



UNCUYO
UNIVERSIDAD
NACIONAL DE CUYO

FO
FACULTAD DE
ODONTOLOGÍA



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CUYO
SEDE FUNDACIÓN INDEPENDENCIA
CARRERA DE ESPECIALIZACIÓN EN PERIODONCIA

**EVALUACIÓN DE LAS VARIABLES
CLÍNICAS E INMUNO-INFLAMATORIAS EN RESPUESTA AL
TRATAMIENTO PERIODONTAL NO QUIRÚRGICO EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN TRATAMIENTO CON
HEMODIÁLISIS**

TFI para optar al Título de Especialista en Periodoncia

Autor: Od. MARIA BELEN ALLOATTI

Director del TFI: Dra. ADELA SEMBAJ

Director de la Carrera: Dra. ESTELA M. RIBOTTA

Córdoba, Argentina
2021

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi tutor, Dra. Adela Sembaj por guiarme y acompañarme en este proceso. Gracias por su paciencia, dedicación y motivación.

Gracias a la Dra. Estela Ribotta de Alvera por su dedicación, minuciosidad y amor con los que nos enseñó durante este tiempo. Gracias por prestarme un espacio para poder llevar a cabo esta tesina. Ha sido un pilar fundamental en mi formación profesional.

Gracias a la técnica Sandra Tabares sin ella esto no hubiese sido posible.

Gracias a la Fundación Independencia por abrirme sus puertas y a todos sus excelentes docentes que me acompañaron con mucha dedicación y calidez humana en esta etapa de formación.

Gracias a mi compañera de sillón, Candelaria Bustos Fierro por ayudarme y acompañarme siempre con mucha predisposición y entusiasmo.

Gracias a la Cátedra de Periodoncia B por abrirme un espacio y a todos sus docentes por confiar en mí.

Gracias a Miguel, Silvia y Bruno por motivarme y acompañarme silenciosamente durante este tiempo.

INDICE

1. Resumen	5
2. Introducción	7
3. Marco teórico	10
4. Objetivos	23
4.1 Objetivo general	23
4.2 Objetivos Específicos	24
5. Materiales y métodos	26
5.1 Población y muestra	26
5.1. a Criterios de inclusión	26
5.1.b Criterios de exclusión	27
5.2 Examen Clínico Oral	29
5.3 Tratamiento periodontal no quirúrgico	34
5.4 Toma de muestra de saliva total sin estimular	35
5.4.a Determinación de la Concentración de PCR en Saliva	35
5.4.b Determinación de concentración de IgA e IgG en Saliva	35
5.4.c Determinación de la actividad de MPO	36
5.4.d Determinación de la concentración de nitratos	36
5.4.e Determinación de la actividad de la fosfatasa alcalina	36
5.4.f Determinación de la actividad de la fosfatasa ácida	36
5.4.g Determinación de proteínas totales	37

5.5 Toma de la muestra de la bolsa Periodontal	37
5.5 a Análisis Microbiológico	39
5.6 Análisis Estadístico	40
6. Resultados	41
7. Discusión	52
8. Conclusión	59
9. Bibliografía	61
10. Anexo	67
10.1 Abreviaturas	67
10.1 Información al paciente	69
10.3 Certificado de aprobación	73

1. RESUMEN

El objetivo del siguiente trabajo es describir las características de la respuesta al tratamiento periodontal no quirúrgico (TPNQ) teniendo en cuenta la evolución de los parámetros clínicos y la respuesta inmuno-inflamatoria en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en hemodiálisis (HD) y enfermedad periodontal (EP), comparándolos con pacientes con EP sistémicamente sanos a los 3 y 6 meses post tratamiento.

Para ello, se seleccionaron individuos de ambos géneros, entre 18-70 años con ERC en HD y pacientes sistémicamente sanos, con periodontitis. Se evaluaron los parámetros clínicos periodontales. Se tomaron muestras de saliva sin estimular para la determinación de biomarcadores de la inflamación. Se realizó TPNQ en ambos grupos. Al mes se tomaron muestras de saliva y se evaluaron los parámetros clínicos, y luego a los 3 y 6 meses post tratamiento.

El trabajo incluyó 16 pacientes, todos con periodontitis, 8 con ERC en HD y 8 sistémicamente sanos que formaron el grupo control (C). No se observaron diferencias en el estado periodontal entre ambos grupos. Se observó a los 6 meses post tratamiento una mejoría en los parámetros clínicos.

En el análisis de los parámetros bioquímicos se observó en los sujetos con ERC valores medios más elevados de Inmunoglobulina A (IgA), Inmunoglobulina G (IgG) y nitratos (N) que en el grupo C. La actividad de la Fosfatasa Ácida (FAC) fue mayor en los pacientes del grupo C. Se observó en el grupo ERC que las actividades específicas de Proteína C Reactiva (PCR), Mieloperoxidasa (MPO) y la concentración de N e IgA aumentaron significativamente, mientras que en el grupo C la concentración de N y MPO disminuyeron significativamente a los 6 meses. La actividad específica de la FAC en ambos grupos disminuyó significativamente.

Conclusión: la TPNQ es efectiva en los pacientes con ERC, dado que todos los parámetros clínicos muestran una mejoría en la condición del periodonto. Los datos bioquímicos en saliva indicarían una condición inmuno inflamatoria leve persistente en este grupo de pacientes, por lo que requerirían de un cuidado continuo y un seguimiento más prolongado que los pacientes C.

2. INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal (EP) es una de las afecciones más ampliamente difundidas en la población general y es causa importante de pérdida de dientes, compromiso nutricional, del habla alterada, baja autoestima y una peor calidad de vida en general. Los datos epidemiológicos lo corroboran, se estima una prevalencia del 45-50% en adultos en su forma más leve, llegando a más del 60% en personas mayores de 65 años, la periodontitis severa afecta al 11.2% de la población adulta mundial (1).

La EP se define como una lesión inflamatoria crónica destructiva del soporte periodontal, inducida por bacterias, desarrollada por etiología multifactorial y determinada por la susceptibilidad del huésped. Numerosos estudios han demostrado una asociación estrecha entre la EP como factor de riesgo para algunas condiciones sistémicas (1), (2). La principal característica para diagnosticar un caso de periodontitis es la pérdida de soporte del tejido periodontal debido a la inflamación, que se manifiesta a través de la pérdida de inserción clínica y la pérdida de hueso alveolar, evaluada radiográficamente, la presencia de bolsas periodontales y sangrado al sondaje (SS) (3). El diagnóstico clínico periodontal mide el nivel de inserción clínica (NIC), la profundidad de sondaje (PS), el índice de placa bacteriana (IPB) y el

índice de hemorragia (IH), que son parámetros efectivos y poco invasivos para monitorear los estados de salud-enfermedad en la mayoría de los pacientes. El estándar actual de medición de periodontitis es la actividad de la enfermedad. Algunos autores consideran que el NIC informa de manera precisa sobre la historia de la EP, mientras que la PS parece ser más precisa para evaluar la progresión de la enfermedad (4).

La evidencia actual sugiere que algunas personas son más susceptibles a desarrollar EP, posiblemente por ser menos receptivas a los principios estándares de control bacteriano para prevenir y tratar la periodontitis manteniendo una microbiota disbiótica junto con inflamación periodontal crónica. Se ha demostrado además que la periodontitis puede afectar negativamente a las enfermedades sistémicas. Para esos individuos, los biomarcadores, representarían una herramienta valiosa para aumentar la información proporcionada por los parámetros clínicos estándares y comprender los eventos fisiopatológicos. Los biomarcadores pueden contribuir a mejorar la precisión diagnóstica en la detección temprana de periodontitis y pueden ayudar tanto en la definición del grado como del estadio de periodontitis (5). Varios estudios han sugerido que la infección periodontal produce un conjunto de mediadores inflamatorios como la PCR, MPO, entre otros, en respuesta positiva a la infección microbiológica y el tratamiento de la EP reduce los niveles séricos de marcadores de la inflamación. Así mismo se han reportado niveles elevados de anticuerpos IgA en pacientes con EP crónica (6) y niveles elevados de IgG contra múltiples especies bacterianas

en sujetos que muestran múltiples sitios con pérdida de inserción (7).

A medida que aumenta la comprensión de la patogenia de la EP, se reconoce a esta como una enfermedad multifactorial y la capacidad de respuesta inmuno-inflamatoria del huésped es un determinante clave de la vulnerabilidad para desarrollar la enfermedad destructiva, bajo la influencia de múltiples factores. La valoración de la respuesta del huésped consiste en determinar mediadores que podrían proporcionar información sobre la actividad actual de la enfermedad y la posible respuesta al tratamiento periodontal.

3. MARCO TEÓRICO

La EP es una enfermedad inflamatoria multifactorial crónica asociada con una biopelícula de placa disbiótica y caracterizada por la destrucción progresiva del aparato de soporte dental (3). La EP es un importante problema de salud pública no solo por su alta prevalencia, sino también porque puede provocar pérdida de dientes, discapacidad, afectar negativamente la función y la estética de la masticación, ser una fuente de desigualdad social y afectar la calidad de vida (3).

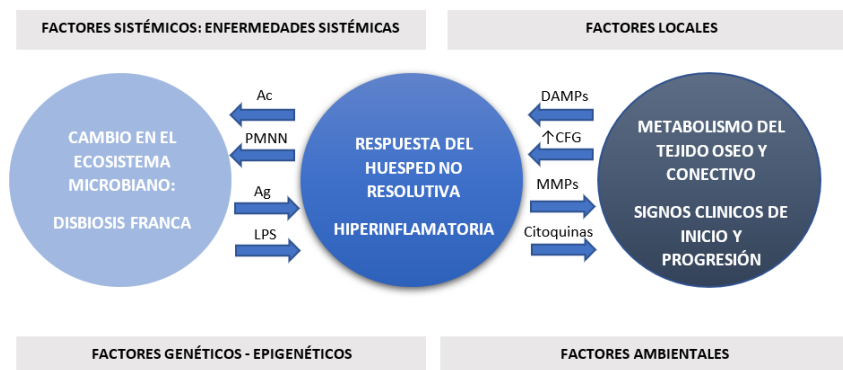
La patogenia de la EP a menudo involucra múltiples componentes causales que juegan un papel simultáneamente, e interactúan entre sí, a menudo de una manera impredecible. En otras palabras, la enfermedad es el resultado de interacciones complejas entre los factores de riesgo que son difíciles de explicar por factores individuales. Loos y col (8) agruparon los factores causales de periodontitis en los siguientes grupos principales:

- biofilm;
- factores de riesgo genéticos y modificaciones epigenéticas;
- factores de riesgo relacionados con el estilo de vida;
- presencia de comorbilidades (enfermedades sistémicas);

- factores anatómicos relacionados a la dentición y estructurales del tejido.

Cabe señalar que cada uno de los componentes causales por separado varía en importancia relativa e individual, produciendo una tremenda cantidad de combinaciones de factores causales que impactan sobre cómo cada caso puede desarrollarse y progresar. Sin embargo, clínicamente, muchos casos comparten componentes causales, lo que, por supuesto es útil para determinar el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento (8), (9).

Gráfico 1. Modelo etiológico de las enfermedades periodontales



Ac. anticuerpos; PMNN: leucocitos polimorfonucleares; Ag: antígenos bacterianos; LPS: lipopolisacárido; MMPs: metaloproteinasas de la matriz; DAMPs: patrones moleculares asociados al daño; CFG: fluido crevicular gingival.

Numerosos estudios han demostrado una asociación estrecha entre EP como factor de riesgo para enfermedades crónicas no transmisibles, entre ellas, diabetes, partos prematuros, niños de bajo peso al nacer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, enfermedad renal crónica, entre otras (1), (10). Las Enfermedades periodontales (EPs) y las sistémicas comparten mecanismos inflamatorios y parecen ser enfermedades entrelazadas, en donde muchas veces coexisten factores de riesgo comunes, por lo que las personas afectadas pueden mostrar manifestaciones de ambas enfermedades. Por lo tanto, la relación parece ser bidireccional (11), (9).

Un mecanismo que se ha propuesto para explicar la participación de la periodontitis crónica como factor de riesgo para otras enfermedades sistémicas, comprende la diseminación sistémica de bacterias orales y mediadores inflamatorios, que son capaces de iniciar y mantener mecanismos asociados con el desarrollo de enfermedades sistémicas crónicas (11). Así mismo algunas enfermedades y afecciones sistémicas pueden afectar el curso de la periodontitis o tener un impacto negativo en el aparato de inserción periodontal (12).

Existe una gran variedad de afecciones inflamatorias crónicas mediadas por el sistema inmunitario. Para muchas de estas, la pregunta sigue siendo qué factores contribuyen a su aparición y progresión, mientras que, por otro lado, qué mecanismos mantienen la tolerancia del sistema inmunológico tanto

para sí mismo como para los desafíos diarios frente a antígenos bacterianos, microorganismos fúngicos y virales. En esencia, la inflamación no resuelta es la base de las enfermedades inflamatorias crónicas (8).

