



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**FISIOPATOLOGÍA DEL ESTRÉS EN LA ENFERMEDAD  
PERIODONTAL**

**T E S I S A**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**CIRUJANO DENTISTA**

**P R E S E N T A :**

**ISRAEL CELIS HERNÁNDEZ**

**DIRECTORA: C.D. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA  
ASESOR: M.C. OCTAVIO GODÍNEZ NERI**

MÉXICO D. F.

MAYO 2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	3
CAPÍTULO 1. GENERALIDADES.....	5
CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS Y CONCEPTO....	6
CAPÍTULO 3. EL SISTEMA DEL ESTRÉS.....	10
Los componentes neuroendocrinos del sistema del estrés.....	11
La unidad hipotálamo-hipófisis y los órganos circunventriculares	12
El eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal.....	16
Los factores de la glándula submandibular y su papel en la regulación neuroendocrina.....	21
El sistema parasimpático y la activación simpática.....	28
Las interacciones del sistema del estrés con otros sistemas.....	28
CAPÍTULO 4. LA INTERACCIÓN ENTRE LOS SISTEMAS DEL ESTRÉS E INMUNOLÓGICO.....	33
Las hormonas del estrés, las citocinas proinflamatorias, antiinflamatorias y otras sustancias endógenas.....	34
El papel y los efectos de las citocinas en el sistema del estrés....	44
CAPÍTULO 5. EL LIPOPOLISACÁRIDO Y EL ESTRÉS: SU REPERCUSIÓN EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.....	49
El lipopolisacárido de las bacterias periodontopatógenas activa los mecanismos alostáticos.....	49
La producción de los reactantes de fase aguda: una consecuencia del lipopolisacárido.....	58
CAPÍTULO 6. CORRELACIONES CLÍNICAS.....	65
CONCLUSIONES.....	69
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	71

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal es un trastorno ampliamente padecido entre la población adulta, que además de producir la pérdida de los órganos dentarios, se ha asociado con trastornos sistémicos de indiscutible perjuicio social. Es una reacción inflamatoria crónica de los tejidos periodontales ante los componentes de ciertas bacterias específicas que produce destrucción irreversible de estos tejidos y por lo tanto, pérdida de los dientes. Las bacterias periodontopatogénicas son un factor indispensable para el inicio, el desarrollo y la progresión de la enfermedad periodontal, pero no suficientes. Otros factores genéticos y ambientales se encuentran involucrados directamente en la patogénesis de este trastorno y entre ellos, el estrés.

Durante el estrés, un conjunto de mecanismos de respuesta, que involucran componentes del sistema neuroendocrino, se activan operando en niveles mas elevados o disminuidos de lo que operarían en condiciones de normalidad. La actividad de estos mecanismos repercute directamente en el funcionamiento del sistema inmunológico. A partir de lo anterior, pueden ser afirmados dos hechos: (1) el primero es que, la activación de los mecanismos de reacción tiene repercusiones directas en la integridad del sistema inmunológico y, (2) al ser la enfermedad periodontal un trastorno predominantemente vascular se ven involucrados inevitablemente las células y los productos del sistema inmunológico. Debido a ello, el déficit de la función inmune que provoca la activación de los mecanismos del estrés repercute directamente en la respuesta de los tejidos periodontales ante las bacterias, por lo tanto, el estrés es un indicador de riesgo establecido en la enfermedad periodontal. Así lo demuestran estudios epidemiológicos.

Sin embargo, existen dos problemas. (1) Existe una laguna teórica. Pocas correlaciones se han realizado entre los mecanismos fisiopatológicos que producen el estrés y la enfermedad periodontal, en realidad, existe una certidumbre relativa respecto del tipo de conocimiento que acerca de esto se tenía anteriormente.

Por otro lado, (2) no se ha propuesto un modelo teórico formal en el cual se sugiera que los mecanismos fisiopatológicos que producen la enfermedad periodontal activen los mismos encargados de la producción del estrés. Por lo tanto, se sugiere que la enfermedad periodontal altera los mecanismos de respuesta del huésped ante la noxa mediante la modificación de sus componentes de reacción.

Se describirá la relación connatural que existe entre la patogenia y la progresión de la enfermedad periodontal y el estrés, se identificarán las rutas fisiopatológicas que confluyen durante el desarrollo de ambos padecimientos y, se presentarán elementos lógicos para considerar que el estrés y la enfermedad periodontal son entidades patológicas mutuamente incluyentes.

## **CAPÍTULO 1. GENERALIDADES**

La enfermedad periodontal es una condición inflamatoria crónica que induce la destrucción de los tejidos que sostienen al diente y es provocada por mediadores bacterianos y celulares del huésped. El 75% de la población adulta exhibe al menos enfermedad periodontal leve (gingivitis) y por lo menos el 20% o 30% padece enfermedad periodontal destructiva<sup>1</sup>. En su etiología y patogenia, además de las bacterias y sus productos, la reacción inmuno-inflamatoria del huésped es el fenómeno determinante de la magnitud de la destrucción encontrada en esta enfermedad<sup>2</sup>. Así, es prudente considerar que un número importante de factores ambientales e internos, tales como el estrés, modifican potencialmente la capacidad de la respuesta inmunológica e inflamatoria del huésped ante los compuestos bacterianos periodontopatogénicos, incrementando el riesgo de los individuos de padecer la enfermedad periodontal<sup>1, 3-18</sup>. Aunque existen más de 500 especies bacterianas habitando la cavidad oral, solamente una pequeña cantidad de ellas se encuentra asociada al desarrollo de la enfermedad periodontal. Las bacterias patógenas se organizan en una biopelícula alrededor del diente, estimulando la producción local de mediadores de la inflamación<sup>1</sup>. Además, los patógenos bacterianos y sus productos penetran en el sistema vascular general, produciendo así, efectos generales potenciales. Entre estos se encuentra la estimulación del sistema hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal, el fundamento neuroendocrino de la respuesta adaptativa al estrés. Por otra parte, cualquier otro estímulo capaz de activar este sistema, recíprocamente influye en los mecanismos generales y locales de reacción ante las bacterias causantes de la enfermedad periodontal. De esta forma, se puede señalar que existe una asociación con sentido anterógrado y retrógrado entre los eventos fisiopatológicos que producen el estrés y la enfermedad periodontal. Esta asociación es consistente y posee fundamentos biológicos.

## CAPÍTULO 2.

### ANTECEDENTES HISTÓRICOS Y CONCEPTO

El término “estrés” (del griego  $\sigma\tau\rho\iota\nu\gamma\epsilon\rho\varsigma$ , que significa tensar<sup>19</sup>) fue utilizado por primera vez en la física mecánica (en 1822 por el matemático Augustin Cauchy<sup>20</sup>), para indicar la resistencia en sentido opuesto y de igual magnitud que un cuerpo opone ante otro, cuando éste ejecuta sobre aquél una fuerza, con el objeto de mantener el equilibrio del sistema, en  $s^2$ . De lo anterior, se induce que si dicha resistencia es superada, el equilibrio del sistema se romperá. Se puede argüir que tal resistencia es una reacción.

En la Biología, Hipócrates fue probablemente el primero en analizar la disociación que se produce en un individuo enfermo entre su respuesta intelectual (psicoafectiva) y la respuesta que el órgano o sistema afectado produce por sí mismo ante la noxa (del lat. *noxaé*, agente, acto o influencia nociva) con el fin de contrarrestar sus efectos nocivos, lo denominó  $\pi\omicron\nu\omicron\sigma$ <sup>21</sup> (o *Vix Medicatrix Naturae*<sup>56</sup>). Muchas nociones similares aparecieron con el transcurso de los siglos, pero en sentido estricto, el concepto “estrés” fue introducido en la práctica médica por W. Cannon en 1914. De acuerdo con él, el estrés era una causa potencial de ciertos problemas que provocaban la pérdida de la salud<sup>22</sup>.

En la práctica, cuando la resistencia de un organismo dimite ante una demanda externa, éste expresa signos y síntomas generales, que son característicos de esta situación y potencialmente independientes de la respuesta del órgano específicamente involucrado, tal fenómeno es inherente al acto de enfermar y se presenta con una magnitud directamente en función del agente que lo causa y, evidentemente, en sentido opuesto. Selye lo denominó “el síndrome del estar enfermo”<sup>23, 24</sup>. En la práctica, sin reacción no hay enfermedad ni enfermo<sup>25</sup>.

Hans Selye, además de reconocer la participación de las catecolaminas durante el mecanismo del estrés, como lo hubiera hecho Cannon, puso un

énfasis especial en el papel del eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal en el desarrollo de dicha respuesta<sup>27</sup>.

Selye habló del Síndrome General de Adaptación, para señalar un conjunto definido de manifestaciones clínicas que se aparecen durante el estrés<sup>27</sup>. De acuerdo con esta tesis, la reacción inicial al estrés es el colapso, que es seguido por una fase fisiológicamente opuesta y que representa la evolución progresiva de adaptación del organismo ante el agresor. La corteza adrenal se agranda, con pérdida de gránulos lipídicos y la frontera entre la zona fasciculada y la zona reticular no se distingue claramente. El timo muestra depleción de sus células, con la presencia de núcleos pinocíticos. Esta involución del timo es más acentuada durante la fase de adaptación fisiológica al estrés, cuando la corteza adrenal muestra su máximo agrandamiento. Los nódulos linfáticos, el bazo y otros órganos linfoides son también afectados como el timo, pero no involucionan tan rápidamente, y esto no es prevenido completamente por la adrenalectomía<sup>27</sup>. Hans Selye demostró en 1936 que la involución del timo es mediada por los glucocorticoides de la glándula corticoadrenal y estaba ausente en animales corticoadrenalectomizados después de ser expuestos a la noxa<sup>24</sup>.

En 1949 Selye descubrió que la respuesta inflamatoria en las ratas es prevenida por el cortisol o por la forma purificada de la adrenocorticotropina<sup>28</sup>.

El síndrome general de adaptación comprende tres diferentes fases: (1) la reacción de alarma, en la cual la adaptación aún no ha sido adquirida; (2) el estado de resistencia, durante el cual la adaptación es óptima y (3) el estado de agotamiento, durante el cual la adaptación adquirida se pierde<sup>26</sup>.

Las manifestaciones clínicas del Síndrome General de Adaptación, observables incluso macroscópicamente, son: (1) las úlceras gastroduodenales; (2) la hipertrofia corticoadrenal y (3) la atrofia timolinfática<sup>28</sup>.

Actualmente, el Síndrome General de Adaptación, también denominado síndrome del estrés, se conoce como la Reacción de Fase Aguda<sup>29</sup>. La



reacción de fase aguda se caracteriza por fiebre, profundas alteraciones hormonales en el torrente sanguíneo, hipercatabolismo proteico, que cursa con un incremento de la lipólisis, la glucólisis y la gluconeogénesis, lo cual lleva finalmente a un balance nitrogenado negativo en el organismo y una alteración de la modulación diencefálica que provoca anorexia, con pérdida de peso y astenia (síndrome constitucional)<sup>30</sup>, producción de los reactantes de la fase aguda y una producción elevada de leucocitos en la médula ósea<sup>29</sup>, además de causar una disminución de las lipoproteínas de baja y alta densidad, la activación del sistema del complemento y del sistema de coagulación, depleción de los niveles plasmáticos de zinc, hierro, cobre, vitamina A y  $\alpha$ -tocoferol<sup>108</sup>. La supresión de la respuesta inmune específica bajo estas condiciones podría servir para impedir la respuesta patogénica autoinmune<sup>31-33</sup>.

El organismo reacciona ante cualquier agresión mediante un sistema de respuestas que si bien, tienen un significado de compensación, constituyen el origen de manifestaciones clínicas y, con frecuencia, se convierten en mecanismos nocivos al sobrepasar en intensidad o en duración las circunstancias que generaron el estrés<sup>29</sup>. La reacción constituye una parte fundamental del proceso de enfermar y su trascendencia fisiopatológica, clínica, pronóstica y evolutiva es equivalente a las consecuencias directas de la agresión. Al comienzo tiene una repercusión local, aunque acaba siempre manifestándose por una reacción general a través de diversos sistemas de respuesta que de una manera u otra se interrelacionan<sup>29</sup>.

