

# EFICACIA INHIBITORIA DEL ACEITE ESENCIAL CHAMOMILLA Y CITRUS EN PORPHYROMONAS GINGIVALIS

## *INHIBITORY EFFECT OF THE ESSENTIAL OIL OF CHAMOMILE AND CITRUS IN PORPHYROMONAS GINGIVALIS*

### RESUMEN

La porphyromonas gingivalis es un patógeno periodontal que tiene la capacidad para evadir los mecanismos de defensa del huésped e invadir los tejidos periodontales, lo cual ocasiona alteraciones a nivel sistémico produciendo enfermedades crónicas perjudicando la calidad de vida del paciente. Desde hace algunos años, muchos agentes antimicrobianos se han probado para detener e inhibir su crecimiento, aunque estos poseen efectos secundarios, su uso diario a largo plazo no es indicado en la terapia periodontal. De tal manera, los estudios de antimicrobianos de origen natural es una prioridad para desarrollar nuevas alternativas para el tratamiento complementario y preventivo de la enfermedad periodontal. Objetivo: Determinar a través de estudios realizados la eficacia inhibitoria del aceite esencial manzanilla y citrus en porphyromonas gingivalis como tratamiento preventivo o complementario para las enfermedades periodontales. Metodología: Se realizó una búsqueda de un grupo de 200 artículos en los buscadores académicos, se verifico en la página de Scimago Journal and country Rank, quedando 20 artículos de muestra, que presentaron percentiles hasta de Q4, descartando aquellos artículos que no cumplían los criterios de inclusión y se verifico que el contenido de los artículos tenga impacto y relevancia con el análisis PICO. Resultados: El análisis y comparación de los aceites esenciales de citrus y chamomilla, si tienen diferencia significativa, ya que el primero tiene mejor eficacia inhibitoria sobre los patógenos periodontales; al mismo nivel que la clorhexidina, pero la diferencia es que el aceite esencial citrus no presenta efectos secundarios comparados con la sustancia coadyuvante clorhexidina.

Palabras Claves: porphyromonas gingivalis, fitomedicina, clorhexidina, aceites esenciales y eficacia inhibitoria,

### ABSTRACT

Porphyromonas gingivalis is a periodontal pathogen that has the ability to evade host defense mechanisms and invade periodontal tissues. This pathogen causes alterations to the systemic level as it leads to chronic diseases that impair the patient's quality of life. For some years, many antimicrobial agents have been tested to stop and inhibit their growth; although these have side effects, their long-term daily use is not indicated in periodontal therapy. However, studies of antimicrobials of natural origin is a priority to develop new alternatives for the complementary and preventive treatment of periodontal disease. The objective of this investigation is to determine the inhibitory efficacy of chamomile and citrus essential oil in porphyromonas gingivalis as a preventive or complementary treatment for periodontal diseases. Literature review comprises a group of 200 articles verified on the Scimago Journal and country Rank page, leaving 20 sample articles, which presented percentiles up to Q4, discarding those articles that did not meet the criteria of inclusion and it was verified that the content of the articles has an impact and relevance with the PICO analysis. The analysis and comparison of citrus and chamomile essential oils do have a significant difference, since the former has better inhibitory efficacy on periodontal pathogens; at the same level as chlorhexidine, but the difference is that citrus essential oil has no side effects compared to the adjuvant substance chlorhexidine.

Keywords: porphyromonas gingivalis, phytomedicine, chlorhexidine, essential oils and inhibitory efficacy

## REVISION DE LITERATURA

Arianna Regalado Camacho<sup>1</sup>  
Dra. Efigenia Gonzabay Bravo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Egresada carrera de Odontología.  
Universidad de Guayaquil.

<sup>2</sup> Magister en Docencia Universitaria  
e Investigación Educativa; Diploma  
Superior en Preparación de  
Multirradiculares; Doctora en  
Odontología; Docente Universidad  
de Guayaquil

Correspondencia:  
[ariannaregaladoc93@gmail.com](mailto:ariannaregaladoc93@gmail.com)

Recibido: 15-05-2020  
Aceptado: 19-06-2020

Conflicto de intereses:  
Los autores declaran no tener  
conflictos de interés



Esta obra está bajo una licencia  
internacional Creative Commons  
Atribución-NoComercial-  
SinDerivadas 4.0. Los autores  
mantienen los derechos sobre los  
artículos y por tanto son libres de  
compartir, copiar, distribuir,  
ejecutar y comunicar públicamente  
la obra.

Frecuencia:  
Semestral

## INTRODUCCION

La enfermedad periodontal es una de las enfermedades de etiología bacteriana multifactorial, más comunes en los seres humanos, todavía es considerada como un problema de salud pública en muchas partes del mundo, debido a que afecta a la calidad de vida de los individuos que la padecen. (1)

Esta enfermedad es producto de una serie de disbiosis originada por bacterias patógenas, entre ellas; la porphyromonas gingivalis, el aggregatibacter actinomycetemcomitans, la tannerella forsythia; presentes en el biofilm subgingival, dichas bacterias presentan factores de virulencia altos que son capaces de provocar destrucción de los tejidos de soporte periodontal y posteriormente la pérdida de las piezas dentales; esto asociado a factores de riesgo de las enfermedades sistémicas como; diabetes mellitus, artritis reumatoide, infarto agudo de miocardio, atribuyen a un daño en la calidad de vida de las personas como; posible cáncer al estómago y en mujeres embarazadas partos prematuros con bajo peso del neonato.

La porphyromonas gingivalis es un microorganismo periodonto patógeno anaerobio estricto gramnegativo, pertenece al complejo rojo de Socransky; es el más frecuente y agresivo en la periodontitis, prevalente en la población adulta afectando al 50% de la población mundial.

Numerosos estudios se han destinado a investigar sobre la prevención y tratamientos alternativos o tradicionales para las enfermedades periodontales, porque las sustancias coadyuvantes como la clorhexidina y la antibioticoterapia, por una parte, tiene limitaciones en su uso, resistencia bacteriana y niveles de toxicidad. Es así como paralelo al desarrollo tecnológico de la industria farmacéutica, existe un gran interés por parte de los investigadores en estudiar sustancias naturales que posean propiedades farmacológicas antibacterianas.

