por el equipo de Moore, Murray, Merrill y Harrison de Boston tras realizar muchas investigaciones (grupos sanguíneos, injertos de piel cruzados con verificaciones histológicas...) para verificar la viabilidad del caso. A partir de los primeros años de la década de los sesenta comienza a plantearse por los investigadores que, puesto que la compatibilidad total o parcial del injerto con el receptor era lo que determinaba el éxito del trasplante, una posible solución para evitar el rechazo, aparte de la histocompatibilidad, podría ser inhibir la reacción natural de defensa del organismo contra el tejido extraño, es decir la inmunosupresión. A partir de este momento los ensayos van a ir encaminados al conocimiento y definición de los mecanismos que están involucrados en el rechazo, que han ayudado al estudio de la inmunología.

En 1959, en Boston primero, por el equipo de Murray, Merrill y Harrison, y en el Hospital Necker de París después, por el equipo de Jean Hamburger tienen lugar los dos primeros éxitos de trasplante renal entre gemelos bicigóticos previa inmunosupresión. A los receptores se les irradió previamente con dosis sub letales y posteriormente se les administraron corticoides. Ambos pacientes vivieron más de 20 años. Posteriormente en 1960 se consiguen realizar con éxito trasplantes renales en

ausencia de gemelaridad, se utilizó también en estos casos irradiación total pre trasplante y corticoides.

En 1954, a la vez que se inicia la irradiación, comienza la experimentación animal con fármacos inmunosupresores. Se prueban muchos fármacos como el Metotrexate, la Ciclofosfamida, los corticoides, la Actinomicina, la Azaserina, pero sobre todo las tiopurinas. En 1960, R. Calne comienza sus investigaciones utilizando Azatioprina en trasplantes renales entre animales. En 1962 se realiza el primer trasplante exitoso entre humanos sin realizar irradiación y mantenido con corticoides y Azatioprina. Los resultados positivos de R. Calne hacen que la irradiación sea abandonada.

A partir de 1962 surge el avance técnico de la hemodiálisis, creándose centros de depuración crónica. A su vez, se estudia la posibilidad de constituir “grandes grupos de potenciales receptores”, porque “cuanto mayor sea el pool más fácil será encontrar un receptor compatible y prepararlo para la operación en un plazo muy corto de tiempo”.

El trasplante renal tenía su realización programada y se convertirá en una realidad a partir de 1966. Entre 1964 y 1968 se afianza el término de muerte cerebral o “coma sobrepasado”, que tuvo un papel capital en el trasplante de órganos. La posibilidad de extracción “a corazón latiente” va a revolucionar el trasplante renal y a permitir en poco tiempo el de otros órganos. Pronto se demostrará que un órgano extraído de un cadáver puede igualar en calidad al de un donante vivo. Este avance será decisivo, pero no ocurrió sin problemas desde el punto de vista legal.³⁻⁴

En 1967 se comienzan a usar las globulinas anti linfocitarias y los congresos realizados tratan el importante papel del tipaje del HLA (Antígenos leucocitarios humanos), relacionando una mejor evolución clínica con una buena correlación del tipaje HLA.

La aparición en 1976 de la Ciclosporina A (CsA) marca el hito, quizá más importante, en la historia del trasplante. El nuevo fármaco demuestra ser el agente inmunosupresor más importante y menos tóxico descubierto hasta la fecha. Jean Francis Borel del Laboratorio Sandoz y Roy Calne de Cambridge lo ensayan y lo introducen en clínica en 1979. Sus efectos secundarios serán obviados a partir de 1982 siendo adoptado a nivel mundial desde entonces en los protocolos de trasplantes asociados o no a los fármacos ya conocidos, con respuestas espectaculares de supervivencia del injerto.⁵

Posteriormente, se han descubierto nuevos inmunosupresores como el Tacrolimus (TCR), el Micofenolato Mofetil, el Sirolimus y el Everolimus, actualmente utilizados en el trasplante renal.

4.3 INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE

Hoy en día se acepta que el sistema inmune está compuesto por dos subsistemas: uno innato y otro adaptativo.

El sistema innato da lugar a una respuesta inespecífica, actúa de forma inmediata y se basa en el reconocimiento de características comunes a muchos agentes patógenos, discriminando estas estructuras de las propias, aunque no proporciona una inmunidad de forma duradera. Los componentes fundamentales de la inmunidad innata son las células fagocíticas (como los neutrófilos y el sistema monocito-macrófago) y las proteínas que forman parte del sistema del complemento. La activación del sistema innato genera una respuesta inflamatoria con aumento del flujo sanguíneo local, activación de células endoteliales, aumento de permeabilidad vascular, activación de la coagulación y liberación de mediadores que contribuyen a eliminar los agentes patógenos.

Cuando los patógenos sobrepasan esta primera línea de defensa se desencadena una respuesta inmunitaria adaptativa, que se refiere a la respuesta frente a antígenos específicos, genera células efectoras antígeno-específicas contra el agente agresor y células memoria que prevendrán sucesivos ataques del mismo agente.

Los linfocitos T son absolutamente esenciales en la inmunidad adaptativa, ya que contribuyen tanto a la regulación de la respuesta humoral como de las respuestas mediadas por células.

En el trasplante de órganos se produce una respuesta inmunitaria muy específica frente a los antígenos expresados por las células trasplantadas extrañas.

La inducción de la respuesta adaptativa se inicia cuando el antígeno es captado por las células dendríticas inmaduras que residen en la mayoría de los tejidos. Estas células posteriormente migran a través de la linfa a los órganos linfáticos periféricos, donde se activan transformándose en células dendríticas maduras y convirtiéndose en células presentadoras de antígenos (CPA). Posteriormente, sufren una serie de cambios que las capacitan para activar los linfocitos (denominados linfocitos vírgenes) que se encuentran en los ganglios linfáticos. Cuando se produce la interacción de un antígeno con un linfocito tiene lugar la activación, de manera que las células efectoras diferenciadas a partir de ese linfocito activado poseen receptores con una especificidad idéntica a las de los linfocitos de los que derivan.⁶

4.4 INMUNOSUPRESIÓN EN EL TRASPLANTE RENAL

La utilización de fármacos inmunosupresores tiene como finalidad prevenir o controlar la respuesta inmunológica del receptor contra el órgano trasplantado, para conseguir la máxima supervivencia del injerto y del paciente, con la mejor calidad de vida. El inmunosupresor ideal debería de ser específico frente al antígeno o antígenos del donante involucrados en la respuesta alogénica, respetando la integridad del resto del sistema inmunológico y carecer de toxicidad frente a los otros tejidos y órganos. Este objetivo está todavía lejos de alcanzarse, aunque en la última década se han producido enormes avances en el campo de la inmunosupresión.⁶⁻⁷

Los fármacos inmunosupresores pueden ser utilizados con dos indicaciones distintas:

INMUNOSUPRESIÓN PRIMARIA O DE BASE:

Tratamiento inmunosupresor dirigido a prevenir el rechazo agudo o crónico. El tratamiento administrado durante las primeras semanas pos trasplante se denomina *terapia de inducción*, y tiene como objetivo principal la prevención de los episodios de rechazo agudo, frecuentes en este periodo. La terapia inmunosupresora administrada de manera crónica durante toda la vida del trasplante y dirigida a prevenir el rechazo agudo tardío y el rechazo crónico se denomina *terapia de mantenimiento*.

TRATAMIENTO DEL RECHAZO AGUDO: Inmunosupresión potente, de corta duración, y dirigida a bloquear completamente la respuesta inmunológica del receptor durante un breve periodo de tiempo para frenar la lesión inmunológica del órgano trasplantado. El tratamiento inmunosupresor se debe adaptar de manera dinámica a las características del paciente y a la evolución del trasplante renal, intentado conseguir un adecuado equilibrio entre el efecto inmunosupresor y mantener una respuesta inmunológica suficiente para proteger al receptor de las infecciones.

Los fármacos inmunosupresores se pueden clasificar según diversos criterios. Nosotros los clasificaremos de acuerdo con el momento de la activación de los linfocitos T en el que actúan:

AGENTES CONTRA LA SEÑAL 1:

a) *Anticuerpos policlonales*, se han utilizado esencialmente en la inmunosupresión de inducción y los principales son ATGAM y Timoglobulina.

b) *Anticuerpos monoclonales frente a CD3*, el principal es el OKT3 que se une al

CD3 y provoca una alteración del receptor de la célula T (TCR).

c) *Anticalcineurínicos*: Ciclosporina A y Tacrolimus.

AGENTES CONTRA LA SEÑAL 2:

Aunque todavía no existen fármacos comercializados, algunos anticuerpos como CTLA-4-Ig y Anti-CD154 son capaces de bloquear las moléculas coestimuladoras de la señal 2.

AGENTES CONTRA LA SEÑAL 3:

a) *Anticuerpos frente al receptor de la IL-2*: Pretenden inhibir la actuación de la IL-2 en la activación del linfocito T mediante unión a su receptor actuando como inmunosupresión de inducción. Los principales son:

- a) Anticuerpos murinos: Inolimomab (BT-653) Anticuerpos humanizados y quiméricos: Basiliximab y Daclizumab.
- b) *Inhibidores del mTOR* (mammalian target of rapamycin) que bloquea la acción de la IL-2 y otros factores de crecimiento; inhibe así señales entre receptores de citoquinas y el ciclo celular. Dentro de este grupo se encuentra el Sirolimus y el Everolimus.

C) *Agentes antiproliferativos*: Azatioprina y Micofenolato mofetil. La inmunosupresión de inducción está basada esencialmente en combinaciones de fármacos entre las que se incluyen anticuerpos, corticoides, antiproliferativos e inhibidores de la calcineurina. Por otro lado, los principales agentes inmunosupresores que se utilizan en la fase de mantenimiento son combinaciones de varios de los siguientes fármacos:

Corticoides, Azatioprina, Micofenolato, Ciclosporina, Tacrolimus y Sirolimus. A continuación, estudiaremos en profundidad el fármaco inmunosupresor tacrolimus.

5 TACROLIMUS

Tacrolimus es un inmunosupresor que se utiliza con éxito para reducir la incidencia del rechazo agudo y crónico en pacientes con trasplante hepático o renal. Se trata de un macrólido lactona consistente en una hemiacetona alfa, beta dicetoamida incorporada en un anillo de 23 elementos.⁸

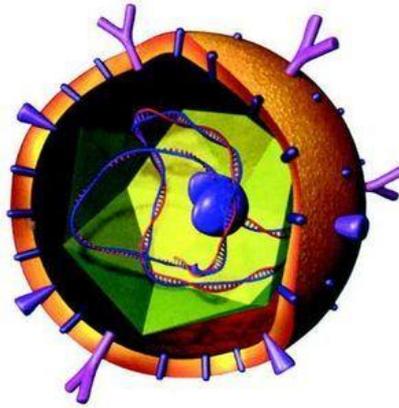
5.1 MECANISMO DE ACCIÓN

Tacrolimus actúa principalmente inhibiendo la activación de las células T. La amplia gama de funciones afectadas indica que actúa sobre todo en etapas tempranas de la respuesta inmune y sugiere que afecta vías que son críticas para establecer el programa genético que dirige los eventos posteriores en la proliferación y activación de los linfocitos T.