Hans Selye definió el concepto de “estrés” como: la reacción inespecífica y estereotípica<sup>26</sup> que el organismo impone ante una demanda exterior para mantener su estabilidad fisiológica<sup>23, 24</sup>. El término ha sido integrado en numerosos idiomas sin dificultad aparente, sin embargo, las dificultades aparecen cuando se trata de proveer una definición concisa y biológicamente rigurosa<sup>108</sup>.

En sí, la agresión puede manifestarse virtualmente a través de cualquier

tipo de agente, tal como una sustancia química o la carencia de algún metabolito indispensable, o tratarse de un evento de tensión psicoafectiva. En la patogenia de la enfermedad periodontal, estos agentes son múltiples<sup>1, 14, 18</sup>. El estrés crónico (o la carga alostática<sup>103</sup>) afecta de forma diferente a cada individuo, algunos desarrollan cardiopatías, otros úlceras pépticas y otros, cefalalgias recurrentes. Uno de los sistemas del cuerpo afectado por el estrés suele ser la boca, y en ella, algunos pacientes desarrollan enfermedad periodontal (aunque también desarrollan gingivitis úlcero-necrosante aguda, estomatitis aftosa recidivante y gingivoestomatitis herpética aguda)<sup>112</sup>.

Las bacterias Gram negativas tales como *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis*, entre otras, se encuentran asociadas específicamente en la patogenia de la enfermedad periodontal<sup>1, 6, 11, 35-40</sup>. Estas bacterias infectan el espacio subgingival y se organizan formando una biopelícula, que se encuentra en contacto directo con una interfase epitelial ulcerada, denominada bolsa periodontal<sup>6</sup>. La pérdida de la integridad epitelial expone directamente al huésped a los productos bacterianos, tales como el lipopolisacárido (atravesando el epitelio del surco<sup>84, 94</sup>), estimulando la actividad del sistema fagocítico-mononuclear y produciendo a través de estas células la hiperexpresión de las citocinas proinflamatorias (la interleucina-1, la interleucina-2, la interleucina-6, el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  y el factor transformante del crecimiento- $\beta$ , entre otras)<sup>17, 41-43</sup>. La elevación plasmática de los niveles de estas citocinas produce varios efectos de orden general, entre los cuales, se encuentra el incremento de la síntesis hepática de los reactantes de la fase aguda (principalmente la proteína C reactiva<sup>7, 42</sup>); la estimulación de ciertos núcleos circunventriculares en el cerebro que activan la activación del eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal<sup>44</sup>; produce también hipercoagulabilidad, así como la síntesis de las proteínas de colapso térmico en las células de los tejidos periodontales afectados<sup>35, 37, 38, 40, 45-52</sup>.

Para comprender como es que el estrés es un indicador de riesgo

establecido<sup>17</sup> para el desarrollo de este trastorno, cómo es que este evento repercute en el resto de la economía e inversamente, cómo la enfermedad periodontal activa el sistema del estrés, se expondrán las bases morfológicas y funcionales de este sistema: los mecanismos alostáticos del cuerpo humano.

### **CAPÍTULO 3.**

## **EL SISTEMA DEL ESTRÉS.**

El desarrollo de los mecanismos del estrés se encuentra bajo la subordinación de un sistema integrado por componentes específicos, localizados en el sistema nervioso central, sistema nervioso periférico y el sistema endocrino. Este sistema recibe e integra una gran diversidad de señales neurosensoriales y sanguíneas que arriban a través de distintas rutas, se le denomina sistema del estrés<sup>53</sup>.

Los componentes centrales del sistema se encuentran localizados en el hipotálamo y el tallo encefálico, e incluyen las neuronas liberadoras de la hormona liberadora de la corticotropina, las neuronas liberadoras de arginina-vasopresina, el locus coeruleus y otros grupos noradrenérgicos de la médula y el puente encefálico<sup>56</sup>. Los componentes periféricos de este sistema son el eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal<sup>54, 55</sup> (cuyos productos finales son los glucocorticoides) , junto con el sistema simpático, los componentes del sistema parasimpático y las células del sistema inmunológico<sup>56</sup>.

establecido<sup>17</sup> para el desarrollo de este trastorno, cómo es que este evento repercute en el resto de la economía e inversamente, cómo la enfermedad periodontal activa el sistema del estrés, se expondrán las bases morfológicas y funcionales de este sistema: los mecanismos alostáticos del cuerpo humano.

### **CAPÍTULO 3.**

## **EL SISTEMA DEL ESTRÉS.**

El desarrollo de los mecanismos del estrés se encuentra bajo la subordinación de un sistema integrado por componentes específicos, localizados en el sistema nervioso central, sistema nervioso periférico y el sistema endocrino. Este sistema recibe e integra una gran diversidad de señales neurosensoriales y sanguíneas que arriban a través de distintas rutas, se le denomina sistema del estrés<sup>53</sup>.

Los componentes centrales del sistema se encuentran localizados en el hipotálamo y el tallo encefálico, e incluyen las neuronas liberadoras de la hormona liberadora de la corticotropina, las neuronas liberadoras de arginina-vasopresina, el locus coeruleus y otros grupos noradrenérgicos de la médula y el puente encefálico<sup>56</sup>. Los componentes periféricos de este sistema son el eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal<sup>54, 55</sup> (cuyos productos finales son los glucocorticoides) , junto con el sistema simpático, los componentes del sistema parasimpático y las células del sistema inmunológico<sup>56</sup>.



Los agentes estresantes fisiológicos (sistémicos) y emocionales evocan una respuesta adaptativa que comúnmente incluye la activación de este sistema.

### **Los componentes neuroendocrinos del sistema del estrés.**

La neuroendocrinología estudia la interacción entre los sistemas nervioso y endocrino en el control de la homeostasis. La mayor parte se ha enfocado en el estudio del control del hipotálamo sobre la secreción de las hormonas hipofisarias y de su repercusión en el crecimiento, el desarrollo, la reproducción, el balance de los líquidos corporales y el mecanismo del estrés<sup>57</sup>. La activación a corto plazo de este sistema y del sistema nervioso autónomo promueven la adaptación y la supervivencia durante el periodo de agresión (alostasis). Durante la alostasis, estos sistemas fisiológicos operan con rangos de actividad cuantitativamente más elevados o más disminuidos de lo que operarían en situaciones de normalidad (de homeostasis)<sup>111</sup>. Las respuestas alostáticas se disipan cuando no son necesarias a largo plazo, entonces, el cuerpo es capaz de adaptarse y sobrevivir a la agresión inmediata y no sufrir consecuencias a largo plazo. Sin embargo, si los mismos sistemas de respuesta son activados crónicamente o cuando no es necesario, estos cambios adaptativos pueden causar daño o exacerbar el proceso de la enfermedad<sup>72</sup>.

Un principio fundamental de la neuroendocrinología es el concepto de que la secreción de hormonas, neurotransmisores y neuromoduladores se encuentra regulado por células secretoras, que son neuronas o células endocrinas.

Las neuronas son células secretoras especializadas que dirigen sus axones a través del sistema nervioso para liberar sus neurotransmisores y neuromoduladores en sinapsis químicas y se pueden dividir en dos tipos de neuronas: (1) las que secretan cualquier producto directamente en el torrente sanguíneo, actuando así como hormonas o neurohormonas<sup>58</sup> (células neurosecretoras); y (2) en células que secretan productos que controlan, modifican o ejecutan ambas acciones sobre la actividad de las células adyacentes o de sí mismas (células neurohumorales).

La neurosecreción representa un concepto fundamental para comprender los mecanismos utilizados por el sistema nervioso para contribuir con el mantenimiento de la homeostasis. Así, se puede entender que el sistema nervioso controla y/o modifica la función de las glándulas endocrinas y exocrinas.

Las células neurosecretoras son, fundamentalmente, hipotalámicas e hipofisotrópicas. Entre las primeras se encuentran las neuronas magnocelulares paraventriculares y las del núcleo supraóptico en el hipotálamo, entre las segundas, se encuentran las neuronas que desde el hipotálamo secretan sus productos o factores liberadores hacia la eminencia media, en la hipófisis a través de la circulación sanguínea.

### **La unidad hipotálamo-hipófisis y los órganos circunventriculares.**

El hipotálamo es una estructura del cerebro que permite en los mamíferos, el mantenimiento de la homeostasis, su destrucción no es compatible con la vida. Es un órgano importante, pues recibe impulsos sensitivos del ambiente externo (la luz, el dolor, la temperatura, los olores, entre otros) y la información del ambiente interno (por ejemplo, la tensión sanguínea, la osmolalidad sanguínea y los niveles de glucosa sanguínea o la temperatura corporal). Además, las hormonas ejercen sobre él un control directamente por mecanismos de retroacción negativa, por medio de lo cual se establece el control neuroendocrino: el hipotálamo integra los impulsos

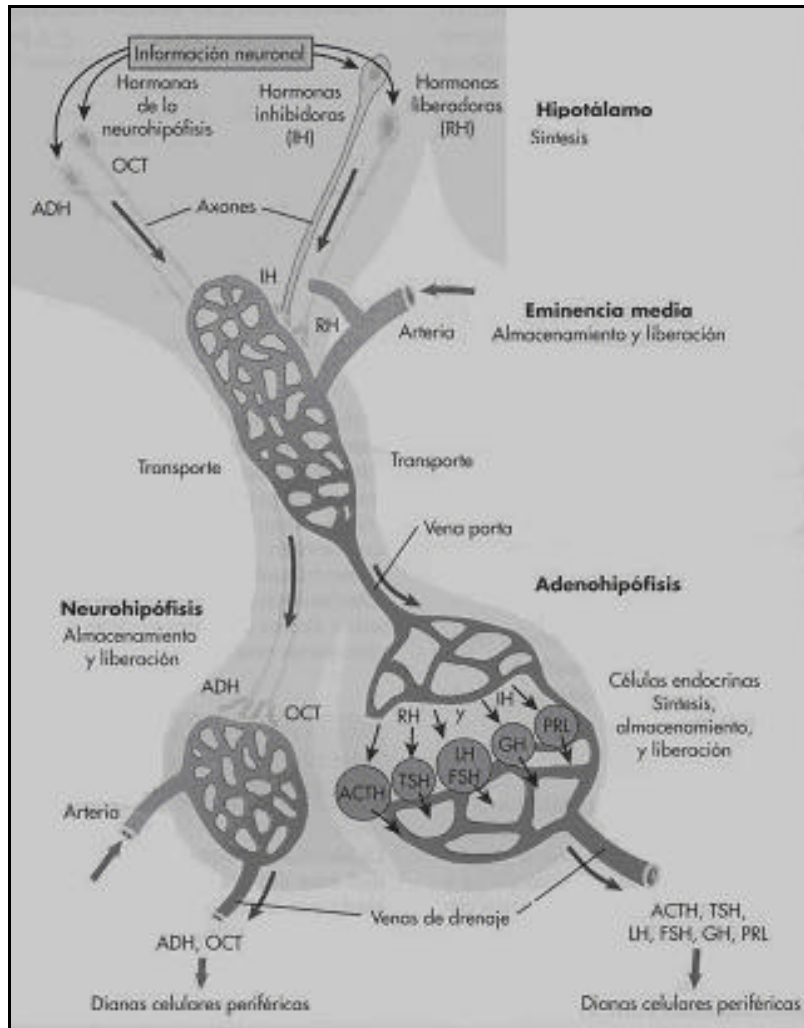
sensitivos y hormonales y provee respuestas coordinadoras a través de impulsos efectores hacia los órganos objetivo, entre los cuales se encuentran la hipófisis, la corteza cerebral, las neuronas premotoras y motoras en el tallo encefálico y la médula espinal, el sistema nervioso autónomo y los órganos circunventriculares.