La Fitomedicina es una ciencia que estudia el uso de plantas con fines terapéuticos de gran utilidad, ya que de ellas son obtenidas innumerables sustancias químicas, vegetales que pueden considerarse fármacos y son empleados en diferentes países. De ellas el 74% fue descubierto a partir de su empleo en medicina tradicional. La investigación brinda en este sentido la oportunidad de encontrar nuevos agentes activos desde el punto de vista farmacológico, a partir de una materia prima más económica y natural como son las plantas medicinales.

Entre las plantas medicinales; se encuentra la chamomilla que tiene 120 componentes químicos identificados como; metabolitos secundarios de los cuales son 28 terpenoides, 36 flavonoides y 56 compuestos adicionales con diferentes actividades farmacológicas. También están las del género citrus conocidas como limón, naranja, toronja, hierba luisa,

mandarina, etc. Estudios mencionan que el lípido A al ser la parte hidrofóbica de los lipopolisacáridos que constituyen la pared celular de las bacterias Gram negativas, que junto a los flavonoides ayudan a la entrada del aceite esencial de *Citrus sinensis* por disolución y provoca la muerte celular por desestabilización de la membrana externa y la membrana plasmática.

Los estudios y las investigaciones realizadas en estos últimos cinco años afirman que la actividad antimicrobiana de sustancias naturales frente a un microorganismo se puede evaluar a través de métodos cualitativos y cuantitativos; dentro de estos últimos tenemos la eficacia antimicrobiana que se la determina por la concentración mínima inhibitoria (CMI), que consiste en establecer la menor concentración de un antibiótico capaz de inhibir visiblemente el crecimiento de un microorganismo, esto se puede realizar mediante varias técnicas, una de ellas es la técnica de dilución en agar.

El desarrollo del presente estudio profundiza la importancia de la actividad antimicrobiana de plantas medicinales sobre microorganismos periodontales altamente patógenos. Además, reúne la información de estos estudios realizados con extractos de plantas medicinales, sus diferentes aplicaciones, la capacidad inhibitoria mínima y técnicas útiles en el conocimiento de la susceptibilidad antimicrobiana.

La contribución de los avances tecnológicos en la ciencia que abarca también a la medicina en todos sus campos no excluye las bondades y beneficios en el uso de las plantas medicinales y nos recuerda que la naturaleza sigue vigente en un mundo convulsionado como el actual.

Las enfermedades bucales tanto agudas como crónicas constituyen un importante problema de Salud Pública por su alta prevalencia e impacto en los individuos, la sociedad, y el alto costo de su tratamiento. (1)

Según la OMS (Organización mundial de la Salud) las patologías bucales más prevalentes en el mundo, son la caries dental, enfermedades periodontales que, como consecuencia, el resultado es la pérdida de dientes. (1)

A pesar de ser prevenibles las enfermedades ya mencionadas, se pueden presentar desde los primeros años de vida y su incidencia puede incrementar con la edad; originando consecuencias graves a la estética, fonación, masticación, función y nutrición del ser humano. (2). En casos mucho más avanzados dan inicio a severidad de enfermedades y condiciones sistémicas tales como: son los trastornos cardiovasculares, artritis reumatoide, cáncer gastrointestinal y partos prematuros con bajo peso del neonato. (3)

La periodontitis está caracterizada por la inflamación y la pérdida de los tejidos de soporte dental, ocasionada por la alteración en la relación entre los microorganismos subgingivales y la respuesta inmune del huésped. (4). Presenta

una alta prevalencia a nivel mundial porque produce una gran destrucción de los tejidos periodontales duros y blandos; lo que ocasiona frecuentemente la pérdida de las piezas dentarias. (5)

La *Porphyromonas gingivalis* (Pg) es el microorganismo periodonto patógeno más frecuente y agresivo en periodontitis, como en la población adulta y, pertenece al complejo rojo de Socransky. (6). El uso de antibióticos y más aún su uso indiscriminado en muchos casos, para tratar las enfermedades periodontales, estos ocasionan resistencia bacteriana; adicionando un problema más al ya existente. Razón por la cual, los productos de origen vegetal podrían proporcionar una alternativa frente a este problema. (7)

La Organización Mundial de la Salud no sólo reconoce la importancia de las terapias tradicionales y su alcance en el ámbito mundial, sino también destaca la existencia de pruebas empíricas y científicas que avalan el uso de plantas medicinales en diversas afecciones crónicas o agudas, ya que son de bajo costo y presentan baja toxicidad al aplicarlas correctamente. (8)

Los fitofármacos, según la actual definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) "son productos medicinales acabados y etiquetados cuyos ingredientes activos estandarizados, están formados por partes aéreas o subterráneas de plantas u otro material vegetal, o combinaciones de éstos, en estado bruto o en forma de preparaciones vegetales. Por material vegetal se entienden: jugos, resinas, aceites vegetales y cualquier otra sustancia de naturaleza semejante". (9)

La M. chamomilla conocida como manzanilla por sus propiedades antioxidantes, cicatrizantes, antialérgicas, analgésicas y bacteriostáticas ha sido utilizada en infusiones para las enfermedades bucodentales relacionadas con procesos infecciosos o inflamatorios. (10)

Se considera del género citrus aquellos que comúnmente los conocemos como: el limón, la toronja, la mandarina, la naranja agria y dulce; que por sus diferentes propiedades como antiséptico, astringente, cicatrizante, depurativo y bactericida; otorgan una mejor capacidad de respuesta del organismo, ante las infecciones y dolencias del cuerpo humano por lo cual también es recomendable su consumo para contrarrestar procesos infecciosos. (11)

## ANTECEDENTES

La enfermedad periodontal (EP) es una de las patologías de la salud bucal que más contribuye a la carga mundial de enfermedades crónicas, presentando altas tasas de prevalencia, por lo que representa un delicado problema de salud pública, reduciendo ostensiblemente la calidad de vida

de los afectados, porque disminuye la función masticatoria y perjudica la estética. (12)

La misma es considerada infecciosa-inflamatoria, provocada por un complejo de especies bacterianas que interactúan con los tejidos periodontales y las células del huésped, transformándose en una enfermedad periodontal de origen multifactorial. (5)

