



U A I

**Universidad Abierta  
Interamericana**

**EVALUACIÓN DE LA PARTICIPACIÓN DE *CANDIDA SPP* EN LAS MUJERES QUE INGIEREN ANTICONCEPTIVOS DE ACUERDO A LA ÚLTIMA CLASIFICACIÓN**

**Directora de tesis:** Virginia Jewtuchowicz.

**Alumno:** Hansen Alejandro.

**Título a obtener:** Periodoncista.

**Facultad:** Ciencia y salud.

**Fecha:** 12/2021.

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer a todos los profesores por el acompañamiento, paciencia y generosidad académica. A los compañeros con quienes pude compartir hermosos momentos, además de tareas y trabajos.

Mi especial gratitud, a la directora de la carrera Dra. María Isabel Brusca por su permanente apoyo y a la Dra. Virginia Jewtuchowicz directora de la Tesis por su disposición y valioso aporte.

De ellos recibí las palabras justas en el momento que lo necesitaba, haciendo posible que llegara a la meta. Fueron el motor que me dio fuerzas para seguir adelante en momentos difíciles.

Y, por último, debo agradecer a mi madre que siempre me alentó, aún desde la virtualidad, en los períodos de confinamiento que atravesamos por la pandemia.

## INDICE

|                                  |         |
|----------------------------------|---------|
| INTRODUCCION                     | Pág. 1  |
| OBJETIVO GENERAL                 | Pág. 4  |
| OBJETIVOS ESPECIFICOS            | Pág. 4  |
| HIPOTESIS                        | Pág. 4  |
| MATERIALES Y METODO              | Pág. 4  |
| - Toma de muestra microbiológica | Pág. 4  |
| - Procesamiento de las muestras  | Pág. 5  |
| - Criterios de inclusión         | Pág. 5  |
| - Criterios de exclusión         | Pág. 5  |
| NUEVA CLASIFICACIÓN PERIODONTAL  | Pág. 6  |
| RESULTADOS                       | Pág. 9  |
| DISCUSION                        | Pág. 12 |
| CONCLUSION                       | Pág. 16 |
| BIBLIOGRAFIA                     | Pág. 18 |
| ANEXO 1                          | Pág. 22 |
| ANEXO 2                          | Pág. 24 |

## RESUMEN

**Introducción:** 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, pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia y radioterapia, diabéticos con pobre control metabólico, varones que consumen esteroides androgénicos, y mujeres que usan anticonceptivos bucales.

**Materiales y método:** Se realizó un estudio clínico transversal en la Carrera de especialización de Periodoncia en la Universidad Abierta Interamericana. Se evaluaron pacientes (N=50), que consumen anticonceptivos y pacientes que no consumen anticonceptivos.

**Resultados:** Sobre el total de las participantes se produjeron 82 aislamientos de 6 especies de *Candida*, incluidas 34 *C. albicans*, 15 *C. tropicalis*, 16 *C. parapsilosis*, 9 *C. krusei*, 6 *C. glabrata*, y 2 *C. guilliermondii*. En el caso de pacientes sanas, con gingivitis o una periodontitis Estadio I usuarias de anticonceptivos, no se encontró diferencias significativas en la prevalencia de *Candida*, respecto a las que no consumen. La colonización de *Candida* fue de 84% en el grupo que consumía anticonceptivos y 80% en el grupo control. En cambio, las pacientes que tomaban anticonceptivos tuvieron un porcentaje significativamente superior en cultivos positivos para *Candida* cuando la periodontitis que cursan superaba el Estadio II.

**Conclusión:** En general, con este estudio no se pudo afirmar la hipótesis que las mujeres con enfermedad periodontal que consumen anticonceptivos tienen mayor presencia de *Candida*, pero sí pudo comprobarse que cuando empieza a agravarse los estadios y grados de la enfermedad se aisló en mayor porcentaje junto a otras especies, no detectadas con anterioridad.

**Palabras claves:** *Candida albicans*, anticonceptivos, microorganismos.

# VALUACIÓN DE LA PARTICIPACIÓN DE *CANDIDA SPP* EN LAS MUJERES QUE INGIEREN ANTICONCEPTIVOS DE ACUERDO A LA ÚLTIMA CLASIFICACIÓN

## INTRODUCCIÓN:

La cavidad bucal es una puerta de entrada del cuerpo humano y está en frecuente contacto con el ambiente externo, ante lo cual, las comunidades microbianas que la colonizan están expuestas a cambios según las condiciones ambientales (*Silk H 2014*), y alteraciones en el equilibrio ecológico de este nicho pueden conducir a patologías como caries dental y enfermedad periodontal (*GBD 2017*). Según un análisis sistemático publicado en *Lancet 2017*, la enfermedad periodontal fue la décimo primera patología humana más prevalente afectando a 750,8 millones de personas en el mundo entero (*GBD 2017*) y siendo una de las mayores causas de pérdida dentaria, hecho que compromete a la masticación, la estética y la calidad de vida de los pacientes afectados. Publicaciones que datan del año 2005 sugieren que los organismos residentes del microbioma bucal y su genoma son componentes críticos de la salud y la enfermedad (*Jenkinson HF 2005, Avila M 2009*). En el 2010 se publicó el primer trabajo que determinó el componente fúngico de la microbiota bucal humana en condiciones de salud, basados en análisis de la región *ITS* (espaciador transcripcional interno fúngico). 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, hallándose 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 (*Yap M 2016, Jewtuchowicz V 2007, 2008 Rodriguez L 2016*); existiendo condiciones locales y sistémicas que pueden transformar este nicho ecológico en un sitio favorable para el sobrecrecimiento de levaduras pertenecientes a este género (*Javed F 2017*), siendo *C. albicans* la especie más aislada. 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* (*NAC*) (*Jewtuchowicz V 2007, Rodriguez L 2017, Terças A 2017*). Además, 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 (*Jewtuchowicz VM 2007*), la edad avanzada (*Benito B 2016*), pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia y