La hipófisis que se encuentra alojada en la silla turca del hueso esfenooidal, nace de la base hipotalámica, a partir de una estructura alargada, cónica y que desciende de esta última, es el tallo hipofisiario. La hipófisis, en los humanos, se divide en dos porciones principales, la adenohipófisis o hipófisis anterior y la neurohipófisis o hipófisis posterior; la primera se subdivide en tres regiones, la pars distalis, la pars intermedia y la pars tuberalis. La neurohipófisis se encuentra constituida por la pars nervosa y el tallo infundibular. Existe una tercera estructura, denominada lóbulo intermedio, encontrada en la mayoría de los mamíferos. En el hombre adulto solamente existen algunos vestigios rudimentarios dispersos entre la hipófisis anterior y la posterior<sup>57</sup>.

La función de la hipófisis se encuentra regulada por tres mecanismos que interactúan recíprocamente entre sí: (1) los impulsos hipotalámicos (hormonas hipofisotrópicas), (2) los efectos de retroacción de las hormonas circulantes y (3) las secreciones autocrinas y paracrinas de la propia hipófisis.

La eminencia media reposa en el centro del tuber cinereum, una prominencia formada por la base del hipotálamo en los humanos y que se encuentra compuesta por un intrincado complejo de vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas. Esta estructura es la conexión funcional entre el hipotálamo y la hipófisis anterior y el sitio desde donde surgen los vasos portales. La eminencia media se encuentra ampliamente vascularizada por la arteria hipofisiaria superior, de la cual derivan numerosas flexuosidades capilares, formando anastomosis y drenando en sinusoides que se convierten en venas portales. El flujo en esta estructura vascular se dirige

principalmente (sí no es que de forma exclusiva) en dirección hipotálamo – hipófisis. Además, los vasos son fenestrados, permitiendo la difusión de los factores liberadores hipotalámicos hacia su sitio de acción, en la hipófisis. A través de este sistema vascular se desarrolla la denominada circulación hipofisoportal (en el sistema porta hipotálamo-hipofisiario).



**Sistema portal hipotálamo hipofisiario.** Para más detalles véase el texto<sup>108</sup>.

La zona externa de la eminencia media se encuentra expuesta a dos tipos de neuronas tuberohipofisiarias: (1) las neuronas secretoras de péptidos o peptidérgicas (que producen la hormona liberadora de la corticotropina, entre otras) y (2) las neuronas que contienen bioaminas (dopamina y serotonina).



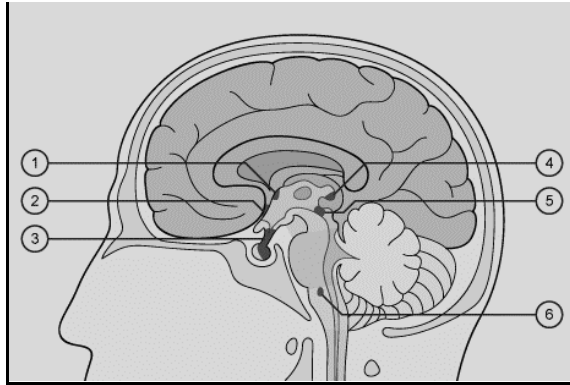
La liberación de estos péptidos y bioaminas transcurre según la tasa de despolarización de las neuronas del hipotálamo medial.

Las células no neuronales del hipotálamo también juegan un papel dinámico en la regulación hipofisotrópica<sup>51</sup>.

Uno de los principios elementales de la fisiología y de la farmacología es que el cerebro, incluido el hipotálamo, reside en un ambiente que se encuentra protegido de las señales humorales. Esta exclusión de macromoléculas se debe a la especial naturaleza estructural de la barrera hematoencefálica. Sin embargo, para ejercer su control sobre la homeostasis, el cerebro, y especialmente el hipotálamo, evalúan la información sensorial clave del torrente sanguíneo, incluyendo los niveles hormonales, los metabolitos y las toxinas potenciales a través de estructuras que podrían compararse con “ventanas en la circulación”: son los órganos circunventriculares. Estos órganos son estructuras especializadas de la línea ependimaria media, a lo largo del tercero y cuarto ventrículos, y son: (1) el órgano vasculoso de la lámina terminal, (2) el órgano subfornical, (3) el órgano subcomisural, (4) la eminencia media, (5) la neurohipófisis, (6) el área postrema, (7) la epífisis<sup>57, 58</sup> y (8) los plexos coroideos<sup>60</sup>. Las conexiones entre la glándula pineal y el sistema secretor de opioides juegan un papel importante en la regulación de la función inflamatoria y la respuesta inmunológica, debido a que los efectos inmunes de la melatonina son mediados por los péptidos opioides<sup>34</sup>.

A diferencia de otras regiones en el resto del cerebro, los vasos sanguíneos de los órganos circunventriculares, profunden rica e inusualmente, además de ser fenestrados, lo cual permite el paso relativamente libre de moléculas y hormonas peptídicas. Numerosos de estos órganos tienen proyecciones hacia los grupos nucleares hipotalámicos que se encargan de regular la homeostasis<sup>57</sup>, y como se verá posteriormente, es a través de estos órganos que las citocinas producidas en los tejidos periodontales dañados ingresan en los centros nerviosos que controlan la

homeostasis, modificando su actividad.



**Los órganos circunventriculares<sup>59</sup>.**

1. órgano subfornical;
2. órgano vasculoso de la lámina terminal;
3. eminencia media;
4. epífisis;
5. órgano subcomisural;
6. área postrema.

### **El eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal.**

La función del eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal es responder a los agentes externos que provocan la pérdida de la homeostasis. Este eje comprende las rutas neurológicas implicadas en la activación del sistema simpático (para liberar las catecolaminas de la médula suprarrenal) y del sistema hipotálamo-hipofisiario para la síntesis y secreción de la hormona liberadora de la corticotropina y del control de ésta sobre la producción de los glucocorticoides por la corteza de la glándula suprarrenal. A través de este eje, junto con el sistema nervioso autónomo y los sistemas metabólico, cardiovascular e inmunológico, los mecanismos alostáticos responden a las agresiones internas y externas<sup>111</sup>.

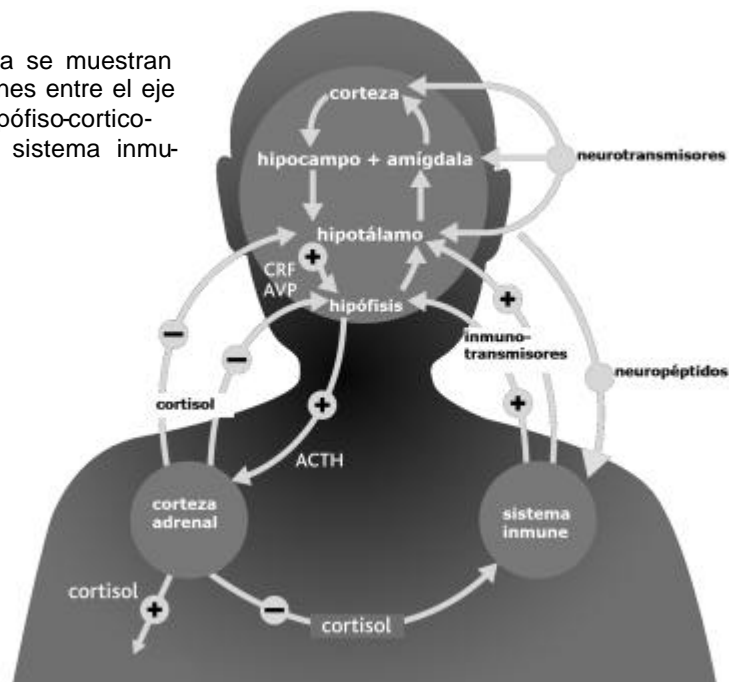
En ese amplio contexto, el sistema de la hormona liberadora de la corticotropina es muy importante en el desarrollo de los mecanismos del estrés<sup>57, 61-65, 109, 110</sup> así como el circuito neuroquímico central de la activación del sistema del estrés por las múltiples conexiones con los centros noradrenérgicos del tallo encefálico. A este sistema llegan eferencias de los sistemas serotoninérgicos y colinérgicos, así como impulsos inhibitorios de los sistemas butirinérgicos y melanocortinérgicos y también el producto final del eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal, los glucocorticoides<sup>53</sup>. Este

complejo sistema incluye no solamente neuronas secretoras de hormona liberadora de la corticotropina no hipofisotrópicas, sino también, tres péptidos homólogos a la hormona liberadora de la corticotropina, que son la urocortina I, la urocortina II o péptido homólogo a la estrescopina y la urocortina III o estrescopina, al menos dos receptores específicos para éstas, y una proteína fijadora de alta afinidad para la hormona liberadora de la corticotropina<sup>56,57</sup>.

La hormona liberadora de la corticotropina y los péptidos homólogos actúan a través de receptores específicos acoplados a proteínas heterotriméricas fijadoras de trifosfato de guanosina, o proteínas G, cuya subunidad  $\alpha$  activa la adenilil-ciclase intracelular. El receptor tipo I para esta hormona se encarga principalmente de la activación del eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal<sup>57</sup>.

El núcleo paraventricular es el sitio en donde se encuentran la mayoría de las neuronas secretoras de la hormona liberadora de la corticotropina que proyectan sus prolongaciones hacia la eminencia media y alcanzan también el tallo encefálico, las estructuras límbicas involucradas en el procesamiento de la información sensitiva (ocasionalmente, al eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal se le denomina eje cortico-límbico-hipotálamo-hipófiso-suprarrenal<sup>25</sup>) y la regulación del sistema nervioso autónomo, la corteza prefrontal, la corteza del cíngulo, la amígdala, la sustancia negra, los núcleos periacueductales, el locus coeruleus, el núcleo del tracto solitario y el núcleo parabraquial. Las funciones de este núcleo hipotalámico son fundamentales en el desarrollo de la respuesta que el organismo presenta ante el estrés<sup>66</sup>.

En esta figura se muestran las interacciones entre el eje hipotálamo-hipófisis-cortico-adrenal y el sistema inmune.



El núcleo paraventricular contiene tres tipos de neuronas efectoras principales, con una distribución espacialmente independiente entre sí: (1) las neuronas secretoras de la arginina-vasopresina y los grupos magnocelulares secretoras de oxitocina que se proyectan a la neurohipófisis y regulan la tensión arterial, el equilibrio hidroelectrolítico, la lactación y el trabajo del parto; (2) las neuronas que proyectan sus axones al tallo encefálico y la médula espinal que regulan una gran cantidad de respuestas autonómicas, incluyendo la activación simpática y (3) las neuronas parvocelulares secretoras de la hormona liberadora de la corticotropina que se proyectan a la eminencia media<sup>57</sup>. Los diferentes agentes estresantes provocan patrones distintos de activación en los tres principales subnúcleos visceromotores del núcleo paraventricular, provocando la activación del gen *c-fos*<sup>61, 67</sup> uno de los genes de respuesta rápida o inmediata<sup>68</sup>.

Las citocinas proinflamatorias (inmunotransmisores), liberadas de los macrófagos activados, sirven como moléculas de señalización entre el sistema inmunológico y el sistema nervioso central<sup>110</sup> y junto con el

lipopolisacárido, tienen la capacidad de incrementar la actividad de las neuronas del núcleo paraventricular a través de las proyecciones aferentes del órgano vasculoso de la lámina terminal, del núcleo preóptico medial y del órgano subfornical hasta éste, en donde se activa el gen *c-fos*<sup>67</sup>. Este protooncogen produce una proteína que aparece en el núcleo de las células activadas por el estrés. Una neurona que expresa estas proteínas puede transmitir señales a las neuronas preganglionares y a través de las neuronas posganglionares hacia los tejidos linfáticos, en donde las catecolaminas son liberadas<sup>69</sup>. Existen áreas cerebrales activadas por el estrés que no expresan *c-fos*, o sea, la expresión de *c-fos* indica la mínima cantidad de zonas activadas por la respuesta al estrés<sup>69</sup>.

La consunción de la masa del tejido adiposo corporal provoca concomitantemente la disminución de la leptina, activando al eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal<sup>57, 106</sup>.