La enfermedad renal se define como una anormalidad de la estructura o función del riñón con implicancia en la salud del individuo que la padece, que puede desencadenarse abruptamente y resolverse o convertirse en crónica. La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un término general para trastornos heterogéneos con presentación clínica variable, en parte relacionada con la causa, la gravedad y la tasa de progresión. Entre los rasgos singulares que presentan los pacientes con ERC, la inflamación crónica tiene uno de las más prominentes roles. Se observa un estado inflamatorio crónico en una gran proporción de esta población, con una prevalencia creciente que acompaña al deterioro de la función renal (13).

Hay cinco etapas de ERC diferenciadas que se clasifican por la tasa de filtración glomerular. La ERC en etapa terminal es el resultado clínico más grave y es el problema de salud pública más frecuente en la población de edad avanzada en todo el mundo, se caracteriza por la pérdida de la función renal con una tasa de filtración glomerular menor a 15 ml/min por 1.73 m² (14). Las opciones de tratamiento incluyen diálisis, hemodiálisis (HD) o diálisis peritoneal, y/o trasplante de riñón (15). Ambos tipos de diálisis filtran la sangre del paciente permitiendo el paso de líquidos y desechos excesivos. La

acumulación continua de productos tóxicos en pacientes con ERC en HD requiere un tratamiento durante aproximadamente tres a cuatro horas, tres veces a la semana. La eficiencia de este proceso es mucho menor que un riñón funcional, por lo que estos pacientes se encuentran en un estado constante de insuficiencia renal e hiperuremia (16). En la HD se utiliza una máquina (dializador) que contiene una membrana sintética semipermeable, permeable al agua y las toxinas, pero no a las células sanguíneas. En la DP se usa la membrana peritoneal del paciente para este propósito (17).

La HD es la forma más común de terapia de reemplazo renal. Si bien es el mejor método para eliminar las toxinas acumuladas del cuerpo y mejorar la calidad de vida, este proceso, por sí solo, puede complicar la condición debido a sus efectos secundarios. Pacientes sometidos a HD a menudo sufren diferentes cambios sistémicos, como debilitamiento general, depresión del sistema inmunológico, mayor susceptibilidad a infecciones, y un mayor riesgo cardiovascular y metabólico. Junto con estos cambios sistémicos, se ha demostrado que la ERC en etapa terminal afecta también la salud oral y periodontal (18). Se estima que el 90% de los pacientes presentan algún síntoma oral como agrandamientos gingivales, xerostomía, alteraciones en la composición y velocidad del flujo salival, lesiones de la mucosa, infecciones orales y lesiones óseas debido a hiperparatiroidismo secundario. Además, un porcentaje considerablemente alto de pacientes en HD descuidan las medidas de higiene oral, lo que es posible que este en relación con la gran cantidad de tiempo que pasan los pacientes en los centros de diálisis (17), (19), (20).

Figura 1. Foto que ilustra el aspecto de la cavidad bucal de un paciente con ERC en HD.



Las manifestaciones orales involucran tejidos mucosos, el aparato periodontal, hueso maxilar y mandibular y el estado dentario. Se observa en estos pacientes una mucosa pálida, xerostomía con una halitosis característica “olor urémico”, mala higiene oral, incremento en los depósitos de placa y cálculo. El tejido óseo está afectado por la osteodistrofia renal, las manifestaciones orales incluyen maloclusión, hipoplasia del esmalte, desmineralización ósea. A nivel dentario se observa una menor tasa de caries. (16)

Numerosos estudios describen una alta incidencia de EP en pacientes con ERC en HD, quienes presentan una higiene bucal deficiente, aumento de los depósitos de placa y cálculos, inflamación gingival, bolsas periodontales profundas y pérdidas óseas. Altamini y col (19) observaron que los pacientes en HD tenían problemas periodontales graves; se registraron PS severas, pérdida de inserción clínica, IH e IPB mayores en comparación al grupo control de pacientes sanos. Estos problemas se asociaron a una variedad de factores,

como un estado relativo de inmunosupresión, ingesta de medicamentos, restricción en la ingesta de líquidos y en relación con la osteodistrofia renal que resulta de trastornos en el metabolismo del calcio, fósforo y vitamina D y del aumento de la actividad paratiroidea. El aumento en los depósitos de placa y cálculo podría atribuirse a un mantenimiento deficiente de la higiene bucal. Un informe reciente sugirió que 106 de 107 pacientes en HD (99.1%) exhibieron alguna forma de periodontitis (21), y otro estudio también mostró que solo uno de los 103 pacientes en HD evaluados tenía el periodonto sano (22).

La asociación entre EP y ERC ha sido cada vez más reconocida. Aunque la mayoría de la evidencia disponible sugiere que la ERC afecta negativamente la salud periodontal, algunos estudios apoyan los efectos adversos de la periodontitis en la función renal (23), (24).

Se reconoce a la inflamación crónica como uno de los principales mecanismos que vinculan la EP con una serie de afecciones sistémicas. Las bacterias de la placa subgingival o las citocinas proinflamatorias producidas localmente en lesiones de periodontitis pueden entrar al torrente sanguíneo y promover una respuesta inmuno inflamatoria (25). Como primer paso para la comprensión del vínculo entre la salud periodontal y la salud general, diversos grupos investigaron la presencia de diferentes biomarcadores inflamatorios. Existen numerosos estudios que muestran que los marcadores de respuesta inflamatoria, como la proteína C reactiva (PCR), mieloperoxidasa (MPO),

entre otros están elevados en sujetos que padecen EP en comparación con sujetos sanos (26), (27), (6). En la misma dirección, para comprender el efecto de la EP en diversas afecciones sistémicas, se han realizado estudios en grupos específicos que presentan comorbilidades (25), (28), (27), (29).

Las causas de la inflamación en la ERC son diversas, y aunque muchas fuentes de inflamación coexisten en los pacientes sometidos a HD, incluidas las asociadas con el procedimiento de diálisis en sí y el estado urémico, cada vez más la evidencia sugiere que las infecciones como la periodontitis pueden aumentar los niveles de PCR en pacientes en HD y contribuir a la inflamación sistémica (30), (31). Un estudio demostró que los niveles de marcadores inflamatorios e inmunológicos en la saliva de pacientes HD son mayores en comparación con personas sanas, por ejemplo, se detectaron niveles más altos de PCR en estos pacientes. Con respecto a los componentes inmunológicos, se demostró que los pacientes en HD presentaban niveles más altos de Inmunoglobulinas A (IgA) e Inmunoglobulinas G (IgG). Aunque la respuesta inmune puede ser deficiente, los niveles más altos de inmunoglobulinas observados en la saliva de pacientes en HD podrían ser el resultado de una estimulación continua, no específica de las células inmunes como consecuencia de la exposición a largo plazo a los filtros de membrana de diálisis, o de un estímulo local porque las condiciones orales tienden a ser peores en estos pacientes. Se observaron niveles aumentados de placa, cálculo e inflamación gingival y posible aumento de la prevalencia y gravedad de EP destructiva en pacientes con ERC en terapia de mantenimiento de

diálisis, pero no se realizó en ese estudio una correlación directa entre estos marcadores y la presencia de EP (32), (33).

Algunos estudios sugieren que los niveles de IgA y la presencia de lipopolisacáridos de *P. gingivalis* podrían considerarse un factor predictivo de severidad de destrucción de los tejidos periodontales, mostrando una correlación con la profundidad de las bolsas periodontales y pérdida de inserción clínica en pacientes con EP (34), (6). Así mismo la presencia de niveles altos de IgG se asociaron a condiciones que involucran enfermedad periodontal y procesos inflamatorios, se observó una fuerte correlación entre el nivel elevado de anticuerpos séricos IgG contra *P. gingivalis* con el grado de destrucción y progresión de la EP (35). El estudio realizado por Rahmati y col (7) mostró que niveles elevados de anticuerpos IgG en suero contra especies bacterianas asociadas con EPs están asociadas con valores elevados de PCR en poblaciones con HD.

Existen escasos estudios sobre la presencia de patógenos periodontales en pacientes con ERC en HD. Bastos y col (36) compararon los principales patógenos periodontales identificados en pacientes con EP y ERC (prediálisis y en diálisis) con los detectados en individuos sin enfermedad sistémica. Esta investigación mostró que las bacterias del complejo rojo (*P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola* y *C. albicans*) fueron más frecuentes en pacientes con EP y ERC que en pacientes sanos. También se observaron periodontitis más severas en pacientes con ERC que en controles sanos (36). Otro estudio

realizado por Ismail y col (37) demostró que, en pacientes con ERC con formas moderadas y graves de periodontitis, se encontraron *T. denticola*, *T. forsythia* y *P. micros*. Sin embargo, el perfil de patógenos periodontales no difirió significativamente en comparación con pacientes con EP sistémicamente sanos según lo informado por otros estudios.

Los esfuerzos actuales por retrasar la progresión y los resultados adversos de la ERC se centran en la modificación de los factores de riesgo tradicionales que requieren una combinación compleja del manejo adecuado de la enfermedad, cambio de conductas, autocontrol y adherencia al tratamiento farmacológico. Por otro lado, la EP puede ser un factor de riesgo novedoso y tratable. La motivación en técnicas adecuadas de higiene, controles periódicos y el tratamiento periodontal pueden ser eficaces para controlar la inflamación oral y minimizar la propagación a nivel sistémico (38), (39), (40).

La terapia periodontal no quirúrgica (TPNQ) tiene como objetivo alterar la ecología subgingival a través de la desorganización de la bio película microbiana, la reducción de la cantidad de bacterias y la supresión de la inflamación. Para lograr estos objetivos, es necesario reducir los niveles de patógenos (*P. gingivalis*, *T. forsythia* y *espiroquetas*, incluida *T. denticola*) a niveles compatibles con el estado de salud del periodonto del huésped que puedan ser mantenidos por el paciente y/o clínico por períodos prolongados (41). La terapia periodontal más adecuada a cada paciente es aquella que se ajusta al perfil microbiano específico

presente en ese sujeto. Esto permitirá no solo lograr un perfil microbiano compatible a salud sino también lograr una estabilidad clínica a largo plazo (42).

Un estudio de intervención diseñado para evaluar los efectos de la TPNQ sobre la respuesta clínica y el estado sistémico de los pacientes con ERC en HD mostró una mejora en los parámetros periodontales clínicos y en los marcadores inflamatorios en el grupo de intervención en comparación con el grupo control que no recibió intervención. Se concluyó que la TPNQ puede mejorar efectivamente los parámetros clínicos y marcadores inflamatorios y nutricionales en pacientes en HD (23). En otro estudio donde se analizó el efecto de la TPNQ en la variación de la PCR altamente sensible (PCR-hs) en 30 pacientes en HD, se observó una correlación positiva significativa entre PCR-hs y el estado periodontal, además de una disminución significativa del marcador inflamatorio 8 semanas después de completar la terapia periodontal (43). Wehmeyer y col (44) observaron que, si bien el tratamiento periodontal en pacientes en HD mejoró las medidas clínicas, no produjo un impacto observable en los marcadores séricos de inflamación.

Recientemente, se informó que el tratamiento periodontal en pacientes con EP en tratamiento de HD puede disminuir el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV). En este grupo de pacientes, la inflamación y la presencia de marcadores inflamatorios como la PCR ha sido asociada a resultados adversos que incluyen mala calidad de vida, aumento de la mortalidad debido a ECV y complicaciones infecciosas (45), (46), (44).

El manejo de pacientes con ERC constituye un desafío, y a pesar de un mayor conocimiento y facilidad de diagnóstico temprano esta enfermedad sigue siendo una causa importante de mortalidad y morbilidad cardiovascular en todo el mundo. Por lo tanto, se considera de suma importancia la identificación de factores de riesgo que pueden afectar la progresión de ECV y que son modificables o tratables (47). Así mismo, el mantenimiento de la salud periodontal en pacientes que están en tratamiento de diálisis y que son candidatos a un trasplante renal disminuye el riesgo de futuras complicaciones e infecciones orales, ya que son pacientes que van a estar en tratamiento con inmunosupresión. Por lo que la salud oral se considera de suma importancia para que haya no una fuente oculta de infección e inflamación (18), (48).

Un estudio realizado por Iwasaki y col (49) sugirió que la EP puede también afectar la calidad de vida de los pacientes en HD. Las enfermedades orales con frecuencia constituyen un estado crónico y están directa e indirectamente asociadas con el funcionamiento físico, psicológico y social; por lo tanto, pueden tener impactos negativos en la calidad de vida de los pacientes. Los pacientes en HD con EPs más severas percibieron limitaciones en la realización de actividades físicas, problemas con las actividades diarias como resultado de la salud física, fatiga, interferencia con las actividades sociales normales debido a problemas físicos y emocionales, y angustia psicológica (49). Otro estudio también encontró que cuanto más grave es la EP menor es la calidad de vida de los pacientes en HD. El índice gingival y periodontal se

consideró un fuerte predictor de baja calidad de vida, con impacto en los componentes físicos y mentales (50).