En un estudio clínico Socransky y cols. 1998 determinaron el nivel de patogenia del biofilm subgingival agrupándolos en diferentes complejos de acuerdo al estado de desarrollo de la placa microbiana y la gravedad de la enfermedad periodontal. Las especies más patógenas las ubicaron en el complejo rojo siendo porphyromonas gingivalis, tannerella forsythia y treponema denticola que se encuentran en la placa subgingival de la bolsa periodontal. En la placa supragingival o en el surco gingival las especies bacterianas que existen son del género streptococcus y algunos bacilos gram negativos anaerobios facultativos los agruparon en el complejo verde y amarillo, estas especies bacterianas condicionan la aparición de la prevotella intermedia, fusobacterium nucleatum que fueron agrupadas en el complejo naranja. (13)

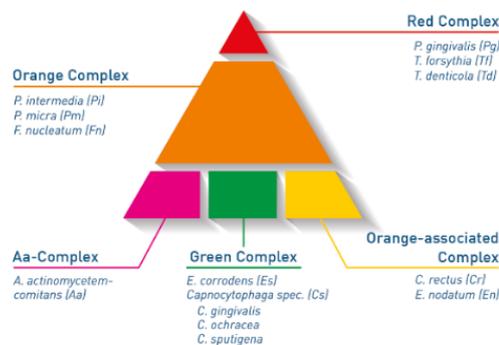


Figura 1. Fuente: My micro- IDent. <https://www.micro-ident.de/en/dentists/periodontitis/risk-factor-bacteria/bacterial-complexes/>

La porphyromonas gingivalis (Pg) es una bacteria anaerobia estricta gramnegativa de alta prevalencia en periodontitis crónica y agresiva: que se acentúa al estar asociada con la destrucción del aparato de soporte periodontal, que con el inicio y severidad de ciertas enfermedades y condiciones sistémicas como son: la diabetes mellitus, la artritis reumatoide, los trastornos cardiovasculares. Predisponen al paciente a un cáncer gastrointestinal, infarto al miocardio y en mujeres embarazadas un posible parto prematuro con bajo peso del neonato. (14)

El tratamiento de la enfermedad periodontal dependiendo de su gravedad y extensión puede ser quirúrgico y no quirúrgico. En el segundo caso, las opciones son la limpieza mecánica-química, el tratamiento farmacológico con antibióticos y el uso

de enjuagues bucales antisépticos; los mismos que están compuestos por clorhexidina, triclosán, peróxido de hidrógeno y en algunos casos por aceites esenciales. (15)

Actualmente, debido a la resistencia bacteriana que ocasionan los antibióticos, el uso de sustancias coadyuvantes como la clorhexidina que tiene limitaciones en su uso; en los últimos diez años los especialistas en odontología han optado en sus praxis por la utilización de los productos naturales como fuente de agentes antimicrobianos. Este interés ha ido en aumento a través del tiempo porque también se ha demostrado a través de previos estudios científicos que los extractos de ciertas plantas medicinales inhiben la proliferación bacteriana en la cavidad bucal. (16)

Esta tendencia por utilización de aceites esenciales en los tratamientos de las enfermedades periodontales ha sido ancestralmente practicada como lo señala la OMS; estas prácticas han contribuido a la recuperación de la Salud Pública; de tal manera que desde 1990 se ha constatado un resurgimiento de su praxis en muchos países desarrollados y en países en vías de desarrollo; convirtiéndose en una estrategia vigente desde 2014-2023. (1)

En el año 2016 Bonilla y cols. realizaron un estudio in vitro sobre porphyromonas gingivalis ATCC 33277 donde se determinó la eficacia inhibitoria del aceite rosmarinus officinalis sobre la bacteria; demostrando además que su concentración mínima inhibitoria fue de 1000 ug/ml con un efecto bacteriostático y un efecto bactericida a la concentración de 1200 ug/ml. Concluyendo que podría ser útil como un agente antibacteriano en preparaciones de uso bucal. (17)

En esta década que ha comenzado, el tratamiento de las enfermedades periodontales sigue como prioridad en el ámbito de la Salud Pública porque afecta a más del 50% de la población adulta (2); adicionándose que las diferentes terapias con antibióticos para combatir estas bacterias altamente patógenas crean resistencia bacteriana en los pacientes (7)

La OMS avala el tratamiento de las enfermedades periodontales con la utilización de terapias tradicionales elaboradas con los extractos y aceites esenciales de ciertas plantas medicinales; con los estudios científicos realizados se comprobó que son más eficaces en cuyos casos se los combinan con el uso de fármacos antibióticos. Las evidencias científicas demostraron que también existen casos en que la utilización del aceite esencial o la infusión preparada con estas plantas medicinales como terapia complementaria; dieron resultados iguales o mejores comparado con el uso de la clorhexidina. (9)

En este mundo contemporáneo acompañado de los avances tecnológicos es importante recalcar la sabiduría de nuestros ancestros, porque la medicina natural ha sido utilizada desde

épocas remotas; heredándonos los beneficios de la fitomedicina que ha hoy se la considera una alternativa actual que permite mejorar los tratamientos y la prevención de las enfermedades periodontales.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El diseño de esta investigación se desarrolló sistemáticamente bajo la revisión bibliográfica cualitativa documental y analítica; basada, en la evidencia científica de estudios realizados sobre la eficacia inhibitoria de los aceites esenciales sobre la porphyromonas gingivalis y otros patógenos periodontales. Es analítica, porque los artículos de estudios in vitro, se revisaron y validaron los resultados de la terapia tradicional de aceites esenciales chamomilla y citrus en comparación con el tratamiento no quirúrgico de la sustancia química la clorhexidina.

Es cualitativo porque se describe las cualidades que poseen los aceites esenciales para inhibir el crecimiento de la bacteria porphyromonas gingivalis; descriptiva, porque en cada estudio investigado explican los resultados que facultan la eficacia inhibitoria de los aceites esenciales de la chamomilla y citrus sobre la porphyromonas gingivalis.

El tipo de investigación es exploratoria y documental, porque proporciona la información actualizada basada en las evidencias científicas encontradas en artículos científicos, las tesis, los textos acerca de la fitomedicina y su relación con las enfermedades periodontales; la eficacia inhibitoria de los aceites esenciales sobre los patógenos periodontales; la comparación de efectividad de la clorhexidina con los aceites esenciales y sus efectos secundarios en cada uno de ellos.