radioterapia (Jain L 2016, Bulacio L 2012, Muthular M 2019), diabéticos con pobre control metabólico (Melton J 2010), varones que consumen esteroides androgénicos (Brusca MI 2014), y mujeres que usan anticonceptivos bucales (Brusca MI 2010, Preshaw P 2013). Varios estudios indican una correlación positiva en la incidencia de enfermedad gingival con las concentraciones de hormonas sexuales, aumentadas durante la pubertad, el ciclo menstrual y el embarazo, modulando en particular el proceso inflamatorio que se genera como respuesta a la noxa microbiana (Corgel J 2013, Pazmino VFC 2015, Mitova N 2019, OMS 2020). Los estrógenos son moléculas lipofílicas, las cuales en su forma natural son la estrona, el 17  $\beta$  estradiol y estriol. El estradiol es el estrógeno más potente y es secretado por los ovarios, testículos, placenta, así como también por los tejidos periféricos. Sufre biotransformación hepática rápida en la cual es convertida por 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa a estrona, que luego se convierte en 16 $\alpha$ -hidroxilación y 17-ceto y se reduce a estriol, que es el principal metabolito urinario. El etinilestradiol es el estrógeno semi-sintético más utilizado en anticonceptivos orales. Esta variación facilita el crecimiento de microorganismos patógenos asociados a la inflamación gingival y a la enfermedad periodontal (EP). El aumento de la progesterona durante el tercer trimestre del embarazo coincide con la presencia de EP, y el nivel de progesterona durante el embarazo se correlacionó positivamente con la cantidad de sangrado periodontal. Las infecciones de diverso origen que se producen durante el embarazo pueden poner en riesgo el normal desarrollo de éste, e incluso afectar de manera negativa a la salud del feto. A este respecto las patologías que con más frecuencia se observan en asociación con la presencia de procesos infecciosos son el parto pretérmino y el bajo peso al nacer (Borgo P 2014, Carrillo de Albornoz A 2010, Cuya- García R 2019, Bobetsis YA 2020).

*Candida* es considerada un microorganismo ubicuo en el ambiente y en el cuerpo humano, ya que estudios han informado presencia de levaduras en el entorno hospitalario, superficies o fómites, y alimentos; siendo además un comensal fúngico que puede habitar diferentes nichos del cuerpo humano incluyendo cavidad bucal (C J Seneviratne 2008). En particular *Candida albicans* constituye menos del 1% la microbiota indígena y accesoria de la cavidad bucal en estado de salud, siendo la lengua y las superficies mucosas los reservorios primarios de estos microorganismos. Pero, además, también se encuentra en biofilm de placa dental (Jewtuchowicz VM 2007, 2008, 2009, De-La-Torre J 2018). Parte del equipo de investigación demostró que del complejo psilosis, la especie *C. parapsilosis* sensu stricto es la más aislada en nichos de cavidad bucal, aumentando

casi cuatro veces la probabilidad de recuperarla bajo condiciones inflamatorias, mostrando además incremento en la capacidad formadora de biopelícula *in vitro*, con una diferencia significativa sobre los aislamientos de esta misma especie obtenidos en situación eubiosis (Rodríguez L 2017).

Si bien *Candida albicans* es el agente etiológico de candidiasis bucal más frecuentemente implicada en estas infecciones, recientemente, han emergido otras especies como *Candida dubliniensis*, *C. auris*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, complejo *C. parapsilosis* o *C. guilliermondii* (Jewtuchowicz 2007). Estas especies se caracterizan por presentar mayor resistencia a las drogas antifúngicas más utilizadas para su tratamiento, como por ejemplo el fluconazol, por lo tanto, resulta imprescindible identificar a nivel de especie las levaduras portadoras del biofilm de placa subgingival, ya que podrían constituir focos de diseminación sistémica de cepas con sensibilidad disminuida o resistente a las drogas antifúngicas comúnmente utilizadas.

*Candida auris* es un hongo emergente resistente a múltiples fármacos que se está extendiendo rápidamente en todo el mundo. Actualmente, se han notificado casos de *C. auris* a nivel mundial en más de 30 países. A pesar de la rápida expansión mundial, es difícil predecir la carga real de la infección ya que los métodos de laboratorio estándar no logran identificar correctamente esta especie. Los análisis genéticos han mostrado una estrecha relación entre *C. auris* y el complejo *C. haemulonii*, principalmente. Por lo anterior, esta levadura puede ser identificada erróneamente como *C. haemulonii*, *C. duobushaemulonii* y otras especies de *Candida spp* (Theill, L 2018, Ademe M 2020).

A la fecha no se han detectado casos de infección por *C. auris* en Argentina. Por ello nuestro propósito principal es indagar acerca de las especies de levaduras del género *Candida* emergentes en el ambiente bucal y periodontal.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

Estudiar el impacto en el microbioma periodontal de la presencia de levaduras y diferentes especies del género *Candida*, en mujeres bajo terapia anticonceptiva.

### **Objetivos específicos:**

- Conocer las características clínico odontológicas de pacientes periodontales con tratamiento anticonceptivo.
- Conocer la prevalencia de especies de *Candida* bucales y subgingivales en pacientes periodontales bajo terapia anticonceptiva.

### **HIPÓTESIS:**

- Las mujeres con enfermedad periodontal que consumen anticonceptivos tienen mayor presencia de diferentes especies de *Candida*.

### **MATERIALES Y MÉTODO:**

Se realizó un estudio clínico transversal en la Carrera de especialización de Periodoncia en la Universidad Abierta Interamericana. Se evaluaron pacientes (N=50), que consumen anticonceptivos y pacientes que no consumen anticonceptivos (N=50).

Se realizó la historia clínica de cada paciente con el registro de los factores de riesgo: edad, herencia familiar con enfermedad periodontal, y condiciones generales de salud oral.

#### **Toma de la muestra microbiológica:**

Previo a la toma de material clínico el paciente leyó y firmó el consentimiento informado aprobado por el comité de ética de la Universidad Abierta Interamericana. (Anexo I). Se les preguntó acerca de la ingesta de anticonceptivos. Ante una respuesta afirmativa se interrogó acerca del tipo de anticonceptivos (DIU con liberación de hormonas, comprimidos o parches).

Se indicó a las pacientes la realización de un buche con solución fisiológica estéril 0.98% antes de la toma de la muestra. Se removió la placa supragingival utilizando la parte activa de una cureta Gracey 7/8 y con la otra parte de la cureta se tomó subgingival. Las muestras de surcos subgingival y mucosa bucal, carrillos, lengua y

paladar se recolectó respectivamente mediante hisopos, en tubos Eppendorf estériles conteniendo 500  $\mu$ l solución fisiológica (0.98%) y en 250  $\mu$ l de buffer fosfato (PBS).

