

**EFECTO ANTIMICROBIANO *in vitro* DEL ACEITE ESENCIAL *Eucalyptus globulus*  
*labill* SOBRE *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter  
actinomycetemcomitans*. REVISIÓN DE LA LITERATURA.**

**SASHA VALENTINA GUTIÉRREZ PINEDA**

**EMILY DANIELA UREÑA CÁCERES**

**UNIVERSIDAD ANTONIO NARIÑO**

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**SAN JOSÉ DE CÚCUTA**

**2020**

**EFFECTO ANTIMICROBIANO *in vitro* DEL ACEITE ESENCIAL *Eucalyptus globulus*  
*labill* SOBRE *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter*  
*actinomycetemcomitans*. REVISIÓN DE LA LITERATURA.**

**SASHA VALENTINA GUTIÉRREZ PINEDA**

**EMILY DANIELA UREÑA CÁCERES**

**Asesor científico**

**Adiel Alberto Vásquez Quijano**

**Lic. Biología y Química- Bacteriólogo**

**Asesor metodológico**

**Blanca Lynne Suárez Gélvez**

**Odontóloga-MSc. Ciencias Básicas Médicas**

**UNIVERSIDAD ANTONIO NARIÑO**

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**SAN JOSÉ DE CÚCUTA**

**2020**

## **Dedicatoria**

Quiero dedicarle este trabajo a quienes con mucho esmero, esfuerzo y sobre todo cariño me incentivaron y apoyaron incondicionalmente para llegar a este momento tan importante de mi formación como profesional.

A mi madre por ser esa persona incondicional que siempre estuvo presente para mí, por ser ese apoyo en los momentos difíciles, dándome las fuerzas que necesitaba para continuar con mis metas y sobre todo por ese amor de madre que nunca tendré con que agradecerse. A mi padre por nunca dudar de mí y siempre estar presente durante este sueño, por ser mi amigo y sobre todo mi confidente, esa persona que estaba dispuesta a escucharme en cualquier momento. A mis hermanos por siempre comprender y llenar de alegría mis días y a mi abuelita por siempre estar ahí presente con una sonrisa para escucharme y aconsejarme. A todas aquellas personas que me apoyaron a lograr esta meta, gracias, esto es por y para ustedes.

**Sasha Valentina Gutiérrez Pineda**

Dedico este trabajo con todo mi amor y cariño a cada una de las personas que estuvieron a mi lado durante este proceso siempre con una voz de aliento para motivarme y ser ese apoyo incondicional.

A mí querida madre por haberme forjado como la persona que soy hoy en día, por siempre estar a mi lado con palabras de aliento, impulsándome a continuar con cada uno de mis sueños, por su comprensión durante los momentos difíciles y por su amor infinito. A mí querido padre por su sacrificio y esfuerzo, por regalarme la dicha de tener una carrera y creer en mis capacidades,

por el cariño y apoyo que siempre me brindó. A mi hermano por ser la motivación de ser una gran profesional y a mi abuela por estar siempre presente con sus gratos consejos y el gran amor que me ha brindado.

**Emily Daniela Ureña Cáceres**

## **Agradecimientos**

En primer lugar quiero darle infinitas gracias a Jehová Dios, por permitirme tener la dicha de un nuevo despertar y por darme las fuerzas necesarias para afrontar cada obstáculo. A mi familia por sus múltiples esfuerzos, por cada una de sus palabras que me motivaron a seguir adelante y por apoyarme en cada decisión.

A nuestro querido profesor y amigo Adiel Alberto Vásquez por siempre brindarnos su apoyo a pesar de los momentos difíciles y siempre estar presente para nosotras. También a nuestra directora de tesis Blanca Lynne Suárez por brindarnos todo ese conocimiento y enseñarnos esa resiliencia que fue totalmente necesaria para cumplir con nuestra meta.

Y por último a mi gran amiga y mejor compañera de tesis que pude haber escogido, sin ella no hubiera podido haber alcanzado esta meta y aprendimos lo que es trabajar en equipo. A todos muchas gracias.

**Sasha Valentina Gutiérrez Pineda**

Mi infinito agradecimiento en primer lugar es a mi señor Dios quién supo guiarme por el buen camino y darme cada día las fuerzas necesarias para seguir adelante, la valentía de encarar las adversidades sin perder nunca las ganas de seguir luchando por mis sueños.

A mis amados padres por su enorme esfuerzo y apoyo en el transcurso de mi carrera, que con cada una de sus palabras me incentivaron para seguir adelante, gracias a ellos por siempre desear y anhelar lo mejor para mí.

A mi pareja por estar presente durante este proceso siempre brindándome su comprensión, cariño, amor y cada una de sus palabras de aliento que no me dejaron decaer.

A mi respetado tutor de tesis y amigo Adiel Alberto Vásquez por siempre brindarnos su grata colaboración, orientación y conocimiento científico a lo largo de este proceso. También a nuestra directora de tesis Blanca Lynne Suárez que con su dirección y conocimiento permitieron el desarrollo de este trabajo.

Y por último mis infinitas gracias a mi querida mejor amiga que este trayecto universitario pudo regalarme, que desde el día uno escogí para poder alcanzar este proyecto, sin ella no hubiera podido haber alcanzado esta meta, gracias por la paciencia, dedicación y entrega a este proyecto.  
A todos muchas gracias

**Emily Daniela Ureña Cáceres**

## Resumen

El uso de la fitoterapia en odontología ha mostrado buenos resultados en el tratamiento de las enfermedades periodontales en especial el aceite esencial de Eucalipto, aparte de ser una buena fuente de antimicrobianos, especialmente contra bacterias Gram negativas, ha mostrado tener un buen efecto como antiinflamatorio.

Objetivo. Determinar con base en una revisión de literatura, el efecto antimicrobiano *in vitro* del aceite esencial de *Eucalyptus globulus labill* sobre *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

Materiales y Métodos. Se realizó una recopilación de artículos en donde se utilizaron diferentes plataformas biomédicas como Pubmed, Science Direct, Google académico, SciELO y Latindex, en dicha búsqueda se identificaron las publicaciones relacionadas al efecto antimicrobiano del aceite esencial de *Eucalyptus globulus labill* sobre periodontopatógenos, obteniendo en total 48 artículos con fechas de publicación entre los años 2000-2020, texto completo y escritos en idioma inglés, portugués y español.

Resultados. Se recopiló información de las distintas concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) del aceite esencial de *Eucalyptus globulus Labill* que según lo reportado por los diferentes autores, para *P. gingivalis* es necesaria una CMI de 0.28mg/ml; *F. nucleatum* es de 1.14mg/ml y *A. actinomycetemcomitans* es de 9,13mg/ml.

Conclusión. Se determinó, mediante revisión de la literatura, que el aceite esencial de *Eucalyptus globulus Labill* posee efecto antimicrobiano sobre *Fusobacterium nucleatum*,

*Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* en donde se evidencio que en este último es necesario un mayor tiempo de exposición al aceite esencial.

**Palabras claves.** *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, herbal medicine, essential oil, Eucalyptus.

## Abstract

The use of herbal medicine in dentistry has shown good results in the treatment of periodontal diseases, especially Eucalyptus essential oil, apart from being a good source of antimicrobials, especially against Gram negative bacteria, it has shown to have a good anti-inflammatory effect.

Objective. To determine, based on a literature review, the *in vitro* antimicrobial effect of *Eucalyptus globulus labill* essential oil on *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

Materials and methods. A compilation of articles was made using different biomedical platforms such as Pubmed, Science Direct, Academic Google, SciELO and Latindex, in this search the publications related to the antimicrobial effect of the essential oil of *Eucalyptus globulus labill* on periodontopathogens were identified, obtaining in total 48 articles with publication dates between 2000-2020, full text and written in English, Portuguese and Spanish.

Results. The information from different minimum inhibitory concentrations (MIC) of the essential oil of *Eucalyptus globulus Labill* were compiled. According to what was reported by the different authors, for *P. gingivalis* a MIC of 0.28mg/ml is necessary; *F. nucleatum* is 1.14mg/ml and *A. actinomycetemcomitans* is 9.13mg/ml.

Conclusion. It was determined, through literature review, that *Eucalyptus globulus Labill* essential oil has an antimicrobial effect on *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*

and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, where it was evidenced that a longer exposure time to the essential oil is necessary in the latter.

**Keywords.** *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, herbal medicine, essential oil, Eucalyptus.

## Tabla de contenido

Introducción	188
El problema	21
Planteamiento del problema	21
Formulación del problema	23
Objetivos	24
Objetivo general	24
Objetivos específicos	24
Marco referencial y teórico	25
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	25
Factores de virulencia del <i>Fusobacterium nucleatum</i> .	27
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	29
Factores de virulencia de <i>Porphyromonas gingivalis</i> .	29
<i>Lipopolisacárido (LPS)</i> .	29
<i>Capsula (CPS)</i> .	31
<i>Fimbrias</i> .	32

<i>Gingipainas.</i>	33
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	34
Factores de virulencia del <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> .	34
Antibióticos utilizados en el tratamiento de la enfermedad periodontal	36
Tetraciclinas.	36
Metronidazol.	37
Amoxicilina.	37
Ciproflaxina.	38
Eritromicina.	38
Azitromicina.	39
Resistencia a los antibióticos.	39
Enjuague bucal	40
Clorhexidina.	40
<i>Efectos colaterales.</i>	42
Fitoterapia	43
Aceites esenciales	44
Eucalipto	46

Efecto de eucalipto sobre periodontopatógenos	50
Diseño Metodológico	53
Tipo de Estudio	53
Población y muestra	53
Criterios de Inclusión y Exclusión	53
Criterios de Inclusión.	53
Criterios de Exclusión.	54
Variables	54
Materiales y métodos	55
Resultados	64
Efecto antimicrobiano <i>in vitro</i> del aceite esencial de <i>Eucalyptus globulus labill</i> sobre <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> y <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	64
Factores de virulencia de <i>Fusobacterium nucleatum</i>	66
Factores de virulencia de <i>Porphyromonas gingivalis</i>	69
Factores de virulencia de <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	75

Actividad fitoterapéutica de los principios activos del aceite esencial <i>Eucalyptus globulus labill</i>	81
Propiedades del cineol extraído del aceite esencial <i>Eucalyptus globulus labill</i>	85
Métodos de extracción del aceite esencial <i>Eucalyptus globulus labill</i>	87
Discusión	89
Conclusiones	92
Recomendaciones	93
Referencias	94

## Lista de figuras

- Figura 1. Estructura esquemática del lipopolisacárido (LPS) de la membrana exterior de *P.gingivalis* 74
- Figura 2. Esquema en el que se ilustra los resultados de la expresión de exotoxinas liberadas de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. 80

## Lista de tablas

Tabla 1 Artículos que cumple con criterios de inclusión	57
Tabla 2 Concentración mínima inhibitoria del aceite esencial de <i>Eucalyptus globulus Labill</i> sobre <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> y <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	66
Tabla 3 Factores de virulencia de <i>Fusobacterium nucleatum</i>	68
Tabla 4 Factores de virulencia de <i>Porphyromonas gingivalis</i>	70
Tabla 5 Componentes de LPS	73
Tabla 6 Factores de virulencia de <i>A. actinomycetemcomitans</i>	76
Tabla 7 Mecanismos de acción LtxA contra varias células inmunes	79
Tabla 8 Composición química del aceite esencial de <i>Eucalyptus globulus labill</i>	82
Tabla 9 Características de los componentes más estudiados del aceite esencial de <i>Eucalyptus globulus labill</i>	84
Tabla 10 Métodos de extracción usados para obtener el aceite esencial de Eucalipto	87

## **Lista de anexos**

Anexo A Compilación de artículos que dan respuesta a los objetivos

104

## Introducción

A nivel microbiano la cavidad oral posee una flora compleja de aproximadamente más de 100 millones de bacterias de 700 especies diferentes, de las cuales solo se ha estudiado alrededor de 50%, (Guerrero, Mojica y Solano, 2018) en donde dichos microorganismos se encuentran sobre todo dentro de la placa o biofilm dental (De Oliveira, 2016). Estas bacterias al prosperar van a estar involucradas en la formación de caries y enfermedad periodontal (Lof, Janus & Krom, 2017).

La enfermedad periodontal, es una de las patologías orales con mayor incidencia y prevalencia a nivel mundial específicamente en Colombia según los resultados del IV Estudio Nacional de Salud Bucal (ENSAB IV), alrededor del 61.8% de la población evidencia periodontitis en sus distintos grados de severidad (leve, moderada y severa), siendo una de las patologías de alta significancia clínica conforme avanza la edad (Ministerio de Salud y Protección Social, 2013-2014). En la población colombiana, los marcadores microbiológicos de la aparición de la enfermedad periodontal revelan que las bacterias anaerobias Gram negativas más relevantes son: *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Pardo, Monsalve, Erira, Espinosa, y Jaramillo, 2017).

*F. nucleatum* es uno de los microorganismos que desempeña un papel fundamental en la formación de placa bacteriana, ya que posee la capacidad de coagregarse con los primeros colonizadores dentales y a su vez, es un puente que enlaza a los colonizadores tempranos con los tardíos (Zerón y Porras, 2016). De esta manera, aumenta la formación de placa, que está estrechamente relacionada con la gingivitis y la periodontitis (De Oliveira, 2016). Donde también participan otros periodontopatógenos como *A. actinomycetemcomitans*, que al formar parte del

biofilm oral contribuyen al inicio y posterior progreso de la enfermedad periodontal, ya que poseen distintos factores como fimbrias y adhesinas, las cuales promueven la colonización de diversos nichos en la cavidad bucal y de esta forma se desarrolla y empeora la periodontitis (Johansson, 2011). También cabe resaltar el papel de *P. gingivalis*, ya que como los anteriores periodontopatógenos, este puede invadir células epiteliales haciendo uso de fimbrias, así como de vesículas de la membrana, lo que le proporciona la capacidad de evadir las defensas del huésped; las fimbrias se comportan como adhesinas y de esta forma posibilitan la adherencia y la coagregación con otros microorganismos (Bostanci & Belibasakis, 2012).

El tratamiento básico de la enfermedad periodontal con el paso del tiempo se ha mantenido igual, el cual lo que realiza es eliminar el biofilm y los cálculos tanto supra como subgingival, pero dichos tratamientos tienen como único objetivo eliminar todo el biofilm que sea posible, aunque no se encarga de atacar ciertos periodontopatógenos los cuales son importantes para la progresión de la enfermedad (Hans, Grover, Deswal & Agarwal, 2016). Por lo cual a lo largo de los años se han utilizado diferentes estrategias para tratar enfermedades periodontales, las cuales reducen la carga microbiana, siendo eficaces en el control de la progresión de la enfermedad periodontal, pero en algunos casos se puede requerir de terapias coadyuvantes (De Oliveira, Pinto M., Pinto A., Di Lenardo & Vasconcelos, 2016). Al ver los efectos secundarios de la clorhexidina (Ragul, Dhanraj, Ashish, 2018), las plantas pueden representar una fuente de moléculas con actividad potencial contra la progresión de la enfermedad periodontal (De Oliveira *et al.*, 2016).

Desde la perspectiva de la fitoterapia, el objetivo del presente trabajo va encaminado a determinar, con una revisión de la literatura, el efecto antimicrobiano del aceite esencial de *Eucalyptus globulus labill* sobre *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y de tal forma proponerlo como coadyuvante a la terapia

básica periodontal tradicional e incorporar la fitoterapia a dicho tratamiento, debido a que los enjuagues tradicionales poseen efectos secundarios a diferencia de los aceites esenciales y, además, el acceso a este último es más fácil para el paciente, ya que su precio es más económico.

## El problema

### Planteamiento del problema

La cavidad oral es un ambiente que posee cientos de diferentes tipos de especies bacterianas, las cuales equivalen a más de 100 millones que se encuentran dentro de la placa o biofilm dental (De Oliveira, 2016). Estas bacterias pueden prosperar y formar biopelículas, las cuales están involucradas en la formación de caries y enfermedad periodontal (Lof *et al.*, 2017). La presencia de un biofilm compuesto por bacterias y sus productos como los lipopolisacáridos y las proteinasas, está relacionado con la progresión de la periodontitis, que estimulan los mecanismos inmunológicos en el huésped provocando la destrucción del tejido periodontal (De Oliveira *et al.*, 2016).

Dentro del tratamiento convencional de la periodontitis se encuentra la terapia básica periodontal junto con el uso de antimicrobianos, que presentan efectos colaterales como el aumento de la sensibilidad y la recesión gingival, entre otros, hechos que sugieren el uso de la fitoterapia como coadyuvante. Además Vinod *et al.*, (2018) manifiestan que el uso de antimicrobianos como la clorhexidina ayuda a mejorar el tratamiento de dicha enfermedad, siendo el enjuague bucal más utilizado en la práctica dental durante aproximadamente tres décadas, pero con ciertas desventajas, como la perturbación del gusto, la decoloración de los dientes, ulceraciones orales e inflamación parotídea unilateral o bilateral.

Teniendo en cuenta que la enfermedad periodontal es una afección muy compleja y a su vez causada por múltiples factores, entre ellos los principales son la proporción y composición de bacterias asociadas a dicha enfermedad que forman el biofilm oral (Akkaoui *et al.*, 2020) uno de ellos es el *F. nucleatum*, comúnmente encontrado en cavidad oral, es uno de los primeros microorganismos en establecerse y coagregarse con otras especies, por lo cual es clave en la composición del biofilm dental (De Oliveira, 2016). Esta bacteria tiene la capacidad de formar complejos junto a otros microorganismos y de esta forma coexistir y sobrevivir en el canal radicular, proporcionando un ambiente favorable para la formación de inflamación periradicular (Güven *et al.*, 2018). Otro periodontopatógeno comúnmente encontrado es *P. gingivalis*, este es uno de los microorganismos que con mayor frecuencia se aísla en boca antes y durante el proceso de enfermedad periodontal (Guerrero *et al.*, 2018). El papel de *A. actinomycetemcomitans* es en el inicio y la progresión de la enfermedad periodontal, se destaca que entre sus factores de virulencia está la Leucotoxina (LtxA), la cual se encarga de matar las células inmunes y de esta forma ayuda a la bacteria a sobrevivir en un sitio de infección y lograr el avance la enfermedad periodontal (Akkaoui *et al.*, 2020).

Numerosos estudios demuestran que las plantas medicinales son potencialmente útiles para prevenir y tratar la enfermedad periodontal, ya que estas presentan un efecto inhibitorio sobre el crecimiento de patógenos periodontales, como *F. nucleatum*, *P. gingivalis* y *A. actinomycetemcomitans* y además presentan efectos benéficos como el mejoramiento en el tratamiento de procesos inflamatorios (gingivitis y periodontitis). Dentro de estos, el aceite esencial de eucalipto, aparte de ser una buena fuente de antimicrobianos, especialmente contra bacterias Gram negativas, ha mostrado tener un buen efecto como antiinflamatorio, motivo por el cual se propone la presente investigación.

## Formulación del problema

*Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* son los periodontopatógenos comúnmente encontrados en la enfermedad periodontal, a la cual se le han empleado una variedad de medicamentos convencionales, que han desarrollado efectos secundarios en los pacientes, siendo esta una alteración del éxito del tratamiento (De Oliveira, 2016). Durante los últimos años se han realizado distintas clases de investigaciones con diversos extractos de plantas en donde se comprueba su efecto antimicrobiano y por esta razón el uso de la fitoterapia en odontología ha mostrado resultados satisfactorios y exitosos en el tratamiento de enfermedades, inflamación e infecciones orales (Hans *et al.*, 2016) y además se ha demostrado que el aceite esencial extraído de *Eucalyptus globulus labill* posee efectos sobre distintos periodontopatógenos. Por este motivo se propone de acuerdo a lo reportado en la literatura, esclarecer si, ¿El aceite esencial extraído de *Eucalyptus globulus labill* posee algún efecto antimicrobiano *in vitro* sobre *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*?

## Objetivos

### Objetivo general

Determinar con base en una revisión de la literatura, el efecto antimicrobiano *in vitro* del aceite esencial de *Eucalyptus globulus labill* sobre *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

### Objetivos específicos

- Describir los factores de virulencia de *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* según revisión de la literatura.
- Determinar la actividad fitoterapéutica de los principios activos del aceite esencial *Eucalyptus globulus labill*, acorde con revisión de la literatura.
- Describir las propiedades del cineol extraído del aceite esencial *Eucalyptus globulus labill*, según revisión de la literatura.
- Identificar los métodos de extracción del aceite esencial *Eucalyptus globulus labill* más empleados de acuerdo a la literatura.