La población de este estudio son los buscadores académicos Pubmed, Scielo, Google académico, Redalyc y Dialnet, en los cuales se encontraron 200 artículos que enfocan directamente esta temática.

Seleccionada la población se procedió aplicar diferentes criterios para obtener la muestra la cual está constituida por 13 artículos científicos y 7 tesis. Los criterios de inclusión fueron: estudios experimentales In vitro e In vivo, ensayos clínicos aleatorizados, caso control; en donde se evaluó la eficacia inhibitoria de los aceites esenciales en porphyromonas gingivalis y otros patógenos periodontales. En conjunto a las palabras clave, el análisis PICO, el indicador del percentil Q4 y la vigencia de la documentación revisada entre los años 2014-2019 de acuerdo a todos estos criterios quedó constituida la muestra para la presente investigación.

La investigación está realizada mediante una revisión bibliográfica documental- analítica; considerando las palabras claves; porphyromonas gingivalis, fitomedicina, clorhexidina, aceites esenciales y eficacia inhibitoria para la obtención de un mejor resultado. Se realiza la búsqueda de la evidencia científica consultada: artículos de los estudios realizados en

los últimos cinco años 2014-2019 publicados en revistas nacionales e internacionales y repositorios digitales de diferentes universidades, organizados todos desde la fecha más antigua a la más reciente. En éstos se describen; la actividad antimicrobiana en diferentes concentraciones de los aceites esenciales; la incubación de la bacteria patógena periodontal; la eficacia inhibitoria que presentan los aceites esenciales sobre los patógenos periodontales y la respectiva comparación de los aceites esenciales con la clorhexidina en el tratamiento complementario.

La investigación es exploratoria porque actualiza los conocimientos de la fitomedicina para el tratamiento complementario y preventivo de las enfermedades periodontales y la comparación del tratamiento de la clorhexidina vs los aceites esenciales. Es también observacional porque se aplican los conocimientos adquiridos en la práctica profesional para ratificar su efectividad. Se ha realizado con la metodología deductivo-inductivo porque se describe las cualidades de la porphyromonas gingivalis, aceites esenciales y clorhexidina, y es cuantitativa porque el resultado de los estudios analizados nos da los porcentajes de concentración de los aceites esenciales para su actividad microbiana y capacidad inhibitoria mínima frente a los patógenos periodontales.

### Criterios De Inclusión

- Los buscadores académicos utilizados fueron: Pubmed, Scielo, Redalyc, Google Académico y Dialnet.
- Los artículos científicos del idioma español e inglés, con los años de vigencia del 2014-2019 y, que presentaron un percentil Q4 verificados a través de la página Scimago Journal and country Rank.
- Cada artículo fue aprobado por el análisis PICO
- Las tesis o artículos científicos se basaron en; In vitro e In vivo, ensayos clínicos aleatorizados, analizándose el título y resumen de los mismos.

### Criterios De Exclusión

- Los artículos de estudios que solo son revisiones bibliográficas.
- Los artículos que no corresponden a los años de estudio.

### ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se realizaron unas tablas con los resultados de los artículos científicos encontrados en los buscadores académicos, para ello se tomó en cuenta los objetivos específicos planteados.

**Tabla 1** Eficacia inhibitoria del aceite esencial de manzanilla sobre patógenos periodontales.

AUTOR/AÑO	TIPO DE ESTUDIO	ACEITE ESENCIAL	PORCENTAJE DEL ACEITE ESENCIAL				BACTERIA EN ESTUDIO	RESULTADOS RELACIONADOS A SU % (CIM)				CONCLUSION
			0%	25 %	50 %	100 %						
(28)	Estudio in vitro Muestra: Placa subgingival de pacientes con periodontitis crónica.	Eucalipto	0%	25 %	50 %	100 %	Porphyromonas gingivalis	0	1,70±0.258	2.51±0,258	4,5±0.183	La eficacia inhibitoria para la bacteria aumenta cuando el aceite esencial es de mayor concentración, siendo más efectivos eucalipto y manzanilla.
		Manzanilla	0%	25 %	50 %	100 %		0	0.52±0.199	1 ±0.2	1.7 ± 0.183	
		Cúrcuma	0%	25 %	50 %	100 %		0	0	0.5 ± 0.082	1.12 ± 0.079	
		Árbol de Té	0%	25 %	50 %	100 %		0	0	0.98 ± 0.092	2.9 ± 0.356	
(39)	Estudio in vitro experimental, longitudinal	Manzanilla	25 %	50 %	75 %	100 %	Aggregatibacter actinomycetem comitans ATCC® 29522™	Al 75% presentó actividad muy sensible (100,0%) teniendo un halo promedio de 15.63mm, así mismo según el estudio ANOVA con Post Hoc Tukey como p <0,05, presenta mayor efecto en comparación con las concentraciones de 25%, 50% y 100%.				La eficacia inhibitoria sobre la bacteria al 75% fue más sensible que al 25%, 50% y 100%.
(41)	In vitro Experimental Comparativo	Manzanilla	-	-	-	100 %	Prevotella Intermedia ATCC 25611	-	-	-	15.24 mm	El aceite esencial de Manzanilla al 100%, tiene la propiedad de inhibir el crecimiento bacteriano in vitro sobre la cepa de <i>Prevotella intermedia</i> , CIM de 15mm, presenta mayor eficacia inhibitoria contra el ácido acético y no con la clorhexidina al 0.12%
		Acido Cético	5%	-	-	-		7,36 mm	-	-	-	
		Clorhexidina	0.12%	-	-	-		22,92 mm	-	-	-	

**Tabla 2** Eficacia inhibitoria del aceite esencial citrus sobre patógenos periodontales.

AUTOR/AÑO	TIPO DE ESTUDIO	ACEITE ESENCIAL	PORCENTAJE DEL ACEITE ESENCIAL	DEL ACEITE ESENCIAL	BACTERIA EN ESTUDIO	RESULTADOS RELACIONADOS A SU % (CIM)	CONCLUSION
-----------	-----------------	-----------------	--------------------------------	---------------------	---------------------	--------------------------------------	------------