Los tubos Eppendorf y los materiales e instrumental utilizados para este estudio fueron esterilizados con nivel priónico como aconseja la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) en autoclave a 134°C durante 18 minutos de meseta, en el Autoclave (nombre) de la Clínica Fundación Ciencia y Salud de la Universidad Abierta Interamericana.

Cada muestra se identificó con el nombre del paciente y una de ellas se conservó a la temperatura de -20°C para estudios moleculares.

### **Procesamiento de las muestras:**

Las muestras se procesaron por métodos fenotípicos convencionales (Medio cromogénico diferencial para *Candida*; micromorfología y moleculares (PCR de punto final con cebadores específicos derivados de la región ITS1-5.8S-ITS2; y secuenciación por Sanger más análisis bioinformático con *nucleotide BLAST* [nBlast]).

El aislamiento e identificación de los patógenos se realizó mediante técnicas adecuadas de transporte, tradicionales de cultivo y PCR.

Se utilizó una reacción de PCR específica para la identificación de *C.auris*, a partir de las levaduras con características fenotípicas compatibles con *C.auris* (color rosado en medio cromogénico, identificación como complejo *parapsilosis*, Complejo *C.haemulonii*.

### **Criterios de inclusión:**

- Mujeres inmunocompetentes entre 18 a 55 años que tengan ciclos menstruales.
- Con o sin portación de dispositivos prostéticos y ortodoncia.
- Mujeres con distintas patologías periodontales según la última clasificación de las mismas.

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes que presenten alguna enfermedad sistémica con repercusión en el periodonto (hipertensión, diabetes no controlada, enfermedades autoinmunes, HIV, etc.)

- Pacientes que consuman medicamentos con repercusión en la encía (Antihipertensivos, Ciclosporinas, Anticonvulsivantes, etc.)
- Pacientes fumadoras
- Sin antecedentes de uso de antimicrobianos en los últimos 3 meses a la fecha de toma de la muestra.

## **NUEVA CLASIFICACIÓN PERIODONTAL**

En 2017 la Academia Americana de Periodoncia (AAP) y la Federación Europea de Periodoncia (EFP) han elaborado un nuevo sistema de clasificación de las patologías y alteraciones periodontales y periimplantarias.

Según lo publicado por la Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración (2017): "*...por primera vez, se clasifican las patologías y alteraciones periimplantarias conjuntamente con las patologías y alteraciones periodontales. Ahora, la periodontitis se caracteriza por medio de dos dimensiones, estadios y grados.*"

Con el objetivo de poder especificar y definir con mayor exactitud la enfermedad periodontal, se consideró:

- 1) Salud periodontal y patologías/condiciones gingivales.
- 2) Periodontitis.
- 3) Trastornos del desarrollo adquiridos y manifestaciones periodontales de enfermedades sistémicas.
- 4) Patologías y condiciones periodontales.

Los objetivos en este trabajo están vinculados en particular al punto Gingivitis inducida por placa bacteriana donde el consumo de los anticonceptivos se lo incluye dentro de factores que modifican la gingivitis inducida por biofilm, exacerbada por hormonas esteroideas (Punto 2, B, i), e) - anticonceptivos orales -) de la nueva clasificación, según el cuadro 1.

## Cuadro 1 Clasificación de salud y gingivitis inducida por placa bacteriana.

---

### 1. Salud periodontal

---

- A. Salud clínica con un periodonto sano
  - B. Salud clínica gingival con un periodonto reducido
    - i) Paciente con periodontitis estable
    - ii) Paciente sin periodontitis
- 

### 2. Gingivitis inducida por placa bacteriana

---

- Periodonto intacto
  - Periodonto reducido en paciente sin periodontitis
  - Periodonto reducido en pacientes con periodontitis tratados con éxito
  - A. Asociada exclusivamente a *biofilm*
  - B. *Mediada por factores de riesgo sistémicos o locales*
    - i) Factores de riesgo sistémicos (factores modificantes)
      - a) Tabaquismo
      - b) Hiperglucemia
      - c) Factores nutricionales
      - d) Agentes farmacológicos
      - e) Hormonas sexuales esteroideas
        - Pubertad
        - Ciclo menstrual
        - Embarazo
        - Anticonceptivos orales
      - f) Trastornos hematológicos
    - ii) Factores de riesgo locales (factores predisponentes)
      - a) Factores retentivos de placa/*biofilm* (restauraciones)
      - b) Sequedad bucal
  - C. Hipertrofias gingivales inducidas por fármacos
- 

En cuanto a la parte de periodontitis: “...se tomó la decisión de cambiar el enfoque, reuniendo las periodontitis agresiva y crónica en una misma categoría y, al mismo tiempo, caracterizarla adicionalmente con un sistema de calificación por estadios y grados. La estadificación dependerá 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 y de obtención de malos resultados en el tratamiento, junto con los posibles efectos negativos sobre la salud sistémica...”. Como se describe en el cuadro 2 y 3.

## Cuadro 2 Clasificación de periodontitis por estadios.

|                          |  | Estadio I  | Estadio II                             | Estadio III                                      | Estadio IV   |
|--------------------------|--|--|--|--|--|
|                          | CAL interdental en zona con la mayor pérdida | 1-2 mm   | 3-4 mm                                 | ≥ 5 mm   | ≥ 8 mm   |
| Gravedad                 | Pérdida ósea radiográfica                    | Tercio coronal (< 15 %)  | Tercio coronal (15-33 %)               | Extensión a tercio medio                         | Extensión a tercio apical  |
|                          | Pérdidas dentarias                           | Sin pérdidas dentarias por razones periodontales   |  | ≤ 4 pérdidas dentarias por razones periodontales | ≥ 5 pérdidas dentarias por razones periodontales                           |
| Complejidad              | Local  | Profundidad de sondaje máxima ≤ 4 mm   | Profundidad de sondaje máxima ≤ 5 mm   | Profundidad de sondaje 6-7 mm                    | Profundidad de sondaje ≥ 8 mm  |
|                          |  | Pérdida ósea principalmente horizontal   | Pérdida ósea principalmente horizontal | Además de complejidad Estadio II:                | Además de complejidad Estadio III:   |
|                          |  |  |  | Pérdida ósea vertical ≥ 3 mm                     | Disfunción masticatoria, Trauma oclusal secundario; movilidad dentaria ≥ 2 |
|                          |  |  |  | Afectación de furca grado II o III               | Colapso de mordida, migraciones, abanicamiento dentario                    |
|                          |  |  |  | 21-28 dientes residuales                         | < 20 dientes residuales  |
|                          |  |  |  | Defecto de cresta moderado                       | Defecto de cresta grave  |
| Extensión y distribución | Añadir a estadio como descriptor             | En cada estadio, describir extensión como localizada (< 30 % de dientes implicados), generalizada, o patrón molar/incisivo |  |  |  |