## Marco referencial y teórico

Dentro de los microorganismos más frecuentemente que se han identificados como agentes patógenos periodontales se encuentran siete especies anaeróbicas: *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eubacterium*, y espiroquetas, además de tres especies microaerofilicas: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus*, y *Eikenella corrodens*. Logrando identificar tres microorganismos: *T. forsythia*, *P. gingivalis* y *T. denticola*, como los patógenos más fuertemente asociados con la enfermedad periodontal avanzada, por causar sangrado y daño en tejidos (Bonilla *et al.*, 2016).

### ***Fusobacterium nucleatum***

*F. nucleatum* es un bacilo Gram negativo inmóvil, fusiforme anaerobio obligado, no esporulado, se encuentra comúnmente en la cavidad oral de seres humanos ya sean individuos sanos o enfermos principalmente en el surco gingival debido a su característica sensibilidad al oxígeno. Uno de los microorganismos que forma un componente clave en la formación de la placa dental es el *F. nucleatum* debido a su capacidad para coagregarse con otras especies en la cavidad oral. Es una de las primeras especies Gram negativas en establecerse en la biopelícula de placa dental. *F. nucleatum* se considera como un colonizador intermedio que facilita la unión de bacterias comensales que colonizan la placa dental con bacterias patógenas. Tiene la capacidad de proteger

otras especies de bacterias patógenas como *Porphyromonas gingivalis*, lo que le permite florecer en la placa dental (De Oliveira, 2016).

*F. nucleatum* reacciona en las primeras etapas de la respuesta inflamatoria durante la enfermedad periodontal. En las etapas iniciales de la enfermedad periodontal especies aeróbicas estreptocócicas y otras bacterias patógenas se adhieren y colonizan el esmalte dental, lo cual permite una plataforma para que *F. nucleatum* pueda coagregarse con los primeros colonizadores dentales y a su vez que los colonizadores patógenos tardíos formen una biopelícula de placa dental, lo que conduce a la caries dental. *F. nucleatum* se considera que juega un papel importante en la progresión de la enfermedad periodontal, ya que aumenta en proporción como forma de placa y está estrechamente relacionado con la gingivitis y periodontitis en el sitio activo de la inflamación. Lo hace estimulando las citoquinas pro-inflamatorias y la interleucina-8 que favorece la progresión de la inflamación, causando así una mayor destrucción de tejidos (De Oliveira, 2016).

*F. nucleatum* desencadena la producción de metaloproteinasas de la matriz por parte del huésped, contribuyendo inicialmente a la inflamación periodontal y luego a la enfermedad periodontal irreversible. *F. nucleatum* también consiste en una membrana externa rica en adhesina que permite la adhesión a diversas proteínas salivales, otros microorganismos y sustratos del huésped. Su poder patógeno está asociado con la presencia de fimbrias, lipopolisacáridos, la producción de factores solubles que inhiben de la quimiotaxis de las células polimorfonucleares y a la elaboración de metabolitos que actúan como compuestos tóxicos tisulares (Thurnheer, Karygianni, Flury & Belibasakis, 2019).

Existen mecanismos de virulencia del *F. nucleatum* implicados en enfermedades infecciosas, que se centra en la colonización, diseminación sistémica e inducción de la respuesta

inflamatoria de cada huésped. Un factor de virulencia clave es la FadA adhesina/invasina del *F. nucleatum* el cual es marcador de diagnóstico potencial para enfermedades asociadas al *F. nucleatum* (Zerón *et al.*, 2016). Propiedades de virulencia adicionales asociadas con *F. nucleatum* incluyen su actividad hemolítica mejorada, y la producción de sulfuro de hidrógeno ( $H_2S$ ) sirve como rasgos de virulencia clave empleadas por *F. nucleatum* (Thumheer *et al.*, 2019).

*F. nucleatum* es el principal patógeno que causa la coagregación microbiana en el biofilm oral, considerado un puente que conecta los colonizadores tempranos y tardíos con la estructura del biofilm por medio de la adición de patógenos selectivos (Zerón *et al.*, 2016).

La molécula autoinductora universal AI-2, tiene el papel de ser mediadora de la señalización intergenética de múltiples especies en comunidades bacterianas, además puede determinar la percepción y determinación del quorum sensing microbiano y de esta forma inducir y producir sinergias en la formación y maduración del biofilm oral. Esto postula que el AI-2 de *F. nucleatum* contribuye a dicha interacción entre los diversos microorganismos, y la posible interrupción de la transmisión de dicha señal podría conducir a la inhibición de los periodontopatógenos que se encuentran en la formación del biofilm (Zerón *et al.*, 2016).

La mayoría de las bacterias del microbioma están en un estado de simbiosis, pero las bacterias patógenas producirán un estado de disbiosis. La disbiosis es un cambio patogénico en el microbioma, y como estado alterado produce varias condiciones patológicas (Zerón *et al.*, 2016).

**Factores de virulencia del *Fusobacterium nucleatum*.** *F. nucleatum* es un comensal oportunista anaerobio que se encuentra en la cavidad oral, el cual se encuentra ampliamente

relacionado a las enfermedades periodontales. Fuera de la cavidad oral es una especie ubicua en muchas infecciones. Está altamente asociado con infecciones intrauterinas, partos prematuros y sepsis neonatal, a su vez es responsable de abscesos cerebrales, pericarditis y formas raras de tromboflebitis, así mismo el *F. nucleatum* ha estado implicado en apendicitis (Zerón *et al.*, 2016).

*F. nucleatum* posee la capacidad de adherirse a las células epiteliales y de esta forma invadir el endotelio a través de una adhesina denominada FadA siendo el factor de virulencia identificado del *F. nucleatum* que se expresa en su superficie. Además, el mayor componente de unión e invasión del *F. nucleatum* es el FadA (Zerón *et al.*, 2016).

La interacción entre las bacterias y el epitelio que se encuentra alrededor de los dientes es un factor clave en las distintas infecciones bacterianas. La capacidad del *F. nucleatum* para adherirse a las células epiteliales es un factor importante para su colonización. La naturaleza invasiva de algunas bacterias le permite a los patógenos no solamente evadir el sistema inmune sino también invadir e infiltrarse en tejidos más profundos (Zerón *et al.*, 2016).

Se ha demostrado que *F. nucleatum* es altamente invasivo y su actividad es comparable con la del *P. gingivalis*. El estímulo que causa en la producción de IL-8 es 10 veces más duradera que el producido por *E. coli* (Zerón *et al.*, 2016).

Además de usarse como barrera, el epitelio también tiene la función de ser como un sensor para la detección de bacterias. El contacto directo entre las bacterias y la superficie de la mucosa desencadena una respuesta inmune a través de diversos mediadores. Uno de esos mediadores o moduladores moleculares es la IL-8, una citoquina proinflamatoria la cual atrae y activa a los neutrófilos (Zerón *et al.*, 2016).

### ***Porphyromonas gingivalis***

*P. gingivalis* es un cocobacilo Gram negativo inmóvil, anaerobio estricto y asacarolítico, que forma colonias uniformes de pigmentación verdosas, pardas o negras debido a la hemina que almacena en la superficie celular (How *et al.*, 2016). Obtiene su energía metabólica a través de la fermentación de aminoácidos, una propiedad importante para su supervivencia en bolsas periodontales profundas, donde los azúcares son extremadamente escasos. Debido a su ubicación en comunidades de biopelículas subgingivales *P. gingivalis* es un colonizador tardío y, por lo tanto, se encuentra cerca e interactúa con el tejido gingival yuxtapuesto (Bostanci & Belibasakis, 2012). Las células de *P. gingivalis* tienen un diámetro de 0,5 - 0,8 µm por 1,0 - 3,5 µm de largo (How *et al.*, 2016).

**Factores de virulencia de *Porphyromonas gingivalis*.** Como patógeno oportunista, *P. gingivalis* posee una serie de factores de virulencia. Estas son moléculas que pueden provocar efectos deletéreos en las células huésped, esencialmente las 'armas' de supervivencia de *P. gingivalis*. Los principales factores de virulencia son lipopolisacárido (LPS), polisacárido capsular (CPS), fimbrias y gingipaínas (Bostanci & Belibasakis, 2012).

**Lipopolisacárido (LPS).** Como todas las especies de bacterias Gram-negativas *P. gingivalis* está envuelto por un LPS, que es un componente de la membrana externa reconocido por el huésped que puede desencadenar eventos de señalización intracelular (Bostanci & Belibasakis, 2012). Una posible función de LPS en *P. gingivalis* es interrumpir la vigilancia innata del huésped al interferir con la distribución de leucocitos en las proximidades de la colonización

bacteriana. De hecho, el LPS de *P. gingivalis* es poco reconocido por el sistema innato de defensa del huésped en comparación con el LPS de otras especies Gram negativas como *Escherichia coli* (How *et al.*, 2016). La afinidad del LPS por sus receptores de reconocimiento de patrones, como los TLR y CD14, permite la discriminación entre especies comensales y patógenas. Estimula la producción de citocinas proinflamatorias, por ejemplo, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-18 y factor de necrosis tumoral (TNF). Estructuralmente LPS de *P. gingivalis* exhibe características únicas en comparación con el LPS de otras especies. Estos incluyen diferencias en la estructura del antígeno O entre *P. gingivalis* cepas que pueden conferir diferencias antigénicas, así como en los patrones de acilación y capacidades de activación de receptores del componente lípido A. Si bien el lípido A de la mayoría de las especies Gram negativas es un fuerte activador de las respuestas de TLR4. El lípido A es predominantemente un activador de TLR2 e incluso puede actuar como antagonista de TLR4, atenuando las respuestas inmunes. Al considerar más a fondo los patrones de acilación heterogéneos de *P. gingivalis* lípido A, predominan dos formas: las formas tetra-aciladas y penta-aciladas. Estas dos estructuras inducen respuestas opuestas del huésped. El lípido A pentaacilado activa TLR4, mientras que el lípido A tetraacilado actúa como antagonista de TLR4. Estos cambios de *P. gingivalis* en la acilación del lípido A depende de las condiciones microambientales. En particular, cuando la disponibilidad de hemina es alta (una condición que refleja inflamación), el lípido A pentaacilado se convierte en lípido A tetraacilado. Por tanto, al modificar su estructura de lípido A de acuerdo con el microambiente, en *P. gingivalis* puede modular la afinidad de unión de su LPS a sus receptores TLR afines, seleccionando posteriormente cómo afectar la señalización inmunitaria del huésped. Curiosamente, también se ha identificado un segundo tipo de LPS en *P. gingivalis*, que contiene un polisacárido aniónico distinto ligado al lípido A, conocido como A-LPS para la integridad celular, la resistencia del suero y está estructuralmente asociado con la

gingipaína Arg-X. También es un inductor más débil de respuestas de citocinas por monocitos humanos, en comparación con el LPS convencional. Colectivamente, las modificaciones y heterogeneidad de *P. gingivalis* el LPS puede resultar en acciones opuestas y desregulación inmunológica. Estratégicamente, esto está en línea con la manipulación del sistema inmunológico innato del huésped y la respuesta de esta especie, para facilitar su adaptación y supervivencia en el hospedador (Bostanci & Belibasakis, 2012).

**Capsula (CPS).** Un factor de virulencia importante de *P. gingivalis* se considera su cápsula, también conocida como CPS o antígeno K. En la capacidad de CPS para generar respuestas de anticuerpos IgG sistémicos, se han identificado al menos seis serotipos diferentes que comprende de K1 al K6 (Bostanci & Belibasakis, 2012). La presencia y el tipo de cápsula tienen una influencia significativa en la adhesión inicial de *P. gingivalis* a las células epiteliales de las bolsas periodontales, también se encuentra que está involucrada en la perturbación de las células epiteliales gingivales. Sin embargo, la cápsula posiblemente puede interactuar con la proteína de la superficie para facilitar la unión a las células huésped. El aumento de la encapsulación se relaciona con el aumento de la resistencia a la fagocitosis, la resistencia al suero y la disminución de la inducción de la quimioluminiscencia de los leucocitos polimorfonucleares. Además de la supervivencia bacteriana, la cápsula también puede contribuir a una mayor supervivencia al reducir el efecto bactericida del pequeño péptido antimicrobiano conocido como defensinas. Por otro lado, el nivel y mecanismo de co-agregación entre *P. gingivalis* y otro periodontopatógeno como *Fusobacterium nucleatum* se ha demostrado que es dependientemente capsular (How *et al.*, 2016).

**Fimbrias.** Son protuberancias finas y filamentosas de la superficie de las células que facilitan su adherencia a las proteínas salivales, la matriz extracelular, las células eucariotas y las bacterias de la misma u otra especie. A través de sus fimbrias, *P. gingivalis* puede adherirse a las bacterias colonizadoras tempranas y participar en el desarrollo de la estructura de la biopelícula (Bostanci & Belibasakis, 2012). *P. gingivalis* expresa dos distintas moléculas de fimbrias en su superficie celular, una de las cuales está compuesta por una subunidad de proteína (denominada FimA o fimbrilina) codificada por la fimA gen, y se denominan fimbrias largas o mayores, mientras que la otra consiste en una subunidad de la proteína Mfa codificada por la mfa1 gene y denominadas fimbrias cortas, menores o Mfa (en lo sucesivo denominadas simplemente fimbrias largas y cortas (Enersen, Nakano & Amano, 2013). Las fimbrias de tipo I (mayores) desempeñan un papel importante en la colonización e invasión, mientras que las fimbrias de tipo II (menores) poseen una mayor capacidad proinflamatoria. Otras propiedades de las fimbrias mayores y menores son la inducción de citocinas proinflamatorias y la producción de metaloproteinasas de matriz (MMP), como IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  y MMP-9 por varias células huésped. Las fimbrias pueden enviar señales a través de TLR2 o TLR4, la activación de TLR2 por las fimbrias da como resultado un patrón de señalización diferencial en comparación con la activación por *P. gingivalis* LPS. Las fimbrias pueden inducir directamente dos vías de señalización distintas, una que media la producción de citocinas proinflamatorias, como IL-6 y TNF- $\alpha$ , y otro que media la expresión de moléculas de adhesión celular, como ICAM-1. Por otro lado, la señalización a través de TLR4 requiere una coestimulación adicional de CD14 y MD-2. Las principales fimbrias pueden aprovechar la señalización de TLR2 para interactuar con el receptor del complemento 3 (CR3), en un nuevo patrón de señalización de adentro hacia afuera. Esta interacción activa la capacidad de unión de CR3 y permite la internalización de *P. gingivalis* en macrófagos y reducción

de la producción de IL-12, que pueden inhibir colectivamente el aclaramiento bacteriano (Bostanci & Belibasakis, 2012).

**Gingipaínas.** Son un grupo de cisteína proteinasas de superficie celular de *P. gingivalis* que también puede estar presente en forma soluble secretada. Representan el 85% de la actividad proteolítica total de *P. gingivalis*. De acuerdo con su especificación de sustrato, se dividen en gingipaínas específicas de arginina (Arg-X) y gingipaínas específicas de lisina (Lys-X). Las gingipaínas Arg-X tienen actividad similar a la tripsina y pueden degradar los componentes de la matriz extracelular, incluida la integrina, factores de unión a fibronectina, citocinas, inmunoglobulinas y del complemento. Hay dos tipos de gingipaínas Arg-X, la RgpA, que contiene un dominio proteolítico y uno de adhesión, y RgpB, que contiene solo el dominio proteolítico. Existe un tipo de gingipaína Lys-X, Kgp, que contiene tanto un dominio proteolítico como un dominio de adhesión. Existen similitudes de secuencia entre los dominios de adhesión de Kgp y RgpA. Las gingipaínas tienen múltiples efectos sobre los componentes moleculares de la respuesta inmune y, como tales, pueden desregular estas respuestas. Por ejemplo, pueden escindir varios receptores de células T, como CD2, CD4 y CD8, lo que dificulta la respuesta inmune mediada por células. También pueden estimular la expresión de receptores activados por proteasa en neutrófilos, células epiteliales gingivales, fibroblastos gingivales y células T, que son cruciales para la inducción de respuestas de citocinas y el establecimiento de inflamación crónica en periodontitis. Las gingipaínas también pueden estimular la producción de IL-6 por las células epiteliales orales y la producción de IL-8 por fibroblastos gingivales, potenciando las respuestas inflamatorias. Sin embargo, también pueden inactivar proteolíticamente tanto antiinflamatorios (IL-4, IL-5) como proinflamatorios (IL-12, IFN- C) y citocinas (Bostanci & Belibasakis, 2012).

### ***Aggregatibacter actinomycetemcomitans***

*A. Actinomycetemcomitans* es un cocobacilo Gram negativo, anaerobio facultativo, el cual hace parte de la flora normal de muchos individuos sanos (Johansson, 2011) y a su vez está asociado a los periodontopatógenos que se encuentran en enfermedades como la Periodontitis, principalmente en adolescentes y adultos jóvenes (Akkaoui *et al.*, 2020; Erriu *et al.*, 2013). También está implicado en diferentes enfermedades sistémicas como la endocarditis infecciosa y en ocasiones relaciona con abscesos cerebrales, osteomielitis o bajo peso al momento de nacer (Erriu *et al.*, 2013). *A. actinomycetemcomitans* forma parte del biofilm oral, contribuye al inicio y progreso de la enfermedad periodontal (Akkaoui *et al.*, 2020).

Se ha demostrado que las diferentes adhesinas y fimbrias expresadas por esta bacteria son factores importantes los cuales promueven la colonización en los diversos nichos ecológicos de la cavidad oral humana (Johansson, 2011).

**Factores de virulencia del *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.** *A. actinomycetemcomitans* presenta entre sus factores de virulencia dos exotoxinas, una toxina citoletal distendida (Cdt) y una Leucotoxina. La Cdt se expresa por medio de un grupo de bacterias Gram negativas las cuales causan la muerte de las células del huésped al bloquear su proliferación (Johansson, 2011).

También se encuentra la Leucotoxina (LtxA), la cual es una de la más estudiada y afecta selectivamente a las células humanas de origen hematopoyético al unirse al receptor 1 asociado a la función linfocitaria (LFA-19) e interrumpir la integridad de la membrana (Johansson, 2011). Es

homologa a la familia de Repeat in Toxin (RTX por sus siglas en ingles). También se han identificado clones con diferentes capacidades de producción de Leucotoxinas, y estas diversidades se refiere a genotipos específicos llamados 652, JP2 y, el más reciente, Y4 (Erriu *et al.*, 2013). Se encarga de activar o matar las células inmunes y de esta forma ayudar a la bacteria a sobrevivir en el sitio de infección (Akkaoui *et al.*, 2020). Clínicamente es uno de los microorganismos fuertemente asociado a la “Periodontitis agresiva” como a la “Periodontitis crónica”, la cual hoy están reunidas ambas en “Periodontitis” (Erriu *et al.*, 2013).

Las infecciones periodontales debidas a cepas que producen altos niveles de LtxA están fuertemente asociadas a enfermedades graves. LtxA mata, por así decirlo, selectivamente a los leucocitos humanos y de esta forma afecta el funcionamiento de los mecanismos de defensa que posee el cuerpo humano. Estudios han confirmado que se centra principalmente en los Leucocitos Polimorfonucleares (PMN) (Akkaoui *et al.*, 2020). La especificidad de dicha toxina se debe a un previo requisito para un receptor de células diana específico, LFA-1, la cual se expresa únicamente en los leucocitos. Activa una liberación rápida de enzimas lisosomales y MMP de los neutrófilos y causando así apoptosis en los linfocitos (Johansson, 2011).

En la inflamación periodontal, los macrófagos tienen un papel importante en la regulación de las reacciones tanto inflamatorias como en la degradación y remodelación de los tejidos. LtxA causa precisamente muerte celular inflamatoria rápida en los macrófagos, lo que provocaría un desequilibrio en la respuesta proinflamatoria (Akkaoui *et al.*, 2020). En el caso de los monocitos/macrófagos, la toxina activa la caspasa-1, la cual es una cisteína proteinasa, que provoca una respuesta proinflamatoria por la activación y secreción de IL-1 $\beta$  e IL-18 (Johansson, 2011).

## **Antibióticos utilizados en el tratamiento de la enfermedad periodontal**

Los antibióticos se prescriben comúnmente como un complemento de la limpieza bucal, del raspaje y alisado radicular para tratar la enfermedad periodontal, los antibióticos actúan como bactericidas o bacteriostáticos sobre las bacterias de la placa gingival reduciendo así la cantidad de la producción de la placa, que a su vez invierte la enfermedad de las encías. Los antibióticos pueden ser aplicados tópicamente en la superficie gingival, ingeridos por vía oral en forma de pastillas y cápsulas, se utilizan como un enjuague bucal o insertado directamente en la bolsa de los tejidos enfermos gingivales. La terapia con antibióticos se usa para tratar la enfermedad periodontal por lo tanto generalmente se prescribe en serie o en combinación como Metronidazol-Ciproflaxina y Metronidazol-Amoxicilina (De Oliveira, 2016).