(44)	In vitro Experimental Comparativo	Teclea nobilis Delile	1%	1.0%	0.01 %	Porphyromonas gingivalis ATCC 33277	P<0.0001		P<0.0001		P<0.0005		La mayoría de los aceites esenciales mostraron efectos inhibitorios muy similares a la clorhexidina.			
		Hoslundia opposita	1%	1.0%	0.01 %		P<0.0001		P<0.0001		P<0.0003					
		Clorhexidina	0.2%	0,05%	-		P<0.0001		P<0.0001		-					
(43)	In vitro Experimental	Citrus sinensis	25%	50%	100%	Porphyromonas gingivalis ATCC33277	8.97mm P<0.05		10.13mm P<0.05		13.47mm P<0.05		El aceite esencial C. sinensis inhibe en todas sus concentraciones, a mayor concentración aumenta la eficacia inhibitoria.			
		Clorhexidina	0.12%	-	-		18.93mm P<0.05		-		-					
(33)	In vitro Experimental, comparativo y transversal.	Citrus reticulata A-O	25%	50 %	75 %	100 %	Fusobacterium Nucleatum	A 6.7 mm	O 6.4 mm	A 8.5 mm	O 8.8 mm	A 9.6 mm	O 10.6 mm	A 12 mm	O 13.5 mm	El aceite esencial Citrus reticulata en las variedades Arrayana y Oneco poseen mayor efecto antimicrobiano al 100%, por lo que es considerado una alternativa natural para las patologías periodontales.
		Clorhexidina	0.12%	-	-	-		14.10mm		-		-		-		

**Tabla 3** Análisis comparativo de los aceites esenciales vs la clorhexidina.

AUTOR/AÑO	TIPO DE ESTUDIO Y MUESTRA	APLICACIÓN DEL ACEITE ESENCIAL	CLORHEXIDINA	TIEMPO EN ESTUDIO	RESULTADO ACEITE ESENCIAL	RESULTADO CLORHEXIDINA				
(35)	Doble ciego Aleatorizado controlado por placebo Muestra: 30 pacientes de 10-40 años Con aparatos ortodóncicos y presencia de gingivitis	Enjuague bucal de matricaria chamomilla al 1%	Enjuague bucal al 0,12%	De 1 a 15 días	VPI -25,69 ± 17,73 GBI -29,90±44,64	VPI-39,93±31,19 GBI-32,05±29,35				
(49)	Ensayo clínico Doble ciego Aleatorio. Muestra: 20 pacientes de 18-60 años con presencia de gingivitis de moderada a severa	Enjuague bucal de citrus sinensis al 4%	Enjuague bucal al 0,2%	Base	PI 3.82	GI 2.39	SBI 3.28	PI 2.97	GI 2.42	SBI 3.04
				7 días	PI 3.31	GI 2.11	SBI 2.71	PI 2.56	GI 2.25	SBI 2.64
				14 días	PI 2.86	GI 1.05.	SBI 1.31	PI 2.26	GI 1.5.	SBI 2.17
(50)	In vitro Bacteria: <i>Porphyromonas gingivalis</i> ATCC33277;	Extracto de Matricaria chamomilla	Control positivo: 0.12%	48 horas	10,20 mm CIM			17,60 mm CIM		
		Extracto de Lantén			12,57 mm CIM			17,60 mm CIM		
		Combinación de los extractos manzanilla y llantén.			16,47 mm CIM			17,60 mm CIM		
(51)	Ensayo clínico Doble ciego Muestra: 60 pacientes de 25 a 45 años con presencia de gingivitis	Enjuague bucal de aceite de limón al 0.25%	Enjuague bucal al 0,2%	Base	PI 1.85 ± 0.27		GI 2.19±0,19	PI 1.87 ± 0.30		GI 2.19±0,19
				14 días	PI 1.17 ± 0.33		GI 1.76±0,35	PI 1.18 ± 0.26		GI 1.86±0,45
				21 días	PI 1.20 ± 0.19		GI 1.59±0,37	PI 1.21 ± 0.28		GI 1.67±0,46

AUTOR/AÑO	TIPO DE ESTUDIO	ACEITE ESENCIAL	PORCENTAJE DEL ACEITE ESENCIAL				BACTERIA EN ESTUDIO	RESULTADOS RELACIONADOS A SU % (CIM)				CONCLUSION
(42)	In vitro Experimental	Citrus paradasi	25%	50%	75%	100%	Porphyromonas gingivalis ATCC® 33277™.	0,00	0,00	8.25mm	12.17mm	El aceite esencial de citrus paradasi posee efecto inhibitorio, pero es mayor en 100%, la clorhexidina supera al aceite esencial citrus paradasi.
		Clorhexidina	0.12%	-	-	-		14,42 mm	-	-	-	
(46)	In vitro Experimental	Citrus sinensis	5 mg/mL				Porphyromonas gingivalis ATCC® 33277™.	0				Confirman el potencial antimicrobiano de citrus sinensis contra los patógenos periodontales.
			10 mg/mL					0				
			15 mg/mL					8.40±0.70				
			20 mg/mL					10.80±0.88				
			25 mg/mL					11.00±0.07				
(11)	In-vitro Experimental	Citrus Reticulata	20%				ATCC de <i>Fusobacterium nucleatum</i> .	18.12 mm p <0.79				Los resultados de este estudio muestran la eficacia de los aceites esenciales de cáscara de mandarina sobre una especie bacteriana clave en la formación de biopelículas como es <i>Fusobacterium nucleatum</i>
			40%					7.24 mm p <0.1				
			60%					12.57 mm p <0.24				
			80%					13.77mm p <0.04				
			100%					17.73 mm p <0.21				
AUTOR/AÑO	TIPO DE ESTUDIO	ACEITE ESENCIAL	PORCENTAJE DEL ACEITE ESENCIAL				BACTERIA EN ESTUDIO	RESULTADOS RELACIONADOS A SU % (CIM)				CONCLUSION
(34)	Estudio in vitro Muestra: Placa subgingival de pacientes con periodontitis agresiva	Citrus aurantium	50%				<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>  serotype b, JP2  serotype b non-JP2CIP 101032,	serotype b, JP2		serotype b non-JP2		Los resultados son prometedores y muestran eficacia inhibitoria sobre los patógenos periodontales, proporcionando una sólida base para futuras investigaciones in vitro e in vivo.
		Cymbopogon citratus	80%					40 ± 0,00		34,33 ± 1,15		
		Pulegium Mentha	75%					42,33 ± 2,51		41,33 ± 1,15		
								39±1,00		34,67± 0,57		