## Cuadro 3 Clasificación de periodontitis por grados.

|                        |  | Grado A  | Grado B  | Grado C  |
|------------------------|--|--|--|--|
| Evidencia directa      | Radiografías o evaluación periodontal en los 5 años anteriores | No evidencia de pérdida de hueso/insersión                           | Pérdida < 2 mm   | Pérdida ≥ 2 mm   |
|                        | Pérdida ósea vs. edad  | < 0,25   | 0,25-1,0   | > 1,0  |
| Evidencia indirecta    | Fenotipo   | Grandes depósitos de <i>biofilm</i> con niveles bajos de destrucción | Destrucción proporcional a los depósitos de <i>biofilm</i> | El grado de destrucción supera las expectativas teniendo en cuenta los depósitos de <i>biofilm</i> ; patrones clínicos específicos que sugieren periodos de progresión rápida y/o patología de aparición temprana... Por ejemplo, patrón molar-incisivo; falta de respuesta prevista a tratamientos de control bacteriano habituales |
|                        | Tabaquismo   | No fumador   | < 10 cig./día  | ≥ 10 cig./día  |
| Factores modificadores | Diabetes   | Normal con/sin diabetes  | HbA1c < 7 con diabetes                                     | HbA1c > 7 con diabetes   |

Con respecto a los puntos 3) Trastornos del desarrollo y adquiridos y manifestaciones periodontales de enfermedades sistémicas y 4) Patologías y condiciones periodontales, no se describen en el presente trabajo por exceder al mismo.

## RESULTADOS

Las 100 mujeres que participaron en este estudio, entre 18 y 55 años, se dividieron en dos conjuntos, uno de ellos (n = 50) que ingerían anticonceptivos y, el otro representando al grupo control (n = 50), que no lo hacía.

Sobre el total de las participantes se produjeron 82 aislamientos de 6 especies de *Candida*, incluidas 34 *C. albicans*, 15 *C. tropicalis*, 16 *C. parapsilosis*, 9 *C. krusei*, 6 *C. glabrata*, y 2 *C. guilliermondii*. (Tabla 1)

| Estado periodontal                     | Aislamiento de especies de <i>Candida</i> |                          |       |                   |                        |      |
|--|---|--------------------------|-------|-------------------|------------------------|------|
|  | Usuaris (n=50)                            |                          |       | No Usuaris (n=50) |                        |      |
|  | Nº  | Especies                 | %     | Nº                | Especies               | %    |
| Salud/gingivitis                       | 3   | <i>C. tropicalis</i>     | 7.14  | 13                | <i>C. albicans</i>     | 32.5 |
|  | 2   | <i>C. parapsilosis</i>   | 4.76  | 2                 | <i>C. krusei</i>       | 5    |
|  | 3   | <i>C. albicans</i>       | 7.14  | 1                 | <i>C. tropicalis</i>   | 2.5  |
| Subtotal                               | 8   |                          | 19.04 | 16                |                        | 40   |
| Periodontitis -<br>Estadio I Grado A   | 5   | <i>C. parapsilosis</i>   | 11.92 | 6                 | <i>C. albicans</i>     | 15   |
|  | 4   | <i>C. krusei</i>         | 9.53  | 3                 | <i>C. krusei</i>       | 7.5  |
|  | 2   | <i>C. tropicalis</i>     | 4.76  | 3                 | <i>C. tropicalis</i>   | 7.5  |
|  | 3   | <i>C. albicans</i>       | 7.14  | 1                 | <i>C. glabrata</i>     | 2.5  |
|  | 2   | <i>C. guilliermondii</i> | 4.76  | 1                 | <i>C. Parapsilosis</i> | 2.5  |
| Subtotal                               | 16  |                          | 38.11 | 14                |                        | 35   |
| Periodontitis -<br>Estadio II Grado B  | 3   | <i>C. parapsilosis</i>   | 7.14  | 1                 | <i>C. tropicalis</i>   | 2.5  |
|  | 3   | <i>C. tropicalis</i>     | 7.14  | 1                 | <i>C. parapsilosis</i> | 2.5  |
|  | 2   | <i>C. albicans</i>       | 4.76  | 2                 | <i>C. albicans</i>     | 5    |
|  | 1   | <i>C. glabrata</i>       | 2.38  | 1                 | <i>C. glabrata</i>     | 2.5  |
| Subtotal                               | 9   |                          | 21.42 | 5                 |                        | 12.5 |
| Periodontitis -<br>Estadio III Grado B | 4   | <i>C. parapsilosis</i>   | 9.53  | 5                 | <i>C. albicans</i>     | 12.5 |
|  | 2   | <i>C. glabrata</i>       | 4.76  | -                 |                        |      |
|  | 2   | <i>C. tropicalis</i>     | 4.76  | -                 |                        |      |
|  | 1   | <i>C. albicans</i>       | 2.38  | -                 |                        |      |
| Subtotal                               | 9   |                          | 21.43 | 5                 |                        | 12.5 |
| Total                                  | 42  |                          | 100   | 40                |                        | 100  |

Tabla 1: prevalencia de *Candida Spp* en pacientes usuarias y no usuarias de anticonceptivos, clasificadas según su enfermedad periodontal.

En el caso de pacientes sanas, con gingivitis o una periodontitis Estadio I usuarias de anticonceptivos, no se encontró diferencias significativas en la prevalencia de *Candida*, respecto a las que no consumen. La colonización de *Candida* fue de 84% en el grupo que consumía anticonceptivos y 80% en el grupo control.

En cambio, las pacientes que tomaban anticonceptivos tuvieron un porcentaje significativamente superior en cultivos positivos para *Candida* cuando la periodontitis que cursan superaba el Estadio II.