En vista de la incidencia de periodontitis en la población general y la gravedad en que se manifiesta en la población con ERC se considera necesario incluir la periodoncia dentro de la práctica médica general relacionándola directamente con patologías sistémicas (22), (51), (52).

A medida que aumenta la comprensión de la patogenia de la EP, se reconoce a la respuesta inmuno-inflamatoria del huésped como un determinante clave de la vulnerabilidad para desarrollar la enfermedad destructiva, bajo la influencia de múltiples factores. Si consiguiéramos detectar la respuesta al tratamiento mediante la valoración de la respuesta inmune, podríamos adelantar a los cuidados específicos que requiere cada cuadro clínico, adecuando y personalizando un plan de prevención y tratamiento.

Teniendo en cuenta que hay pocos estudios en nuestro país que han valorado el tratamiento periodontal en este grupo de pacientes, es que proponemos evaluar la respuesta al TPNQ en pacientes con EP y con ERC en HD atendiendo la evolución de los parámetros clínicos y la valoración en saliva de la respuesta inmuno-inflamatoria comparándola con pacientes sistémicamente sanos y con EP.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general:

Describir las características de la respuesta al tratamiento periodontal no quirúrgico teniendo en cuenta la evolución de los parámetros clínicos y la respuesta inmuno-inflamatoria en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en hemodiálisis (HD) y enfermedad periodontal (EP), comparándolos con pacientes con EP sistémicamente sanos a los 3 y 6 meses post tratamiento; con el propósito de identificar marcadores de vigilancia de evolución del tratamiento periodontal.

4.2 Objetivos Específicos

- Evaluar el estado de salud/ enfermedad periodontal de pacientes con ERC en tratamiento con HD que asisten al consultorio externo de la Cátedra de Periodoncia B Facultad de Odontología UNC y Fundación Independencia, mediante el registro de parámetros clínicos como: NIC, PS, porcentaje de PB y SS.
- Cuantificar los niveles de IgA e IgG en saliva por ELISA en pacientes con EP y ERC en HD, al inicio, post inmediato, a los 3 y 6 meses finalizada la terapia periodontal no quirúrgica.
- Determinar por ELISA la actividad de PCR y MPO en la saliva de pacientes con EP y ERC en HD, al inicio, post inmediato, 3 y 6 meses finalizada la terapia periodontal no quirúrgica.
- Determinar mediante la reacción de Griess la actividad de N en la saliva de pacientes con EP y ERC en HD, al inicio, post inmediato, 3 y 6 meses finalizada la terapia periodontal no quirúrgica.

- Determinar la actividad de la Fosfatasa ácida (FAC) y fosfatasa alcalina (FAI) en la saliva de pacientes con EP y ERC en HD, al inicio, post inmediato, 3 y 6 meses finalizada la terapia periodontal no quirúrgica.
- Comparar los datos clínicos periodontales y niveles de marcadores inmuno-inflamatorios (PCR, la actividad MPO, FAI y FAC y los niveles de Ig y N) obtenidos en la saliva de pacientes con EP y ERC con los de pacientes con EP y sistémicamente sanos en los diferentes momentos del tratamiento, determinados con los mismos datos.
- Asociar la concentración de marcadores inmuno-inflamatorios en saliva (PCR, la actividad MPO, FAI y FAC y los niveles de Ig y N) con la evolución de los parámetros clínicos periodontales en respuesta al tratamiento periodontal no quirúrgico (inicio, post inmediato, 3 y 6 meses post tratamiento).

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1- Población y muestra.

Se realizó un estudio clínico longitudinal y observacional. Para ello, se seleccionaron individuos de ambos géneros, entre 18-70 años con ERC en tratamiento con HD y pacientes sistémicamente sanos (grupo C). Ambos grupos presentaron patología periodontal según los criterios establecidos por la Academia Americana de Periodontología (AAP) y la Federación Europea de Periodontología (EFP) 2017 (3).

Las pacientes se seleccionaron según los criterios de inclusión y exclusión que a continuación se detallan.

5.1. a Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos géneros entre 18-70 años.
- Pacientes con ERC en etapa terminal, con tasa de filtración glomerular menor a 15 ml/min por 1.73 m², que estén en tratamiento en HD tres veces por semana durante un período de 2-4 horas.

- Pacientes sistémicamente sanos.
- Pacientes con periodontitis según los criterios de la Clasificación de las Enfermedades y alteraciones Periodontales y Periimplantares 2017.

5.1.b Criterios de exclusión

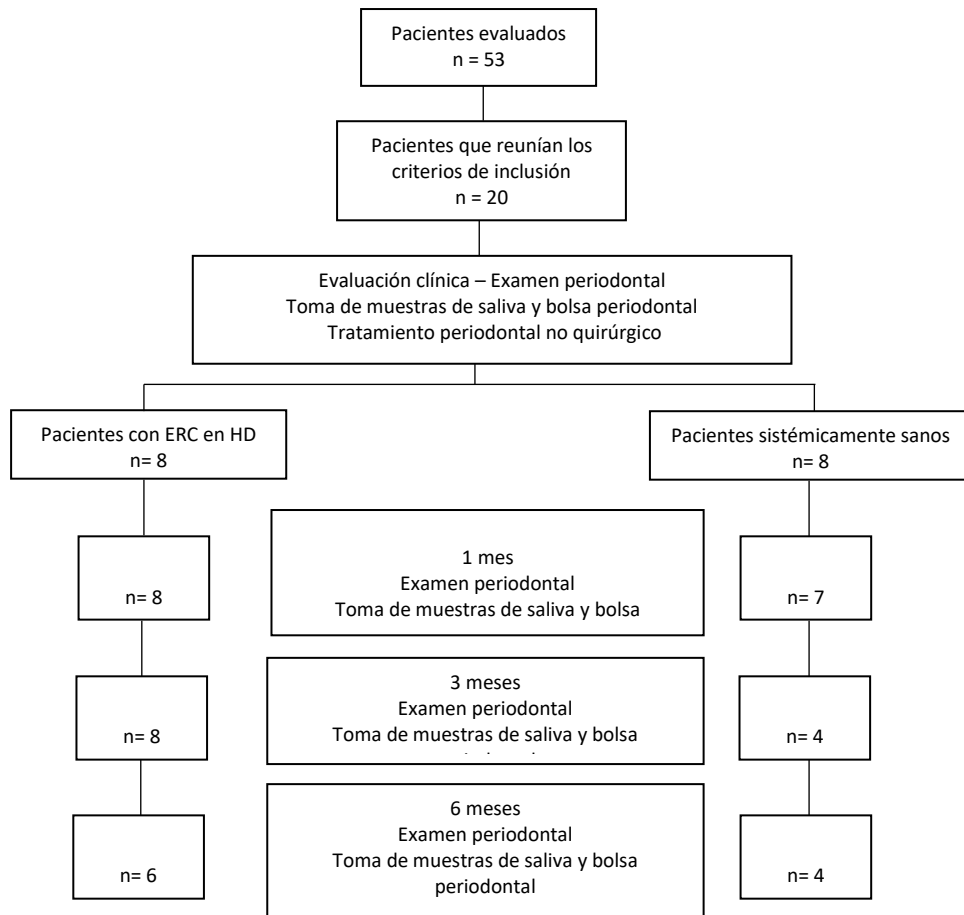
- Pacientes que hubieran recibido tratamiento periodontal en los últimos 6 meses.
- Pacientes que hubieran recibido medicación antibiótica en los últimos 6 meses.
- Pacientes con ERC estadio I-IV.
- Pacientes trasplantados renales.
- Pacientes con ERC en etapa terminal en tratamiento con diálisis peritoneal.
- Pacientes con enfermedades sistémicas y que no estén en tratamiento en HD.
- Pacientes con salud periodontal.

- Pacientes con gingivitis.

Los pacientes seleccionados (Tabla 1) antes de ser incluidos en el proyecto recibieron una clara explicación del protocolo de investigación basado en los principios de la declaración de Helsinki, las normas CIOMS y la Ley Nacional de Hábeas Data 25326/2000 (Ley de Protección de Datos Personales) y firmaron un consentimiento para participar en el proyecto aprobado por el Comité de Ética la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Córdoba (Registro REPIS N°208/19).

Considerando la cantidad de pacientes que sufren ERC en etapa terminal y periodontitis, se estimó el tamaño muestral en 10 pacientes-problema, con un error bilateral alfa del 5% y una potencia del 80%. Los pacientes HD fueron invitados a participar del proyecto de un centro de diálisis de Córdoba, Fresenius Medical Care. El grupo control de pacientes sistémicamente sanos fueron seleccionados al azar de los consultorios de la Cátedra B de Periodoncia de la Facultad de Odontología de la UNC y de Fundación Independencia, sede de la UNCuyo, que reúnan los criterios de inclusión/exclusión.

Tabla 1. Flujo de pacientes incluidos en el proyecto



5.2 Examen Clínico Oral:

Se elaboró una historia clínica médica-odontológica completa y ficha periodontal a cada paciente, donde se consignaron los siguientes parámetros clínicos: presencia o ausencia de PB supragingival superior e inferior expresado como índice de placa superior (IPS) e índice de placa inferior (IPI); presencia/ ausencia de hemorragia al sondaje superior e inferior, expresado

como índice de hemorragia superior (IHS) e índice de hemorragia inferior (IHI); PS en mm y NIC en mm. Tanto el PS como el NIC se tomaron con una sonda tipo Carolina del Norte HuFriedy.

El examen clínico en pacientes con ERC en HD se realizó el día posterior al tratamiento de diálisis.

Los pacientes fueron categorizados siguiendo los criterios de la Clasificación de las Enfermedades y alteraciones Periodontales y Periimplantares 2017 AAP-EFP.

- Periodontitis
 - Enfermedades Periodontales Necrosantes (3)
 - a. Gingivitis Necrosante
 - b. Periodontitis Necrosante
 - c. Estomatitis Necrosante
 - Periodontitis como Manifestación de Enfermedades Sistémicas (53)
 - Periodontitis (3), (5)

En el contexto de la atención clínica y estudios epidemiológicos, un paciente es considerado un “caso de periodontitis” cuando se detecta pérdida de inserción clínica interdental en dos o más dientes no adyacentes, o se detecta pérdida de inserción clínica en caras libres ≥ 3 mm con PS ≥ 3 mm en ≥ 2 dientes pero la pérdida de inserción clínica no se debe a situaciones diferentes a la periodontitis como causas relacionadas con a) recesión gingival de origen traumático; b) caries dental que se extiende en el área cervical del diente; c) presencia de pérdida de inserción clínica en distal de un segundo molar asociado a la mala posición o extracción de un tercer molar; d) lesión endodóntica; e) fractura o fisura vertical de raíz.

Un caso individual de periodontitis debe caracterizarse además utilizando una matriz simple que describe el estadio y grado de la enfermedad (3), (5). El estadio (Tabla 2) indica la gravedad de la enfermedad y complejidad del tratamiento y describe la extensión y distribución en la dentición. El grado (Tabla 3) indica el grado de progresión y características biológicas de la enfermedad (historia y análisis basada en la tasa de progresión de la periodontitis; evaluación de riesgo de mayor progresión; análisis de posibles resultados del tratamiento).

Tabla 2. Clasificación de periodontitis por ESTADIOS, según gravedad del diagnóstico inicial y la complejidad del tratamiento (3), (5), (54).

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

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

El estadio se determina utilizando el NIC. Si el NIC no está disponible, se debe utilizar la pérdida ósea radiográfica (PO-RX). Los factores de complejidad pueden cambiar el estadio a un nivel superior (lesión de furcación II o III cambiarían al estadio II al III independientemente de NIC). La distinción

entre el estadio III y IV se basa principalmente en factores de complejidad (alto nivel de movilidad dental y/o colapso de la oclusión indicarían un diagnóstico de estadio IV). Varios factores de complejidad pueden estar presentes, sin embargo, en general con solo un factor de complejidad cambia el diagnóstico a un estadio superior. Post Tratamiento: El NIC y la PO-RX siguen siendo los determinantes del estadio primario. El estadio no debe retroceder a uno inferior, ya que el factor de complejidad del estadio original siempre debe considerarse en la fase de mantenimiento (5).

Tabla 3. Clasificación de Periodontitis por GRADOS (3), (5).

			GRADO A Progresión lenta	GRADO B Progresión moderada	GRADO C Progresión rápida
Criterio primario	Evidencia directa de progresión	Datos longitudinales PO-RX o de pérdida de NIC	No hay evidencia en los últimos 5 años	Pérdida < 2 mm en los últimos 5 años	Pérdida $\geq$ 2 mm en los últimos 5 años
	Evidencia indirecta de progresión	Relación % PO-RX/edad	<0,25	0,25-1	>1
		Fenotipo	Grandes depósitos de biofilm y niveles bajos de destrucción	Destrucción proporcional a los depósitos de biofilm	Destrucción supera las expectativas según depósitos de biofilm.
Factores modificadores	Factores de riesgo	Fumar	No fumador	<10 cig/día	$\geq$ 10 cig/día
		Diabetes	Glucemia normal	HbA1c <7% en paciente con diabetes	HbA1c $\geq$ 7% en paciente con diabetes

* Puede ser evidencia directa con datos previos si se dispone de ellos o con el cálculo de % PO-RX /edad; NIC = nivel de inserción clínico; HbA1c = hemoglobina glicosilada; PO-RX = pérdida ósea radiográfica.

