



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**EVALUACIÓN MICROBIOLÓGICA LONGITUDINAL DE
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE
DIAGNÓSTICO TEMPRANO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ALEJANDRA MONSERRAT FLORES CENTENO

TUTOR: Dra. ADRIANA PATRICIA RODRÍGUEZ HERNÁNDEZ

**ASESORAS: Mtra. SOFÍA RÍOS VILLAVICENCIO
Esp. ARELY HERNÁNDEZ JASSO**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Cada apartado de este trabajo merece el más sincero agradecimiento a:

El laboratorio de Genética molecular de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Al programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica, por la beca otorgada de licenciatura/ titulación como parte del proyecto PAPIIT-IA203622-2022 de la Dirección General del Personal Académico, con la responsabilidad de la Dra. Adriana Patricia Rodríguez Hernández.

Al centro de atención integral al paciente con Diabetes (CAIPaDi) del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) bajo la coordinación del Dr. Sergio Hernández, de manera especial al área de dental de CAIPaDi, bajo la coordinación de las especialistas en periodoncia e implantología: Mtra. Sofia Ríos Villavicencio y Esp. Arely Hernández Jasso, con quienes se capturaron los expedientes clínicos y se realizó la recolección las muestras microbiológicas para el presente estudio.

Mi más sincero agradecimiento a la Dra. Adriana Patricia Rodríguez Hernández y a la C.D. Karla Monserrat Ramírez Bautista quienes me abrieron las puertas del laboratorio, me enseñaron y apoyaron en la realización de este proyecto.



DEDICATORIA

Para la realización de este trabajo fue necesaria la colaboración de grandes personas.

En primer lugar, mi madre, quien siempre creyó en mí, me apoyo, estuvo y está en los momentos difíciles, cuando ya no podía más y quien siempre me animó y apoyo en todos los sentidos.

Mis hermanas y hermanos, Beatriz, Paola, Guadalupe y Juan Carlos quienes siempre creyeron en mí y me han apoyado hasta este momento.

Mis sobrinos, Iván, Gabriel y Christopher, quienes fueron mis pacientes durante la carrera.

Al C.D Ricardo Medina Báez quien me ayudo durante el proceso de recolección de muestras y llenado del expediente clínico de cada uno de nuestros pacientes, durante nuestra estancia en CAIPaDi.

A todos ustedes y a quienes no anoté y sin embargo formaron parte de este gran proyecto y trabajo, ¡Gracias!



I. RESUMEN	1
I. INTRODUCCIÓN	2
II. MARCO TEORICO.....	3
2.1 Diabetes	3
2.1.1 <i>Clasificación de la diabetes mellitus.....</i>	3
2.1.2 <i>Diabetes Mellitus tipo 2.....</i>	4
2.1.3 <i>Sintomatología y diagnóstico de la DMT2.....</i>	4
2.1.4 <i>Fisiopatología de la Diabetes Mellitus tipo 2.....</i>	4
2.1.4.1 <i>Factores genéticos.....</i>	5
2.1.4.2 <i>Mecanismos patogénicos.....</i>	6
2.1.4.3 <i>Factores ambientales endógenos y exógenos.....</i>	7
2.1.4.3.1 <i>Obesidad.....</i>	7
2.1.4.3.2 <i>Nutrición.....</i>	7
2.1.4.3.3 <i>Estilo de vida.....</i>	7
2.2 Enfermedades periodontales	8
2.2.1 <i>Periodontitis.....</i>	8
2.2.2 <i>Clasificación de la periodontitis.....</i>	9
2.2.3 <i>Patogénesis de las enfermedades periodontales.....</i>	10
2.2.3.1 <i>Lesión periodontal inflamatoria.....</i>	11
2.3 Asociación entre periodontitis y Diabetes mellitus tipo 2	13
2.4 Técnicas de identificación	14
2.5 Técnica de Checkerboard para hibridaciones DNA - DNA	15
2.3 Antecedentes	17
2.3.1 <i>Asociación entre periodontitis y diabetes mellitus tipo 2.....</i>	17
2.3.2 <i>Microbiota subgingival de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.....</i>	18



III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
IV. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA	21
V. HIPÓTESIS	22
VI. OBJETIVOS	22
6.1 Objetivo general	22
6.2 Objetivos particulares.....	22
VII. MATERIALES Y MÉTODOS	24
7.1 <i>Diseño experimental</i>	24
7.2 <i>Población de estudio</i>	24
7.3 <i>Criterios de selección</i>	24
7.4 <i>Evaluación clínica</i>	26
7.4.1 <i>Evaluación clínica periodontal</i>	26
7.5 Evaluación microbiológica.....	27
7.5.1 <i>Recolección y procesamiento de muestras</i>	27
7.5.2 <i>Especies bacterianas y condiciones de cultivo</i>	28
7.5.3 <i>Purificación de DNA y preparación de sondas</i>	29
7.5.4 <i>Pasos de la hibridación DNA - DNA</i>	30
7.5.5 <i>Detección y cuantificación de sondas de DNA bacteriana</i>	30
7.6 Análisis estadístico de datos	31
VIII. RESULTADOS	34
8.1 Evaluación clínica	34
8.1.1 <i>Descripción de datos generales y periodontales</i>	34
8.2 Evaluación microbiológica.....	35
8.2.1 <i>Niveles bacterianos individuales</i>	35
8.2.2 <i>Prevalencia bacteriana individual</i>	36
8.2.3 <i>Proporción bacteriana individual</i>	36
8.2.4 <i>Proporción bacteriana por complejos de la placa subgingival</i>	37
8.3 Correlación entre el estado metabólico y los parámetros clínicos periodontales	38



8.4 Correlación entre el estado metabólico y la proporción bacteriana individual.	38
8.5 Correlación entre el estado nutricional y la proporción bacteriana individual	40
8.6 Correlación de los parámetros periodontales con la proporción bacteriana individual.....	41
IX. DISCUSIÓN	43
X. CONCLUSIONES	52
XI. REFERENCIAS.....	54
XII. TABLAS.....	57
XIII. FIGURAS.....	69
XIV. ANEXOS	78
ANEXO 1: APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ETICA DEL INCMNSZ.....	78
ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL INCMNSZ.....	79
ANEXO 3: HISTORIA CLINICA.....	80
ANEXO 4: FICHA PERIODONTAL.....	81
ANEXO 5: FICHA RECOLECCIÓN DE MUESTRAS	82



I. RESUMEN

Introducción: Diversos estudios han descrito la microbiota subgingival de sujetos con Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) y periodontitis, sin embargo, no hay evidencia sobre disbiosis de la biopelícula luego de su monitoreo metabólico.

Objetivo: Comparar la microbiota subgingival de pacientes con DMT2 (<5 años) en un periodo de tres meses, por medio de la técnica de Checkerboard, de pacientes del Centro de Atención Integral del Paciente con Diabetes (CAIPaDi) del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Materiales y métodos: Seguimiento de 10 pacientes con periodontitis generalizada con control metabólico, evaluación periodontal y microbiológica en tiempo basal (T0) y a los tres meses (T3). Identificación microbiológica por Hibridaciones DNA–DNA de 40 especies bacterianas. Comparaciones con prueba U-de-Mann Whitney y Coeficiente de Correlación (CC) RHO de Spearman (SPSS).

Resultados: 6 de las 40 especies presentaron menor prevalencia (Prev.) y/o proporción (Prop.) en T3 vs. T0: *Actinomyces naeslundii* (Prop. $p<0.05$), *Actinomyces viscosus* (Prop. $p<0.01$), *Capnocytophaga sputigena* (Prev. $p<0.01$ y Prop. $p<0.05$), *Eubacterium saburreum* (Prop. $p<0.05$), *Prevotella intermedia* (Prev. y Prop. $p<0.05$), *Streptococcus intermedius* (Prev. y Prop. $p<0.05$), y los complejos de *Actinomyces* sp. (Prop. $p<0.05$) y verde (Prop. $p<0.05$). El complejo de *Actinomyces* sp. se asoció con menores niveles de HbA1c (T3 vs. T0). Correlación entre altos niveles de glucosa rápida (CC:0.698) y Hb1Ac con el grado de la periodontitis (CC:0.696, T0) y entre altos niveles de triglicéridos (T3) y PLA (CC:0.732) y ENR (0.681). Altos niveles de glucosa y HbA1c se correlacionaron con altas proporciones de *E. saburreum* (CC:0.778, CC:0.891), *P. endodontalis* (CC:0.918, CC: 0.952), respectivamente y *P. micra* con HbA1c (CC:0.745) en el T0, y en T3 con HbA1c y triglicéridos con altas proporciones de *A. israelii* (CC:0.636, CC:0.867).

Conclusión: Los sujetos con DMT2 presentaron disminución de parámetros metabólicos, con aumento en especies de *Actinomyces*, disminución de especies sacarolíticas de los complejo verde y amarillo, y disminución de *P. intermedia*. Particularmente los niveles de glucosa y de HbA1c interfieren en la disminución de especies patógenas putativas periodontales (DGAPA-PAPIIT-IA203622).

I. INTRODUCCIÓN

Conforme a lo mencionado por la Organización Mundial de la Salud, la diabetes mellitus Tipo 2 (DMT2) es un padecimiento de tipo metabólico crónico que se caracteriza por niveles de glucosa en sangre elevados, la cual con el tiempo ocasiona graves daños en el corazón, vasos sanguíneos, ojos, riñones, cavidad oral o los nervios. La DMT2 es un problema de salud pública a nivel mundial pues se estima que para el año 2035 se alcancen 592 millones de casos.

Ahora bien, la periodontitis es una enfermedad de origen multifactorial asociada con la disbiosis de la biopelícula, que se caracteriza por la destrucción de los tejidos de soporte del diente. Se estima que entre el 35 y 45 % de la población adulta padece esta enfermedad oral, convirtiéndola así en la segunda enfermedad bucal más común en la población mexicana. La correlación existente entre la DMT2 y la periodontitis es algo que ya se ha estudiado con anterioridad, dado que se sabe que existe una correlación directa entre estas condiciones de salud.

Por lo tanto, el presente trabajo pretende comparar la microbiota subgingival de pacientes con diabetes tipo 2 de diagnóstico temprano en un periodo de tres meses, por medio de la técnica de Checkerboard para hibridaciones DNA – DNA. El propósito es evaluar cómo se modifica la microbiota bacteriana del paciente, luego de recibir la atención integral que brinda el Centro de Atención Integral del Paciente con Diabetes (CAIPaDi) del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

II. MARCO TEORICO

2.1 Diabetes

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica de origen endócrino que se caracteriza por elevados niveles de glucosa en sangre, esto como resultado de los defectos en la producción y/ o acción de la insulina. La hiperglucemia resultante se encuentra asociada a lesiones a largo plazo en determinados órganos como los ojos, riñones, vasos sanguíneos, nervios, corazón y dientes¹.

Actualmente no existe una cura para la diabetes, sin embargo, es posible controlarla por medio de tratamiento farmacológico, aplicación de insulina e incluso es bien sabido que una alimentación sana y actividad física pueden ayudar en el control de la enfermedad².

2.1.1 Clasificación de la diabetes mellitus

La clasificación de la DM se basa principalmente en la etiología y la patogenia de esta y con la finalidad de determinar la terapéutica adecuada, la Asociación Americana de la Diabetes (ADA) en 2018² propuso la siguiente clasificación:

1. Diabetes Mellitus Tipo 1: causada por la autodestrucción de las células β , provoca una deficiencia absoluta de insulina².
2. Diabetes Mellitus Tipo 2: caracterizada por la gradual pérdida de la secreción de insulina, generalmente existe resistencia a la insulina².
3. Diabetes gestacional: se suele diagnosticar en el segundo o tercer trimestre de embarazo².

4. Otros tipos específicos de diabetes: como enfermedades del páncreas exocrino, diabetes inducida por fármacos, entre otras².

2.1.2 Diabetes Mellitus tipo 2

En la DMT2 existe una resistencia parcial o total a la acción de la insulina en el tejido muscular y adiposo mientras que al mismo tiempo existe una deficiente producción de insulina por parte del páncreas. No se sabe con exactitud cuál de los dos procesos es predominante, pero se sabe que ambos deben estar presentes en el momento en que la glucemia se ve aumentada³.

2.1.3 Sintomatología y diagnóstico de la DMT2

Por lo general, en su fase inicial esta enfermedad puede ser asintomática, por lo que puede permanecer sin diagnosticar durante años. Cuando está presente los síntomas incluyen micción frecuente, sed y hambre excesiva, fatiga, visión borrosa, heridas de curación lenta, dolor o entumecimiento en manos y pies. Cuando no hay síntomas, el diagnóstico se realiza cuando la glucosa plasmática en ayunas (FPG) es mayor o igual a 126 mg/ dL, cuando la prueba de tolerancia a la glucosa oral (también denominada OGTT) es mayor o igual a 200 mg/ dL o cuando la hemoglobina glicosilada (HbA1c) es mayor o igual a 48 mmol/mol (6,5%). Cuando los síntomas están presentes, la diabetes se diagnostica cuando la glucemia es superior o igual a 200 mg/ dL².

2.1.4 Fisiopatología de la Diabetes Mellitus tipo 2

El desarrollo de la DMT2 está dado principalmente por dos factores: la deficiente secreción de insulina por parte de las células β del páncreas y la incapacidad de los

tejidos sensibles a la insulina para responder a ella. La progresión de la enfermedad hace que la secreción de la insulina sea incapaz de mantener la homeostasis de la glucosa, lo que produce hiperglucemia. La mayoría de los pacientes con DMT2 se caracterizan por tener mayor porcentaje de grasa corporal lo que promueve la resistencia a la insulina a través de varios mecanismos inflamatorios⁴.

El tejido adiposo al ser un órgano endocrino es capaz de secretar hormonas tales como el Factor de necrosis tumoral α (TNF- α), Interleucinas – 6 (IL-6) y resistina, capaces de inducir un estado de inflamación crónica y resistencia a la insulina, además en los pacientes obesos con síndrome metabólico es frecuente observar niveles bajos de adiponectina, que es un péptido sintetizado por los adipocitos con efectos antiinflamatorios y sensibilizador a la insulina, y resistencia a la leptina, una hormona que ayuda a regular el balance energético inhibiendo la sensación de hambre².

Bajo estas circunstancias la insulina no cumple con el efecto anti lipolítico, por lo que se produce un aumento en la producción y secreción de ácidos grasos libres (AGL), que son también responsables de la resistencia a la insulina².

Los factores de riesgo de la DMT2 incluyen una combinación compleja de factores genéticos, metabólicos y ambientales que interactúan entre sí y contribuyen a su prevalencia⁴.

2.1.4.1 Factores genéticos

Comúnmente se asocia a la DMT2 con la obesidad y tiene un marcado componente genético, una herencia poligénica que requiere la contribución de múltiples alelos

diabetogénicos, es importante reconocer que probablemente para que estos genes se manifiesten se requiere de su interacción con factores nutricionales y ambientales, tales como actividad física, fármacos, carencias nutricionales, etc.⁵.

Dimas y col., en el año 2014 agruparon aquellas variantes genéticas asociadas con el desarrollo de la DMT2 sobre la base de sus posibles mecanismos intermedios en la fisiopatología de la diabetes de los cuales cuatro se asociaron a la resistencia a la insulina, dos a la reducción de la producción de insulina y uno que altera la producción de insulina, según estos datos la genética de la DMT2 es poligénica, las interacciones entre los genes que dan susceptibilidad y los factores ambientales podrían ser la causa de la heredabilidad de la DMT2^{4, 6}.

2.1.4.2 Mecanismos patogénicos

La DMT2 es ocasionada por la inadecuada respuesta de las células β pancreáticas al aumento a la resistencia insulínica la cual se encuentra asociada al sedentarismo, la edad y la obesidad. La acumulación excesiva de grasa puede ocasionar que la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo se vea disminuida, es así como la grasa que no es almacenada en el tejido adiposo ocasiona un efecto inflamatorio caracterizado por la infiltración de macrófagos que liberan citocinas proinflamatorias que contribuyen al desarrollo de la resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina disminuye la utilización de glucosa en el músculo, debido en parte a que al fallar el almacenamiento de grasa en el tejido adiposo esta se comienza a almacenar en el músculo, las células β y el hígado el cual aumenta la producción hepática de glucosa⁵.

2.1.4.3 Factores ambientales endógenos y exógenos

2.1.4.3.1 Obesidad

Entre los factores que destacan para el desarrollo de la DMT2 se encuentra la obesidad debido a su asociación con la inflamación y la lipotoxicidad. Un punto para destacar es que no es cuanta masa grasa es acumulada sino la incapacidad del tejido adiposo para almacenar grasa⁵.

Se le considera como el factor de riesgo de mayor importancia para el desarrollo de DMT2 y que mayormente se relaciona a la resistencia a la insulina por los efectos metabólicos que conlleva, existe una conexión entre el índice de masa corporal y la edad en la que se diagnostica diabetes, sin embargo, aún queda mucho por estudiar al respecto⁴.

2.1.4.3.2 Nutrición

Se han sugerido factores de riesgo de tipo nutricional como la ingesta de alimentos con alteraciones en el porcentaje de diversos tipos de lípidos, el consumo de carne roja, la cual es rica en hierro precursor de compuestos nitrosos que son tóxicos para las células β , entre otros. Referente a la actividad física se sabe que ésta se asocia a una mejora de la sensibilidad insulínica⁵.

2.1.4.3.3 Estilo de vida

Un estilo de vida sedentario es otro factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad como lo demuestra el Estudio de Salud de la Mujer y el Estudio de Factor de Riesgo de Enfermedad Cardíaca Isquémica de Koupio (KIHD) realizado en el año 2004,

que mostró una reducción del 34 % y una reducción del 56 % en el desarrollo de DMT2 en participantes que caminan 2 - 3 H a la semana o al menos 40 min a la semana, respectivamente. Existen principalmente tres beneficios al realizar actividad física, el primero es la contracción de las células del músculo esquelético lo que induce un aumento del flujo sanguíneo hacia el músculo, mejorando la captación de glucosa por la sangre, el segundo es que reduce la cantidad de grasa abdominal y finalmente mejora la captación de glucosa en un 40%, también reduce la inflamación y el estrés oxidativo que también son factores predisponentes para el desarrollo de DMT2^{4, 7}.

2.2 Enfermedades periodontales

Las enfermedades periodontales son aquellas patologías que llevan a la destrucción de los tejidos de soporte del diente: encía, ligamento periodontal, cemento radicular y hueso alveolar, siendo el resultado de una respuesta inadecuada por parte del huésped por la disbiosis de la biopelícula con predominio de bacterias periodonto patógenas presentes y se encuentra asociada a factores de riesgo genéticos y ambientales ⁸.

2.2.1 Periodontitis

La periodontitis es una enfermedad de tipo inflamatoria crónica multifactorial que comúnmente se asocia a una inadecuada respuesta por parte del huésped a la presencia de placa bacteriana y que ocasiona la destrucción de los tejidos de soporte del diente. La enfermedad implica la interacción entre patógenos bacterianos complejos, respuestas inmunitarias destructivas del huésped y factores ambientales (Figura 1), se encuentra caracterizada por⁸:

- La pérdida de inserción periodontal como prueba de la pérdida de los tejidos de sostén de los dientes (hueso alveolar, ligamento periodontal, cemento radicular y encía)⁸.
- Presencia de bolsas periodontales.
- Presencia de sangrado gingival.
- Evidencia radiográfica de pérdida ósea alveolar.
- Movilidad dental.
- Inflamación gingival⁹.

2.2.2 Clasificación de la periodontitis

Según la clasificación más actual de las enfermedades y condiciones periodontales dada en el año 2017¹⁰, se describieron tres formas de periodontitis:

1. Enfermedades periodontales necrozantes.
2. Periodontitis como manifestación directa de enfermedades sistémicas.
3. Periodontitis (Figura 2)¹⁰.

La actual clasificación ordena a la periodontitis por estadios (I, II, III, IV) que representan la severidad y complejidad; por extensión de la enfermedad en localizada, generalizada y el patrón incisivo molar y; en grados de progresión (A, B, C). En el tratamiento de ésta y los grados la probabilidad de su progresión aportan información adicional sobre las características biológicas de la enfermedad ^{11, 12}.

Severidad: evalúa la complejidad de los tejidos que han sido afectados por la periodontitis. Esta evaluación es llevada a cabo mediante el sondaje clínico y la evaluación radiográfico^{11, 12}.

Complejidad: determina la dificultad en el manejo de la enfermedad y el mantenimiento de la función y apariencia de los dientes a largo plazo. Se establece por

factores como: profundidad al sondaje, tipo de pérdida ósea ya sea horizontal o vertical, el nivel de involucración de furca, alteración del reborde óseo, la necesidad de recibir rehabilitación, el daño oclusal y la cantidad de dientes presentes^{11, 12}.

Asignación de los estadios: el estadio es asignado basándose en el diente más afectado en cuanto a la pérdida de inserción clínica interdental atribuida a la periodontitis y al daño óseo marginal. Considera profundidades al sondaje ≥ 4 mm, defectos verticales, involucración de furca, movilidad dental, defectos en la función masticatoria, etc. De esta manera, el estadio I = periodontitis inicial, el estadio II = periodontitis moderada, el estadio III = periodontitis severa y el estadio IV = periodontitis avanzada, con potencial de pérdida dental^{11, 12}.

Grados: evalúa el progreso de la enfermedad y su posible reacción a la terapia periodontal, considera factores de riesgo que puedan asociarse a un tratamiento y se debe considerar si el paciente presenta factores de riesgo asociados con una progresión significativa de la periodontitis. Los estadios y grados de progresión de la enfermedad deben establecerse siempre utilizando la historia clínica del paciente, datos clínicos periodontales e imágenes radiográfica^{11, 12}.

2.2.3 Patogénesis de las enfermedades periodontales

La Periodontitis se caracteriza por generar inflamación, sangrado, y en general la destrucción de los tejidos de sostén del diente, lo que a largo plazo ocasiona la pérdida dental, esta destrucción periodontal es derivada de la disbiosis de la biopelícula dental, y predomina la proporción de bacterias patógenas reconocidas entre las cuales

destacan: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola*, particularmente la especie *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, asociada a tipos muy particulares de periodontitis “juvenil” como se llamaba anteriormente y especies patógenas putativas *Fusobacterium nucleatum* y *Prevotella intermedia*, entre otras. El incremento en la presencia de estas especies bacterianas estimula la respuesta inmunitaria inflamatoria, que con el paso del tiempo se vuelve una condición crónica. Hoy se sabe que son múltiples las causas (endógenas: genéticas, hormonales, sistémicas, y exógenas: dieta, tabaquismo, etc.) que pueden aumentar la prevalencia y/o severidad de la periodontitis¹³.

Bajo condiciones de salud el huésped vive en un estado de homeostasis con el microbioma oral, sin embargo, pueden ocurrir alteraciones dentro de este equilibrio debido a una respuesta aberrante del huésped. Este desequilibrio resulta en la hiperactividad y/o la falta de resolución de la inflamación, que a su vez es responsable de gran parte de la destrucción de los tejidos que se observan en la enfermedad¹⁴.

2.2.3.1 Lesión periodontal inflamatoria

Page y Schroeder de acuerdo con el estudio que realizaron en el año 1976 proponen cuatro etapas en la progresión de la periodontitis ¹⁵:

Lesión inicial: se incrementa la permeabilidad vascular con acumulación local de citocinas inflamatorias y un incremento en el tamaño de los tejidos gingivales. El epitelio gingival se ve afectado a nivel tisular provoca una reacción inflamatoria (Figura 3, A, B), cuando se presenta una fuerte acumulación de bacterias, las células de Langerhans se

dirigen a la zona donde se presenta la agresión bacteriana que origina la gingivitis, cuando esta se vuelve crónica, las células de Langerhans se dirigen a la lámina propia, donde presentan el antígeno a células plasmocitoides que a su vez lo presentan a los linfocitos¹³.

Lesión temprana: En esta etapa es liberada histamina, un potente vasodilatador que produce cambios vasculares y junto con las citocinas y prostaglandina E2 activan las células endoteliales, permitiendo que las células polimorfonucleares sean expulsadas de la circulación sanguínea hacia el tejido conectivo. Los mediadores y células proinflamatorias activan a las Metaloproteinasas (MMPs), células causantes de la destrucción del tejido conectivo de la encía y ligamento periodontal. Mientras que las células epiteliales se dirigen a la zona apical de la raíz dental generando bolsas periodontales más profundas y favoreciendo un entorno anaerobio(ver Figura 3, C)¹³.

Lesión establecida: Las células dendríticas se dirigen viajan al linfonódulo más cercano para presentar el antígeno a los linfocitos T, iniciando la respuesta inmunitaria celular como se observa en la Figura 3, D. La importancia de este proceso en el desarrollo de la periodontitis aun no es del todo clara pues los linfocitos T (CD4+) distinguen entre organismos dañinos y los que no lo son mientras los subtipos Th1 y Th17 estimulan la inflamación, de manera que tienen la capacidad de causar el progreso de la periodontitis¹³.

Lesión avanzada: Los linfocitos B junto con las células plasmáticas se retienen en la bolsa periodontal y ahí originan inmunoglobulinas particulares para cada antígeno y así

fomentar la fagocitosis. Los tejidos periodontales dañados durante este proceso son colonizados por ambos tipos de linfocitos siendo los más predominantes los linfocitos B. (Figura 3, E) La inflamación crónica de esta condición deriva en la pérdida ósea alveolar, que se ve reflejada en un inicio como pérdida horizontal y posteriormente cuando la condición es más severa como pérdida ósea vertical, aunado a esto se ve reflejada también la destrucción del ligamento periodontal y finalmente la pérdida del diente¹³.

2.3 Asociación entre periodontitis y Diabetes mellitus tipo 2

Son múltiples los estudios que han determinado que la presencia de enfermedades periodontales puede afectar en diversos grados diversas enfermedades sistémicas e influir en la salud general del paciente. Entre estas relaciones destaca la conexión entre la periodontitis y la diabetes mellitus pues se sabe que entre ellas existe una relación bidireccional¹⁴.

La diabetes se asocia con la desregulación metabólica del huésped, lo que aumenta la respuesta inflamatoria y promueve la destrucción de tejidos, mientras que la inflamación periodontal afecta negativamente el control glucémico. Los estudios clínicos sugieren que las citocinas como la interleucina-1 β , el factor de necrosis tumoral- α y el ligando del receptor activador del factor nuclear κ B pueden mediar en la periodontitis, sugieren también que esta aumentaba la patogenicidad del microbioma oral a través del mecanismo mediado por la citocina proinflamatoria IL-17. La respuesta

inmunitaria desregulada en la diabetes provoca disbiosis en el microbioma subgingival, lo que predispone al huésped a la periodontitis¹⁴.