Dentro de las participantes que conformaron el grupo control, hubo 4 pacientes premenopáusicas con enfermedad periodontal; dos con Estadio II grado B, una con Estadio III grado B y una con gingivitis. En las que presentaron Estadio II grado B se aisló *Rhodotorula spp* más *Candida albicans* y *Stenotrophomonas maltophilia*, respectivamente. En la tercera paciente premenopáusica con Estadio III grado B se aisló *Actinomyces spp* y *Sphingomonas paucimobilis*, y en la cuarta sólo *C. albicans*.

Es importante señalar que los hallazgos de *Rhodotorula spp*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Actinomyces spp* y *Sphingomonas paucimobilis* en pacientes premenopáusicas, no se aislaron en ningún otro caso, lo que propone indagar acerca de los mismos en futuros trabajos. Las características principales de estos microorganismos se describen a continuación.

### ***Stenotrophomonas maltophilia***

Es un bacilo gramnegativo aerobio presente en el medio ambiente, un patógeno oportunista multirresistente que a menudo causa infecciones nosocomiales en pacientes inmunodeprimidos. *S. maltophilia* no es un patógeno muy virulento, pero ha surgido como un patógeno nosocomial importante asociado con altas tasas de mortalidad.

Esta bacteria puede causar infecciones graves, como neumonía, infecciones del torrente sanguíneo, endocarditis, meningitis, infecciones mucocutáneas y de tejidos blandos y septicemias. Los factores de riesgo de infección por *S. maltophilia* incluyen malignidad subyacente, presencia de dispositivos internos, enfermedad respiratoria crónica, huésped inmunodeprimido, uso previo de antibióticos y hospitalización prolongada. (34)

### ***Sphingomonas paucimobilis***

El género *Sphingomonas* incluye 13 especies de bacilos gramnegativos no fermentadores, aerobios estrictos, oxidasa y catalasa positiva. Pertenecen a la familia *Sphingomonadaceae*, siendo *Sphingomonas paucimobilis* la única especie descrita en infecciones humanas. *Sphingomonas paucimobilis* es una bacteria ubicua en

medios acuosos, suelo y puede ser aislada del ambiente hospitalario. Ha sido descrita en una variedad de infecciones asociadas a la atención de salud y de la comunidad, especialmente en pacientes con inmunocompromiso y en asociación al uso de soluciones o medicamentos contaminados, sistemas de agua hospitalarios y catéteres contaminados con el agente. Las infecciones más frecuentes son bacteriemias, artritis, osteomielitis, peritonitis, infecciones cutáneas, endoftalmitis y brotes de neumonías asociadas a ventilación mecánica en neonatos y adultos. *Sphingomonas* spp. tiene una baja virulencia y las infecciones se caracterizan por su baja mortalidad y morbilidad, pero a veces puede provocar un shock séptico. (35)

### ***Actinomyces spp***

Las especies de *Actinomyces* son inmóviles, filamentosas, grampositivas, y bacterias anaerobias obligadas, que son facultativamente habitantes patógenos de la cavidad oral, faringe, intestino, tracto genitourinario y piel. *Actinomyces* también causa fácilmente actinomicosis en pacientes con inmunodeficiencia, que es una enfermedad granulomatosa progresiva indolente. La actinomicosis puede afectar a todos los tejidos y órganos, categorizados como cervicofacial, torácica, abdominopélvica y otros tipos de actinomicosis. Aunque el pronóstico de estas infecciones normalmente es bueno con tratamientos médicos y quirúrgicos, la actinomicosis todavía puede conducir a la muerte de los pacientes debido a las dificultades del diagnóstico precoz y la gravedad de la infección de *Actinomyces*.

Los mecanismos de patogenicidad de *Actinomyces* no son entendidos completamente, pero se ha propuesto que el tejido necrótico es el evento iniciador para que *Actinomyces* penetre y prolifere en estructuras más profundas. Algunos estudios han prestado atención a infecciones sistémicas relacionadas con *Actinomyces*, incluidas enfermedades del sistema nervioso central (SNC) y cardiovasculares y del tracto digestivo. (36)

### ***Rhodotorula***

El género *Rhodotorula* forma parte de los hongos levaduriformes; es simbionte normal de la piel, tracto respiratorio superior y heces; se distinguen por la producción de pigmentos carotenoides, los cuales confieren a las colonias una coloración rosada o rojiza. Pertenecen a este género las especies *R. mucilaginosa*, *R. rubra*, *R. glutinis* y *R. minuta* y otras. La *R. mucilaginosa* es la más frecuentemente asociada a infecciones humanas.

Estos hongos forman parte de la microflora comensal de la piel, uñas y membranas mucosas, aparecen también en el queso, los productos lácteos y diversas fuentes ambientales como aire, suelo, cortinas de ducha, lechada blanca de las bañeras y cepillos de dientes. Han sido encontradas en aguas de océano; pueden contaminar gel usados para ultrasonido terapéutico, aires, soluciones intravenosas, catéter, además pueden aislarse en orina y heces.

Las especies de *Rhodotorula* están adoptando un papel destacado como patógeno humano en pacientes inmunodeprimidos y en sujetos con sonda permanente. Se han implicado en las infecciones y fungemia asociados a catéteres venosos centrales, infecciones oftalmológicas, peritonitis y meningitis.

Cuando las especies del género *Rhodotorula* se aíslan de sitios no estériles del cuerpo de los pacientes, puede pensarse que son comensal o contaminante pero posiblemente indica un proceso de enfermedad en pacientes debilitados o huésped inmunodeprimido. Se plantean varios factores de riesgos que predisponen al individuo a enfermar por estas especies, como son: insuficiencia renal crónica, diálisis peritoneal, cirrosis hepática, nutrición parenteral, neutropenia, uso de corticoesteroides, VIH, trasplantes de células. (37)

## **DISCUSIÓN**

Aunque no se pudo determinar una relación directa entre la presencia de *Candida* y el uso de anticonceptivos en pacientes sanas, los resultados indican que las usuarias de anticonceptivos con enfermedad grave muestran colonización por *Candida* con mayor frecuencia y en mayor cantidad. *C. albicans* es la especie más común en estos pacientes y es reconocida como la más patógena, presentando algunas propiedades y factores de virulencia que la hacen candidata a desempeñar un papel en la patogénesis, progresión y mantenimiento de las lesiones de Periodontitis en los estadios más avanzados.