Tacrolimus comparte con la ciclosporina este importante mecanismo de acción que es la inhibición de las células T dependiente de IL-2, actuando en una fase temprana del proceso de activación de los linfocitos T. Tacrolimus también inhibe la activación de las células B, en parte a través de su efecto sobre las células T y también directamente bloqueando la transcripción del gen TNF-alfa por el anticuerpo anti-Ig. Tacrolimus actúa en la última fase de la activación de las células B e inhibe su proliferación de forma importante incluso si se administra 24 horas después del estímulo activador.⁸⁻⁹

Al igual que la ciclosporina, tacrolimus actúa como profármaco, pues sólo se activa cuando se une a receptores intracelulares endógenos o a proteínas de unión intracelulares conocidas por el nombre de inmunofilinas.

El compuesto activo desde el punto de vista biológico es el complejo fármaco-inmunofilina. La principal proteína de unión a tacrolimus es la FKBP, una rotamasa que en su unión con tacrolimus interfiere con las vías intracelulares dependientes de calcio que intervienen en la transducción de señales, un proceso fundamental en la activación de linfocitos T. El blanco biológico común de los complejos es la calcineurina, una fosfatasa que depende del calcio y calmodulina.



Tacrolimus bloquea los pasos intermedios que relacionan los procesos iniciales asociados a la membrana con la expresión genética. Esta actividad es selectiva para un subgrupo de vías de transducción de señales calciodependientes, predominantes en la cascada mediada por receptores de células T y que llevan a la producción de linfocinas, lo que explicaría su acción preferencial sobre el sistema inmune.⁸⁻⁹⁻¹⁰

5.2 FARMACOCINÉTICA

Tacrolimus es una molécula hidrofóbica, por lo que su solubilidad en soluciones acuosas es baja, como también lo es su absorción en el tracto intestinal. Se ha estudiado una fórmula para mejorar su absorción, consistente en una dispersión sólida en hidroxipropil metilcelulosa para ser utilizada en clínica.

Tras su administración oral, tacrolimus se absorbe rápidamente en algunos pacientes, alcanzando las concentraciones máximas en plasma en 30 minutos, mientras que en otros pacientes el compuesto tarda más tiempo en ser absorbido. El equilibrio de las concentraciones de tacrolimus tras la administración oral se alcanzó en un plazo de 3 días en la mayoría de los pacientes, aunque el intervalo es bastante amplio.

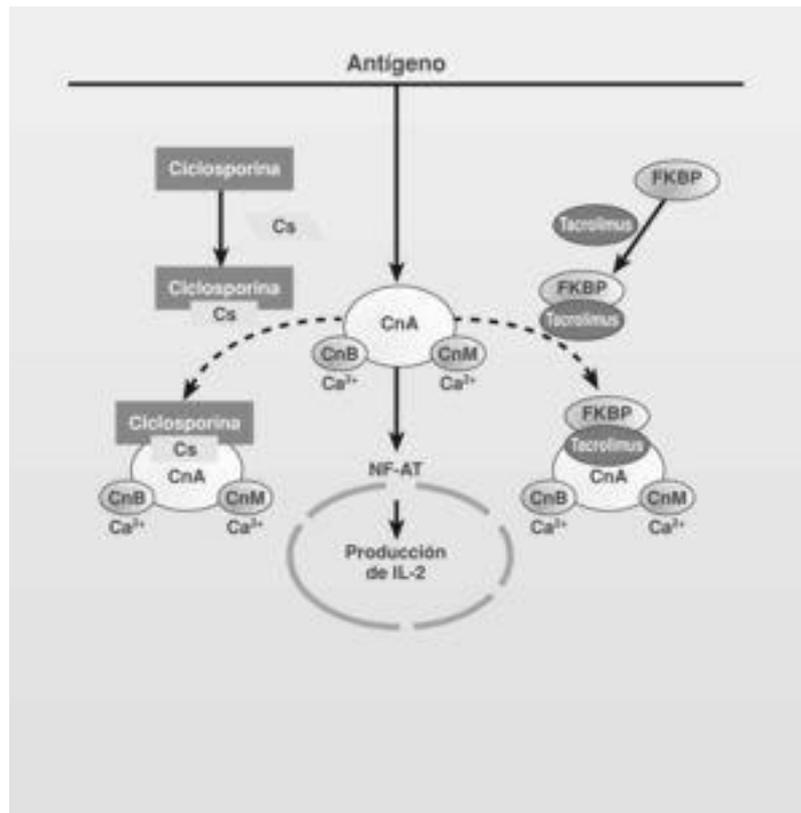
La biodisponibilidad oral media del fármaco fue del 21% aproximadamente en pacientes con trasplante hepático o renal. La bilis no influye en la absorción de tacrolimus, al contrario que en la de la ciclosporina. Esta circunstancia favorece la administración oral

en el período postoperatorio inmediato y que los pacientes puedan pasar a la administración oral más rápidamente.

La ingesta de alimentos afecta la absorción de tacrolimus: la velocidad y el grado de absorción se reducen tras una comida con un contenido moderado de grasas. La media de las concentraciones máximas de tacrolimus en sangre en pacientes en ayunas es el doble que la de pacientes que han ingerido alimentos. La $C_{m\acute{a}x}$ se alcanza en 1 hora en pacientes en ayunas y en 3 horas en pacientes que han comido. Por todo ello, las cápsulas de tacrolimus deben tomarse con el estómago vacío, al menos 1 hora antes o 2-3 horas después de las comidas, para conseguir así la máxima absorción.

Tacrolimus es muy lipofílico y se distribuye ampliamente en los tejidos. En el plasma, se une principalmente a las proteínas plasmáticas, en particular a la albúmina y a la glicoproteína ácida alfa-1. La unión de tacrolimus a las proteínas plasmáticas supera el 98%.

Se metaboliza principalmente en el hígado, y la excreción del compuesto no metabolizado en la bilis, orina y heces es inferior a un 1% tras la administración oral. El metabolismo se realiza mediante el sistema enzimático del citocromo P450 3A, y la desmetilación y la hidroxilación constituyen las vías principales. En pacientes receptores de trasplantes hepáticos, los metabolitos metilados y bidesmetilados se encontraron principalmente en la sangre y la orina, mientras que los metabolitos hidroxilados fueron más abundantes en la bilis.



Tras su administración oral, tacrolimus se absorbe rápidamente en algunos pacientes, alcanzando las concentraciones máximas en plasma en 30 minutos

El aclaramiento total del organismo en personas sanas, según las concentraciones en sangre, fue de 2,43 l/hora. En pacientes con trasplante hepático fue de 4,05 l/hora y en pacientes con trasplante renal fue de 6,7 l/hora.

La vida media de eliminación basada en las concentraciones en sangre tuvo una media de 17,6 horas en pacientes sanos, 11,7 horas en pacientes con trasplante hepático y 15,6 horas en pacientes con trasplante renal.

No es necesario realizar ajustes de dosis, desde el punto de vista farmacológico, en pacientes con disfunción renal, debido al bajo nivel de aclaramiento renal de tacrolimus, pero sí es aconsejable tener precaución debido a los efectos adversos sobre la tasa de filtración glomerular.

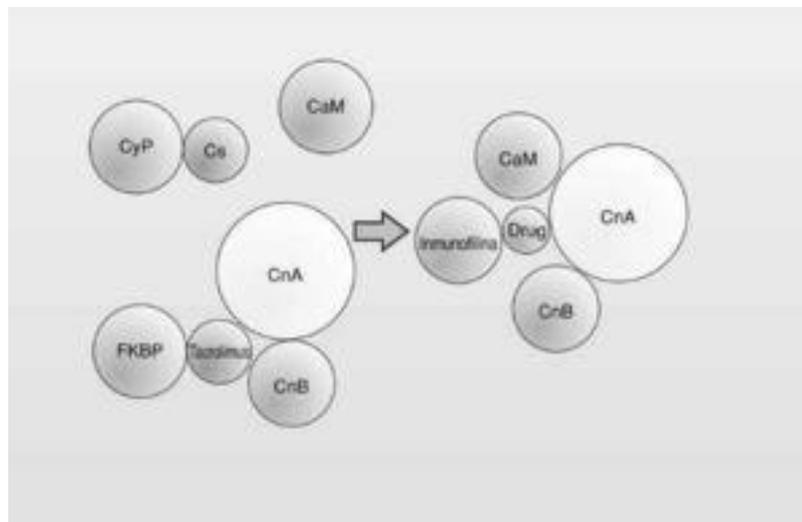
Ciertos factores, como los valores bajos de hematocrito y proteínas, que producen un aumento en la fracción libre del medicamento, o los aumentos del metabolismo

inducidos por el uso de corticosteroides, se consideran responsables de las elevadas tasas de aclaramiento observadas tras el trasplante.

La vida media de tacrolimus es larga y variable: en personas sanas es de 43 horas aproximadamente. En pacientes adultos y pediátricos con trasplante hepático es de 12,4 y 11,7 horas, respectivamente, en comparación con las 15,6 horas observadas en pacientes adultos con trasplante renal. El aumento en las tasas de aclaramiento contribuye a la menor vida media observada en los pacientes con trasplante.

Se han caracterizado hasta el momento 8 metabolitos en modelos *in vitro*, de los que sólo uno mostró una actividad inmunosupresora significativa.

Tras la administración oral e intravenosa de tacrolimus C14, la mayor parte del fármaco marcado radiactivamente se eliminó a través de las heces. El 2% de la radiactividad aproximadamente se eliminó en la orina. Un 1% del fármaco no metabolizado se detectó en la orina, lo que indica que la bilis es la principal vía de eliminación.



La incidencia, tipo y naturaleza de los efectos adversos observados en los pacientes tratados con tacrolimus son similares a los descritos en el tratamiento con ciclosporina

5.3 SEGURIDAD PRECLÍNICA

En numerosos estudios realizados *in vivo* e *in vitro* no se han encontrado indicios de potencial mutagénico. Tampoco se han observado signos de potencial carcinogénico directo, aunque la experiencia con otros inmunosupresores indica la posibilidad de aparición de tumores como los linfomas y los cánceres de piel, aunque muy raramente.

5.4 EFECTOS ADVERSOS

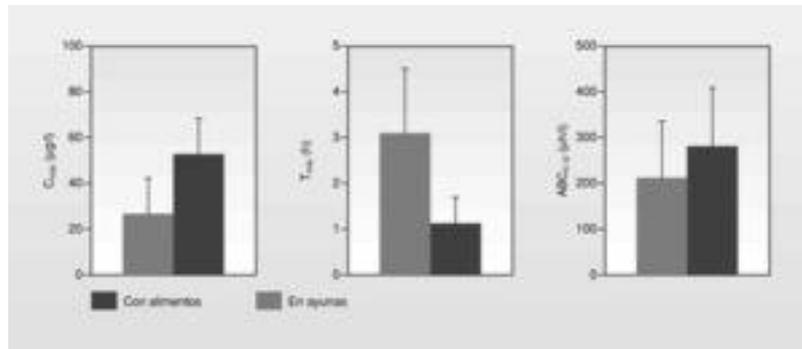
Los efectos adversos asociados con los inmunosupresores convencionales como la ciclosporina son bien conocidos. El principal efecto secundario es la nefrotoxicidad, que limita la dosis. Otros efectos adversos importantes en los pacientes trasplantados son los siguientes: complicaciones neurológicas, trastornos del metabolismo de la glucosa, trastornos gastrointestinales, hipertensión y susceptibilidad a la proliferación. En estos pacientes son frecuentes el hirsutismo, la hiperplasia de las encías y la ginecomastia, que no son efectos graves pero sí desagradables para el paciente.