La hormona liberadora de la corticotropina (que estimula la expresión de receptores de interleucina-1 en la hipófisis anterior<sup>92</sup>) causa la secreción de la hormona adrenocorticotropina por parte de la hipófisis anterior, seguida de cortisol y de esteroides adrenales, incluyendo la aldosterona, además de la  $\beta$ -lipotropina. También activa el eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal durante la respuesta al estrés, así como grupos celulares involucrados en el control de la actividad cardiovascular, incrementando la tensión arterial, la frecuencia cardíaca y el volumen sanguíneo ventricular telediastólico. Las citocinas interactúan con esta hormona para elevar las concentraciones de los glucocorticoides con efectos antiinflamatorios. La vasopresina, la oxitocina y las catecolaminas incrementan la secreción de la adrenocorticotropina. La hormona liberadora de la corticotropina es una de las más potentes sustancias anorexígenas producidas por el cuerpo humano, lo cual implica que el sistema del estrés inhibe el apetito.

En situaciones no asociadas con el estrés, la hormona liberadora de la corticotropina y la arginina-vasopresina son secretadas en el sistema portal

hipofisiario en un patrón pulsátil circadiano con una ritmicidad muy precisa<sup>54</sup>. La secreción circadiana de hormona liberadora de la corticotropina, arginina-vasopresina, adrenocorticotropina y cortisol en su característica forma pulsátil parece depender de uno o más marcapasos<sup>53</sup> que aparentemente se encuentran en el núcleo hipotalámico supraquiasmático<sup>61</sup>. Esto podría explicar su patrón de secreción ultradiano mediante mecanismos de retroacción con la N-acetiltransferasa y/o la hidroxindol-O-metiltransferasa de las neuronas melatoninérgicas.

Se ha observado que después de la inyección intrahipotalámica (en el núcleo paraventricular) de interleucina-1 $\beta$  la secreción de la hormona liberadora de la corticotropina incrementa su amplitud hasta diez veces más<sup>61</sup>. Es interesante notar que la inyección intracerebral de lipopolisacárido provoca un patrón de secreción bifásico de dicha hormona, que incrementa su concentración hasta un 50% más dentro de los primeros 15 minutos después de su administración<sup>61</sup>. La Interleucina-1 $\beta$  también incrementa el gasto de noradrenalina dentro del núcleo paraventricular, esto implica que no solo activa los mecanismos hipotalámicos implicados en la liberación de la hormona liberadora de la corticotropina sino de hecho, produce variaciones en las tasas de secreción de serotonina en el hipocampo y el núcleo accumbens, no así en la secreción de dopamina mesolímbica (este último efecto es producido por el lipopolisacárido). Estos mecanismos producen fundamentalmente ptosis, letargo, disminución de la interactividad social, déficit de actividad locomotora y en general, alteración de la apariencia externa<sup>110</sup>, así como excitabilidad de la amígdala (que en ratas ha provocado ataques epilépticos)<sup>110</sup>.

La corteza adrenal es el principal órgano objetivo de la hormona adrenocorticotropina. Esta hormona estimula la síntesis y la secreción de los glucocorticoides, tiene 31 aminoácidos y es sintetizada en la adenohipófisis a partir de una hormona precursora que es la preproopiomelanocortina, la secreción de esta última es finamente regulada por la hormona liberadora de

la corticotropina. Los efectos inmediatos de esta hormona en la glándula corticoadrenal provocan la esteroidogénesis. Así, esta hormona, es uno de los más importantes reguladores de la secreción de los glucocorticoides y los andrógenos en la zona fasciculada y reticular, respectivamente, además de participar en el control de la síntesis y secreción de la aldosterona en la zona glomerulosa. Los glucocorticoides son los efectores finales del eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal. Estas hormonas son pleiotrópicas y ejercen sus efectos a través de los receptores ubicuos distribuidos intracelularmente (y que pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares<sup>92</sup>).

Los glucocorticoides son secretados en concentraciones relativamente altas por la zona fasciculada. Estas hormonas ejercen sus efectos al actuar sobre los receptores para los glucocorticoides.

Los glucocorticoides juegan un papel clave en la regulación de la actividad basal del eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal y en la determinación de la respuesta al estrés al actuar sobre centros reguladores extrahipotalámicos, tales como la corteza frontal, el hipocampo, el hipotálamo y la glándula pituitaria. La ruta de retroacción negativa de los glucocorticoides en respuesta a la secreción de adrenocorticotropina, actúa limitando la duración de la exposición tisular total a los glucocorticoides, minimizando así, sus efectos catabólicos, lipogénicos, antirreproductivos e inmunosupresores.

Como se verá más adelante, los glucocorticoides, junto con las catecolaminas y otras sustancias endógenas, tienen una influencia muy importante en la regulación directa de la actividad de las células del sistema inmunológico en el mecanismo inmunoinflamatorio de la enfermedad periodontal.

### **Los factores de la glándula submandibular y su papel en la regulación neuroendocrina.**

Los factores endocrinos liberados de la glándula submandibular indican que ésta se encuentra involucrada directamente en el control de las

funciones biológicas no asociadas directamente con el tracto digestivo. La glándula submandibular es un componente plenamente integrado del sistema neuroinmunoendocrino y juega un papel significativo en el mantenimiento de la homeostasis sistémica bajo condiciones estresantes<sup>72, 94</sup>.

La glándula submandibular se encuentra compuesta de cuatro compartimentos epiteliales: las células acinares, los ductos intercalados, las células granulares de los túbulos convolutos y los ductos estriados excretorios. Las células granulares representan la principal fuente de polipéptidos biológicamente activos producidos en la glándula submandibular.

Un gran número de polipéptidos biológicamente activos han sido identificados en la glándula submandibular, numerosos de los cuales han sido localizados en las células granulares. Estos factores, liberados como agentes exocrinos y endocrinos pueden ser clasificados en tres principales grupos: (1) factores de crecimiento; (2) enzimas proteolíticas y (3) péptidos reguladores<sup>72</sup> (ver la Tabla No.1).

En roedores, existe evidencia de que los péptidos derivados de la glándula submandibular actúan como factores endocrinos jugando un papel en la integración conductual y fisiológica. La glándula submandibular es el único órgano productor de la proteína SMR1 conocido hasta ahora. Este pentapéptido fue detectado en la médula renal, el tejido óseo y dental, así como en la mucosa gástrica y en los lóbulos pancreáticos. El pentapéptido ligado fue localizado en porciones selectivas de las nefronas y en el tejido óseo se descubrió acumulado exclusivamente en el hueso trabecular. Con base en estos datos, se ha sugerido que el pentapéptido SMR1 podría participar como un factor endocrino en el mantenimiento directo e indirecto de la homeostasis mineral sistémica, entre al menos cuatro sistemas: el riñón, el hueso, los dientes y la circulación<sup>72</sup>.

La glándula submandibular es un órgano neuroendocrino debido a que los neurotransmisores y los neuromoduladores, localizados en la mayoría de las



terminaciones nerviosas sensitivas y parasimpáticas (tales como la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, el neuropéptido Y, la colecistocinina, el péptido activador de la adenilil-ciclasa hipofisiaria y el péptido intestinal vasoactivo) son potenciales transmisores o autacoides que actúan regulando sus respuestas secretoras<sup>72</sup>.

Ha sido claramente demostrado que los andrógenos, las hormonas tiroideas y de la corticoadrenal son necesarias para el desarrollo normal de la glándula submandibular y para la producción de los polipéptidos biológicamente activos.

Los glucocorticoides influyen ampliamente el crecimiento, la diferenciación y la actividad secretora de las células granulosas de la glándula submandibular y son importantes en la morfogénesis de las glándulas salivales embrionarias. El factor de crecimiento epitelial y el factor de crecimiento nervioso incrementan sus niveles en la glándula submandibular después del tratamiento con glucocorticoides, sugiriendo que la producción de los péptidos bioactivos se encuentra bajo el control de la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal<sup>72</sup>.

Factor liberado por la glándula.	Efecto inmunológico.
Factor de Crecimiento Nervioso	Incrementa el número de mastocitos <i>in vivo</i> . Incrementa la liberación de histamina de los mastocitos. La quimiotaxis y estimula la actividad fagocítica de los neutrófilos. Estimula la proliferación de los linfocitos. Incrementa la producción de IgM e IgG. Actividad antiinflamatoria <i>in vivo</i> .
Factor de Crecimiento Epitelial / Factor Transformante- $\alpha$ del Crecimiento	Estimulación de la proliferación de linfocitos. Regulación de la producción de la interleucina-1 e interleucina-4. Incrementa la producción del interferón- $\gamma$ . Reducción de la actividad supresora de las células T. Quimiotaxis macrofágica e incremento de la fagocitosis. Actividad antiinflamatoria <i>in vivo</i> . Incrementa la remodelación ósea. Promueve la curación de úlceras gástricas y lesiones de la lengua para mantener la integridad de la mucosa oral.
Factor Transformante- $\beta$ del Crecimiento	Activación de los monocitos. Inhibición de la proliferación linfocítica. Inhibición de la producción de inmunoglobulinas. Incremento de la producción de la IgA.
Calicreína	Estimulación de la proliferación de los linfocitos. Activación para la producción de las inmunoglobulinas de los linfocitos estimulados por el lipopolisacárido.

Tabla No. 1. Factores liberados por la glándula submandibular

El factor de crecimiento nervioso y epitelial poseen actividad antiinflamatoria *in vivo* y es importante considerar también su presencia en los tejidos periodontales y en la saliva<sup>94</sup> y también, como se mencionará en seguida, porque estos mecanismos son regulados por la actividad del sistema nervioso autónomo.

La ruta de retroacción entre la glándula submandibular y el eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal depende de la capacidad que los factores de crecimiento nervioso y epitelial tienen de poder estimular la liberación de adrenocorticotropina y glucocorticoides, mientras que, en contraste, el factor transformante del crecimiento- $\beta$  deprime la liberación de la hormona liberadora de la adrenocorticotropina inducida por la acetilcolina en el hipotálamo.

La glándula submandibular está inervada por los sistemas simpático y parasimpático y por sus ramas que regulan el volumen y la composición de la saliva. El sistema parasimpático estimula la secreción de amplios volúmenes de saliva de los acinos glandulares con bajas concentraciones de polipéptidos biológicamente activos. La estimulación  $\beta$ -adrenérgica incrementa la síntesis y liberación de estos polipéptidos. Los agentes  $\alpha$ -adrenérgicos estimulan la secreción de los factores de crecimiento y los procesos homeostáticos de las células granulares, a lo cual sigue la aparición de grandes cantidades de calicreína, factor de crecimiento nervioso y epitelial y renina, mientras que los agentes  $\beta$ -adrenérgicos ejecutan efectos menos significativos<sup>72</sup>.

*El eje del tronco simpático cervical / glándula submandibular.* Los experimentos clásicos de Pavlov demostraron la regulación autonómica de la función salival, pero aun así, el significado de la función del eje del tronco simpático cervical / glándula submandibular como un efector neuroendocrino de la regulación inmunológica ha sido tomado en cuenta apenas recientemente<sup>72</sup>.

Los axones se proyectan abajo del tronco simpático cervical hacia los

ganglios cervicales superior e inferior respectivamente. Las neuronas posganglionares que dejan el ganglio cervical inferior inervan predominantemente los pulmones y el corazón, mientras que los axones que dejan el ganglio cervical superior proveen la inervación a la parte superior del tórax, el cuello y el cráneo así como a estructuras faciales. La importancia del ganglio cervical superior en el sistema neuroendocrino está indicada por el número de órganos encontrados en estas áreas, incluyendo los nodos linfáticos, la glándula pineal (a través de los nervios conarios<sup>58</sup>), la glándula tiroides y las glándulas paratiroides y salivales. La remoción quirúrgica unilateral del ganglio cervical superior incrementa los episodios de hipersensibilidad por contacto y de reacciones retardadas en los nódulos linfáticos submandibulares desnervados. Estas respuestas alteradas del sistema inmunológico indican una modulación directa de los eventos inflamatorios por parte del sistema nervioso simpático. Al remover quirúrgicamente el ganglio cervical superior se incrementan los efectos hipotensivos de la endotoxina y los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides. Al tiempo que estas observaciones fueron hechas, ha destacado el hecho de que el ganglio cervical superior se encuentra involucrado en las respuestas ante el colapso séptico. Sin embargo, dado que el campo de inervación del ganglio cervical superior se encuentra restringido a la región torácica superior y a las regiones de la cabeza, parecía evidente que los nervios afectados por la extirpación del ganglio cervical superior estaban inervando los órganos encargados principalmente de las reacciones inmunofisiológicas. Estos resultados sugirieron la participación de un órgano intermediario.