Es importante destacar que ambas enfermedades (DMT2 y periodontitis) son de las enfermedades más prevalentes en el país pues tan solo en el año 2022 la prevalencia de casos de DMT2 en la ciudad de México es de 21, 684 casos nuevos, mientras que de enfermedades periodontales (Gingivitis y periodontitis) es de 30,281 casos nuevos¹⁶.

2.4 Técnicas de identificación

Las técnicas de identificación microbiológica tienen como finalidad el conocer cuál es el agente etiológico de cualquier proceso infeccioso y de esta manera aplicar una terapia antimicrobiana eficaz, además de que con ellas el estudio e identificación de las diversas características de múltiples microorganismos se ha visto facilitado y ampliado¹⁷. Algunas de las técnicas más utilizadas comúnmente son:

- Cultivo: Estos medios durante muchos años han permitido la identificación fenotípica de bacterias causantes de diversas patologías propias del tracto respiratorio superior. A través de ellos se puede realizar un aislamiento total de un patógeno siempre que el protocolo establecido para cada patógeno sea llevado a cabo correctamente¹⁷.
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): su propósito es reproducir la mayor cantidad de veces un segmento de DNA en específico, a partir de una copia original que permita la obtención del suficiente material genético que nos posibilite la identificación de una bacteria en particular¹⁷.

- Hibridación *In situ*: se fundamenta en la habilidad que presentan los ácidos nucleicos para hibridarse entre sí, su utilidad se basa en comprobar por medio de una sonda marcada con un isótopo o radiactivo, la existencia de una secuencia de DNA en concreto en la muestra a estudiar dando como resultado la unión de la sonda con la secuencia de DNA a buscar¹⁷.
- Secuenciación: técnica útil, utilizada para la identificación de múltiples células bacterianas, mediante la secuenciación de la fracción 16S del DNA ribosomal (r) que se realiza en tres pasos o etapas¹⁸:
 - 1) Amplificación del gen a partir de la muestra lo cual se logra a través de un termociclador gracias a la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)¹⁸.
 - 2) Determinación de la secuencia de nucleótidos se lleva a cabo mediante electroforesis¹⁸.
 - 3) Análisis de la secuencia: que es una comparación de los datos de la fracción 16S del DNA ribosomal con las depositadas en la base de datos¹⁸.

Actualmente las técnicas de biología molecular son consideradas un procedimiento mucho más específico, sensible y útil para valorar perfiles microbiológicos de patologías orales. Esta tecnología permite la detección de especies microbianas difíciles de cultivar, lo que conduciría a una mejor comprensión de la microbiota oral¹⁹.

2.5 Técnica de Checkerboard para hibridaciones DNA - DNA

La técnica de Checkerboard que consiste en hibridaciones DNA – DNA, proporciona un análisis simultáneo y cuantitativo de hasta 28 muestras de placa dentobacteriana contra 40 especies bacterianas, permite de esta manera reconocer una gran cantidad

de especies bacterianas en un gran número de muestras, es un procedimiento rápido y con una alta sensibilidad que se basa en el cruce de las muestras tomadas al sujeto de estudio con las sondas de los microorganismos a ser estudiados²⁰.

Esta técnica fue desarrollada en 1994 por Socransky y col, con el propósito de estudiar los microorganismos subgingivales involucrados en la periodontitis, usando sondas específicas de DNA de 40 especies bacterianas, con lo que determinó que la placa dentobacteriana se encuentra compuesta por especies bacterianas que agrupó en diferentes complejos. Es una técnica muy empleada para estudiar la composición microbiana de la placa sub y supra gingival de sujetos con salud periodontal y con periodontitis. Dentro de las ventajas encontramos la detección de microorganismos de desarrollo lento o nutricionalmente exigentes, es rápida, precisa y puede ser conservada por largos periodos de tiempo²⁰.

Las sondas de DNA han sido utilizadas ampliamente en estudios que evalúan la composición de la placa subgingival, estas sondas se construyen utilizando el genoma completo de una especie bacteriana como objetivo, esta técnica supera también muchas de las limitaciones de la microbiología, como la pérdida de viabilidad de los organismos durante el transporte y el problema de enumerar especies difíciles de cultivar²⁰.

2.3 Antecedentes

2.3.1 Asociación entre periodontitis y diabetes mellitus tipo 2

En la actualidad, se ha reportado que la diabetes es un factor de riesgo para las enfermedades periodontales y que de la misma manera estas pueden afectar el control de la glucemia en los pacientes que la padecen, el control glucémico no solo está relacionado con la periodontitis en forma de dosis – respuesta, sino que las complicaciones microvasculares de la diabetes también muestran asociaciones con la periodontitis, ahora bien, las enfermedades periodontales se caracterizan por inducir una respuesta Inmuno inflamatoria sobre los tejidos periodontales, siendo esta la causa principal de la destrucción tisular y la posterior pérdida de los dientes, sin embargo esta inflamación no solo afecta de manera local sino que también a nivel sistémico^{21, 22}.

Los estudios realizados previamente han dejado en claro que la correlación entre la DMT2 y la periodontitis es bidireccional, sin embargo, los mecanismos de asociación no son del todo claros. Queda bien establecido que los sujetos que padecen DMT2 con un mal control glucémico tienden a padecer periodontitis severa y generalizada y que lo que ocasiona una mayor incidencia de periodontitis en estos pacientes se da por diferencias en la microbiota subgingival, algunos informes sugieren que la hiperglucemia se asocia con una microbiota subgingival alterada²².

Diversos estudios epidemiológicos como el realizado en 1990 por Nelson y col., sugieren que aproximadamente el 60% de los pacientes con DMT2 padecen periodontitis, así mismo, el porcentaje de placa y sangrado al sondeo fueron

relativamente más grande en pacientes con diabetes en comparación con los pacientes que no padecían la enfermedad²².

La periodontitis tiene mayor incidencia en pacientes con DMT2 y son diversos los factores capaces de intervenir en su desarrollo, un ejemplo de ello es el control metabólico de la glucosa, es así como en pacientes que no tienen un buen control o que definitivamente no tienen control presentan mecanismos de defensa reducidos que conllevan a ser susceptibles a padecer infecciones, como es el caso de la enfermedad periodontal²¹.

2.3.2 Microbiota subgingival de pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Entre las manifestaciones orales más comunes en sujetos con diabetes son las enfermedades periodontales, cuyo agente etiológico es la placa bacteriana. Según investigaciones previas, la microbiota periodontal de individuos con DMT2 se asemeja a la presente en pacientes con periodontitis sin compromiso sistémico, siempre y cuando el control hiperglucémico sea el adecuado. Entre las bacterias que destacan en periodontitis de sujetos con DMT2 con un adecuado control sistémico y sin DMT2 se encuentran *P. gingivalis* y *Prevotella intermedia* principalmente²³.

En un estudio realizado en el año 2018 por Jonathan Tam y col., el cual tenía como objetivo investigar si el control glucémico y la obesidad jugaban un papel importante en la composición de la microbiota oral, se evidenció que las especies que predominan en sujetos con diabetes mellitus pertenecen a los *phylum: Bacteroidetes* en un 34.6%, *Firmicutes* en un 24.7%, *Fusobacteria* en un 22.4%, *proteobacteria* 9.13%, *Spirochaetes*

3.42% y TM7 2.87%²⁴. Sin embargo, un estudio realizado en el año 2019 por Baochen Shi y cols., en el que comparaba la microbiota subgingival de sujetos con DMT2 y sujetos sanos, encontrando la presencia de patógenos periodontales del complejo rojo (*P. gingivalis*, *T. forsythia* y *T. denticola*), patógenos oportunistas del complejo naranja (*F. nucleatum*, *Campylobacter rectus*, *P. intermedia* y *Prevotella nigrescens*) además de *Filifactor alocis*. Por otro lado, en pacientes sin periodontitis se observaron especies de *Streptococcus* del complejo amarillo (*Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus gordonii* y *Streptococcus oralis*), las especies del complejo púrpura (*Veillonella parvula*) y *Rothia dentocariosa*. Los resultados arrojaron que no existe una diferencia significativa entre las especies predominantes en sujetos con DMT2 y los sujetos sanos sistémicamente²⁵.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus es un problema de salud a nivel mundial, es considerado como la pandemia del S. XXI pues para el año 2017 el número de sujetos con esta enfermedad fue de 425 millones y se estima que para el año 2030 este número aumentará hasta 552 millones²⁶. Particularmente la diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad compleja cuya característica principal es la hiperglucemia, misma que representa un alto riesgo a desarrollar complicaciones crónicas macro y microvasculares en diversos órganos como es la periodontitis.

La periodontitis se caracteriza por ser un proceso de tipo inflamatorio y es considerada como una de las principales complicaciones de la DMT2. Sin embargo, cuando se inicia el tratamiento para diabetes, muy comúnmente la salud oral es minimizada, enfocándose principalmente en el tratamiento para el control de la glucemia mediante tratamiento farmacológico.

La periodontitis, particularmente la que no es tratada en los pacientes a pesar de ser un estado inflamatorio, modifica la microbiota oral que, a su vez, pudiera actuar como modificador de las condiciones metabólicas como son los niveles de glucosa, las dislipidemias, las enfermedades cardiovasculares, entre otras, representando un alto riesgo para los sujetos con DMT2 por el estado crónico inflamatorio latente.

IV. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Con la finalidad de demostrar la eficacia e importancia del tratamiento integral para el control glucémico de pacientes con DMT2 y sus modificadores endógenos, es indispensable, que se comprenda la importancia de su salud oral, así como sus características clínicas y microbiológicas a lo largo de la evolución de su tratamiento. Las características clínicas periodontales como la inflamación y la disbiosis de la biopelícula en la cavidad oral pueden aumentar la severidad en el curso de la diabetes y el estado metabólico de los individuos.

De la misma manera, es importante comprender la relación tan estrecha que existe entre la diabetes tipo 2 y la periodontitis, ya que la desregulación metabólica ocasionada por la DMT2 aumenta la respuesta inflamatoria promoviendo la destrucción de los tejidos, los mediadores inflamatorios resultantes afectan el adecuado control glucémico, incrementando los niveles de glucosa en sangre y a su vez afectando la capacidad de respuesta del huésped a las infecciones bacterianas, ahora bien, la periodontitis es un proceso inflamatorio causante de la destrucción tisular y la posterior pérdida dental, la inflamación no solo afecta de manera local sino a nivel sistémico, por lo que con el presente trabajo, se pretende investigar si los factores metabólicos, como son la hiperglucemia, las dislipidemias o la obesidad, podrían verse implicados en la disbiosis de la biopelícula subgingival.

V. HIPÓTESIS

El perfil microbiológico de sujetos con DMT2 y periodontitis, presentará modificaciones subgingivales en sujetos con adecuado control metabólico y que adicionalmente han seguido el tratamiento integral que ofrece el Centro de Atención Integral al Paciente con Diabetes Mellitus (CAIPaDi) del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) tras un periodo de tres meses de evaluación.

VI. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Comparar la microbiota subgingival de pacientes con diabetes tipo 2 de diagnóstico temprano en un periodo de tres meses, por medio de la técnica de Checkerboard para hibridaciones DNA – DNA de pacientes que acuden al Centro de Atención Integral del Paciente con Diabetes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

6.2 Objetivos particulares.

- Determinar el estado periodontal de pacientes que acuden al Centro de Atención Integral del Paciente con Diabetes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en la visita 1 (tiempo basal o cero) y a los tres meses de su tratamiento integral para la diabetes, por medio de una historia clínica general y dental además de una ficha periodontal para estudios de investigación.

- Evaluar radiográficamente a pacientes con DMT2 de reciente diagnóstico, con la finalidad de corroborar la clasificación de su condición periodontal.
- Comparar las cuentas, prevalencia y proporciones bacterianas de pacientes con diabetes tipo 2 de diagnóstico temprano, en la visita basal y a los tres meses de seguimiento, por medio de la técnica de Checkerboard para hibridaciones DNA – DNA.
- Comparar el estado metabólico que incluye: Hemoglobina glucosilada (HbA1c), obesidad (IMC \geq 30%) perfil lipídico (triglicéridos, colesterol, lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), No-HDL, índice aterogénico (IA)), riesgos a neuropatías (Riesgo a Neuropatía Autonómica Periférica (RNAP) y Riesgo a Neuropatía Autonómica Cardíaca (RNAC), Correlación Albumina Creatinina (RAC) consumo nutricional (consumo carbohidratos, proteínas, grasas y consumo energético), actividad física, en pacientes con diabetes tipo 2 de diagnóstico temprano, en la visita basal y a los tres meses de seguimiento, y determinar si presentan asociación con su microbiota subgingival.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Diseño experimental

Estudio de tipo longitudinal, que consistió en la identificación de muestras de placa subgingival, para evaluar las cuentas, prevalencia y proporción microbiana, por medio de la técnica de Checkerboard para hibridaciones DNA-DNA, en el cual se dio el seguimiento de 10 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico, a los cuales se evaluó clínica y microbiológicamente en tiempo basal (tiempo 0) y a los tres meses (tiempo 3) del tiempo 0. Los sujetos que participaron en el estudio fueron seleccionados de los pacientes que asisten al Centro de Atención Integral del Paciente con Diabetes (CAIPaDi) del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) quienes recibieron tratamiento integral para la DMT2 conforme a los protocolos previamente establecidos en la Institución. El presente proyecto fue sometido al Comité de Investigación y Ética del INCMNSZ y cuenta con la aprobación final y enmienda en el Oficio (Anexo 1).

7.2 Población de estudio

El propósito del estudio, así como los procedimientos realizados fueron explicados en su totalidad a los pacientes y recibieron una copia de un consentimiento informado (Anexo 2) mismo que fue firmado antes de iniciar el procedimiento clínico.

7.3 Criterios de selección

Pacientes de 18 - 70 años, con diagnóstico temprano de DMT2, cuyo diagnóstico va desde 1 mes y hasta 5 años, mexicanos de nacimiento y con la misma ascendencia de

ambos padres y preferentemente los 4 abuelos. Los sujetos presentaron mínimo 20 dientes en boca y no tomaron antibióticos en el último mes antes del muestreo microbiológico durante su visita en CAIPaDi.

Los criterios de selección para los sujetos sanos periodontales fueron que presentaran < 10 % de sitios con sangrado al sondeo y ausencia de sitios con profundidad al sondeo > 4 mm y de sitios con pérdida de inserción clínica > 2 mm. Para los sujetos clasificados con periodontitis, fue la detección de pérdida de inserción clínica con profundidad al sondeo > 4 mm en más del 30 % de los dientes evaluados. Se describieron estadios o grados de complejidad y severidad, así como su distribución de acuerdo con la clasificación periodontal más actual¹¹.

Los criterios de exclusión comprendieron mujeres embarazadas o en lactancia, que presenten condiciones sistémicas que no fueran DMT2, y que pudieran influir sobre el curso o severidad de las enfermedades periodontales como: hemofilia, enfermedades autoinmunes o inmunológicas, infecciones latentes, así como la presencia de complicaciones de la DTM2 como pérdida de la visión, amputaciones, enfermedad renal terminal o infarto al miocardio. Se excluyeron, así mismo, pacientes que presentaron oxigenación < 90%, temperatura corporal > 37°C, con la finalidad de evitar riesgos en la salud general del paciente y en la del especialista que lo atendió o que hayan padecido COVID-19 en los últimos 6 meses.

7.4 Evaluación clínica

Se realizaron un total de cuatro sesiones en las cuales se brindó tratamiento integral para la diabetes en CAIPaDi del INCMNSZ, como se describe a continuación:

En la primera visita (tiempo 0): se dio a conocer y se explicó al paciente en que consiste el estudio, toda la información se le brindó en un consentimiento informado (Anexo 2) que fue leído y firmado, se realizó una historia clínica general y dental (anexo 3), además de un doble sondaje periodontal, la toma de una serie radiográfica dental (figura 4) con la finalidad de clasificarlo de acuerdo con su estado de salud general y periodontal y la toma de muestras de placa subgingival.

En la segunda visita: que fue un mes posterior a la visita basal, se realizó control personal de placa y se dio técnica de cepillado y uso de hilo dental.

En la tercera visita: segundo mes posterior a la visita basal se realizó control personal de placa.

En la cuarta visita (tercer mes posterior a la visita basal, tiempo 3) se realizó el sondaje periodontal nuevamente, estableciéndose un diagnóstico clínico periodontal y se tomaron muestras de placa subgingival por segunda ocasión.

7.4.1 Evaluación clínica periodontal

Se le realizó una historia clínica general y periodontal al paciente previo a la toma de muestras de placa dentobacteriana. Un clínico calibrado para este procedimiento realizó un sondaje periodontal en seis caras de cada diente presente (3 vestibulares y 3 palatinas), sin contar terceros molares ni restos radiculares indicados a extracción.

El sondaje periodontal se realizó dos veces, evaluando la presencia de placa supra gingival (PLA), enrojecimiento (ENR), sangrado al sondaje (SAS), nivel de inserción periodontal (NI) y profundidad de bolsa (PB), todo esto fue registrado en un periodontograma digital diseñado para fines de investigación clínica y microbiológica (anexo 4). La profundidad de bolsa y nivel de inserción se registraron dos veces utilizando una sonda periodontal “Carolina del Norte” (PCPUNC15) de 15 mm de longitud, con marcas en intervalos de 1 mm y marcas distintivas en los intervalos de 5 mm. Estas medidas fueron registradas dos veces por el clínico y el promedio de estas fue utilizado en el análisis de datos. El resto de las medidas como ENR, SAS, SUP se registraron como presentes (1) o no (0).

Se evaluaron los parámetros clínicos periodontales en las visitas 1 y 4, tiempos 0 y 3 en los que se recolectaron las muestras de placa dentobacteriana subgingival. Las muestras fueron resguardadas para posteriormente ser analizadas mediante la técnica de hibridaciones DNA – DNA (Checkerboard). Asimismo, se tomaron muestras de placa dentobacteriana subgingival, cuya toma fue registrada en una ficha de recolección de datos diseñada para este fin (Anexo 5), que también incluyó la recolección de datos de estudios de laboratorio en CAIPaDi del INCMNSZ.

7.5 EVALUACIÓN MICROBIOLÓGICA

7.5.1 Recolección y procesamiento de muestras

La evaluación microbiológica se realizó mediante la técnica de “Checkerboard” para hibridaciones DNA - DNA. Se tomaron hasta 28 muestras de placa dentobacteriana

subgingival por un clínico calibrado para el propósito del estudio con curetas Gracey 11/12 de la marca Hu-Friedy. Se tomaron de la cara mesio vestibular de cada diente excluyendo terceros molares y restos radiculares, con previa eliminación de la placa supra gingival, se secó y aisló el área con rollos de algodón. Las muestras fueron colocadas en tubos de 1.5 ml con 150 μ l en buffer TE, pH de 7.6 (10mM Tris-HCl, 1mM EDTA. Sigma-Aldrich Química, Toluca, EDOMEX). Se le agregaron 100 μ l de NaOH (0.5M. Sigma-Aldrich) a cada tubo y el pH fue neutralizado con 800 μ l de acetato de amonio (5 M Sigma-Aldrich). El DNA por muestra fue colocado en canales abiertos de Minislot-30 (Immunitics Inc., Boston, MA, USA), en una membrana de nylon con carga positiva (15 x 15 cm, Roche Diagnostics, Basel, Suiza) y fijado mediante luz UV, se incubó a 120°C durante 20 min. Se colocaron adicionalmente, dos estándares microbiológicos en cada membrana, con una mezcla ajustada a 10^5 y 10^6 células de cultivos puros de las 40 cepas evaluadas (Tabla 1).

7.5.2 Especies bacterianas y condiciones de cultivo

En la tabla 1 se presentan las 40 especies bacterianas utilizadas para la preparación de sondas de DNA. Todas adquiridas como cultivos liofilizados del American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, MD, USA). Las cepas fueron rehidratadas en un caldo para *Mycoplasma* (Becton Dickinson, Microbiology Systems, BBL™, Sparks, MD, USA) y cultivadas en medio enriquecido con agar base para *Mycoplasma* (Becton Dickinson), 5 μ l/ml hemina (Sigma-Aldrich), 0.3 μ g/ml menadione (Sigma-Aldrich) y 5% sangre de carnero defibrinada (Laboratorios Microlab, México, D.F.) a 35°C de 3 - 7 días. Únicamente *Neisseria mucosa* fue cultivada bajo condiciones anaeróbicas, el resto de

las especies bacterianas fueron cultivadas dentro de una cámara de anaerobiosis con ambiente de 80% N₂, 10% CO₂ y 10% H₂. Las especies que se mencionan a continuación fueron sembradas en otros medios suplementados: *Campylobacter* sp.: en medio enriquecido suplementado en la superficie con 0.2ml de formato/ácido fumárico (60% cada uno pH 7.0. Sigma-Aldrich); *T. denticola*: en caldo para *Mycoplasma* (Becton Dickinson) suplementado con ácido thioglicólico (0.05mg/ml. Sigma-Aldrich), L-cisteína-HCl (1mg/ml. Sigma-Aldrich), L-asparagina (0.026mg/ml. Sigma-Aldrich), glucosa (2.1mg/ml. Sigma-Aldrich), solución de pirofosfato de tiamina al 0.3% (cocarboxilasa 2mg/ml. Sigma-Aldrich), solución VFA al 0.2% (ácido isobutírico, ácido metilbutírico, ácido isovalérico y ácido valérico cada uno al 0.5% en NaOH 0.1M. Sigma-Aldrich) y suero de conejo (2%. Gibco™, Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, USA); *Tannerella forsythia*: en medio enriquecido suplementado con ácido n-acetilmurámico (10µg/ml. Sigma-Aldrich).

7.5.3 Purificación de DNA y preparación de sondas

El crecimiento luego de tres a siete días de cultivo fue recolectado en tubos de 1.5 ml con 1 ml de amortiguador TE pH 7.6. Las células fueron lavadas (3,500 rpm x 10 min.) y posteriormente re suspendidas y lisadas a 37 ° C por 1 hora con proteinasa K (20mg/ml, Sigma-Aldrich). El DNA fue aislado y purificado utilizando el Kit de extracción de DNA de Biosearch Technologies (LGC). La concentración de DNA fue determinada con absorbancia a 260 nm en espectrofotómetro (Eppendorf). La pureza fue calculada con la correlación entre las absorbancias de 260nm y 280nm. Las sondas de DNA fueron

preparadas para las 40 cepas bacterianas con digoxigenina (Roche) de 1µg de DNA purificado utilizando la técnica de primers aleatorios (random primer technique) como se describe previamente²⁷.

7.5.4 Pasos de la hibridación DNA - DNA

Se pre hibridaron a 42 ° C las membranas por 1 hora en solución de prehibridación (50% de formamida, Sigma-Aldrich), 5x citrato salino estándar (SSC, 1x SSC: 150mM NaCl, 15mM citrato de sodio, pH 7.0. Sigma-Aldrich), 1% de caseína (Sigma-Aldrich), 5x solución Denhardt, 25mM fosfato de sodio (pH 6.5. Sigma-Aldrich) y 0.5mg/ml de RNA de levadura (Roche). Las membranas fueron colocadas en los miniblatter de 45 carriles (Immunetics) con los canales de la rotados a 90 °, con relación a las muestras fijadas. Las sondas (DNA) se diluyeron a 20 ng/ml en solución de hibridación (45% formamida, 5x SSC, 1x solución Denhardt, 20mM fosfato de sodio (pH 6.5), 0.2mg/ml de RNA de levadura, 1% caseína y 10% sulfato de dextrano, Sigma-Aldrich), y fueron colocadas en canales de hibridación individuales (Miniblatter-45) y puestas a hibridación por 16 horas a 42°C envuelto en una bolsa de plástico. Las concentraciones de las sondas fueron ajustadas con pruebas de sondas para que estuvieran dentro del rango entre 10⁴ y 10⁷ células. Se lavaron las dos veces a alta astringencia (20 min.) a 68°C en buffer de fosfato (0.1x SSC y 0.1% SDS) a baño con circulación para eliminar hibridaciones no deseadas.

7.5.5 Detección y cuantificación de sondas de DNA bacteriana

Fueron bloqueadas las membranas por 1 horas con amortiguador bloqueador de 1% caseína (100 mm. ácido maléico, 150mM NaCl, pH 7.5. Sigma-Aldrich). La detección de

híbridos en las membranas se realizó con una dilución de 1:50,000 de anticuerpo contra digoxigenina conjugado a una fosfatasa alcalina (Roche). Se lavaron las membranas y fueron incubadas con quimioluminiscencia (CDP-Star, Roche) a 37°C por 1 Hrs. Las señales se detectaron con la exposición de las membranas a películas autoradiográficas en casetes oscuros, a temperatura ambiente por 35 min. Se revelaron las películas con procedimiento estándar. Se escanearon las radiografías y fueron analizadas mediante el software especializado Quantity One™ (BioRad) para determinar las cuentas bacterianas absolutas de cada cepa en cada muestra, en base a los estándares a 10^5 y 10^6 células.

7.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de los parámetros clínicos evaluados: edad (años), género(0/1 femenino %), presión arterial alta (0/1, %), presión arterial baja (0/1, %), COVID-19 (0/1, %), diagnóstico de DMT2 (meses), control farmacológico de DMT2 (meses), índice de Masa Corporal (IMC kg/ m²), glucosa rápida en sangre (mg/ dl), Hemoglobina glicosilada (HbA1c, %), triglicéridos (mg/ 100 ml), colesterol (mg/ 100 ml), Lipoproteína-Alta-Densidad (HDL mg/ dl), Lipoproteína-Baja-Densidad (LDL mg/dl), índice aterogénico (IA LDL/ HDL), No-HDL (mg/ dl), Correlación Albumina Creatinina (RAC g/ mg) y de las características nutricionales y de actividad física de sujetos diabéticos: consumo de carbohidratos (%), consumo de proteínas (%), consumo de grasas (%), consumo energético (Kcal), Grasa visceral (VFA %), Masa Libre de Masa (LBM %), ejercicio aeróbico días/ semana, ejercicio aeróbico por minutos/día y actividad física

(pasos/día), los cuales se mostraron con media \pm el error estándar de la media (EEM) y un rango mínimo (Min.) y uno máximo (Máx.).

Los parámetros clínicos periodontales tales como: dientes perdidos, estadio (1-4), grado (1-3), niveles de inserción (NI \geq 5 mm, NI 3-4 mm, NI 3-2 mm y NI <2 mm), profundidad de bolsa (PB mm), nivel de inserción (NI mm), porcentajes de sitios con acumulación de placa (PLA 0/1), enrojecimiento gingival (ENR 0/1), sangrado al sondeo (SAS 0/1) y supuración (SUP 0/1) se describieron con la media, EEM, Rango mínimo (Min.) y máximo (Máx.).