Los antibióticos más comunes utilizados para tratar la enfermedad periodontal son:

**Tetraciclinas.** Las tetraciclinas son un grupo de antibióticos de amplio espectro que tienen una acción bacteriostática eficaz contra un número de especies Gram-negativas y Gram-positivas orales de bacterias. Tienen un efecto anticolagenasa que inhibe la destrucción del tejido y ayuda en la resorción ósea, la pérdida ósea suprime los niveles microbianos en conjunto para el raspaje y alisado radicular. La dosis recomendada oral para la terapia de Tetraciclina es de 250 mg-500 mg cuatro veces al día, los efectos adversos de la tetraciclina incluyen retraso transitorio del crecimiento óseo, fotosensibilidad, y decoloración permanente de los dientes en desarrollo,

teratogénesis, así como la toxicidad hepática y renal en individuos susceptibles (De Oliveira, 2016).

**Metronidazol.** Es un compuesto de nitroimidazol con un amplio espectro de actividad. Tiene una acción bactericida específica sobre los anaerobios Gram negativas y bacterias Gram positivas y periodontitis agresiva. Es más eficaz contra las bacterias Gram negativas anaerobias obligadas como especies de *Fusobacterium*. El Metronidazol se administra por vía oral a 250 mg tres veces al día durante 14 días. Clínicamente se utiliza en el tratamiento de la periodontitis refractaria cuando se utiliza en combinación con Amoxicilina, raspaje y alisado radicular y la práctica de higiene oral. También se utiliza en el tratamiento de gingivitis ulcerativa necrosante aguda. Los efectos adversos incluyen náuseas y vómitos cuando el alcohol se ingiere de forma concomitante con las tabletas. Inhibe el metabolismo de la warfarina en el hígado y prolonga el tiempo de sangrado de protrombina. También es contraindicado en pacientes que reciben tratamiento de litio (De Oliveira, 2016).

**Amoxicilina.** Es un fármaco bactericida de amplio espectro que inhibe la síntesis de las paredes celulares bacterianas y los resultados en la ruptura celular debido a la alta presión osmótica. A menudo se combina con Clavulanato que inhibe beta-lactamasas producidas por algunas bacterias patógenas orales. Es estable en un entorno muy ácido y se absorbe más del 90% de la dosis administrada. Se utiliza en combinación con Metronidazol para el tratamiento de la periodontitis crónica y agresiva. Además, Amoxicilina en dosis de 250 mg-500 mg tres veces al día pueden ser eficaces en el tratamiento resistente de la periodontitis. Excepto para las reacciones

alérgicas y toxicidad es extremadamente baja y es uno de los fármacos más seguros conocidos (De Oliveira, 2016).

**Ciproflaxina.** Es un fármaco de quinolona que es activo contra las bacterias Gram negativas, bacterias anaerobias que incluyen muchos patógenos periodontales. No suprime especies de estreptococos, que se asocian con promover un ambiente oral sano. La dosis recomendada es 500mg - 750mg dos veces al día durante 7-10 días. Los efectos adversos incluyen náuseas y vómitos, candidiasis oral, dolor de cabeza, nerviosismo, hipersensibilidad, hiperpigmentación y fotosensibilidad (De Oliveira, 2016).

**Eritromicina.** Pertenece al grupo de antibióticos macrólidos, tiene una acción bactericida y actúa por inhibición de la síntesis de proteínas de las bacterias. La Eritromicina se ha demostrado ser activo contra la mayoría de cepas de bacterias Gram positivas y Gram negativas que causan en el tracto respiratorio superior infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones de piel y estructura de la piel de gravedad leve a moderada, los efectos secundarios del uso de la Eritromicina incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, disfunción hepática con o sin ictericia y diarrea leve. El inicio de los síntomas de la colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante o después del uso de antibióticos. El uso prolongado o repetido de Eritromicina puede causar un crecimiento excesivo de bacterias u hongos no susceptibles. La dosis terapéutica de Eritromicina es 250mg cada 6 horas la cual se debe tomar una hora antes de las comidas (De Oliveira, 2016).

**Azitromicina.** Es un antibiótico del grupo de los macrólidos; que tiene una actividad bacteriostática bloqueando la síntesis de proteínas bacterianas. Es un antibiótico de amplio espectro y tiene un efecto sobre las bacterias Gram-negativas, incluyendo bacterias entéricas. La Azitromicina penetra en las células fagocíticas que son liberados en sitios inflamatorios. Los tejidos inflamados periodontales muestran mayores concentraciones de Azitromicina administrada en comparación con los tejidos periodontales sanos. La administración clínica de la Azitromicina es de 1 comprimido una vez al día durante tres días. La Azitromicina está indicada para el tratamiento de la periodontitis crónica o agresiva avanzada. Los efectos adversos del uso de Azitromicina incluyen diarrea, flatulencia, náuseas, dolor gástrico o sordera malestar, vértigo, dolores de cabeza, vómitos y dermatitis (De Oliveira, 2016).

**Resistencia a los antibióticos.** La recolonización de otros sitios orales por periodontopatógenos explica el fracaso de la terapia convencional. Por lo tanto, es importante tener en cuenta la resistencia microbiana observada para el uso de estos agentes antibacterianos. Teniendo en cuenta las especies bacterianas resistentes al tratamiento antibacteriano ha sido considerado como un problema global después del uso excesivo de estos fármacos. Esto lleva a la búsqueda de nuevas herramientas para el control de las enfermedades infecciosas (Morales *et al.*, 2018).

La terapia con antibióticos, sin embargo, tiene efectos secundarios como lo son náuseas, diarrea, vómito, la candidiasis oral y vaginal. Otros síntomas incluyen colitis, dolor de cabeza, ictericia, calambres abdominales, urticaria y anafilaxia debido a una sensibilidad alérgica al antibiótico, el uso inapropiado de antibióticos plantea gastos innecesarios y contribuye a las

bacterias resistentes a los antibióticos que se presentan con mayor frecuencia. Las infecciones periodontales pueden agotar los niveles de las bacterias comensales que favorecen el equilibrio del ecosistema oral. Esto hace que las bacterias oportunistas aumenten en número dentro de la cavidad oral (De Oliveira, 2016).

## **Enjuague bucal**

Un enjuague bucal es un líquido medicado que se mantiene en la boca y se ve por la acción de la musculatura perioral para eliminar los patógenos orales. No se puede utilizar a largo plazo debido a varios efectos secundarios como decoloración marrón, perturbación del sabor, lesiones de mucosas orales, hinchazón parótida, formación de placa supragingival mejorada, y a veces sabor inaceptable (Ragul *et al.*, 2018).

Entre dichos enjuagues uno de los más usados es el enjuague de clorhexidina. La clorhexidina como con otros medicamentos no está desprovista de efectos secundarios; incluye una mayor tinción de los dientes naturales y una sensación de sabor alterada asociada con el uso prolongado (Ragul *et al.*, 2018).

**Clorhexidina.** Es una molécula bicatiónica simétrica consistente en dos anillos: cuatro clorofenil y dos grupos bisguanida conectados por una cadena central de decametileno (clorofenil bisguanida). La clorhexidina fue desarrollada por Imperial hemical Industries en Inglaterra en la

década de los 40 por científicos que realizaban investigaciones sobre la malaria (Guerrero *et al.*, 2018).

Esta molécula está compuesta por cristales incoloros e inodoros solubles en agua por lo que puede usarse en la fórmula de sal hidrosoluble. Con pH fisiológico, las moléculas de clorhexidina se disocian, de este modo las moléculas cargadas (+) así liberadas serán capaces de unirse a la pared bacteriana y cargadas (-), alterarían de esta manera el equilibrio osmótico en un promedio de 4 – 20 horas (Guerrero *et al.*, 2018).

En el campo de la odontología se utilizó originalmente para la desinfección de la cavidad oral y en tratamientos endodónticos. El estudio definitivo que introdujo la clorhexidina en el campo de la periodoncia fue realizado por Løe y Schiott en 1970, donde sus resultados demostraron que si se realizaba un enjuague de 60 segundos, dos veces al día con una solución de gluconato de clorhexidina al 0,2% y en ausencia de un cepillado normal, de esta forma inhibía la formación de placa y a su vez el desarrollo de gingivitis, todo esto debido a sus propiedades catiónicas, las cuales se une a la hidroxiapatita del esmalte, a la película adquirida y a las proteínas salivales (Guerrero *et al.*, 2018).

La clorhexidina absorbida se libera de forma gradual, lo cual puede ocurrir durante las próximas 12 a 24 horas posteriores a su absorción, evitando de esta forma la colonización bacteriana en ese lapso de tiempo (sustantividad) (Guerrero *et al.*, 2018).

Actúa sobre la pared celular de los microorganismos provocando alteraciones en la movilidad electroforética de todo el microorganismo, modificando de esta forma la integridad de la pared celular y promoviendo la liberación de los componentes intracelulares. Tiene un efecto bacteriostático a bajas concentraciones, cuando las sustancias de bajo peso molecular, (K y P)

pasan a través de la membrana celular; A su vez posee un efecto bactericida si se encuentra en altas concentraciones, lo cual resulta en la precipitación del citoplasma (Guerrero *et al.*, 2018).

Clorhexidina (CHX) ha sido el enjuague bucal más ampliamente utilizado y es considerado como el patrón oro en la práctica odontológica por cerca de tres décadas, pero no sin ciertos inconvenientes tales como la perturbación gusto, decoloración de los dientes, úlceras orales, unilateral, o inflamación de la parótida bilateral (Vinod *et al.*, 2018).

**Efectos colaterales.** El uso prolongado en la cavidad oral puede tener efectos adversos, siendo el más común la pigmentación marrón de los dientes, de algunos materiales de restauración y de las mucosas, especialmente en el dorso de la lengua. Las causas de la tinción provocada por la clorhexidina no son del todo claras hoy en día, existiendo por lo tanto diferentes teorías al respecto. Lo que sí parece claro es que existe una interacción entre la molécula que por un grupo catiónico está unida a la superficie del diente y por el otro grupo, que no se une con bacterias, sino que se une a sustancias dietéticas ricas en taninos y de esta forma termina produciéndose una pigmentación; así como lo hacen productos como el té, el vino tinto o el café, los cuales potencian dicha pigmentación. Otro efecto secundario frecuentemente descrito es la alteración del gusto o el cambio en el sabor, que podría reducirse evitando enjuagarse con agua después de la aplicación de clorhexidina. También se han descrito lesiones descamativas en la mucosa alveolar después de haberse realizado buches al 0,2%, dicha descamación de células epiteliales es más probable que ocurra con altas concentraciones que con bajas (Guerrero *et al.*, 2018).

Aunque puede desempeñar un potente efecto bacteriostático o bactericida según la concentración, afectara negativamente o tendrá efectos adversos sobre los tejidos dentales, células

epiteliales y restauraciones. Por este motivo, el uso de plantas como fuente de principios activos antimicrobianos, ha sido de gran interés en el tratamiento de diversas patologías y de ciertos microorganismos orales (Pardo *et al.*, 2017).

## **Fitoterapia**

Desde la antigüedad, las hierbas se han utilizado para el tratamiento de diversas enfermedades. Además, las hierbas medicinales tienen sus propios valores tradicionales en diferentes tribus. Durante la última década, los medicamentos a base de hierbas están resultando ser una forma popular de la terapia debido a su amplio espectro de actividades biológicas y medicinales, ingredientes naturales, bajos costos y mayor margen de seguridad (Shah *et al.*, 2018).

A pesar de la existencia de varios medicamentos para el tratamiento de enfermedades infecciosas, los microorganismos han ido desarrollando resistencia a la mayoría de las terapias farmacológicas convencionales. Por lo tanto, se necesita crear nuevas terapias que sean rentables y sobre todo beneficiosas, las cuales deben brindar una mejor eficacia para el tratamiento de dichas enfermedades y por lo cual se ha propuesto el uso de la fitoterapia (Mekonnen, Yitayew, Tesema, & Taddese, 2016).

Hay una larga y venerable historia de la utilización de plantas medicinales para tratar la amplia variedad de enfermedades orales. De hecho, las plantas contienen fitoquímicos tales como alcaloides, taninos, aceites esenciales, y flavonoides que podrían tener una alta eficacia antimicrobiana y anti-inflamatoria (Akkaoui & Ennibi, 2017).

Las plantas medicinales son potencialmente útiles para prevenir y tratar la enfermedad periodontal, dado que algunos estudios han notificado un efecto inhibitorio sobre el crecimiento de patógenos periodontales, a partir del uso de la fitoterapia *in vitro*. El enjuague bucal antiséptico que contiene compuestos de plantas medicinales puede complementar la terapia periodontal convencional (Juiz *et al.*, 2015).

### **Aceites esenciales**

Los aceites esenciales se definen como metabolitos secundarios volátiles que dan a la planta un olor, sabor o ambos distintivos (Winska *et al.*, 2019). Son esencias aromáticas generalmente derivadas de las partes aéreas de las plantas que contienen compuestos oxigenados; fenoles, alcoholes, ésteres, éteres, cetonas, aldehídos y óxidos, hidrocarburos; terpenos, azufre orgánico y compuestos nitrogenados y derivados del benceno (Ghaffar *et al.*, 2015). Los terpenoides oxigenados y algunos hidrocarburos que se encuentran en aceites esenciales representan la mayor parte de su actividad antimicrobiana (Hans *et al.*, 2016).

Los productos naturales se han utilizado durante varios años en la medicina popular, los medicamentos a base de plantas son los fármacos que son de origen vegetal y se utilizan para tratar enfermedades de conseguir o mantener la condición de mejora de la salud (Shah *et al.*, 2018). La primera mención de aceite esencial utilizado con fines terapéuticos es en papiro Ebers, donde más de 800 remedios y tratamientos se han enumerado. Desde entonces aceites esenciales han sido

reconocidos por sus propiedades anti-inflamatorias, anti-microbiana y anti-oxidantes (Hans *et al.*, 2016).

El efecto antimicrobiano de los aceites esenciales está relacionado a su composición y efectos citotóxicos, los cuales son los que le causan daño a la membrana celular. Los compuestos de los aceites esenciales son lipofílicos, y, por lo tanto, pueden penetrar a través de la pared celular y la membrana citoplasmática. Además, interrumpen la estructura de las capas de polisacáridos, ácidos grasos y fosfolípidos, provocando de esta forma que la membrana celular sea permeable (Brochot, Guilbot, Haddioui & Roques, 2017).

Los enfoques en las propiedades terapéuticas de los metabolitos secundarios han aumentado debido a sus grandes beneficios para el ser humano y los animales; muchos fitocompuestos están recibiendo atención particular de las industrias, ya que son fuentes importantes de una amplia variedad de productos base comercialmente útiles. Los aceites esenciales son importantes productos naturales utilizados como materia prima en muchos campos; uno de estos es la aromaterapia. La aromaterapia es un sistema en el que los efectos curativos se deben a los fitoquímicos de los aceites esenciales (Ololade & Olawore, 2017).

Las aplicaciones de los aceites esenciales, volátiles e hidrófobos de los recursos naturales están aumentando rápidamente en la medicina, la alimentación y la industria cosmética para reemplazar aditivos sintéticos nocivos (Ghaffar *et al.*, 2015). Se han utilizado en la medicina debido a sus propiedades biológicas, así como la acción larvívora, analgésicos y anti-inflamatorios, en las propiedades de antioxidantes, fungicidas, actividades antitumorales (Winska *et al.*, 2019) desinfectantes, antipalúdicos, antisépticos, antipiréticos, antimicrobianos y expectorantes (Ololade & Olawore, 2017).

Por lo tanto, los aceites esenciales se utilizan para prevenir y tratar las enfermedades. Son muy útiles en varios sistemas de curación, tales como el tratamiento de ortopedia (huesos, articulaciones y tejidos blandos) e infecciones (Ololade & Olowore, 2017). También para la enfermedad periodontal, dado que algunos estudios han notificado un efecto inhibitorio sobre el crecimiento de patógenos periodontales, a partir del uso de fitoterapia *in vitro*. Por lo tanto, existe una enorme relevancia social en el estudio de los efectos de estas plantas en la microbiota de patógenos periodontales, lo que conduciría a un control preventivo con mayor accesibilidad para la población, a un costo más bajo (Juiz *et al.*, 2015).

Se puede obtener o extraer los aceites esenciales de diversas partes de las plantas, como por ejemplo de las hojas, raíces, pericarpio del fruto, semillas, tallo, flores y frutos. Estos aceites poseen efectos bacteriostáticos y bactericidas, los cuales dependen según su concentración y el tipo de aceite. En la práctica terapéutica odontológica se han utilizado como enjuagues bucales y han mostrado efectividad en el control de la placa dental y en el desarrollo y progreso de enfermedades que comprometen las estructuras de soporte dental (Pardo *et al.*, 2017).

Por lo general se obtienen como resultado de hidrodestilación, destilación con vapor, destilación seca, o el frío prensado mecánico de las plantas (Winska *et al.*, 2019).

## **Eucalipto**

Nombre científico *Eucalyptus globulus labill* pertenece a la familia Myrtaceae y se ha utilizado para controlar las enfermedades infecciosas desde la época de egipcios antiguos (Hans *et*

*al.*, 2016). Son capaces de crecer bajo una variedad de condiciones climáticas y se han introducido ampliamente en áreas fuera de Australia, incluyendo los Estados Unidos, Oriente Medio, India y América del Sur (Aldoghaim, Flematti & Hammer, 2018). Las plantas de eucalipto se han utilizado en la medicina tradicional en Australia durante miles de años. Los aborígenes australianos utilizaban las hojas con fines medicinales para tratar una variedad de dolencias, heridas e infecciones por hongos (Aldoghaim *et al.*, 2018). Son buenas fuentes de antioxidantes naturales que se utilizan en medicamentos y productos alimenticios para promover la salud humana y prevenir enfermedades (Maghsoodlou *et al.*, 2015).

Los árboles de Eucalipto poseen hojas perennes las cuales son olorosas, debido a la presencia de los aceites esenciales que se producen y almacenan en las células secretoras. Estos aceites esenciales son aromáticos e incoloro o de color amarillo pálido, aunque hay estudios que han reportado el color como marrón o verdoso (Almeida, Andrade & Teixeira, 2016).

Los extractos de la hoja, incluyendo el aceite esencial, se utilizan en perfumería y productos cosméticos y en menor medida como agente terapéutico (Aldoghaim *et al.*, 2018). Se ha introducido en todo el mundo y se cultiva principalmente por su madera, pulpa y aceites esenciales los cuales presentan propiedades medicinales y terapéuticas. En las últimas décadas, los aceites esenciales y sus componentes vegetales han sido de gran interés (Sebei, Sakouhi, Herchi, Khouja & Boukhchin, 2015). El aceite esencial de Eucalipto se ha clasificado como no tóxico y seguro para el ser humano y los animales (Ololade & Olawore, 2017).

Uno de los métodos de extracción del aceite esencial es por medio de la hidrodestilación, en donde se recolectan aproximadamente 50g de la muestra (hojas), las cuales se secan a la sombra, se trituran y se colocan en el matraz de destilación. Se hizo circular vapor a presión a través del

material vegetal. Los vapores del aceite esencial de Eucalipto puro junto con el vapor de agua se condensaron mientras pasaban a través de un condensador de agua y se recogieron en un matraz receptor mantenido en agua helada para evitar la evaporación de los componentes de bajo punto de ebullición. La capa oleosa superior de material condensado se disolvió en éter dietílico y luego se separó del componente de agua destilada con la ayuda de un embudo de decantación. Se obtuvo el aceite esencial total después de una cuidadosa eliminación del disolvente por evaporación. Se repite todo el proceso de extracción hasta recoger la cantidad deseada (Ghaffar *et al.*, 2015).

El aceite de Eucalipto se obtiene destilando las hojas de *E. globulus labill*. Dichas hojas contienen flavonoides y taninos; los flavonoides son antioxidantes a base de plantas, y los taninos pueden ayudar a reducir la inflamación (Shah *et al.*, 2018). Su principal componente o constituyente es 1,8-cineol (Yadav, Yadav, Chandra & Thakkar, 2016) y sus otros compuestos que han sido identificados en el aceite, son  $\alpha$ - pineno, pags- cimeno,  $\alpha$ - terpineol, phellandral, cuminal, globulol, limoneno, aromadendrene, saphulenol y terpineno-4-ol (Ghaffar *et al.*, 2015).