Este órgano intermediario fue identificado como la glándula submandibular. La extirpación previa de ésta previene la depresión de la inflamación que pueda provocar el trauma o la infección, además de regular a la baja la función macrofágica o neutrófila. Estas observaciones sugieren que la glándula submandibular es una fuente directa de factores, los cuales

regulan a la baja la inflamación o controlan la secreción de factores antiinflamatorios de cualquier parte del cuerpo. Bajo circunstancias normales, el ganglio cervical superior ejecuta una influencia inhibitoria previniendo la liberación de estos factores de la glándula, mientras que la remoción del tono inhibitor a través de su extirpación permite un incremento de la acción antiinflamatoria.

El incremento de los efectos hipotensivos de las endotoxinas observadas luego de la extirpación del ganglio cervical superior fueron observados después de la sialadenectomía, sugiriendo que el eje del tronco cervical superior / glándula submandibular protege normalmente en contra de los efectos hipotensivos de las endotoxinas.

Los efectos inmunomoduladores de la glándula submandibular son mediados predominantemente por factores de crecimiento liberados en la saliva y en la sangre. Sin embargo, más recientemente se ha descrito que los pequeños péptidos de la glándula salival también son capaces de modular las reacciones inflamatorias. La glándula submandibular contiene cromogranina-A y B, miembros de una familia de proteínas altamente ácidas y que tienen funciones que incluyen la inducción de la quimiotaxis monocítica y la modulación de la actividad de los mastocitos.

La glándula submandibular es un efector de las acciones inmunomoduladoras durante el estrés. Su secreción endocrina se presenta principalmente bajo las condiciones en las que la homeostasis se ha alterado. Esto apoya la posibilidad de que los factores derivados de la glándula submandibular participen en el reestablecimiento de las respuestas homeostáticas dinámicas después del trauma o la infección<sup>72</sup>.

Por otro lado, se ha demostrado que el estrés crónico (físico, psicoafectivo y biológico) reduce el volumen de la saliva secretada directamente en la cavidad oral, incrementa la concentración de las proteínas, reduce la cantidad total de  $\alpha$ -amilasa y también el pH (lo que incrementa la susceptibilidad del individuo de padecer caries). También produce un déficit

de la cantidad de IgA (aunque el buen humor contrarresta este efecto<sup>112</sup>), incrementando así la probabilidad de infección de los tejidos orales<sup>112</sup>.

### **El sistema parasimpático y la activación simpática.**

El sistema nervioso autónomo responde rápidamente a la noxa y controla un amplio rango de funciones. Los sistemas cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, renal, endocrino y otros son regulados por los sistemas nervioso simpático y parasimpático.

La innervación simpática de los órganos periféricos proviene de las fibras posganglionares. Estas neuronas simpáticas postganglionares inervan ampliamente el músculo liso vascular, el corazón, el músculo esquelético, la piel, el tejido adiposo y numerosos otros órganos. Las neuronas preganglionares son colinérgicas, mientras que las neuronas postganglionares son en su mayoría noradrenérgicas. El sistema simpático también contribuye a través de la médula adrenal debido a que provee la epinefrina circulante y algo de noradrenalina<sup>53</sup>.

Además de los neurotransmisores clásicos, acetilcolina y norepinefrina de las subdivisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo, se expresan con una variedad de neuropéptidos y en algunos casos, trifosfato de adenosina, óxido nítrico y los mediadores lipídicos de la inflamación. Así, la hormona liberadora de la corticotropina, el neuropéptido "Y" y la somatostatina se encuentran en las neuronas vasoconstrictoras noradrenérgicas postganglionares. La transmisión en los ganglios simpáticos es también modulada por neuropéptidos liberados de las fibras preganglionares y las interneuronas, así como por nervios colaterales aferentes<sup>53, 62</sup>.

### **Las interacciones del sistema del estrés con otros sistemas.**

El sistema del estrés también interactúa con otros componentes, incluyendo el sistema mesolímbico dopaminérgico, la amígdala, el hipocampo y el núcleo arqueado, cuyas neuronas contienen la preproopiomelanocortina. Todos ellos son activados durante el estrés, este

sistema interactúa con los centros termorreguladores y reguladores del hambre y la saciedad del sistema nervioso central.

*El sistema mesolímbico*<sup>53</sup>. Los componentes corticales y límbicos del sistema dopaminérgico son inervados y activados por los sistemas noradrenérgicos y secretores de la hormona liberadora de la corticotropina y por los glucocorticoides durante el estrés. El sistema mesolímbico, el cual incluye neuronas dopaminérgicas del tegmento ventral y manda proyecciones a la corteza prefrontal, se encuentra involucrado en los fenómenos anticipatorios y en las funciones cognitivas y ejecuta efectos supresivos en el sistema del estrés. El sistema límbico, el cual también contiene cuerpos neuronales dopaminérgicos del tegmento ventral que inerva el núcleo accumbens, se cree que juega un papel principal en el fenómeno de motivación / refuerzo / recompensa. La euforia y la disforia (efectos farmacológicos de sustancias tales como la cocaína y otras de abuso) son mediados presumiblemente por el sistema mesolímbico. El incremento de la hormona liberadora de la corticotropina produce un incremento de la capacidad de emoción, de hecho, sus efectos conductuales son: suprimir la exploración de un ambiente no familiar, incrementar la actividad del individuo en un ambiente familiar, alterar el rendimiento aprendizaje-memoria, induce el miedo condicionado, desorganiza la conducta sexual, produce un déficit de la ingesta de los alimentos, incrementa el sobresalto acústico, incrementa la capacidad gustativa y produce sensación de asco, entre otros efectos<sup>63-65</sup>.

*La amígdala y el hipocampo*<sup>53</sup>. La amígdala es activada durante el estrés principalmente por las neuronas catecolaminérgicas ascendentes que se originan en el tallo encefálico o incluso por agentes estresantes emocionales posiblemente generados en áreas de asociación cortical. La activación de la amígdala es importante para el análisis emocional de la información importante de algún agente estresante dado. En respuesta a los agentes emocionales estresantes, la amígdala puede estimular directamente los componentes centrales del sistema del estrés, así como influir en la actividad

del sistema dopaminérgico mesolímbico. Es interesante notar que existen neuronas secretoras de la hormona liberadora de la corticotropina en el núcleo central de la amígdala y que son estimuladas por los glucocorticoides, desencadenando así la activación del sistema del estrés y la vivencia del miedo y la ansiedad. El hipocampo ejecuta una influencia principalmente inhibitoria en la actividad de la amígdala, así como en la de los sistemas noradrenérgicos y secretores de la hormona liberadora de la corticotropina.

*El sistema analgésico de la preproopiomelanocortina*<sup>53</sup>. Las neuronas productoras de arginina-vasopresina, así como las de los sistemas noradrenérgicos y las productoras de la hormona liberadora de la corticotropina son inervadas e inervan recíprocamente a las neuronas productoras de preproopiomelanocortina del núcleo arqueado y del hipotálamo. La activación del sistema del estrés produce la hipersecreción de la preproopiomelanocortina, que inhibe recíprocamente la actividad de los componentes del sistema del estrés a través de las proyecciones hacia el mesencéfalo y la médula espinal: produce analgesia debido a la acción de los opioides endógenos derivados de ésta que algunos autores han considerado equivalente a la administración de 8 a 10 mg de morfina<sup>29</sup>. Los péptidos de la preproopiomelanocortina también estimulan el sistema mesolímbico y producen euforia y dependencia. Sin embargo, la experiencia de la ansiedad influye también la experiencia del dolor: el estrés psicoafectivo puede inducir hiperalgesia<sup>112</sup>.

*Regulación de la temperatura corporal*<sup>53</sup>. La activación de los sistemas secretores de la hormona liberadora de la corticotropina / arginina-vasopresina y noradrenérgico elevan la temperatura central del cuerpo. La administración de noradrenalina y de hormona liberadora de la corticotropina intracerebroventricularmente pueden causar un incremento de la temperatura central del cuerpo, esta última también modula la capacidad pirogénica de la interleucina-1 y del factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , así como de la interleucina-6, todas ellas citocinas proinflamatorias inducidas por el



lipopolisacárido y otros pirogenos exógenos. Presumiblemente estas respuestas están mediadas por la sustancia P, que incrementa la síntesis de prostaglandinas en el área preóptica del hipotálamo anterior<sup>73</sup>.

*El eje reproductor.* El eje reproductivo es inhibido por varios componentes del eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal. Así, la  $\beta$ -endorfina, directa o indirectamente (por medio del núcleo arqueado), y la hormona liberadora de la corticotropina suprimen a la hormona liberadora de la gonadotropina en el núcleo preóptico. Los glucocorticoides, por otra parte, ejecutan efectos inhibitorios sobre la acción secretora de las neuronas hipotalámicas liberadoras de la hormona liberadora de la gonadotropina y las neuronas hipofisarias secretoras de gonadotropina, inhibiendo principalmente la secreción de la hormona luteinizante. Durante el estrés inflamatorio, las citocinas proinflamatorias también suprimen la función reproductiva en numerosos niveles. Estos efectos son ejecutados directamente, y por medio de la activación hipotalámica de los circuitos neurológicos que secretan hormona liberadora de la corticotropina y los péptidos derivados de la preproopiomelanocortina.

La inhibición de la función gonadal es causada por una activación crónica del eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal, debido al incremento plasmático de la adrenocorticotropina y el cortisol, los hombres muestran un bajo nivel de la hormona luteinizante y de la testosterona, las mujeres presentan hipogonadismo hipogonadotrófico y amenorrea<sup>73, 103, 107</sup>.

*El eje del crecimiento.* El crecimiento es también inhibido durante el estrés. La activación prolongada del eje del hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal provoca la supresión de la liberación de la hormona del crecimiento y de la somatomedina C, así como los efectos de otros factores de crecimiento en sus tejidos objetivo por los glucocorticoides, lo último es posibilitado a través de la inhibición del heterodímero *c-jun/c-fos* mediante el ligando del receptor de los glucocorticoides. Sin embargo, la elevación aguda de la concentración de la hormona del crecimiento en el plasma podría

ocurrir en la instauración del estrés o después de la administración aguda de glucocorticoides, presumiblemente por la estimulación del gen de la hormona del crecimiento a través de sus receptores en la región promotora. En trastornos relacionados con el estrés psicoafectivo, tales como la depresión melancólica o la ansiedad crónica, la hormona del crecimiento y/o el factor de crecimiento parecido a la insulina-1, incrementan significativamente sus respectivas concentraciones<sup>53</sup>.

*El eje metabólico.* Los glucocorticoides no solo tienen profundos efectos supresores en la secreción de la hormona del crecimiento y en la producción de los esteroides gonadales, sino que también antagonizan estas hormonas en el catabolismo del tejido adiposo y el anabolismo muscular y óseo (la interleucina-6 también desarrolla estos últimos efectos<sup>110</sup>). Así, la activación crónica del sistema del estrés podría incrementar la adiposidad visceral, y un decremento de la masa corporal magra, además de suprimir la actividad osteoblástica (este último efecto se comentará con más detalle posteriormente y haciendo referencia a la enfermedad periodontal). Es interesante que el fenotipo de la obesidad central y el decremento de la masa magra corporal es compartido por pacientes con el síndrome de Cushing y algunos pacientes con el diagnóstico combinado de depresión melancólica, trastornos que cursan con ansiedad y el síndrome X. Los glucocorticoides inducen, progresivamente un incremento de la adiposidad visceral (produciendo obesidad central o abdominovisceral<sup>103</sup>) causando directamente resistencia a la insulina (además, por depleción de los niveles plasmáticos de la adiponectina<sup>74</sup>) y un deterioro del control de la glucemia en los diabéticos. Así, la activación crónica del sistema del estrés en este trastorno participa en un ciclo vicioso incrementando la hiperglucemia, la hipercolesterolemia, disfunción endotelial y la necesidad de incrementar la concentración de insulina<sup>53</sup>.