Cuando se presentan efectos adversos se reduce la dosis de inmunosupresor y se administra un tratamiento adicional o medidas de apoyo hasta que se reducen dichos efectos. Las medidas incluyen el uso de hemodiálisis en caso de disfunción renal, administración de insulina si aparecen trastornos severos del metabolismo de la glucosa (diabetes mellitus) y tratamientos antihipertensivos.

Los pacientes sometidos a trasplantes hepáticos presentan una amplia gama y una elevada incidencia de efectos adversos que varían de leves a severos y de transitorios a irreversibles.

Ciclosporina y tacrolimus tienen un mecanismo de acción similar, por lo que cabría esperar un perfil similar de efectos secundarios. Los estudios clínicos han demostrado que la naturaleza, incidencia y severidad de los efectos adversos es, efectivamente, similar, pero la incidencia de algunos de estos efectos, como el hirsutismo, la hiperplasia gingival y la ginecomastia, es menor con el tratamiento con tacrolimus. Al comparar ambos medicamentos es importante tener en cuenta la posible influencia de otros

factores como la sepsis, las infecciones y los trastornos renales subyacentes, así como la administración de otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos.¹⁰



Una parte de las diferencias observada entre los grupos de ciclosporina y tacrolimus, en particular en los pacientes con trasplante hepático, puede explicarse por una tendencia excesiva a registrar todos los efectos adversos asociados con un nuevo medicamento. La ciclosporina se utiliza en clínica desde hace muchos años y existe una amplia experiencia relacionada con los diversos efectos adversos que pueden esperarse y a los métodos adecuados para controlarlos.

El perfil de efectos adversos es difícil de establecer debido a la presencia de enfermedades subyacentes, generalmente severas, y al uso de otros medicamentos. Los más frecuentes son los siguientes: hipertensión, estreñimiento, diarrea, náuseas, dolor abdominal, función renal anormal, temblor, cefaleas e insomnio.

Al igual que sucede con otros inmunosupresores potentes, las infecciones virales, bacterianas, micóticas o producidas por protozoarios suelen ser frecuentes. El curso de las infecciones preexistentes puede agravarse.

Por lo general, la incidencia, tipo y naturaleza de los efectos adversos observados en los pacientes tratados con tacrolimus son similares a los descritos en el tratamiento con ciclosporina, no observándose efectos que puedan ser atribuibles exclusivamente al uso de tacrolimus.

5.5 LOS EFECTOS ADVERSOS CON MAYOR SIGNIFICACIÓN CLÍNICA

(VER TABLA VI):

- ❖ Nefrotoxicidad, similar a la que presenta la CsA. De hecho, el mecanismo es el mismo y parece estar relacionado con la interacción con la calcineurina. Clínicamente se manifiesta por aumento de creatinina sérica (que revierte cuando se disminuye la dosis o se suspende el fármaco), hipertensión arterial e hiperkalemia. Generalmente puede prevenirse monitorizando estrechamente los niveles sanguíneos.
- ❖ Intolerancia hidrocarbonada, es más elevado que en pacientes tratados con CsA, dando lugar a hiperglucemia y diabetes mellitus.
- ❖ Alteraciones neurológicas: temblor, cefalea, mareo y cuadros neurológicos más severos (convulsiones, encefalopatía, disartria, psicosis, etc.).
- ❖ Al igual que otras drogas inmunosupresoras, los pacientes tratados con Tacrolimus tienen mayor susceptibilidad a infecciones y desarrollo de neoplasias.

EFFECTOS ADVERSOS TACROLIMUS
1. Nefrotoxicidad
2. Hiperglucemia
3. Infecciones
4. Alteraciones neurológicas
5. Desarrollo de neoplasias

Tabla VI. Efectos adversos del Tacrolimus

6 MANIFESTACIONES ORALES DE LA INMUNOSUPRESIÓN

6.1 ENFERMEDAD PERIODONTAL

La periodontitis es una enfermedad crónica, inflamatoria multifactorial, inducida por una disbiosis bacteriana. Se caracteriza por la destrucción progresiva de los tejidos de soporte del diente y conduce, en última instancia, a la pérdida dental.¹¹

Esta es considerada la sexta enfermedad crónica no transmisible más frecuente de la humanidad.¹²

afecta la calidad de vida de los pacientes que la padecen y representa un costo elevado para cualquier sistema sanitario.¹³

Una nueva clasificación de enfermedades y condiciones periodontales y periimplantarias fue desarrollada en 2017 en un workshop conjunto entre la Academia Americana de Periodoncia y la Federación Europea de Periodoncia.¹⁴

sus principales objetivos fueron tanto la obtención de un consenso de clasificación que importase los nuevos hallazgos en la fisiología de estas enfermedades, como la divulgación global de su aplicación por parte de la comunidad científica y los profesionales clínicos. Esta basada en un sistema multidimensional que propone clasificar la enfermedad de acuerdo con el estadio (I-IV) (teniendo en cuenta la severidad, extensión, complejidad y anticipo de tratamiento) y el grado (ABC) la tasa de progresión y factores de riesgo.

No cabe duda de que los tratamientos odontológicos se han convertido en prácticas interdisciplinarias para lograr los mejores resultados posibles. La periodoncia tiene un rol fundamental en la clínica de operatoria, en las rehabilitaciones protéticas, en los planeamientos quirúrgicos y en los objetivos de todo tratamiento ortodóncico.

El análisis periodontal debe ser considerado en la etapa de diagnóstico de cualquier especialidad como también debe formar parte de los objetivos finales de los mismos.

La interacción entre las diferentes especies de microorganismos en un mismo entorno es lo que se conoce como “comunidades microbianas”. En 1988, Whipps y col. acuñaron el término microbioma mientras que trabajaban en la ecología de los microorganismos de la rizosfera; describiéndolo como: “comunidad microbiana característica en un hábitat razonablemente bien definido que tiene propiedades fisicoquímicas distintas”.¹⁵⁻¹⁶

Estas comunidades microbianas no sólo varían entre los diferentes entornos, sino también son modificadas por el paso del tiempo. Desde una perspectiva global todos los individuos son considerados una comunidad, formados por individualidades variables y dinámicas. Cada especie posee un microbioma oral que le es propio, y este difiere de los demás microbiomas del resto del cuerpo. El microbioma bucal está compuesto por una población microbiana muy diversa de más de 700 especies.¹⁷⁻¹⁸

Estas comunidades microbianas crecen en una biopelícula protegida por una matriz extracelular, extendiéndose sobre las superficies duras y blandas. En la salud bucal, las biopelículas regulan el sistema inmunitario del huésped. Las bacterias, hongos comensales y su matriz polimérica e hidratada, constituyen así una de las principales líneas de defensa contra microorganismos patógenos.

Cuando existe alguna falla, se pueden dar las infecciones locales, como gingivitis, caries, infecciones endodónticas, periodontitis, candidiasis, mucositis o periimplantitis, también complicaciones como neumonía por aspiración o infecciones por transmisión sanguíneas, como endocarditis infecciosa o abscesos profundos. Los estudios apuntan a una asociación entre infecciones orales con su respuesta inflamatoria resultante y enfermedades sistémicas como artritis reumatoidea, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, accidente cerebrovascular y enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer. Por ello, investigaciones recientes han subrayado el rol de las sinergias o antagonismos microbianos entre reinos en biopelículas en salud y en enfermedades orales.

Ahora bien, si consideramos la complejidad de la etiopatogenia de la enfermedad periodontal, es lógico pensar que no es solo bacteriana. Por esto nos parece importante estudiar la participación de otros microorganismos.

7 CANDIDA SPP

Numerosos trabajos de investigación se dedicaron a evaluar y comparar la composición de la microbiota asociada a ellos. Los mismos han revelado miles de filotipos bacterianos y cerca de cien hongos que pueden colonizar la cavidad bucal. Así los hongos se incluyeron como comensales en el biofilm.

En el año 2010 se publicó el primer trabajo que determinó el componente fúngico de la microbiota bucal humana en condiciones de salud. El estudio concluyó que, en las

condiciones estudiadas, la cavidad bucal estaría colonizada por más de 70 géneros fúngicos, siendo el género *Candida* el más prevalente, aislándose en el 75% de los participantes. Este dato coincide con el consenso global, el cual establece que, en promedio, el 40-50% de la población saludable es portadora del género *Candida* en saliva, mucosa bucal y biofilm subgingival; existiendo condiciones locales y sistémicas que pueden transformar este nicho ecológico en un sitio favorable para el sobrecrecimiento de levaduras siendo *C. albicans* la especie más aislada.¹⁹⁻²¹

Este género, son levaduras comensales ubicuas que generalmente residen como parte de la microbiota habitual de la mucosa (cavidad oral, tracto gastrointestinal y vagina) de un individuo y pueden detectarse en hasta el 71% de la población sana (dependiendo de los métodos de recolección de muestras y la sitios corporales). Sin embargo, en los últimos diez años, algunos estudios han determinado un aumento en la frecuencia de recuperación de especies de *Candida no Candida albicans* (NCA).²²⁻²³

Candida albicans constituye menos del 1% de la microbiota endógena y accesoria de la cavidad bucal en estado de salud, siendo la lengua, las superficies mucosas y saliva los reservorios primarios de estos microorganismos. Pero no obstante también se encuentra en la biopelícula dental.²⁴⁻²⁷

La respuesta inmunológica del hospedero frente al desafío impuesto por los microorganismos de la biopelícula puede ser modulada tanto por factores locales como sistémicos. Entre los factores locales y/o sistémicos que se han asociado con este desplazamiento en la distribución bucal de especies de *Candida*, se han descrito la portación de dispositivos protésicos, la edad avanzada, diabéticos con pobre control metabólico, pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia y radioterapia entre otros.²⁸⁻³⁰

Las interacciones entre *Candida* y las bacterias bucales son críticas para su coexistencia, se han encontrado en biopelículas polimicrobianas asociadas con estomatitis de prótesis, mucositis oral, caries dental, enfermedades periodontales, periimplantitis e infección del conducto radicular.³¹

C. albicans posee características distintivas, como la capacidad de formar biofilm, la adherencia, factores de virulencia, el dimorfismo (capacidad de existir como levadura o como pseudofilamento) y el tigmotropismo. Sumado a esto, la transición morfológica de *C. albicans* en respuesta a las condiciones ambientales cambiantes, representa un medio por el cual la cepa se adapta a diferentes nichos biológicos. Además, cada

morfotipo tiene su propio perfil de virulencia y cada forma pleomórfica proporciona funciones críticas necesarias para la patogénesis.³²

Candida albicans es el hongo más frecuentemente encontrado en el microbioma oral en salud, que pueden aumentar su virulencia en huéspedes susceptibles y con factores de riesgo, causando candidiasis invasiva, periimplantitis o caries infantil temprana.

C. albicans posee diferentes factores de virulencia tales como las aspartil proteasas secretadas, la adherencia, la capacidad de formar biofilm, el dimorfismo, el tigmotropismo.

Candida albicans es un productor de enzimas hidrolíticas extracelulares. Entre ellas, las lipasas, fosfolipasas y aspartil proteinasas secretadas son las más significativas en virulencia. Las proteínas de la saliva contribuyen a la patogénesis mediante la digestión de las membranas de las células del huésped y las moléculas del sistema inmunológico del huésped para evitar el ataque antimicrobiano por parte del huésped.