Los aceites esenciales de Eucalipto que se usan en la industria farmacéuticos son ricos en 1,8-cineol, mientras que los utilizados en perfumería son ricos en citronelal, citral y acetato de geranilo (Almeida *et al.*, 2016). Dichos aceites volátiles de Eucalipto se utilizan como antioxidantes y agentes antiinflamatorios para enfermedades de la piel, el reumatismo y como expectorante en casos de bronquitis (Ghaffar *et al.*, 2015). Posee propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias, así como propiedades analgésicas (Hans *et al.*, 2016). Tiene un fuerte efecto citotóxico y también antibacteriano contra varios patógenos (Ragul *et al.*, 2018).

Los enjuagues bucales del aceite esencial de Eucalipto han demostrado gran eficacia como bactericidas de una gran variedad de microorganismos que favorecen la formación de placa

bacteriana. En los análisis *in vitro* se ha evidenciado una amplia actividad antimicrobiana contra bacterias periodontopatógenas como *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* y *F. nucleatum* (Guerrero *et al.*, 2018).

El componente principal del aceite esencial de Eucalipto es el cineol, el cual es un éter cíclico, monoterpenoide y que no tiene efectos tóxicos en los tejidos (Simsek & Duman, 2017). Representa hasta más del 70% del contenido del aceite de Eucalipto, dependiendo de las especies de *Eucalyptus* (Yadav & Chandra, 2017). El 1,8-cineol fue identificado por Cloez en la década de 1870 como el componente principal del aceite esencial de *E. globulus* y posee propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias. Es beneficioso para la actividad antiinflamatoria del 1,8-cineol para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, como en la rinosinusitis, el asma bronquial y el EPOC (Sudhoff *et al.*, 2015).

Su efecto antimicrobiano ha sido estudiado en varias investigaciones. Se han realizado estudios intensivos para revelar algunos productos antibacterianos a base de hierbas, los cuales tienen el potencial de ser una solución efectiva para el problema del desarrollo de resistencia a antibióticos, además cabe resaltar que los aceites de Eucalipto y su componente principal 1,8-cineol actúan sobre las membranas plasmáticas (Simsek & Duman, 2017).

## Efecto de eucalipto sobre periodontopatógenos

Numerosas publicaciones han descrito la actividad antimicrobiana del aceite esencial de Eucalipto sobre *S. aureus* y *E. coli* utilizando el método de difusión en agar (Aldoghaim *et al.*, 2018).

Almeida *et al.*, (2016), demostraron la eficiencia del aceite esencial de *E. globulus* sobre bacterias Gram-negativas como *E. Coli* y Gram-positivas como *S. aureus* y *S. intermedius*. También se especificó que el principal componente de este aceite esencial, 1,8 cineol, posee actividad antimicrobiana contra varios microorganismos, incluyendo *S. aureus*, *E. coli* y *B. subtilis* (Almeida *et al.*, 2016).

Se ha revelado actividad antimicrobiana del aceite esencial de Eucalipto contra *P. gingivalis*, a partir de una concentración del 25%, siendo unos de los aceites esenciales con máxima eficacia contra dicho microorganismo (Hans *et al.*, 2016). Por otra parte, Bankur *et al.*, (2019) demostró que es necesaria una concentración menor, desde el 10% de dicho aceite, para tener acción inhibitoria sobre *P. gingivalis* (Bankur *et al.*, 2019). *P. gingivalis* es una de las bacterias Gram negativas más susceptibles al aceite esencial de Eucalipto con una concentración mínima inhibitoria (CMI) de 0.28mg/ml (Harkat-Madouri *et al.*, 2015).

Aldoghaim *et al.*, (2018) comprobaron que *A. baumannii* fue el microorganismo Gram negativo más sensible al aceite esencial de Eucalipto, seguido de *S. enterica typhimurium* y *E. coli*. En tanto *E. faecalis* era el microorganismo menos susceptible (Aldoghaim *et al.*, 2018).

*Fusobacterium nucleatum* es sensible al aceite esencial de Eucalipto (Almeida *et al.*, 2016), siendo uno de las bacterias Gram negativas más susceptibles a dicho aceite, con una concentración mínima inhibitoria (CMI) según Harkat-Madouri *et al.*, (2015), de 1,14mg/ml; observándose que el aceite esencial de Eucalipto posee efecto antibacterial sobre *F. nucleatum* (Harkat-Madouri *et al.*, 2015).

*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* también es sensible al aceite esencial de Eucalipto, dicha bacteria Gram negativa es susceptible con una concentración inhibitoria (CMI) de 9,13mg/ml, demostrando de esta forma que el aceite esencial de Eucalipto posee efecto antibacterial sobre *A. actinomycetemcomitans* pero es necesario un mayor tiempo de exposición (Harkat-Madouri *et al.*, 2015).

*F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans* y *P. gingivalis* son unas de las bacterias Gram negativas, anaerobias con mayor prevalencia en cavidad bucal, las cuales hacen parte del proceso que lleva a la producción de la enfermedad periodontal, ocasionando la producción de bolsas periodontales y así mismo la pérdida de hueso de soporte de las estructuras dentarias ocasionando su posterior pérdida. Dichos microorganismos son un enlace con los colonizadores tempranos o tardíos, se espera que el aceite esencial de Eucalipto posea un papel relevante a nivel de la bolsa periodontal por su efecto antibacterial y antioxidante.

De acuerdo a lo expuesto anteriormente el aceite esencial de *E. globulus* tiene efecto sobre *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans* y *P. gingivalis*, las cuales aún están en estudio y se encuentra muy poca literatura disponible, por lo cual se sugieren más estudios y de esta forma plantearlo e incorporarlo como coadyuvante a la terapia tradicional, realizar colutorios con dicho aceite esencial y ejecutar pruebas en pacientes. Además, cabe recordar que el uso de enjuagues

bucles tradicionales poseen efectos secundarios, además los aceites esenciales son más fáciles de conseguir y a un menor costo.

## **Diseño Metodológico**

### **Tipo de Estudio**

La presente investigación es de tipo descriptiva basada en la literatura, ya que permite la recopilación de datos para realizar el análisis del tema en cuestión, proporcionando de esta forma conceptos actualizados y útiles en áreas de constante evolución como es el campo de la fitoterapia.

### **Población y muestra**

La población estuvo conformada por 200 artículos científicos obtenidos de diferentes bases de datos, de estos artículos se escogieron la muestra representada por 61 artículos de revisión bibliográfica publicados entre los años 2000 a 2020.

### **Criterios de Inclusión y Exclusión**

#### **Criterios de Inclusión.**

Artículos publicados en los años 2000 a 2020.

Tesis de pregrado y postgrado, relacionadas con la temática a estudiar.

Artículos con texto completo.

Artículos de revistas indexadas.

Artículos escritos en idioma inglés, portugués y español.

Artículos que traten el tema “*Eucalyptus globulus labil* y su efecto sobre periodontopatógenos”.

Artículos que concuerden con las palabras claves “eucalyptus”, “essential oil”, “Virulence factors”, “active principle”, “*Fusobacterium nucleatum*”, “*Porphyromonas gingivalis*”, “*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*” y “herbal medicine”.

### **Criterios de Exclusión.**

Artículos científicos que traten sobre aceites esenciales diferentes a *Eucalyptus globulus labil*.

Monografías.

Artículos con texto incompleto.

## Variables

Efecto antimicrobiano *in vitro* del aceite esencial de *Eucalyptus globulus labill* sobre *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

Factores de virulencia de *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

Actividad fitoterapéutica de los principios activos del aceite esencial *Eucalyptus globulus labill*.

Propiedades antimicrobianas del cineol extraído del aceite esencial *Eucalyptus globulus labill*.

## Materiales y métodos

Se realizó una recopilación de artículos teniendo en cuenta las palabras claves “eucalyptus”, “essential oil”, “Virulence factors”, “active principle”, “*Fusobacterium nucleatum*”, “*Porphyromonas gingivalis*”, “*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*” y “herbal medicine” para la investigación se utilizaron 5 diferentes plataformas biomédicas, Pubmed, Science Direct, Google académico, SciELO y Latindex.

La búsqueda se limitó a estudios *in vitro* y *ex vivo*, donde se tuvieron en cuenta los criterios de inclusión y exclusión y se procedió a clasificar los artículos de la siguiente forma:

Artículos que traten de:

Uno o más de los periodontopatógenos escogidos *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (1).

*Fusobacterium nucleatum* y sus factores de virulencia (8).

*Porphyromonas gingivalis* y sus factores de virulencia (10).

*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y sus factores de virulencia (11).

Clorhexidina y sus efectos colaterales (3).

Fitoterapia (3).

Aceites esenciales y métodos de extracción (3).

Aceite esencial de *Eucalyptus globulus labil* y sus componentes químicos (15).

Efecto antimicrobiano del aceite esencial de *Eucalyptus globulus labil* sobre periodontopatógenos (7).

Los artículos que cumplieron con los criterios de inclusión se consignaron con sus datos respectivos en la Tabla 1:

**Tabla 1***Artículos que cumple con criterios de inclusión*

<b>Temática</b>	<b>Autor(es)/Año</b>	<b>Título</b>	<b>Observaciones</b>
Periodontopatógenos	Bonilla <i>et al.</i> , 2016	Efecto del aceite esencial de <i>Rosmarinus officinalis</i> sobre <i>Porphyromonas gingivalis</i> cultivada <i>in vitro</i> .	Estudio experimental <i>in vitro</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i> y sus factores de virulencia	Copenhagen-Glazer <i>et al.</i> , 2015	Fap2 of <i>Fusobacterium nucleatum</i> is a galactose-inhibitable adhesin involved in coaggregation, cell adhesion, and preterm birth.	
	De Andrade <i>et al.</i> , 2019	Immunological Pathways Triggered by <i>Porphyromonas gingivalis</i> and <i>Fusobacterium nucleatum</i> : Therapeutic Possibilities?.	Revisión bibliográfica.
	De Oliveira, 2016	<i>The effect of a homoeopathic and herbal Mouthwash formulation on the growth of Streptococcus salivarius and Fusobacterium nucleatum in vitro.</i>	Tesis de PhD.
	Fardini <i>et al.</i> , 2011	<i>Fusobacterium nucleatum</i> adhesin FadA binds vascular endothelial cadherin and alters endothelial integrity.	
	Güven <i>et al.</i> , 2018	Assessment of the endodontic microbiota of abscessed primary teeth using microarray technology.	
	Han <i>et al.</i> , 2000	Interactions between periodontal bacteria and human oral epithelial cells: <i>Fusobacterium nucleatum</i> adheres to and invades epithelial cells.	
	Thumheer <i>et al.</i> , 2019	<i>Fusobacterium</i> Species and Subspecies Differentially Affect the Composition and Architecture of Supra- and Subgingival Biofilms Models.	

	Zerón <i>et al.</i> , 2016	<i>Fusobacterium nucleatum</i> ¿Un patógeno periodontal promotor de carcinogénesis colorrectal?.	
<i>Porphyromonas gingivalis</i> y sus factores de virulencia	Bao <i>et al.</i> , 2014	Role of <i>Porphyromonas gingivalis</i> gingipains in multi-species biofilm formation.	
	Bostanci & Belibasakis, 2012	<i>Porphyromonas gingivalis</i> : an invasive and evasive opportunistic oral pathogen.	
	Díaz <i>et al.</i> , 2012	Virulencia y variabilidad de <i>Porphyromonas gingivalis</i> y <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> y su asociación a la periodontitis.	Revisión bibliográfica.
	Enersen <i>et al.</i> , 2013	<i>Porphyromonas gingivalis</i> fimbriae.	
	How <i>et al.</i> , 2016	<i>Porphyromonas gingivalis</i> : An Overview of Periodontopathic Pathogen below the Gum Line.	
	López, 2005	<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> y <i>Porphyromonas gingivalis</i> en relación a las periodontitis agresivas.	Revisión bibliográfica.
	Olsen & Singhrao, 2018	Importance of heterogeneity in <i>Porphyromonas gingivalis</i> lipopolysaccharide lipid A in tissue specific inflammatory signalling.	Revisión bibliográfica.
	Park <i>et al.</i> , 2016	Characterization of <i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC 23726 adhesins involved in strain-specific attachment to <i>Porphyromonas gingivalis</i> .	
	Ramos <i>et al.</i> , 2011	<i>Porphyromonas gingivalis</i> : patógeno predominante en la periodontitis crónica.	Revisión bibliográfica.

	Xie, 2015	Biogenesis and function of <i>Porphyromonas gingivalis</i> outer membrane vesicles.	
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> y sus factores de virulencia	Åberg <i>et al.</i> , 2015	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> : virulence of its leukotoxin and association with aggressive periodontitis.	Revisión bibliográfica.
	Akkaoui <i>et al.</i> , 2020	Chemical Composition, Antimicrobial activity, <i>in Vitro</i> Cytotoxicity and Leukotoxin Neutralization of Essential Oil from <i>Origanum vulgare</i> against <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> .	
	Belibasakis <i>et al.</i> , 2019	Virulence and Pathogenicity Properties of <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> .	
	Erriu <i>et al.</i> , 2013	Oil Essential Mouthwashes Antibacterial Activity against <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> : A Comparison between Antibiofilm and Antiplanktonic Effects.	Revisión bibliográfica.
	Herbert <i>et al.</i> , 2016	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> , a potent immunoregulator of the periodontal host defense system and alveolar bone homeostasis.	
	Johansson, 2011	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> leukotoxin: a powerful tool with capacity to cause imbalance in the host inflammatory response.	
	Kaur & Kachlany, 2014	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> leukotoxin (LtxA; Leukothera) induces cofilin dephosphorylation and actin depolymerization during killing of malignant monocytes.	

	Oscarsson <i>et al.</i> , 2019	Tools of <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> to Evade the Host Response.	
	Raja <i>et al.</i> , 2014	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> - a tooth killer?.	
	Vega <i>et al.</i> , 2019	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> Leukotoxin (LtxA; Leukothera®): Mechanisms of Action and Therapeutic Applications.	Revisión bibliográfica.
	Velusamy <i>et al.</i> , 2019	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> colonization and persistence in a primate model.	Revisión bibliográfica.
Clorhexidina y sus efectos colaterales	Pardo <i>et al.</i> , 2017	Efecto antimicrobiano del aceite esencial de <i>Citrus reticulata</i> sobre <i>Fusobacterium nucleatum</i> asociada a enfermedad periodontal.	
	Ragul <i>et al.</i> , 2018	Efficacy of eucalyptus oil over chlorhexidine mouthwash in dental practice.	
	Vinod <i>et al.</i> , 2018	A Novel Herbal Formulation versus Chlorhexidine Mouthwash in Efficacy against Oral Microflora.	
Fitoterapia	Akkaoui & Ennibi, 2017	Use of traditional plants in management of halitosis in a Moroccan population.	
	De Oliveira <i>et al.</i> , 2016	Biological Effects of Medicinal Plants on Induced Periodontitis: A Systematic Review.	Revisión sistemática
	Shah <i>et al.</i> , 2018	Herbal periodontology- a review.	Revisión de literatura
Aceites esenciales y métodos de extracción	Brochot <i>et al.</i> , 2017	Antibacterial, antifungal, and antiviral effects of three essential oil blends.	

	Juiz <i>et al.</i> , 2015	Essential oils and isolated compounds from <i>Lippia alba</i> leaves and flowers: Antimicrobial activity and osteoclast apoptosis.	
	Winska <i>et al.</i> , 2019	Essential Oils as Antimicrobial Agents—Myth or Real Alternative?.	
Aceite esencial de <i>Eucalyptus globulus labil</i> y sus componentes químicos	Aldoghaim <i>et al.</i> , 2018	Antimicrobial Activity of Several Cineole-Rich Western Australian <i>Eucalyptus Essential Oils</i> .	
	Damjanović-Vratnica <i>et al.</i> , 2011	Antimicrobial Effect of Essential Oil Isolated from <i>Eucalyptus globulus Labill.</i> from Montenegro.	Estudio experimental <i>in vitro</i>
	De Godoi <i>et al.</i> , 2017	Evaluation of Stability and <i>In Vitro</i> Security of Nanoemulsions Containing <i>Eucalyptus globulus Oil</i> .	
	Elaissi <i>et al.</i> , 2012	Correlation between chemical composition and antibacterial activity of essential oils from fifteen <i>Eucalyptus</i> species growing in the Korbous and Jbel Abderrahman arboreta (North East Tunisia).	
	Elaissi <i>et al.</i> , 2012	Chemical composition of 8 eucalyptus species essential oils and the evaluation of their antibacterial, antifungal and antiviral activities.	
	Ghaffar <i>et al.</i> , 2015	Chemical Composition and <i>in-Vitro</i> Evaluation of the Antimicrobial and Antioxidant Activities of Essential Oils Extracted from Seven <i>Eucalyptus</i> Species.	Estudio experimental <i>in vitro</i> .
	Maghsoodlou <i>et al.</i> , 2015	Essential oil composition of <i>Eucalyptus microtheca</i> and <i>Eucalyptus viminalis</i> .	

Mekonnen <i>et al.</i> , 2016	<i>In Vitro</i> Antimicrobial Activity of Essential Oil of <i>Thymus schimperi</i> , <i>Matricaria chamomilla</i> , <i>Eucalyptus globulus</i> , and <i>Rosmarinus officinalis</i> .	Estudio experimental <i>in vitro</i> .
Mulyaningsih <i>et al.</i> , 2011	Antibacterial activity of essential oils from Eucalyptus and of selected components against multidrug-resistant bacterial pathogens.	Estudio experimental <i>in vitro</i> .
Ololade & Olawore, 2017	Characterization of Essential Oil from the Seed of Eucalyptus cloeziana and Evaluation of its Modes of Medicinal Potentials.	
Sebei <i>et al.</i> , 2015	Chemical composition and antibacterial activities of seven Eucalyptus species essential oils leaves.	
Simsek & Duman, 2017	Investigation of effect of 1,8-cineole on antimicrobial activity of chlorhexidine gluconate.	
Sudhoff <i>et al.</i> , 2015	1,8-Cineol Reduces Mucus-Production in a Novel Human <i>Ex Vivo</i> Model of Late Rhinosinusitis.	Estudio experimental <i>ex vivo</i> .
Yadav <i>et al.</i> , 2016	The effectiveness of eucalyptus oil, orange oil, and xylene in dissolving different endodontic sealers.	
Yadav & Chandra, 2017	Suppression of inflammatory and infection responses in lung macrophages by eucalyptus oil and its constituent 1,8-cineole: Role of pattern recognition receptors TREM-1 and NLRP3, the MAP kinase regulator MKP-1, and NFκB.	
Efecto antimicrobiano del aceite esencial de <i>Eucalyptus globulus</i> labil sobre	Almeida <i>et al.</i> , 2016	Chemical Variability and Biological Activities of Eucalyptus spp.
	Bankur <i>et al.</i> , 2019	An <i>in Vitro</i> Evaluation of Antibacterial Efficacy of Various Concentration of Eucalyptus globulus Leaf Extract on Periodontal Pathogens.

periodontopatógenos	Karbach <i>et al.</i> , 2015	Antimicrobial Effect of Australian Antibacterial Essential Oils as Alternative to Common Antiseptic Solutions against Clinically Relevant Oral Pathogens.	Estudio experimental <i>in vitro</i>
	Guerrero <i>et al.</i> , 2018	<i>Efecto antibacteriano del principio activo cinecol vs aceite esencial eucalipto sobre Porphyromonas gingivalis.</i>	Tesis de pregrado Universidad Antonio Nariño-Cúcuta.
	Hans <i>et al.</i> , 2016	Antimicrobial Efficacy of Various Essential Oils at Varying Concentrations against Periopathogen <i>Porphyromonas gingivalis.</i>	
	Harkat-Madouri <i>et al.</i> , 2015	Chemical composition, antibacterial and antioxidant activities of essential oil of <i>Eucalyptus globulus</i> from Algeria.	
TOTAL ARTICULOS			61 artículos

La tabla 1 muestra el registro y cantidad de artículos que cumplen los criterios de inclusión, con sus respectivos autores y año de publicación. Autoría propia.

## Resultados

Se revisaron 48 artículos publicados en revistas indexadas internacionalmente entre los años 2000 y 2020, de diferentes autores y países con el fin de dar respuesta a lo planteado en los objetivos.