*El sistema del estrés y la función gastrointestinal.* Un amplio cuerpo de evidencias sugiere que la hormona liberadora de la corticotropina está

involucrada en los mecanismos centrales por medio de los cuales el estrés influye en la función gastrointestinal. Así, la secreción de la hormona liberadora de la corticotropina induce una inhibición de la secreción gástrica y una estimulación de la motilidad colónica, independientemente de la estimulación del eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal, mediante la vía del nervio vago. Los mediadores endógenos pro-ulcerantes son la dopamina, la hormona liberadora de la tirotrópina, las proteasas y los factores del crecimiento, por otro lado, las endotelinas son agentes inhibidores de la ulceración gastroduodenal, e incluso promotores de su curación<sup>28</sup>.

*El sistema del estrés y el sistema estomatognático.* El incremento en la tensión de la oclusión dental reduce significativamente la secreción de la hormona liberadora de la corticotropina<sup>75</sup>.

## **CAPÍTULO 4. LA INTERACCIÓN ENTRE LOS SISTEMAS DEL ESTRÉS E INMUNOLÓGICO.**

La meta del sistema inmunológico es la eliminación de los microorganismos extraños, las macromoléculas y células aberrantes que pueden actuar como antígenos. A través de esta actividad, el sistema inmunológico contribuye con el mantenimiento del *milieu interieur*. Así pues, el sistema inmunológico, como todos los otros sistemas homeostáticos, se encuentra bajo el control de los mecanismos neuroendocrinos, al ser capaz de recibir las señales generadas por éstos y responder a través de señales de retroacción que afectan la actividad de aquéllos. Basedovsky y sus colaboradores postularon que las citocinas que emanan de las células inmunológicas activadas pueden estimular el eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal<sup>107</sup>.

El sistema nervioso central ejerce también sus acciones en el sistema inmunológico a través de las hormonas, de los neurotransmisores y de los neuropéptidos, todos los cuales tienen efectos inmunológicos potenciales<sup>56</sup>.

involucrada en los mecanismos centrales por medio de los cuales el estrés influye en la función gastrointestinal. Así, la secreción de la hormona liberadora de la corticotropina induce una inhibición de la secreción gástrica y una estimulación de la motilidad colónica, independientemente de la estimulación del eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal, mediante la vía del nervio vago. Los mediadores endógenos pro-ulcerantes son la dopamina, la hormona liberadora de la tirotrópina, las proteasas y los factores del crecimiento, por otro lado, las endotelinas son agentes inhibidores de la ulceración gastroduodenal, e incluso promotores de su curación<sup>28</sup>.

*El sistema del estrés y el sistema estomatognático.* El incremento en la tensión de la oclusión dental reduce significativamente la secreción de la hormona liberadora de la corticotropina<sup>75</sup>.

## **CAPÍTULO 4. LA INTERACCIÓN ENTRE LOS SISTEMAS DEL ESTRÉS E INMUNOLÓGICO.**

La meta del sistema inmunológico es la eliminación de los microorganismos extraños, las macromoléculas y células aberrantes que pueden actuar como antígenos. A través de esta actividad, el sistema inmunológico contribuye con el mantenimiento del *milieu interieur*. Así pues, el sistema inmunológico, como todos los otros sistemas homeostáticos, se encuentra bajo el control de los mecanismos neuroendocrinos, al ser capaz de recibir las señales generadas por éstos y responder a través de señales de retroacción que afectan la actividad de aquéllos. Basedovsky y sus colaboradores postularon que las citocinas que emanan de las células inmunológicas activadas pueden estimular el eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal<sup>107</sup>.

El sistema nervioso central ejerce también sus acciones en el sistema inmunológico a través de las hormonas, de los neurotransmisores y de los neuropéptidos, todos los cuales tienen efectos inmunológicos potenciales<sup>56</sup>.

Estos agentes pueden afectar los órganos objetivo directa o alternativamente, al modificar las reacciones inmunológicas mediante la alteración de la producción de las citocinas, la relación entre las células colaboradoras y supresoras, o la clase de anticuerpos y las redes reguladoras idiotípicas. Las observaciones de los investigadores demuestran (a) que los mecanismos neuroendocrinos ejercen un control tónico en las respuestas inmunológicas; (b) que la activación de los grupos celulares inmunológicos afecta la actividad de los mecanismos neuroendocrinos y (c) que los productos de las células inmunológicas son capaces de afectar las funciones neuroendocrinas y los mecanismos metabólicos<sup>69</sup>.

La alteración inducida por el estrés en el sistema inmunológico ocurre en los tejidos linfáticos (el bazo, los nódulos linfáticos, y los tejidos linfoides asociados con las mucosas), donde las células T efectoras son producidas. La influencia relacionada con el estrés en la activación y la función de los linfocitos efectores en los tejidos parenquimatosos se debe fundamentalmente a los cambios inducidos por el estrés en el medio hormonal en el cual el sistema inmunológico reside<sup>69</sup>. Los glucocorticoides y las catecolaminas, o sea, los productos terminales del sistema del estrés (hormonas del estrés), contribuyen de forma importante con estas alteraciones de los mecanismos de defensa<sup>19, 29, 69, 76 –78</sup>.

### **Las hormonas del estrés, las citocinas proinflamatorias, antiinflamatorias y otras sustancias endógenas.**

Como se ha mencionado, el eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal y el sistema simpático-adrenal son los extremos periféricos del sistema del estrés, mientras que los componentes centrales son, el sistema secretor de la hormona liberadora de la corticotropina en el hipotálamo y el sistema noradrenérgico del locus coeruleus. El estrés induce la secreción de las hormonas del estrés, principalmente adrenalina, noradrenalina<sup>55</sup> y glucocorticoides<sup>55, 56</sup> las cuales influyen en las respuestas inmunes.

Las respuestas inmunoinflamatorias en la enfermedad periodontal son

reguladas por las células presentadoras de antígenos, tales como el sistema fagocítico-mononuclear (denominado así por Van Furth en 1969 y que sustituyó la denominación de sistema reticuloendotelial, de Ashoff en 1929), las células dendríticas y otras células fagocíticas, que son parte de la inmunidad innata<sup>79</sup>, así como por las subpoblaciones de células T, Th1 y Th2, que son componentes de la inmunidad adquirida<sup>79</sup>.

La gingivitis y enfermedad periodontal proporcionan excelentes ejemplos de la inflamación crónica y de destrucción tisular inducida por los mediadores bacterianos y celulares del huésped. Ambas entidades existen como condiciones crónicas a causa de que los sistemas de defensa del cuerpo son incapaces para rechazar a los microorganismos ofensores una vez que han establecido grandes colonias adherentes (placa). Los productos microbianos ingresan en los tejidos periodontales del huésped a través del surco gingival y el epitelio de unión. Después de penetrar esta última estructura, estos productos estimulan la activación de la inmunidad celular y humoral. El lipopolisacárido y los antígenos bacterianos producen la progresión de las respuestas celulares del huésped, que incluyen la hiperexpresión de las citocinas proinflamatorias, el aumento en la migración y la proliferación de células inflamatorias, y la secreción y la activación de las metaloproteinasas de la matriz (esta última acción es claramente antagonizada por la interleucina-4, que inhibe la producción de la metaloproteinasa de la matriz-3 en los tejidos periodontales inducida por la interleucina-1<sup>105</sup>). La penetración del epitelio de unión por el lipopolisacárido, los antígenos bacterianos, y las enzimas proteolíticas son especialmente significativas en la generación de una respuesta inflamatoria local.

Los mecanismos que activan y regulan el proceso inflamatorio son muy complejos. Existen numerosos productos finales de inflamación que ayudan a proteger al huésped contra las bacterias y sus productos. Sin embargo, numerosos de estos productos finales tienen el potencial para causar daño significativo a los tejidos del huésped.

Las respuestas inmunoinflamatorias en la enfermedad periodontal son reguladas por las células presentadoras de antígenos, tales como el sistema fagocítico-mononuclear, las células dendríticas y otras células fagocíticas, que son parte de la inmunidad innata<sup>79</sup>, así como por las subpoblaciones de células T, Th1 y Th2, que son componentes de la inmunidad adquirida<sup>79</sup>.

Las células Th1 secretan principalmente el interferón- $\gamma$ , la interleucina-2, la interleucina-12, y el factor de necrosis tumoral- $\beta$ , las cuales promueven la inmunidad celular y la actividad funcional de las células T citotóxicas (ver Tabla No. 2). Estas citocinas son proinflamatorias debido a que estimulan también la síntesis del óxido nítrico y otros mediadores de la inflamación involucrados en la enfermedad periodontal crónica<sup>106</sup>.

Las células Th2, por otra parte, secretan otro grupo de citocinas, tales como la interleucina-4, la interleucina-10 y la interleucina-13, las cuales promueven la inmunidad humoral (ver Tabla No. 2). Estas citocinas son conocidas como antiinflamatorias debido a sus efectos antagonistas en los eventos inmunoinflamatorios<sup>106</sup>.

Además, ambos tipos celulares pueden producir el factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , el factor estimulante de las colonias de granulocitos / macrófagos y la interleucina-3. Existe evidencia de que la interleucina-6 es producida también por las células Th1.

Las respuestas de las células Th1 y Th2 se consideran mutua y recíprocamente antagonicas<sup>55</sup>. Así, la interleucina-12 y el interferón- $\gamma$  inhiben la actividad de las células Th2, mientras que la interleucina-4 y la interleucina-10 inhiben las respuestas de las células Th1. Estas últimas citocinas inhiben la activación de los macrófagos, la proliferación de las células T y la producción de las citocinas proinflamatorias.

Tabla No. 2. Citocinas producidas por los linfocitos Th1 y Th2.

Linfocitos Th1 (proinflamatorias)	Linfocitos Th2 (antiinflamatorias)
Interferón- $\gamma$ Interleucina-2 Interleucina-12 Factor de Necrosis Tumoral- $\beta$ Interleucina-1 $\beta$ Factor Inhibidor de la Leucemia Oncostatina M Interleucina-15 Interleucina-16 (ésta induce resorción ósea, atrofia muscular y anemia <sup>100, 106</sup> ) Interleucina-17	Interleucina-4 Interleucina-5 Interleucina-6 Interleucina-10 Interleucina-13

El factor de necrosis tumoral- $\alpha$  induce la síntesis de la interleucina-1, y luego de la interleucina-6. Las tres moléculas son citocinas proinflamatorias, y podría decirse que forman parte de un eje bioquímico definido<sup>98</sup>.

En su gran mayoría, los efectos biológicos atribuidos al factor de necrosis tumoral- $\alpha$  son: (1) la estimulación de la síntesis de la interleucina-1 (la cual estimula la expresión de genes que codifican colagenasas y fosfolipasas, que participan en los mecanismos de daño celular<sup>91</sup>), la interleucina-6, la interleucina-8, los leucotrienos, el tromboxano  $A_2$  y las prostaglandinas; (2) la estimulación de la producción de los monocitos; (3) la activación de la cascada de la coagulación y del sistema del complemento; (4) la activación del endotelio, promoviendo la aparición de moléculas de adhesión; (5) la alteración del tono vascular y la alteración de su permeabilidad; (6) el incremento de la producción de leucocitos polimorfonucleares en la médula ósea, el estímulo de su marginación y diapédesis, así como su desgranulación; (7) estimula la síntesis hepática de los reactantes de fase aguda y (8) la estimulación del catabolismo proteico y la gluconeogénesis, entre otras<sup>91</sup>.