Una de las características clave en el desarrollo de la candidiasis es la adhesión de *C. albicans* a las células epiteliales bucales y vaginales. La adhesión a las células huésped representa el primer paso en el proceso de internalización que involucra adhesinas. El tigmotropismo le permite a los pseudofilamentos penetrar entre las discontinuidades del tejido conectivo, propiedad fundamental en su participación en la enfermedad periodontal, podría hipotetizar que ayuda a la invasión bacteriana.

La prevención de enfermedades bucales, el diagnóstico y la eficacia en el tratamiento con un seguimiento individualizado, ha impulsado a la detección de estas interacciones microbianas, planteando así un nuevo objetivo en las futuras terapias, el de reemplazar los microbiomas periodontopatógenos y cariogénicos, con el microbioma saludable inicial de cada individuo.

8 OBJETIVOS GENERALES

IDENTIFICAR LA PRESENCIA DE CANDIDA EN FLUIDO GINGIVAL DE PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAL INMUNOSUPRIMIDOS EN DISTINTOS ESTADIOS DE ENFERMEDAD PERIODONTAL.

9 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la presencia de *Cándida spp* en fluido gingival y cavidad oral relacionado al tratamiento inmunosupresor.
2. Diferenciar las especies de *Cándida spp* presentes.
3. Describir las características clínicas de la encía en dientes de Ramfjord analizando índice de placa silness profundidad al sondaje y pérdida de inserción.
4. Valorar la necesidad de prevención, seguimiento, tratamiento odontológico de estos pacientes.
5. Relacionar la presencia de *Cándida spp* en cavidad oral y su afección el espacio biológico gingival.
6. Promover la enseñanza de técnicas de higiene bucal y su importancia para la salud bucal.

10 PROBLEMA

Los tratamientos inmunosupresores pueden contribuir a la infección de microorganismos incluyendo a *Cándida spp* debido al bajo de defensas de su sistema inmunitario, dicho agente patógeno participa y tiene relación en enfermedad periodontal acumulo de placa bacteriana y caries.

11 HIPÓTESIS

Los fármacos inmunosupresores favorecen la presencia de *Cándida spp* en pacientes trasplantados renales.

12 MATERIALES Y MÉTODOS

En el presente trabajo se estudiarán pacientes del Servicio de Nefrología del Hospital general de Agudos Dr. Cosme Argerich de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, que han recibido trasplante renal funcionando los pacientes se examinarán por odontólogos del servicio de odontología de dicha institución.

Tipo de muestreo: No probabilístico.

Modelo: Observacional analítico prospectivo transversal

Variable Independiente: presencia de *Candida spp.*

Variable Dependiente: Inmunosupresor (Tacrolimus).

Se esterilizaron en autoclave, monodosis conteniendo 2 tubos Eppendorf y 2 hisopos por paciente. Luego se confeccionó un listado de los 18 pacientes al azar, donde a cada uno de ellos se le adjudicaron 2 números sucesivos, como se ve en la tabla. (ver Anexo)

Total, de pacientes examinados (n=18) que recibieron trasplante en el año 2000-2020 Se realizará una ficha sistémica con antecedentes médico odontológicos e información acerca de su historia de trasplante. Para diagnosticar la presencia de *Cándida spp* se tomarán muestras del fluido gingival en dientes de Ramfjord.

Todos los pacientes incluidos dieron su consentimiento informado por escrito, para participar en este estudio.

Índice de placa de silness y loe (IP)

Índice gingival de loe y Silness (IG)

Profundidad al sondaje (PS)

Perdida de inserción (PI)

Los pacientes serán examinados en el servicio de odontología del mismo nosocomio en un sillón odontológico con iluminación focal, fronto luz auxiliar, lupa, elementos de bioseguridad (lentes de protección ocular, cofias, guantes, barbijos, zapatos cerrados y

ambo), juego clínico de exploración, sonda periodontal tipo Markis milimetrada cada 3mm punta roma, separadores bucales, hisopos estériles tubos de eppendorf materiales descartables.

Se tomarán muestras de la mucosa bucal con hisopos estériles en material de cultivo para descartar o confirmar presencia de candidiasis.

Se tomarán registros fotográficos de la cavidad bucal del sector anterior de los pacientes que presentaban lesiones visibles. Todas las fotografías se realizarán con la misma cámara fotográfica y siguiendo la misma técnica fotográfica.

A los pacientes seleccionados para el estudio, se les informara del mismo con un registro por escrito bajo consentimiento informado previo para la realización de la investigación. Se consignarán los siguientes datos:

- Consentimiento informado
- Ficha odontológica de identificación
- Ficha de historia medica
- Cuestionario de salud
- Historia de higiene bucal
- Examen clínico odontológico (profundidad de sondaje – pérdida de inserción - índices
- Recolección de Muestras de hisopado gingival

En la historia clínica de los pacientes se recolectarán las siguientes variables:

1. Sexo.
2. Edad.
3. Tratamiento farmacológico actual y dosis
4. Hábitos del paciente.
5. Prótesis dental removible.
6. Aparición y tipo de lesión oral.
7. Lesiones orales previas y tratamiento.

12.1 MUESTRA

Los pacientes fueron incluidos según los siguientes criterios:

12.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de ambos sexos grupo etario entre 18- 65 años que reciben trasplante renal como tratamiento a la insuficiencia renal crónica (IRC) con antigüedad de trasplantado > a 1 año actualmente medicados terapia inmunosupresora FK506 (Tacrolimus-Micofenolato). Los pacientes receptores de órganos de Donantes cadavéricos. Se recoge en un estudio Transversal o de prevalencia durante el año 2022 A todos los pacientes se les realizara una historia clínica en la cual los datos recogidos de cada paciente se incluyen en un protocolo diseñado en forma exclusiva para tal fin, bajo consentimiento informado.

12.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes fuera del rango etario o con otras enfermedades concomitantes o con medicación adicional.
- Pacientes que recibieron trasplante renal menor al año.
- Pacientes inmunosuprimidos por otras causas.
- Pacientes edéntulos completos en maxilar superior e inferior.
- Pacientes embarazadas
- Pacientes que estén medicados con Antibióticos o antifungicos.
- Pacientes que recibieron tratamiento odontológico periodontal.
- Pacientes que manifiesten expresamente no formar parte del trabajo de investigación.

Población: Se incluyeron 18 pacientes, de ambos sexos, entre 18-65 años de edad, que se encontraban en tratamiento inmunosupresor (Tacrolimus) por trasplante renal

13 RESULTADOS:

El presente trabajo se efectuó sobre una muestra de 18 pacientes, de los cuales se realizaron dos cultivos, uno en la cavidad bucal y otro en el surco gingival, para detectar la presencia de *Candida spp* y en caso positivo el tipo de hongo al que corresponde.

Los pacientes examinados provenientes del servicio de Nefrología con edad media de (47,9) años rango etario (18-65) de los cuales 5 son sexo femenino 13 sexo masculino que recibieron trasplante renal con mas de 1 año de antigüedad.

Con respecto al estado periodontal se analizaron bajo inspección toma de sondeo e índices en dientes de ramfjord del total de la muestra(n:18) 7 pacientes presentaron salud periodontal; (11) presentaron GINGIVITIS ASOCIADA AS BIOFILM (4) GL – (7) GG.

Presentaron *Periodontitis estadio I grado A* (2) pacientes *Periodontitis estadio II grado C* (1) paciente.

Con respecto a los resultados de hisopados del total dieron + de *candidiasis spp* (5) pacientes en surco gingival y cavidad oral; (2) pacientes dio + en cavidad oral; (10) pacientes no presentaron presencia de *Cándida ss*.

La variante mas frecuente fue C. Albicans spp presente en (5) pacientes; c Parapsilosis (1) paciente; C.glabrata ss (2) pacientes; C Gillermondi ss (1) paciente

con respecto a lugar de asiento se detecto en lengua, carrillo, mucosa yugal.

Todos los pacientes tienen como esquema inmunosupresor TACROLIMUS-MICOFENOLATO- DELTISONA B

Las variables analizadas y sus respectivas categorías son las siguientes:

Cultivo en surco gingival: positivo, negativo.

- *Candida Spp* alineador: *Candida parapsilosis*, *Candida albicans*, *Cándida glabrata*, sin *Cándida spp*.

Cultivo en boca: positivo, negativo.

- *Candida Spp* boca: *Candida parapsilosis*, *Candida albicans*, *Cándida glabrata*, sin *Candida spp*.

Edad: Se recodificó la variable en tramos de edad en cuatro categorías,

- jóvenes (de 15 a 29 años), adultos jóvenes (de 30 a 44 años), adultos (de 45 a 59 años), adultos mayores (más de 60 años).

Sexo: femenino, masculino.

Enfermedad periodontal:

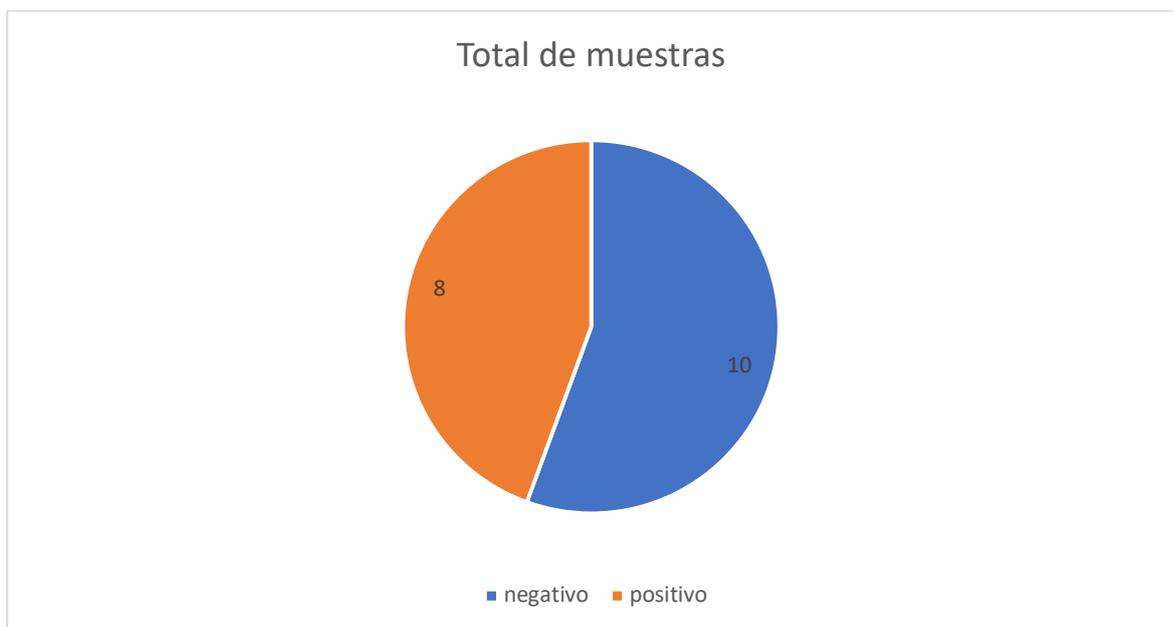
- Salud periodontal,
- gingivitis asociada a biofilm,
- periodontitis estadio I grado A,
- periodontitis estadio II grado A