El grado indica la tasa de progresión de la periodontitis y se puede modificar en presencia de factores de riesgo. Los criterios principales son evidencia directa o indirecta de progresión. Siempre que esté disponible, se utiliza evidencia directa; en su ausencia, la estimación indirecta se realiza utilizando la pérdida ósea en función de la edad en el diente más afectado o presentación del caso (pérdida ósea radiográfica expresada como porcentaje de la longitud de la raíz más afectada dividido por la edad del sujeto, PO-RX / edad) (3).

5.3 Tratamiento periodontal no quirúrgico

Se realizó a todos los pacientes (pacientes con ERC y grupo C) TPNQ. El mismo consistió en motivación, instrucción en técnicas de higiene oral, control de factores de riesgo, eliminación de factores retentivos, remoción mecánica de la placa supragingival e instrumentación subgingival (54). Se realizó una técnica de raspaje progresivo. Se instruyó a los pacientes que no usaran enjuague bucal antiséptico.

Previo a iniciar el tratamiento se registraron los parámetros clínicos y se extrajeron muestras de saliva y de biofilm subgingival de la bolsa periodontal del sitio con mayor PS y pérdida de inserción clínica de cada cuadrante. Estos procedimientos se repitieron al mes, a los 3 y 6 meses post tratamiento. En los pacientes con ERC en HD el análisis clínico y la recolección de muestras se realizó el día posterior a la diálisis.

5.4 Toma de muestra de saliva total sin estimular

La saliva total no estimulada se recogió por salivación espontánea en tubos estériles (aproximadamente 3 ml) y se trasladó la muestra en condiciones de bioseguridad al laboratorio de la cátedra de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba. El método utilizado para la recolección de saliva fue obtenido de Navazesh (55). Luego se centrifugó por 5 min a 3000g y en el sobrenadante se realizaron las determinaciones bioquímicas.

5.4.a Determinación de la concentración de Proteína C reactiva en Saliva

Mediante un ELISA y por inmunoturbidimetría utilizando calibradores en un rango de concentración de 3.5 a 87 mg/l siguiendo las indicaciones del fabricante (Wiener Lab, Argentina) (56).

5.4.b Determinación de concentración de Inmunoglobulina A y G en Saliva

Se realizó un análisis por ELISA mediante turbidimetría y espectrofotometría utilizándose el reactivo para Ig A y IgG de ByoSystems siguiendo las indicaciones del fabricante (Wiener Lab, Argentina) (57).

5.4.c Determinación de la actividad de Mieloperoxidasa

La actividad se registró en saliva siguiendo un protocolo estandarizado (Wiener Lab, Argentina) (58).

5.4.d Determinación de la concentración de Nitratos

La concentración de nitratos se determinó mediante la reacción de Griess modificada usando sulfanilamida (59).

5.4.e Determinación de la actividad de la Fosfatasa Alcalina

Para determinar la actividad de la fosfatasa alcalina total en saliva se utilizó para-nitrofenil-fosfato 50mM como sustrato en un volumen final de 200 µl por well, siguiendo las indicaciones del kit de Wiener Lab (Argentina). La absorbancia se registró a 405nm en un espectrofotómetro para microplacas Thermo Multiskan FC (Termo Fisher ScientificTM) (60).

5.4.f Determinación de la actividad de la Fosfatasa Ácida

Para la determinación de la actividad fosfatasa ácida se siguieron las indicaciones del fabricante (Wiener Lab, Argentina). Se empleó como

sustrato alfa naftil fosfato en buffer citrato. En el primer análisis, se midió la fosfatasa ácida total presente, en la segunda etapa se añadió tartrato para inhibir la fosfatasa de ácido de origen prostático y se midió el residual. El valor residual representa fosfatasa de ácido de origen óseo (61).

5.4.g Determinación de Proteínas Totales

La determinación de proteínas totales se realizó por el método de Bradford leídos a 550nm en un espectrofotómetro para microplacas Thermo Multiskan FC (Termo Fisher Scientific™).

5.5 Toma de la muestra de la bolsa Periodontal

Se seleccionó en cada cuadrante el sitio con mayor PS y NIC. Se colocaron seis puntas de papel absorbente estéril N.º 40 en la profundidad de la bolsa en forma consecutiva con movimiento de cateterismo, durante 15 segundos, luego se colocaron en un tubo Eppendorf (1,5 ml) y se conservaron a 4° C hasta su procesamiento siguiendo las indicaciones de Slots (62). Las muestras con los conos endodónticos se trasladaron al laboratorio de la Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba bajo condiciones de bioseguridad para su análisis.

Figura 2. Fotos que ilustran un caso clínico de un paciente con
ERC en HD.



2.1. Vista frontal de los maxilares
en oclusión



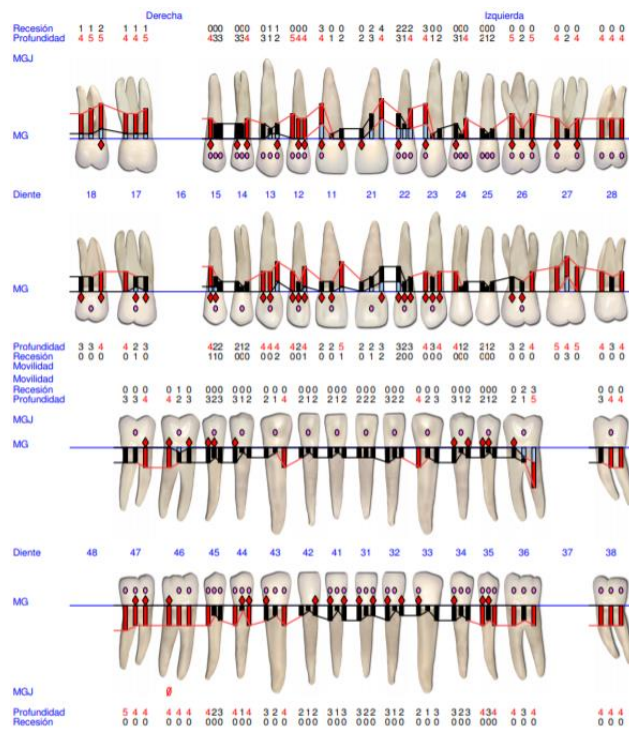
2.2. Mesa clínica, tubo estéril para recolección de
saliva.



2.3 Análisis clínico con sonda periodontal



2.4 Toma de muestra bacteriológica con cono de
papel endodóntico



2.4 Periodontograma obtenido con sistema Go-Probe

5.5.a Análisis Microbiológico

Se extraerá el ADN bacteriano proveniente de las bolsas periodontales por técnicas convencionales (62). Luego se realizarán reacciones de amplificación de secuencias específicas de cada especie con oligonucleótidos que identifican: *A.actinomycetemcomitans*, *T.forsythensis*, *P.gingivalis*, *P.intermedia*, *T.denticola*, *C.rectus*, *F.corrodens*, *E.faecalis*. Cada muestra se ensayará por duplicado con ADN de cepas de referencia. Los productos de 43 PCR se analizarán mediante electroforesis en geles de agarosa al 1,6 % teñido con bromuro de etidio.

5.6 Análisis Estadístico

Se realizó con software *Infostat* vs 2018. Las variables cuantitativas (concentración de IgA, Ig G, nitratos, PCR y actividad de MPO, de FAI, FAc y PS; NIC) se expresarán con media y desviación estándar. Las variables cualitativas y categóricas (IH, IPB y bacterias) como distribución de frecuencias y porcentajes. Se estimará la ocurrencia del estado de salud bucal. Se evaluarán las relaciones entre variables utilizando la prueba Chi cuadrado para comprobar las decisiones estadísticas con un límite de decisión de 0.05. La fuerza de asociación se estimará con OR con intervalo de confianza del 95%. Además, para el análisis multivariado se utilizará regresión logística nominal, teniendo en cuenta las variables que marcaron una probabilidad igual o menor al 5%.

6. RESULTADOS

El trabajo incluyó 16 pacientes en total, de ellos, 8 padecían ERC y estaban en tratamiento en diálisis (grupo ERC), con edad promedio de 34.1 ± 5.6 , formado por tres mujeres y cinco varones. Los pacientes sistémicamente sanos (grupo control) fueron 8, con un promedio de edad de 45.8 ± 2.3 siendo 5 mujeres y 3 varones. Los datos periodontales de ambos grupos se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Datos periodontales a lo largo del tratamiento

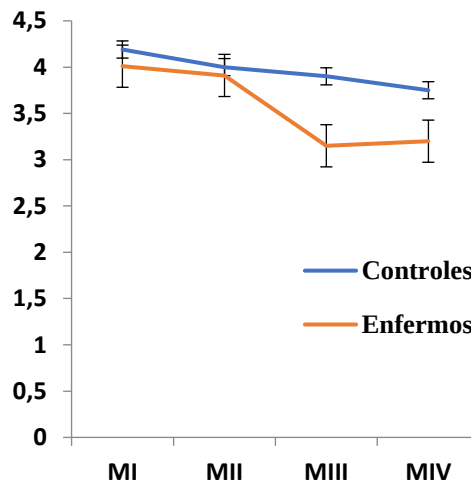
		M1	M2	M3	M4
NIC	ERC	4.01 ± 3.7	3.9 ± 2.1	3.15 ± 3.7	3.2 ± 3.7
	C	4.19 ± 0.9	4.2 ± 0.7	3.8 ± 0.3	3.75 ± 0.4
PS	ERC	3.5 ± 3.4	3.5 ± 2.9	2.7 ± 3.9	2.7 ± 2.3
	C	4.7 ± 0.8	4.2 ± 0.6	4 ± 0.9	4.2 ± 1.2
IPS	ERC	67.75	10.12	9.75	11.8
	C	67.14	22	22.6	0
IPI	ERC	78.25	11.75	9.5	10
	C	81.3	17.8	23.6	0
IHS	ERC	28	7.3	3.5	4.3
	C	54.82	13.5	14.4	0
IHI	ERC	25.12	4	3.25	2
	C	30	12.7	12.6	0

ERC: Enfermedad renal crónica; C: controles; NIC nivel de inserción clínica; PS: profundidad de sondaje; IPS: índice de placa superior; IPI: índice de placa inferior; IHS: índice de hemorragia superior; IHI índice de hemorragia inferior. M1: momento uno inicio del tratamiento (N=8 ERC – N=8 C); M2: momento dos control al mes post-tratamiento (N=8 ERC – N=7 C); M3: momento tres control a los 3 meses (N=8 ERC – N=4 C); M4: momento cuatro evaluación a los 5-6 meses post-tratamiento (N=6 ERC – N=4 C). Los números de NIC y PS representan la media más menos el error estándar en mm. IPS; IPI; IHS e IHI son valores medios expresados en porcentajes.

La diferencia de NIC del grupo control entre el M1 y el M2 fue de 0.19mm, entre el M2 y M3 de 0.11mm y entre el M3 y M4 de 0.15mm, al finalizar el tratamiento el grupo control tuvo una ganancia de inserción clínica de 0.44mm. En el caso del grupo ERC la diferencia de NIC entre el M1 y el M2 fue de 0.1mm, entre el M2 y M3 de 0.76mm y entre el M3 y M4 de 0.005 y al finalizar entre el M1y el M4 fue de 0.81mm.

Se comparó mediante el análisis de t de Student, las diferencias de medias entre pacientes con ERC y C para cada momento del tratamiento, solo se observó que en el M3 (3 meses) hubo un cambio significativo entre ambos grupos ($p=0.0021$). La diferencia total al finalizar el tratamiento fue significativa entre los grupos ($p=0.0387$) lográndose una mayor diferencia entre los pacientes con ERC (0.81 mm vs 0.44 mm para los controles) como se muestra en el Gráfico 2.

Gráfico 2. Nivel de inserción clínica a lo largo del tratamiento



Se representan los valores medios en mm y como líneas verticales el error estándar de los dos grupos de estudio. M1: momento uno inicio del tratamiento (N=8 ERC – N=8 C); M2: momento dos control al mes post-tratamiento (N=8 ERC – N=7 C); M3: momento tres control a los 3 meses (N=8 ERC – N=4 C); M4: momento cuatro evaluación a los 5-6 meses post-tratamiento (N=6 ERC – N=4 C).