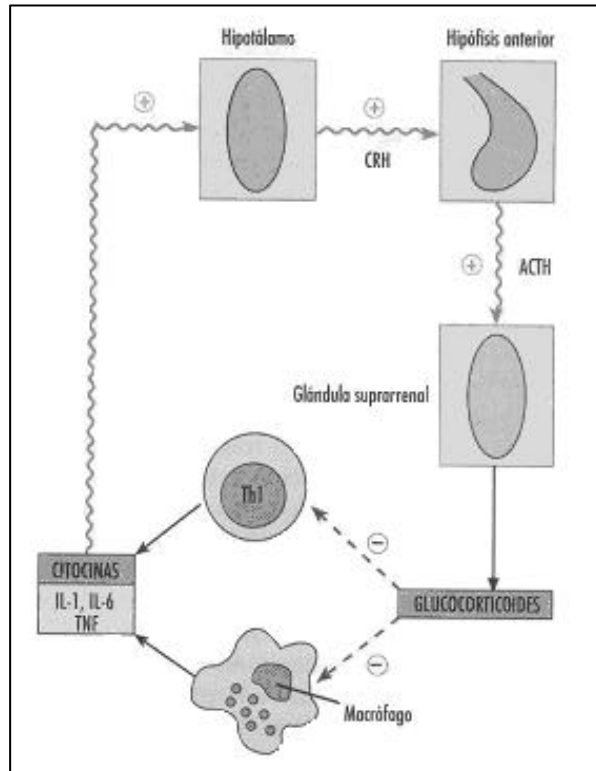
Se ha demostrado que los glucocorticoides suprimen la producción de las citocinas proinflamatorias *in vitro* e *in vivo* en los animales y en los humanos<sup>69, 107</sup>. El efecto general de los glucocorticoides es inhibir la síntesis, la liberación y/o la eficiencia de las citocinas y otros mediadores que



promueven las reacciones inmunoinflamatorias, en cultivos celulares y en organismos enteros. Entre las citocinas y otras moléculas inhibidas por los glucocorticoides se incluyen las siguientes: la interleucina-1, la interleucina-2, la interleucina-3, la interleucina-4, la interleucina-5, la interleucina-6, la interleucina-12, el factor estimulante de las colonias de granulocitos y monocitos, el interferón- $\gamma$ , el factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , la interleucina-8 y otras intercrinas (quimiocinas), la proteína inflamatoria- $\alpha$ 1 derivada de los macrófagos, los mediadores de la inflamación, tales como la histamina, la bradisinina, los eicosanoides (al reducir la expresión de las ciclooxigenasas), el óxido nítrico, la colagenasa, la elastasa y el plasminógeno. Los glucocorticoides pueden inhibir la presentación del antígeno y la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase II, además de suprimir la supresión de las respuestas de la interleucina-6 y del factor de necrosis tumoral- $\alpha$  ante la endotoxina<sup>107</sup>, entre otras acciones que se comentaran posteriormente.

Las evidencias recientes indican que los glucocorticoides también actúan a través de sus receptores nucleares y citoplasmáticos en las células presentadoras de antígenos para suprimir la producción del principal inductor de las respuestas de las células Th1: la interleucina-12. Debido a que esta interleucina es extremadamente potente para aumentar las concentraciones del interferón- $\gamma$  e inhibir la producción de la interleucina-4, la inhibición de la producción de la interleucina-12, por parte de las células presentadoras de antígenos podría representar el principal mecanismo por medio del cual los glucocorticoides afectan el balance entre la actividad de las subpoblaciones Th1 y Th2<sup>55</sup>. Este efecto provoca el incremento de la producción de la interleucina-4 por las células T, como el resultado de la desinhibición de los efectos supresivos de la interleucina-12 en la actividad de las células Th2. Aún más, los glucocorticoides regulan a la baja la tasa de expresión de los receptores de la interleucina-12 en las células T y las células asesinas naturales. Así, además de que los glucocorticoides tienen un efecto

supresivo directo en la actividad de las células Th1, en general, la inhibición de la producción del interferón- $\gamma$  por estas células aparece como resultado principalmente de la inhibición de la interleucina-12.

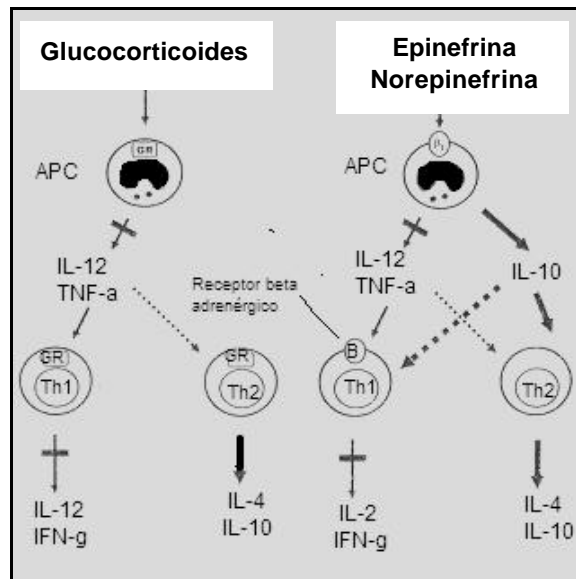


**Retroalimentación negativa de los glucocorticoides sobre la producción de citocinas.** CRH, hormona liberadora de corticotropina; ACTH, hormona adrenocorticotrópica. Las células del sistema inmune de los órganos linfoides primarios y secundarios pueden producir hormonas y neuropéptidos, mientras que las glándulas endocrinas clásicas así como las neuronas y las células neurogliales pueden sintetizar citocinas y receptores apropiados. Vale la pena destacar la producción de prolactina y sus receptores por las células linfoides periféricas y los timocitos. La expresión del receptor para prolactina en los linfocitos es regulada a la alta luego de la activación<sup>99</sup>.

Los glucocorticoides no influyen negativamente la actividad de la producción de las interleucinas antiinflamatorias en los monocitos, de hecho, la tasa de producción de la interleucina-10 parece ser regulada a la alta por éstos. Las células T de las ratas pre-tratadas con dexametasona (un glucocorticoide sintético) muestran un incremento en los niveles del ARNm que codifica para la interleucina-10<sup>80</sup>.

La noradrenalina y la adrenalina inhiben o aumentan potencialmente la producción de la interleucina-12 y la interleucina-10, respectivamente, en cultivos sanguíneos enteros humanos estimulados con el lipopolisacárido. Estos efectos son mediados por los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, debido a que

son completamente bloqueados por el propranolol. Además, los agonistas  $\beta$  y los agonistas de los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos inhiben la producción de la interleucina-12. La activación de estos receptores también inhibe el desarrollo de los tipos celulares Th1, mientras que promueve la diferenciación de las células Th2.



Los glucocorticoides no afectan la producción de la IL-10 por macrófagos, pero producen su regulación a la alta (así como de la IL-4) a través de las células Th2. Las catecolaminas regulan a la alta, la producción de la IL-10, sin embargo, no afectan a las células Th2 directamente (estas células no expresan receptores  $\beta$ -adrenérgicos). Indirectamente, sin embargo, las catecolaminas pueden potenciar la producción de las citocinas por parte de las células Th2. Las líneas sólidas representan estimulación, las interrumpidas, inhibición.

La noradrenalina y la adrenalina inhiben o aumentan potencialmente la producción de la interleucina-12 y la interleucina-10, respectivamente, en cultivos sanguíneos enteros humanos estimulados con el lipopolisacárido. Estos efectos son mediados por los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, debido a que son completamente prevenidos por el propranolol. Además, los agonistas  $\beta$  y los agonistas de los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos inhiben la producción de la interleucina-12. La activación de estos receptores también inhibe el desarrollo de los tipos celulares Th1, mientras que promueve la diferenciación de las células Th2.

Los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos se expresan en las células Th1, pero no en las células Th2<sup>55</sup>. Esto podría proveer la base mecanicista para el efecto diferencial de las catecolaminas en las células Th1 y Th2. Así, en las ratas, el incremento de la descarga simpática inducida por un agonista selectivo de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos produce la inhibición de la producción del factor de necrosis tumoral- $\alpha$  y la interleucina-12 inducidos por el lipopolisacárido. La hiperventilación sintomática crónica se asocia con un incremento de la actividad  $\beta$ -adrenérgica y también con la ansiedad y el estrés psicoafectivo, en pacientes con esta condición, se ha demostrado que la hiperventilación redistribuye los linfocitos y que este fenómeno es mediado por acciones  $\beta$ -adrenérgicas<sup>104</sup>.

*In vivo*, las catecolaminas ejecutan una inhibición tónica sobre la producción de las citocinas proinflamatorias. La aplicación de propanolol produce un incremento sustancial del factor de necrosis tumoral- $\alpha$  y la interleucina-12 inducidos por el lipopolisacárido. De esta forma, las hormonas del estrés causan, a través de la supresión o la estimulación de la secreción de las citocinas tipo 1 y tipo 2, respectivamente, la supresión selectiva de la inmunidad celular y provocan una tendencia hacia la inmunidad humoral mediada por la actividad de las células Th2. Las hormonas del estrés inhiben la función efectora de los componentes de la inmunidad celular, o sea, la actividad de las células asesinas naturales, las células T citotóxicas y los macrófagos activados. Por ejemplo, las catecolaminas son potentes inhibidores de las células asesinas naturales al actuar directamente sobre los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos que expresan en sus superficies o, indirectamente a través de la supresión del interferón- $\gamma$  y la interleucina-12.

Anatómicamente, existe una estrecha relación espacial entre las fibras simpáticas y las peptidérgicas por una parte, y los macrófagos y los mastocitos por otra. Las conexiones entre los elementos neuronales y los macrófagos y entre los elementos neuronales y los mastocitos no se limitan a los órganos y los tejidos linfoides, si no que también afectan a todos los

tejidos somáticos y viscerales. La sustancia P, y la hormona liberadora de la corticotropina periférica, la cual es liberada de las neuronas peptidérgicas de la encía<sup>94</sup>, son dos de los más potentes secretagogos de los mastocitos (la actividad y los productos, principalmente la metaloproteinasa-1a y la metaloproteinasa-1 $\beta$  de estas células, se encuentran directamente involucradas en la progresión de la enfermedad periodontal<sup>81</sup>). La hormona liberadora de la corticotropina tiene la capacidad de incrementar la permeabilidad vascular, efectos proinflamatorios y vasodilatadores. Evidencias recientes sugieren que esta hormona estimula directamente la interleucina-6 y la interleucina-1, y que la sustancia P produce la hiperexpresión de la interleucina-12 y del factor de necrosis tumoral- $\alpha$  en las células del sistema fagocítico-mononuclear<sup>55</sup>.

Numerosos nervios sensoriales contienen sustancia P y péptido relacionado con el gen de calcitonina elaborados en parte en el plexo subodontoblástico y odontoblástico<sup>94</sup>, así como en los nervios que terminan en los tejidos linfáticos secundarios y tienen una amplia distribución en los tejidos periodontales. Los receptores para la sustancia P son encontrados en las membranas de las células T y B, en las células del sistema fagocítico-mononuclear y los mastocitos y contribuye con la inducción de la reacción inflamatoria crónica, o sea, tiene efectos proinflamatorios, tales como los correspondientes a los ejercidos por la interleucina-1, la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral. Las evidencias indirectas apoyan la idea de que la liberación de neuropéptidos desde fibras nerviosas sensoriales dentales es importante en el reclutamiento de células inmunocompetentes para la pulpa dental. Estudios experimentales también sugieren que estos neuropéptidos pueden promover la dentinogénesis<sup>94</sup>.

El neuropéptido Y se encuentra presente en numerosas células del sistema nervioso central y en numerosos tejidos a través de todo el cuerpo, incluyendo la mucosa<sup>69</sup>. Los linfocitos tienen receptores para el neuropéptido Y, debido a esto, esta sustancia modula su función. Se ha detectado el

ARNm del neuropéptido Y en los monocitos, los linfocitos B y los linfocitos T, el papel fisiológico de esta sustancia en estas células es desconocido, sin embargo, la inducción de su síntesis, inhibe su función.