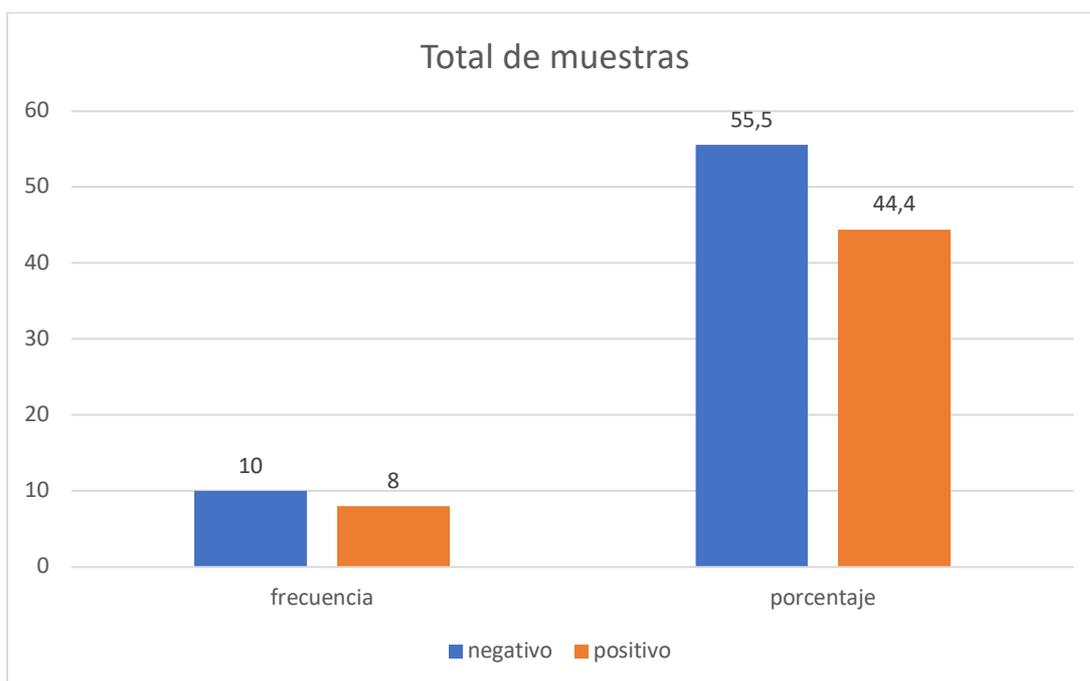
Análisis descriptivo Cultivo en cavidad oral de pacientes trasplantados

Frecuencia

Cultivo en cavidad oral		
N	Valido	18
	perdido	0

	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VALIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
NEGATIVO	10	55,5	55,5	55,5
POSITIVO	8	44,4	44,4	100
TOTAL	18	100		





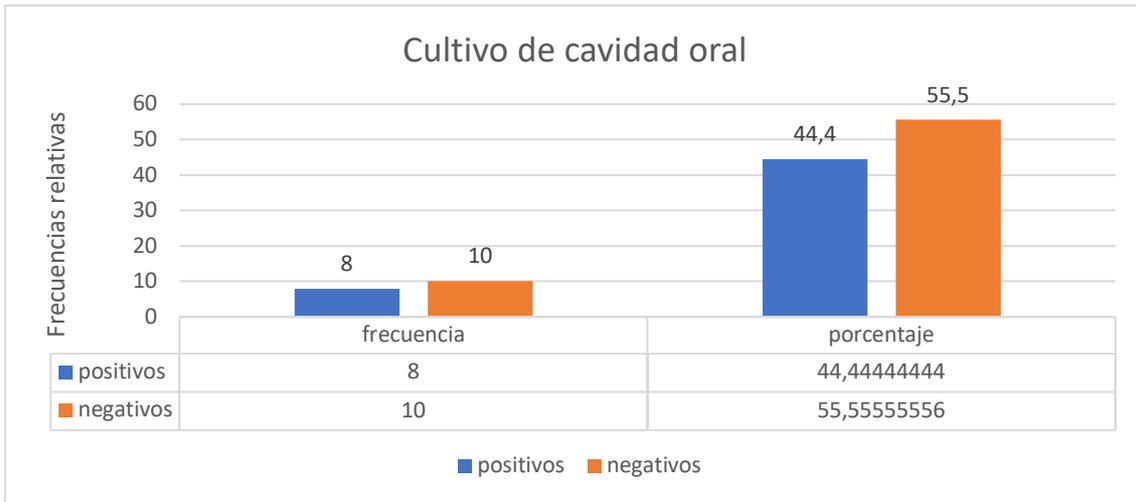
De los 18 pacientes examinados el 44,4% resulto cultivo positivo, mientras que el 55,5% presento cultivo negativo para *Cándida spp* en cavidad oral.

Estadísticos

Cándida spp en cavidad oral

N	Valido	18
	perdido	0

Cultivo cavidad oral				
	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
POSITIVOS	8	44,4	44,4	44,4
NEGATIVOS	10	55,5	55,5	100
TOTAL	18			



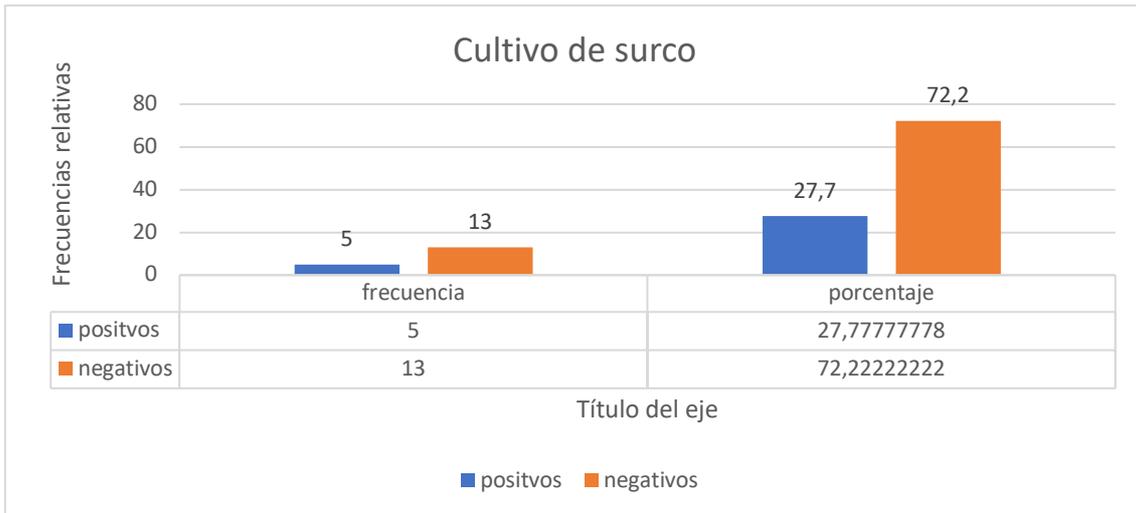
Del total de pacientes n=18 el 44,4% son positivos corresponde a 8 pacientes del total, mientras que el 55.5% correspondiente a los 10 restantes con cultivo negativo de *Cándida spp* en cavidad oral.

Estadísticos:

***Cándida spp* en surco gingival**

N	Valido	18
	perdido	0

	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
POSITIVOS	5	27,7	27,7	27,7
NEGATIVOS	13	72,2	72,2	100
TOTAL	18	100		



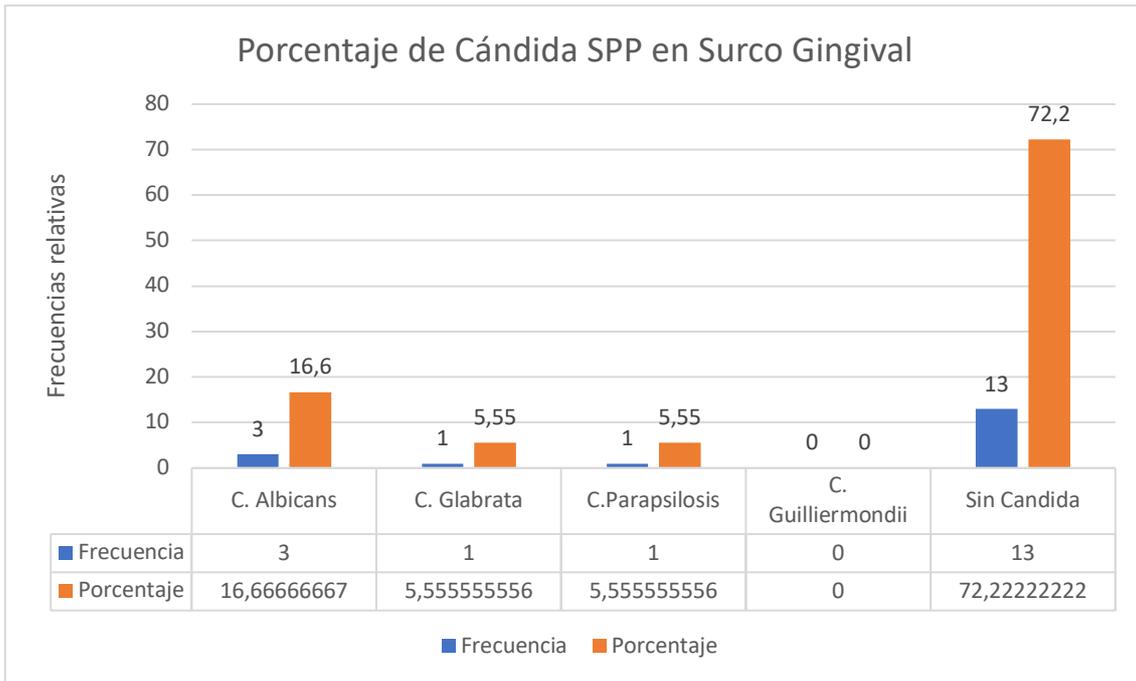
Del total de la muestra 5 pacientes presentaron cultivo positivo de *Cándida spp* corresponde al 27,7% y 13 pacientes que corresponde al 72,7% con cultivo negativo en surco gingival.