— **Enfermos** Pacientes con ERC y periodontitis

— **Controles** Pacientes con periodontitis

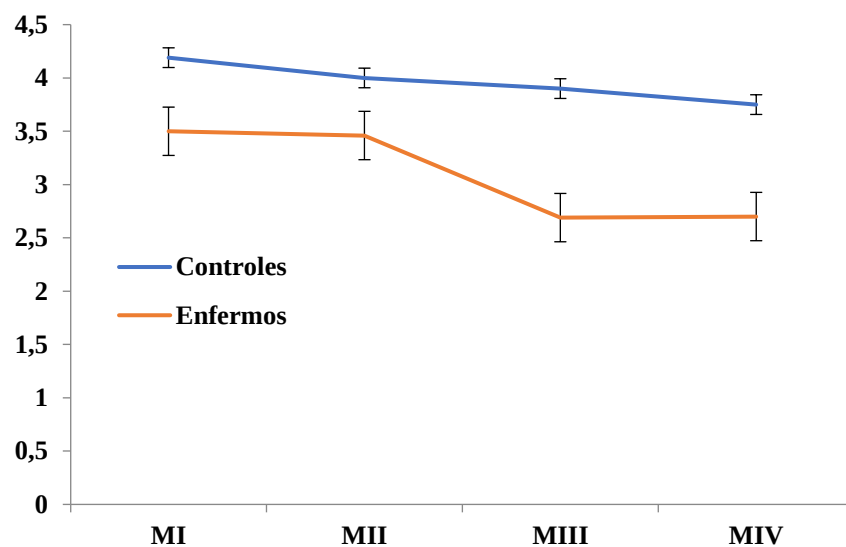
El análisis de ANOVA aplicado para comparar las medias del NIC de cada grupo de estudio a lo largo del tratamiento no observó diferencias entre los diferentes momentos del tratamiento.

En cada momento del tratamiento se registró una disminución de PS, para el grupo control la diferencia fue de 0.41mm entre M1 y el M2, de 0.27mm entre el M2 y el M3, una reducción de 0.13 para el M3 y el M4, en total la PS disminuyó 0.51 mm al finalizar el tratamiento. En el grupo de pacientes con

ERC la diferencia de PS entre el M1 y el M2 fue de 0.04mm, entre el M2 y M3 de +0.01 y al finalizar el tratamiento disminuyó la PS 0.8mm.

La comparación de las medias de PS en cada momento del tratamiento entre ambos grupos de estudio mostró una diferencia significativa entre el M1($p=0.01$), M2 ($p=0.02$), M3 ($p=0.008$) y el M4 ($p=0.014$) como se muestra en el Gráfico 3.

Gráfico 3. Profundidad de sondaje a lo largo del tratamiento



Se representan los valores medios en mm y como líneas verticales el error estándar de los dos grupos de estudio. M1: momento uno inicio del tratamiento (N=8 ERC – N=8 C); M2: momento dos control al mes post-tratamiento (N=8 ERC – N=7 C); M3: momento tres control a los 3 meses (N=8 ERC – N=4 C); M4: momento cuatro evaluación a los 5-6 meses post-tratamiento (N=6 ERC – N=4 C).

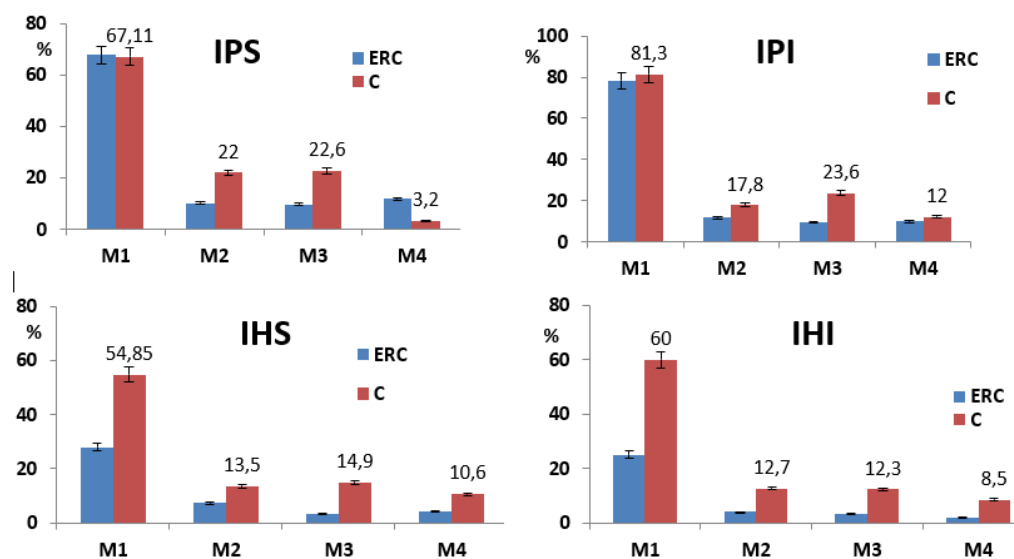
— Enfermos Pacientes con ERC y periodontitis

— Controles Pacientes con periodontitis

El análisis de ANOVA para evaluar los valores medios en cada momento del tratamiento en el grupo control no mostró diferencias, como tampoco se observó en el grupo ERC.

El estudio comparativo de las variables IPS; IPI; IHS e IHI se muestra en los grafico 4.

Gráfico 4. Índice de placa superior e inferior; Índice de hemorragia superior e inferior a lo largo del tratamiento en los grupos de estudio



IPS: índice de placa superior, IPI: índice de placa inferior, IHS: índice de hemorragia superior, IHI índice de hemorragia inferior. Se representan los valores medios en porcentaje y como líneas verticales el error estándar de cada grupo de estudio. M1: momento uno inicio del tratamiento (N=8 ERC – N=8 C); M2: momento dos control al mes post-tratamiento (N=8 ERC – N=7 C); M3: momento tres control a los 3 meses (N=8 ERC – N=4 C); M4: momento cuatro evaluación a los 5-6 meses post-tratamiento (N=6 ERC – N=4 C).

Para analizar los datos de los índices expresados como porcentaje se utilizó la Prueba de Kruskal-Wallis como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5. Análisis del test Kruskal-Wallis para cada grupo a lo largo del tratamiento.

		M1	M2	M3	M4	H	p valor
IPS	C	14.3	7.4	7.5	6.4	6.44	0.041
	ERC	26.5	11.6	9.8	13.8	19.66	0.0002
IPI	C	16	5.6	7.7	7.5	12.9	0.0015
	ERC	26.5	15.4	8.6	10.2	19.66	0.0002
IHS	C	15.6	6.6	7	6.8	10.88	0.0043
	ERC	26.5	14.5	8.9	11	18.69	0.0003
IHI	C	16	6.7	6.2	6.0	17.62	0.0018
	ERC	26.5	13.3	11.8	8.8	17.94	0.0005

ERC: Enfermedad renal crónica; C: control; IPS: índice de placa superior; IPI: índice de placa inferior; IHS: índice de hemorragia superior; IHI índice de hemorragia inferior. M1: momento uno inicio del tratamiento (N=8 ERC – N=8 C); M2: momento dos control al mes post-tratamiento (N=8 ERC – N=7 C); M3: momento tres control a los 3 meses (N=8 ERC – N=4 C); M4: momento cuatro evaluación a los 5-6 meses post-tratamiento (N=6 ERC – N=4 C). Los números son los rangos medios por muestra, H estadístico del test $p < 0.05$.

Las comparaciones a lo largo del tratamiento en cada grupo encuentran diferencias entre los momentos para todos los índices en el grupo ERC y en el grupo C.

Con el objeto de comparar si la mejoría clínica fue mayor en alguno de los grupos, se aplicó la prueba de Pearson Chi-cuadrado por momento del tratamiento como se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6. Evaluación de los Índices de PB y H entre ERC vs C a lo largo del tratamiento.

		IPS	IPI	IHS	IHI
M1	$\chi^2=$	34.5	25.5	44.5	55
	p=	0.24	0.29	0.007	0.001
M2	$\chi^2=$	51.5	40	41	52
	p=	0.039	0.09	0.07	0.003
M3	$\chi^2=$	48	48.5	46.5	46.5
	p=	0.02	0.01	0.018	0.018
M4	$\chi^2=$	45	44	46	45
	p=	0.02	0.01	0.01	0.02

El valor χ^2 es reportado por el análisis. IPS: índice de placa superior, IPI: índice de placa inferior, IHS: índice de hemorragia superior, IHI índice de hemorragia inferior. M1: momento uno inicio del tratamiento (N=8 ERC – N=8 C); M2: momento dos control al mes post-tratamiento (N=8 ERC – N=7 C); M3: momento tres control a los 3 meses (N=8 ERC – N=4 C); M4: momento cuatro evaluación a los 5-6 meses post-tratamiento (N=6 ERC – N=4 C). P< 0.05.

Estos datos muestran que tanto el índice de placa superior como inferior es similar en ambos grupos de estudio al inicio del tratamiento. A partir de la reevaluación post inmediato los índices de placa en los pacientes ERC mejoran significativamente respecto a los pacientes del grupo control. En el caso de los índices de hemorragia se observan que desde el inicio ambos índices de hemorragias son diferentes estadísticamente entre los grupos y se continúa observando esta diferencia a lo largo del tratamiento.

El análisis de los parámetros bioquímicos analizados en saliva de los pacientes en cada momento del tratamiento se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6. Parámetros bioquímicos a lo largo del tratamiento

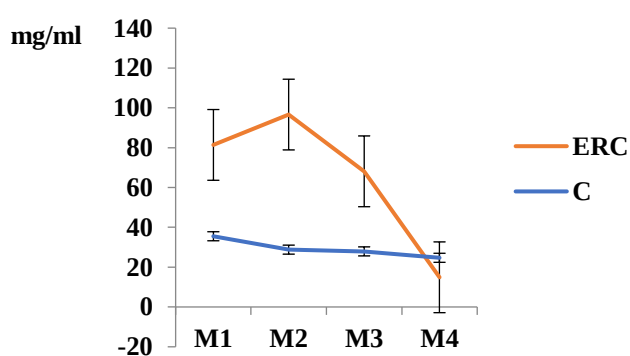
		M1	M2	M3	M4
Ig A	ERC	44.3±23.1	29.5±5.9	28.84.2	36.4±7.13
	C	17.3±3.1	7.5±1.7±	28.4±6.2	7.64±0.9
Ig G	ERC	327.2±187	190±70	186.5±41.3	284±140
	C	106.1±28.1	46.6±11.3	152.7±111	63±27
PCR	ERC	3.92±0.9	2.960.09	2.5±0.08	2.9±0.3
	C	5.25±2.2	3.01±0.09	3.070.03	3.08±0.02
Nitratos	ERC	24.82±6.69	12.8±7.4	12. ±4.2	10.6±3
	C	8.51±1.6	11.58±2.7	5.3±0.8	2.9±0.51
MPO	ERC	11.8±2.1	9.73±1.6	13.1±5.4	6.5±3.1
	C	25.1±12.8	7.08±1.8	6.37±2.1	7.61±2.2
Fal	ERC	51.7±2.3	47.9±2.7	49.8±2.8	47.9±1.1
	C	47.9±2.2	47.6±2.4	34.37±2.1	35.5±2.2
Fac	ERC	3.52±1.1	0.85±0.4	1.04±0.4	0.6±1.3
	C	2.78±0.82	2.3±0.9	1.8±0.9	0.92±0.5

Los números son valores medios más menos el error estándar. IgA: Inmunoglobulina A expresada como mg/ml; IgG: inmunoglobulina G en mg/ml; PCR: proteína C reactiva en mg/dl; MPO: mieloperoxidasa actividad expresada como UI/ml (unidades internacionales); Nitratos: concentración expresa en µM/ml (micromolar); FAl fosfatasa alcalina, actividad expresada en UI/ml y FAc fosfatasa ácida en UI/ml. ERC: Enfermedad renal crónica; C: control. M1: momento uno inicio del tratamiento (N=8 ERC – N=8 C); M2: momento dos control al mes post-tratamiento (N=8 ERC – N=7 C); M3: momento tres control a los 3 meses (N=8 ERC – N=4 C); M4: momento cuatro evaluación a los 5-6 meses post-tratamiento (N=6 ERC – N=4 C). P>0.05.

Los datos se compararon por ANOVA para cada grupo a lo largo del tratamiento y con test t de Student entre ERC y C del mismo momento y no se observaron diferencias significativas. Se observa, en los sujetos con ERC, valores más elevados de IgA, IgG y nitratos que en el grupo C, mientras que, en los M2, M3 y M4 la actividad FAc es mayor en los pacientes del grupo C. Es necesario mencionar que la muestra estaba constituida por un tamaño muestral reducido, y puede justificar la falta de diferencia entre los grupos.

En las muestras de saliva de ambos grupos de pacientes se cuantificó la concentración total de proteínas. Se observa en el grafico 4 la concentración de proteínas totales en saliva en función de los momentos de estudio.

Gráfico 4. Concentración de proteínas totales en saliva a lo largo del tratamiento



Se representan los valores medios en mg/ml de saliva y como líneas verticales el error estándar de los dos grupos de estudio. M1: momento uno inicio del tratamiento (N=8 ERC – N=8 C); M2: momento dos control al mes post-tratamiento (N=8 ERC – N=7 C); M3: momento tres control a los 3 meses (N=8 ERC – N=4 C); M4: momento cuatro evaluación a los 5-6 meses post-tratamiento (N=6 ERC – N=4 C).