En el trabajo “Oral *Candida* colonization in patients with chronic periodontitis. Is there any relationship?” de los autores Janire De LaTorre y cols, plantean que:

*“...aunque una alta carga de levaduras en las bolsas periodontales se considera un factor que agrava la enfermedad, los pacientes con Periodontitis crónica mostraron una mayor colonización por *Candida* que los pacientes con estadios más leves de periodontitis”.*

Sin embargo, en la prevalencia de colonización por *Candida*, no hacen distinción con respecto a consumidoras o no de anticonceptivos; por lo tanto, sería interesante relacionar específicamente el grado de periodontitis con cambios hormonales en las distintas etapas tanto en hombres como mujeres.

En el trabajo “Influencia del estrógeno en la enfermedad periodontal. Revisión de literatura” los autores Pazmino VFC y col, afirman que:

*“...la influencia de las hormonas sexuales femeninas sobre las manifestaciones clínicas en las enfermedades periodontales, concluyeron que los niveles de estrógeno y progesterona poseen un efecto modulador sobre la respuesta inflamatoria en el huésped frente a las agresiones bacterianas. Las hormonas sexuales femeninas por sí mismas no son suficientes para producir alteraciones gingivales; sin embargo, pueden alterar las respuestas de los tejidos periodontales frente a la placa bacteriana e indirectamente contribuir en la enfermedad periodontal...”*

Según de lo mencionado anteriormente las hormonas femeninas se verían alteradas no sólo en las distintas etapas de la vida de la mujer, sino inducidas por terapias de reemplazo hormonal, anticonceptivos, etc.

*“...El estrógeno puede influenciar el estado del periodonto en la mujer en sus diferentes etapas de variación hormonal, tales como: la pubertad, menstruación, embarazo, menopausia y posmenopáusica. La deficiencia de estrógeno promueve pérdida de masa ósea, en consecuencia, el desequilibrio en la remodelación ósea, lo cual determina una mayor reabsorción en relación con la neoformación ósea. Por otro lado, mediante la terapia de reposición de estrógeno, la pérdida de hueso alveolar propiamente dicha es prevenida...”*

La mayoría de los autores son unánimes en decir que existe influencia de los niveles de estrógeno en los tejidos periodontales, asociados a las diversas etapas de la vida de la mujer.

En el trabajo “The Impact of Oral Contraceptives on Women’s Periodontal Health and the Subgingival Occurrence of Aggressive Periodontopathogens and *Candida* Species” los autores María Isabel Brusca y cols., señalan lo siguiente:

*“...Los presentes hallazgos sugieren que el uso de Anticonceptivos orales puede causar una selección subgingival para ciertas especies de *Candida*,*

*como C. guilliermondii, C. parapsilosis y C. tropicalis. Esta selección fue más evidente para los individuos con uso de anticonceptivos mayor a 3 años porque solo se aislaron cinco especies de Candida (C. albicans, C. parapsilosis, C. krusei, C. tropicalis y C. glabrata). Por el contrario, C. dubliniensis no se aisló de las bolsas periodontales de pacientes con anticonceptivos orales, esto fue sorprendente y sugiere que los cambios causados por las hormonas sexuales en el periodonto pueden reducir o limitar el crecimiento de C. dubliniensis...”*

Se rescata de lo expuesto en la investigación precedente el tiempo de consumo de anticonceptivos como variable a considerar en futuras investigaciones ya que no fue tenido en cuenta en el presente trabajo.

En el trabajo “Association between periodontal condition and subgingival microbiota in women during pregnancy: a longitudinal study” los autores Priscila Viola Borgo, Viviane Arenas Rodrigues, Alfredo Carlos Rodrigues Feitosa, Karla Correa, Barcelos Xavier, Mario Julio Avila Campos afirman que:

*“...La exacerbación de la inflamación gingival en mujeres embarazadas está bien documentada clínica e histológicamente, pero su etiología no se ha establecido claramente. Se han propuesto posibles mecanismos, incluidas alteraciones en la permeabilidad vascular, el sistema inmunológico y la biopelícula subgingival. Aunque, hay pocos datos sobre la composición de la microbiota subgingival durante el embarazo, sin embargo, se sabe que la variación hormonal puede promover el crecimiento excesivo de bacterias patógenas...”*

Por ello, la evidencia ha demostrado que la respuesta tisular del periodonto está modulada por andrógenos, estrógenos y progesterona en los diferentes momentos de la vida de la mujer, en particular como en este caso el embarazo.

En el trabajo “Anabolic steroids affect human periodontal health and microbiota” los autores María Isabel Brusca, Fernando Verdugo, Celeste Amighini, Olatz Albaina y María D. Moragues concluyen que:

*“...La prevalencia de salud periodontal fue significativamente mayor en los no usuarios de esteroides anabólicos (AAS) que en los usuarios.*

*El uso de AAS aumentó el riesgo de periodontitis grave y dio lugar a una selección de especies específicas de Candida subgingival.*

*C. albicans y C. dubliniensis fueron significativamente más prevalentes en grupos de personas que no toman AAS y C. guilliermondii y C. parapsilosis en bolsas de individuos consumidores de esteroides.*

*Un estudio anterior mostró una levadura similar en mujeres que usan anticonceptivos orales. Parece estar ampliamente aceptado que las hormonas sexuales masculinas y femeninas pueden tener un impacto en los tejidos orales, y hay evidencia que sugiere que las hormonas sexuales pueden inducir inflamación periodontal al alterar el componente microvascular del periodonto.*

*Sin embargo, la influencia de los esteroides sexuales en la progresión de la enfermedad periodontal, la inflamación y la composición de la microbiota aún es discutible.*

*El uso de esteroides androgénicos anabólicos en hombres se asocia con un aumento de la prevalencia de periodontitis grave y parece causar una selección de ciertas especies de Candida en el surco periodontal. Patógenos microbianos específicos, como C. dubliniensis y C. albicans, parecen verse afectados negativamente por el uso de AAS.*

*El mayor riesgo de progresión de la enfermedad en los usuarios de AAS puede ser*

*explicado por las proporciones significativamente más altas de P. gingivalis, A. actinomycetemcomitans, P. intermedia y especies de Candida en comparación con los pacientes del grupo control...”*

En el trabajo anterior se rescata la importancia del consumo de anabólicos en la salud bucal del hombre, asociándolo a la respuesta del tejido periodontal debido a la incorporación de hormonas, alterando su microbiota, de manera similar a lo expuesto para anticonceptivos.