Estadísticos

Cándida spp en surco gingival

N	Valido	18
	perdido	0

		FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VALIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
VÁLIDO	C. Albicans	3	16,6	16,6	
	C. Glabrata	1	5,5	5,5	
	C.Parapsilosis	1	5,5	5,5	
	C. Guilliermondii	0	0	0	
	Sin Cándida	13	72,2	72,2	



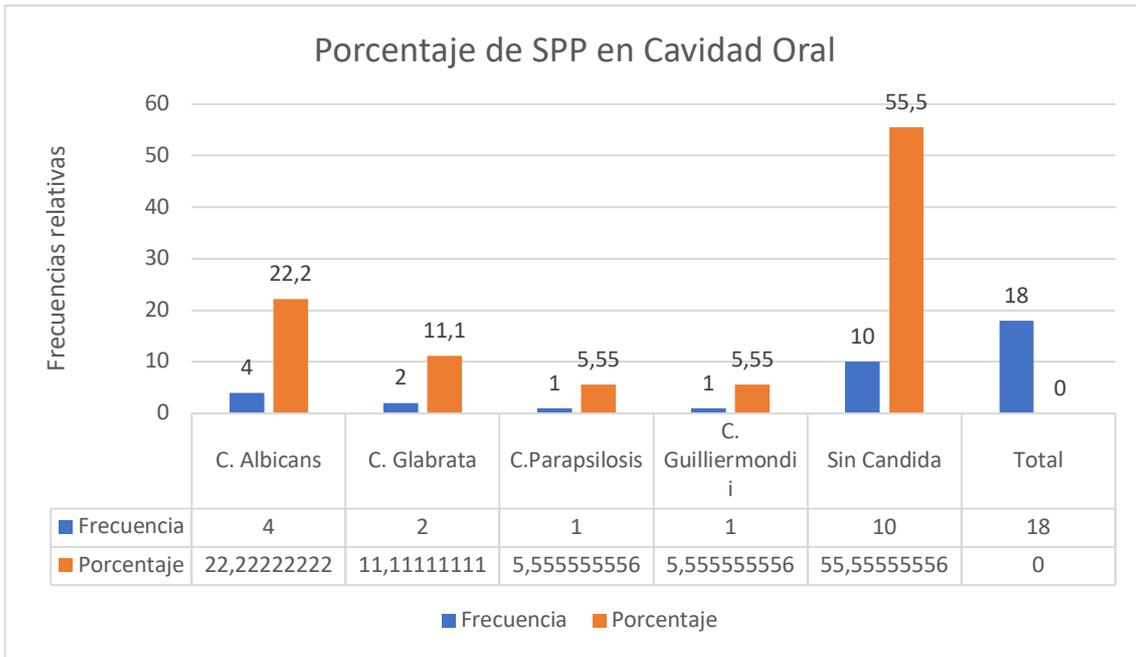
Del 44,4% de pacientes con cultivo positivo de *Cándida spp* el 16,6% corresponde a *Cándida albicans*, mientras el 5,5% registra *Cándida glabrata*, el 5,5% *Cándida parapsilosis*, y el 72,2% no presento cultivo positivo en surco gingival.

Estadísticos

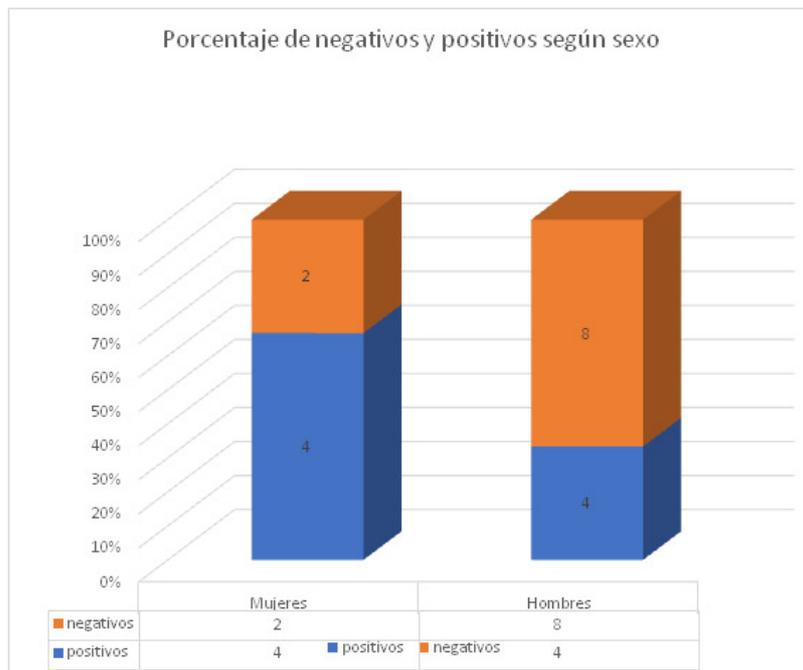
Cándida spp en cavidad oral

N	Valido	18
	perdido	0

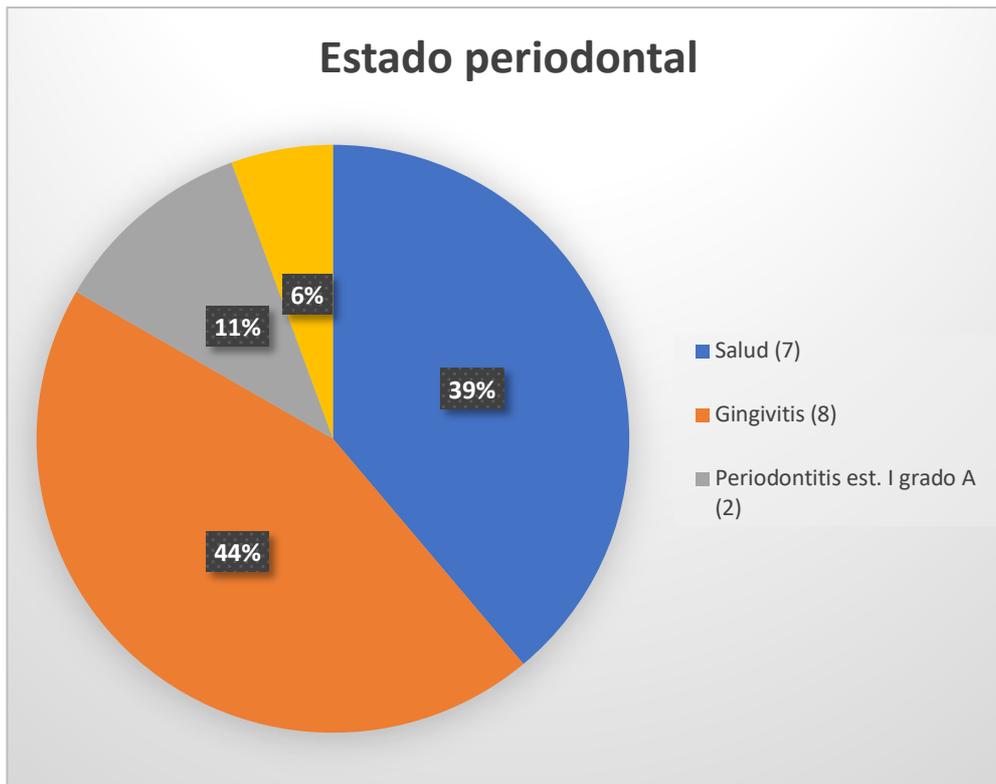
		FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
VÁLIDO	C. Albicans	4	22,2	22,2	
	C. Glabrata	2	11,1		
	C. Parapsilosis	1	5,55		
	C. Guilliermondii	1	5,55		
	Sin Cándida	10	55,5		
	Total	18	100.00		



Del 44,4% de pacientes con cultivo positivo para *Cándida spp* el 22,2% presentan *Cándida albicans*, el 11,1% corresponde a *Cándida glabrata*, el 5,5% *Cándida parapsilosis*, también 5,5% para *Cándida guilliermondii*, el 55,5% restante no presenta el hongo en el cultivo



Del total de pacientes examinados el 44% de los positivos correspondiente a (8) pacientes con cultivo positivo (4) corresponde al sexo femenino y (4) al sexo masculino.



Del total de la muestra analizada de 18 pacientes presentaron salud periodontal en un 39%, gingivitis asociada a biofilm un 44%, periodontitis Estadio I grado A un 11% y periodontitis Estadio I grado B 6%.

14 DISCUSIÓN

Debido a la situación endémica que atravesamos el año 2021/22 la concurrencia de pacientes trasplantados fue inferior a la cantidad esperada para dicho trabajo.

Sabemos que la enfermedad periodontal es infecciosa inflamatoria crónica multifactorial causada por bacterias, hongos, virus y parásitos. Dentro de los hongos ya se mencionó en la introducción el género *Cándida*.

En estudios similares también se halló predominio de este agente fúngico en la cavidad bucal, con afectación de ambos sexos y con mayor frecuencia en las edades extremas de la vida.³³⁻³⁴

Con respecto al sexo y a los factores causales determinantes en la aparición de candidiasis bucal, los resultados coinciden con los obtenidos por otros autores,³⁵⁻³⁶⁻³⁷ quienes hallaron una elevada incidencia de esta infección en individuos trasplantados que utilizaban fármacos inmunosupresores potentes para evitar el rechazo al órgano. Los hallazgos relacionados con el sitio más susceptible de infección por candidiasis bucal son similares a los obtenidos en otras series.³³⁻³⁴⁻³⁷

donde se plantea que las lesiones candidiásicas pueden aparecer en cualquier zona anatómica de la mucosa bucal, preferentemente en la mucosa yugal, en el paladar, en la lengua y en la faringe como se mencionó anteriormente en esta investigación se comprobó la presencia de *cándida* en cavidad oral y surco gingival, se detectaron 4 especies de *cándidas*.

Otros estudios arrojaron resultados similares la Dra. Gladys Aida Estrada Pereira y co efectuaron un estudio transversal en 125 pacientes con trasplante renal. afectados por candidiasis bucal debido al tratamiento con medicamentos

inmunosupresores, atendidos en la consulta estomatológica del Policlínico de

Especialidades del Hospital Provincial Docente Clínico quirúrgico “Saturnino Lora Torres” de Santiago de Cuba, desde julio de 2012 hasta igual mes de 2015, con vistas evaluar los resultados del diagnóstico clínico y citológico mediante el examen minucioso de la cavidad bucal y la citología exfoliativa.

Luego de localizar las lesiones bucales se les practicó la citología en horas de la mañana, sin haberse cepillado los dientes, a fin de evitar la eliminación de las células

exfoliativas desprendidas, por encontrarse el epitelio de la boca en constante cambio y renovación, para lo cual se utilizó la espátula de Ayre por su lado romo y se tomaron muestras por raspado en todas las áreas afectadas. Las láminas fueron marcadas convenientemente y fijadas por 30 minutos en alcohol etílico al 76 %. Posteriormente fueron trasladadas al departamento de Anatomía Patológica y coloreadas con una tinción especial de ácido periódico de Schiff (PAS). Finalmente, se procedió a observarlas en un microscopio de luz convencional para conocer el grado de afección de las células por este agente fúngico.

Entre las variables analizadas figuraron: edad, sexo, examen estomatológico, factores predisponentes, formas clínicas, síntomas subjetivos de la infección, localización topográfica y resultados de la citología exfoliativa.³⁸

En los resultados existe predominio en el sexo masculino (74, para 59, 2 %) y el grupo etario de 50-59 años (32,0 %), seguido en orden descendente por el de 40-49 (26,4 %). Con respecto a la localización el paladar duro fue la localización topográfica predominante (26,4 %), seguido por el dorso de la lengua (23,2 %). De igual manera, el mayor número de afectados correspondió a la candidiasis pseudomembranosa (52,0 %) en relación con la eritematosa (31,2 %); sin embargo, en la queilitis angular no hubo cifras significativas.

Se obtuvo que la higiene bucal deficiente, acompañada del hábito de fumar y los fármacos inmunosupresores, resultó ser el factor predisponente de mayor incidencia (28,8 %), con primacía en la candidiasis pseudomembranosa (14,4 %), seguida en orden decreciente por el uso de los mencionados fármacos (22,4 %)

concluyeron que la presencia de cándidas en cavidad oral de pacientes inmunosuprimidos trasplantados renales es independiente del sexo y la localización, así como también las manifestaciones clínicas.