La composición de la placa dentobacteriana subgingival de los sujetos de estudio fue determinada calculando las cantidades absolutas de cada una de las 40 especies bacterianas evaluadas en cada muestra de manera individual. Los análisis compararon la composición microbiológica entre las muestras de los sujetos de estudio tomadas en las dos sesiones correspondientes al tiempo 0 y tiempo 3. Los datos microbiológicos fueron expresados como la media \pm EEM, y de los niveles (cuentas bacterianas $\times 10^5$), proporción (porcentaje del total de las cuentas de las sondas DNA) y prevalencia (porcentaje de sitios colonizados), cada uno calculado para cada especie bacteriana en cada muestra, promediado para el sujeto de estudio, y comparados en los tiempos de evaluación con pruebas T-Student para los datos clínicos y metabólicos y pruebas U de Mann Whitney y Coeficiente de Correlación RHO de Spearman para las comparaciones microbiológicas con un IC al 95 % con valores de significancia con valor $p < 0.005$ en el paquete estadístico SPSS.

Por otro lado, se realizó la comparación entre los parámetros metabólicos donde se compararán los parámetros clínicos generales, periodontales y la microbiota subgingival de sujetos con distintas condiciones metabólicas de acuerdo con los rangos de referencia de CAIPaDi acorde con la literatura HbA1c²⁷ (Buen control < 6.5% n= 6/ pobre control > 6.5%), obesidad (sin obesidad IMC < 30%/ Obesidad I - IV \geq 30%), triglicéridos (adecuado control \leq 150 mg/ dl/ pobre control > 150 mg/ dl), colesterol (adecuado control \leq 180 mg/dl/ pobre control > 180 mg/ dl), HDL (adecuado control > 40 mg/dl / pobre control \leq 40 mg/dl), LDL (adecuado control \leq 100 mg/dl/ pobre control > 100 mg/ dl), No-HDL (adecuado control \leq 130 mg/dl/ pobre control), IA (adecuado control \leq 3/ pobre control >3), Riesgo a Neuropatía Autonómica Periférica (RNAP adecuado control \leq 1/ pobre control > 1), RAC (controlada < 30 g/ mg / no controlada control > 30 g/ mg), con distinto consumo nutricional: consumo de carbohidratos (adecuado consumo 40%-46%/ inadecuado consumo <40% o >46%), consumo de proteínas(adecuado consumo 10-20%/ inadecuado consumo < 10% o > 20%), consumo de grasas (adecuado consumo \leq 30%/ inadecuado consumo > 45); con distinta actividad física: ejercicio aeróbico en días por semana (Adecuado \geq 6 días por semana/ inadecuado < 6 días por semana y entre los sujetos que padecieron COVID-19 en los últimos 24 meses y los que no padecieron COVID-19 por medio del Coeficiente de Correlación RHO de Spearman, con un IC al 95 % en el paquete estadístico SPSS.

VIII. RESULTADOS

8.1 Evaluación clínica

8.1.1 Descripción de datos generales y periodontales

En el presente estudio fueron evaluados un total de 10 sujetos, los cuales se clasificaron de acuerdo con la severidad y grado en periodontitis generalizada, estadio II, grado B y grado C, a los cuales se les dio el seguimiento clínico metabólico y periodontal a los tres meses de la visita inicial.

En la **tabla 2** se describen los parámetros clínicos, de laboratorio, las características nutricionales y de actividad física, así como el tiempo de ejercicio de los sujetos evaluados en los dos tiempos (T0 vs. T3). El 60% de los sujetos evaluados fue del género femenino, con un rango de 40 a 59 años, con diagnóstico temprano de DMT2 <5 año (n= 10, 100%) y que recibieron control farmacológico para el control de la DMT2 con hipoglucemiantes orales (n= 10, 100%). Ninguno de los pacientes presentó COVID-19, sin embargo, se monitorearon con su temperatura y oxigenación, se observó diferencias significativas con ligera temperatura mayor en el tiempo 0, sin embargo, no fue un parámetro que impidiera la atención clínica de ningún paciente. El resto de los parámetros generales no presentó diferencias significativas.

De los parámetros metabólicos, únicamente el colesterol presentó medias mayores en el tiempo inicial, con diferencias significativas (T0, M= 180.00 vs. T3, M= 151.10, $p<0.05$). El resto de los parámetros metabólicos desde glucosa (T0, M= 191.00 vs. T3,

M= 134.40) hasta VFA (T0, M= 163.90 vs. T3, M= 159.90) presentaron menores niveles promedio tres meses posteriores a la visita inicial en CAIPaDi.

Para los parámetros nutricionales, sólo el consumo energético presentó medias mayores en el T0 con diferencias significativas. El consumo de grasas (T0, M= 30.20 vs. T3, M= 31.30, NS) aumento en T3 mientras que el VFA disminuyó (T0, M= 163.90 vs. T3, M=159.90, NS), aumentó el ejercicio aeróbico en días/semanas (T0, M= 3.60 vs. T3, M= 4.30, NS) y la actividad física disminuyó (T0, M= 4031.60 vs. T3, M= 2520.40, NS). Los sujetos del T0 mostraron mayor consumo energético: (T0, M=1660.70 vs. T3, M=1309.80, $p<0.05$) y el tratamiento con estatinas fue mayor en el T3 (T0, M=30.0 vs. T3, M=80.0 $p<0.05$).

Los parámetros periodontales se mantuvieron sin diferencias significativas, a pesar de que los pacientes no recibieron tratamiento periodontal, la SUP presentó medias menores (T0, M= 0.38 vs. T3, M=0.20, NS).

8.2 Evaluación microbiológica

8.2.1 Niveles bacterianos individuales

En la **tabla 3** y **figuras 5 y 6** se observan los niveles promedio de las 40 especies evaluadas y los niveles totales por tiempo de evaluación. Al comparar a los sujetos entre los tiempos 0 y 3, se observó que las cuentas totales no presentaron diferencias significativas, sin embargo, es posible observar que las bacterias que presentaron mayores niveles en el tiempo 0, fueron *P. intermedia* (T0, M=10.96 vs. T3, M=2.39, NS), *Corynebacterium matruchotii* (T0, M= 5.81 vs. T3, M= 4.88, NS), *S. gordonii* (T0, M= 6.41

vs. T3, M= 2.06, NS) y *T. forsythia* (T0, M=14.07 vs. T3, M=7.77), mientras en el tiempo 3 los niveles mayormente presentados fueron para las especies *P. nigrescens* (T0, M=4.39 vs. T3, M=5.30, NS) y *A. actinomycetemcomitans stp.* (T0, M= 2.99 vs. T3, M= 5.40, NS).

8.2.2 Prevalencia bacteriana individual

En la **tabla 4** y **figura 7** se presenta la prevalencia de las 40 especies individuales en ambos tiempos de evaluación. Se presentaron diferencias significativas en la especie *Capnocytophaga sputigena* (T0, M= 56.81 vs. T3, M= 16.43, $p<0.01$), *P. intermedia* (T0, M= 70.92 vs. T3, M= 34.29, $p<0.05$) y *Streptococcus intermedius* (T0, M=66.69 vs. T3, M=36.79, $p<0.05$), donde la media mayor se presentó en los tres casos para el tiempo 0, sin embargo, es posible observar también la disminución de las medias de *Capnocytophaga gingivalis* (T0, M=49.13 vs. T3, M=33.57, NS) y *Capnocytophaga ochracea* (T0, M=39.98 vs. T3, M=21.79, NS), siendo mayor en el T0, sin diferencias significativas.

8.2.3 Proporción bacteriana individual

En la **tabla 5** y **figuras 8 y 9**, se presenta la proporción promedio de las 40 especies bacterianas y la proporción promedio de las especies agrupadas por complejos bacterianos. Es posible observar diferencias significativas con medias mayores en T3 para las especies de *Actinomyces naeslundii* (T0, M= 1.15 vs. T3, M= 2.74, $p<0.05$), *Actinomyces viscosus* (T0, M= 1.14 vs. T3, M= 3.69, $p<0.01$), *Eubacterium saburreum* (T0, M= 1.24 vs. T3, M= 4.00, $p<0.05$), y para el complejo *Actinomyces sp.* (T0, M= 4.62 vs. T3,

M= 8.81, $p<0.05$) y se observaron medias mayores para el tiempo 0 de las especies de *C. sputigena* (T0, M= 3.29 vs. T3, M= 0.28, $p<0.05$), *P. intermedia* (T0, M= 7.56 vs. T3, M= 2.17, $p<0.05$), *S. intermedius* (T0, M= 1.95 vs. T3, M= 0.53, $p<0.05$), y para los complejos verde (T0, M= 8.08 vs. T3, M= 3.13, $p<0.05$) y naranja (T0, M= 28.16 vs. T3, M=24.52, NS).

8.2.4 Proporción bacteriana por complejos de la placa subgingival

La **tabla 5** y **figura 9**, muestran la comparación de la proporción bacteriana de las 40 especies agrupadas por complejos bacterianos. Se pudieron observar diferencias significativas en los complejos: verde (T0, Prop= 8.2% vs. T3, Prop= 3.4%, $p<0.05$) y *Actinomyces* sp. (T0, Prop= 4.7% vs. T3, Prop= 9.6%, $p<0.05$). Por otro lado, es posible observar que el complejo naranja presentó una proporción y media superior al resto de los complejos en el T0 (T0, M= 28.16, Prop, T0= 28.6% vs. T3, M= 24.52, Prop= 26.6%, NS) mientras el complejo morado presento la menor proporción (T0, Prop= 3.5% vs. T3, Prop= 4.8%, NS). En el T3 el complejo agrupado como “otros” presentó la mayor proporción (T0, Prop= 28.2% vs. T3, Prop= 29.7%, NS) y el complejo verde fue el de menor proporción. Pudimos observar que el complejo rojo (T0, Prop=12.9% vs. T3, Prop= 15.1%, NS) no presentó diferencias significativas, sin embargo, la proporción de este presentó un ligero aumento para el T3, mientras el complejo amarillo (T0, Prop= 9.4% vs. T3, Prop= 5.6%, NS) disminuyo su proporción.

8.3 Correlación entre el estado metabólico y los parámetros clínicos periodontales

Los resultados con la prueba estadística RHO de Spearman, se observan en las **tablas 6 – 9** de los análisis para los tiempos 0 y 3 de evaluación. Los valores de correlación entre más cercanos a 1, indican correlación positiva entre variables, por lo que son los que se encuentran marcados con un intervalo de confianza del 95% con valores de $p < 0.05$ (verde), $p < 0.01$ (naranja) y $p < 0.001$ (rojo), representados en las columnas de “RHO”. La correlación existente entre los parámetros metabólicos con los periodontales observados en los tiempos 0 y 3 presentaron diferencias significativas entre niveles de glucosa rápida (en ayuno) (T0: CC:0.698, $p < 0.05$ y T3: CC: 0.664, $p < 0.05$;) y HbA1C (CC: 0.696, $p < 0.05$ y T3: CC: 0.870, $p < 0.01$) y el grado de progresión de la periodontitis. Adicionalmente, se observó la correlación entre los niveles de triglicéridos con PLA (CC: 0.732, $p < 0.05$) y con ENR (CC: 0.681, $p < 0.05$) en T3.

8.4 Correlación entre el estado metabólico y la proporción bacteriana individual.

En la **tabla 7a** se pueden observar los estudios de correlación de los distintos parámetros metabólicos contra la proporción bacteriana de especies individuales. Se pudo observar una correlación existente entre los pacientes que padecieron COVID-19 con altas proporciones de *S. intermedius* (CC: 0.646, $p < 0.05$) para el T0, y de *E. saburreum* (CC: 0.782, $p < 0.01$) para el T3 (**tabla 7b**). Con respecto al tiempo de diagnóstico de COVID se observaron diferencias significativas con las bacterias *A. naeslundii* (CC: 0.703, $p < 0.05$) y *A. odontolyticus* (CC: 0.676, $p < 0.05$) para T0, en T3 con

E. saburreum (CC:0.808, $p<0.01$). Ocurre de manera similar con la ingesta de medicamentos hipoglucemiantes pues mientras en T0 se observaron diferencias significativas con *C. sputigena* (CC: 0.911, $p<0.001$) y *E. nodatum* (CC:0.638, $p<0.05$), en T3 no se observó correlación.

Así mismo los valores de glucosa rápida en ayuno se observó correlación con diferencias significativas para *E. saburreum* (CC:0.778, $p<0.01$) y *P. endodontalis* (CC: 0.918, $p<0.001$) en el T0, mientras en T3 no se observó correlación. Al comparar la hemoglobina glicosilada (HbA1c) se observó correlación con *E. saburreum* (CC: 0.891, $p<0.001$), *P. micra* (CC: 0.745, $p<0.05$) y *P. endodontalis* (CC: 0.952, $p<0.001$) en T0 mientras en T3 la correlación se observó únicamente con *A. israelii* (CC: 0.636, $p<0.05$). Con respecto al parámetro de triglicéridos las especies con correlación fueron: *F. alocis* (CC: 0.758, $p<0.05$), *N. mucosa* (CC: 0.673, $p<0.05$) y *S. sanguinis* (CC: 0.636, $p<0.05$) en T0, en T3 con *A. israelii* (CC: 0.867, $p<0.01$), *A. odontolyticus* (CC: 0.638, $p<0.05$) y *T. denticola* (CC: 0.891, $p<0.001$). El parámetro de colesterol en T0 se correlacionó con *F. alocis* (CC:0.745, $p<0.05$) y *N. mucosa* (CC: 0.673, $p<0.05$), en T3 únicamente con *E. nodatum* (CC: 0.717, $p<0.05$). Para el parámetro de LDL en T0 se observó correlación para: *F. alocis* (CC:0.689, $p<0.05$) y *N. mucosa* (CC: 0.665, $p<0.05$), mientras que en T3 se presentó correlación con diferencias significativas con *C. matruchotii* (CC: 0.648, $p<0.05$) y *E. nodatum* (CC: 0.657, $p<0.05$); el parámetro IA presentó correlación con diferencias significativas para *N. mucosa* (CC: 0.636, $p<0.05$) en T0 y en T3 para *E. nodatum* (CC: 0.693, $p<0.05$); el parámetro No HDL mostró correlación en el T0 con *F.*

alocis (CC:0.745, $p<0.05$) y *N. mucosa* (CC: 0.733, $p<0.05$), mientras que en T3 únicamente para *E. nodatum* (CC: 0.663, $p<0.05$).

8.5 Correlación entre el estado nutricional y la proporción bacteriana individual

En la **tabla 8a** se pueden observar los estudios de correlación de los parámetros nutricionales contra la proporción bacteriana de especies individuales, se pudo observar que los pacientes que presentaron un IMC categorizado en sobrepeso (M= 29.07) tuvieron correlación con diferencias significativas únicamente con *S. intermedius* (CC: 0.648, $p<0.05$) en T0. A diferencia del parámetro de obesidad, en donde se observa correlación con diferencias significativas para *A. odontolyticus* (CC: 0.681, $p<0.05$), *P. nigrescens* (CC: 0.744, $p<0.05$) y *S. oralis* (CC: 0.643, $p<0.05$) en T3 (**tabla 8b**). Con respecto al consumo de carbohidratos, se observó correlación con diferencias significativas para *P. gingivalis* (CC: 0.701, $p<0.05$) en T3; para el consumo de proteínas la correlación presenta diferencias significativas con *E. saburreum* (CC: 0.655, $p<0.05$), *Fusobacterium periodonticum* (CC: 0.701, $p<0.05$) y *P. endodontalis* (CC: 0.694, $p<0.05$) en T0, a diferencia del T3, donde no se observó correlación con alguna especie bacteriana. Con respecto al alto consumo de grasas, se observó correlación con diferencias significativas para *S. noxia* (CC: 0.677, $p<0.05$) en T3. La correlación con diferencias significativas observadas para el consumo energético alto fue en el T0 con la especie *A. odontolyticus* (CC: 0.685, $p<0.05$), mientras en T3 no se observó ninguna diferencia.

Con respecto al parámetro de grasa visceral (VFA) se observó correlación con diferencias significativas para *S. intermedius* (CC: 0.782, $p<0.01$) y *S. mitis* (CC: 0.770, $p<0.01$) en T0, en T3 para *A. odontolyticus* (CC: 0.669, $p<0.05$), *P. endodontalis* (CC: 0.636, $p<0.05$), *P. nigrescens* (CC: 0.770, $p<0.01$) y *T. denticola* (CC: 0.648, $p<0.05$); para el parámetro de masa libre de grasa (LBM) se reportan las siguientes correlaciones con diferencias significativas: *C. sputigena* (CC: 0.709, $p<0.05$) en T0, mientras en T3 se observó con *P. endodontalis* (CC: 0.758, $p<0.05$).

8.6 Correlación de los parámetros periodontales con la proporción bacteriana individual.

En la **tabla 9a** se pueden observar los estudios de correlación de los parámetros periodontales contra la proporción bacteriana individual. Se pudo observar que la severidad de la periodontitis (estadios) se correlacionó con *A. viscosus* (CC: 0.804, $p<0.01$) y *P. gingivalis* (CC: 0.724, $p<0.05$) mientras que la progresión de la enfermedad (grado) se correlacionó con *E. saburreum* (CC:0.696, $p<0.05$) y *T. denticola* (CC: 0.696, $p<0.05$) ambos parámetros en T0.

Para los parámetros de NI se observaron las siguientes correlaciones con diferencias significativas: para el T0 con *A. odontolyticus* (CC: 0.636, $p<0.05$), *C. matruchotii* (CC: 0.879, $p<0.001$) y *P. gingivalis* (CC: 0.648, $p<0.05$) sin embargo, para el T3 (**tabla 9b**) se observó únicamente correlación con *P. gingivalis* (CC: 0.697, $p<0.05$). Los pacientes que presentaron sitios con $NI \geq 5$ se correlacionaron con *A. viscosus* (CC: 0.632, $p<0.05$) en T0, en T3 con *S. noxia* (CC: 0.652, $p<0.05$), cuando el NI 3-4 mm se observaron

correlaciones con diferencias significativas para el T3 con *P. gingivalis* (CC: 0.706, $p<0.05$) y *T. forsythia* (CC: 0.644, $p<0.05$), cuando el NI=3 se correlacionó con *C. matruchotii* (CC: 0.699, $p<0.05$) en T0, en T3 con: *G. morbillorum* (CC: 0.651, $p<0.05$); mientras que el NI 1-2 mm se correlacionó con *V. parvula* (CC: 0.663, $p<0.05$) en el tiempo 3.

Para el parámetro de PB se observaron correlaciones con diferencias significativas para *C. matruchotii* (CC: 0.891, $p<0.001$) y *T. denticola* (CC: 0.648, $p<0.05$) en T0, en T3 para *A. odontolyticus* (CC: 0.772, $p<0.01$), *G. morbillorum* (CC: 0.657, $p<0.05$), *S. sanguinis* (CC: 0.661, $p<0.05$) y *T. forsythia* (CC: 0.636, $p<0.05$); con respecto a la PLA, esta se correlacionó con *A. odontolyticus* (CC: 0.928, $p<0.001$), *P. nigrescens* (CC: 0.682, $p<0.05$) y *T. forsythia* (CC: 0.675, $p<0.05$) y el ENR se correlacionó con *A. odontolyticus* (CC: 0.774, $p<0.01$) y *T. forsythia* (CC: 0.638, $p<0.05$) ambos en T3. El SAS se correlacionó en T0 con *C. showae* (CC: 0.842, $p<0.01$) y con *T. denticola* (CC: 0.855, $p<0.01$) para el T3 con *A. georgiae* (CC: 0.673, $p<0.05$), *A. odontolyticus* (CC: 0.857, $p<0.01$), *G. morbillorum* (CC: 0.711, $p<0.05$) y *S. sanguinis* (CC: 0.721, $p<0.05$). Finalmente, el parámetro de supuración no se correlacionó con la proporción bacteriana en ninguno de los tiempos de evaluación.

IX. DISCUSIÓN

Basados en el objetivo principal del presente estudio, la comparación entre el estado de salud general y de la microbiota subgingival de pacientes con DMT2, luego de recibir tratamiento para el control metabólico de la misma, resultó con modificaciones relevantes. De acuerdo con Kanaley y cols., el tratamiento convencional de la DMT2 tiene el objetivo de ser personalizado, incluyendo principalmente el conocimiento sobre la enfermedad que incluye, la educación para la diabetes, el adecuado control glucémico, la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares y detección de posibles complicaciones micro y macro vasculares, con el fin de alcanzar niveles óptimos de glucemia, lípidos en sangre y triglicéridos, entre otras²⁸.

Diversos autores aseguran que un control glucémico estricto al inicio del tratamiento para la DMT2 disminuye la aparición de complicaciones micro y macro vasculares a largo plazo, tales como: retinopatía, nefropatía, neuropatía, cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular. Sin embargo, la evidencia sugiere que el control de la glucemia sigue siendo un reto para médicos y pacientes, tal como se menciona en un estudio realizado en Grecia en el año 2017 por Souliotis K. y cols., en donde se evaluaron a los pacientes según sus características demográficas, clínicas, resultados de laboratorio y estilo de vida, mostró que solo el 42.9% de los pacientes, había alcanzado metas control de HbA1c <7%²⁹. Con los resultados del presente estudio, los niveles de HbA1c del tiempo basal a los tres meses de seguimiento, presentaron disminución en los pacientes, ya que se mantuvieron con niveles altos de HbA1c (<7%) diferencias

significativas. Con lo anterior, se corrobora que, a pesar del mantenimiento con citas de revisión mensual, la dificultad de llegar a las metas deseadas en los parámetros metabólicos establecidos en CAIPaDi del INCMNSZ es alta.

Por otro lado, el tratamiento para el control de la DMT2 incluye también una modificación del estilo de vida del paciente, enfocándose de manera primordial a la alimentación y la actividad física³⁰. En el presente estudio, esto se puede notar pues los parámetros de consumo de carbohidratos, grasas y consumo energético disminuyeron, mientras el consumo de proteínas aumentó. Forouhi y cols., sugieren que los tratamientos de pacientes con DMT2 con intervenciones dietéticas adecuadas, tales como dietas bajas en grasa o carbohidratos, podrían reducir o incluso eliminar la ingesta de hipoglucemiantes³¹, por otro lado Evert A.B. y cols., sugieren que esto solo se puede lograr al coordinar la dosis del medicamento hipoglucemiante con la ingesta dietética³². Kanaley y cols., sugieren que la actividad física mejora la salud y el control glucémico, entre los beneficios que se destacan se encuentran la mejora en la acción de la insulina asociado con el bajo riesgo de enfermedades cardiovasculares²⁸. Durante el presente estudio, el promedio de días que los pacientes realizaban ejercicio aeróbico en el tiempo 0 era de 3, sin embargo, para el tiempo 3 el promedio aumentó a 4, lo cual no es necesariamente consistente con la literatura, ya que autores como Kanaley JA y cols., recomiendan que el ejercicio aeróbico de pacientes diabéticos sea por lo menos de 7 días seguidos, para que presenten mejora en la glucemia mediante la eliminación de glucosa, por medio de la acción de la insulina asociada con la supresión hepática de la glucosa²⁸. La mejora en la glucosa rápida y en HbA1c de los sujetos de estudio, mejoró

entre los T0 y T3, a pesar de no mostrar diferencias significativas y no correlacionarse con el ejercicio aeróbico.

A medida que el ser humano madura y envejece, las condiciones gingivales y periodontales se modifican. Algunos de estos cambios pueden encontrarse asociados con enfermedades sistémicas tales como la DMT2 y la periodontitis, ahora bien, según la evaluación clínica y periodontal del presente estudio, el total de la población presentó enfermedad periodontal, con un diagnóstico clínico de periodontitis generalizada estadio II, grado B y grado C, según la actual clasificación de enfermedades periodontales¹¹. Los pacientes del presente estudio no presentaron cambios en los parámetros clínicos periodontales a los tres meses de evaluación, sin embargo, en los estudios de correlación, se observó que los niveles de glucosa rápida y HbA1c, se asociaron con el aumento en grado de progresión de la periodontitis. Según un estudio realizado por Tang B y cols., en el año 2022 los niveles de glucosa se asocian con la severidad de la periodontitis. Derivado de la bidireccionalidad existente entre estas dos patologías, el desequilibrio de la microbiota periodontal podría ocasionar una respuesta exacerbada del sistema inmunitario del huésped, dando como resultado, el aumento de citocinas proinflamatorias. La inflamación sistémica y periodontal lleva a la producción de líneas celulares de destrucción de tejidos periodontales³³ y por otro lado, la DMT2 participa en la regulación inmune de la microbiota subgingival, reiterando la inflamación periodontal y sistémica³³.

En los pacientes que presentaron un mayor grado de obesidad y niveles altos de triglicéridos en sangre, se observó que el porcentaje de PLA y ENR fue mayor, resultados concordantes con los obtenidos por Kim y cols., en el año 2020 y por Shivakumar y cols., en el año 2013, quienes mencionan que los pacientes con hiperlipidemias muestran parámetros periodontales más altos de NI, PB, PLA y ENR, además de que los niveles altos de triglicéridos, colesterol y LDL, se asociaron con PB y SAS^{34,35}, dichos parámetros son considerados indicadores del riesgo y severidad de la periodontitis, aun cuando la pérdida ósea periodontal se determina con la pérdida de inserción clínica³⁶.

El microbioma subgingival conforma una de las comunidades microbianas más amplias y diversas del cuerpo humano, así como en el resto del cuerpo este presenta cambios a largo plazo en la diversidad, prevalencia y cantidad de bacterias presentes. La DMT2 se ha asociado con cambios en la diversidad del microbioma subgingival³⁷. Los resultados del presente estudio mostraron diferencias en los perfiles microbianos subgingivales de ambos tiempos de evaluación (T0 y T3), donde en el T0 predominaron especies patógenas putativas, mientras que en el T3 predominaron especies compatibles con salud periodontal del complejo de *Actinomyces sp.*, aun cuando las especies patógenas y patógenas putativas no se vieron modificadas significativamente. Este último resultado, fue similar a lo reportado previamente por nuestro grupo de investigación, en donde en muestras subgingivales de sujetos con DMT2 y salud periodontal, predominaron especies de *Actinomyces* y en sujetos con periodontitis generalizada predominaron especies del complejo naranja, mientras que el complejo rojo no reportó mayor proporción en pacientes con periodontitis contra sujetos sin compromiso

sistémico y periodontitis²⁷. Por otro lado, Ximenez-Fyvie en su estudio realizado en el año 2006 menciona que en pacientes periodontalmente sanos sin compromiso sistémico, es posible observar un alto porcentaje de especies del complejo de *Actinomyces* sp.³⁸, por lo que, se sugiere que el predominio de estas especies se asocia con un estado de restablecimiento de la salud periodontal.