La evidencia apoya la conclusión que los anticonceptivos **por sí mismos** no impactan directamente en el periodonto y tejidos gingivales y, habiendo considerado los resultados, está claro que los anticonceptivos actuales con poca carga hormonal no serían

considerados un factor de alto riesgo para gingivitis o periodontitis. Sin embargo, un historial médico-odontológico completo siempre debería incluir preguntas sobre el uso de anticonceptivos, anabólicos, terapia de reemplazo hormonal, etc., a los efectos de evaluarlos como factores probables de riesgo.

Parece estar ampliamente aceptado que las hormonas sexuales masculinas y femeninas pueden tener un impacto en los tejidos orales, y hay evidencia que sugiere que las hormonas sexuales pueden inducir inflamación periodontal al alterar el componente microvascular del periodonto. Sin embargo, la influencia de las hormonas sexuales en la progresión de la enfermedad periodontal, la inflamación y la composición de la microbiota aún es discutible.

## CONCLUSIÓN

Las hormonas femeninas inducen cambios microbiológicos al alterar el microambiente y al actuar como nutrientes para los microorganismos en distintas etapas de la mujer. Diferentes condiciones pueden modificar la gingivitis inducida por placa, como en el caso de los anticonceptivos orales.

Por ello, es importante el control y prevención con el fin de conocer durante las distintas etapas de cambios hormonales, y/o consumo de anticonceptivos, la prevalencia de especies de *Candida* en la bolsa periodontal debido a que constituyen reservorios de microorganismos oportunistas que, en situaciones clínicas particulares, participarían en enfermedades gingivoperiodontales específicas y enfermedades diseminadas.

No se registraron diferencias significativas en la colonización de *Candida* entre las pacientes consumidoras de anticonceptivos (84%) y las no consumidoras (80%) en el caso de pacientes sanas o con gingivitis.

Sin embargo, se pudo comprobar en este trabajo que, cuando la paciente tiene una periodontitis de Estadío II o superior, aumenta la prevalencia de *Candida* con el uso de anticonceptivos.

En general, con este estudio no se pudo afirmar la hipótesis que las mujeres con enfermedad periodontal que consumen anticonceptivos tienen mayor presencia de

*Candida*, pero sí pudo comprobarse que cuando empieza a agravarse los estadios y grados de la enfermedad se aisló en mayor porcentaje junto a otras especies, no detectadas con anterioridad.

## **Bibliografía:**

- 1) Ademe M, Girma F. *Candida auris*: From Multidrug Resistance to Pan-Resistant Strains infection and Drug Resistance 2020;13 1287–1294
- 2) Avila M, Ojcius DM, Yilmaz O (2009) The oral microbiota: living with a permanent guest. *DNA Cell Biol* 28: 405–411.
- 3) 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.
- 4) Borgo P, Rodrigues V, Feitosa A, Xavier K, Avila-Campos M. Association between periodontal condition and subgingival microbiota in women during pregnancy: a longitudinal study. *J Appl Oral Sci.* 2014; 22 (6): 528-33
- 5) Brusca M, Verdugo F, Amighini C, Albaina O, Moragues M. Anabolic steroids affect human periodontal health and microbiota. *Clin Oral Investig* 2014; 18 (6): 1579-1586.
- 6) Brusca M, Rosa A, Olatz A, Moragues M, Verdugo F, Pontón J. The Impact of Oral Contraceptives on Women's Periodontal Health and the Subgingival Occurrence of Aggressive Periodontopathogens and *Candida* Species. *Journal of Periodontology.* 2010; 81(7): 1010-1018.
- 7) 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
- 8) Carrillo de Albornoz A, Figuero E, Herrera D, Bascones A. Gingival changes during pregnancy: I. Influence of hormonal variations on clinical and immunological parameters. *J Clin Periodontol.* 2010;37(3):220-9.
- 9) Corgel J. Dental management of the female patient. *J Clin Periodontol* 2000. 2013; 61: p. 219-231
- 10) Cuya- García R, Chávez-Raymi A, Flores- Culqui S, Párraga-Navarro M, Quinto-Benalcazar R, Tafur-Vásquez O. Enfermedad periodontal asociada al embarazo. *Rev Cient Odontol (Lima).* 2019; 7 (1): 132-139.

- 11) De La Torre J, Quindos G, Marcos-Arias C, Marichalar-Mendia X, Gainza ML, Eraso E, Acha-Sagredo A, Aguirre-Urizar JM. Oral *Candida* colonization in patients with chronic periodontitis. Is there any relationship?. *Rev Iberoam Micol.* 2018.35:134-139.
- 12) GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 390 (10100), 1211–1259 (2017).
- 13) 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.
- 14) 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
- 15) Jenkinson HF, Lamont RJ (2005) Oral microbial communities in sickness and in health. *Trends Microbiol* 13: 589–595.
- 16) Jewtuchowicz VM, Mujica MT, Malzone MC, Cuesta A, Brusca MI, Nastri ML, Iovannitti CA, Nastri N, Rosa AC. Origin of the colonization of *C. dubliniensis* in subgingival biofilm in immunocompetent subjects by RAPD-PCR assay. *Journal Oral Microbiology* 2009.
- 17) Jewtuchowicz VM, Mujica MT, M. I. Brusca, Sordelli N, Malzone MC, Pola SJ, CA Iovannitti, AC Rosa. Phenotypic and Genotypic identification of *Candida dubliniensis* from subgingival sites in immunocompetent subjects in Argentina. *Oral Microbiol Immunol.* 2008. 23:505-509.
- 18) Jewtuchowicz VM, Brusca MI, Mujica MT, Gliosca LA, Fiquelievich JL, Iovannitti CA, Rosa AC. Subgingival distribution of yeast and their antifungal susceptibility in immunocompetent subjects with and without dental devices. *Acta Odontol. Latinoam.* 2007 20:17-22.
- 19) Melton J, Redding S, Kirkpatrick W, et al. Recovery of *Candida dubliniensis* and other *Candida* species from the oral cavity of subjects with periodontitis who had