### **Efecto antimicrobiano *in vitro* del aceite esencial de *Eucalyptus globulus labill* sobre *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans***

Muy pocos autores han investigado el efecto antimicrobiano del aceite esencial de Eucalipto sobre *Fusobacterium nucleatum*. Almeida *et al.*, (2016) encontraron que dicho aceite esencial posee efecto antibacteriano contra *Fusobacterium nucleatum* y *Porphyromonas gingivalis*. Además según Harkat-Madouri *et al.*, (2015) *F. nucleatum* es una de las bacterias Gram negativas más sensibles al aceite esencial de Eucalipto en donde es necesario una concentración mínima inhibitoria (CMI) de 1.14mg/ml, demostrando así el efecto antibacteriano de dicho aceite sobre *F. nucleatum*.

Tres autores han revelado la actividad antimicrobiana del aceite esencial de Eucalipto sobre *Porphyromonas gingivalis* partiendo de una concentración del 25% como lo reportaron Hans *et al.*, (2016), siendo uno de los aceites esenciales con máxima eficacia contra dicho microorganismo.

También se ha aclarado que *P. gingivalis* es una de las bacterias Gram negativas más sensible al aceite esencial de Eucalipto en donde es necesaria una concentración mínima inhibitoria (CMI) de 0.28mg/ml, seguido de *F. nucleatum* (Harkat-Madouri *et al.*, 2015). A su vez Guerrero *et al.*, (2018) han determinado que la concentración mínima bactericida del aceite esencial de Eucalipto es del 50%. Dejando claro que *P. gingivalis* es susceptible al aceite esencial de Eucalipto.

Así mismo se ha demostrado que *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* es sensible al aceite esencial de Eucalipto en una concentración mínima inhibitoria de 9,13mg/ml, en donde se deja claro que para que el aceite esencial de Eucalipto posea efecto antibacteriano sobre dicho periodontopatógeno requiere de un mayor tiempo de exposición (Harkat-Madouri *et al.*, 2015).

Bankur *et al.*, (2019) resaltan que el aceite esencial de *Eucalyptus globulus* Labill posee efecto antimicrobiano a partir de una concentración del 10% contra *A. actinomycetemcomitans* y *P. gingivalis*, con una zona de inhibición de  $1.20 \pm 0.38$ mm para *A. actinomycetemcomitans* y  $1.12 \pm 0.41$ mm para *P. gingivalis*. A su vez deja claro que al tener una concentración del 100% o aceite puro se logra una zona máxima de inhibición contra ambos microorganismos ( $5.38 \pm 0.32$ mm y  $4.82 \pm 0.11$ mm).

Karbach *et al.*, (2015) resaltan la efectividad del aceite esencial de Eucalipto sobre *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* donde a su vez observaron en este estudio que diferentes periodontopatógenos como *Lactobacillus buchneri*, *Lactobacillus brevis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Parvimonas micra*, *Candida albicans* y *Candida glabrata* son susceptibles a la exposición del aceite esencial de Eucalipto por más de 30sg.

Se recopilaron en la Tabla 2 las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) del aceite esencial de *Eucalyptus globulus Labill* sobre *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* según los diferentes autores estudiados.

**Tabla 2**

*Concentración mínima inhibitoria del aceite esencial de Eucalyptus globulus Labill sobre Fusobacterium nucleatum, Porphyromonas gingivalis y Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

<b>Periodontopatógeno</b>	<b>Concentración mínima inhibitoria (CMI)</b>
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	0.28mg/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1.14mg/ml
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	9,13mg/ml

La tabla 2 recopila las diferentes concentraciones mínimas inhibitorias del aceite esencial de *Eucalyptus globulus Labill* sobre *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Autoría propia.

### **Factores de virulencia de *Fusobacterium nucleatum***

Diversos autores han estudiado la virulencia de *Fusobacterium nucleatum*, Copenhagen-Glazer *et al.*, (2015) describen sus diversos factores de virulencia, aunque cabe resaltar que uno de los más relevantes es la capacidad que posee dicho microorganismo para adherirse o coagregarse a los colonizadores tempranos y tardíos entre los que están las bacterias formadoras del biofilm dental las cuales a su vez estabilizaran el biofilm dental que se encuentra en desarrollo. Otro factor de virulencia relevante es la capacidad que posee este microorganismo de invadir e inducir la secreción de citosinas proinflamatorias, las cuales van a contribuir al inicio y a la progresión de las enfermedades periodontales. Dejando claro como dicen Han *et al.*, (2000) *F.*

*nucleatum* es un contribuyente importante a la enfermedad periodontal ya sea directamente o como mediador de la colonización del biofilm dental junto a otras bacterias anaerobias.

De Andrade *et al.*, (2019) determinaron que *F. nucleatum* produce también como factores de virulencia las adhesinas (que facilitan la adhesión y a su vez la invasión de varios tipos de células lo cual va a llevar a la colonización, diseminación y desencadenamiento de las respuestas inmunitarias del huésped); endotoxinas (LPS) y la secreción de serina proteasas (responsable de suprimir las necesidades nutricionales de otros periodontopatógenos) que se presentan en la Tabla 3.

**Tabla 3***Factores de virulencia de Fusobacterium nucleatum*

<b>Factores de virulencia</b>	<b>Función</b>	<b>Autor(es)</b>
Adhesinas	Requiere FadA para la unión e invasión de las células huésped. Posee la capacidad de adherirse e invadir a los diferentes tipos de células del huésped, como son las células epiteliales y las endoteliales. En donde cabe resaltar que hay dos tipos de FadA, el pre-FadA y la FadA madura las cuales son fundamental no solo para el inicio sino para la progresión de la enfermedad periodontal. También el FadA por si solo es capaz de provocar una respuesta inflamatoria mayor indicando que es el mayor estimulante de la inflamación.	De Andrade <i>et al.</i> , (2019) Fardini <i>et al.</i> , (2011) Zerón <i>et al.</i> , (2016)
LPS	Estimula la inflamación y la reabsorción ósea.	De Andrade <i>et al.</i> , (2019)
Proteasas de serina	Induce al daño de las células del huésped y degradación de IgA de esta forma favoreciendo la adquisición de nutrientes.	De Andrade <i>et al.</i> , (2019)
Producción de Amonio y Butirato	Inhiben la proliferación de fibroblastos en las encías.	De Andrade <i>et al.</i> , (2019)
Proteínas de la membrana externa (Fap2 y RadD)	Funcionan como adhesinas uniéndose a una gran variedad de bacterias Gram positivas y a <i>Porphyromonas gingivalis</i> respectivamente. Además de inducir a la apoptosis de linfocitos.	De Andrade <i>et al.</i> , (2019)
Citocinas pro-inflamatorias y la Interleucina-8 (IL-8)	Favorece la progresión de la inflamación y la posterior destrucción de los tejidos.	De Oliveira, (2016)

La tabla 3 muestra los diferentes factores de virulencia de *Fusobacterium nucleatum* junto a su función específica. De Andrade *et al.*, (2019), De Oliveira, (2016), Fardini *et al.*, (2011) y Zerón *et al.*, (2016)

Además Thumheer *et al.*, (2019) mencionan que *F. nucleatum* posee un adhesivo en la membrana externa que permite la adhesión de diversas proteínas salivares, de otros microorganismos y de sustratos del huésped. En donde adicionalmente dentro de sus propiedades virulentas se incluye una mejora en la actividad hemolítica y la producción de hidrogeno de sulfuro (H<sub>2</sub>S) los cuales van a ser clave en la virulencia de *F. nucleatum*.

Dejando claro como resalta De Oliveira, (2016) el papel tan importante de *F. nucleatum* en la progresión de la enfermedad periodontal al aumentar la formación de placa y a su vez producir la inflamación de los tejidos.

### **Factores de virulencia de *Porphyromonas gingivalis***

*P. gingivalis* tiene un papel destacado en la virulencia del biofilm y en la respuesta inflamatoria tisular, siendo de este modo un periodontopatógeno fundamental en el progreso de la enfermedad periodontal.

Bao *et al.*, (2014) encontraron diversos factores de virulencia en donde se incluyen las fimbrias, LPS, su cisteína proteasa y gingipaínas las cuales se describen en la Tabla 4. Estas incluyen las proteinasas específicas de argina RgpA y RgpB y la proteinasa específica de lisina Kgp, la cual representa la mayoría de las proteínasas de superficie celular de *P. gingivalis*.

**Tabla 4***Factores de virulencia de Porphyromonas gingivalis*

Factores de virulencia	Función	Autor(es)
Gingipaínas	Activa las metaloproteinasas del huésped; degrada los componentes célula-célula, complementa las proteínas del sistema citosinas, inmunoglobulinas integrinas y colágeno alterando la transducción de las señales celulares y su función celular. Son un receptor de endotoxinas, las cuales producen una hiporrespuesta a LPS.  Además de su efecto sobre las respuestas inmunitarias, también se puede ver implicada en la unión de <i>P. gingivalis</i> con las células epiteliales y fibroblastos gingivales.  También pueden afectar la permeabilidad vascular y el sangrado periodontal. A su vez al degradar el fibrinógeno contribuye a la inhibición de la coagulación sanguínea y así aumentar el sangrado en el sitio.	De Andrade <i>et al.</i> , (2019) Bostanci & Belibasakis, (2012)
Cápsula (CPS o antígeno K)	Estimulan la liberación de quimiocinas por macrófagos y citocinas por células dendríticas.  También pueden generar mayor resistencia a la fagocitosis por leucocitos polimorfonucleares y capacidad diferencial para adherirse al epitelio gingival.  Por lo cual el periodontopatógeno debe primero adherirse a los dientes o a las superficies mucosas, por lo cual la adherencia es esencial para proporcionar de esta forma resistencia al flujo salival.	De Andrade <i>et al.</i> , (2019) How <i>et al.</i> , (2016)

Fimbrias Favorece la adherencia a las proteínas de la saliva, a la matriz extracelular y a otras células y de esta forma contribuye a la generación de biofilm. Además se cree que contribuyen a la progresión de las reacciones inflamatorias periodontales.

De Andrade *et al.*, (2019)  
Bostanci & Belibasakis,  
(2012)  
Enersen *et al.*, (2013)

Estas se dividen en dos tipos:

1. Fimbria larga (Tipo I): Actúan sobre la capacidad de invasión y colonización.
2. Fimbria corta (Tipo II): Posee una mayor eficacia proinflamatoria.

---

Lipopolisacárido (LPS)	Estimula las respuestas proinflamatorias y la reabsorción ósea. <i>In vitro</i> , estimula la producción de citocinas proinflamatorias por ejemplo, IL-1a, IL-1b, IL-6, IL-8, IL-18 y factor de necrosis tumoral (TNF) en un monocito.	De Andrade <i>et al.</i> , (2019) Bostanci & Belibasakis, (2012)
------------------------	--	--

---

Vesículas de la membrana externa	Activan la producción de citocinas proinflamatorias, señalización del inflasoma y piroptosis en macrófagos.  Además producen el deterioro de las células del huésped y la transmisión de los factores de virulencia a las células del huésped.	De Andrade <i>et al.</i> , (2019) Xie, (2015)
----------------------------------	--	--

---

Nucleósido difosfato quinasa (NDK)	Modula la señalización e inhibición purinérgica, acciones proapoptóticas de las células epiteliales orales primarias.	De Andrade <i>et al.</i> , (2019)
------------------------------------	---	-----------------------------------

---

Fosfoetanolamina dihidroceramida (PEDHC) y fosfoglicerol dihidroceramida (PGDHC)	Promueve la liberación de prostaglandina E2 mediada por IL-1 $\beta$ en cultivos primarios de fibroblastos gingivales.	De Andrade <i>et al.</i> , (2019)
--	--	-----------------------------------

---

Fosfatasa de serina	Involucrado en la subversión de neutrófilos al causar desfosforilación de la serina.	De Andrade <i>et al.</i> , (2019)
Hemaglutina	Posee la capacidad de unión a los eritrocitos. Esta proteína también participa en la adherencia a las células epiteliales.	López, (2005) Ramos <i>et al.</i> , (2011)
Enzimas	<p>Son consideradas como los principales factores de virulencia. Entre estas tenemos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. La colagenasa, degrada fibrillas de colágeno como resultado de la acción mutua con otras proteasas, lo cual es crítico para la patogénesis de este microorganismo.</li> <li>2. La proteasa parecida a la tripsina, tiene un sustrato específicamente similar a la tripsina de los mamíferos, pero difiere en términos de dependencia del thiol.</li> </ol> <p>Todas estas enzimas juegan un papel importante en la progresión de la enfermedad periodontal, incluyendo la diseminación de <i>P. gingivalis</i> y otras especies bacterianas a los tejidos más profundos del huésped, dando como resultado la invasión de los tejidos y destrucción de las células del huésped.</p>	López, (2005)
Inductor de metaloproteinasas de la matriz	<p>No es un producto generado por <i>P. gingivalis</i>, pero si lo induce, para que sea producida por fibroblastos, leucocitos y macrófagos.</p> <p>Degradan la mayoría de moléculas de la matriz extracelular, como el colágeno, fibronectina y la laminina.</p>	Ramos <i>et al.</i> , (2011)

La tabla 4 muestra los diferentes factores de virulencia de *Porphyromonas gingivalis* junto a su función específica. Bostanci & Belibasakis, (2012); De Andrade *et al.*, (2019); De Enersen *et al.*, (2013); López, (2005) y Ramos *et al.*, (2011).

Díaz *et al.*, (2012) refieren que, durante la enfermedad, *P. gingivalis* libera vesículas las cuales contienen LPS, que pueden invadir los tejidos periodontales y a su vez activar la producción de citoquinas en macrófagos, fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales, las cuales eventualmente van a ser reconocidas por las células presentadoras de antígenos (APCs) con la capacidad de presentar sus antígenos a los linfocitos T y por lo cual desencadenar una respuesta inmune específica en el hospedero. Este LPS posee tres componentes como lo ilustra a continuación la Figura 1; los polisacáridos, oligosacáridos y Lípido A, los cuales se describen en la Tabla 5.

**Tabla 5**

*Componentes de LPS*

<b>Componentes</b>	<b>Función</b>	<b>Autor(es)</b>
Polisacáridos (exterior)	Es un antígeno que es altamente variable, que se encuentra en la mayoría de bacterias Gram negativas. Se une también al Lípido A.	Olsen & Singhrao, (2018)
Oligosacáridos (centro)	Une al Lípido A con el antígeno O.	Olsen & Singhrao, (2018)
Lípido A (interior)	Responsable de las actividades endotóxicas que conduce a respuestas inmunoinflamatorias. Esta es la porción inmunogénica más activa.	Díaz <i>et al.</i> , (2012) Olsen & Singhrao, (2018)

La tabla 5 describen los tres componentes de LPS. Díaz *et al.*, (2012) y Olsen & Singhrao, (2018).

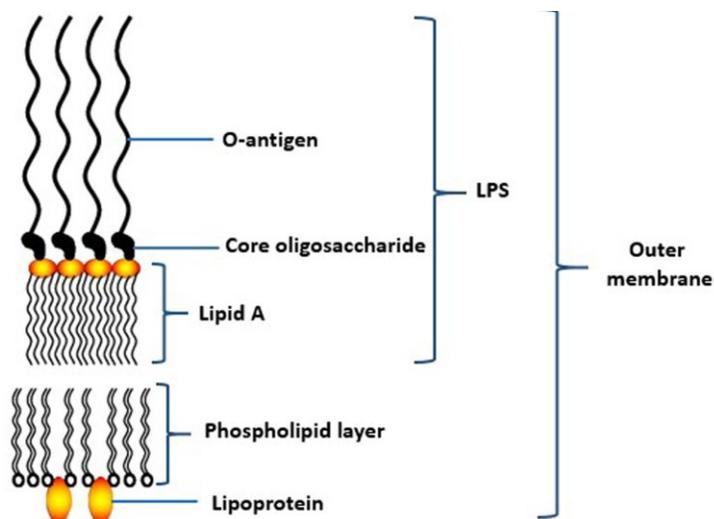


Figura 1. Estructura esquemática del lipopolisacárido (LPS) de la membrana exterior de *P.gingivalis*. La figura ilustra la estructura esquemática del lipopolisacárido (LPS) de la membrana exterior de *P.gingivalis*. Tomada de “*Porphyromonas gingivalis*: An Overview of Periodontopathic Pathogen below the Gum Line” (p.7), por How *et al.*, 2016, *Frontiers in microbiology*, 7(53).

Xie, (2015) describe otro de los factores de virulencia de *P. gingivalis*, las vesículas bacterianas las cuales se originan a partir de ampollas de la membrana externa y están compuestas principalmente por lípidos de la membrana externa, incluido LPS, proteínas de la membrana externa y algunos componentes de la membrana periplásmica e interna.

Sobre la adherencia Park *et al.*, (2016) resalta que las adhesinas de *F. nucleatum* funcionan como el puente de unión de *P. gingivalis* y *F. nucleatum* el cual va a permitir el avance de las enfermedades inflamatorias crónicas en la cavidad bucal.

### **Factores de virulencia de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans***

Diversos autores resaltan que después de la colonización y la unión en la cavidad bucal, *A. actinomycetemcomitans* emplea sus diferentes factores de virulencia como lo son CDT, leucotoxina y LPS, para así lograr evadir los distintos mecanismos de defensa innatos del huésped y de esta forma pueden impulsar una respuesta inflamatoria fisiopatológica (Herbert *et al.*, 2016).

Akkaoui *et al.*, (2020) describen que entre los distintos factores de virulencia de dicha bacteria, la Leucotoxina (LtxA) es la más estudiada. Esta se encarga de activar o matar las células inmunes y así permitir que la bacteria sobreviva en el sitio de la infección. Sin embargo, como mencionan Belibasakis *et al.*, (2019) se ha identificado además una toxina de distensión citoletal (CDT), la cual convierte a *A. actinomycetemcomitans* en el único miembro de la microbiota oral capaz de producir dos exotoxinas proteicas. A continuación se describe cada uno de dichos factores en la Tabla 6.

Tabla 6

*Factores de virulencia de A. actinomycetemcomitans*

Factores de virulencia	Función	Autor(es)
Leucotoxina (LtxA)	<p>Causa la muerte celular de los monocitos, PMN y células T y facilita <i>A. actinomycetemcomitans</i> la evasión de los mecanismos de defensa del huésped al alterar la integridad de la membrana. En dosis altas causa necrosis, al formar poros en la membrana de la célula del huésped; mientras que en dosis bajas LtxA induce la muerte celular de tipo apoptótico en la cual se eliminan las células.</p> <p>Además de causar la muerte de las células de defensa, induce una respuesta proinflamatoria masiva o rápida en los monocitos/macrófagos humanos lo cual podría causar un desequilibrio en la respuesta inflamatoria.</p>	<p>Åberg <i>et al.</i>, (2015) Akkaoui <i>et al.</i>, (2020) Herbert <i>et al.</i>, (2016) Johansson, (2011) Kaur &amp; Kachlany, (2014)</p>
Toxina de distensión citoletal (CDT)	<p>Provocan la interrupción de la barrera epitelial y así promueven la invasión tisular.</p> <p>Causan la muerte de las células huésped al bloquear su proliferación y mejorar la expresión del ligando activador del factor nuclear kappa-B (RANKL), el cual es un factor clave en la osteoclastogénesis.</p> <p>También se ha demostrado que esta exotoxina afecta la fisiología celular involucrada en la inflamación, modulación de la respuesta y causa daño tisular.</p>	<p>Åberg <i>et al.</i>, (2015) Oscarsson <i>et al.</i>, (2019)</p>
Lipopolisacárido (LPS)	<p>Desempeñan un papel de unión entre OMV de <i>A. actinomycetemcomitans</i> a IL-8.</p> <p>Además inducen la destrucción de los tejidos, estimulando la resorción ósea. También tiene la capacidad de inducir la producción de óxido nítrico rápidamente por parte de los osteoblastos, cuando dichas células respondan a una infección bacteriana se va a producir una resorción ósea.</p>	<p>Belibasakis <i>et al.</i>, (2019) Oscarsson <i>et al.</i>, 2019 Raja <i>et al.</i>, 2014</p>

---

Vesículas de la membrana externa (OMV) Aportan una gran cantidad de factores de virulencia biológicamente activos a las células huésped y para modular las respuestas inmunitarias. Oscarsson *et al.*, 2019

---

La tabla 6 muestra la recopilación de los distintos factores de virulencia de *A. actinomycetemcomitans*. Åberg *et al.*, (2015); Akkaoui *et al.*, (2020); Belibasakis *et al.*, (2019); Herbert *et al.*, (2016); Johansson, (2011); Kaur & Kachlany, (2014); Oscarsson *et al.*, (2019); Raja *et al.*, (2014).

Raja *et al.*, (2014) resaltan que la adhesión es el mecanismo clave de virulencia, ya que con ayuda de las adhesinas se une *A. actinomycetemcomitans* a las estructuras proteicas que están en la superficie celular, además se unen a los receptores de la saliva, los dientes, la matriz extracelular y las células epiteliales.