La alta proporción de bacterias del complejo verde como es *C. sputigena* en el T0 de los sujetos con DMT2, concuerda con los resultados obtenidos por Ciantar y cols., dónde menciona que el género *Capnocytophaga* sp. al estar compuesto por especies sacarolíticas y encontrarse en un ambiente alto en glucosa, aumentan su biomasa, así como su potencial proteolítico^{39, 40}. Spratt y cols., sugieren que *Capnocytophaga* sp. producen glucosidasa, enzima capaz de eliminar los restos de glucosa de la HbA1c, para de esta manera, proporcionarle a la bacteria una fuente adicional de glucosa y por lo tanto de energía, lo que ocasionaría mayor severidad de la periodontitis⁴¹.

Por otro lado, los resultados de correlación mostraron asociación entre los altos niveles de HbA1c y de triglicéridos en sangre con el complejo de *Actinomyces* sp., en el T3, particularmente altos niveles de *A. israelii*. Diversos reportes han confirmado que se presenta una asociación directa entre esta bacteria y aproximadamente el 70% de las infecciones cérvico faciales, adicionalmente la presencia de especies como *A. odontolyticus* se le asocia con infección por actinomycosis⁴². La actinomycosis es una infección granulomatosa crónica que generalmente involucra la región cérvico facial y se asocia principalmente con *A. israelii*, de manera usual, la puerta de entrada para estos

organismos a tejidos más profundos es la mucosa⁴³, en la cavidad oral, las lesiones suelen encontrarse en paladar duro, lengua, labios, hipofaringe y encías⁴⁴. Alamillos Granados y cols., en el año 2000 reportaron un caso en el cual el paciente desarrolló Actinomicosis sin una herida presente en boca, por lo que se le asoció a la presencia de periodontitis y diabetes⁴³. Por otro lado, en otro estudio, se reportó otro caso donde la paciente padecía DMT2 no controlada, era fumadora y presentaba periodontitis, con lo que concluyen que dichas condiciones podrían ser desencadenantes en el desarrollo de la infección denominada Actinomyces⁴⁵. Sugiriendo con lo anterior, que los pacientes con DMT2 con pobre control de HbA1c y de triglicéridos, pueden encontrarse en riesgo de presentar Actinomicosis, derivado de la correlación con la especie *A. israelii*.

Bachtiar. y cols. en un estudio piloto publicado en el año 2021, sugieren que los niveles bacterianos del complejo rojo dependen de la capacidad de respuesta del huésped ante la diabetes^{24, 46}. Sugieren que las personas con DMT2 presentan un aumento en la prevalencia de *T. forsythia* seguido de *P. gingivalis* y *T. denticola*, concordante con la evaluación del presente estudio, donde las tres especies se mantienen con alta proporción en ambos tiempos.

En el año 2022 Silva DNA y cols., afirmaron que el consenso de la Academia Estadounidense de Periodoncia (AAP, por sus siglas en inglés) y la Federación-Europea de Periodoncia (EFP, por sus siglas en inglés), no presentan evidencia significativa de que la microbiota subgingival se vea modificada en pacientes con DMT2⁴⁷, sin embargo, Saeb ATM y cols., reportan que el pobre control de la DMT2, modifica la composición

de la microbiota, es decir, el control glucémico deficiente se encuentra asociado con bacterias del complejo rojo como: *P. gingivalis*, *T. forsythia* y *T. denticola*, menciona además que la reducción en la carga bacteriana, podría deberse a la xerostomía que llega a presentarse en los pacientes con DMT2^{47, 48}. Los resultados del presente estudio son concordantes con lo descrito por dichas referencias, ya que la proporción bacteriana se asoció con los altos niveles de glucosa en ayuno y HbA1c, particularmente en el T0 con el aumento en proporción de *E. saburreum*, *P. micra* y *P. endodontalis* y en el T3 con altas proporciones de *A. israelii*.

En los estudios de correlación entre las variables relacionadas con obesidad y la proporción microbiana en el T0, el alto % de IMC se correlacionó con altas proporciones de *S. intermedius*, mientras que, en el T3 los sujetos con obesidad se correlacionaron con las especies de: *A. odontolyticus*, *P. nigrescens* y *S. oralis*. Rahman B y cols., en un estudio de secuenciación en pacientes que no padecen DMT2, mencionan que la composición y proporción de la microbiota puede variar según el peso corporal, sus resultados muestran que las especies con mayor proporción en sujetos con obesidad, sobrepeso y periodontitis son las del género *Streptococcus*, *Campylobacter* y *Fusobacterium*, esta última con mayor abundancia relativa. Rahman B y cols., mencionan que en pacientes con sobrepeso, obesidad y periodontitis, la abundancia de especies patógenas putativas es mayor, lo cual es concordante con los estudios de correlación del presente estudio, donde la presencia de especies patógenas como *P. endodontalis*, *P. gingivalis*, *P. nigrescens*, *S. noxia* y *T. denticola* se asociaron a la grasa visceral (VFA) y a la masa libre de grasa (LBM)⁴⁹. Por otro lado, Tam y cols. en el año

2018 determinaron que la composición microbiana de la placa subgingival varían según el grado de obesidad de los individuos con DMT2, es decir, que el grado de obesidad se asocia con una reducción en la diversidad de especies bacterianas²⁴, en el presente estudio, la diversidad bacteriana asociada al grado de obesidad se vio aumentada en T3 en comparación con el T0 que no presentó asociación con obesidad. Una posible explicación, deriva de los cambios en la baja del consumo energético que los pacientes presentaron en el T3, ya que el grado de obesidad no varió con cambios significativos.

En la revisión de la literatura publicada por Jakubovics N.S. y cols., en el año 2021, en la cual analizan la composición y función del glicocálix de la placa subgingival, mencionan que los fructanos y glucanos insolubles en agua, ayudan a la unión de la placa dental provocando mayor complejidad de la población bacteriana, a medida que la placa madura, esta queda aislada de los nutrientes dietéticos, incluida la sacarosa, por lo que se considera que no desempeñan un papel importante en la periodontitis⁵⁰. De manera contraria a lo mencionado por el autor, el consumo de carbohidratos de los sujetos del presente estudio disminuyó en el T3, aunado a la alta proporción de *P. gingivalis*, especie patógena periodontal reconocida. Sin embargo, el consumo de proteínas si pudiera influir en la composición microbiana, debido a su papel en la formación de la biopelícula, ya que posee una amplia gama de adhesinas de composición proteínica, tales como la familia de proteínas ricas en repeticiones de leucina, comunes en fimbrias de especies de colonización primaria como son los *Streptococcus* sp. y *Actinomyces* sp.⁵⁰.

Cabe mencionar que, en la formación de la placa dental, no solo participan las bacterias, sino que también se encuentran componentes de la saliva, glicoproteínas o proteínas ricas en prolina, la placa subgingival se encuentra expuesta al líquido crevicular que es rico en proteínas y glicanos que pueden ser liberados y unidos por las bacterias en la película adquirida que se adsorbe a la superficie dental⁴⁹. Los resultados del presente estudio mostraron que el consumo de proteínas aumentó para el T3, mientras que la proporción de bacterias patógenas putativas disminuyó, de acuerdo con lo que menciona Jakubovics⁵⁰.

Finalmente, mientras que los parámetros clínicos periodontales de los sujetos con DMT2 evaluados no presentaron modificaciones significativas al T3 de evaluación, los resultados microbiológicos indicaron que la mejora en disbiosis de la microbiota subgingival. La modificación en el perfil microbiano subgingival puede deberse a factores metabólicos como el mal control glucémico, dislipidemias y la obesidad, que como hemos observado en el presente estudio, propician la presencia de especies sacarolíticas y patógenas putativas. Conforme el control glucémico mejora, la presencia de especies patógenas putativas disminuye, dando lugar al aumento de especies más compatibles con salud periodontal como son *Actinomyces* sp. Con el presente estudio, se reconoce la necesidad de evaluar a los pacientes a más de tres meses, dando seguimiento y tratamiento periodontal y sistémico, para evaluar la transición de disbiosis a la eubiosis de la microbiota subgingival.

X. CONCLUSIONES

Los sujetos con DMT2 del presente estudio, presentaron mejoría en los parámetros metabólicos pasados los tres meses de evaluación, en la que sus niveles de glucosa en sangre, HbA1c, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, IA, No-HDL, riesgo de neuropatía periférica y autonómica cardíaca y VFA disminuyeron.

Se infiere que la modificación en el estado de salud general puede influir sobre las condiciones microbiológicas de los pacientes con DMT2, derivado de la correlación de parámetros metabólicos con pobre control y la microbiota patógena periodontal.

En conjunto a la modificación de hábitos en estilo de vida, dieta, ejercicio y consumo de hipoglucemiantes, pueden influir con los cambios microbiológicos subgingivales, pues se presentó el aumento de especies compatibles con salud periodontal, mientras que las especies patógenas periodontales del complejo rojo no se vieron modificadas, lo cual podría sugerir, que al no modificarse las características periodontales en el tiempo de evaluación, las especies patógenas del complejo rojo tampoco sufren modificaciones, por otro lado, el mejor control metabólico pudiera inferir en el aumento de especies periodonto-benéficas y disminución de especies sacarolíticas.

Los sujetos del presente estudio, al no haber recibido terapia periodontal, su estado periodontal no se vio modificado a los tres meses de evaluación, sin embargo, el perfil microbiológico si presentó modificaciones, aumento en especies compatibles con salud periodontal del complejo de *Actinomyces*, con disminución de especies sacarolíticas de los complejos verde y amarillo, y con disminución en la prevalencia y proporción de la

especie patógena putativa *P. intermedia*, luego de su atención en CAIPaDi al tercer mes de evaluación.

Se propone con los resultados del presente estudio, aunar el tratamiento periodontal Fase I de acuerdo con las necesidades y condiciones periodontales de cada sujeto, así como el énfasis en el control personal de placa, aunado a la mejoría en hábitos nutricionales y de ejercicio, para lograr la eubiosis del perfil microbiano.

XI. REFERENCIAS

1. Lozano J. Diabetes Mellitus: tipos, autocontrol, alimentación y tratamiento. *Offarm: farmacia y sociedad* 2006;25:66-78.
2. Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules (Basel, Switzerland)* 2020;25.
3. De Diabetes, Asociación Latinoamericana Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. *Revista de la ALAD* 2013;1:24-28.
4. Galicia-García U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences* 2020;21:6275.
5. Rozman F-. *Medicina Interna*. Spain; 2012: 3111.
6. Dimas AS, Lagou V, Barker A, et al. Impact of type 2 diabetes susceptibility variants on quantitative glycemic traits reveals mechanistic heterogeneity. *Diabetes* 2014;63:2158-2171.
7. Weinstein AR, Sesso HD, Lee IM, et al. Relationship of physical activity vs body mass index with type 2 diabetes in women. *Jama* 2004;292:1188-1194.
8. Pockpa ZAD, Struillou X, Kone D, Mobio GS, Soueidan A, Badran Z. Periodontal diseases and age-related macular degeneration: is there a link? A review. *The Permanente Journal* 2019;23.
9. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current concepts in the management of periodontitis. *International dental journal* 2021;71:462-476.
10. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of periodontology* 2018;89 Suppl 1:S1-s8.
11. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions-Introduction and key changes from the 1999 classification. In. vol. 89: Wiley Online Library, 2018:S1-S8.
12. Casillas APV, Ocampo BRY. Clasificación de enfermedades y condiciones periodontales y periimplantarias 2018. Primera parte. *Revista Odontológica Mexicana* 2022;25:10-26.
13. Solís-Suárez DL, Pérez-Martínez IO, García-Hernández AL. Mecanismos inflamatorios en la destrucción periodontal. *Revista Odontológica Mexicana* 2020;23:159-172.
14. Loos BG, Van Dyke TE. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontology 2000* 2020;83:26-39.
15. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 1976;34:235-249.
16. Epidemiología DGd. Boletín Epidemiológico: Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Sistema Único de Información 2022. *Semana Epidemiológica* 43 2022;43:45, 48.
17. Herazo YCR, Caballero AJD, Salgado BA, Vizcaino VV. Métodos de identificación bacteriana y sus aplicaciones en la investigación odontológica. *Duazary* 2010;7:247-256.
18. Del Rosario Rodicio M, del Carmen Mendoza M. Identificación bacteriana mediante secuenciación del ARNr 16S: fundamento, metodología y aplicaciones en microbiología clínica. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* 2004;22:238-245.

19. Brito L, Teles F, Teles R, et al. Use of multiple-displacement amplification and checkerboard DNA-DNA hybridization to examine the microbiota of endodontic infections. *Journal of clinical microbiology* 2007;45:3039-3049.
20. Do Nascimento C, Issa JPM, Catirse ABCE. Use of checkerboard dna-dna hybridization technique for periimplantitis microbiota identification. *Acta Odontológica Venezolana* 2008;46:397-400.
21. Kocher T, König J, Borgnakke WS, Pink C, Meisel P. Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: epidemiologic complexity and clinical challenge. *Periodontology 2000* 2018;78:59-97.
22. Soto FEA, Morales FJS, Anaya YB, García ZF. Periodontitis una enfermedad multifactorial: Diabetes Mellitus/Periodontitis a multifactorial disease: Diabetes Mellitus. *RICS Revista Iberoamericana de las Ciencias de la Salud* 2017;6:61-86.
23. AP R-H, VI G-P. Relación de la microbiota oral con diferentes condiciones sistémicas. In: VB TR, ed. *Ecología Oral*. vol. 1. México, 2018:271.
24. Tam J, Hoffmann T, Fischer S, Bornstein S, Gräßler J, Noack B. Obesity alters composition and diversity of the oral microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus independently of glycemic control. *PloS one* 2018;13:e0204724.
25. Shi B, Lux R, Klokkevold P, et al. The subgingival microbiome associated with periodontitis in type 2 diabetes mellitus. *The ISME journal* 2020;14:519-530.
26. González-Robledo G, Jaramillo MJ, Comín-Colet J. Diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca y enfermedad renal crónica. *Revista Colombiana de Cardiología* 2020;27:3-6.
27. Rodríguez-Hernández A-P, Márquez-Corona MdL, Pontigo-Loyola AP, Medina-Solís CE, Ximenez-Fyvie L-A. Subgingival Microbiota of Mexicans with Type 2 Diabetes with Different Periodontal and Metabolic Conditions. *International journal of environmental research and public health* 2019;16:3184.
28. KANALEY JA, COLBERG SR, CORCORAN MH, et al. Exercise/Physical Activity in Individuals with Type 2 Diabetes: A Consensus Statement from the American College of Sports Medicine. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2022;54:353-368.
29. Souliotis K, Koutsovasilis A, Vatheia G, et al. Profile and factors associated with glycaemic control of patients with type 2 diabetes in Greece: results from the diabetes registry. *BMC endocrine disorders* 2020;20:16.
30. Rigalleau V, Cherifi B, Blanco L, Alexandre L, Mohammedi K. Tratamiento de la diabetes tipo 2. *EMC-Tratado de medicina* 2018;22:1-7.
31. Forouhi NG, Misra A, Mohan V, Taylor R, Yancy W. Dietary and nutritional approaches for prevention and management of type 2 diabetes. *BMJ (Clinical research ed)* 2018;361:k2234.
32. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes care* 2013;36:3821-3842.
33. Tang B, Yan C, Shen X, Li Y. The bidirectional biological interplay between microbiome and viruses in periodontitis and type-2 diabetes mellitus. *Frontiers in immunology* 2022;13:885029.
34. Kim SR, Nam SH. Association between Periodontal Disease and Levels of Triglyceride and Total Cholesterol among Korean Adults. *Healthcare (Basel, Switzerland)* 2020;8.
35. Shivakumar T, Patil VA, Desai MH. Periodontal status in subjects with hyperlipidemia and determination of association between hyperlipidemia and periodontal health: a clinicobiochemical study. *The journal of contemporary dental practice* 2013;14:785-789.

36. Cutler CW, Machen RL, Jotwani R, Iacopino AM. Heightened gingival inflammation and attachment loss in type 2 diabetics with hyperlipidemia. *J Periodontol* 1999;70:1313-1321.
37. Janem WF, Scannapieco FA, Sabharwal A, et al. Salivary inflammatory markers and microbiome in normoglycemic lean and obese children compared to obese children with type 2 diabetes. *PloS one* 2017;12:e0172647.
38. Ximenez-Fyvie LA, Almaguer-Flores A, Jacobo-Soto V, Lara-Cordoba M, Sanchez-Vargas LO, Alcantara-Maruri E. Description of the subgingival microbiota of periodontally untreated Mexican subjects: chronic periodontitis and periodontal health. *Journal of periodontology* 2006;77:460-471.
39. Casarin RC, Barbagallo A, Meulman T, et al. Subgingival biodiversity in subjects with uncontrolled type-2 diabetes and chronic periodontitis. *Journal of periodontal research* 2013;48:30-36.
40. Ciantar M, Gilthorpe MS, Hurel SJ, Newman HN, Wilson M, Spratt DA. Capnocytophaga spp. in periodontitis patients manifesting diabetes mellitus. *Journal of periodontology* 2005;76:194-203.
41. Spratt DA, Greenman J, Schaffer AG. Capnocytophaga gingivalis: effects of glucose concentration on growth and hydrolytic enzyme production. *Microbiology (Reading, England)* 1996;142 (Pt 8):2161-2164.
42. Li J, Li Y, Zhou Y, Wang C, Wu B, Wan J. Actinomyces and Alimentary Tract Diseases: A Review of Its Biological Functions and Pathology. *BioMed research international* 2018;2018:3820215.
43. Alamillos-Granados FJ, Dean-Ferrer A, García-López A, López-Rubio F. Actinomycotic ulcer of the oral mucosa: an unusual presentation of oral actinomycosis. *The British journal of oral & maxillofacial surgery* 2000;38:121-123.
44. Könönen E, Wade WG. Actinomyces and related organisms in human infections. *Clinical microbiology reviews* 2015;28:419-442.
45. de Andrade AL, Novaes MM, Germano AR, Luz KG, de Almeida Freitas R, Galvão HC. Acute primary actinomycosis involving the hard palate of a diabetic patient. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2014;72:537-541.
46. Bachtiar BM, Theodorea CF, Tahapary DL, Astrella C, n/a N, Bachtiar EW. A pilot study of red complex and three genera subgingival microbiome in periodontitis subjects with and without diabetes, evaluated by MinION platform. *F1000Research* 2021;10:79.
47. Silva DNA, Casarin M, Monajemzadeh S, Bezerra BB, Lux R, Pirih FQ. The Microbiome in Periodontitis and Diabetes. *Frontiers in oral health* 2022;3:859209.
48. Saeb ATM, Al-Rubeaan KA, Aldosary K, et al. Relative reduction of biological and phylogenetic diversity of the oral microbiota of diabetes and pre-diabetes patients. *Microbial pathogenesis* 2019;128:215-229.
49. Rahman B, Al-Marzooq F. Dysbiosis of the Subgingival Microbiome and Relation to Periodontal Disease in Association with Obesity and Overweight. 2023;15.
50. Jakubovics NS, Goodman SD, Mashburn-Warren L, Stafford GP, Cieplik F. The dental plaque biofilm matrix. *Periodontology 2000* 2021;86:32-56.

XII. TABLAS

Tabla 1. Cepas bacterianas para las sondas de DNA.

Especie	ATCC	Complejo	Especie	ATCC	Complejo
<i>Actinomyces georgiae</i>	49285	<i>Actinomyces</i>	<i>Neisseria mucosa</i>	19696	Other
<i>Actinomyces israelii</i>	12102	<i>Actinomyces</i>	<i>Parvimonas micra</i>	33270	Naranja
<i>Actinomyces naeslundii</i>	12104	<i>Actinomyces</i>	<i>Porphyromonas endodontalis</i>	35406	Otro
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	17929	Morado	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	33277	Rojo
<i>Actinomyces viscosus</i>	43146	<i>Actinomyces</i>	<i>Prevotella intermedia</i>	25611	Naranja
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	*	No agrupado	<i>Prevotella melaninogenica</i>	25845	Otro
<i>Campylobacter gracilis</i>	33236	Naranja	<i>Prevotella nigrescens</i>	33563	Naranja
<i>Campylobacter rectus</i>	33238	Naranja	<i>Propionibacterium acnes</i>	6919	Otro
<i>Campylobacter showae</i>	51146	Naranja	<i>Selenomonas artemidis</i>	43528	Otro
<i>Capnocytophaga gingivalis</i>	33624	Verde	<i>Selenomonas noxia</i>	43541	No agrupado
<i>Capnocytophaga ochracea</i>	27872	Verde	<i>Streptococcus anginosus</i>	33397	Amarillo
<i>Capnocytophaga sputigena</i>	33612	Verde	<i>Streptococcus constellatus</i>	27823	Naranja
<i>Corynebacterium matruchotii</i>	14266	Otro	<i>Streptococcus gordonii</i>	10558	Amarillo
<i>Eikenella corrodens</i>	23834	Verde	<i>Streptococcus intermedius</i>	27335	Amarillo
<i>Eubacterium saburreum</i>	33271	Otro	<i>Streptococcus mitis</i>	49456	Amarillo
<i>Eubacterium sulci</i>	35585	Otro	<i>Streptococcus oralis</i>	35037	Amarillo
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	**	Naranja	<i>Streptococcus sanguinis</i>	10556	Amarillo
<i>Fusobacterium periodonticum</i>	33693	Naranja	<i>Tannerella forsythia</i>	43037	Rojo
<i>Gemella morbillorum</i>	27824	Otro	<i>Treponema denticola</i>	35405	Rojo
<i>Leptotrichia buccalis</i>	14201	Otro	<i>Veillonella parvula</i>	10790	Morado

*DNA de los serotipos *a* (43717) y *b* (43718) fue combinado en una sonda de DNA. **DNA de las subespecie *nucleatum* (25586). **ATCC:** número de referencia del American Type Culture Collection. **stp.:** serotipo. **Complejo:** agrupación en 8 complejos (descripción de complejos bacterianos de Socransky & Haffajee 2005, Socransky et al. 1998)⁵⁰ con las excepciones en "otros": *C. matruchotii*, *E. saburreum*, *E. sulci*, *G. morbillorum*, *L. buccalis*, *N. mucosa*, *P. endodontalis*, *P. melaninogenica*, *P. acnes* and *S. artemidis*.

Tabla 2. Datos generales y periodontales de los sujetos evaluados.

Características generales	Sujetos T0, n= 10				Sujetos T3, n= 10		T-S
	Media	EEM	Mínimo	Máximo	Media	EMM	Sig.
Edad (años)	50.10	2.07	40.00	59.00	50.40	1.98	NS
Género (1=femenino, %)	60.00	0.16	0.00	1.00	60.00	0.16	NS
COVID (0/1, %)	30.00	0.15	0.00	1.00	60.00	0.16	NS
Tiempo de Dx COVID (meses)	5.94	3.06	0.00	26.08	4.65	2.56	NS
Fumador dicotómico (0/1)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	NS
Diabetes (0/1, %)	100.00	0.00	1.00	1.00	100.00	0.00	NS
Tipo de Diabetes	2.00	0.00	2.00	2.00	2.00	0.00	NS
Tiempo desde Dx diabetes (meses)	30.20	6.87	2.00	67.00	31.30	6.35	NS
Control farmacológico diabetes (0/1, %)	100.00	0.00	1.00	1.00	100.00	0.00	NS
Dosis medicamento actual	1.85	0.26	0.50	3.00	1.86	0.26	NS
Insulina (0/1, %)	20.00	0.13	0.00	1.00	20.00	0.13	NS
Presión arterial alta (0/1, %)	30.00	0.15	0.00	1.00	40.00	0.16	NS
Presión arterial baja (0/1, %)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	NS
Pulso	74.50	2.93	57.00	87.00	73.50	3.12	NS
Temperatura	36.72	0.09	36.30	37.30	36.33	0.14	.0191
Oxigenación (%)	94.10	0.80	90.00	97.00	93.90	0.64	NS
Peso (Kg)	75.00	3.73	56.70	94.30	74.67	3.23	NS
Estatura (cm)	160.60	1.95	152.00	168.00	160.60	1.95	NS
IMC (Kg/m²)	29.07	1.60	20.80	36.70	29.06	1.51	NS
Glucosa rápida en sangre (mg/dl)	191.00	34.31	92.00	395.00	134.40	9.80	NS
Hemoglobina glicosilada (%)	8.89	1.07	5.30	15.00	7.20	0.47	NS
Triglicéridos (mg/100ml)	163.60	32.44	74.00	343.00	156.60	34.69	NS
Colesterol (mg/100ml)	180.00	9.61	146.00	226.00	151.10	9.24	.0439
HDL (mg/dl)	46.80	2.39	37.00	61.00	44.40	1.57	NS
LDL (mg/dl)	107.20	6.72	78.00	147.00	87.70	7.75	NS
IA (LDL/HDL)	2.35	0.25	1.41	3.97	1.97	0.20	NS
No - HDL (mg/dl)	133.20	11.27	94.00	189.00	106.20	9.45	NS
Riesgo de neuropatía periférica	1.40	0.22	1.00	3.00	1.00	0.00	NS
Riesgo de neuropatía autonómica cardíaca	0.30	0.15	0.00	1.00	0.00	0.00	NS
Consumo de carbohidratos (%)	51.00	1.87	41.00	62.00	47.90	2.00	NS
Consumo de proteínas (%)	18.80	0.63	15.00	21.00	20.80	1.00	NS
Consumo de grasas (%)	30.20	1.85	22.00	41.00	31.30	1.96	NS
Consumo energético (Kcal)	1660.70	114.70	1134.00	2254.00	1309.80	75.11	.0231
VFA (%)	163.90	21.12	77.00	260.00	159.90	16.60	NS
LBM (%)	48.39	1.82	42.40	58.60	48.22	1.70	NS
Ejercicio aeróbico (días/semana)	3.60	0.95	0.00	7.00	4.30	0.63	NS
Ejercicio aeróbico (min/ día)	92.00	36.23	0.00	350.00	62.00	16.45	NS
Actividad física (pasos/ día)	4031.60	1317.44	0.00	10000.00	2520.40	1100.15	NS
Tratamiento con estatinas	30.00	0.15	0.00	1.00	80.00	0.13	.0280
Características periodontales	Sujetos T0, n= 10				Sujetos T3, n= 10		UM
	Media	EEM	Mínimo	Máximo	Media	EMM	Sig.
Dientes faltantes (MT)	2.40	.777	0	8	2.20	.757	NS
Estadio (1-4)	2.70	.213	2	4	2.40	.163	NS
Grado (1-3)	2.80	.133	2	3	2.50	.167	NS
NI (media)	1.52	0.38	0.63	4.73	1.51	0.40	NS
NI ≥ 5 mm	8.90	5.57	0.00	58.00	8.10	6.26	NS
NI 3 - 4 mm	17.40	4.18	3.00	37.00	17.80	5.34	NS
NI 3 mm	18.00	4.65	5.00	55.00	22.30	4.34	NS
NI 1 - 2mm	110.50	13.27	14.00	152.00	107.20	13.19	NS
PB (mm)	2.79	0.18	1.97	3.76	2.81	0.17	NS
PLA (%)	86.38	0.06	0.40	1.00	86.05	0.06	NS
ENR (%)	76.55	0.07	0.22	1.00	81.30	0.07	NS
SAS (%)	34.69	0.08	0.06	0.76	34.11	0.09	NS
SUP (%)	0.38	0.00	0.00	0.03	0.20	0.00	NS

***IMC:** Índice de Masa Corporal, **HDL:** Lipoproteína-Alta-Densidad (por sus siglas en inglés), **LDL:** Lipoproteínas de baja densidad (Siglas en inglés), **IA:** índice aterogénico, **VFA:** grasa visceral, **LBM:** masa libre de grasa, **MT:** dientes faltantes (excluyendo terceros molares), **NI:** Nivel de inserción, **PB:** Profundidad de bolsa, **PLA:** Placa, **ENR:** Enrojecimiento, **SAS:** sangrado, **SUP:** Supuración, **EEM:** Error estándar de la media, **T-S:** prueba T-Student, **UM:** prueba U de mann-whitney, **Color verde:** $p < 0.05$.