Comparado a nuestro estudio no hay diferencia en los resultados ni predominio del sexo el 50% de los positivos correspondió al sexo femenino y el 50% restante al sexo femenino.³⁸

Por otra parte, el estudio de Laura Parraga-Linares sobre el estado gingival de pacientes trasplantados renales que se cambió el inmunosupresor por Tacrolimus

Para evaluar la efectividad de la terapia periodontal combinada con tacrolimus en la supresión del sobre crecimiento gingival (OG) y el efecto sobre GO de cambiar de ciclosporina A a tacrolimus. se realizó en Dieciséis pacientes trasplantados renales, con una edad promedio de 52 años, con función renal estable y en tratamiento con ciclosporina A, fueron asignados aleatoriamente a uno de dos grupos. En el grupo experimental, los pacientes fueron instruidos en higiene oral y se sometieron a tratamiento periodontal, mientras que en el grupo control, solo se dieron instrucciones de higiene bucal. Tras la primera visita y el cambio de medicación de ciclosporina a tacrolimus en ambos grupos, se realizaron revisiones clínicas periódicas durante 3 meses para valorar la evolución de la GO.³⁹

Todos los pacientes mostraron una disminución progresiva de GO. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p > 0,05$). Una mayor disminución de GO ocurrió dentro del primer mes después de cambiar el medicamento.

No se observó una mayor eficacia en la reducción de GO para la terapia periodontal en combinación con tacrolimus. El tacrolimus es una alternativa a la ciclosporina cuando se trata de evitar la GO en pacientes con trasplante renal.

Se concluyó que la administración de tacrolimus reduce significativamente el tamaño gingival respecto a la administración de Ciclosporina A como también en el estado periodontal, en nuestro estudio los pacientes inmunosuprimidos medicados con Tacrolimus presentaron salud periodontal en un 39%, gingivitis asociado a biofilm en un 44%) y periodontitis Estadio I grado A 11% y Periodontitis Estadio I grado B 6% independientemente del resultado histológico de candidiasis.

Finalmente, resulta importante identificar y diagnosticar tempranamente la candidiasis infecciosa bucal en pacientes con trasplante renal, que se encuentran inmunodeprimidos, debido al uso de terapias inmunosupresoras para evitar el rechazo al órgano injertado, así como establecer pautas de tratamiento para evitar complicaciones que puedan repercutir en su estado y, de esta forma, mantener y mejorar su calidad de vida.

15 CONCLUSION

Según los resultados encontrados y el análisis de la literatura podemos concluir que los pacientes Trasplantados Renales medicados con inmunosupresor TCR presentan en un 44.4% cultivo positivo para *Cándida spp* mientras que el 55,5% restanten cultivo negativo. del total de la muestra el porcentaje positivo corresponde a un total de 8 pacientes, de los cuales 5 presentaron cultivo positivo para *Cándida spp* en el surco gingival.

Por ello, es importante el control y prevención con el fin de detectar y conocer durante el tratamiento inmunosupresor, la prevalencia de especies de *Candida* en cavidad oral y surco gingival debido a que constituyen reservorios de microorganismos oportunistas que, en situaciones clínicas particulares, participarían en enfermedades gingivoperiodontales específicas y enfermedades diseminadas.

Sin embargo, se pudo comprobar en este trabajo que, cuando la paciente presenta gingivitis o periodontitis de Estadio I o superior, aumenta la prevalencia de *Cándida spp* en el surco gingival y cavidad oral

En general, con este estudio se pudo afirmar la hipótesis que los fármacos inmunosupresores favorecen la presencia de *Cándida spp*, y el desarrollo de enfermedad periodontal.

16 ANEXO

MUESTRAS EN PACIENTES TRANSPLANTADOS RENALES									
N	PACIENTE	CULTIVO SURCO	CULTIVO CAVIDAD O	CÁNDIDA SPP SURCO	CÁNDIDA SPP CAVIDAD ORAL	EDAD	SEXO	ESTADO PERIODONTAL	
1	RD	NEGATIVO	NEGATIVO			40	M	SALUD	
2	FY	POSITIVO	POSITIVO		<i>C. ALBICANS</i>	35	M	ESTADIO I GRADO B	
3	AM	NEGATIVO	NEGATIVO			38	F	SALUD	
4	GR	NEGATIVO	NEGATIVO			55	M	GINGIVITIS G	
5	CG	POSITIVO	POSITIVO	<i>C. PARAPSILOSIS</i>	<i>C. PARAPSILOSIS</i> <i>C. ALBICANS</i>	28	F	ESTADIO I GRADO A	
6	ON	NEGATIVO	POSITIVO		<i>C. GLABRATA</i>	¿	M	GINGIVITIS G	
7	SA	NEGATIVO	NEGATIVO			¿	M	SALUD	
8	MM	POSITIVO	POSITIVO	<i>C. ALBICANS</i>	<i>C. ALBICANS</i>	32	M	GINGIVITIS G	
9	OR	NEGATIVO	NEGATIVO			41	F	SALUD	
10	VT	NEGATIVO	NEGATIVO			47	M	SALUD	
11	AD	NEGATIVO	NEGATIVO			35	M	GINGIVITIS L	
12	CM	NEGATIVO	POSITIVO		<i>C. GILLIERMONDI</i>	¿	F	GINGIVITIS L	
13	HW	NEGATIVO	NEGATIVO			22	M	SALUD	
14	OT	POSITIVO	POSITIVO	<i>C. GLABRATA</i>	<i>C. GLABRATA</i>	28	F	GINGIVITIS G	
15	LL P	NEGATIVO	NEGATIVO			46	M	SALUD	
16	SZ	NEGATIVO	POSITIVO		<i>C. ALBICANS</i>	32	F	GINGIVITIS L	
17	CA	NEGATIVO	NEGATIVO			¿	M	ESTADIO I GRADO A	
18	AT	POSITIVO	POSITIVO	<i>C. ALBICANS</i>	<i>C. ALBICANS</i>	19	M	GINGIVITIS G	

MUESTRAS EN PACIENTES TRANSPLANTADOS RENALES HOSPITAL COSME ARGERICH								
HISOPADO DE SURCO G Y CAVIDAD ORAL								
	PACIENTE	CULTIVO SURCO	CULTIVO CO	ESPECIESURCO O GINGIVAL	ESPECIE EN CAVIDAD ORAL	EDAD	SEXO	ENF. PERIODONTAL
1	romero duarte osvaldo	negativo	negativo			40	M	salud
2	forenof yesid	positivo	positivo	C. albicans	c. albicans	35	M	estadio i grado b
3	antezana maría	negativo	negativo			38	F	salud
4	gonzalez rodolfo	negativo	negativo			55	M	gingivitis g
5	cuela giovana	positivo	positivo	c. parapsilosis	c. parapsilosis c. albicans	28	F	estadio i grado a
6	ormiga nelson	negativo	positivo		c. glabrata	50	M	gingivitis g.
7	schult alfredo	negativo	negativo			45	M	salud
8	mendoza moises	positivo	positivo	c. albicans	c. albicans	32	M	gingivitis g.
9	ovelar romina	negativo	negativo			41	F	salud
10	velasco medina tomas	negativo	negativo			47	M	salud
11	ayala diego	negativo	negativo			25	M	gingivitis l.
12	cabrera mario	negativo	positivo		c. guilliermondii	31	F	gingivitis l.
13	hernandez wilfredo	negativo	negativo			22	M	salud
14	olazar tamara	positivo	positivo	c. glabrata	c. glabrata	28	F	gingivitis g.
15	llanos percy	negativo	negativo			46	M	salud
16	sosa Zulema	negativo	positivo		c. albicans	32	F	gingivitis l.
17	coca alan	negativo	negativo			29	M	estadio i grado a
18	Acevedo tomas	positivo	positivo	c. albicans	c. albicans	19	M	gingivitis g.

17 CONSENTIMIENTO INFORMADO

17.1 A. Propósito y Antecedentes

La Especialidad de Periodoncia de la Universidad Abierta Interamericana, estudiará la presencia de *Cándida* ss en pacientes que se encuentran transplantados renales y relacionarlo con la enfermedad periodontal. Ud. colaborará con este estudio permitiendo que se realice hisopado de la cavidad oral y surco gingival con un instrumental estéril odontológico mínimo, se le realice un diagnóstico de enfermedad periodontal y se tome material para estudiar. En caso de que se encuentren presentes estos microorganismos, gracias a su aporte y el estudio de expertos se logrará establecer mejores tratamientos en el futuro.

17.2 B. Procedimientos que se le aplicarán y condiciones para colaborar

Para participar en este estudio usted tubo que haber recibido un transplante renal de donante cadaverico o donante vivo relacionado (DVD) en un periodo no menor de 1 ano. Tampoco haber recibido tratamiento periodontal en los últimos 3 meses. Ud. completará un cuestionario sobre su Historia Médica que no le demandará más de 10 minutos.

Para su atención se aplicarán las normas de bioseguridad en vigencia: uso de guantes, barbijo, babero y vasos descartables, e instrumental esterilizado el procedimiento lo realizara profesional odontologo del servicio de odontologia del hospital cosme argerich.

17.3 Recolección de la muestra:

Antes de iniciar la toma de material se acondicionará su boca con un buche de solución fisiológica estéril al 0,98%. Se tomará una pequeña muestra dentro de su boca con un hisopo estéril, esto no traerá molestia alguna. Y luego con zonda periodontal estéril una muestra del surco gingival se depositara el material obtenido en tubos Eppendorf esteriles con solucion esteril. Estoas muestras se analizaran en el servicio de microbiologia de la univerdad de Buenos Aires (UBA) por personal calificado. A partir de este momento los datos obtenidos y las muestras señaladas serán identificadas con un código, por lo cual su identidad será protegida.

17.4 C. Riesgos y molestias

Los datos solicitados no le producirán dificultad a la hora de responder. Es poco probable que la recolección de índices clínicos produzca alguna molestia.

17.5 D. Confidencialidad

Su nombre no se expondrá en ningún documento, informe o publicación que resultare de este estudio. Los archivos con sus datos serán guardados con estricta confidencialidad, y sólo los doctores de esta investigación tendrán acceso a la información; por lo cual se usarán códigos de identificación.

17.6 E. Beneficios

Se espera que la información obtenida a través de este estudio sea útil para la obtención de un mejor diagnóstico de las enfermedades periodontales y identificar la presencia de *Candida ss* para su posterior tratamiento, ya que este trabajo permitirá obtener nuevos datos acerca del origen de dichas afecciones.

Esta información es de suma importancia para detectar la presencia de *Cándida ss* en pacientes inmunosuprimidos y su relacion con enfermedad periodontal.

17.7 F. Consideraciones financieras

Usted no pagará por ninguno de los procedimientos del estudio de la toma de muestras o pruebas de laboratorio asociadas a esta investigación. Tampoco recibirá pago o beneficio financiero. En el caso de que Ud. lo acepte será tratado por el servicio de odontología y su posterior seguimiento de la enfermedad.

Si Ud. ha comprendido esta explicación y está de acuerdo en participar en este estudio, Ud y un testigo acompañante pueden firmar a continuación.



GOBIERNO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

Ministerio de salud

Consentimiento informado

Resolución 0356/MSGC/09- ley N° 153 – decretos N° 208/01 y N° 2316/03

Hospital.....	Historia clínica		
	Día	Mes	Año

Leer con atención

Este formulario contiene la información suministrada para dicha investigación y los beneficios buscados. El presente formulario será firmado por el paciente, si no pudiera, el pariente más cercano o persona autorizada

Como parte de la realización de este examen odontológico legal autorizo a efectuar

- Si No La toma de muestras biológicas de fluidos gingivales para la Realización de análisis.
 - Si No La toma de radiografías periapicales.
 - Si No La realización de registros fotográficos de lesiones, evidencias y Hallazgos durante el examen.
 - Si No La realización del examen clínico oral.
- Riesgo de la practica a realizar
- Beneficios buscados

Yo..... Estoy dispuesto a participar en el proyecto de investigación. He leído la información descrita y mis preguntas acerca del estudio han sido respondidas satisfactoriamente. Al firmar esta copia, indico que tengo un entendimiento claro del proyecto.