— **Enfermos** Pacientes con ERC y periodontitis

— **Controles** Pacientes con periodontitis

A continuación, se relacionó la actividad enzimática de PCR; MPO, FAI y FAc y la concentración de nitratos, IgA, IgG con el total de proteínas existentes en la muestra de los momentos uno y cuatro obteniendo la actividad específica de cada parámetro para compararlo entre los momentos por t de Student como se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7. Actividad específica en saliva de los parámetros bioquímicos

		M1	M4	p valor
IgA	ERC	0.54	2.4	0.047
	C	0.48	0.31	0.789
IgG	ERC	4.02	2.98	0.891
	C	2.98	2.5	0.258
PCR	ERC	0.05	0.2	0.014
	C	0.16	0.12	0.361
Nitratos	ERC	0.34	0.81	0.025
	C	0.24	0.12	0.036
MPO	ERC	0.14	0.43	0.03
	C	0.70	0.30	0.02
FAI	ERC	0.69	0.78	0.74
	C	1.35	1.47	0.89
FAc	ERC	0.05	0.009	0.02
	C	0.07	0.04	0.01

Los resultados expresan la actividad específica en unidades de enzima por mg de proteínas presentes. IgA: Inmunoglobulina A; IgG: inmunoglobulina G; PCR: proteína C reactiva; MPO: mieloperoxidasa; FAI fosfatasa alcalina; FAc fosfatasa ácida. ERC: Enfermedad renal crónica; C: control. M1: momento uno inicio del tratamiento (N=8 ERC – N=8 C); M4: momento cuatro evaluación a los 5-6 meses post-tratamiento (N=6 ERC – N=4 C).

En el grupo ERC las actividades específicas de PCR, MPO y la concentración de nitratos aumenta significativamente al final del tratamiento. La concentración específica de IgA también aumenta en el M4 (6 meses) en el mismo grupo. En los pacientes C la concentración de nitratos disminuye, al igual que la MPO en el momento cuatro. La actividad específica de la fosfatasa ácida en ambos grupos disminuye significativamente en el M4.

El análisis microbiológico no se pudo completar ya que las muestras no pudieron ser analizadas por la situación actual de pandemia y confinamiento.

7. DISCUSIÓN

Este es el primer trabajo en nuestro medio que evalúa el tratamiento periodontal en pacientes con ERC que están en tratamiento en HD.

Observamos una diferencia significativa en la salud periodontal, evaluada por los parámetros clínicos de PS, NIC, IPS, IPI, IHS e IHI al finalizar el tratamiento. Observamos, además, que la mejoría clínica en los pacientes ERC no fue diferente de pacientes con un grado de periodontitis similar sistémicamente sanos. Estos hallazgos sugieren un beneficio del tratamiento periodontal en este grupo vulnerable de sujetos.

Los hallazgos del presente estudio describen variaciones en los perfiles inflamatorios que subyacen al fenotipo clínico de pacientes con diversas formas de periodontitis y ERC en HD, comparándolo con el de pacientes sanos pero que no llegan a ser estadísticamente significativos.

Existe información limitada sobre el efecto de la TPNQ en pacientes sometidos a HD. Kim y col (21) observaron una prevalencia de EP entre hombres jóvenes con nefropatía en hemodiálisis y que tenían tratamiento de HD a corto plazo y describieron un riesgo de moderado a alto de desarrollar

EP en este grupo de pacientes. Nuestros pacientes con ERC no mostraron una condición periodontal más grave respecto a los pacientes controles, dado que, en el momento inicial, antes de iniciar el tratamiento el NIC, IPS e IPI se registraron similares entre ambos grupos, mientras que los IHS se observaron más agravados en el grupo sistémicamente sanos. Es probable que sea debido a que los pacientes sanos acuden al especialista en periodoncia cuando su situación está avanzada, en cambio los pacientes con diagnóstico de ERC fueron invitados a participar de un centro de diálisis.

Los resultados de nuestro estudio permiten observar que la TPNQ produjo una mejoría en los parámetros clínicos en ambos grupos de estudio. Se observó tanto en el grupo C como el de ERC una disminución en las PS, una disminución en los porcentajes de presencia de placa bacteriana/hemorragia y una ganancia de inserción clínica (siendo mayor en el grupo con ERC) a los 6 meses posteriores al tratamiento.

El estado periodontal de ambos grupos fue similar, se observaron medias de PS y NIC similares a lo largo del tratamiento. Nuestra observación coincide con la de Gupta y col (20) quienes compararon el estado periodontal entre pacientes con ERC y pacientes sistémicamente sanos en una población de la India y no mostraron diferencias significativas en las medias de PS a lo largo del tratamiento, sin embargo, si observaron diferencias en el NIC, siendo mayor en el grupo con ERC.

Fang y col (23) realizaron una investigación para medir el impacto de la TPNQ en los parámetros clínicos en pacientes HD. En concordancia con nuestros hallazgos, demostraron una mejoría estadísticamente significativa en el estado periodontal dentro del grupo de intervención 6 meses posteriores al tratamiento comparado al grupo control de pacientes HD que no recibió intervención. Contrariamente una investigación realizada por Wehmeyer y col (44) observó que si bien la TPNQ mejoró de forma estadísticamente significativa varios parámetros clínicos en pacientes con EP y ERC en HD a los 3 meses; a los 6 meses sólo la mejora de la PS ≥ 4 mm siguió siendo estadísticamente significativa. A sí mismo se observó que los niveles de PB en el grupo de intervención permanecieron altos a los 3 y 6 meses.

El análisis de parámetros clínicos y su correlación con biomarcadores permite aumentar la información proporcionada por el diagnóstico clínico y constituye una herramienta valiosa para comprender los eventos fisiopatológicos y monitorear la actividad de la enfermedad y la respuesta a la TPNQ (57). Varios estudios investigaron la presencia de mediadores de la inflamación crónica y destrucción tisular en la saliva de pacientes con periodontitis (6), (34), (57). La saliva puede servir como fluido de diagnóstico ya que es fácil de recolectar y ofrece una evaluación general del estado de la enfermedad (26), (27). En periodoncia se han analizado en la saliva varios mediadores de la respuesta inmune inflamatoria celular y humoral, citocinas, enzimas, radicales libres derivados del huésped, productos bacterianos y biomarcadores de recambio óseo, proponiéndose diferentes marcadores

candidatos para el diagnóstico de periodontitis. Sin embargo, todavía existen muchas inconsistencias y desacuerdos en la literatura con respecto al uso de marcadores salivales como indicadores de periodontitis; estas inconsistencias generalmente se atribuyen a la heterogeneidad de las técnicas de detección, así como a factores locales y sistémicos que pueden afectar el nivel de detección de los marcadores examinados en la saliva (57).

En este estudio encontramos que, si bien luego de la TPNQ mejoraron los parámetros clínicos en pacientes HD a los 6 meses posteriores al tratamiento, la actividad de PCR, MPO y Nitratos aumentó, al igual que la IgA. Contrariamente en el grupo control de pacientes sanos hubo una disminución de nitratos y MPO en el mismo momento. La actividad de la fosfatasa ácida disminuyó en ambos grupos.

Numerosos autores investigaron el comportamiento de diferentes marcadores inflamatorios luego de la TPNQ en diferentes grupos de pacientes. Buduneli y col (27) señalan, al igual que nuestros hallazgos, que los niveles de MPO en la saliva de pacientes con EP sanos disminuyen luego de la TPNQ. Rangbulla y col (6) también mostraron una disminución significativa de biomarcadores salivales (IgA, IL-1 β , MMP-8) a los 3 meses posteriores a la TPNQ en pacientes con EP sanos en comparación a pacientes con salud periodontal. Chen y col (26) en un estudio de metaanálisis concluyeron que marcadores relacionados al estrés oxidativo, como el Óxido

Nítrico, se encuentran elevados en pacientes con EP con relación a sujetos con salud periodontal y que estas concentraciones disminuyen luego del tratamiento periodontal. Existen pocos estudios sobre el comportamiento de biomarcadores salivales en pacientes con ERC en HD luego de la TPNQ.

Rapone y col (33) mostraron que a pesar de que los parámetros periodontales se redujeron significativamente 6 después del tratamiento periodontal no encontraron una correlación significativa entre el estado periodontal y disminución de biomarcadores inflamatorios sistémicos en el suero de pacientes HD, a excepción de la PCR. Wehmeyer y col (44) analizaron el impacto del TPNQ en biomarcadores de inflamación (IL-6 y albúmina sérica) y no se observaron diferencias significativas en los marcadores inflamatorios a los 6 meses de seguimiento. En un reciente estudio que comparó sujetos con distinto grado de afección renal y periodontitis y de todos los niveles de citocinas en suero analizados, solo IL-6 tuvo un nivel estadísticamente significativo más alto en el grupo de pacientes con HD. Consideran los autores que los niveles elevados de IL-6 indican que la carga inflamatoria puede aumentar con el grado de insuficiencia renal (24). En nuestras observaciones no se categorizaron los pacientes por su gravedad renal, dado que el número de integrantes fue reducido.

Nuestros hallazgos muestran concentraciones elevadas de IgG, IgA y nitratos en pacientes con ERC en HD en comparación al grupo C, sin embargo, esto no estuvo en relación con los parámetros clínicos, ya que no se observaron diferencias significativas en las PS y NIC en los dos grupos de estudio en los diferentes momentos del tratamiento. Un estudio realizado por Pallos y col (32) avala nuestros resultados sugiriendo que la presencia de mayores niveles de marcadores inflamatorios e inmunológicos en la saliva de pacientes HD en comparación a pacientes sanos reflejaría la condición asociada al procedimiento de diálisis en sí (biocompatibilidad de la membrana, exposición a componentes microbianos e infecciones asociadas a la fístula) y a las peores condiciones bucales que presentan este grupo de pacientes.

Sugerimos que la TPNQ sería efectiva para lograr una mejora en los parámetros clínicos periodontales en pacientes HD a los 6 meses de tratamiento, sin embargo, los parámetros bioquímicos no reflejan la mejoría, excepto para la actividad de fosfatasa ácida la cual disminuyó al finalizar el tratamiento indicando una disminución de la desmineralización ósea.

Teniendo en cuenta que la enfermedad periodontal es una enfermedad inflamatoria crónica compleja y que en los pacientes HD a menudo coexisten diferentes fuentes de inflamación y que presentan comorbilidades asociadas se sugiere la necesidad de realizar un mantenimiento regular para el tratamiento de periodontitis en este grupo, con períodos de mantenimiento

más cortos. Se necesitan periodos de observación y una serie más grande de pacientes y estudios longitudinales para confirmar nuestros hallazgos.

Las limitaciones del presente estudio se concentran en el pequeño número de pacientes con ERC incluidos en el estudio además del bajo número del grupo control. Esta situación estuvo condicionada por el tiempo de realización del presente trabajo. Otro sesgo que puede haber influido en las diferencias observadas es la diferente estrategia de reclutamiento de pacientes, tanto del grupo control como de los ERC. Además, no se pudo acceder a los datos clínicos como la estimación de la función renal y por lo tanto no se pudo considerar en el análisis de datos y conclusiones.

Finalmente, quisiéramos destacar la importancia del cuidado de la condición oral y periodontal para mantener la salud bucal, prevenir complicaciones y mejorar la supervivencia en pacientes con ERC. Por el contrario, es necesario proponer un debate sobre las estrategias preventivas integrales de la salud bucodental. Nuevos estudios prospectivos con poblaciones más numerosas juntamente con un análisis a nivel molecular para aclarar la importancia de la salud bucal en estos pacientes.

8. CONCLUSIÓN

- Al iniciar el tratamiento ambos grupos de pacientes mostraron características periodontales similares.
- Los pacientes ERC al finalizar el tratamiento ganaron inserción clínica aproximadamente el doble que los C. $p=0.0387$.
- La PS se redujo significativamente en los dos grupos de estudio.
- Los Índices: IPS, IPI, IHS e IHI mejoraron significativamente independiente de la salud sistémica del paciente.
- En los pacientes controles la concentración específica de nitratos disminuye, al igual que la MPO a los 6 meses post tratamiento periodontal no quirúrgico, relacionándose con la mejoría de los Índices de hemorragia y placa bacteriana.
- La actividad específica de fosfatasa ácida en ambos grupos disminuye significativamente a los 6 meses post tratamiento periodontal no

quirúrgico, correlacionándose con una mejoría significativa de la PS indicando en conjunto una disminución de la lisis ósea.

Podemos concluir que el tratamiento periodontal no quirúrgico es efectivo en los pacientes del grupo ERC, dado que todos los parámetros clínicos muestran una mejor condición del periodonto.