Tabla 3. Niveles promedio (cuentas bacterianas x 105 ± EEM) de las 40 especies bacterianas evaluadas en sujetos con Periodontitis generalizada (n= 10) en tiempo 0 y tiempo 3.

Cuentas bacterianas	Sujetos T0, n= 10				Sujetos T3, n= 10				UM Sig.
	Media	EEM	Mínimo	Máximo	Media	EMM	Mínimo	Máximo	
<i>Actinomyces georgiae</i>	0.53	0.19	0.00	1.65	1.03	0.33	0.00	2.67	NS
<i>Actinomyces israelii</i>	1.96	0.63	0.02	5.95	1.71	0.56	0.15	5.53	NS
<i>Actinomyces naeslundii</i>	1.69	0.42	0.29	3.48	2.46	0.59	0.05	5.42	NS
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	0.76	0.19	0.00	1.69	1.08	0.50	0.00	4.95	NS
<i>Actinomyces viscosus</i>	2.33	0.90	0.00	7.81	2.44	0.52	0.60	5.46	NS
<i>A. actinomycetemcomitans stp. b.</i>	2.99	0.71	0.60	6.52	5.40	1.78	0.23	15.71	NS
<i>Campylobacter gracilis</i>	2.17	1.35	0.00	13.74	1.91	0.70	0.06	7.06	NS
<i>Campylobacter rectus</i>	2.28	0.62	0.13	5.58	2.27	0.59	0.00	5.19	NS
<i>Campylobacter showae</i>	2.44	0.85	0.04	7.17	2.01	0.53	0.15	5.23	NS
<i>Capnocytophaga gingivalis</i>	2.55	0.77	0.00	6.68	1.32	0.54	0.00	5.45	NS
<i>Capnocytophaga ochracea</i>	0.82	0.21	0.00	1.66	0.63	0.33	0.00	3.42	NS
<i>Capnocytophaga sputigena</i>	4.55	2.96	0.02	30.83	0.65	0.23	0.00	2.07	NS
<i>Corynebacterium matruchotii</i>	5.81	1.93	0.06	15.80	4.88	1.43	0.76	12.36	NS
<i>Eikenella corrodens</i>	1.63	0.61	0.00	6.29	1.09	0.26	0.04	2.29	NS
<i>Eubacterium nodatum</i>	4.49	1.46	0.03	14.51	1.08	0.36	0.00	3.36	NS
<i>Eubacterium saburreum</i>	2.09	0.49	0.12	4.72	3.03	0.83	0.23	7.90	NS
<i>Filifactor alocis</i>	2.77	0.69	0.02	5.74	1.95	0.61	0.00	5.24	NS
<i>Fusobacterium nucleatum subsp. nuc.</i>	2.90	0.97	0.08	9.98	2.72	0.57	0.00	6.05	NS
<i>Fusobacterium periodonticum</i>	4.52	1.23	0.46	14.39	3.14	0.69	0.16	6.80	NS
<i>Gemella morbillorum</i>	2.81	1.74	0.00	18.00	0.52	0.16	0.00	1.40	NS
<i>Neisseria mucosa</i>	3.74	1.20	0.09	13.10	1.52	0.64	0.00	5.42	NS
<i>Parvimonas micra</i>	4.26	1.79	0.00	16.23	2.56	0.56	0.27	6.42	NS
<i>Porphyromonas endodontalis</i>	5.75	1.50	0.85	14.31	4.84	1.20	0.15	11.99	NS
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	6.29	2.65	0.30	26.93	5.52	1.81	0.41	15.75	NS
<i>Prevotella intermedia</i>	10.96	5.37	0.19	57.19	2.39	0.65	0.11	7.30	NS
<i>Prevotella loescheii</i>	2.66	0.52	0.74	5.02	2.69	0.53	0.76	6.39	NS
<i>Prevotella melaninogenica</i>	1.77	0.50	0.00	3.70	1.61	0.40	0.24	3.77	NS
<i>Prevotella nigrescens</i>	4.39	1.68	0.03	16.00	5.30	2.46	0.17	26.22	NS
<i>Propionibacterium acnes</i>	0.73	0.32	0.00	3.11	0.42	0.09	0.00	1.03	NS
<i>Selenomonas noxia</i>	0.86	0.42	0.00	4.09	0.47	0.19	0.00	2.00	NS
<i>Streptococcus anginosus</i>	1.54	0.80	0.01	8.51	1.60	0.55	0.06	5.85	NS
<i>Streptococcus constellatus</i>	2.07	0.30	0.77	3.34	2.27	0.49	0.00	4.10	NS
<i>Streptococcus gordonii</i>	6.41	2.47	0.00	24.47	2.06	0.61	0.00	4.88	NS
<i>Streptococcus intermedius</i>	3.15	1.38	0.02	14.87	0.99	0.27	0.12	2.46	NS
<i>Streptococcus mitis</i>	1.11	0.29	0.00	2.29	0.81	0.30	0.00	2.88	NS
<i>Streptococcus oralis</i>	0.37	0.09	0.00	0.78	0.45	0.24	0.00	2.52	NS
<i>Streptococcus sanguinis</i>	1.13	0.30	0.04	2.48	1.22	0.43	0.00	3.45	NS
<i>Tannerella forsythia</i>	14.07	8.38	0.00	88.45	7.77	2.52	0.17	22.95	NS
<i>Treponema denticola</i>	4.67	1.74	0.06	17.07	2.73	0.77	0.28	7.30	NS
<i>Veillonella parvula</i>	3.11	0.87	0.05	7.66	3.15	0.74	0.17	7.27	NS
Niveles totales	131.15	28.36	31.03	309.54	91.70	19.98	17.88	190.29	NS

***T0:** tiempo 0, **T3:** tiempo 3 (3 meses), **Media:** % de sitios con cuentas totales x105 de cada especie bacteriana, **EEM:** Error estándar de la media, **UM:** Prueba estadística de U de mann-whitney. **A. actinomycetemcomitans stp. b.:** *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* serotipo b.; **nuc:** *nucleatum*.

Tabla 4. Prevalencia de especies individuales (% sitios promedio colonizados \pm EEM) de las 40 cepas bacterianas evaluadas en sujetos con Periodontitis generalizada (n= 10) en T0 y T3

Prevalencia	Sujetos T0, n= 10				Sujetos T3, n= 10				UM Sig.
	Media	EEM	Mínimo	Máximo	Media	EMM	Mínimo	Máximo	
<i>Actinomyces georgiae</i>	32.91	0.07	0.00	0.74	36.07	0.10	0.00	0.71	NS
<i>Actinomyces israelii</i>	55.93	0.10	0.08	1.00	48.57	0.10	0.07	0.96	NS
<i>Actinomyces naeslundii</i>	53.93	0.10	0.19	1.00	50.00	0.08	0.07	0.89	NS
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	36.41	0.08	0.00	0.70	33.57	0.11	0.00	0.96	NS
<i>Actinomyces viscosus</i>	39.40	0.11	0.00	1.00	67.86	0.06	0.32	0.96	NS
<i>A. actinomycetemcomitans stp. b.</i>	55.08	0.10	0.18	1.00	61.07	0.07	0.21	0.96	NS
<i>Campylobacter gracilis</i>	28.85	0.10	0.00	0.85	29.29	0.07	0.04	0.64	NS
<i>Campylobacter rectus</i>	50.51	0.10	0.14	0.93	49.29	0.07	0.00	0.71	NS
<i>Campylobacter showae</i>	53.29	0.12	0.04	1.00	55.00	0.11	0.07	0.96	NS
<i>Capnocytophaga gingivalis</i>	49.13	0.08	0.00	0.85	33.57	0.07	0.00	0.68	NS
<i>Capnocytophaga ochracea</i>	39.98	0.11	0.00	1.00	21.79	0.08	0.00	0.68	NS
<i>Capnocytophaga sputigena</i>	56.81	0.12	0.04	1.00	16.43	0.04	0.00	0.39	.0051
<i>Corynebacterium matruchotii</i>	54.19	0.10	0.04	1.00	61.43	0.09	0.18	0.96	NS
<i>Eikenella corrodens</i>	43.00	0.11	0.00	0.96	36.07	0.07	0.07	0.71	NS
<i>Eubacterium nodatum</i>	53.87	0.11	0.04	1.00	24.64	0.06	0.00	0.50	NS
<i>Eubacterium saburreum</i>	49.53	0.10	0.07	1.00	48.57	0.08	0.07	0.75	NS
<i>Fillifactor alovis</i>	46.28	0.10	0.07	1.00	37.50	0.09	0.00	0.79	NS
<i>Fusobacterium nucleatum subsp. nuc.</i>	47.70	0.10	0.04	1.00	50.71	0.08	0.00	0.75	NS
<i>Fusobacterium periodonticum</i>	66.14	0.08	0.12	0.96	58.93	0.09	0.11	1.00	NS
<i>Gemella morbillorum</i>	35.21	0.10	0.00	1.00	15.00	0.05	0.00	0.54	NS
<i>Neisseria mucosa</i>	58.29	0.10	0.04	0.93	34.29	0.09	0.00	0.75	NS
<i>Parvimonas micra</i>	32.36	0.10	0.00	1.00	48.21	0.08	0.11	0.93	NS
<i>Porphyromonas endodontalis</i>	67.58	0.08	0.14	1.00	61.79	0.10	0.11	1.00	NS
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	55.62	0.12	0.11	1.00	60.36	0.10	0.18	1.00	NS
<i>Prevotella intermedia</i>	70.92	0.09	0.17	1.00	34.29	0.07	0.04	0.79	.0231
<i>Prevotella loescheii</i>	55.97	0.10	0.08	0.90	61.43	0.08	0.25	1.00	NS
<i>Prevotella melaninogenica</i>	49.58	0.12	0.00	1.00	37.86	0.05	0.14	0.57	NS
<i>Prevotella nigrescens</i>	49.15	0.11	0.04	1.00	53.93	0.10	0.04	1.00	NS
<i>Propionibacterium acnes</i>	33.22	0.11	0.00	0.85	22.86	0.06	0.00	0.68	NS
<i>Selenomonas noxia</i>	32.37	0.11	0.00	0.92	26.07	0.08	0.00	0.86	NS
<i>Streptococcus anginosus</i>	39.63	0.10	0.04	1.00	57.14	0.10	0.07	0.96	NS
<i>Streptococcus constellatus</i>	53.47	0.06	0.31	0.82	40.00	0.08	0.00	0.82	NS
<i>Streptococcus gordonii</i>	62.59	0.10	0.00	1.00	48.21	0.11	0.00	0.96	NS
<i>Streptococcus intermedius</i>	66.69	0.09	0.08	1.00	36.79	0.07	0.07	0.71	.0291
<i>Streptococcus mitis</i>	42.12	0.10	0.00	1.00	23.93	0.09	0.00	0.93	NS
<i>Streptococcus oralis</i>	29.28	0.06	0.00	0.59	31.43	0.10	0.00	0.96	NS
<i>Streptococcus sanguinis</i>	45.95	0.09	0.08	1.00	38.21	0.09	0.00	0.71	NS
<i>Tannerella forsythia</i>	53.34	0.11	0.00	1.00	60.00	0.10	0.11	0.96	NS
<i>Treponema denticola</i>	51.38	0.09	0.08	1.00	51.43	0.08	0.18	0.96	NS
<i>Veillonella parvula</i>	53.73	0.11	0.04	1.00	65.36	0.08	0.18	0.96	NS

T0: tiempo 0 (meses), **T3:** tiempo 3 (meses), **Media:** % de sitios con cuentas totales x10⁵ de cada especie bacteriana. **EEM:** Error estándar de la media, **UM:** Prueba estadística de U de mann-whitney. **A. actinomycetemcomitans stp. b.:** *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* serotipo b.; **nuc:** *nucleatum*. **Color verde:** P < 0.05. **Color naranja:** P < 0.01

Tabla 5. Proporción promedio (porcentaje del total de las cuentas de las sondas DNA) de las 40 especies bacterianas evaluadas en sujetos con Periodontitis generalizada (n= 1) en T0 y T3

Proporción	Sujetos T0, n= 10				Sujetos T3, n= 10				UM Sig.
	Media	EEM	Mínimo	Máximo	Media	EMM	Mínimo	Máximo	
<i>Actinomyces georgiae</i>	0.68	0.37	0.00	3.91	0.59	0.20	0.00	2.04	NS
<i>Actinomyces israelii</i>	1.41	0.57	0.12	6.18	1.79	0.59	0.17	5.87	NS
<i>Actinomyces naeslundii</i>	1.15	0.34	0.25	3.94	2.74	0.62	0.21	5.90	.0231
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	0.41	0.09	0.00	1.13	0.47	0.21	0.00	2.06	NS
<i>Actinomyces viscosus</i>	1.14	0.39	0.00	3.38	3.69	0.76	1.35	7.74	.0071
<i>A. actinomycetemcomitans stp. b.</i>	3.57	1.56	0.49	15.04	4.31	1.00	0.81	9.58	NS
<i>Campylobacter gracilis</i>	2.08	1.33	0.00	13.74	1.20	0.44	0.04	4.83	NS
<i>Campylobacter rectus</i>	1.59	0.44	0.35	4.26	3.21	1.43	0.00	15.15	NS
<i>Campylobacter showae</i>	1.25	0.38	0.05	3.37	1.72	0.48	0.16	4.25	NS
<i>Capnocytophaga gingivalis</i>	3.08	1.35	0.00	11.34	0.77	0.36	0.00	3.85	NS
<i>Capnocytophaga ochracea</i>	0.84	0.37	0.00	3.88	0.34	0.14	0.00	1.39	NS
<i>Capnocytophaga sputigena</i>	3.29	1.43	0.01	14.04	0.28	0.08	0.00	0.68	.0431
<i>Corynebacterium matruchotii</i>	3.14	0.85	0.35	7.61	4.07	0.96	0.33	10.29	NS
<i>Eikenella corrodens</i>	1.68	0.83	0.00	8.46	1.74	1.03	0.03	10.77	NS
<i>Eubacterium nodatum</i>	3.62	1.69	0.02	17.68	0.84	0.27	0.00	2.25	NS
<i>Eubacterium saburreum</i>	1.24	0.36	0.09	3.01	4.00	1.06	0.24	9.26	.0431
<i>Filifactor alocis</i>	3.89	2.34	0.00	24.67	1.31	0.27	0.00	2.23	NS
<i>Fusobacterium nucleatum subsp. nuc.</i>	1.77	0.62	0.10	6.63	2.00	0.26	0.00	2.82	NS
<i>Fusobacterium periodonticum</i>	3.19	0.68	0.46	5.84	3.17	0.94	0.56	9.74	NS
<i>Gemella morbillorum</i>	6.42	5.92	0.00	59.69	0.32	0.12	0.00	1.22	NS
<i>Neisseria mucosa</i>	3.57	1.58	0.16	13.40	1.67	0.97	0.00	9.82	NS
<i>Parvimonas micra</i>	1.51	0.57	0.00	5.10	3.32	1.13	0.29	9.93	NS
<i>Porphyromonas endodontalis</i>	3.68	0.76	1.06	7.48	7.09	3.17	0.31	34.53	NS
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	4.21	1.30	0.16	9.88	4.55	1.36	0.47	15.35	NS
<i>Prevotella intermedia</i>	7.56	2.60	0.78	26.12	2.17	0.56	0.06	4.67	.0431
<i>Prevotella loescheii</i>	2.47	0.57	0.51	5.97	6.19	2.24	0.99	21.51	NS
<i>Prevotella melaninogenica</i>	1.45	0.42	0.00	4.25	1.05	0.21	0.17	1.93	NS
<i>Prevotella nigrescens</i>	3.36	0.90	0.01	8.36	4.68	1.24	0.07	11.87	NS
<i>Propionibacterium acnes</i>	0.57	0.28	0.00	2.35	1.70	1.49	0.00	15.11	NS
<i>Selenomonas noxia</i>	1.28	0.98	0.00	9.99	0.51	0.19	0.00	1.89	NS
<i>Streptococcus anginosus</i>	1.24	0.59	0.00	6.05	1.71	0.46	0.06	4.69	NS
<i>Streptococcus constellatus</i>	2.76	0.81	0.84	8.04	2.21	0.74	0.00	8.05	NS
<i>Streptococcus gordonii</i>	4.37	1.57	0.00	13.49	1.30	0.33	0.00	3.05	NS
<i>Streptococcus intermedius</i>	1.95	0.65	0.16	7.40	0.53	0.11	0.11	0.98	.0151
<i>Streptococcus mitis</i>	0.85	0.26	0.00	2.37	0.74	0.37	0.00	3.65	NS
<i>Streptococcus oralis</i>	0.49	0.20	0.00	1.93	0.25	0.11	0.00	1.05	NS
<i>Streptococcus sanguinis</i>	0.87	0.35	0.07	3.87	0.61	0.18	0.00	1.70	NS
<i>Tannerella forsythia</i>	6.20	2.86	0.00	30.57	7.18	1.82	0.35	18.25	NS
<i>Treponema denticola</i>	1.88	0.52	0.42	5.07	2.15	0.65	0.46	6.99	NS
<i>Veillonella parvula</i>	2.82	0.85	0.12	7.01	3.97	0.67	0.34	7.82	NS
Complejos bacterianos									
<i>Actinomyces sp.</i>	4.62	1.02	0.78	10.21	8.81	1.36	3.66	15.99	.0351
Amarillo	9.22	2.12	1.03	21.30	5.15	0.94	0.67	9.36	NS
Morado	3.45	0.83	0.12	7.28	4.43	0.64	0.53	7.99	NS
Verde	8.08	1.75	1.80	16.27	3.13	0.99	0.39	11.05	.0351
Naranja	28.16	3.74	11.83	45.77	24.52	2.04	14.58	34.58	NS
Rojo	12.71	4.02	0.93	45.53	13.88	3.25	1.59	34.95	NS
No-agrupado	4.52	1.52	0.54	15.04	4.82	1.05	0.81	9.69	NS
Otros	27.75	5.09	11.94	65.82	27.40	4.22	15.16	60.16	NS

T0: tiempo 0 (meses), **T3:** tiempo 3 (meses), **Media:** % de sitios con cuentas totales x105 de cada especie bacteriana. **EEM:** Error estándar de la media, **UM:** Prueba estadística de U de mann-whitney, **A. actinomycetemcomitans stp. b.:** *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* serotipo b.; **nuc:** *nucleatum*. **Color verde:** $p < 0.05$. **Color naranja:** $p < 0.01$

Tabla 6. Comparación de los parámetros metabólicos con los parámetros periodontales en T0 y T3.

	TIEMPO 0																										
	PIEZAS PRESENTES		ESTADÍO		GRADO		NI		NI ≥ 5 mm		NI 3 - 4 mm		NI 3 mm		NI 1 - 2		PB		PLA		ENR		SAS		SUP		
	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C
PM																											
IMC	.222	.537	-.382	.276	.261	.466	.055	.881	-.301	.399	-.116	.751	.310	.383	.055	.881	.115	.751	.383	.275	-.139	.701	.139	.701	-.470	.171	
IMCOMS	.084	.818	-.185	.608	.425	.221	-.013	.971	-.153	.673	-.244	.497	.181	.616	.151	.676	.092	.800	.475	.165	-.079	.828	.092	.800	-.364	.301	
GLUCOSA RAPIDA	-.307	.389	-.353	.317	.698*	.025	.225	.532	.375	.285	-.140	.699	.415	.233	-.152	.675	.286	.424	.366	.298	.602	.066	.413	.235	.426	.219	
HbA1c	-.173	.633	.382	.276	.696*	.025	.224	.533	.313	.379	-.225	.532	.347	.327	-.067	.855	.309	.385	.474	.166	.479	.162	.539	.108	.276	.440	
TRIGLICERIDOS	.352	.319	-.060	.869	-.174	.631	-.188	.603	.006	.987	-.468	.172	.298	.403	.382	.276	-.018	.960	-.231	.521	.212	.556	.115	.751	.052	.886	
COLESTEROL	.278	.437	-.181	.617	.087	.811	-.248	.489	-.080	.827	-.426	.220	.286	.424	.382	.276	-.030	.934	-.188	.602	.224	.533	.152	.676	.127	.727	
HDL	-.548	.101	.282	.429	-.087	.810	-.328	.354	.092	.800	-.162	.656	-.787**	.007	.195	.590	-.377	.283	.052	.887	-.231	.521	-.638*	.047	-.157	.665	
LDL	.320	.368	-.162	.655	.088	.810	-.128	.724	-.068	.852	-.367	.297	.401	.251	.287	.422	.091	.802	-.107	.769	.287	.422	.268	.454	.135	.710	
IA: LDL/HDL	.457	.184	-.241	.502	0.000	1.000	.055	.881	-.080	.827	-.170	.638	.614	.059	.103	.777	.212	.556	-.122	.738	.285	.425	.370	.293	.127	.727	
NO HDL	.395	.258	-.121	.740	0.000	1.000	-.091	.803	-.006	.987	-.353	.318	.407	.243	.297	.405	.091	.803	-.158	.663	.212	.556	.273	.446	.127	.727	
	PIEZAS PRESENTES		ESTADÍO		GRADO		NI		NI ≥ 5 mm		NI 3 - 4 mm		NI 3 mm		NI 1 - 2		PB		PLA		ENR		SAS		SUP		
	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	
PM																											
IMC	.259	.469	0.000	1.000	-.035	.924	-.018	.960	-.075	.836	.153	.672	-.159	.662	.043	.907	.030	.934	.431	.213	.079	.828	.055	.881	.058	.873	
IMCOMS	-.048	.896	.183	.612	.108	.767	.294	.410	.172	.636	.373	.288	-.053	.883	-.248	.490	.256	.475	.703*	.023	.285	.424	.388	.268	.180	.620	
GLUCOSA RAPIDA	-.257	.474	-.143	.694	.664*	.036	-.006	.987	.038	.918	-.154	.671	.153	.673	-.091	.802	.292	.413	.166	.646	.348	.325	.426	.220	0.000	1.000	
HbA1c	-.259	.469	.213	.554	.870**	.001	-.079	.829	.282	.429	-.227	.528	-.091	.802	.103	.776	.164	.651	.394	.260	.134	.713	.467	.174	-.058	.873	
TRIGLICERIDOS	-.191	.596	-.071	.845	.453	.189	.176	.627	.031	.931	.178	.623	.128	.724	-.298	.403	.564	.090	.732*	.016	.681*	.030	.600	.067	.522	.122	
COLESTEROL	.370	.292	.071	.845	.174	.631	-.236	.511	-.044	.904	-.276	.440	-.360	.307	.219	.544	.139	.701	.338	.340	.109	.763	.079	.829	-.058	.873	
HDL	-.185	.609	.541	.106	-.177	.625	.037	.919	.258	.472	-.006	.986	-.359	.308	.151	.677	-.382	.277	-.019	.958	-.531	.114	-.148	.684	-.059	.872	
LDL	.562	.091	-.213	.554	-.035	.924	-.309	.385	-.282	.429	-.252	.483	-.213	.554	.249	.487	.115	.751	.138	.705	.073	.841	-.079	.829	-.058	.873	
IA: LDL/HDL	.537	.109	-.355	.314	-.104	.774	-.164	.651	-.320	.367	-.092	.800	.037	.920	.049	.894	.309	.385	.188	.604	.322	.364	.042	.907	.058	.873	
NO HDL	.512	.130	-.071	.845	.174	.631	-.224	.533	-.069	.850	-.239	.506	-.159	.662	.170	.638	.297	.405	.350	.321	.286	.424	.127	.726	-.058	.873	

PM: Parámetros metabólicos, **T0:** tiempo 0 (meses), **T3:** tiempo 3 (meses), **HbA1c:** Hemoglobina glicosilada, **IMC:** Índice de Masa Corporal, **HDL:** Lipoproteína-Alta-Densidad (por sus siglas en inglés), **LDL:** Lipoproteínas de baja densidad (Siglas en inglés), **IA:** índice aterogénico, **NI:** Nivel de inserción, **PB:** Profundidad de bolsa, **PLA:** Placa, **ENR:** Enrojecimiento, **SAS:** sangrado, **SUP:** Supuración, **C.C:** coeficiente de correlación, **RHO:** prueba estadística RHO de Spearman.

Tabla 7a. Comparación de los parámetros metabólicos con la proporción bacteriana individual en el tiempo 0.