AUTOR/AÑO	TIPO DE ESTUDIO Y MUESTRA	GRUPOS DE ESTUDIO	APLICACIÓN DEL ACEITE ESENCIAL	TIEMPO DE ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSION													
(38)	In vitro Bacteria: Fusobacterium nucleatum ATCC 25586	G1: Manzanilla 0.8%	Colutorio de Manzanilla al 0.8%, 1.6% y 2.4% Comparado con el colutorio de clorhexidina 0.12%	24 horas de inoculación	18.0 mm CIM	Los resultados obtenidos de la presente investigación nos permiten concluir que el colutorio a base de Matricaria chamomilla (Manzanilla) presenta efecto antibacteriano frente a Fusobacterium nucleatum ATCC 25586.													
		G2: Manzanilla 1,6%			19.0 mm CIM														
		G3: Manzanilla 2,4%			20.0 mm CIM														
		G4: Clorhexidina 0.12%			14, 0 mm CIM														
		G5: Agua destilada			0.00 mm CIM														
(10)	Descriptivo, experimental de corte transversal. Aleatorio controlado. Muestra: 40 pacientes con periodontitis crónica generalizada o localizada de 20 a 60 años	Experimental constituido por 10 pacientes	Gel de manzanilla al 5%	8 y 15 días	E. E. P 12 sin mejoría	S. E. P 1 sin mejoría	IG 10 sin mejoría	IH 0 sin mejoría	Al comparar los resultados de ambos grupos se encontró que el grupo experimental presentó mayor mejoría con relación a las características clínicas que el grupo control. Concluyen que el gel de manzanilla y llantén junto con la terapia convencional proporciona beneficios en la recuperación de la salud del periodonto, permitiendo que los tejidos periodontales cicatricen en un periodo corto de tiempo.										
					Experimental constituido por 10 pacientes	Gel de llantén al 2%	8 y 15 días	E. E. P 12 sin mejoría		S. E. P 1 sin mejoría	10 sin mejoría	0 sin mejoría							
													Control constituido por 20 pacientes	Gel placebo	8 y 15 días	E.E.P 20 sin mejoría	S. E. P 13 sin mejoría	19 sin mejoría	6 sin mejoría
		22 y 30 días	E.E.P 8 con mejoría	S. E. P 19 con mejoría									10 con mejoría	20 con mejoría					
					22 y 30 días	E.E.P 8 con mejoría	S. E. P 19 con mejoría	10 con mejoría		20 con mejoría									

**Tabla 4** Fitomedicina beneficios y daños en el tratamiento de la enfermedad periodontal.

AUTOR/ AÑO	FITOFÁRMACOS ASPECTOS RELEVANTES	CONCLUSIONES
(32)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se utilizó el aceite esencial de chamomilla para comprobar su actividad antimicrobiana.</li> <li>Los efectos antimicrobianos fueron evaluados por su concentración inhibitoria mínima y su concentración mínima efectiva.</li> <li>El grupo de estudio fue la especie Cándida, bacterias gram-negativas y gram-positivas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>El aceite esencial de manzanilla mostro actividades antibacterianas y antifúngicas altamente significativas</li> <li>El aceite esencial de manzanilla genera estrés oxidativo relacionado con el anión peróxido y superóxido que es el principal mecanismo de acción del aceite.</li> <li>Sugieren los autores que el aceite de chamomilla es útil contra la lucha de las infecciones microbianas.</li> </ul>
(52)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Utilizaron cromatografía para identificar los flavonoides prenilados de Limonianin y epidedokoreanin</li> <li>El efecto inhibitor de los flavonoides prenilados lo analizaron contra la actividad de la proteasa de la gingipaina que fueron examinados usando sustratos fluorogénicos y gingipaina purificadas.</li> <li>Evaluaron la actividad para analizar el crecimiento plancónico y la formación de biopelículas en medio BHI en presencia de los flavonoides prenilados.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>De 17 flavonoides aislados prenilados de Limonianin y epidedokoreanin, encontraron que algunos inhiben la actividad de la gingipaina de una manera no competitiva.</li> <li>También obstaculizaron el crecimiento y la formación de biopelículas de Porphyromonas gingivalis de una manera independiente mediante sus compuestos.</li> </ul>

**Tabla 5** Efectos adversos de la clorhexidina en el tratamiento de las enfermedades periodontales.

AUTOR/ AÑO	ASPECTOS RELEVANTES	CONCLUSIONES

(21)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Utilizaron células humanas como: fibroblastos, mioblastos y osteoblastos, expuestas en estudio in vitro a concentraciones de CHX 0,002%, 0.02%, 0.20% y 2%.</li> <li>El tiempo de cada muestra fue de 1, 2 y 3 minutos durante 48 horas.</li> <li>La migración celular se midió utilizando un ensayo de cero que se realizó en una mono capa de células después de la exposición a CHX.</li> <li>Se midió el tiempo para el cierre de la migración celular.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>El estudio demostró que las concentraciones de uso clínico de CHX 2.0% ejerce un efecto citotóxico sobre los osteoblastos, fibroblastos y mioblastos in vitro.</li> <li>Disminuye la supervivencia celular y detiene la migración de células en concentraciones bajas como 0.002% en todos los tipos de células del estudio.</li> <li>Se requieren más estudios para determinar las indicaciones más seguras en el uso del tratamiento de las enfermedades bucales.</li> </ul>
(15)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Compararon la clorhexidina 0.1%, con aceites esenciales de timol 10%, mentol 50% y eucalipto 100%. Hierbas medicinales como infusiones de salvia, manzanilla y caléndula.</li> <li>Las células fueron fibroblastos cultivadas en medios de incubación que contenían las sustancias examinadas en un periodo de 24 y 48 horas.</li> <li>Se evaluó la morfología de la célula, el crecimiento relativo y la apoptosis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>El estudio demostró que ciertos componentes de los enjuagues antisépticos en uso aparte de su acción antibacteriana indudable pueden afectar negativamente a la biología de los fibroblastos humanos.</li> <li>Los extractos de manzanilla y caléndula con fuertes propiedades antibacterianas fueron los únicos enjuagues bucales que no mostraron efectos anti proliferativos sobre las células de fibroblastos y en caso de caléndula acelera la curación de las heridas.</li> </ul>