Firma.....DNI.....Al sujeto de investigación. He entregado información sobre el estudio, y en mi opinión esta información es precisa y suficiente para que el sujeto entienda completamente la naturaleza, los riesgos y beneficios del estudio, y los derechos que tiene en tanto sujeto de investigación. No ha existido coerción ni ha actuado bajo influencia alguna. He sido testigo que el sujeto firmó el documento.

Nombre de Investigadores:

Firma del Investigador: Fecha:DNI

Protocolo de investigación

IDENTIFICAR PRESENCIA DE CANDIDA EN FLUIDO GINGIVAL DE PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAL INMUNOSUPRIMIDOS

Nombre.....domicilio.....telefono

Datos del comité de ética en investigación del Hospital general de Agudos Dr. Cosme ArgerichTel: 4-121-0985

Coordinador: Dr. Juan GagliardiE-mail: argerich_bioetica@buenosaires.gob.ar Dirección: Pi y Margal 750

Datos del investigador: Nombre y apellido: Eduardo Ruben Ferrel

Tel: 1178311515Domicilio: Arévalo 2077

E-Mail: eduardoferrel@hotmail.com

Ficha odontológica de identificación			día	mes	año
Apellido (si es mujer usar el de soltera)			Nombres		
Sexo	Estado Civil	Fecha de nacimiento	Nacionalidad		
M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>					
Documentos	Domicilio		Teléfono		
CI <input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/> LE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>					
Nº	localidad	Provincia	Ocupación		
Ficha de historia medica					
Nº historia clínica	Servicio	Medico tratante	Fecha de tx .		
Tipo de trasplante					
Tratamiento inmunosupresor					
Fármacos administrados					
Observaciones					
Cuestionario de salud					
Si	No	¿Concurrió al odontólogo posterior al trasplante?			
Si	No	¿Realizaron algún tratamiento odontológico posterior al trasplante?			
		Describir tratamiento:.....			
Si	No	¿Es alérgico?			
Si	No	¿Está embarazada?			
Si	No	¿Fuma?			
Si	NO	DBT			

Historia Higiene bucal						
Técnica de cepillado	Sin técnica	Bass	Circular	Barrido	Otra	
	0	1	2	3	4	
Uso elemento interdental	No usa	Cinta o hilo	Palillo	Cepillo	Otra	
	0	1	2	3	4	
Frecuencia	Antes desa.	Desp. desa	Después alm.		Después cena	
	1	2	3		4	

Examen clínico odontológico	16	12	24	36	32	44
Índice de placa silness						
Profundidad de sondaje						
Perdida de inserción						
Sangrado al sondaje						
Índice de ICDA5						

Inspección de tejidos blandos		0	Normal
		1	Anormal
Tejidos	Descripción		
Mucosa yugal			
Labios			
Carrillos			
Lengua			
Encía			

HISOPADO		
Localización	si / no	Descripción
Encía maxilar superior		
Encía maxilar inferior		
Carrillos		
Lengua		
Paladar		

18 BIBLIOGRAFÍA

1. Andreu J, Torregrosa JV. La era de los Trasplantes. Med Clin 1993;100:32-34.
2. TRANSPLANTE RENAL TEXTO ACTUALIZADO EN MARZO 2009 T. Kälble (presidente), A. Alcaraz, K. Budde, U. Humke, G. Karam, M. Lucan, G. Nicita, C. Süsal
3. Trasplante Renal Dr.Lovesio carlos editorial El AteneoLibro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)www.intraded.com.ar
4. TRANSPLANTE RENAL TEXTO ACTUALIZADO EN MARZO 2009T. Kälble (presidente), A. Alcaraz, K. Budde, U. Humke, G. Karam, M. Lucan, G. Nicita, C. Süsal
5. El donante de órganos y tejidos: Evaluacion y Manejo By A. López-Navidad, J. Kulisevsky, F. Caballero
6. Borel JF, Feurer C, Gubler H. Biological effects of ciclosporin A: A new antilymphocytic agent. Actions 1976;6:468-75
7. Regueiro JR, López Larrea C. Inmunología: biología y patología del sistema inmune. 3ª Edición. Madrid: Editorial médica Panamericana, 2002
8. Videla CO. Two-year experience with tacrolimus in renal transplantation after late conversion from cyclosporine therapy. Transplant Proc. 2009 Jul-Aug;41(6):2659-63. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.06.075. PMID: 19715995.
9. Basile, C., Marangi, A. L., Montanaro, A., Giordano, R., De Padova, F., Ligorio, V. A., Santese, D., Di Marco, L., Semeraro, A., & Vernaglion, L. (1998). Tacrolimus and gingival hyperplasia. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 13(11), 2980–2981.
10. Coto, E., & Tavira, B. (2009). Pharmacogenetics of calcineurin inhibitors in renal transplantation. *Transplantation*, 88(3 Suppl), S62–S67. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181afe9e7>
11. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Clinical Periodontology*. (2018) 45, 149-161
12. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL, Marcenes W. (2014) Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: A systematic review and meta-regression. *Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: A systematic review and meta-regression. Journal of Dental Research*. (2014) 93,1045-1053
13. Tonetti MS, Van Dyke TE. (2013) Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: Consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Periodontology* 84, 24-29

14. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple IL, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS. (2018) A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions: Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Periodontology* 89 Suppl 20, S1-S8.
15. Whipps J, Lewis K, Cooke R. Mycoparasitism and plant disease control. In: Burge M, editor. *Fungi Biol Control Syst*. Manchester University Press; 1988. p. 161-187.
16. Berg G, Rybakova D, Fischer D, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020 Jun 30;8(1):103. doi: 10.1186/s40168-020-00875-0.
17. Tóth R, Cabral V, Thuer E, Bohner F, Németh T, Papp C, Nimrichter L, Molnár G, Vágvölgyi C, Gabaldón T, Nosanchuk JD, Gácsér A. Investigation of *Candida parapsilosis* virulence regulatory factors during host-pathogen interaction. *Sci Rep*. 2018 Jan 22;8(1):1346
18. Diana L, Zuza-Alves, Walicyranison P, Silva-Rocha, Guilherme M, Chaves. An Update on *Candida tropicalis* Based on Basic and Clinical Approaches. *Front Microbiol*. 2017; 8: 1927. Published online 2017 Oct 13. doi: 10.3389/fmicb.2017.01927.
19. Mun M, Yap T, Alnuaimi AD, Adams GG, McCullough MJ. Oral candidal carriage in asymptomatic patients. *Aust Dent J*. 2016 Jun;61(2):190-5.
20. Rodríguez L, Jewtuchowicz V. Molecular characterization of *Candida parapsilosis* species complex in niches of the oral cavity in a cohort of patients from Argentina with different oral and dental clinical manifestations. *J Dent Sci Ther* 2016; 1(1): 18-25.
21. Javed F, Al-Kheraif A, Kellesarian S, Vohra F, Romanos G. Oral *Candida* carriage and species prevalence in denture stomatitis patients with and without diabetes. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017 Apr-Jun; 31(2):343-346)
22. Rodríguez L, Rosa A, Rodríguez J, Natri ML, Jewtuchowicz VM. The Oral Cavity: A Reservoir that Favors Colonization and Selection of *Candida parapsilosis sensu stricto* Strains with High Pathogen Potential Under Conditions of Gingival-periodontal Disease. *J. Dent. Sci. Ther*. 2017; 2(1).
23. Terças AL, Marques SG, Moffa EB, Alves MB, de Azevedo CM, Siqueira WL, Monteiro CA. Antifungal Drug Susceptibility of *Candida* Species Isolated from HIV-Positive Patients Recruited at a Public Hospital in São Luís, Maranhão, Brazil. *Front Microbiol*. 2017 Mar 2;8:298.
24. Cannon RD, Holmes AR, Mason AB, Monk BC. Oral *Candida*: clearance, colonization, or candidiasis? *J Dent Res*. 1995 May;74(5):1152-61.
25. Järvensivu A, Hietanen J, Rautemaa R, Sorsa T, Richardson M. *Candida* yeasts in chronic periodontitis tissues and subgingival microbial biofilms in vivo. *Oral Dis*. 2004 Mar;10(2):106-12.
26. Slots J, Feik D, Rams TE. Age and sex relationships of superinfecting microorganisms in periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol*. 1990 Dec;5(6):305-8.
27. Slots J, Rams TE, Listgarten MA. Yeasts, enteric rods and pseudomonads in the subgingival flora of severe adult periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*. 1988 Jun;3(2):47-52.

28. Benito B, Aranda S, López F, de la Rosa E, Rosas R, Sánchez L. Oral Candida isolates and fluconazole susceptibility patterns in older Mexican women. *Arch. Gerontol Geriatr.* 2016; 9(65): 204-210.
29. Bulacio L, Paz M, Ramadan S, et al. Oral infections caused by yeasts in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. Identification of the yeasts and evaluation of their antifungal susceptibility. *J Mycol Med.* 2012; 22 (4): 348-353.
30. Jain M, Shah R, Chandolia B, et al. The oral carriage of Candida in oral cancer patients of Indian origin undergoing radiotherapy and/or chemotherapy. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10(2): 17-20.
31. Muthular M, Bálsamo F, Passero P, Jewtuchowicz V, Miozza V, Villalba MB, Brusca MI, Pérez C. Effects of tamoxifen on periodontal disease and Candida albicans of patients with breast cancer and other pathologies. *Future Microbiol.* 2019 Jan;14:129-137
32. Fox EP, Nobile CJ. A sticky situation: untangling the transcriptional network controlling biofilm development in Candida albicans. *Transcription.* 2012 Nov-Dec;3(6):315-22.
33. Santana JC. Candidiasis de la mucosa bucal. En: Santana JC. *Infección por el VIH en el complejo bucal.* La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2000.p.73-87
34. Rossie K, Guggenhe Imer J. Oral candidiasis: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Pract Periodontics Aesthet Dent.* 1997; 9(6):635-41
35. Aguado JM, Ruiz Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levadura de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011 [citado 12 Ene 2015]; 29(5).
36. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007; 20:133-63.
37. Pardi G, Cardozo EI. Algunas consideraciones sobre Candida albicans como agente etiológico de candidiasis bucal. *Acta Odontol Venez.* 2002 [citado 12 Ene 2015];40(1).
38. Estrada Pereira Gladys Aída, Márquez Filiu Maricel, González Heredia Eugenia, Díaz Fernández José Manuel, Agüero Despaigne Liliet Antonia. Manifestaciones bucales de la candidiasis en pacientes con trasplante renal. *MEDISAN [Internet].* 2015 Jun [citado 2022 Dic 13] ; 19(6): 722-729. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000600003&lng=es.
39. Párraga-Linares L, Almendros-Marqués N, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Effectiveness of substituting cyclosporin A with tacrolimus in reducing gingival overgrowth in renal transplant patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009 Sep 1;14(9):e429-33. PMID: 19718004