Proporción bacteriana	COVID		TIEMPO DX. COVID		HIPOGLUCEMIANTES		GLUCOSA RAPIDA		HbA1c		TRIGLICERIDOS		COLESTEROL		HDL		LDL		IA: LDL/HDL		NO HDL	
	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO
<i>A. georgiae</i>	-.038	.917	.314	.377	-.410	.239	-.328	.354	-.309	.385	.139	.701	-.030	.934	.201	.578	-.073	.841	-.139	.701	-.042	.907
<i>A. israelii</i>	.266	.458	.300	.399	-.111	.761	.249	.487	.479	.162	.236	.511	.139	.701	-.182	.614	.189	.601	.127	.726	.248	.489
<i>A. naeslundii</i>	.418	.230	.703*	.023	.117	.747	.012	.973	.224	.533	-.091	.803	-.103	.777	.073	.841	-.146	.687	-.224	.533	-.079	.829
<i>A. odontolyticus</i>	.418	.230	.676*	.032	.091	.802	.091	.802	.200	.580	-.067	.855	-.200	.580	-.438	.206	-.116	.750	.091	.803	-.006	.987
<i>A. viscosus</i>	-.038	.917	.246	.494	-.605	.064	.322	.364	.406	.244	.212	.556	-.042	.907	.097	.789	.037	.920	-.018	.960	.055	.881
<i>A. a. b</i>	-.266	.458	0.000	1.000	-.020	.957	.553	.097	.600	.067	-.042	.907	.030	.934	-.188	.602	.104	.776	.067	.855	-.030	.934
<i>C. gracilis</i>	-.269	.452	.152	.675	.092	.800	.425	.221	.448	.194	.031	.933	.153	.672	-.074	.839	.105	.773	-.018	.960	.055	.880
<i>C. rectus</i>	.038	.917	.300	.399	-.488	.152	.267	.455	.394	.260	.224	.533	-.006	.987	-.328	.354	.146	.687	.224	.533	.127	.726
<i>C. showae</i>	.342	.334	.341	.334	.163	.653	.164	.650	.382	.276	.030	.934	-.018	.960	-.553	.097	.116	.750	.236	.511	.139	.701
<i>C. gingivalis</i>	.494	.147	.205	.570	-.293	.411	-.578	.080	-.479	.162	.139	.701	-.091	.803	.146	.688	-.073	.841	-.018	.960	.055	.881
<i>C. ochracea</i>	.570	.086	.294	.410	-.039	.915	-.128	.725	.115	.751	.079	.829	-.139	.701	-.043	.907	-.067	.854	-.018	.960	.030	.934
<i>C. sputigena</i>	.494	.147	.150	.679	.911**	.000	-.444	.199	-.442	.200	-.745*	.013	-.600	.067	.170	.638	-.634*	.049	-.479	.162	-.600	.067
<i>C. matruchotii</i>	.114	.754	.068	.851	.007	.986	.122	.738	.091	.803	-.127	.726	-.224	.533	-.280	.434	-.098	.789	.103	.777	-.067	.855
<i>E. corodens</i>	-.229	.525	.038	.918	.095	.795	.183	.613	.170	.638	-.091	.802	-.024	.947	.195	.589	-.095	.794	-.213	.555	-.152	.675
<i>E. nodatum</i>	-.038	.917	.020	.955	.638*	.047	.134	.713	.006	.987	-.370	.293	-.091	.803	-.225	.532	-.128	.724	-.018	.960	-.139	.701
<i>E. saburreum</i>	-.190	.599	-.075	.837	-.137	.706	.778**	.008	.891**	.001	.370	.293	.455	.187	-.340	.336	.500	.141	.382	.276	.455	.187
<i>F. alocis</i>	-.342	.334	-.116	.749	-.658*	.039	.182	.614	.103	.777	.758*	.011	.745*	.013	-.243	.498	.689*	.028	.576	.082	.745*	.013
<i>F. nuc nuc</i>	.114	.754	.328	.355	-.117	.747	.419	.228	.564	.090	-.164	.651	-.321	.365	.049	.894	-.213	.554	-.212	.556	-.236	.511
<i>F. periodonticum</i>	-.266	.458	-.232	.519	-.488	.152	.474	.166	.418	.229	.612	.060	.624	.054	-.067	.854	.573	.083	.430	.214	.624	.054
<i>G. morbillorum</i>	.038	.917	.219	.543	.558	.093	-.064	.861	-.103	.776	-.474	.166	-.340	.336	.101	.782	-.401	.251	-.365	.300	-.413	.235
<i>N. mucosa</i>	-.038	.917	-.027	.940	-.430	.215	.030	.934	.055	.881	.673*	.033	.673*	.033	-.438	.206	.665*	.036	.636*	.048	.733*	.016
<i>P. micra</i>	.038	.917	.457	.184	-.540	.107	.547	.102	.745*	.013	.418	.229	.273	.446	-.158	.663	.323	.362	.200	.580	.345	.328
<i>P. endodontalis</i>	-.342	.334	.048	.896	-.299	.401	.918**	.000	.952**	.000	.333	.347	.382	.276	-.128	.725	.384	.273	.224	.533	.345	.328
<i>P. gingivalis</i>	.114	.754	.328	.355	-.117	.747	.419	.228	.552	.098	-.139	.701	-.297	.405	-.012	.973	-.183	.613	-.164	.651	-.188	.603
<i>P. intermedia</i>	.266	.458	.294	.410	.215	.551	-.049	.894	-.067	.855	.103	.777	.139	.701	-.675*	.032	.183	.613	.430	.214	.285	.425
<i>P. loescheii</i>	.342	.334	.430	.215	-.332	.349	0.000	1.000	.200	.580	.188	.603	-.018	.960	.243	.498	-.037	.920	-.139	.701	.030	.934
<i>P. melaninog.</i>	.038	.917	.184	.610	-.111	.761	.146	.688	.224	.533	-.018	.960	-.127	.726	.243	.498	-.146	.687	-.224	.533	-.152	.676
<i>P. nigrescens</i>	-.342	.334	.178	.624	-.892**	.001	.413	.235	.455	.187	.624	.054	.430	.214	-.128	.725	.463	.177	.333	.347	.455	.187
<i>P. acnes</i>	.577	.081	.221	.539	.237	.509	-.326	.358	-.202	.575	-.092	.800	-.178	.623	.105	.774	-.191	.596	-.141	.697	-.043	.906
<i>S. noxia</i>	.392	.263	.560	.092	-.178	.623	-.094	.796	.100	.783	.181	.616	.031	.932	.009	.979	.013	.972	-.038	.918	.125	.731
<i>S. anginosus</i>	.038	.917	-.123	.735	-.189	.601	-.365	.300	-.430	.214	-.212	.556	-.455	.187	.316	.374	-.390	.265	-.297	.405	-.370	.293
<i>S. constellatus</i>	-.038	.917	-.007	.985	-.384	.273	-.389	.266	-.539	.108	.152	.676	-.006	.987	.152	.675	-.049	.894	.030	.934	.006	.987
<i>S. gordonii</i>	.266	.458	-.178	.624	.085	.816	-.152	.675	-.127	.726	.164	.651	.176	.627	-.280	.434	.220	.542	.321	.365	.297	.405
<i>S. intermedius</i>	.646*	.044	.184	.610	.391	.264	-.243	.498	-.152	.676	-.248	.489	-.321	.365	-.122	.738	-.256	.475	-.055	.881	-.127	.726
<i>S. mitis</i>	.114	.754	-.205	.570	.013	.972	-.128	.725	-.212	.556	.236	.511	.164	.651	-.426	.220	.213	.554	.418	.229	.321	.365
<i>S. oralis</i>	.494	.147	.143	.693	-.182	.614	-.559	.093	-.394	.260	.236	.511	-.006	.987	-.122	.738	.049	.894	.139	.701	.164	.651
<i>S. sanguinis</i>	-.418	.230	-.048	.896	-.885**	.001	.164	.650	.164	.651	.636*	.048	.418	.229	-.128	.725	.457	.184	.358	.310	.430	.214
<i>T. forsythia</i>	-.266	.458	-.232	.519	-.488	.152	.395	.258	.491	.150	.539	.108	.442	.200	-.201	.578	.506	.136	.370	.293	.491	.150
<i>T. denticola</i>	-.190	.599	-.116	.749	.228	.527	.523	.121	.552	.098	.067	.855	.224	.533	-.529	.116	.305	.392	.333	.347	.261	.467
<i>V. parvula</i>	.038	.917	.355	.314	-.710*	.022	.261	.466	.455	.187	.588	.074	.418	.229	-.146	.688	.451	.191	.309	.385	.479	.162

HbA1c: Hemoglobina glicosilada, Lipoproteína-Alta-Densidad (por sus siglas en inglés), **LDL:** Lipoproteínas de baja densidad (Siglas en inglés), **IA:** índice aterogénico, **C.C:** coeficiente de correlación, **RHO:** prueba estadística RHO de Spearman. Intervalo de confianza del 95% con valores de $p < 0.05$ (verde), $p < 0.01$ (naranja) y $p < 0.001$ (rojo), representados en las columnas de "RHO".

Tabla 7b. Comparación de los parámetros metabólicos con la proporción bacteriana individual en el tiempo 3.

Proporción bacteriana	COVID		TIEMPO DX. COVID		HIPOGLUCEMIANTES		GLUCOSA RAPIDA		HbA1		TRIGLICERIDOS		COLESTEROL		HDL		LDL		IA: LDL/HDL		NO HDL	
	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO
<i>A. georgiae</i>	-.497	.143	-.485	.155	-.020	.966	.328	.354	.115	.751	.539	.108	-.055	.881	-.080	.826	-.139	.701	.067	.855	-.103	.777
<i>A. israelii</i>	-.569	.086	-.562	.091	-.438	.325	.614	.059	.636	.048	.867**	.001	.236	.511	-.203	.574	.055	.881	.115	.751	.176	.627
<i>A. naeslundii</i>	0.000	1.000	.175	.630	-.219	.637	-.292	.413	-.127	.726	-.406	.244	.467	.174	.345	.329	.491	.150	.224	.533	.285	.425
<i>A. odontolyticus</i>	.107	.769	.039	.915	.603	.152	.204	.571	.492	.148	.638	.047	.043	.907	-.015	.966	-.128	.725	-.055	.881	.097	.789
<i>A. viscosus</i>	-.213	.554	-.459	.182	-.319	.486	.188	.602	-.006	.987	.152	.676	-.382	.276	-.234	.515	-.236	.511	-.127	.726	-.370	.293
<i>A. ab</i>	.355	.314	.071	.845	.538	.213	.024	.947	.127	.726	-.200	.580	-.018	.960	-.086	.813	.067	.855	.018	.960	.115	.751
<i>C. gracilis</i>	-.497	.143	-.304	.393	-.259	.575	.085	.815	.030	.934	.455	.187	.345	.328	-.012	.973	.297	.405	.418	.229	.333	.347
<i>C. rectus</i>	.355	.314	.162	.656	.219	.637	-.079	.828	.030	.934	-.467	.174	-.030	.934	.074	.839	.055	.881	-.067	.855	.055	.881
<i>C. showae</i>	-.213	.554	.123	.735	-.359	.430	-.085	.815	-.248	.489	.152	.676	.236	.511	-.086	.813	.164	.651	.309	.385	.248	.489
<i>C. gingivalis</i>	-.497	.143	.006	.986	-.478	.278	-.158	.663	-.503	.138	-.067	.855	.576	.082	-.055	.879	.539	.108	.612	.060	.539	.108
<i>C. ochracea</i>	-.183	.612	.007	.985	-.124	.791	.056	.877	.238	.509	-.156	.666	.188	.604	.425	.220	-.013	.973	-.038	.918	.056	.877
<i>C. sputigena</i>	-.463	.177	-.415	.233	-.161	.731	.360	.307	.061	.868	.274	.444	-.116	.751	-.090	.806	-.207	.567	-.006	.987	-.097	.789
<i>C. matruchotii</i>	-.142	.695	-.071	.845	-.040	.932	.079	.828	.030	.934	.030	.934	.624	.054	-.209	.562	.648*	.043	.552	.098	.600	.067
<i>E. corrodens</i>	.426	.219	.175	.630	.498	.255	.116	.751	.503	.138	.103	.777	-.455	.187	.215	.550	-.564	.090	-.636*	.048	-.418	.229
<i>E. nodatum</i>	-.784**	.007	-.376	.284	-.458	.301	.067	.854	-.049	.894	.584	.077	.717*	.020	-.127	.728	.657*	.039	.693*	.026	.663*	.037
<i>E. saburreum</i>	.782**	-.008	.808**	.005	.697	.082	-.620	.056	-.139	.701	-.588	.074	-.103	.777	.511	.131	-.103	.777	-.358	.310	-.115	.751
<i>F. alocis</i>	-.355	.314	-.045	.901	-.060	.899	-.067	.854	-.345	.328	.164	.651	.418	.229	-.117	.748	.382	.276	.539	.108	.418	.229
<i>F. nucnuc</i>	.071	.845	-.058	.873	.458	.301	.073	.841	-.176	.627	.091	.803	-.442	.200	-.320	.367	-.382	.276	-.152	.676	-.236	.511
<i>F. periodonticum</i>	-.426	.219	-.058	.873	-.458	.301	-.109	.763	-.467	.174	.055	.881	.079	.829	-.049	.893	.055	.881	.248	.489	.042	.907
<i>G. morbillorum</i>	.107	.769	-.337	.341	.623	.135	.488	.153	.517	.126	.438	.206	-.505	.137	-.219	.543	-.541	.106	-.395	.258	-.395	.258
<i>N. mucosa</i>	-.284	.426	.149	.682	-.558	.193	-.267	.455	-.539	.108	-.394	.260	.297	.405	.142	.696	.285	.425	.261	.467	.176	.627
<i>P. micra</i>	.426	.219	.084	.817	.598	.156	.018	.960	-.006	.987	-.200	.580	-.782**	.008	-.018	.960	-.721*	.019	-.673*	.033	-.733*	.016
<i>P. endodontalis</i>	-.284	.426	.084	.817	0.000	1.000	-.255	.476	-.418	.229	.333	.347	.152	.676	-.098	.787	.127	.726	.297	.405	.164	.651
<i>P. gingivalis</i>	-.142	.695	-.110	.762	.538	.213	.006	.987	.006	.987	.285	.425	.236	.511	-.025	.946	.212	.556	.224	.533	.188	.603
<i>P. intermedia</i>	.284	.426	-.110	.762	.020	.966	.116	.751	.273	.446	-.285	.425	-.406	.244	.135	.709	-.321	.365	-.406	.244	-.370	.293
<i>P. loescheii</i>	.213	.554	.045	.901	-.299	.515	-.152	.675	-.139	.701	-.661*	.038	-.479	.162	.351	.320	-.382	.276	-.503	.138	-.564	.090
<i>P. melanogenica</i>	-.142	.695	-.356	.313	-.418	.350	.274	.444	-.176	.627	-.164	.651	-.636*	.048	-.271	.449	-.539	.108	-.321	.365	-.527	.117
<i>P. nigrescens</i>	.355	.314	.330	.352	.458	.301	-.036	.920	.624	.054	.442	.200	.091	.803	.339	.339	-.103	.777	-.236	.511	.067	.855
<i>P. acnes</i>	.355	.314	-.032	.929	0.000	1.000	.237	.510	.176	.627	-.018	.960	-.345	.328	-.431	.214	-.236	.511	-.188	.603	-.212	.556
<i>S. noxia</i>	.426	.219	.213	.554	.139	.766	.207	.567	.467	.174	-.055	.881	-.430	.214	.197	.586	-.576	.082	-.588	.074	-.382	.276
<i>S. anginosus</i>	-.284	.426	-.394	.259	-.339	.457	.219	.544	.042	.907	.188	.603	-.115	.751	-.092	.800	-.079	.829	.006	.987	-.212	.556
<i>S. constellatus</i>	-.071	.845	-.252	.482	-.498	.255	.316	.374	-.018	.960	.006	.987	.079	.829	-.603	.065	.212	.556	.370	.293	.261	.467
<i>S. gordonii</i>	-.284	.426	-.019	.958	-.279	.545	.012	.973	-.127	.726	.248	.489	.491	.150	-.135	.709	.430	.214	.515	.128	.455	.187
<i>S. intermedius</i>	-.569	.086	-.252	.482	-.538	.213	.182	.614	.079	.829	.576	.082	.115	.751	.080	.826	-.079	.829	.042	.907	-.030	.934
<i>S. mitis</i>	-.178	.622	-.013	.972	-.312	.496	-.238	.508	-.541	.106	-.541	.106	-.322	.364	.315	.376	-.280	.434	-.255	.476	-.450	.192
<i>S. oralis</i>	-.356	.312	-.246	.493	-.040	.932	.317	.372	.322	.364	.590	.073	.340	.336	-.065	.859	.176	.626	.243	.498	.243	.498
<i>S. sanguinis</i>	-.426	.219	-.459	.182	-.020	.966	.377	.283	.103	.777	.297	.405	-.018	.960	-.117	.748	-.079	.829	.115	.751	-.006	.987
<i>T. forsythia</i>	-.355	.314	-.317	.372	.179	.701	.164	.650	.091	.803	.624	.054	.261	.467	-.222	.538	.236	.511	.394	.260	.285	.425
<i>T. denticola</i>	-.640*	.046	-.511	.131	-.259	.575	.468	.172	.261	.467	.891**	.001	.358	.310	-.437	.207	.248	.489	.467	.174	.394	.260
<i>V. parvula</i>	-.426	.219	-.097	.790	-.896**	.006	-.170	.638	-.176	.627	-.103	.777	.455	.187	.228	.527	.455	.187	.309	.385	.273	.446

HbA1c: Hemoglobina glicosilada, Lipoproteína-Alta-Densidad (por sus siglas en inglés), **LDL:** Lipoproteínas de baja densidad (Siglas en inglés), **IA:** índice aterogénico, **C.C:** coeficiente de correlación, **RHO:** prueba estadística RHO de Spearman. Intervalo de confianza del 95% con valores de $p < 0.05$ (verde), $p < 0.01$ (naranja) y $p < 0.001$ (rojo), representados en las columnas de "RHO".

Tabla 8a. Comparación del estado nutricional con la proporción bacteriana individual en T0.

Proporción bacteriana	IMC		OBESIDAD		Consumo carbohidratos		Consumo de proteínas		Consumo de grasas		Consumo energético		VFA		LBM	
	C.C.	RHO	C.C.	RHO	CC	RHO	CC	RHO	CC	RHO	CC	RHO	CC	RHO	CC	RHO
<i>A. georgiae</i>	-.794**	.006	-.822**	.003	.213	.555	-.532	.113	-.103	.777	.152	.676	-.442	.200	-.236	.511
<i>A. israelii</i>	.067	.855	.099	.786	-.024	.947	.182	.615	-.091	.803	.273	.446	.200	.580	-.188	.603
<i>A. naeslundii</i>	-.333	.347	-.211	.559	.225	.532	-.078	.831	-.248	.489	.309	.385	-.042	.907	-.115	.751
<i>A. odontolyticus</i>	.055	.881	-.039	.914	.176	.626	-.052	.887	-.297	.405	.685*	.029	.552	.098	.479	.162
<i>A. viscosus</i>	-.370	.293	-.296	.406	-.243	.498	.175	.628	.139	.701	.152	.676	-.079	.829	-.212	.556
<i>A. ab</i>	.042	.907	.020	.957	-.505	.137	.195	.590	.442	.200	-.261	.467	-.321	.365	-.285	.425
<i>C. gracilis</i>	-.313	.379	-.260	.469	.338	.339	.099	.787	-.374	.287	.337	.340	-.129	.723	-.067	.853
<i>C. rectus</i>	-.091	.803	-.204	.572	-.614	.059	-.039	.915	.527	.117	-.103	.777	-.152	.676	-.285	.425
<i>C.showae</i>	.261	.467	.112	.758	-.444	.199	.065	.859	.297	.405	.297	.405	.188	.603	.055	.881
<i>C. gingivalis</i>	-.030	.934	-.026	.942	-.146	.688	-.247	.492	.188	.603	-.152	.676	.067	.855	-.115	.751
<i>C. ochracea</i>	.430	.214	.355	.314	.055	.881	-.208	.565	-.042	.907	.055	.881	.442	.200	-.067	.855
<i>C. sputigena</i>	.382	.276	.316	.374	.292	.413	-.272	.446	-.212	.556	.333	.347	.394	.260	.709*	.022
<i>C. matruchotii</i>	.188	.603	.112	.758	-.389	.266	.272	.446	.224	.533	.358	.310	.358	.310	.479	.162
<i>E. corrodens</i>	-.219	.544	-.205	.571	.488	.153	-.211	.558	-.389	.266	.109	.763	-.134	.713	-.079	.828
<i>E. nodatum</i>	.164	.651	.197	.585	.164	.650	.324	.360	-.261	.467	.394	.260	.273	.446	.612	.060
<i>E. saburreum</i>	.333	.347	.441	.202	-.219	.544	.655*	.040	.042	.907	-.139	.701	.115	.751	-.370	.293
<i>F. alocis</i>	-.309	.385	-.158	.663	.091	.802	.402	.249	-.188	.603	-.164	.651	-.115	.751	-.418	.229
<i>F. nucnuc</i>	-.079	.829	-.072	.843	-.267	.455	.130	.721	.164	.651	.297	.405	.067	.855	.030	.934
<i>F. periodonticum</i>	.152	.676	.395	.259	.231	.521	.701*	.024	-.358	.310	-.200	.580	.273	.446	-.297	.405
<i>G. morbillorum</i>	-.170	.638	-.211	.558	.524	.120	-.254	.479	-.468	.172	.559	.093	.109	.763	.492	.148
<i>N. mucosa</i>	.030	.934	.092	.800	-.176	.626	.305	.392	.079	.829	-.297	.405	-.030	.934	-.418	.229
<i>P. micra</i>	-.261	.467	-.125	.731	-.195	.590	.318	.371	.055	.881	.006	.987	-.103	.777	-.515	.128
<i>P. endodontalis</i>	.018	.960	.224	.534	.103	.776	.694*	.026	-.273	.446	.042	.907	.127	.726	-.273	.446
<i>P. gingivalis</i>	-.115	.751	-.105	.772	-.274	.444	.214	.553	.127	.726	.442	.200	.127	.726	.127	.726
<i>P. intermedia</i>	.370	.293	.257	.474	.128	.725	.084	.817	-.236	.511	.333	.347	.576	.082	.467	.174
<i>P. loescheii</i>	-.018	.960	.059	.871	.304	.393	-.266	.458	-.212	.556	-.200	.580	.079	.829	-.430	.214
<i>P. melanogenica</i>	-.006	.987	0.000	1.000	.426	.220	-.272	.446	-.321	.365	-.006	.987	.091	.803	-.152	.676
<i>P. nigrescens</i>	-.564	.090	-.487	.154	-.188	.602	.143	.694	.115	.751	-.152	.676	-.382	.276	-.624	.054
<i>P. acnes</i>	.276	.440	.313	.378	.363	.302	-.013	.971	-.387	.270	.411	.238	.583	.077	.337	.340
<i>S. noxia</i>	-.250	.486	-.193	.592	.317	.373	-.167	.644	-.325	.359	.300	.399	.125	.731	-.150	.679
<i>S. anginosus</i>	-.212	.556	-.336	.343	-.085	.815	-.337	.340	.139	.701	.273	.446	.030	.934	.321	.365
<i>S. constellatus</i>	-.103	.777	-.145	.690	.347	.327	-.422	.225	-.188	.603	-.285	.425	.055	.881	.006	.987
<i>S. gordonii</i>	.527	.117	.520	.124	-.267	.455	.318	.371	.164	.651	-.091	.803	.382	.276	.127	.726
<i>S. intermedius</i>	.648*	.043	.605	.064	.036	.920	.104	.775	-.115	.751	.333	.347	.782**	.008	.576	.082
<i>S. mitis</i>	.588	.074	.447	.195	.274	.444	.084	.817	-.333	.347	.261	.467	.770**	.009	.479	.162
<i>S. oralis</i>	.212	.556	.039	.914	-.024	.947	-.493	.148	.103	.777	-.055	.881	.200	.580	-.127	.726
<i>S. sanguinis</i>	-.527	.117	-.579	.079	-.188	.602	-.149	.681	.200	.580	-.236	.511	-.467	.174	-.624	.054
<i>T. forsythia</i>	-.091	.803	-.079	.828	-.286	.424	.350	.321	.152	.676	.042	.907	-.115	.751	-.430	.214
<i>T. denticola</i>	.152	.676	.125	.731	-.383	.275	.597	.069	.139	.701	.418	.229	.115	.751	.188	.603
<i>V. parvula</i>	-.345	.328	-.237	.510	-.347	.327	.136	.707	.273	.446	-.321	.365	-.358	.310	-.782**	.008

IMC: Índice de Masa Corporal, **CC:** coeficiente de correlación, **VFA:** grasa visceral. **LBM:** masa libre de grasa, **C.C:** coeficiente de correlación, **RHO:** prueba estadística RHO de Spearman, Intervalo de confianza del 95% con valores de $p < 0.05$ (verde), $p < 0.01$ (naranja) y $p < 0.001$ (rojo), representados en las columnas de "RHO".

Tabla 8b. Comparación del estado nutricional con la proporción bacteriana individual en T3.