Según Johansson, (2011) la expresión de la Leucotoxina y Cdt varía entre las diferentes especies de *A. actinomycetemcomitans*, ya que se ha demostrado que estando aislados y en alta expresión las Leucotoxinas, las cuales se relacionan directamente con la enfermedad, mientras que el papel de Cdt aun no es del todo claro. Velusamy *et al.*, (2019) describen la producción de hiperleucotoxina, la cual al parecer está relacionada con la regulación positiva de los genes de unión y del aumento *in vitro* de la colonización.

En la cavidad oral, LtxA se une y destruye los glóbulos blancos localizados y así permite que *A. actinomycetemcomitans* eluda las respuestas inmunes del huésped como lo dicen Kaur & Kachlany, (2014). Dicha evasión permite que este microorganismo prolifere y cause periodontitis que originara a su vez una gran pérdida de hueso alveolar y como consecuencia piezas dentales. Además informaron que LtxA induce una rápida desgranulación de Leucocitos Polimorfonucleares antes de la lisis de las células (Kaur & Kachlany, 2014).

A continuación en la Tabla 7 se describen los mecanismos por los cuales LtxA destruye varios subconjuntos de células inmunes.

**Tabla 7**

*Mecanismos de acción LtxA contra varias células inmunes*

<b>Células inmunes</b>	<b>Mecanismo de acción LtxA</b>	<b>Autor(es)</b>
Monocitos y macrófagos	Produce apoptosis celular, en donde se reduce el tamaño de dichas células. Entre los leucocitos, los monocitos son los más sensibles a LtxA y la cinética de dicho proceso es rápido. Por lo tanto, LtxA induce la muerte de los monocitos a través de la interrupción de los lisosomas, provocando una liberación de contenido al citosol lo cual resultara en una acidificación.	Vega <i>et al.</i> , (2019)
Leucocitos polimorfonucleares (PMN)	Provoca una función deficiente de los PMN que van a estar estrechamente asociados a la Periodontitis y están presentes en el biofilm dental. Más allá de causar la muerte de los PMN, LtxA induce la activación y liberación de enzimas proteolíticas lo cual va a contribuir a la progresión de la enfermedad.	Johansson, (2011)
Linfocitos	Induce la apoptosis en los linfocitos que va a contribuir a una respuesta inmune adquirida localmente alterada en las infecciones periodontales. Este proceso es de gran importancia en la patogenia de las enfermedades inflamatorias, como la Periodontitis.	Johansson, (2011)

La tabla 7 describe los mecanismos de acción LtxA contra monocitos, macrófagos, leucocitos polimorfonucleares (PMN) y linfocitos. Johansson, (2011) y Vega *et al.*, (2019).

Oscarsson *et al.*, (2019) describen que la expresión de exotoxinas puede resultar en una resistencia de *A. actinomycetemcomitans* a la fagocitosis y a la desgranulación de los neutrófilos. La CDT puede provocar la proliferación inhibida de linfocitos estimulados y LtxA induce una muerte celular inflamatoria en las células presentadoras de antígeno, macrófagos y monocitos como se ilustra en la Figura 2.

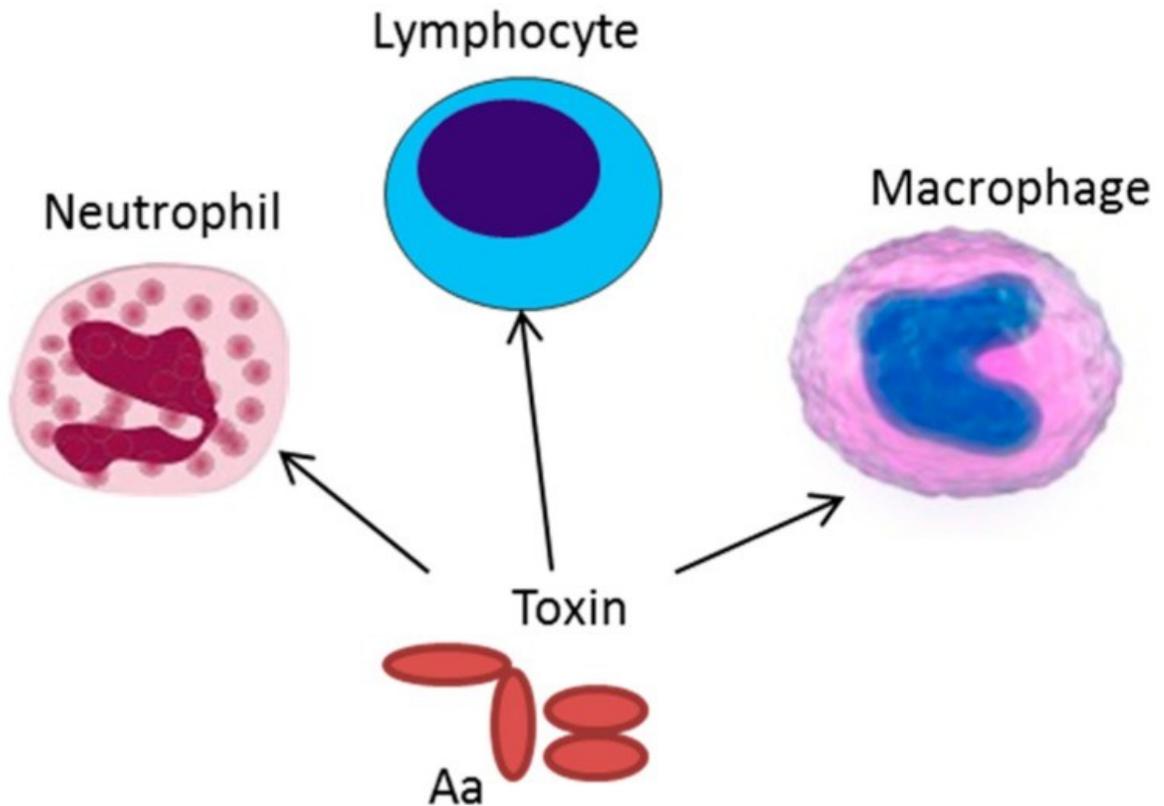


Figura 2. Esquema en el que se ilustra los resultados de la expresión de exotoxinas liberadas de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. La figura ilustra los resultados de la expresión de exotoxinas liberadas de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Tomada de “Tools of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* to Evade the Host Response” (p.4), por Oscarsson *et al.*, 2019, *Journal of clinical medicine*, 8(7).

De esta forma se deja clara la importancia de la capacidad que posee *A. actinomycetemcomitans* para colonizar, crecer y persistir en el entorno oral y a su vez ser un factor clave en el avance de las enfermedades periodontales (Velusamy *et al.*, 2019).

## **Actividad fitoterapéutica de los principios activos del aceite esencial *Eucalyptus globulus labill***

Los aceites esenciales se pueden definir como productos que son de origen vegetal, los cuales dentro de sus funciones presenta la de producir una mejor adaptación de dicha planta en su medio o hábitat (De Godoi *et al.*, 2017). Además como lo describen Almeida *et al.*, (2016) los distintos aceites esenciales se pueden extraer a partir de diferentes partes de las plantas, entre ellas las flores, las hojas, tallos, semillas, frutos raíces y cortezas, donde cabe especificar que este estudio se centra en el aceite esencial de *Eucalyptus globulus labill* obtenido a partir de las hojas de dicha planta. Damjanović-Vratnica *et al.*, (2011) resaltan que, debido a sus componentes bioactivos, los aceites esenciales son realmente prometedores para ser usados como agentes antibacterianos, antifúngicos y antioxidantes.

Los aceites esenciales obtenidos de las hojas del Eucalipto son ricos en monoterpenos (como lo son los terpenos y terpenoides) y en algunos casos de sesquiterpenos. Muchos de estos aceites se usan para fines farmacéuticos como de perfumería. Los usados como fármacos son ricos en 1,8-cineol mientras que los usados en perfumería son ricos en citronela, citral y acetato de geranilo (Almeida *et al.*, 2016).

El uso medicinal de dicho aceite esencial, como lo dicen Aldoghaim *et al.*, (2018), se basa en los efectos biológicos exhibidos en las pruebas *in vitro* de dicho aceite, en donde se incluyen los efectos antioxidantes, antiinflamatorios, analgésicos y antimicrobianos que posee el aceite esencial de *Eucalyptus globulus labill*.

De acuerdo a Damjanović-Vratnica *et al.*, (2011) la composición química del aceite esencial de *Eucalyptus globulus labill* se determina con ayuda de los análisis GC y GC-MS los cuales revelan los componentes y el porcentaje existente de cada uno de ellos. Además permite establecer la relación que existe entre la composición química y las propiedades antimicrobianas de dicho aceite (Mulyaningsih *et al.*, 2011). A continuación en la Tabla 8 se muestran el porcentaje de cada uno de los compuestos de este aceite esencial.

**Tabla 8**

*Composición química del aceite esencial de Eucalyptus globulus labill*

Compuestos	Porcentaje (%) según cada autor(es)								
	Aldo ghai m et al., 2018	Al mei da et al., 2016	Damj anović - Vratn ica et al., 2011	De God oi et al., 2017	Elaiissi et al., 2012	Ghaffa r et al., 2015	Harkat - Madou ri et al., 2015	Mekon nen et al., 2016	Mulyani ngsih et al., 2011
$\beta$ -Pineno	1.07		1.10	0.38		0.2	0.07	0.416	0.88
Limoneno	3.67		0.85	6.41	2.3±1.5	2.8		1.37	
$\alpha$ -Felandreno			0.55					1.32	
Sabineno								1.21	
Terpinen-4-ol	0.56		0.49	0.16			0.70		0.69
Alcanfor								3.42	
1,8-cineol	82.9	85.8	85.82	75.7	53.7±3.2	56.5	55.29	63	86.51
$\alpha$ -Pineno		7.2	7.16	7.39	12.0±3.0	4.2	4.61	16.1	4.74
p-Cimenol				7.55	1.0±0.0		0.45		
Pinocarvona					1.7±1.2				
Aromadendreno				0.03	3.7±2.1		0.02		0.41
<i>trans</i> - Pinocarveol				0.11	3.7±1.5				
$\alpha$ - Terpineol	3.67		0.14	0.41	3.3±2.1	4	5.46		0.50
Globulol					4.7±1.2	2.4	2.96		
Viridiflorol					1.0±0.0				
Isospathulenol					2.0±3.5				
$\beta$ -myrcene		1.5							

La tabla 8 muestra los diferentes compuestos que forman parte del aceite esencial de *Eucalyptus globulus labill* junto a su debido porcentaje. Aldoghaim *et al.*, (2018); Almeida *et al.*, (2016); Damjanović-Vratnica *et al.*, (2011); De Godoi *et al.*, (2017); Elaiissi *et al.*, (2012); Ghaffar *et al.*, (2015); Harkat-Madouri *et al.*, (2015); Mekonnen *et al.*, (2016) y Mulyaningsih *et al.*, (2011).

Sebei *et al.*, (2015) demostraron que los componentes principales se pueden dividir en 3 grupos; los primeros son los monoterpenos oxigenados entre los cuales se encuentran el 1,8-cineol, seguido de trans-pinocarveol y  $\alpha$ -terpineol. En el segundo grupo se encuentran los sesquiterpenos oxigenados los cuales son representados por el borneol, espatulenol, viridiflorol y globulol y en el tercer grupo se encuentran los hidrocarburos monoterpénicos que están constituidos por  $\alpha$ -pineno, p-cimeno y limoneno.

Los aceites esenciales de *Eucalyptus globulus labill* son ricos en 1,8-cineol (>80%), razón por la cual se convierte en una de las principales fuentes de dicho componente, que es altamente comercial para fines medicinales (Almeida *et al.*, 2016 y Aldoghaim *et al.*, 2018). También son de gran interés ya que cada vez es mayor la cantidad de microorganismos que son resistentes a los antibióticos y diversos estudios han demostrado que el aceite de Eucalipto posee efecto sobre dichos microorganismos resistentes (Elaissi *et al.*, 2012).

Además cabe resaltar que debido a la presencia de monoterpenos y monoterpenos oxigenados, dicho aceite pueden actuar como agente antibacteriano (Damjanović-Vratnica *et al.*, 2011). Según Harkat-Madouri *et al.*, (2015) el aceite esencial de Eucalipto, es más activo contra las bacterias Gram negativas y posee una débil actividad antioxidante. Por su parte Mekonnen *et al.*, (2016) demostraron una fuerte actividad antibacteriana del aceite esencial de *Eucalyptus globulus labill* contra *E. coli* y *S. aureus*, la cual atribuyen a los principales componentes de dicho aceite esencial, entre ellos el  $\alpha$ -pinene y 1,8-cineol.

Además varios investigadores han demostrado las diversas características y acciones que poseen los componentes más importantes del aceite esencial de *Eucalyptus globulus labill* los cuales se presentan Tabla 9.

**Tabla 9**

*Características de los componentes más estudiados del aceite esencial de Eucalyptus globulus labill*

Compuesto	Características	Autor(es)
1,8-cineol	Es el compuesto principal de aceite esencial de Eucalipto. Se ha utilizado para fines medicinales, aromatizantes y aromáticos. Además muestra actividad antiinflamatoria y antimicrobiana.	Mulyaningsih <i>et al.</i> , (2011)
Limoneno	Es eficaz para inhibir la proliferación de microorganismos que causan el deterioro de los alimentos.	Damjanović-Vratnica <i>et al.</i> , (2011)
Terpinen-4-ol	Es responsable de la actividad bacteriostática de varios microorganismos que afectan especialmente el tracto urinario.	Damjanović-Vratnica <i>et al.</i> , (2011)
$\alpha$ -Terpineol	Se encuentra en cantidades inferiores y posee actividad antibacteriana.	Damjanović-Vratnica <i>et al.</i> , (2011)

La tabla 9 muestra las características más sobresalientes de los compuestos mayormente estudiados del aceite esencial de *Eucalyptus globulus labill*. Damjanović-Vratnica *et al.*, (2011) y Mulyaningsih *et al.*, (2011).

Los distintos componentes del aceite esencial de *Eucalyptus globulus labill* dependen esencialmente de factores ambientales, agronómicos, de la edad y factores geoclimáticos, así como de las técnicas de extracción empleadas y de las condiciones experimentales de extracción como lo describen Harkat-Madouri *et al.*, (2015).

La identificación de los distintos compuestos que forman el aceite esencial de Eucalipto ayuda a la búsqueda de estructuras químicas que permitirán diseñar nuevos fármacos los cuales

podrán ser usados como agentes terapéuticos contra diversos patógenos y en especial periodontopatógenos. De esta forma se deja clara la aplicación potencial que posee el aceite esencial de *Eucalyptus globulus labill* para formulaciones farmacéuticas, como por ejemplo dentífricos y colutorios bucales.

### **Propiedades del cineol extraído del aceite esencial *Eucalyptus globulus labill***

Cabe resaltar el papel tan importante que tiene el uso de los aceites esenciales, los cuales reportan una gran cantidad de propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, analgésicas y antimicrobianas, especialmente el aceite esencial de Eucalipto. Pero también resaltan la eficacia del principal componente de este aceite esencial, 1,8-cineol, el cual es eficaz para tratar tanto afecciones como enfermedades respiratorias y de higiene oral. Varios estudios clínicos indican que el aceite de Eucalipto y 1,8-cineol tienen potencial como agentes terapéuticos debido a sus diversas propiedades, como por ejemplo para las enfermedades de las vías respiratorias (Aldoghaim *et al.*, 2018).

Yadav & Chandra, (2017) reportan las propiedades tanto analgésicas como antiinflamatorias de este aceite esencial y su principal componente 1,8-cineol. En donde además se refiere a la eficacia de este compuesto contra los distintos patógenos respiratorios causantes de los diversos trastornos de la respiración, dejando así claro el efecto antimicrobiano que posee 1,8-cineol. Además Sudhoff *et al.*, (2015) describen además del efecto antimicrobiano que posee dicho compuesto, las propiedades antiinflamatorias al reducir de forma parcial la inflamación de las vías

respiratorias, razón por la cual se sugiere como alternativa para tratamientos contra el asma y la rinitis.

Por otra parte como lo demuestran Simsek & Duman, (2017) el cineol es un éter cíclico y monoterpenoide, el cual no posee ningún efecto toxico en los tejidos razón por la cual no hay ningún inconveniente en su uso. También resaltan el potencial que posee dicho compuesto para ser una solución eficaz contra el problema de la resistencia a los antibióticos. Ya que se cree que tanto el aceite de Eucalipto como su principal compuesto, 1,8-cineol actúan sobre las membranas plasmáticas de las bacterias así como lo realiza el Gluconato de Clorhexidina.

Tanto el aceite esencial de Eucalipto como el 1,8-cineol tienen actividad antimicrobiana contra una amplia gama de bacterias Gram negativas y positivas, además de hongos (Aldoghaim *et al.*, 2018). Como lo demuestran Guerrero *et al.*, (2018) en su estudio del efecto antibacteriano del cineol vs el aceite esencial de Eucalipto específicamente sobre *Porphyromonas gingivalis*; es necesaria una concentración del 20% del aceite esencial de Eucalipto y una concentración del 30% del principio activo de cineol para tener un efecto inhibitorio en *P. gingivalis* y una concentración del 50% del aceite de Eucalipto y 60% del principio activo de cineol para obtener un efecto antimicrobiano sobre dicha bacteria Gram negativa.

Razones por las cuales con ayuda del 1,8-cineol, se pueden proporcionar nuevas vías o técnicas alternativas derivadas del aceite esencial de Eucalipto, que se pueden implementar contra las distintas afecciones inflamatorias o infecciosas que son de gran importancia clínica como son las enfermedades periodontales.

## Métodos de extracción del aceite esencial *Eucalyptus globulus labill*

Los aceites esenciales generalmente se obtienen como lo reportan Winska *et al.*, (2019) por medio de la hidrodestilación, destilación al vapor, destilación en seco o el prensado mecánico en frío de las plantas.

A continuación en la Tabla 10 se describen los dos métodos de extracción más usados y eficaces para obtener aceites esenciales.

**Tabla 10**

*Métodos de extracción usados para obtener el aceite esencial de Eucalipto*

Métodos de extracción de los aceites esenciales	Descripción	Autor(es)
Hidrodestilación	Es el proceso para obtener el aceite esencial de una planta aromática mediante el uso de vapor saturado a presión atmosférica. La presión es mayor a la atmosférica pero el vapor usado para extraer el aceite esencial está al mismo nivel de la presión atmosférica.	Elaissi <i>et al.</i> , (2012) Guerrero <i>et al.</i> , (2018) Harkat-Madouri <i>et al.</i> , (2015) Juiz <i>et al.</i> , (2015)
	Se usa para extraer los aceites esenciales de las hojas y flores secas.	
	Con las hojas previamente machacadas se someten a este tipo de extracción durante 3 horas con 500ml de agua destilada, en el cual se usa un aparato de tipo Clevenger. Se deshidrata con Oxido de Sodio. El	

---

	aceite esencial obtenido se almacena a 4°C.
Destilación al vapor	Es el método clásico. Se usa un Clevenger el cual con el paso del tiempo se ha modificado. Se necesita de aproximadamente 7 horas para obtener la cantidad de aceite deseada.

---

Ghaffar *et al.*, 2015Winska *et al.*, 2019

---

La tabla 10 describe los dos métodos de extracción más usados para obtener los aceites esenciales de Eucalipto. Elaissi *et al.*, (2012); Ghaffar *et al.*, (2015); Guerrero *et al.*, (2018); Harkat-Madouri *et al.*, (2015); Juiz *et al.*, (2015) y Winska *et al.*, (2019).

## Discusión

En las últimas décadas se ha propuesto utilizar la fitoterapia para tratar varias enfermedades, incluidas las enfermedades periodontales, ya que como han demostrado múltiples estudios, los aceites esenciales poseen efectos inhibitorios sobre diferentes periodontopatógenos, por lo cual se propone el uso de enjuagues bucales antisépticos que contengan compuestos de plantas medicinales para así complementar la terapia periodontal convencional (Juiz *et al.*, 2015).

En particular, pocos investigadores han demostrado el efecto antimicrobiano que posee el aceite esencial de Eucalipto sobre *Fusobacterium nucleatum*, aunque los estudios que se han realizado deja claro que el aceite esencial de *Eucalyptus globulus Labill* posee efecto antibacteriano sobre dicho microorganismo (Almeida *et al.*, 2016 y Harkat-Madouri *et al.*, 2015).