## CONCLUSIONES

- La etiología de la enfermedad periodontal y su patogenia están muy bien documentadas; por lo cual, la orientación de las investigaciones que conduzcan a descubrir nuevas terapias o mejorar las ya existentes aumentan a la conciencia pública acerca de la prevención de la enfermedad periodontal y tener una mejor alternativa en los tratamientos periodontales.
- La cantidad y la variedad de plantas medicinales que contienen principios activos sirven para enfrentar la enfermedad periodontal, considerando que no presentan efectos adversos y niveles de toxicidad, puede dificultar la prescripción odontológica, porque la información no está completamente organizada y existe la opción que se generen errores en los tratamientos Fito terapéuticos.
- Los aceites esenciales presentan eficacia inhibitoria contra la porphyromonas gingivalis, especialmente el género citrus que según los resultados de los estudios es superior a la chamomilla. Para mejores resultados es necesario el desarrollo de más investigaciones a nivel nacional sobre las plantas medicinales que se encuentran en nuestro país; y que no solo estén enfocadas a nivel in vitro, sino también a nivel in vivo con pacientes que poseen la enfermedad periodontal para llegar a una mayor escala para el tratamiento complementario y preventivo de las mismas.
- El mayor reto que enfrenta el desarrollo de la fitoterapia es la consecución de elementos y extractos que tienen forma de estandarización en cuanto a la fabricación y dosificación, para disminuir en las variaciones que se presentan en distintos lotes

de especies y subespecies con similares características, pero con resultados diferentes.

- La clorhexidina es de gran ayuda para la terapia periodontal, pero su limitación en su uso y los efectos secundarios muchos de ellos irreversibles; por ello los estudios comparativos de esta investigación demuestran que existen alternativas para la terapia periodontal más segura y eficaz como lo es el aceite esencial del género citrus seguido de la chamomilla.

## RECOMENDACIONES

- Actualizar los procesos investigativos realizados con extractos, fracciones y subfracciones obtenidas a partir de plantas medicinales sobre microorganismos periodontales altamente patógenos.
- Aumentar la gama de productos antimicrobianos de la fitomedicina, a través de investigaciones con extractos de plantas; ya que se hace inherente la necesidad de un tratamiento preventivo y complementario de la enfermedad periodontal.
- Verificar la eficacia de las técnicas microbiológicas utilizadas con extractos, fracciones y subfracciones obtenidas a partir de plantas medicinales en tiempos establecidos.
- Monitorear periódicamente los factores de virulencia de porphyromonas gingivales y bacterias asociadas al complejo rojo de Socransky de la enfermedad periodontal; a fin de actualizar hallazgos encontrados en esta materia.
- Publicar las investigaciones científicas realizadas en nuestro país para conocer los estudios en los cuales se han utilizado las plantas medicinales con actividad

antimicrobiana sobre microorganismos  
 periodontales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. Organización Mundial de la Salud. [En línea] 28 de Mayo de 2003. [Citado el: 20 de Diciembre de 2019.] [https://www.who.int/topics/traditional\\_medicine/es/](https://www.who.int/topics/traditional_medicine/es/).
2. *Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases Introduction to, and objectives of the 11th European Workshop on Periodontology consensus conference.* Tonetti , Maurizio S, y otros. 2015, Journal of clinical periodontology, págs. S1-S4.
3. *The potential role of P.gingivalis in gastrointestinal cancer: a mini review.* Xiao-Bo, Liu, y otros. 2019, BMC Infectious Agents and Cancer, págs. 14-23.
4. *Comparison of the clinical features of chronic and aggressive periodontitis.* Armitage, Gary C y Cullinan, Mary P. 2010, Periodontology 2000, págs. 12-27.
5. *Determinantes del Diagnóstico Periodontal.* Botero , J E y Bedoya , E. 2010, Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral, págs. 94-99.
6. *Virulencia y variabilidad de Porphyromonas gingivalis y Aggregatibacter actinomycetemcomitans y su asociación a la periodontitis .* Diaz Zuñiga , J, y otros. 2012, Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral, págs. 40-45.
7. *Susceptibilidad antibiótica del Aggregatibacter actinomycetemcomitans por.* Flor-Chávez, María C y Campos-Mancero, Otto V. 2017, Revista Científica dominio de las Ciencias, págs. 348-374.
8. *La investigación etnobotánica sobre plantas medicinales una revisión de sus objetivos y enfoques actuales.* Oliveira, Maria, Vélazquez, Dilia y Bermúdez, Alexis. 2005, Interciencia: Revista de ciencia y tecnología de América, págs. 453-459.
9. Morales, y otros. *Fitoterapia, medicamentos herbales y automedicación.* Santiago de Chile : Ocho Libros , 2015.
10. *Efectividad del gel de manzanilla y llantén como terapia coadyuvante en el tratamiento de la periodontitis crónica.* Arteaga, Susana , y otros. 2017, Revista acta Bioclinica de la Universidad de los Andes Venezuela, págs. 6-25.
11. *Efecto antimicrobiano del aceite esencial de Citrus reticulata sobre Fusobacterium nucleatum asociada a enfermedad periodontal.* Pardo , Cyndi , y otros. 2017, Revista Colombiana de Biotecnología, págs. 7-14.
12. *Prevalencia de enfermedad periodontal y factores de riesgo asociados.* Martínez , Alicia C, Llerena, María E y Peñaherrera, María S. 2017, Revista Científica Dominio de las Ciencias, págs. 99-108.
13. *Microbial complexes in subgingival plaque.* Socransky , SS, y otros. 1998, Journal of clinical periodontology , págs. 134-144.
14. *Association between Periodontitis and Spontaneous Abortion: A Case-Control Study.* Chanomethaporn, Anchana , y otros. 2018, Journal of Periodontology, págs. 381-390.
15. *Effects of chlorhexidine, essential oils and herbal medicines (Salvia, Chamomile, Calendula) on human fibroblast in vitro.* Wyganowska-Swiatkowska, Marzena , y otros. 2016, Central European Journal of Immunology, págs. 125-131.
16. *Antimicrobial effects of Citrus sinensis peel extracts against periodontopathic bacteria: an in vitro study.* Amjad Hussain, Khaja, y otros. 2015, Instituto Nacional de Salud Pública, págs. 173-178.
17. *Efecto del aceite esencial de Rosmarinus Officinalis sobre porphyromonas gingivalis cultivada in vitro .* Bonilla , Diego , y otros. 2016, Revista colombiana ciencia quimica farmaceutica , págs. 275-287.
18. Herrera , David , y otros. FDI World Dental Federation. *FDI World Dental Federation.* [En línea] 10 de Diciembre de 2018. [https://www.fdiworlddental.org/sites/default/files/media/resources/gphp-2018-white\\_paper-en.pdf](https://www.fdiworlddental.org/sites/default/files/media/resources/gphp-2018-white_paper-en.pdf).
19. *Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in Preclinical Stage of Arthritis Patients.* Hashimoto, Motomu, y otros. 2015, PLOS one, págs. 1-13.
20. *LA NUEVA CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES Y PERIIMPLANTARIAS.* Herrera , David , y otros. 2018, Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración. , págs. 94-110.
21. *Measuring the subgingival microbiota in periodontitis patients: comparison of the surface layer and the underlying layers.* Liu, Guojing , y otros. 2019, Microbiology and Immunology , págs. 99-112.
22. *Periodontal microbial ecology.* Socransky , Sigmund S y Haffajee, Anee D. 2005, PERIODONTOLOGY 2000, págs. 135-187.
23. *Roles of Porphyromonas gingivalis and its virulence factors in periodontitis.* Xu, Weizhe , y otros. 2019, Advances in Protein Chemistry and Structural Biology, págs. 45-84.
24. *genotificación de los genes rgpA y rgpB que codifican para las gingipainas de Porphyromonas gingivalis.* Abusleme, L, y otros. 2012, periodoncia, implantologia, rehabilitacion oral.
25. *Oral Bacteria and Intestinal Dysbiosis in Colorectal Cancer.* Koliarakis, Ioannis , y otros. 2019, International Journal of Molecular Sciences , págs. 1-31.
26. *Aceites esenciales: Una opción quimioterapéutica en Periodoncia.* Asquino, Natalia , y otros. 2016, SciELO Analytics, págs. 4-10.
27. *Use of Phytotherapy in Dentistry.* Groppo, Francisco Carlos, y otros. 2008, PHYTOTHERAPY RESEARCH, págs. 993-998.
28. *Antimicrobial Efficacy of Various Essential Oils at Varying Concentrations against Periopathogen Porphyromonas gingivalis.* Madaan Hans, Veenu, y otros. 2016, Revista de Investigacion Clinica y Diagnostico , págs. 16-19.
29. *INTRODUCCIÓN A LA OBTENCIÓN DE ACEITE ESENCIAL DE LIMON .* Cerutti , Mariano y Neumayer, Fernando. 2004, Dialnet, págs. 149-155.
30. Casado Villaverde, Irene. Repositorio Universidad Politecnica de Madrid. *Repositorio Universidad Politecnica de Madrid.* [En línea] 5 de Febrero de 2018. [Citado el: 20 de Diciembre de 2019.] [http://oa.upm.es/49669/1/TFG\\_IRENE\\_CASADO\\_VILLAVERDE.pdf](http://oa.upm.es/49669/1/TFG_IRENE_CASADO_VILLAVERDE.pdf).