Proporción bacteriana	IMC		OBESIDAD		Consumo carbohidratos		Consumo proteínas		Consumo grasas		Consumo energético		VFA		LBM	
	C.C.	RHO	C.C.	RHO	CC	RHO	CC	RHO	CC	RHO	CC	RHO	CC	RHO	CC	RHO
<i>A. georgiae</i>	.055	.881	.288	.420	.354	.316	-.468	.173	-.116	.750	.139	.701	.261	.467	.091	.803
<i>A. israelii</i>	.152	.676	.313	.379	.116	.750	.258	.471	-.354	.316	-.030	.934	.515	.128	.030	.934
<i>A. naeslundii</i>	.285	.425	.119	.744	.116	.750	.031	.933	-.268	.454	-.164	.651	-.382	.276	-.515	.128
<i>A. odontolyticus</i>	.389	.266	.681*	.030	.193	.594	-.194	.590	-.138	.705	.170	.638	.669*	.035	.328	.354
<i>A. viscosus</i>	-.042	.907	-.138	.705	.049	.894	.154	.671	-.073	.841	-.503	.138	.200	.580	.103	.777
<i>A. ab</i>	-.200	.580	-.088	.810	-.122	.737	-.455	.186	.244	.497	-.091	.803	-.406	.244	-.248	.489
<i>C. gracilis</i>	.358	.310	.344	.331	.134	.712	.117	.748	-.213	.554	.115	.751	.358	.310	-.139	.701
<i>C. rectus</i>	-.394	.260	-.388	.268	-.415	.233	-.142	.696	.396	.257	-.115	.751	-.636*	.048	-.491	.150
<i>C. showae</i>	.345	.328	.181	.616	.024	.947	.234	.515	-.030	.933	.285	.425	.358	.310	.224	.533
<i>C. gingivalis</i>	.030	.934	-.125	.731	.213	.554	-.006	.987	-.165	.649	.612	.060	-.248	.489	-.030	.934
<i>C. ochracea</i>	.100	.783	.268	.455	-.189	.602	-.060	.869	.148	.684	.169	.641	.031	.932	-.481	.159
<i>C. sputigena</i>	-.486	.154	-.301	.398	-.171	.636	-.194	.590	.300	.400	.298	.403	-.164	.650	-.164	.650
<i>C. matruchotii</i>	.358	.310	.250	.486	.341	.334	-.265	.460	-.372	.290	-.042	.907	-.200	.580	-.176	.627
<i>E. corrodens</i>	-.297	.405	-.044	.904	-.421	.226	.222	.538	.305	.392	-.079	.829	.188	.603	.042	.907
<i>E. nodatum</i>	.340	.336	.267	.457	.453	.189	.398	.254	-.694*	.026	.413	.235	.347	.327	.097	.789
<i>E. saburreum</i>	.018	.960	.069	.850	-.098	.789	.025	.946	.104	.776	.176	.627	-.164	.651	.067	.855
<i>F. alocis</i>	.309	.385	.306	.389	.457	.184	-.480	.160	-.189	.601	.467	.174	.042	.907	.139	.701
<i>F. nucnuc</i>	-.491	.150	-.363	.303	-.043	.907	-.166	.646	.287	.422	.333	.347	.030	.934	.515	.128
<i>F. periodonticum</i>	.115	.751	-.056	.877	.091	.802	.172	.634	-.012	.973	.309	.385	.188	.603	.200	.580
<i>G. morbillorum</i>	-.274	.444	.069	.850	-.067	.853	-.426	.220	.251	.485	-.195	.590	.201	.578	.146	.688
<i>N. mucosa</i>	-.067	.855	-.300	.399	.012	.973	.160	.659	-.018	.960	.321	.365	-.370	.293	-.139	.701
<i>P. micra</i>	-.455	.187	-.275	.442	-.037	.920	-.314	.377	.305	.392	-.139	.701	-.067	.855	.394	.260
<i>P. endodontalis</i>	.418	.229	.350	.321	.549	.100	.154	.671	-.445	.197	.515	.128	.636*	.048	.758*	.011
<i>P. gingivalis</i>	.321	.365	.513	.130	.701*	.024	-.634*	.049	-.451	.191	.212	.556	.139	.701	.248	.489
<i>P. intermedia</i>	-.442	.200	-.375	.285	-.549	.100	0.000	1.000	.470	.171	-.503	.138	-.406	.244	-.564	.090
<i>P. loescheii</i>	-.564	.090	-.625	.053	-.524	.120	.111	.761	.488	.153	-.382	.276	-.624	.054	-.552	.098
<i>P. melanogenica</i>	-.855**	.002	-.832**	.003	-.421	.226	-.068	.853	.591	.072	-.055	.881	-.406	.244	-.018	.960
<i>P. nigrescens</i>	.564	.090	.744*	.014	-.098	.789	.382	.277	-.171	.637	-.055	.881	.770**	.009	.091	.803
<i>P. acnes</i>	-.018	.960	-.094	.797	-.104	.776	-.068	.853	.146	.687	-.479	.162	.091	.803	.273	.446
<i>S. noxia</i>	-.382	.276	-.188	.604	-.738*	.015	.111	.761	.677*	.032	-.103	.777	-.042	.907	-.261	.467
<i>S. anginosus</i>	.248	.489	.219	.544	.244	.497	-.246	.493	-.140	.699	-.418	.229	.164	.651	-.067	.855
<i>S. constellatus</i>	.006	.987	-.250	.486	-.274	.443	.018	.960	.250	.486	-.358	.310	-.127	.726	-.127	.726
<i>S. gordonii</i>	.576	.082	.481	.159	.384	.273	-.209	.562	-.299	.402	.176	.627	.261	.467	.103	.777
<i>S. intermedius</i>	.224	.533	.325	.359	.299	.402	.178	.622	-.323	.362	.321	.365	.552	.098	.285	.425
<i>S. mitis</i>	-.584	.077	-.593	.071	-.089	.808	-.182	.615	.303	.395	.207	.567	-.608	.062	-.213	.555
<i>S. oralis</i>	.517	.126	.643*	.045	.385	.271	-.272	.448	-.339	.337	.043	.907	.444	.199	.055	.881
<i>S. sanguinis</i>	-.248	.489	-.050	.891	0.000	1.000	-.505	.137	.220	.542	.139	.701	-.164	.651	-.261	.467
<i>T. forsythia</i>	.527	.117	.632	.050	.579	.079	-.339	.339	-.439	.204	.103	.777	.539	.108	.297	.405
<i>T. denticola</i>	.382	.276	.438	.206	.384	.273	.049	.893	-.427	.219	.188	.603	.648*	.043	.345	.328
<i>V. parvula</i>	.224	.533	-.031	.932	.037	.920	.554	.097	-.360	.307	-.067	.855	-.079	.829	-.370	.293

IMC: Índice de Masa Corporal, CC: coeficiente de correlación, VFA: grasa visceral. LBM: masa libre de grasa, C.C: coeficiente de correlación, RHO: prueba estadística RHO de Spearman Intervalo de confianza del 95% con valores de $p < 0.05$ (verde), $p < 0.01$ (naranja) y $p < 0.001$ (rojo), representados en las columnas de "RHO".

Tabla 9a. Comparación de los parámetros periodontales con la proporción bacteriana individual en tiempo 0.

Proporción bacteriana	Tabla 9a Comparación de los parámetros periodontales con la proporción bacteriana en T0																							
	ESTADÍO		GRADO		NI		NI ≥ 5		NI 3 - 4 mm		NI 3 mm		NI 1 - 2		PB		PLA		ENR		SAS		SUP	
	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO
<i>A. georgiae</i>	.181	.617	-.696*	.025	-.261	.467	.153	.672	-.055	.881	-.486	.154	.212	.556	-.491	.150	-.723*	.018	-.333	.347	-.382	.276	.022	.951
<i>A. israelii</i>	.342	.334	.087	.811	.152	.676	.301	.399	-.128	.725	-.176	.626	.152	.676	-.006	.987	0.000	1.000	-.358	.310	.406	.244	-.007	.984
<i>A. naeslundii</i>	.201	.578	0.000	1.000	-.067	.855	.129	.723	-.024	.947	-.377	.283	.212	.556	-.236	.511	-.255	.476	-.515	.128	.236	.511	-.007	.984
<i>A. odontolyticus</i>	.261	.466	-.087	.811	.636*	.048	.411	.238	.523	.121	.401	.250	-.491	.150	.273	.446	-.122	.738	-.139	.701	.527	.117	.216	.548
<i>A. viscosus</i>	.804**	.005	-.087	.811	.382	.276	.632*	.050	-.055	.881	.073	.841	-.248	.489	.333	.347	.280	.434	.491	.150	.139	.701	.350	.321
<i>A. ab</i>	-.040	.912	.609	.062	.115	.751	-.215	.551	-.103	.776	.401	.250	-.212	.556	.321	.365	.602	.066	.612	.060	.406	.244	-.007	.984
<i>C. gracilis</i>	.061	.867	.264	.460	-.153	.672	.118	.745	-.037	.919	-.271	.449	.104	.774	-.411	.238	-.338	.339	-.264	.461	.080	.827	.083	.820
<i>C. rectus</i>	.302	.397	0.000	1.000	.430	.214	.129	.723	.006	.987	.523	.121	-.333	.347	.527	.117	.444	.199	.588	.074	.467	.174	.082	.822
<i>C.showae</i>	.040	.912	.261	.466	.527	.117	.031	.933	.310	.383	.377	.283	-.309	.385	.467	.174	.286	.424	-.091	.803	.842**	.002	.052	.886
<i>C. gingivalis</i>	.161	.657	-.609	.062	.030	.934	.080	.827	-.073	.841	-.128	.725	.176	.627	.139	.701	-.067	.854	-.188	.603	-.115	.751	-.082	.822
<i>C. ochracea</i>	.101	.782	-.261	.466	.030	.934	.080	.827	-.231	.521	-.158	.663	.236	.511	-.176	.627	-.049	.894	-.515	.128	.079	.829	-.455	.187
<i>C. sputigena</i>	-.362	.304	.087	.811	.115	.751	-.215	.551	.505	.137	-.067	.854	-.248	.489	-.091	.803	-.085	.815	-.491	.150	-.018	.960	-.172	.636
<i>C. matruchotii</i>	.402	.249	.174	.631	.879**	.001	.436	.208	.614	.059	.699*	.024	-.818**	.004	.891**	.001	.559	.093	.624	.054	.527	.117	.515	.128
<i>E. corrodens</i>	-.111	.760	0.000	1.000	-.438	.206	-.062	.866	-.232	.519	-.445	.197	.280	.434	-.736*	.015	-.479	.162	-.371	.291	-.377	.283	-.254	.478
<i>E. nodatum</i>	-.201	.578	.522	.122	.345	.328	-.018	.960	.596	.069	.371	.291	-.467	.174	.333	.347	.140	.700	.103	.777	.370	.293	.380	.278
<i>E. saburruum</i>	.141	.698	.696*	.025	.067	.855	.055	.880	-.365	.300	.231	.521	.139	.701	.236	.511	.517	.126	.261	.467	.527	.117	.022	.951
<i>F. alocis</i>	.161	.657	-.174	.631	-.176	.627	.190	.599	-.322	.364	.006	.987	.370	.293	.042	.907	-.219	.544	.127	.726	-.006	.987	.306	.390
<i>F. nucnuc</i>	.623	.054	.261	.466	.503	.138	.472	.168	.134	.713	.164	.650	-.442	.200	.345	.328	.456	.185	.382	.276	.358	.310	.201	.577
<i>F. periodonticum</i>	.302	.397	.174	.631	-.139	.701	.313	.379	-.498	.143	.024	.947	.370	.293	.055	.881	.146	.688	.224	.533	-.055	.881	.172	.636
<i>G. morbillorum</i>	-.131	.718	.044	.905	-.012	.973	.043	.906	.399	.253	-.256	.475	-.182	.614	-.432	.213	-.485	.156	-.474	.166	-.109	.763	.022	.951
<i>N. mucosa</i>	-.121	.740	-.087	.811	-.103	.777	-.117	.748	-.274	.444	.188	.602	.370	.293	.224	.533	-.018	.960	.006	.987	.285	.425	.082	.822
<i>P. micra</i>	.543	.105	.174	.631	.127	.726	.350	.322	-.340	.336	.043	.907	.127	.726	.176	.627	.243	.498	.224	.533	.418	.229	.142	.696
<i>P. endodontalis</i>	.442	.201	.609	.062	.067	.855	.374	.287	-.353	.318	.134	.713	.055	.881	.091	.803	.359	.309	.406	.244	.273	.446	.216	.548
<i>P. gingivalis</i>	.724*	.018	.261	.466	.648*	.043	.607	.063	.274	.444	.207	.567	-.552	.098	.467	.174	.450	.192	.394	.260	.455	.187	.365	.299
<i>P. intermedia</i>	-.281	.431	0.000	1.000	.430	.214	-.031	.933	.462	.179	.626	.053	-.309	.385	.358	.310	-.097	.789	-.115	.751	.515	.128	.127	.727
<i>P. loescheii</i>	.141	.698	-.348	.324	-.430	.214	.018	.960	-.632*	.050	-.438	.206	.588	.074	-.576	.082	-.261	.466	-.430	.214	-.309	.385	-.529	.116
<i>P. melanogenica</i>	.060	.869	-.174	.631	-.358	.310	.043	.906	-.407	.243	-.371	.291	.321	.365	-.661*	.038	-.316	.374	-.321	.365	-.406	.244	-.440	.203
<i>P. nigrescens</i>	.482	.158	-.174	.631	-.030	.934	.325	.359	-.389	.266	.043	.907	.152	.676	.055	.881	-.018	.960	.430	.214	.055	.881	.216	.548
<i>P. acnes</i>	.203	.573	-.264	.460	.141	.697	.317	.373	.135	.709	-.320	.367	.104	.774	-.117	.748	-.246	.493	-.681*	.030	.006	.987	-.053	.885
<i>S. noxia</i>	.270	.451	-.359	.308	-.088	.810	.266	.458	-.141	.697	-.411	.238	.319	.369	-.350	.321	-.464	.177	-.619	.056	.044	.904	-.092	.800
<i>S. anginosus</i>	.442	.201	-.522	.122	.358	.310	.448	.194	.347	.327	-.067	.854	-.442	.200	.127	.726	-.073	.841	.176	.627	-.333	.347	.201	.577
<i>S. constellatus</i>	-.181	.617	-.696*	.025	-.309	.385	-.104	.774	-.201	.578	.024	.947	.188	.603	-.333	.347	-.426	.220	.042	.907	-.673*	.033	-.246	.493
<i>S. gordonii</i>	-.080	.825	.087	.811	.285	.425	-.031	.933	.116	.751	.328	.354	-.055	.881	.527	.117	.353	.318	.030	.934	.358	.310	.082	.822
<i>S. intermedius</i>	.101	.782	0.000	1.000	.527	.117	.215	.551	.389	.266	.274	.444	-.321	.365	.418	.229	.261	.466	-.212	.556	.321	.365	.007	.984
<i>S. mitis</i>	-.121	.740	-.261	.466	.309	.385	.178	.623	.237	.510	.371	.291	-.164	.651	.127	.726	-.188	.602	-.188	.603	.042	.907	-.007	.984
<i>S. oralis</i>	-.141	.698	-.696*	.025	-.103	.777	-.104	.774	-.146	.688	-.213	.555	.333	.347	-.236	.511	-.395	.258	-.648*	.043	-.091	.803	-.440	.203
<i>S. sanguinis</i>	.241	.502	-.435	.209	-.188	.603	.141	.697	-.401	.250	-.061	.868	.236	.511	-.164	.651	-.261	.466	.248	.489	-.176	.627	.022	.951
<i>T. forsythia</i>	.422	.224	.087	.811	.103	.777	.350	.322	-.255	.476	-.116	.751	.139	.701	.115	.751	.103	.776	.067	.855	.261	.467	.186	.606
<i>T. denticola</i>	.181	.617	.696*	.025	.612	.060	.239	.506	.450	.192	.432	.213	-.491	.150	.648*	.043	.444	.199	.273	.446	.855**	.002	.529	.116
<i>V. parvula</i>	.322	.365	-.087	.811	-.127	.726	.080	.827	-.523	.121	-.049	.894	.394	.260	.103	.777	.128	.725	.152	.676	.273	.446	-.007	.984

MT: dientes faltantes (excluyendo terceros molares), NI: Nivel de inserción, PB: Profundidad de bolsa, PLA: Placa, ENR: Enrojecimiento, SAS: sangrado, SUP: Supuración, C.C: coeficiente de correlación, RHO: prueba estadística RHO de Spearman. Intervalo de confianza del 95% con valores de $p < 0.05$ (verde), $p < 0.01$ (naranja) y $p < 0.001$ (rojo), representados en las columnas de "RHO".

Tabla 9b. Comparación del estado periodontal con la proporción bacteriana en tiempo 3

Proporción bacteriana	ESTADÍO		GRADO		NI		NI ≥ 5		NI 3 -4 mm		NI 3 mm		NI 1 -2		PB		PLA		ENR		SAS		SUP	
	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO	C.C	RHO
<i>A. georgiae</i>	-.142	.695	-.104	.774	.600	.067	-.063	.863	.607	.063	.463	.177	-.650*	.042	.564	.090	.550	.099	.480	.160	.673*	.033	.522	.122
<i>A. israelii</i>	0.000	1.000	.522	.122	-.055	.881	-.088	.809	-.067	.853	-.146	.687	-.030	.934	.236	.511	.525	.119	.267	.455	.430	.214	.522	.122
<i>A. naeslundii</i>	-.071	.845	-.035	.924	-.321	.365	-.295	.408	-.325	.359	-.518	.125	.371	.291	-.479	.162	-.338	.340	-.608	.062	-.345	.328	-.406	.244
<i>A. odontolyticus</i>	.214	.553	.314	.376	.620	.056	.459	.182	.560	.092	.443	.199	-.604	.065	.772**	.009	.928**	.000	.774**	.009	.857**	.002	.291	.415
<i>A. viscosus</i>	-.711*	.021	-.313	.378	-.285	.425	-.803**	.005	.080	.827	.104	.776	.134	.713	-.309	.385	-.350	.321	-.225	.532	-.382	.276	.522	.122
<i>A. ab</i>	-.071	.845	.104	.774	.261	.467	.220	.542	.129	.723	.543	.105	-.207	.567	.552	.098	.169	.641	.267	.455	.455	.187	-.290	.416
<i>C. gracilis</i>	-.213	.554	-.104	.774	.018	.960	-.245	.496	.104	.774	.384	.273	-.049	.894	.455	.187	.431	.213	.267	.455	.406	.244	.406	.244
<i>C. rectus</i>	.071	.845	.104	.774	-.127	.726	.182	.615	-.301	.399	.244	.497	.219	.544	.176	.627	-.194	.592	-.146	.688	.091	.803	-.406	.244
<i>C. showae</i>	.213	.554	-.035	.924	-.055	.881	.194	.590	-.067	.853	-.116	.750	.061	.868	-.067	.855	.088	.810	.170	.638	-.115	.751	-.174	.631
<i>C. gingivalis</i>	.284	.426	-.104	.774	-.030	.934	.201	.578	-.215	.551	-.207	.565	.061	.868	.030	.934	-.006	.986	.049	.894	-.042	.907	-.290	.416
<i>C. ochracea</i>	.403	.248	.180	.620	.219	.544	.320	.367	.006	.986	.135	.709	-.100	.783	.350	.321	.439	.205	.063	.863	.569	.086	.060	.870
<i>C. sputigena</i>	.214	.553	.070	.848	.255	.476	.245	.494	.049	.893	.382	.276	-.238	.508	.492	.148	.276	.440	.299	.402	.523	.121	.291	.415
<i>C. matruchotii</i>	-.142	.695	.244	.497	-.018	.960	-.063	.863	-.092	.800	-.226	.531	0.000	1.000	.030	.934	.069	.850	.049	.894	.079	.829	-.522	.122
<i>E. corrodens</i>	.355	.314	.313	.378	.067	.855	.383	.275	-.018	.960	.104	.776	-.006	.987	.164	.651	.225	.532	.079	.828	.248	.489	.290	.416
<i>E. nodatum</i>	-.143	.694	0.000	1.000	-.225	.532	-.333	.346	-.148	.684	-.135	.711	-.137	.705	.225	.532	.370	.293	.159	.662	.152	.675	.524	.120
<i>E. saburreum</i>	.426	.219	-.104	.774	.127	.726	.439	.204	.043	.906	-.128	.724	.012	.973	-.115	.751	-.069	.850	-.182	.614	-.139	.701	-.290	.416
<i>F. alocis</i>	.071	.845	-.174	.631	.515	.128	.220	.542	.411	.238	.274	.443	-.505	.137	.467	.174	.406	.244	.486	.154	.430	.214	-.174	.631
<i>F. nucnuc</i>	.071	.845	-.174	.631	.345	.328	.307	.388	.313	.379	.549	.100	-.377	.283	.467	.174	.150	.679	.523	.121	.224	.533	.290	.416
<i>F. periodonticum</i>	.071	.845	-.313	.378	-.067	.855	-.056	.877	-.018	.960	-.116	.750	.043	.907	-.212	.556	-.131	.718	-.012	.973	-.273	.446	.058	.873
<i>G. morbillorum</i>	-.107	.769	.210	.561	.541	.106	.173	.633	.517	.126	.651*	.041	-.576	.081	.657*	.039	.495	.145	.567	.087	.711*	.021	.407	.243
<i>N. mucosa</i>	.284	.426	-.174	.631	-.297	.405	.038	.918	-.411	.238	-.591	.072	.340	.336	-.576	.082	-.481	.159	-.456	.185	-.552	.098	-.406	.244
<i>P. micra</i>	0.000	1.000	-.174	.631	.358	.310	.113	.756	.411	.238	.122	.737	-.377	.283	-.127	.726	-.194	.592	.030	.934	-.115	.751	.174	.631
<i>P. endodontalis</i>	0.000	1.000	-.383	.275	.236	.511	-.025	.945	.411	.238	-.006	.987	-.310	.383	.067	.855	.275	.442	.371	.291	-.079	.829	.406	.244
<i>P. gingivalis</i>	-.142	.695	-.104	.774	.697*	.025	.013	.973	.706*	.023	.244	.497	-.729*	.017	.491	.150	.544	.104	.462	.179	.564	.090	.174	.631
<i>P. intermedia</i>	-.213	.554	.035	.924	-.236	.511	-.207	.566	-.227	.528	.323	.362	.274	.444	.030	.934	-.269	.453	-.316	.374	.030	.934	.058	.873
<i>P. loescheii</i>	-.071	.845	-.244	.497	-.406	.244	-.295	.408	-.387	.270	-.152	.674	.462	.179	-.576	.082	-.750*	.012	-.784**	.007	-.527	.117	-.058	.873
<i>P. melanogenica</i>	-.071	.845	-.174	.631	-.091	.803	-.044	.904	-.129	.723	.280	.432	.055	.881	-.055	.881	-.431	.213	-.073	.841	-.176	.627	.174	.631
<i>P. nigrescens</i>	.284	.426	.383	.275	.103	.777	.301	.398	.129	.723	.061	.867	-.043	.907	.321	.365	.682*	.030	.274	.444	.455	.187	.290	.416
<i>P. acnes</i>	-.284	.426	-.174	.631	-.103	.777	-.088	.809	.018	.960	-.037	.920	.024	.947	-.248	.489	-.269	.453	.055	.881	-.297	.405	-.290	.416
<i>S. noxia</i>	.569	.086	.453	.189	.042	.907	.652*	.041	-.215	.551	.140	.699	.085	.815	.164	.651	.131	.718	.061	.868	.297	.405	-.174	.631
<i>S. anginosus</i>	-.497	.143	-.174	.631	.079	.829	-.546	.103	.288	.419	.012	.973	-.170	.638	-.200	.580	-.094	.797	-.109	.763	-.067	.855	.174	.631
<i>S. constellatus</i>	-.355	.314	.174	.631	-.370	.293	-.157	.665	-.337	.340	.171	.637	.304	.393	-.030	.934	-.288	.420	.097	.789	-.200	.580	-.522	.122
<i>S. gordonii</i>	0.000	1.000	.035	.924	.224	.533	.075	.836	.202	.575	-.049	.894	-.237	.510	.139	.701	.300	.399	.298	.403	.188	.603	-.290	.416
<i>S. intermedius</i>	.213	.554	.035	.924	.176	.627	.019	.959	.190	.599	-.262	.464	-.219	.544	-.018	.960	.369	.294	.158	.663	.164	.651	.522	.122
<i>S. mitis</i>	.143	.694	-.489	.152	.030	.934	-.082	.822	-.043	.906	-.144	.692	.018	.960	-.389	.266	-.536	.110	-.491	.150	-.353	.318	.058	.873
<i>S. oralis</i>	.036	.922	.279	.434	.401	.250	.091	.802	.357	.311	-.018	.960	-.427	.219	.304	.393	.596	.069	.396	.257	.535	.111	.058	.873
<i>S. sanguinis</i>	0.000	1.000	.035	.924	.455	.187	.138	.704	.288	.419	.573	.083	-.444	.199	.661*	.038	.406	.244	.413	.235	.721*	.019	.174	.631
<i>T. forsythia</i>	-.355	.314	-.104	.774	.503	.138	-.182	.615	.644*	.044	.488	.153	-.590	.073	.636*	.048	.675*	.032	.638*	.047	.612	.060	.406	.244
<i>T. denticola</i>	-.142	.695	.244	.497	.176	.627	-.063	.863	.227	.528	.152	.674	-.292	.413	.467	.174	.632	.050	.620	.056	.479	.162	.406	.244
<i>V. parvula</i>	-.142	.695	-.104	.774	-.685*	.029	-.552	.098	-.571	.085	-.634*	.049	.663*	.037	-.636*	.048	-.413	.236	-.681*	.030	-.576	.082	.058	.873

MT: dientes faltantes (excluyendo terceros molares), NI: Nivel de inserción, PB: Profundidad de bolsa, PLA: Placa, ENR: Enrojecimiento, SAS: sangrado, SUP: Supuración, C.C: coeficiente de correlación, RHO: prueba estadística RHO de Spearman. Intervalo de confianza del 95% con valores de $p < 0.05$ (verde), $p < 0.01$ (naranja) y $p < 0.001$ (rojo), representados en las columnas de "RHO".

XIII. FIGURAS



Figura 1. Periodontitis como enfermedad multifactorial. La periodontitis es una enfermedad multifactorial. Y resulta de la presencia de bacterias patógenas, las respuestas inflamatorias e inmunitarias del huésped y otros factores de riesgo ambientales y sistémicos ⁹.

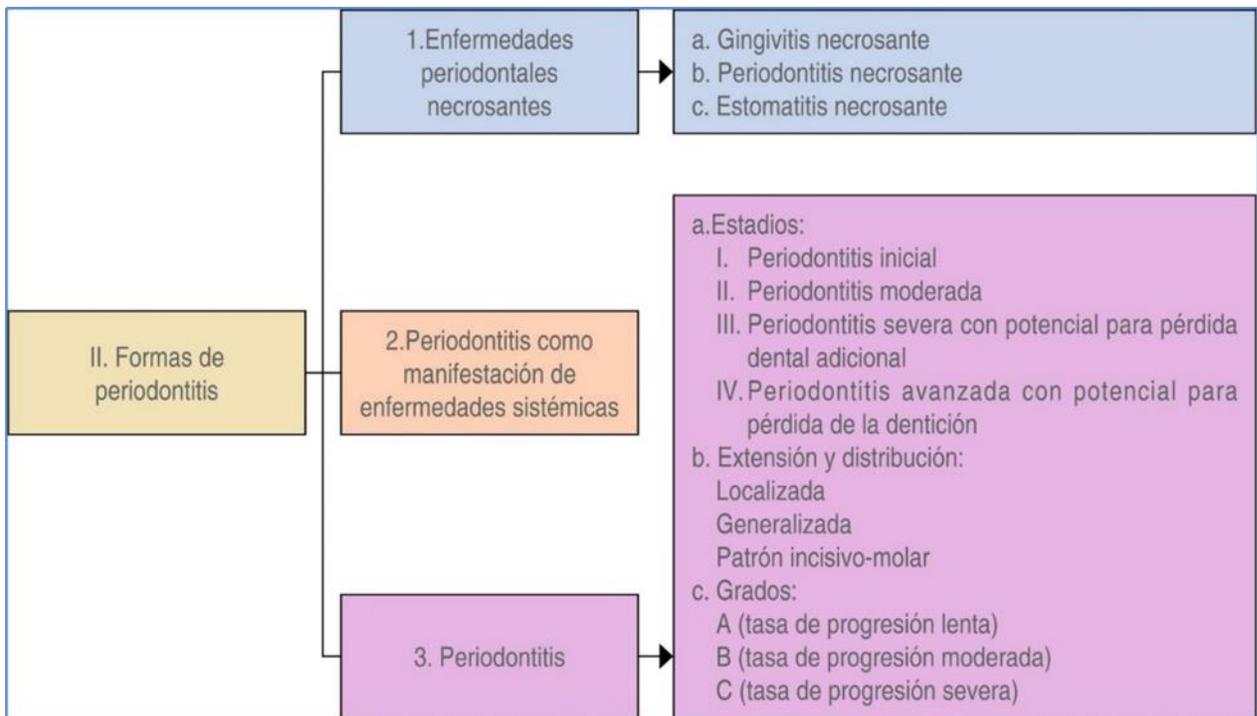


Figura 2. Salud periodontal, enfermedades y condiciones gingivales. La nueva clasificación de la periodontitis dada en 2017 dice que las enfermedades periodontales se dividen en enfermedades necrosantes, como manifestaciones sistémicas y periodontitis¹².