Dada la fragilidad clínica del paciente con ERC y que los datos bioquímicos en saliva muestran que las actividades específicas de PCR, MPO y la concentración de nitratos y de IgA aumenta significativamente al final del tratamiento, indicando una condición inmune inflamatoria leve persistente en este grupo de pacientes, se recomendaría un cuidado continuo y un seguimiento más prolongado que los pacientes sistémicamente sanos.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2018 Feb; 45(2): p. 138-49.
2. Graziani F, Gennai S, Solini A, Petrini M. A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An update of the EFP-AAP review. *J Clin Periodontol*. 2018 Feb; 45(2): p. 167-87.
3. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus Report of Workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018 Jun; 89(1): p. 173-82.
4. Guarnieri R. Long-Term (15 to 20 Years) Outcomes of Papillae Preservation Flap Surgery in Esthetic Areas. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2019 Jun; 39(3): p. 349-59.
5. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. 2018 Jun; 89(1): p. 159-72.
6. Rangbulla V, Nirola A, Gupta M, Batra P, Gupta M. Salivary IgA, Interleukin-1 β and MMP-8 as Salivary Biomarkers in Chronic Periodontitis Patients. *Chin J Dent Res*. 2017 Mar; 20(1): p. 43-51.
7. Rahmati MA, Craig RG, Homel P, Kaysen GA, Levin NW. Serum markers of periodontal disease status and inflammation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2002 Nov; 40(5): p. 983-9.
8. Loos B, Van Dyke TE. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontol*. 2000. 2020 Jun; 83(1): p. 26-39.
9. Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun; 45(20): p. 171-89.
10. Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J, et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J*. 2019 Feb; 42(1): p. 27-35.

11. Cardoso EM, Reis C, Manzanares-Céspedes MC. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. *Postgrad Med.* 2017 Jan; 130(1): p. 98-104.
12. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol.* 2018 Jun; 45(20): p. 219-29.
13. Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Oct; 33(3): p. 35-40.
14. Križan Smojver B, Altabas K, Knotek M, Bašić Jukić N, Aurer A. Periodontal inflamed surface area in patients on haemodialysis and peritoneal dialysis: a Croatian cross-sectional study. *BMC Oral Health.* 2020 Apr; 20(1): p. 1-10.
15. Stevens PE, Levin A. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2013 June; 158(11): p. 825-30.
16. Costantinides F, Castronovo G, Vettori E, Frattini C, Artero ML, Bevilacqua L. Dental Care for Patients with End-Stage Renal Disease and Undergoing Hemodialysis. *Int J Dent.* 2018 Nov; 2018: p. 1-8.
17. Ma L, Jin X, Cao Y, Xu Z, Xing S, Xu B. Periodontal status of patients undergoing peritoneal dialysis or hemodialysis. *Int J Clin Exp Med.* 2016; 9(8): p. 16759-64.
18. Schmalz G, Kauffels A, Kollmar O, Slotta JE, Vasko R, Müller GA, et al. Oral behavior, dental, periodontal and microbiological findings in patients undergoing hemodialysis and after kidney transplantation. *BMC oral health.* 2016 Aug; 16(1): p. 1-9.
19. Altamimi A, AlBakr S, Alanazi T, Alshahrani F, Chalisserry E, Anil S. Prevalence of Periodontitis in Patients Undergoing Hemodialysis: a Case Control Study. *Mater Sociomed.* 2018 Mar; 30(1): p. 58-61.
20. Gupta R, Kumar U, Mallapragada S, Agarwal P. Comparative Evaluation of Periodontal Status of Chronic Renal Failure Patients and Systemically Healthy Individuals. *J Contemp Dent Pract.* 2018 Mar; 19(3): p. 324-30.
21. Kim YJ, Moura LM, Caldas CP, Perozini C, Ruivo GF, Pallos D. Evaluation of periodontal condition and risk in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *Einstein.* 2017 Jun; 15(2): p. 173-7.
22. Cholewa M, Madziarska K, Radwan-Oczko M. The association between periodontal conditions, inflammation, nutritional status and calcium-phosphate metabolism disorders in hemodialysis patients. *J Appl Oral Sci.* 2018 Jul; 26: p. 1-8.

23. Fang F, Wu B, Qu Q, Gao J, Yan W, Huang X, et al. The clinical response and systemic effects of non-surgical periodontal therapy in end-stage renal disease patients: a 6-month randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2015 Jun; 45(6): p. 537-46.
24. Kopic V, Barbić J, Petrović S, Šahinović I, Mihaljević D, Kopic A, et al. Periodontal disease in different stages of Chronic Kidney Disease. *Acta Clin Croat*. 2019 Dec; 58(4): p. 709-15.
25. Zekeridou A, Mombelli A, Cancela J, Courvoisier D, Giannopoulou C. Systemic inflammatory burden and local inflammation in periodontitis: What is the link between inflammatory biomarkers in serum and gingival crevicular fluid?. *Clin Exp Dent Res*. 2019 Jan; 5(2): p. 128-35.
26. Chen M, Cai W, Zhao S, Shi L, Chen Y, Li X, et al. Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2019 Jun; 46(6): p. 608-22.
27. Buduneli N, Kinane D. Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2011 Mar; 38(11): p. 85-105.
28. Leppilahti JM, Hernández-Ríos PA, Gamonal JA, Tervahartiala T, Brignardello-Petersen R, Mantyla P, et al. Matrix metalloproteinases and myeloperoxidase in gingival crevicular fluid provide site-specific diagnostic value for chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2014 Apr; 41(4): p. 348–56.
29. Miyata Y, Obata Y, Mochizuki Y, Kitamura M, Mitsunari K, Matsuo T. Periodontal disease in Patients Receiving Dialysis. *Int J Mol Sci*. 2019 Aug; 20(15): p. 1-21.
30. De Souza CM, Braosi APR, Luczyszyn SM, Olandoski M, Kotanko P, Craig RG, et al. Association Among Oral Health Parameters, Periodontitis, and Its Treatment and Mortality in Patients Undergoing Hemodialysis. *J Periodontol*. 2014 Jun; 85(6): p. 169-78.
31. Cotić J, Ferran M, Karišik J, Jerin A, Pussinen PJ, Nemec A, et al. Oral health and systemic inflammatory, cardiac and nitroxid biomarkers in hemodialysis patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017 Jul; 22(4): p. 432-9.
32. Pallos D, Leão MV, Togeiro FC, Alegre L, Ricardo LH, Perozini C, et al. Salivary markers in patients with chronic renal failure. *Arch Oral Biol*. 2015 Dec; 60(12): p. 1784-8.
33. Rapone B, Converti I, Santacroce L, Cesarano F, Vecchiet F, Cacchio L. Impact of Periodontal Inflammation on Nutrition and Inflammation Markers in Hemodialysis Patients. *Antibiotics (Basel)*. 2019 Nov; 8(4): p. 1-11.

34. Pudukalkatti P, Baheti A. Correlation of salivary immunoglobulin A against lipopolysaccharide of *Porphyromona gingivalis* with clinical periodontal parameters. *Contemp Clin Dent*. 2015 Sep; 6(3): p. 305-8.
35. Craig RG, Boylan R, Yip J, Mijares D, Imam M, Socransky SS, et al. Serum IgG antibody response to periodontal pathogens in minority populations: relationship to periodontal disease status and progression. *J Periodontal Res*. 2002 Apr; 37(2): p. 132-46.
36. Bastos JA, Diniz CG, Bastos MG, Vilela EM, Silva VL, Chaoubah A. Identification of periodontal pathogens and severity of periodontitis in patients with and without chronic kidney disease. *Arch Oral Biol*. 2011 Aug; 56(8): p. 804-11.
37. Ismail F, Ismail G, Dumitriu A, Baston C, Berbecar V, Jurubita R. Identification of subgingival periodontal pathogens and association with the severity of periodontitis in patients with chronic kidney diseases: a cross-sectional study. *Biomed Res Int*. 2015 Apr; 2015: p. 1-7.
38. Grubbs V, Garcia F, Jue B, Vittinghoff E, Ryder M, Lovett D, et al. The Kidney and Periodontal Disease (KAPD) study: A pilot randomized controlled trial testing the effect of non-surgical periodontal therapy on chronic kidney disease. *Contemp Clin Trials*. 2017 Feb; 53: p. 143-50.
39. Chambrone L, Foz AM, Guglielmetti MR, Pannuti CM, Artese HPC, Feres M, et al. Periodontitis and chronic kidney disease: a systematic review of the association of diseases and the effect of periodontal treatment on estimated glomerular filtration rate. *J Clin Periodontol*. 2013 Jan; 40(5): p. 443-56.
40. Lertpimonchai A, Rattanasiri S, Tamsailom S, Champaiboon C, Ingsathit A, Kitiyakara C, et al. Periodontitis as the risk factor of chronic kidney disease: Mediation analysis. *J Clin Periodontol*. 2019; 46(6): p. 631-9.
41. Socransky S, Haffajee A, Cugini M, Smith C, Kent RJ. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998 Feb; 25(2): p. 134-44.
42. Heitz-Mayfield L, Lang N. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontol 2000*. 2013 Jun; 62(1): p. 218-31.
43. Siribamrungwong M, Puangpanngam K. Treatment of Periodontal Diseases Reduces Chronic Systemic Inflammation in Maintenance Hemodialysis Patients. *Ren Fail*. 2012 Jan; 34(2): p. 171-5.
44. Wehmeyer M, Kshirsagar A, Barros S, Beck J, Moss K, Preisser J, et al. A randomized controlled trial of intensive periodontal therapy on metabolic and inflammatory markers in patients With ESRD: results of an exploratory study. *Am J Kidney Dis*. 2013 Mar; 61(3): p. 450-8.

45. Dai L, Golembiewska E, Lindholm B, Stenvinkel P. End-Stage Renal Disease, Inflammation and Cardiovascular Outcomes. *Contrib Nephrol.* 2017 Sep; 191: p. 32-43.
46. Huang S, Yu T, Ke T, Wu M, Chuang Y, Li C, et al. Intensive Periodontal Treatment Reduces Risks of Hospitalization for Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in the Hemodialysis Population. *J Clin Med.* 2018 Oct; 7(10): p. 1-19.
47. Deschamps-Lenhardt S, Martin-Cabezas R, Hannedouche T, Huck O. Association between periodontitis and chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2019 Mar; 25(2): p. 385-402.
48. Kadiroglu AK, Kadiroglu ET, Sit D, Dag A, Yilmaz ME. Periodontitis Is an Important and Occult Source of Inflammation in Hemodialysis Patients. *Blood Purification.* 2006 Feb; 24(4): p. 400-4.
49. Iwasaki M, Borgnakke W, Awano S, Yoshida A, Hamasaki T, Teratani G, et al. Periodontitis and health-related quality of life in hemodialysis patients. *Clin Exp Dent Res.* 2016 Nov; 3(1): p. 13-8.
50. Schmalz G, Kollmar O, Vasko R, Müller G, Haak R, Ziebolz D. Oral health-related quality of life in patients on chronic haemodialysis and after kidney transplantation. *Oral Diseases.* 2016 Oct; 22(7): p. 665–72.
51. Craig RG, Kotanko P, Kamer AR, Levin NW. Periodontal diseases: a modifiable source of systemic inflammation for the end-stage renal disease patient on haemodialysis therapy? *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Feb; 22(2): p. 312-5.
52. Chopra A, Sivaraman K. An update on possible pathogenic mechanisms of periodontal pathogens on renal dysfunction. *Crit Rev Microbiol.* 2019 Nov; 45(6): p. 514-38.
53. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol.* 2018 Jun; 45(20): p. 162-70.
54. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, et al. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol.* 2020 Jul; 47(22): p. 4-60.
55. Navazesh N. Methods for collecting saliva. *The Annals of New York Academy of Sciences.* 1993 Sep; 694(1): p. 72-7.
56. Azar R, Richard A. Elevated salivary C-reactive protein levels are associated with active and passive smoking in healthy youth: A pilot study. *J Inflamm.* 2011 Dec; 8(1): p. 1-5.