31. *Matricaria recutita, un agente fitoterapéutico en odontología*. Hernández, Yrasema. 2015, Odous Científica, págs. 57-66.
32. *Antimicrobial Activity of Chamomile Essential Oil: effect of different formulations*. Das, Sourav , y otros. 2019, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, págs. 1-17.
33. Narváez Taipe, Andrea Carolina. Repositorio Digital Universidad Central del Ecuador. *Repositorio Digital Universidad Central del Ecuador*. [En línea] 16 de Abril de 2019. [Citado el: 10 de Enero de 2020.] <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/18824>.
34. *In vitro Antibacterial Activity of Essentials Oils from Mentha pulegium, Citrus aurantium and Cymbopogon citratus on Virulent Strains of Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Lakhdar, Leila , y otros. 2015, INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACOGNOSY AND PHYTOCHEMICAL RESEARCH, págs. 1035-1042.
35. *Clinical efficacy of a 1% Matricaria chamomile L. mouthwash and 0.12% chlorhexidine for gingivitis control in patients undergoing orthodontic treatment with fixed appliances*. Goes , Paula, y otros. 2016, Journal of Oral Science, págs. 569-574,.
36. *Eficacia inhibitoria del aceite esencial de Cymbopogon*. Jessica Alejandra Morillo Castillo, Mariela Cumandá Balseca Ibarra. 2018, Odontología, págs. 5-13.
37. *Efecto antibacteriano sobre Streptococcus mutans (ATCC 25175) y perfil de compuestos fenólicos de la manzanilla (Matricaria Chamomilla L.) cultivada en Puno*. Talavera Atapaza, Mirelia Janeth. 2015, Rev. Investig. Altoandín. , págs. 173-182.
38. Delgado Asmat , Edith Esther . Repositorio Institucional UNITRU. *Repositorio Institucional UNITRU*. [En línea] 12 de Julio de 2015. [Citado el: 5 de Febrero de 2020.] <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/7598>.
39. Meza Moscoso, Ingrid Lucelia. Repositorio Digital de Tesis Universidad Andina del Cusco. *Repositorio Digital de Tesis Universidad Andina del Cusco*. [En línea] 23 de 03 de 2017. [Citado el: 01 de Diciembre de 2019.] <http://repositorio.uandina.edu.pe/handle/UAC/1750>.
40. *Uso de la manzanilla en el tratamiento de las enfermedades periodontales*. Vara Delgado , Ana, y otros. 2019, Rev. Arch Med Camagüey, págs. 403-414.
41. Santamaria Sotomayor, Jessica Isabel. Repositorio Digital Universidad Central del Ecuador. *Repositorio Digital Universidad Central del Ecuador*. [En línea] 12 de Junio de 2017. [Citado el: 5 de Enero de 2020.] <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/10448>.
42. Endara Córdova , Julieta Isabel. Repositorio Digital Universidad Central del Ecuador. *Repositorio Digital Universidad Central del Ecuador*. [En línea] 23 de Noviembre de 2017. [Citado el: 4 de Diciembre de 2019.] <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/13302/1/T-UCE-0015-813.pdf>.