- pocillos-controlled and poorly controlled type 2 diabetes: a pilot study. *Special Care in Dentistry*. 2010; 30(6): 230–234.
- 20) Muthular M, Bálsamo F, Passero P, Jewtuchowicz V, Miozza V, Villalba MB, Brusca MI, Pérez C. *Future Microbiol*. Effects of tamoxifen on periodontal disease and *Candida albicans* of patients with breast cancer and other pathologies. 2019 *Future Microbiology* Jan;14:129-137.
- 21) Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. (2019) *Newman and Carranza's Clinical Periodontology*, Elsevier Health Sciences, Philadelphia, PA, EEUU.
- 22) Mitova N, Rashkova M. "Sex hormones in the saliva and periodontal health of children in puberty". *Journal of IMAB- 2019 Oct-Dec;25*. Organización Mundial de la Salud, Salud Bucodental, OMS, Ginebra, Suiza, 2020.
- 23) Pazmino VFC, Assem NZ, Pellizzer EP, De Almeida JM, Theodoro LH. Influencia del estrógeno en la enfermedad periodontal. Revisión de literatura. *Av Periodon Implantol*. 2015; 27, 2: 75-78.
- 24) Preshaw P. Oral Contraceptives and the periodontium. *J Clin Periodontol* 2000. 2013; 61: p. 125-159.
- 25) Rodríguez L, Rosa A, Rodríguez J, et al. 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).
- 26) 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.
- 27) Seneviratne CJ, Jin L, Samaranayake LP. Biofilm lifestyle of *Candida*: a mini review. *Oral Diseases* (2008) 14, 582–590.
- 28) Silk H. Diseases of the mouth. *Prim. Care* 41(1), 75–90 (2014).
- 29) Terças A, Marques S, Monteiro C, et al. Antifungal drug susceptibility of *Candida* species isolated from HIV-positive patients recruited at a public hospital in São Luis, Maranhão, Brazil. *Front Microbiol*. 2017; 8: 298.

- 30) Theill, L, Dudiuk, C., Morales-Lopez, S., Berrio, I., Rodríguez, J.Y., Marin, A., Gamarra, S., Garcia-Effron, G. Single-tube classical PCR for *Candida auris* and *Candida haemulonii* identification. *Revista Iberoamericana de Micología* Volume 35, Issue 2, April - June 2018, Pages 110-112.
- 31) Truong T, Pang LM, Rajan S, Wong SSW, Fung YME, Samaranayake L, Seneviratne CJ. The Proteome of Community Living *Candida albicans* Is Differentially Modulated by the Morphologic and Structural Features of the Bacterial Cohabitants. *Microorganisms*. 2020 Oct 7;8(10):1541.
- 32) Yap M, Alnuaimi A, Adams G, McCullough M. Oral candidal carriage in asymptomatic patients. *Australian Dental Journal* 2016; 61: 190–195. doi: 10.1111/adj.12335.
- 33) Herrera, D.; Figuero, E.; Shapira, L.; Jin, L. & Sanz, M. La Nueva clasificación de enfermedades periodontales y periimplantares. *Rev. Cient. Soc. Esp. Periodoncia*, 11, 2018.
- 34) Looney WJ; Muhlemann k; Narita M. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 312–23.
- 35) Jun L, Ying L, Yu Z, Changzheng W, Benyan W, Jun W. *Actinomyces* and Alimentary Tract Diseases: A Review of Its Biological Functions and Pathology. *BioMed Research International*. Volume 2018, Article ID 3820215.
- 36) A. Santarelli, M. Mascitti R. Galeazzi, A. Marziali, F. Busco, M. Procaccini: Oral ulcer by *Sphingomonas paucimobilis*: first report. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2016.
- 37) Handschuh Briones R A; Silva Arcos E N; Urrutia M; Godoy Martinez P. Actividad antifúngica de los enjuagues bucales frente a *Candida albicans* y *Rhodotorula Mucilaginosa*: Un estudio in vitro. *Rev Iberoamericana de Micología*, 37 (2). July 2020.

## ANEXO 1

### CONSENTIMIENTO INFORMADO UAI

Formulario de consentimiento

#### **A. Propósito y Antecedentes**

La Facultad de Odontología de la Universidad Abierta Interamericana estudiará la influencia de la ingesta de anticonceptivos en la gravedad de la enfermedad periodontal. Ud. colaborará con este estudio respondiendo preguntas y permitiendo que, con un instrumental estéril odontológico mínimo y un hisopo, se le realice un diagnóstico de su enfermedad periodontal y se tome material para diagnosticar microorganismos. 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.

#### **B. Procedimientos que se le aplicarán y condiciones para colaborar**

Para participar en este estudio usted no debe haber tomado antibióticos ni antifúngicos en los últimos 6 meses previos, ni haber recibido tratamiento periodontal en los últimos 2 meses. Ud. completará un cuestionario sobre su Historia Médica que no le demandará más de 10 minutos.

En su atención se aplicarán las normas de bioseguridad en vigencia: uso de guantes, barbijo, babero y vasos descartables, e instrumental esterilizado y controlado en la Facultad de Odontología de la Universidad Abierta Interamericana.

#### Colección de la muestra:

Antes de iniciar la toma de material se acondicionará su boca eliminando la placa dental, si la hubiera. Se tomará una pequeña muestra dentro de su boca con un hisopo estéril, esto no traerá molestia alguna. A partir de este momento los datos obtenidos y las muestras señaladas serán identificadas con un código, por lo cual su identidad será protegida.

#### **C. Riesgos y molestias**

El cuestionario es anónimo, sólo se identificará con un número. Los datos solicitados no le producirán dificultad a la hora de responder. Es poco probable que la recolección de índices clínicos produzca alguna molestia.

#### **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.

### **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, ya que este trabajo permitirá obtener nuevos datos acerca del origen de dichas afecciones.

Esta información puede llevar a importantes avances en el tratamiento de la enfermedad periodontal que podrían colaborar en un tratamiento más efectivo de dicha enfermedad.

### **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. acepte colaborar será derivado para el tratamiento de la enfermedad periodontal.

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

|                               |       |
|-------------------------------|-------|
| -----                         | ----- |
| Nombre y Apellido             | Fecha |
| (Escribir en letra Imprenta)  |       |
| -----                         | ----- |
| Firma del paciente            | Fecha |
| -----                         | ----- |
| Nombre y Apellido del Testigo | Fecha |

## ANEXO 2

La figura N°1 ilustra cómo se realizó el hisopado para tomar las muestras en paladar (A), carrillo (B) y lengua (C) de cada paciente estudiado, las cuales fueron transportadas por separado en tubos Eppendorf (D).

Fig 1. (a)



Fig. 1 (b)



Fig.1 (c)



Fig.1 (d)