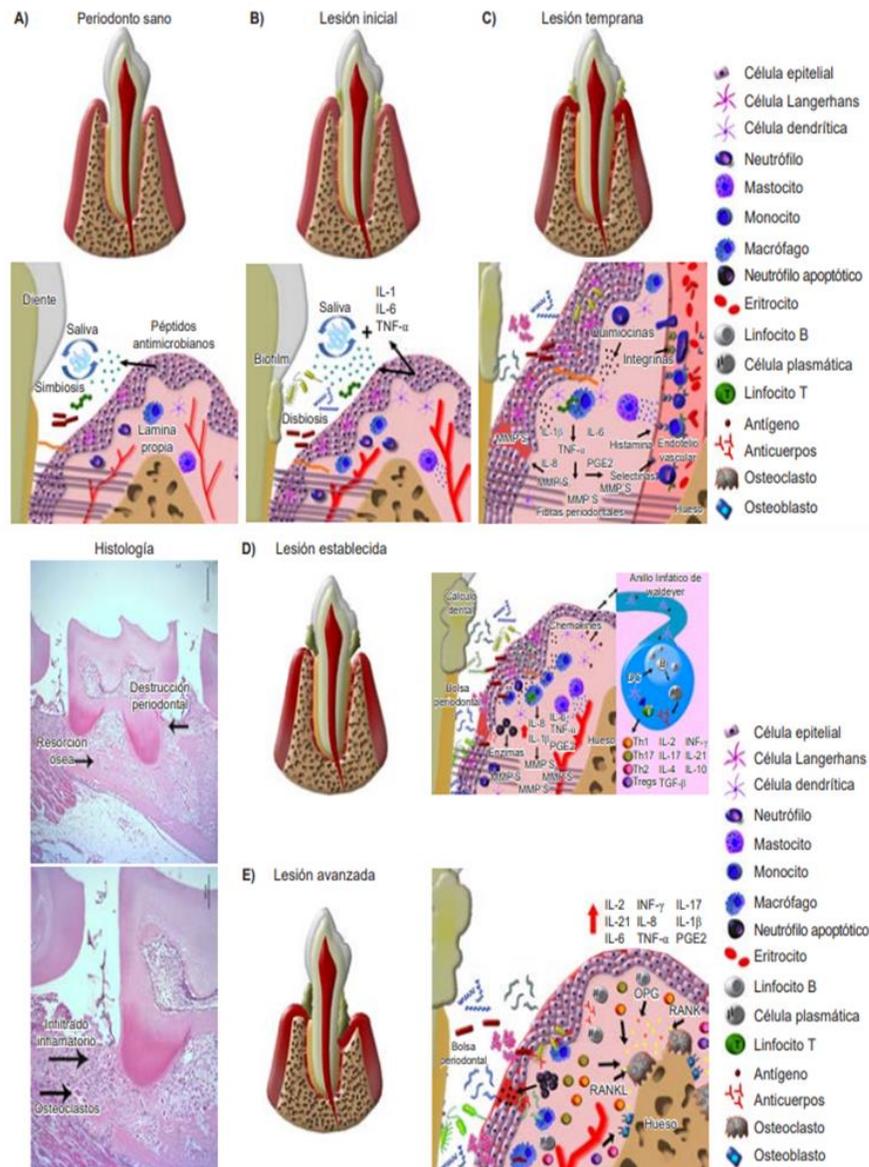


Figura 3. Progresión de la enfermedad periodontal. **A)** Periodonto sano. **B)** Lesión inicial **C)** Lesión temprana **D)** Lesión establecida. **E)** Lesión avanzada¹³.

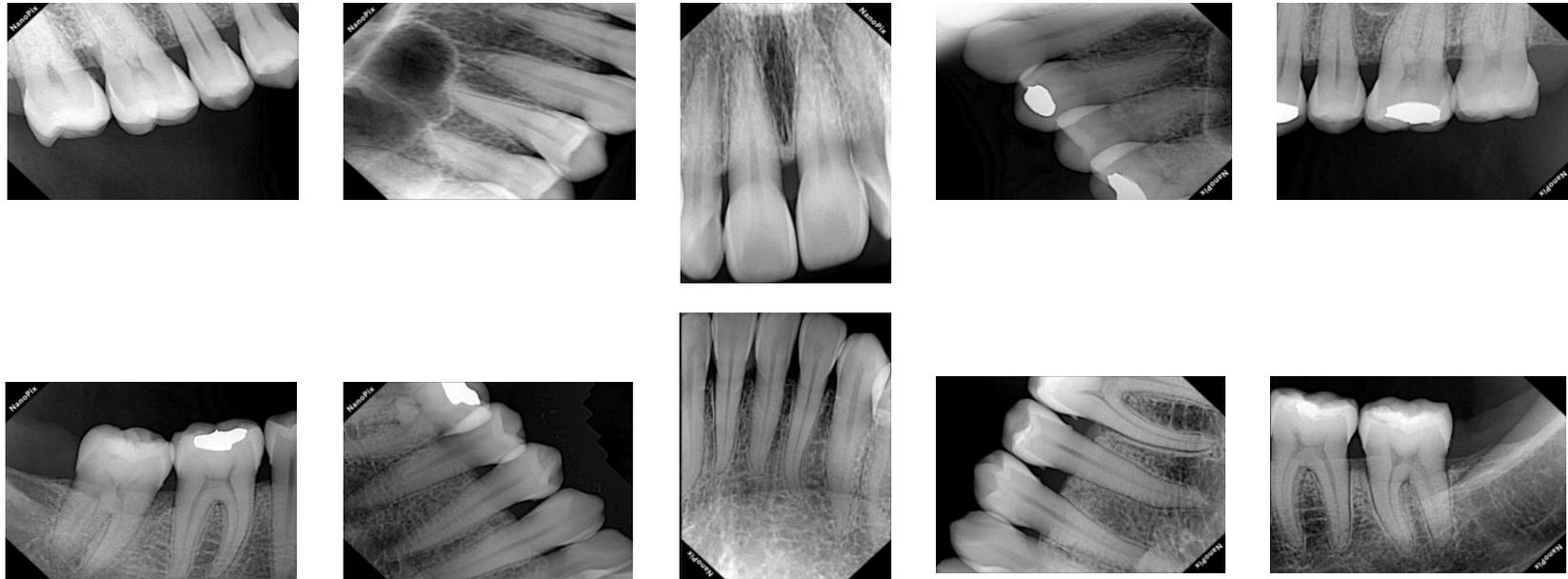


Figura 4: Serie radiográfica a paciente en tiempo 0 a paciente 1 del presente estudio. Es posible observar pérdida de las crestas alveolares y pérdida ósea, además de ligera inflamación del espacio del ligamento periodontal (LP). Radiografías tomadas por C.D ESP. Arely Hernández Jasso, Alejandra Monserrat Flores Centeno y Ricardo Medina Báez pasantes en el área de dental en CAIPaDi del INCMNSZ.

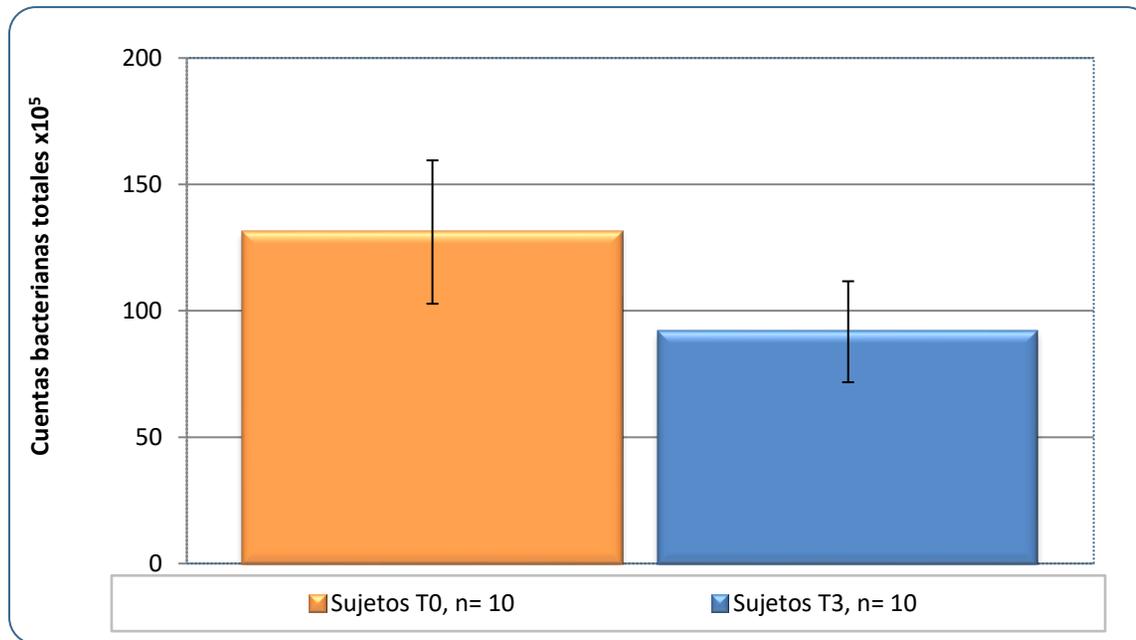


Figura 5. Cuentas totales bacterianas x 10⁵ de las 40 especies individuales en las muestras de placa dentobacteriana subgingival de los sujetos de estudio en tiempo basal (T0) y a los tres meses (T3).

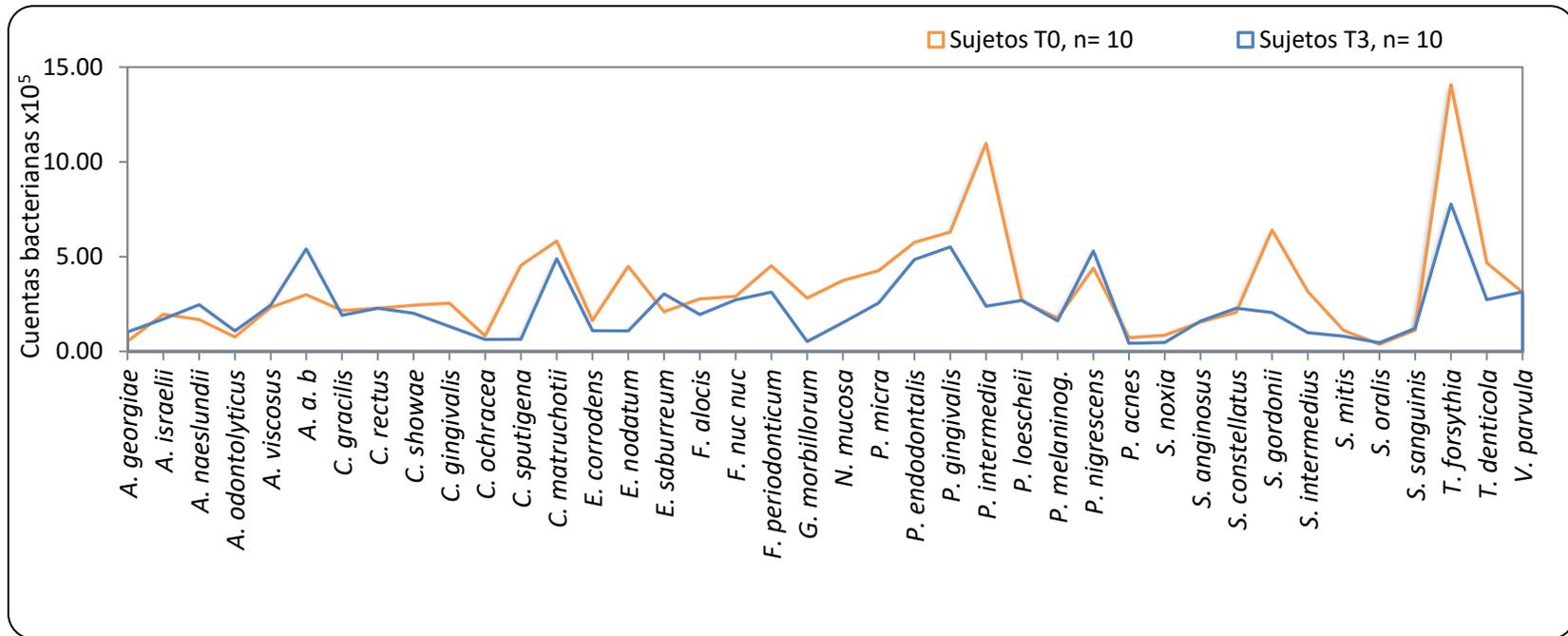


Figura 6. Niveles (cuentas bacterianas x 10⁵) de las 40 especies individuales en las muestras de placa dentobacteriana subgingival de los sujetos de estudio en tiempo basal (T0) y a los tres meses (T3). Los niveles totales fueron calculados determinando la concentración de cada especie en las muestras de placa, promediados entre las muestras de los sujetos de estudio. La significancia de las diferencias entre los tiempos se presentan en la tabla 3.

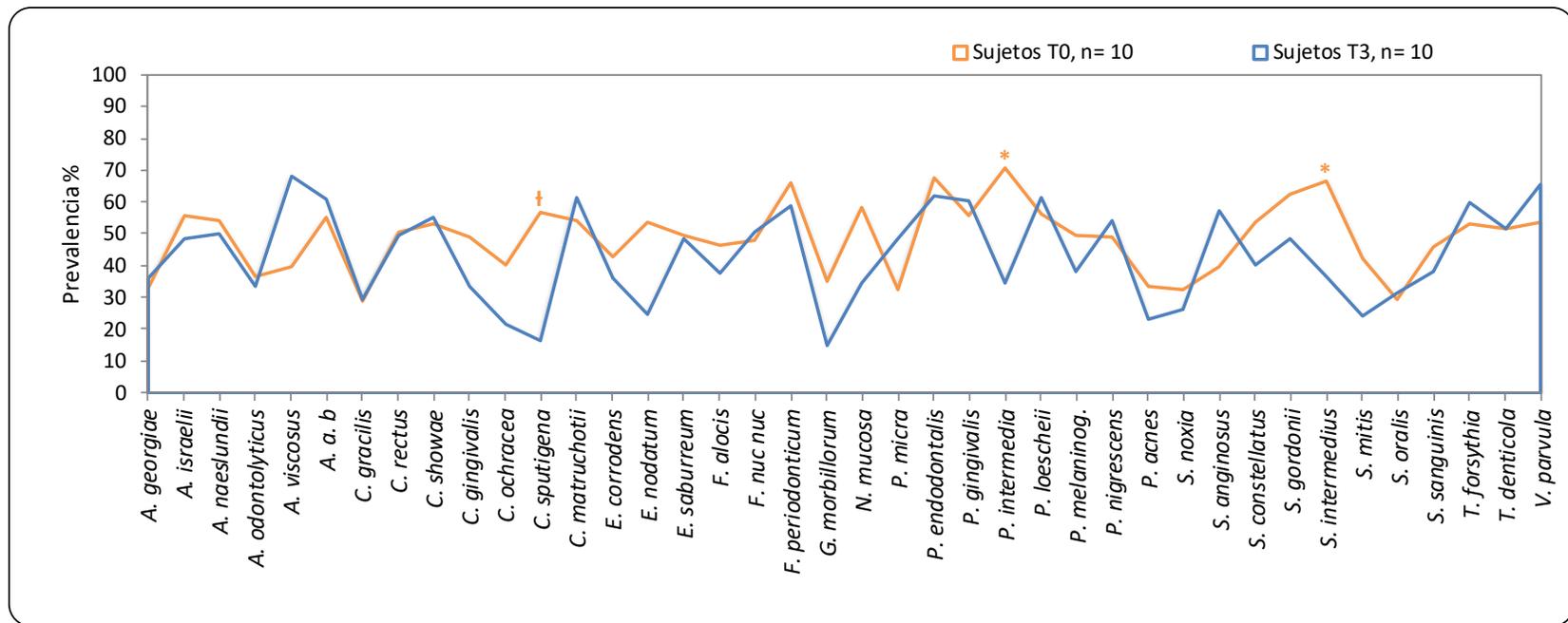


Figura 7. Prevalencia (% sitios colonizados) de las 40 especies individuales en muestras de placa dentobacterina subgingival de los sujetos de estudio en tiempo basal (T0) y a los tres meses (T3) . La prevalencia fue calculada para cada especie en cada muestra de placa).La significancia de las diferencias entre los tiempos se presentan en la tabla 4.

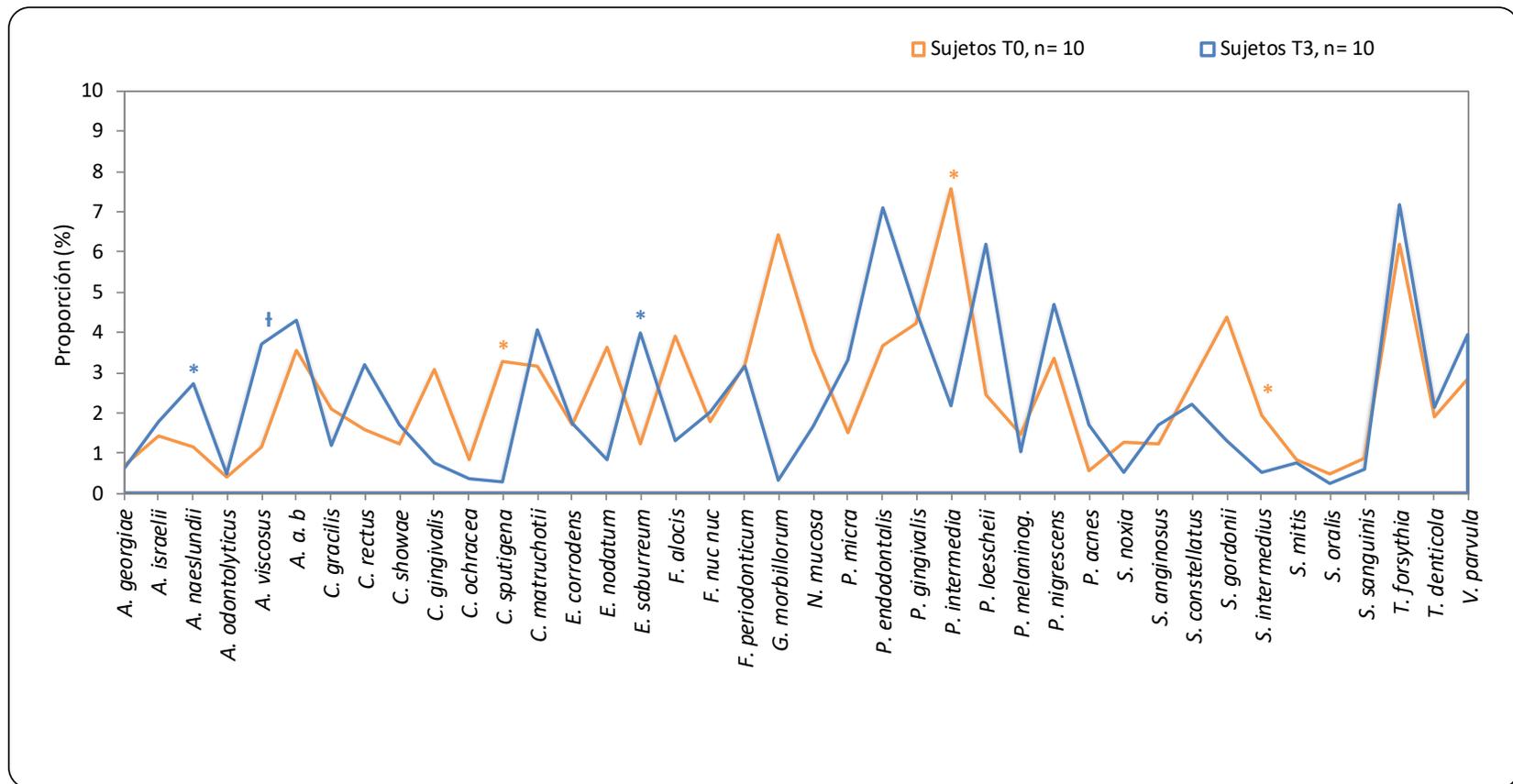
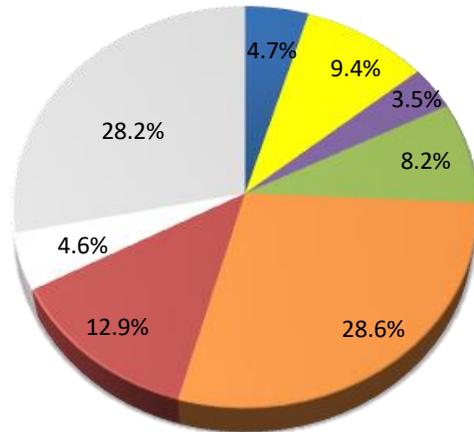


Figura 8. Proporción (% de cuentas bacterianas totales) de las 40 especies individuales en muestras de placa dentobacteriana subgingival de los sujetos de estudio en el tiempo basal (T0) y a los tres meses (T3). Las proporciones totales fueron calculadas determinando los niveles para cada especie en cada muestra de placa, promediados entre las muestras de los sujetos del estudio. La significancia de las diferencias entre los tiempos se presenta en la tabla 5.

Sujetos T0, n=10



Sujetos T3, n=10

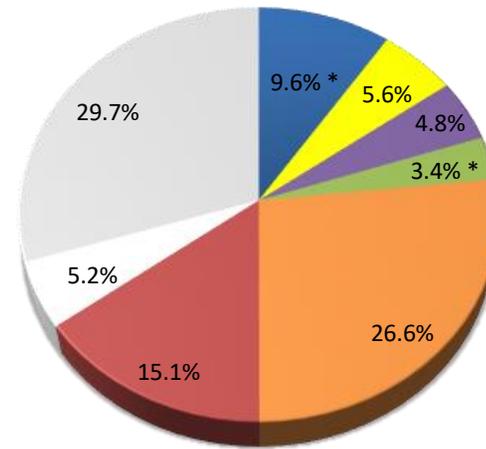


Figura 9. Proporción (% de cuentas bacterianas totales) de los complejos bacterianos en muestras de placa dentobacteriana subgingival de los sujetos de estudio en el tiempo basal (T0) y a los tres meses (T3). Las proporciones totales fueron calculadas determinando los niveles para cada complejo en cada muestra de placa, promediados entre las muestras de los sujetos del estudio.

XIV. ANEXOS

ANEXO 1: APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ETICA DEL INCMNSZ.

 **SALUD**
SECRETARÍA DE SALUD

 INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

CIUDAD DE MÉXICO, A 18 DE NOVIEMBRE DE 2021
NO. OFICIO MCONTROL-1835/2021
REG. CONBIOÉTICA-09-CEI-011-20160627

DRA. SOFIA RIOS VILLAVICENCIO
INVESTIGADORA PRINCIPAL
CENTRO DE ATENCIÓN AL PACIENTE CON DIABETES (CAIPADI)
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
AV. VASCO DE QUIROGA No. 15
COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI
CIUDAD DE MÉXICO, C.P. 14080
PRESENTE

En respuesta a su oficio del pasado 17 de noviembre, en relación al Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

“Descripción de la microbiota subgingival y modificadores endógenos, de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico, previo y durante su control médico”
Ref. 3772

Le informamos que se **ha revisado y aprobado** la **ENMIENDA**, adecuaciones puntuales al título, al protocolo y al consentimiento descritas en la siguiente forma para los documentos:

- Cambio de título al proyecto:**

Título actual: “Descripción de la microbiota subgingival y su modificación según control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico”

Título sugerido: “Descripción de la microbiota subgingival y modificadores endógenos, de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico, previo y durante su control médico”
- Solicitud para la toma de una serie radiográfica periapical completa como auxiliar de diagnóstico periodontal, para poder valorar la pérdida ósea y así poder emitir un diagnóstico basado en la nueva clasificación de las enfermedades periodontales y periimplantarias 2018. Dicho procedimiento se realizaría en CAIPaDi en el área de dental usando un mandil de plomo con cuello así como un radiovisiografo que requiere de menos radiación para protección de los pacientes.

1.

Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan
C.P. 14080 Ciudad de México Tel. 55 54 87 09 00 www.incmnsz.mx



ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL INCMNSZ.

 **SALUD**
SECRETARÍA DE SALUD

 INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:

Descripción de la microbiota subgingival y modificadores endógenos, de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico, previo y durante su control médico

(NOVIEMBRE 2021, VERSIÓN 1)

Investigador principal: Dra. Sofía Ríos Villavicencio
Dirección del investigador: Vasco de Quiroga 15 Sección XVI Belisario Domínguez, Tlalpan 14080 Ciudad de México
Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias 24 horas): 55737378 / emergencias 5513977385 / 5554124791
Investigadores participantes: Dr. Sergio Hernández Jiménez, Dra. Arely Hernández Jasso, Mtro. José Isaac Maldonado Noriega, Dra. Adriana Patricia Rodríguez Hernández, Dra. Laurie Ann Ximénez Fyvie.
Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: 1.0; mayo 19, 2021

INTRODUCCIÓN:

Este documento es una invitación a participar en un estudio de investigación del Instituto. Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento; pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Procedimiento para dar su consentimiento. Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar o no como sujeto de investigación en este proyecto. El investigador le debe explicar ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y **usted tendrá todo el tiempo que requiera para pensar, solo o con quien usted decida consultarlo, antes de decidir si acepta participar.** Cualquiera que sea su decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto.

Con el fin de tomar una decisión verdaderamente informada sobre si acepta participar o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los posibles riesgos y beneficios a su salud al participar. Este documento le dará información detallada acerca del estudio de investigación, la cual podrá comentar con quien usted quiera, por ejemplo, un familiar, su médico tratante, el investigador principal de este estudio o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final, una vez leída y entendida esta información, se le invitará a que forme parte del proyecto y si usted acepta, sin ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki, y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Al final de la explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan
C.P. 14080 Ciudad de México Tel. 55 56 87 09 00 www.incmnsz.mx

 México
2021
Año de la
Independencia