También se ha revelado que el aceite esencial de Eucalipto tiene actividad antimicrobiana sobre *P. gingivalis*, aunque no se ha determinado en sí a partir de cual concentración se tiene eficacia, ya que Hans *et al.*, (2016) reportan que a partir del 25%, Guerrero *et al.*, (2018) mencionan que la concentración mínima inhibitoria necesaria es del 20% y Bankur *et al.*, (2019) resaltan que desde una concentración del 10% el aceite esencial de Eucalipto tiene un efecto antimicrobiano.

Igualmente se ha definido el efecto que posee el aceite esencial de Eucalipto contra *A. actinomycetemcomitans* en donde todos los estudios dejan claro que es necesario un mayor tiempo de exposición en comparación a los otros microorganismos como lo mencionan Harkat-Madouri *et al.*, (2015), Bankur *et al.*, (2019) y Karbach *et al.*, (2015).

Varios autores han estudiado los distintos factores de virulencia de *F. nucleatum*, *P. gingivalis* y *A. actinomycetemcomitans* dejando claro que cada uno de estos microorganismos hacen parte importante en la formación y estabilización del biofilm dental, el cual, va a promover el avance de las enfermedades periodontales. Estos microorganismos poseen mecanismos que favorecen la adhesión e invasión a los diferentes tipos de células, mecanismos como las adhesinas que también producen una respuesta inmune. Cabe resaltar, entre otros factores de virulencia, los lipopolisacáridos (LPS), que se encargan de activar las citocinas proinflamatorias generando la inflamación de los tejidos gingivales y reabsorción ósea (De Andrade *et al.*, 2019). Además como lo describen Belibasakis *et al.*, (2019) *A. actinomycetemcomitans* es el único periodontopatógeno capaz de producir dos exotoxinas proteicas, la Leucotoxina (LtxA) y una toxina de distensión citoletal (CDT), las cuales permitirán la muerte de las células de defensa que a su vez causaran inflamación y daño tisular.

En cuanto a la composición química del aceite esencial de *Eucalyptus globulus labill* no se ha estandarizado la cantidad exacta de compuestos que lo forman, ya que hay una gran discrepancia entre los distintos autores al no determinarse el número exacto de dichos compuestos y mucho menos la cantidad de cada uno de estos. Lo que si se tiene claro son las propiedades antimicrobianas, antioxidantes y antiinflamatorias de dichos compuestos, en especial la presencia de monotrpenos los cuales actúan como agentes antibacterianos en especial contra bacterias Gram negativas (Damjanović-Vratnica *et al.*, 2011 y Harkat-Madouri *et al.*, 2015).

Entre estos compuestos químicos, el 1,8-cineol es el más abundante, especialmente en el aceite esencial de *Eucalyptus globulus labill*, ya que por sus múltiples efectos en el campo de la fitoterapia es un componente muy comercializado, ya que la actividad antibacteriana del aceite esencial de Eucalipto se le atribuye a este compuesto.

Además como lo reportan Yadav & Chandra, (2017) y Sudhoff *et al.*, (2015) el 1,8-cineol posee efecto antimicrobiano y antiinflamatorio en las vías respiratorias, además de ser contra las bacterias resistentes a los fármacos al actuar sobre la membrana plasmática. Por lo cual se propone implementar el aceite esencial de Eucalipto contra distintas afecciones inflamatorias o infecciosas como lo son las enfermedades periodontales.

También cabe resaltar el método de extracción empleado para obtener dicho aceite esencial de Eucalipto, ya que dependiendo de su método de extracción, puede variar la cantidad de los distintos componentes que contiene. Entre los métodos de extracción uno de los más usados es la hidrodestilación, el cual con ayuda del vapor de agua se extrae el aceite esencial de las hojas del Eucalipto; también se puede extraer mediante destilación al vapor, en donde dentro de sus inconvenientes se encuentra la mayor cantidad de tiempo necesaria para obtener el aceite esencial.

Identificar estos compuestos y comprender su estructura química es de gran ayuda para diseñar nuevos tratamientos que pueden utilizarse como agentes terapéuticos contra periodontopatógenos. De esta manera, el aceite esencial de *Eucalyptus globulus labill* se puede implementar como coadyuvante a la terapia básica periodontal, en donde su principal ventaja es que los pacientes pueden obtenerlo fácilmente además de que es más económico.

## Conclusiones

Se determinó que el aceite esencial de *Eucalyptus globulus Labill* posee efecto antimicrobiano sobre *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, en donde además se describieron las distintas concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) reportadas por los diferentes autores, en donde para *P. gingivalis* es necesaria una CMI de 0.28mg/ml; *F. nucleatum* es de 1.14mg/ml y *A. actinomycetemcomitans* es de 9,13mg/ml, evidenciándose que para este microorganismo es necesario un mayor tiempo de exposición.

Se describieron los diferentes factores de virulencia de *F. nucleatum*, *P. gingivalis* y *A. actinomycetemcomitans*, los cuales tienen en común adhesinas y lipopolisacáridos. También se describió el efecto antiinflamatorio y antimicrobiano del 1,8-cineol.

Además se describieron los diferentes métodos de extracción de este aceite esencial, entre los que destacada la hidrodestilación y la destilación al vapor, evidenciándose la importancia del método utilizado, ya que la concentración de los diversos compuestos depende en parte de ello.

## Recomendaciones

Ejecutar la presente revisión de literatura a nivel experimental con el fin de determinar y evaluar el efecto antimicrobiano *in vitro* del aceite esencial *Eucalyptus globulus labill* sobre *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

Realizar estudios complementarios que permitan evaluar si el aceite esencial *Eucalyptus globulus labill* presenta toxicidad en los tejidos por medio de estudios en líneas celulares de epitelio oral e incluso trabajos en modelo animal.

De acuerdo a los resultados obtenidos plantear a futuro el aceite esencial *Eucalyptus globulus labill* como coadyuvante a la terapia periodontal no quirúrgica e incorporar la fitoterapia usándolo como un irrigante a nivel subgingival.

## Referencias

- Åberg, C. H., Kelk, P., & Johansson, A. (2015). Aggregatibacter actinomycetemcomitans: virulence of its leukotoxin and association with aggressive periodontitis. *Virulence*, 6(3), 188–195.
- Akkaoui, S., & Ennibi, O. K. (2017). Use of traditional plants in management of halitosis in a Moroccan population. *Journal of Intercult Ethnopharmacology*, 6(3), 267-273.
- Akkaoui, S., Johansson, A., Yagoubi, M., Haubek, D., El Hamidi, A., Rida, S.,... Ennibi, O. (2020). Chemical Composition, Antimicrobial activity, *in Vitro* Cytotoxicity and Leukotoxin Neutralization of Essential Oil from *Origanum vulgare* against *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Pathogens*, 9(192), 1-14.
- Aldoghaim, F.S., Flematti, G.R., & Hammer, K.A. (2018). Antimicrobial Activity of Several Cineole-Rich Western Australian Eucalyptus Essential Oils. *Microorganisms*, 6(4), 122-133.
- Almeida, L. C., Andrade, C., & Teixeira, R. R. (2016). Chemical Variability and Biological Activities of Eucalyptus spp. Essential Oils. *Molecules*, 21(12), 1-33.
- Bankur, P. K., Mathew, M., Almalki, S. A., Jalaluddin, M., Jayanti, I., & Durgaraju, M. (2019). An *In Vitro* Evaluation of Antibacterial Efficacy of Various Concentration of Eucalyptus globulus Leaf Extract on Periodontal Pathogens. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 20(9), 1041-1044.

- Bao, K., Belibasakis, G. N., Thurnheer, T., Aduse-Opoku, J., Curtis, M. A., & Bostanci, N. (2014). Role of *Porphyromonas gingivalis* gingipains in multi-species biofilm formation. *BMC microbiology*, *14*(258), 1-8.
- Belibasakis, G. N., Maula, T., Bao, K., Lindholm, M., Bostanci, N., Oscarsson, J.,...Johansson, A. (2019). Virulence and Pathogenicity Properties of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, *8*(4), 222-245.
- Bonilla, D. M., Mendoza, Y., Moncada, C. E., Murcia, O., Rojas, A. P., Calle, J., Pinzon, R., y Nerio, L. (2016). Efecto del aceite esencial de *Rosmarinus officinalis* sobre *Porphyromonas gingivalis* cultivada *in vitro*. *Revista colombiana de ciencias químico farmacéuticas*, *45*(2), 275-287.
- Bostanci, N., & Belibasakis, G. (2012). *Porphyromonas gingivalis*: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. *Federation of European Microbiological Societies Microbiol Lett*, *333*(2012), 1-9.
- Brochot, A., Guilbot, A., Haddioui, L., & Roques, C. (2017). Antibacterial, antifungal, and antiviral effects of three essential oil blends. *MicrobiologyOpen*, *6*(4), 1-6.
- Copenhagen-Glazer, S., Sol, A., Abed, J., Naor, R., Zhang, X., Han, Y. W., & Bachrach, G. (2015). Fap2 of *Fusobacterium nucleatum* is a galactose-inhibitable adhesin involved in coaggregation, cell adhesion, and preterm birth. *Infection and immunity*, *83*(3), 1104–1113.
- Damjanović-Vratnica<sup>1</sup>, B., Đakov, T., Šuković, D. & Damjanović, J. (2011). Antimicrobial Effect of Essential Oil Isolated from *Eucalyptus globulus Labill* from Montenegro. *Czech Journal of Food Sciences*, *29*(3), 277-284.

- Díaz, J., Yáñez, J., Melgar, S., Álvarez, C., Rojas, C., y Vernal, R. (2012). Virulencia y variabilidad de *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y su asociación a la periodontitis. *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral*, 5(1), 40-45.
- De Andrade, K. Q., Almeida-da-Silva, C., & Coutinho-Silva, R. (2019). Immunological Pathways Triggered by *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum*: Therapeutic Possibilities?. *Mediators of inflammation*, 2019, 1-20.
- De Godoi, S. N., Maciel, P., Rorato, M., Nascimento, K., Wagner, R., Klein, B.,...Ferreira, A. (2017). Evaluation of Stability and In Vitro Security of Nanoemulsions Containing *Eucalyptus globulus* Oil. *BioMed Research International*, 2017, 1-11.
- De Oliveira, S. (2016). *The effect of a homoeopathic and herbal Mouthwash formulation on the growth of Streptococcus salivarius and Fusobacterium nucleatum in vitro*. (Tesis de PhD), Universidad de Johannesburg, Johannesburg, Sudáfrica.
- De Oliveira, J. S., Pinto, M. E., Santana, L. A., Pinto, A. S., Di Lenardo, D., & Vasconcelos, D. F. (2016). Biological Effects of Medicinal Plants on Induced Periodontitis: A Systematic Review. *International journal of dentistry*, 2016(3719879), 1-10.
- Elaissi, A., Rouis, Z., Mabrouk, S., Salah, K. B., Aouni, M., Khouja, M. L., Farhat, F.,...Harzallah-Skhiri, F. (2012). Correlation between chemical composition and antibacterial activity of essential oils from fifteen *Eucalyptus* species growing in the Korbous and Jbel Abderrahman arboreta (North East Tunisia). *Molecules (Basel, Switzerland)*, 17(3), 3044–3057.

- Elaissi, A., Rouis, Z., Salem, N. A., Mabrouk, S., Ben Salem, Y., Salah, K. B.,...Khouja, M. L. (2012). Chemical composition of 8 eucalyptus species' essential oils and the evaluation of their antibacterial, antifungal and antiviral activities. *BMC complementary and alternative medicine*, 12(81), 1-15.
- Enersen, M., Nakano, K., & Amano, A. (2013) *Porphyromonas gingivalis* fimbriae. *Journal of Oral Microbiology*, 5(1), 1-10.
- Erriu, M., Pili, F. M., Tuveri, E., Pigliacampo, D., Scano, A., Montaldo, C.,... Orrù, G. (2013). Oil Essential Mouthwashes Antibacterial Activity against *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: A Comparison between Antibiofilm and Antiplanktonic Effects. *International journal of dentistry*, 2013, 1-5.
- Fardini, Y., Wang, X., Témoin, S., Nithianantham, S., Lee, D., Shoham, M., & Han, Y. W. (2011). *Fusobacterium nucleatum* adhesin FadA binds vascular endothelial cadherin and alters endothelial integrity. *Molecular microbiology*, 82(6), 1468–1480.
- Ghaffar, A., Yameen, M., Kiran, S., Kamal, S., Jalal, F., Munir, B.,... Jabbar, A. (2015). Chemical Composition and *in-Vitro* Evaluation of the Antimicrobial and Antioxidant Activities of Essential Oils Extracted from Seven Eucalyptus Species. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 20(1), 20487–20498.
- Guerrero, B., Mojica, G., y Solano, K. (2018). *Efecto antibacteriano del principio activo cinecol vs aceite esencial eucalipto sobre Porphyromonas gingivalis*. (Tesis de pregrado). Universidad Antonio Nariño, Cúcuta, Colombia.

- Guven, Y., Ustun, N., Aksakal S. D., Topcuoglu, N., Aktoren, O., & Kulekci, G. (2018). Assessment of the endodontic microbiota of abscessed primary teeth using microarray technology. *Indian Journal of Dental Research*, 29(6), 781-786.
- Han, Y. W., Shi, W., Huang, G. T., Kinder Haake, S., Park, N. H., Kuramitsu, H., & Genco, R. J. (2000). Interactions between periodontal bacteria and human oral epithelial cells: *Fusobacterium nucleatum* adheres to and invades epithelial cells. *Infection and immunity*, 68(6), 3140–3146.
- Hans, V. M., Grover, H. S., Deswal, H., & Agarwal, P. (2016). Antimicrobial Efficacy of Various Essential Oils at Varying Concentrations against Periopathogen *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of clinical and diagnostic research*, 10(9), 16–19.
- Harkat-Madouri, L., Asma, B., Madani, K., Si Said, Z. B-O., Rigou, P., Grenier D., AllalouH.,...Boulekbache-Makhlouf, L. (2015). Chemical composition, antibacterial and antioxidant activities of essential oil of Eucalyptus globulus from Algeria. *Industrial Crops and Products*, 78(2015), 148–153.
- Herbert, B. A., Novince, C. M., & Kirkwood, K. L. (2016). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, a potent immunoregulator of the periodontal host defense system and alveolar bone homeostasis. *Molecular oral microbiology*, 31(3), 207–227.
- How, K. Y., Song, K. P., & Chan, K. G. (2016). *Porphyromonas gingivalis*: An Overview of Periodontopathic Pathogen below the Gum Line. *Frontiers in microbiology*, 7(53), 1-14.
- Johansson, A. (2011). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* leukotoxin: a powerful tool with capacity to cause imbalance in the host inflammatory response. *Toxins*, 3(3), 242–259.

- Juiz, P. J., Lucchese, A. M., Gambari, R., Piva, R., Penolazzi, L., Di Ciano, M., Trovatti, A. P.,...Avila-Campos, M. J. (2015). Essential oils and isolated compounds from *Lippia alba* leaves and flowers: Antimicrobial activity and osteoclast apoptosis. *International journal of molecular medicine*, 35(1), 211-217.
- Karbach, J., Ebenezer, S., Warnke, P. H., Behrens, E., & Al-Nawas, B. (2015). Antimicrobial effect of Australian antibacterial essential oils as alternative to common antiseptic solutions against clinically relevant oral pathogens. *Clinical laboratory*, 61(1-2), 61–68.
- Kaur, M., & Kachlany, S. C. (2014). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* leukotoxin (LtxA; Leukothera) induces cofilin dephosphorylation and actin depolymerization during killing of malignant monocytes. *Microbiology (Reading, England)*, 160(11), 2443–2452.
- Lof, M., Janus, M. M., & Krom, B. P. (2017). Metabolic Interactions between Bacteria and Fungi in Commensal Oral Biofilms. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 3(40), 1-13.
- López, M. (2005). *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y *Porphyromas ginngivalis* en relación a las periodontitis agresivas. *Revista Estomatológica Herediana*, 15(2), 178 - 183.
- Maghsoodlou, M. T., Kazemipoor, N., Valizadeh, J., Seifi1, F. N., & Rahneshan, N. (2015). Essential oil composition of *Eucalyptus microtheca* and *Eucalyptus viminalis*. *Avicenna journal of phytomedicine*, 5(6), 540-552.
- Mekonnen, A., Yitayew, B., Tesema, A., & Taddese, S. (2016). *In Vitro* Antimicrobial Activity of Essential Oil of *Thymus schimperii*, *Matricariachamomilla*, *Eucalyptus globulus*, and *Rosmarinus officinalis*. *International Journal of Microbiology*, 2016(1), 1-8.

Ministerio de Salud y Protección Social. IV Estudio Nacional de Salud Bucal: ENSAB IV 2013-2014. Bogotá DC: Unión Temporal Sistemas Especializados de Información SEI S.A.

Morales, A., Gandolfo, A., Bravo, J., Carvajal, P., Silva, N., Godoy, C., Garcia-Sesnich, J.,...Gamonal, J. (2018). Microbiological and clinical effects of probiotics and antibiotics on nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo- controlled trial with 9-month follow-up. *Journal of Applied Oral Science*, 26(1), 1-9.

Mulyaningsih, S., Sporer, F., Reichling, J., & Wink, M. (2011). Antibacterial activity of essential oils from Eucalyptus and of selected components against multidrug-resistant bacterial pathogens. *Pharmaceutical biology*, 49(9), 893–899.

Ololade, Z. S., & Olawore, N. O. (2017). Characterization of Essential Oil from the Seed of Eucalyptus cloeziana and Evaluation of its Modes of Medicinal Potentials. *Edorium Journal of Infectious Diseases*, 3(1), 1–8.

Olsen, I., & Singhrao, S. K. (2018). Importance of heterogeneity in *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide lipid A in tissue specific inflammatory signalling. *Journal of oral microbiology*, 10(1440128), 1-10.

Oscarsson, J., Claesson, R., Lindholm, M., Höglund Åberg, C., & Johansson, A. (2019). Tools of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* to Evade the Host Response. *Journal of clinical medicine*, 8(7), 1079-1091.

- Pardo, C. G., Monsalve, G. S., Erira, A., Espinosa, Y., y Jaramillo, G. I. (2017). Efecto antimicrobiano del aceite esencial de *Citrus reticulata* sobre *Fusobacterium nucleatum* asociada a enfermedad periodontal. *Revista Colombiana de Biotecnología*, 19(2), 7-14.
- Park, J., Shokeen, B., Haake, S. K., & Lux, R. (2016). Characterization of *Fusobacterium nucleatum* ATCC 23726 adhesins involved in strain-specific attachment to *Porphyromonas gingivalis*. *International Journal of Oral Science*, 8(3), 138–144.
- Ragul, P., Dhanraj, M., & Ashish, R. J. (2018). Efficacy of eucalyptus oil over chlorhexidine mouthwash in dental practice. *Drug Invention Today*, 10(5), 638-641.
- Raja, M., Ummer, F., & Dhivakar, C. P. (2014). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* - a tooth killer?. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 8(8), ZE13–ZE16.
- Ramos, D., Moromi, H. y Martínez, E. (2011). *Porphyromonas gingivalis*: patógeno predominante en la periodontitis crónica. *Revista Odontología Sanmarquina*, 14(1), 34-38.
- Sebei, K., Sakouhi, F., Herchi, W., Khouja, M. L., & Boukhchin, S. (2015). Chemical composition and antibacterial activities of seven Eucalyptus species essential oils leaves. *Biological Research*, 48(7), 1-7.
- Shah, R., Donde, R., Mitra, D., Rodrigues, S., Shetty, G., Prithyani, S., & Vijayakar, H. (2018). Herbal periodontology- a review. *International Journal For Research In Health Sciences And Nursing*, 4(9), 1-10.
- Simsek, M., & Duman, R. (2017). Investigation of effect of 1,8-cineole on antimicrobial activity of chlorhexidine gluconate. *Farmacognosy Research*, 9(3), 234-237.