57. Liljestrand JM, Gursoy UK, Hyvärinen K, Sorsa T, Suominen AL, Könönen E, et al. Combining Salivary Pathogen and Serum Antibody Levels Improves Their Diagnostic Ability in Detection of Periodontitis. *J Periodontol*. 2014 Jan; 85(1): p. 123-31.
58. Nascimento G, Baelum V, Sorsa T, Tervahartiala T, Skottrup P, López R. Salivary levels of MPO, MMP-8 and TIMP-1 are associated with gingival inflammation response patterns during experimental gingivitis. *Cytokine*. 2019 Mar; 115: p. 135-41.
59. Tsikas D. Analysis of nitrite and nitrate in biological fluids by assays based on the Griess reaction: appraisal of the Griess reaction in the L-arginine/nitric oxide area of research. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2007 May; 851(1): p. 51-70.
60. Cornish C, Posen S. Human salivary alkaline phosphatase. *Clin Chim Acta*. 1968 Jun; 20(3): p. 387-91.
61. Shannon I, Feller R, Beach P. Parotid saliva acid phosphatase in health and disease. *Aust Dent J*. 1976 Apr; 21(2): p. 138-42.
62. Ashimoto A, Chen C, Bakker I, Slots J. Polymerase chain reaction detection of 8 putative bacteria periodontal in subgingival plaque of gingivitis and advanced periodontitis lesions. *Oral Microbiol. Immunol*. 1996 Aug; 11(4): p. 266-73.
63. Segura Cardona AM, De La Hoz R. Instruments to measure the quality of life related to oral health: a systematic review. *Health*. 2017 Dec; 33(3): p. 504-16.
64. Chapple I, Mealey B, Van Dyke T, Bartold P, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018 Jun; 89(1): p. 74-84.
65. Llanos A, Silva C, Ichimura K, Rebeis E, Giudicissi M, Romano M, et al. Impact of aggressive periodontitis and chronic periodontitis on oral health-related quality of life. *Braz Oral Res*. 2018 Feb; 32: p. 1-7.
66. Zhang Z, Zhao D, Lin M, Zhang D, Bai R, Fan J, et al. Application of health quotient to enhance chronic periodontitis treatments. *Patient Prefer Adherence*. 2018 Jan; 2018(12): p. 359-62.

10. ANEXO

10.1- Abreviaturas:

TPNQ: Terapia periodontal no quirúrgica

ERC: Enfermedad renal crónica

HD: Hemodiálisis

EP: Enfermedad periodontal

C: Control

IgA: Inmunoglobulina A

IgG: Inmunoglobulina G

N: Nitratos

FAc: Fosfatasa acida

PCR: Proteína C Reactiva

MPO: Mieloperoxidasa

SS: Sangrado al sondaje

NIC: Nivel de inserción clínica

PS: Profundidad al sondaje

IPB: Índice de placa bacteriana

IH: Índice de hemorragia

EPs: Enfermedades periodontales

PCR-hs: Proteína C Reactiva altamente sensible

ECV: Enfermedades cardiovasculares

FAI: Fosfatasa alcalina

IPS: Índice de placa superior

IPI: Índice de placa inferior

IHS: Índice de hemorragia superior

IHI: Índice de hemorragia inferior

PO-RX: Pérdida ósea radiográfica

10.2- Información al paciente:

INFORMACIÓN AL PACIENTE

Usted está invitado a participar de un estudio de investigación y puede decidir si desea participar o no del mismo.

La siguiente información describe el estudio y cuál será su rol como participante. Por favor, tome el tiempo necesario para leer atentamente y no dude en hacer las preguntas que crea necesarias acerca de la información que se le proporciona.

Es importante que sepa que no significará ningún costo extra para usted y que recibirá por escrito los resultados obtenidos. Usted se reserva los derechos de interrumpir o abandonar el estudio y/o tratamiento cuando lo desee, sin sufrir penalidades ni pérdida de los beneficios para los cuales estuviere calificado. A su vez no recibirá compensación alguna por integrar este estudio. Ante cualquier duda puede comunicarse directamente con el investigador responsable.

Nombre del Proyecto: *"ANÁLISIS DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO PERIODONTAL DESDE LA MICROBIOLOGÍA A LA ADHERENCIA DEL PACIENTE. Una mirada clínica, radiográfica, sociodemográfica e inmunoinflamatoria.*

Las enfermedades infecciosas que afectan a las encías se llaman Gingivitis y Periodontitis. Son producidas por la placa bacteriana y controladas por nuestras defensas. A su vez, nuestro cuerpo puede presentar condiciones clínicas que aumentan el riesgo de generar la enfermedad de las encías. Numerosos estudios han demostrado una asociación estrecha entre la EP como factor de riesgo para algunas condiciones sistémicas, entre ellas, diabetes, partos prematuros, niños de bajo peso al nacer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades renales entre otras. En el consenso del año 2012, realizado entre la Federación Europea de Periodoncia y la Federación Internacional de Diabetes informaron que un control glucémico deficiente en la diabetes se asocia con mala salud periodontal produciendo aumento de la resistencia a la insulina, y riesgo de complicaciones de diabetes, incluida la mortalidad cardiovascular [1, 4

El objetivo de este estudio consiste en evaluar en pacientes con EP sistémicamente sanos y con diversas condiciones sistémicas, las características de la respuesta al tratamiento periodontal no quirúrgico (raspaje y alisado radicular) al inicio del tratamiento, post inmediato y a los 3 y 6 meses post terapia, teniendo en cuenta la evolución de los parámetros clínicos, radiográficos y la composición de la microbiota de las bolsas periodontales, relacionando estos parámetros con la respuesta inmune-inflamatoria (IgA, IgG, PCR, MPO, N, Fac, Fal) detectados en saliva; con el propósito de identificar marcadores de vigilancia de evolución del tratamiento periodontal.

¿Por qué se está realizando este estudio?

El 96,8% de la población adulta argentina padece EP, si bien no evoluciona en todos los pacientes de la misma manera, entre los factores de riesgo se encuentran los cambios hormonales, genéticos y metabólicos; los medicamentos (inmunosupresores, bloqueadores de calcio, anticonvulsivos, entre otros), la higiene bucal, el tabaco y el estrés. Consideramos que, la alta prevalencia y los pocos grupos en Argentina dedicados al tema enmarcan a este proyecto dentro de los temas prioritarios de salud humana como patología crónica que conduce a un deterioro de la calidad de vida. La periodontitis tiene un impacto significativo sobre la

diabetes, efectos adversos del embarazo, enfermedades cardiovasculares, etc, la incidencia y complicaciones. Con nuestra propuesta se vinculan áreas de la periodoncia clínica asistencial con la bioquímica y biología molecular apoyándose mutuamente con el objeto de contribuir a dilucidar aspectos de la pato-fisiología de la enfermedad periodontal. Parte de los resultados obtenidos con el desarrollo de esta propuesta, integraran la tesis doctoral de la Odontóloga Julieta Menso y la Técnica Sandra Tabares, la tesina para obtener el título de Especialista en Periodoncia en la Universidad nacional de Cuyo de la Od. Belén Alloatti, quienes son dirigidas por la Dra. Adela Sembaj y la Dra. Usín. Si consiguiéramos detectar la respuesta al tratamiento mediante la valoración de la respuesta inmune en los pacientes, podríamos adelantar a los cuidados específicos que requiere cada cuadro clínico. Identificar un marcador biológico asociado a esta enfermedad tan frecuente en nuestro medio, sería un importante aporte para evaluar la respuesta al tratamiento periodontal en nuestros pacientes que padecen diferentes condiciones sistémicas. Los resultados del trabajo se evidenciarán en los productos como trabajos publicados y que se relacionan con generación de conocimiento, fortalecimiento de la capacidad científica nacional y apropiación social de conocimiento.

¿Quiénes no deberán participar en este estudio?

Serán excluidas pacientes menores de 18 años, embarazadas, personas discapacitadas sin facultad de comprender la finalidad del estudio o quienes voluntariamente no acepten firmar el consentimiento informado.

¿Que se me pedirá que haga?

El procedimiento se llevará a cabo de la siguiente manera:

1. Se confeccionará una Ficha Periodontal e Índice Periodontal Comunitario.
2. Deberá responder un cuestionario, con las siguientes secciones: *identificación, datos sociodemográficos, historia gestacional, hábitos de estilo de vida y características relacionadas con la salud.*
3. Se tomarán muestras de placa bacteriana con conos de papel absorbente estéril y saliva. Se almacenarán en tubos plásticos estériles; para el análisis por biología molecular.
4. Los odontólogos del Consultorio Externo de la Cátedra de Periodoncia "B" realizarán el tratamiento periodontal conveniente a cada paciente, donde serán atendidos en de la Facultad de Odontología de UNC por especialistas: Dra. Usín, Od. Menso, Od. Solari, Od. Rosella y Od. Alloatti. La atención en dicho consultorio es gratuita. Todos los procedimientos que se realizarán no son invasivos y no producen daño o injuria al paciente.

¿Dónde se llevará a cabo el procedimiento?

En Fundación Independencia, sede UNCuyo y Consultorio Externo de la Facultad de Odontología UNC.

¿Dónde y cómo serán almacenadas y procesadas las muestras para detección de bacterias Inmunoglobulina A y G salival?

Para la detección de bacterias e Inmunoglobulinas A y G salival las muestras serán almacenadas y procesadas mediante la técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR) y turbidimetría. Una vez obtenido el resultado serán destruidas con procedimientos de bioseguridad habitual en el Laboratorio de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Médicas. Ciudad Universitaria. Córdoba. Teléfono 0351-4333024. No se realizarán con las muestras ningún otro estudio, más que lo propuesto en este proyecto.

Investigadoras responsables:

1. Dra. María Matilde Usín Cátedra de Periodoncia "B". Facultad de Odontología. U.N.C. Día: martes y jueves de 9 a 13 hs. Teléfono: 0351-4333033 y Celular: 155467712. Seguro de Mala Praxis: empresa San Cristóbal Seguros Generales: Póliza número: 11-1031187/3.
2. Adela Sembaj. Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Médicas UNC. Lunes a viernes de 9 a 18hs. Teléfono 0351-4333024 y celular 0351 156060262.

Se respetarán las buenas prácticas clínicas propuestas por la organización Panamericana de la salud, la declaración de Helsinki y las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos (Normas CIOMS); por las investigadoras y su equipo de trabajo.

Confidencialidad:

Los datos obtenidos durante su atención serán confidenciales y se mantendrán dentro de las leyes y/o regulaciones aplicables, no se harán de conocimiento público. Se asegurará la privacidad de los datos amparados en la Ley Nacional de Hábeas Data 25326/2000 (Ley de Protección de Datos Personales).

La firma de este consentimiento no significa la pérdida de los derechos que legalmente le corresponde de acuerdo a las leyes vigentes en la República Argentina. Está en completa libertad de abandonar su participación en el proyecto cuando lo solicite sin perjuicio de su atención clínica.

He leído y en pleno uso de mis facultades y competencias bioéticas declaro que he entendido de forma precisa este consentimiento. He conversado con el odontólogo responsable sobre el propósito del estudio y todas mis preguntas han sido contestadas. Yo acepto participar libre y voluntariamente en este estudio de investigación.

El Firmante, Sr/Sra.....
 DNI/LE/LC..... Deaños de edad.
 Domicilio.....Tel.....
 Córdoba,.....de.....

CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído y en pleno uso de mis facultades y competencias bioéticas declaro que he entendido de forma precisa este consentimiento. He conversado con el odontólogo responsable sobre el propósito del estudio y todas mis preguntas han sido contestadas. Yo acepto participar libre y voluntariamente en este estudio de investigación.

Con la firma de este consentimiento autorizo a que los resultados de la investigación puedan ser difundidos, siempre y cuando se mantengan en total confidencialidad los datos que permitan asociar mi identidad con determinados resultados

Una vez escuchado y leído la explicación de este estudio digo en consentimiento voluntario:

1.-Confirmando que he leído y comprendido la hoja suplementaria de información para el paciente con fecha..... para el estudio mencionado, y que he tenido la oportunidad de formular preguntas.



2.-Entiendo que mi participación es voluntaria y que tengo libertad de retirarme del mismo cuando lo desee.

☐

3.-Se me ha informado y entiendo cómo los datos de estudio serán mantenidos en confidencialidad, pero que podrán divulgarse/publicarse los resultados.

☐

4.-Otorgo mi consentimiento libre y voluntario para mi participación *"ANÁLISIS DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO PERIODONTAL DESDE LA MICROBIOLOGÍA A LA ADHERENCIA DEL PACIENTE. Una mirada clínica, radiográfica, sociodemográfica e inmunoinflamatoria."*

☐

.....
FIRMA DEL PACIENTE

Aclaración.....

DNI/LE/LC..... De.....años de edad.

Lugar, fecha y hora.....

PERSONA QUE OBTUVO EL CONSENTIMIENTO

FIRMA.....

Aclaración.....

DNI/LE/LC.....

Lugar, fecha y hora.....

10.3- Certificado de aprobación por el comité académico de investigación de la Facultad de Odontología UNC:

COMITÉ ACADÉMICO DE INVESTIGACIÓN

EVALUACIÓN, REGISTRO Y FISCALIZACIÓN DE LAS INVESTIGACIONES EN SALUD

Se deja constancia que el proyecto **Evaluación de las variables clínicas, microbiológicas, e inmuno-inflamatorias en respuesta al tratamiento periodontal no quirúrgico, en pacientes con Enfermedad Renal Crónica en etapa terminal** dirigido la Od Maria Belen Alloatti ; ha sido evaluado por el COMITÉ ACADÉMICO DE INVESTIGACIÓN y se considera **APROBADO**.

Se extiende el presente certificado, a los fines que hubiere lugar, a 17 días del mes de diciembre de 2020 en la ciudad de Córdoba.

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Ana Finkelberg', with a horizontal line drawn across the middle of the signature.

Prof. Dra. Ana Finkelberg

Coordinadora COMITÉ ACADÉMICO DE INVESTIGACIÓN