- Sudhoff, H., Klenke, C., Greiner, J. F., Müller, J., Brotzmann, V., Ebmeyer, J., Kaltschmidt, B.,...Kaltschmidt, C. (2015). 1,8-Cineol Reduces Mucus-Production in a Novel Human *Ex Vivo* Model of Late Rhinosinusitis. *Public Library of Science ONE*, *10*(7), 1-12.
- Thurnheer, T., Karygianni, L., Flury, M., & Belibasakis, G. N. (2019). *Fusobacterium* Species and Subspecies Differentially Affect the Composition and Architecture of Supra- and Subgingival Biofilms Models. *Frontiers Microbiology*, *10*(1716), 1-11.
- Vega, B. A., Belinka, B. A., Jr, & Kachlany, S. C. (2019). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* Leukotoxin (LtxA; Leukothera<sup>®</sup>): Mechanisms of Action and Therapeutic Applications. *Toxins*, *11*(9), 489-510.
- Velusamy, S. K., Sampathkumar, V., Ramasubbu, N., Paster, B. J. & Fine, D. H. (2019). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* colonization and persistence in a primate model. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *116*(44), 22307-22313.
- Vinod, K. S., Sunil, K. S., Sethi, P., Bandla, R. C., Singh, S., & Patel, D. (2018). A Novel Herbal Formulation versus Chlorhexidine Mouthwash in Efficacy against Oral Microflora. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, *8*(2), 184–190.
- Winska, K., Maczka, W., Łyczko, L., Grabarczyk, M., Czubaszek, A., & Szumny, A. (2019). Essential Oils as Antimicrobial Agents—Myth or Real Alternative?. *Molecules*, *24*(11), 1-21.
- Xie, H. (2015). Biogenesis and function of *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles. *Future microbiology*, *10*(9), 1517–1527.

- Yadav, H. K., Yadav, R. K., Chandra, A., & Thakkar, R. R. (2016). The effectiveness of eucalyptus oil, orange oil, and xylene in dissolving different endodontic sealers. *Journal of conservative dentistry*, 19(4), 332–337.
- Yadav, N., & Chandra, H. (2017) Suppression of inflammatory and infection responses in lung macrophages by eucalyptus oil and its constituent 1,8-cineole: Role of pattern recognition receptors TREM-1 and NLRP3, the MAP kinase regulator MKP-1, and NFκB. *Public Library of Science ONE*, 12(11), 1-19.
- Zerón, A., y Porras, D. (2016). *Fusobacterium nucleatum* ¿Un patógeno periodontal promotor de carcinogénesis colorrectal?. *Revista ADM*, 73(6), 280-285.

## Anexos

## Anexo A

Compilación de artículos que dan respuesta a los objetivos

Temática	Autor(es)/Año	País	Título	Objetivo
<b>Efecto antimicrobiano del aceite esencial de <i>Eucalyptus globulus</i> sobre <i>Fusobacterium nucleatum</i></b>	Almeida <i>et al.</i> , 2016	Suiza	Chemical Variability and Biological Activities of <i>Eucalyptus spp</i>	Se centró en las propiedades antimicrobianas, acaricidas, insecticidas y herbicidas de las especies de eucalipto.
	Harkat-Madouri <i>et al.</i> , 2015	Países bajos	Chemical composition, antibacterial and antioxidant activities of essential oil of <i>Eucalyptus globulus</i> from Algeria.	Investigar la composición química de los aceites esenciales de las hojas de <i>Eucalyptus globulus</i> ( <i>E. globulus</i> ) por cromatografía de gases acoplada al método de espectrometría de masas (GC / MS), y para evaluar su capacidad antioxidante (efecto captador de radicales DPPH, poder reductor e inhibición de la actividad de peroxidación lipídica) así como su actividad antibacteriana frente a bacterias periodontopatógenas y cariogénicas especies, utilizando el método de microdilución en microplacas de 96 pocillos.

<b>Efecto antimicrobiano del aceite esencial de <i>Eucalyptus globulus</i></b>	Guerrero <i>et al.</i> , Colombia 2018	<i>Efecto antibacteriano del principio activo cineol vs aceite esencial eucalipto sobre Porphyromonas gingivalis.</i>	Determinar el efecto antibacteriano del principio activo cineol vs. Aceite esencial del Eucalipto sobre <i>Porphyromonas gingivalis</i> .
<b>labil sobre <i>Porphyromonas gingivalis</i></b>	Hans <i>et al.</i> , India 2016	Antimicrobial Efficacy of Various Essential Oils at Varying Concentrations against Periopathogen <i>Porphyromonas gingivalis</i> .	Comprobar la actividad antimicrobiana de varios aceites esenciales; aceite de eucalipto, aceite de manzanilla, aceite de árbol de té y aceite de cúrcuma contra <i>P. gingivalis</i> .
<b>Efecto antimicrobiano del aceite esencial de <i>Eucalyptus globulus</i> labil sobre <i>Aggregatibacter</i></b>	Bankur <i>et al.</i> , India 2019	<i>An in Vitro</i> Evaluation of Antibacterial Efficacy of Various Concentration of <i>Eucalyptus globulus</i> Leaf Extract on Periodontal Pathogens	El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia antibacteriana de diversas concentraciones de extracto de hoja de <i>Eucalyptus globulus</i> sobre patógenos periodontales.
<b><i>actinomycetemcomitans</i></b>	Karbach <i>et al.</i> , Alemania 2015	Antimicrobial Effect of Australian Antibacterial Essential Oils as Alternative to Common Antiseptic Solutions against Clinically Relevant Oral Pathogens.	Examinar la actividad antibacteriana in vitro de diferentes aceites en comparación con los antisépticos contra microorganismos orales.
<b>Factores de virulencia de <i>Fusobacterium nucleatum</i></b>	Copenhagen-Glazer <i>et al.</i> , Estados Unidos 2015	Fap2 of <i>Fusobacterium nucleatum</i> is a galactose-inhibitable adhesin involved in coaggregation, cell adhesion, and preterm birth.	Se creó un sistema de mutagénesis por inserción-inactivación aleatoria para fusobacterias. Usando este sistema, el autotransportador Fap2 se identificó como la adhesina

sensible a galactosa de *F. nucleatum*.

De Andrade <i>et al.</i> , 2019	Estados Unidos	Immunological Pathways Triggered by <i>Porphyromonas gingivalis</i> and <i>Fusobacterium nucleatum</i> : Therapeutic Possibilities?.	Esclarecer los avances en el estudio de los mecanismos de inmunidad innata y adaptativa y las respuestas después de las interacciones de <i>P. gingivalis</i> y <i>F. nucleatum</i> con el huésped.
De Oliveira, 2016	Sudáfrica	<i>The effect of a homoeopathic and herbal Mouthwash formulation on the growth of Streptococcus salivarius and Fusobacterium nucleatum in vitro.</i>	Determinar el efecto de la del enjuague bucal sobre el crecimiento de <i>Streptococcus salivarius</i> y <i>Fusobacterium nucleatum</i> utilizando el disco de Kirby-Bauer como método de prueba de sensibilidad a la difusión y un método de dilución.
Fardini <i>et al.</i> , 2011	Inglaterra	<i>Fusobacterium nucleatum</i> adhesin FadA binds vascular endothelial cadherin and alters endothelial integrity.	Dilucidar el receptor de células endoteliales para FadA con el fin de comprender mejor el mecanismo molecular involucrado en la diseminación sistémica de <i>F. nucleatum</i> .
Han <i>et al.</i> , 2000	Estados Unidos	Interactions between periodontal bacteria and human oral epithelial cells: <i>Fusobacterium nucleatum</i> adheres to and invades epithelial cells.	Examinar la capacidad para adherirse e invadir cultivos primarios de células epiteliales gingivales humanas de un grupo de bacterias anaerobias Gram negativas frecuentemente asociadas con enfermedades

periodontales. También se midieron los efectos de estas bacterias sobre la producción de interleucina-8 (IL-8), una quimiocina proinflamatoria.

Thumheer <i>et al.</i> , Suiza 2019	<i>Fusobacterium</i> Species and Subspecies Differentially Affect the Composition and Architecture of Supra- and Subgingival Biofilms Models.	Determinar cuales especies específicas de <i>Fusobacterium</i> no tienen un impacto significativo en el crecimiento general de <i>in vitro</i> biopelículas orales y todos puede actuar como un puente entre sus socios bacterianos circundantes promoviendo la maduración de la biopelícula.	
Zerón <i>et al.</i> , México 2016	<i>Fusobacterium nucleatum</i> ¿Un patógeno periodontal promotor de carcinogénesis colorrectal?	Determinar si <i>Fusobacterium nucleatum</i> se adhiere, invade, e induce respuestas inflamatorias oncogénicas que estimulan el crecimiento de las células de cáncer colorrectal a través de un factor de la adhesina FadA.	
<b>Factores de virulencia de <i>Porphyromonas gingivalis</i></b>	Bao <i>et al.</i> , 2014 Inglaterra	Role of <i>Porphyromonas gingivalis</i> gingipains in multi-species biofilm formation	Investigar el papel de las gingipaínas en el crecimiento y la estructura de la biopelícula, mediante la incorporación de cepas deficientes en <i>gingipaína</i> de <i>P. gingivalis</i> .

Bostanci & Belibasakis, 2012	Inglaterra	<i>Porphyromonas gingivalis</i> : an invasive and evasive opportunistic oral pathogen.	Analizar las estrategias invasivas y evasivas de <i>P. gingivalis</i> y el papel de sus principales factores de virulencia en estos, a saber, lipopolisacáridos, cápsulas, gingipainas y fimbrias.
Díaz <i>et al.</i> , 2012	Chile	Virulencia y variabilidad de <i>Porphyromonas gingivalis</i> y <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> y su asociación a la periodontitis.	Analizar los principales factores de virulencia que expresan <i>P. gingivalis</i> y <i>A. actinomycetemcomitans</i> y como los distintos genotipos y/o serotipos descritos para ellos se podrían asociar con una inmunogenicidad y patogenicidad diferente durante las periodontitis.
Enersen <i>et al.</i> , 2013	Estados Unidos	<i>Porphyromonas gingivalis</i> fimbriae.	Analizar las variaciones de las fimbrias y sus efectos sobre la virulencia bacteriana.
How <i>et al.</i> , 2016	Suiza	<i>Porphyromonas gingivalis</i> : An Overview of Periodontopathic Pathogen below the Gum Line.	Proporcionar una descripción general de <i>P. gingivalis</i> y cómo sus factores de virulencia contribuye a la patogénesis con otro consorcio de microbiomas en la cavidad oral.
López, 2005	Perú	<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> y <i>Porphyromonas ginngivalis</i> en relación a las periodontitis agresivas.	Describir dos patógenos asociados como agentes etiológicos a la Periodontitis agresiva.

Olsen & Singhrao, 2018	Estados Unidos	Importance of heterogeneity in <i>Porphyromonas gingivalis</i> lipopolysaccharide lipid A in tissue specific inflammatory signalling.	Evaluar la importancia de la heterogeneidad en el lípido A del LPS de <i>P. gingivalis</i> .	
Park <i>et al.</i> , 2016	India	Characterization of <i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC 23726 adhesins involved in strain-specific attachment to <i>Porphyromonas gingivalis</i> .	Examinar la interacción de adherencia de <i>F.nucleatum</i> con <i>Porphyromonas gingivalis</i> .	
Ramos <i>et al.</i> , 2011	Perú	<i>Porphyromonas gingivalis</i> : patógeno predominante en la periodontitis crónica.	Describir por medio de la revisión de literatura el papel que <i>Porphyromonas gingivalis</i> posee en la Periodontitis crónica.	
Xie, 2015	Inglaterra	Biogenesis and function of <i>Porphyromonas gingivalis</i> outer membrane vesicles.	Revelar oportunidades para utilizar las características de las vesículas de <i>P. gingivalis</i> para al menos dos propósitos distintos, a saber, reducir la virulencia y diseñar vacunas.	
<b>Factores de virulencia de <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i></b>	Åberg <i>et al.</i> , 2015	Estados Unidos	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> : virulence of its leukotoxin and association with aggressive periodontitis.	Centrarse en particular en la leucotoxina que podría ser uno de los factores de virulencia más importantes de <i>A. actinomycetemcomitans</i> .
	Akkaoui <i>et al.</i> , 2020	Suiza	Chemical Composition, Antimicrobial activity, <i>in Vitro</i> Cytotoxicity and Leukotoxin Neutralization of Essential Oil from <i>Origanum vulgare</i> against <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> .	Evaluar la actividad antibacteriana putativa del aceite esencial de <i>Origanum vulgare</i> contra seis cepas clínicas y cinco cepas de referencia de <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> , en

comparación con algunos antimicrobianos.

Belibasakis <i>et al.</i> , 2019	Virulence and Pathogenicity Properties of <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> .	Describir de forma detallada las propiedades de virulencia y patogenicidad de <i>A. actinomycetemcomitans</i> .
Herbert <i>et al.</i> , Dinamarca 2016	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> , a potent immunoregulator of the periodontal host defense system and alveolar bone homeostasis.	Evaluar críticamente los mecanismos de respuesta inmune del huésped a <i>A. actinomycetemcomitans</i>
Johansson, 2011 Suiza	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> leukotoxin: a powerful tool with capacity to cause imbalance in the host inflammatory response.	Describir las estrategias terapéuticas dirigidas a la respuesta inflamatoria celular y molecular del huésped en las enfermedades periodontales las cuales podrían ser una alternativa de tratamiento en el futuro.
Kaur & Kachlany, 2014 Inglaterra	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> leukotoxin (LtxA; Leukothera) induces cofilin dephosphorylation and actin depolymerization during killing of malignant monocytes.	Identificar dos proteínas potenciales como cofilina y actina, que están reguladas hacia arriba o hacia abajo en respuesta al tratamiento con LtxA.
Oscarsson <i>et al.</i> , Suiza 2019	Tools of <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> to Evade the Host Response.	Identificar y describir los mecanismos de virulencia de <i>A. actinomycetemcomitans</i> , que están asociados con la subversión

			inmunitaria, así como con la patogenicidad bacteriana.
	Raja <i>et al.</i> , 2014	India	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> - a tooth killer?
			Presentar por medio de revisión de literatura información sobre <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> , un comensal oral que también es un patógeno oportunista, con énfasis en su sorprendente pero potencial rango de factores de virulencia y mecanismos de virulencia.
	Vega <i>et al.</i> , 2019	Suiza	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> Leukotoxin (LtxA; Leukothera®): Mechanisms of Action and Therapeutic Applications.
			Compilar información sobre la interacción de LtxA con los glóbulos blancos y los mecanismos posteriores de muerte celular inducida.
	Velusamy <i>et al.</i> , 2019	Estados Unidos	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> colonization and persistence in a primate model.
			Examinar la sobreexpresión de <i>ltx A</i> en relación con la colonización de <i>A. actinomycetemcomitans</i> en el modelo de primates Rh.
<b>Actividad fitoterapéutica de los principios activos del aceite esencial <i>Eucalyptus</i></b>	Aldoghaim <i>et al.</i> , 2018	Suiza	Antimicrobial Activity of Several Cineole-Rich Western Australian Eucalyptus Essential Oils
			Determinar la composición química del aceite esencial de las especies de <i>Eucalyptus</i> , a saber, <i>Eucalyptus loxophleba</i> , <i>Eucalyptus polybractea</i> , <i>Eucalyptus kochii</i> subsp. <i>plenissima</i> y <i>E. kochii</i> subsp. <i>borealis</i> , también conocidos como "martillos de

***globulus  
labill***

aceite", y examinar sus actividades antimicrobianas contra una variedad de bacterias patógenas comunes.

Damjanović-Vratnica <i>et al.</i> , 2011	República Checa	Antimicrobial Effect of Essential Oil Isolated from <i>Eucalyptus globulus Labill.</i> from Montenegro	Cuantificar el rendimiento del aceite esencial de las hojas de <i>Eucalipto globulus Labill</i> cultivado en Montenegro. Además identificar y cuantificar los compuestos del aceite esencial obtenido y determinar la actividad antimicrobiana contra bacterias Gram negativas y positivas seleccionadas y hongos <i>Candida albicans</i> .
De Godoi <i>et al.</i> , 2017	Brasil	Evaluation of Stability and <i>In Vitro</i> Security of Nanoemulsions Containing <i>Eucalyptus globulus Oil</i> .	Preparar y caracterizar nanoemulsiones que contienen un 5% de aceite de <i>E. globulus</i> , determinar las mejores condiciones para su almacenamiento y evaluar la seguridad de estas formulaciones en contacto con células humanas sanas (células mononucleares de sangre periférica).
Elaiissi <i>et al.</i> , 2012	Suiza	Correlation between chemical composition and antibacterial activity of essential oils from fifteen <i>Eucalyptus</i> species growing in the Korbous and Jbel Abderrahman arboreta (North East Tunisia).	Describir la correlación entre los componentes principales del aceite esencial de Eucalipto y su supuesta actividad antibacteriana.

Elaiissi <i>et al.</i> , Inglaterra 2012	Chemical composition of 8 eucalyptus species essential oils and the evaluation of their antibacterial, antifungal and antiviral activities.	Evaluar la actividad antibacteriana, antifúngica y anti-enteroviral de ocho aceites esenciales de <i>eucalipto</i> .
Ghaffar <i>et al.</i> , Suiza 2015	Chemical Composition and <i>in vitro</i> Evaluation of the Antimicrobial and Antioxidant Activities of Essential Oils Extracted from Seven Eucalyptus Species.	Cuantificar el rendimiento de la extracción del aceite esencial de las hojas de eucalipto, identificar y cuantificar los compuestos químicos de cada aceite y determinar las actividades antioxidantes y antimicrobianas contra algunas cepas seleccionadas de bacterias y hongos.
Mekonnen <i>et al.</i> , Egipto 2016	<i>In Vitro</i> Antimicrobial Activity of Essential Oil of <i>Thymus schimperi</i> , <i>Matricaria chamomilla</i> , <i>Eucalyptus globulus</i> , and <i>Rosmarinus officinalis</i> .	Determinar la actividad antimicrobiana <i>in vitro</i> del aceite esencial de <i>Thymus schimperi</i> , <i>Matricaria chamomilla</i> , <i>Eucalyptus globulus</i> y <i>Rosmarinus officinalis</i> contra cepas seleccionadas de bacterias y hongos.
Mulyaningsih <i>et al.</i> , Inglaterra 2011	Antibacterial activity of essential oils from Eucalyptus and of selected components against multidrug-resistant bacterial pathogens.	Examinar la actividad antimicrobiana del aceite esencial del fruto y las hojas <i>E. globulus</i> , <i>E. radiata</i> Sieber ex DC y <i>E. citriodora</i> Hook contra bacterias multirresistentes.

Sebei *et al.*, Inglaterra  
2015

Chemical composition and antibacterial activities of seven Eucalyptus species essential oils leaves.

Determinar la composición química de los aceites esenciales de siete especies comunes de *eucalipto* tunecino, a saber, *E. lehmani*; *E. leucoxylo*n; *E. astrengens*; *E. cinérea*; *E. maideni*; *E. sideroxylo*n; *E. bicostata*.

---

<b>Propiedades del cineol extraído del aceite esencial</b>	Simsek & Duman, 2017	Turquía	Investigation of effect of 1,8-cineole on antimicrobial activity of chlorhexidine gluconate.	Investigar la eficacia del 1,8-cineol sobre el efecto antimicrobiano de la clorhexidina contra algunos microorganismos.
<b><i>Eucalyptus globulus labill</i></b>	Sudhoff <i>et al.</i> , 2015	Estados Unidos	1,8-Cineol Reduces Mucus-Production in a Novel Human <i>ex vivo</i> Model of Late Rhinosinusitis.	Establecer un sistema de cultivo <i>ex vivo</i> para tejido nasal de cornetes humanos para investigar los efectos potenciales del 1,8-cineol sobre la hipersecreción de moco durante rinosinusitis inducida experimentalmente.
	Yadav & Chandra, 2017	Estados Unidos	Suppression of inflammatory and infection responses in lung macrophages by eucalyptus oil and its constituent 1,8-cineole: Role of pattern recognition receptors TREM-1 and NLRP3, the MAP kinase regulator MKP-1, and NFκB.	Investigar el aceite esencial de eucalipto y su componente dominante 1,8 cineol utilizando la línea celular de macrófagos alveolares (AM) de pulmón murino MH-S.

---

<b>Aceites esenciales y métodos de extracción</b>	Brochot <i>et al.</i> , 2017	Inglaterra	Antibacterial, antifungal, and antiviral effects of three essential oil blends.	Evaluar la actividad antibacteriana <i>in vitro</i> de AB1 y AB2 contra una selección de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, con o sin resistencia a los antibióticos. También se evaluó la actividad antiviral de AB1 y se evaluó la actividad de la FA contra diferentes cepas de Candida.
	Juiz <i>et al.</i> , 2015	Grecia	Essential oils and isolated compounds from <i>Lippia alba</i> leaves and flowers: Antimicrobial activity and osteoclast apoptosis.	Determinar si los aceites esenciales de <i>L. alba</i> son útiles como terapia potencial contra la enfermedad periodontal.
	Winska <i>et al.</i> , 2019	Suiza	Essential Oils as Antimicrobial Agents—Myth or Real Alternative?.	Compilar por medio de revisión de literatura los últimos estudios de investigación sobre los AE más activos que se conocen y utilizan debido a sus propiedades antimicrobianas.
<b>Total artículos</b>				48 artículos