Las membranas de los linfocitos T y B expresan receptores para el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (que se encuentra en las neuronas motoras de la médula espinal y en las neuronas sensitivas que terminan en los tejidos linfoides secundarios), en donde inhibe su maduración y reduce la capacidad de las células presentadoras de antígeno para reconocer antígenos en su complejo mayor de histocompatibilidad. Se ha demostrado que numerosos nervios de la dentina contienen el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, la pulpa coronal y apical también contienen nervios positivos para esta sustancia en asociación con vasos sanguíneos y dentro del estroma del tejido conectivo. Algunas fibras nerviosas positivas para este péptido se encuentran en la capa subodontoblástica<sup>94</sup>.

El péptido intestinal vasoactivo (también expresado en los tejidos nerviosos periodontales<sup>94</sup>) modifica la secreción de las citocinas en las células Th1 y Th2. Las citocinas derivadas de las células Th1 promueven la activación complementaria de las clases de inmunoglobulinas, mientras que las citocinas derivadas de las células Th2 promueven la producción de la inmunoglobulina-A e inmunoglobulina E por parte de las células B, esta producción es modificada por el péptido intestinal vasoactivo. Incrementa la adhesión de las células T a las integrinas y la fibronectina de la matriz extracelular. Este péptido, como otros neuropéptidos puede participar en la regulación de la función inmune.

La somatostatina es un péptido liberado de las terminaciones nerviosas sensitivas de ciertas regiones y en los linfocitos T activados, en donde reduce la inducción de la mitosis por los agentes mitógenos, pero a altas concentraciones la mitosis es estimulada, es decir, la somatostatina regula la mitosis de los linfocitos.

La hormona del crecimiento es sintetizada por las células de la adenohipófisis, así como por células linfocíticas y del sistema fagocítico mononuclear. En éstas, regula la función presentadora de antígenos. Se ha demostrado que el estrés fisiológico y físico incrementan su producción. Los pacientes con acromegalia tienen una función fagocítica mas activa<sup>69</sup>.

La prolactina, cuyos receptores se expresan en las células inmunológicas y además, es producida por éstas, tiene efectos en la modulación de la función inmunológica durante el mecanismo del estrés. Las concentraciones elevadas de esta hormona suprimen la proliferación linfocítica *in vitro* y la producción de la interleucina-12. La bromocriptina suprime la reacción inmunológica.

Los opioides endógenos son producidos y liberados durante el mecanismo del estrés y el dolor. La activación del eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal produce la liberación de la adrenocorticotropina y de la  $\beta$ -endorfina junto con la secreción de encefalinas por parte de la médula corticoadrenal. Así, la concentración plasmática de opioides se incrementa durante el estrés. Además, las células del sistema inmunológico sintetizan y liberan opioides cuando las células linfocíticas son activadas.

### **El papel y los efectos de las citocinas en el sistema del estrés.**

La respuesta neuroendocrina ante la activación del sistema inmunológico que reacciona ante un antígeno, implica la existencia de una interacción con capacidad reguladora entre ambos sistemas alostáticos. La principal dificultad es explicar como es qué agentes inespecíficos reguladores, tales como las hormonas y los neurotransmisores pueden contribuir con el control de mecanismos altamente específicos, tales como la respuesta inmunológica a un antígeno dado. Existen pruebas razonables para indicar que la comunicación normal entre el sistema inmunológico y el eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal pueden jugar un papel protector, mientras que la interrupción de esta comunicación puede encabezar la predisposición o la

agudización de la enfermedad periodontal. Es conocido que los glucocorticoides pueden alcanzar altos niveles en la sangre durante la sepsis. El efecto estimulante del lipopolisacárido y el gasto de los glucocorticoides es mediado por las citocinas secretadas por los macrófagos, principalmente por la interleucina-1.

Las interacciones entre los sistemas inmunológico y neuroendocrino representan un mecanismo de control por retroacción negativa a través del cual, se esgrime una trasgresión de los efectos proinflamatorios y febriles durante la reacción de la fase aguda.

Durante la infección, el patrón de la liberación de las hormonas hipofisarias es similar a aquel ocurrido durante la reacción ante varios tipos de noxa. Ocurre un incremento en la secreción de la hormona liberadora de la corticotropina, de la prolactina y de la hormona del crecimiento. La infección suprime la liberación de la tiotropina, de la hormona luteinizante, y en menor grado, de la hormona estimulante del folículo. Estas acciones son ejecutadas por las alteraciones inducidas por las citocinas en la hipófisis y en el hipotálamo<sup>44</sup> (Véase también la tabla No. 2).

Los productos solubles tóxicos de la pared de la célula bacteriana, tales como el lipopolisacárido, circulan en la sangre y actúan en las células inmunológicas, particularmente en los monocitos y los macrófagos. Después de ligar a sus receptores en estas células, el lipopolisacárido induce la síntesis y la liberación de varias citocinas. Estas citocinas circulan por el torrente sanguíneo y penetran en el cerebro a través de los órganos circunventriculares, de hecho, son el principal nexo entre el sistema inmunológico y neuroendocrino<sup>60</sup> y actúan produciendo la activación del eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal<sup>94</sup>.

Numerosos estudios han mostrado evidencias de que las citocinas actúan a nivel hipofisiario. La interleucina-1 y la interleucina-6 estimulan la producción hipofisiaria de hormonas. La interleucina-1a y la interleucina-1 $\beta$  inducen una liberación significativa de la corticotropina, pero sólo después de



un periodo de exposición de al menos diez horas. Estas citocinas, junto con la interleucina-2 también producen el incremento del ARNm de la preproopiomelanocortina. También existe una producción intrahipofisaria de citocinas (entre las cuales se encuentra el factor inhibidor de la migración de los macrófagos, una citocina proinflamatoria<sup>94</sup>), por lo que se ha especulado que estas sustancias son moduladores intrínsecos de la producción hormonal hipofisaria durante los procesos infecciosos. Por otro lado, el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  tiene diferentes efectos a los de la interleucina-1 y la interleucina-6, ya que no ejerce un efecto sobre la secreción basal de las hormonas hipofisarias, sino que inhibe significativamente los niveles estimulados de adrenocorticotropina, la hormona del crecimiento, la luteinizante y la prolactina. Esto sugiere que durante el padecimiento de procesos infecciosos, el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  podría inhibir parcialmente la capacidad del cuerpo de desarrollar una respuesta estimulante del eje de la corticotropina inadecuadamente.

Los efectos agudos de las citocinas generadas en la enfermedad periodontal son ejecutados principalmente a nivel hipotalámico mediante el incremento de la síntesis y secreción de la hormona liberadora de la corticotropina. Se ha encontrado que la interleucina-1 produce una marcada depleción hipotalámica de la hormona liberadora de la corticotropina, debido al incremento de su liberación y no por reducción de su síntesis. Se ha demostrado que las citocinas proinflamatorias, pero no el lipopolisacárido, producen un incremento de la síntesis y secreción de la hormona liberadora de la corticotropina, pero no de la arginina-vasopresina<sup>26</sup>. Por otra parte, se ha demostrado la capacidad que el hipotálamo tiene para sintetizar varias citocinas, tales como la interleucina-1, la interleucina-2, la interleucina-6, el factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , el interferón y posiblemente, algunas hormonas del timo. Ciertamente, la cascada del ácido araquidónico juega un importante papel, tal es así, que la liberación de la hormona liberadora de la corticotropina hipotalámica mediada por la interleucina-1, la interleucina-6 y

el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  es bloqueada por los inhibidores de la ciclooxigenasa<sup>33</sup>.

La acción más uniforme de las citocinas es estimular la síntesis de la hormona liberadora de la adrenocorticotropina (a excepción de la timosina-1a). Se ha demostrado que la acetilcolina o los agonistas colinérgicos estimulan *in vitro* su liberación. Esta acción ocurre a través de los receptores colinérgicos muscarínicos. En la periferia, las citocinas inducen la síntesis de la óxido nítrico sintetasa, una enzima que convierte la L-arginina en L-citrulina y óxido nítrico (ON). Es posible que la interleucina-2 y los transmisores sinápticos puedan liberar la hormona liberadora de la corticotropina a través del óxido nítrico. La interleucina-2 actúa en los receptores de las neuronas colinérgicas provocando la liberación de la acetilcolina, por medio de lo cual, aquélla induce la liberación de la hormona liberadora de la corticotropina. La liberación de la acetilcolina activa los receptores muscarínicos en las interneuronas, denominadas neuronas ONérgicas. Así, el óxido nítrico difunde hacia las neuronas que secretan la hormona liberadora de la corticotropina, en donde produce su liberación. Esta acción es mediada por la ciclooxigenasa tipo 2<sup>57</sup>, que genera prostaglandina E<sub>2</sub>, ésta activa la adenilil-ciclasa que provoca un incremento de los niveles de monofosfato de adenosina cíclico y este último produce la activación de la proteincinasa A, que finalmente lleva a la exocitosis de los gránulos que contienen la hormona liberadora de la corticotropina<sup>44</sup>.

El óxido nítrico activa a la ciclooxigenasa mediante interacciones con el grupo hemo de ésta. En general, las citocinas proinflamatorias estimulan la liberación de dicha hormona mediante esta vía. La hormona estimulante de los melanocitos- $\alpha$  (con efectos antipiréticos y antiinflamatorios) bloquea la liberación de la hormona liberadora de la corticotropina inducidos por la interleucina-6<sup>44</sup>.

*Las citocinas y los mecanismos de la dormición.* Los productos microbianos inducen cambios en la dormición (del lat. *dormitio*, -onis<sup>83</sup>) y

estos son mediados por las citocinas<sup>33</sup>. Sí en un organismo se inoculan bacterias Gram positivas se incrementa la cantidad de tiempo gastado en dormición de ondas lentas, o sea, en una dormición más profunda. La magnitud específica y el tiempo que duran las respuestas de la dormición de ondas lentas son dependientes del agente infeccioso específicamente inoculado y de su vía de inoculación, en el caso de las bacterias Gram negativas son de comienzo rápido, pero el incremento de la dormición de ondas lentas tiene una duración más corta.

Una cuestión importante es sí las respuestas a la dormición de un organismo ante la infección son adaptativas. Los resultados de los experimentos sugieren que la dormición permite la recuperación de la infección. Los animales que muestran cortos periodos de incremento de la dormición o un incremento en la fase de inhibición de la respuesta a la dormición de ondas lentas tienen muy altas probabilidades de sucumbir ante una infección. Finalmente, existen observaciones que muestran que una prolongación de la privación de la dormición produce enfermedades oportunistas.

Las paredes celulares de las bacterias Gram negativas producen respuestas en los mecanismos de la dormición. Los macrófagos, al fagocitar y digerir las paredes celulares bacterianas, liberan péptidos muramilo somnogénicos de bajo de peso molecular. La interleucina-1 $\beta$  incrementa la sensación de necesidad de dormición en los seres humanos. Las sustancias que incrementan la producción de la interleucina-1 incrementan la dormición, mientras que las que inhiben su producción (como las prostaglandinas) o bloquean sus efectos (como la hormona estimulante de los melanocitos- $\alpha$  o la hormona liberadora de la corticotropina) inhiben la dormición. El factor de necrosis tumoral y los interferones producen en los seres humanos una dormición intensa, además, estas sustancias estimulan la síntesis y la secreción de la interleucina-1 y sus acciones somnogénicas podrían estar mediadas a través de esta citocina<sup>33</sup>. Numerosos experimentos indican que

el incremento de la dormición inducido por la interleucina-1 implica la liberación de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento. El incremento en la actividad del eje hormonal hormona liberadora de la corticotropina-adrenocorticotropina-hormona estimulante de los melanocitos-a-glucocorticoides, inhibe la dormición inducida por la interleucina-1. La administración intracerebroventricular de prostaglandina E<sub>2</sub> induce una rápida inhibición de la dormición<sup>33</sup>.

## **CAPÍTULO 5. EL LIPOPOLISACÁRIDO Y EL ESTRÉS: SU REPERCUSIÓN EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.**

La enfermedad periodontal (usado con frecuencia como sinónimo de periodontitis, el término enfermedad periodontal, es considerado en la actualidad como descriptor de un grupo de enfermedades o infecciones<sup>84</sup>) es una reacción inflamatoria crónica de los tejidos periodontales ante los componentes de ciertas bacterias específicas que produce destrucción irreversible de estos tejidos y por lo tanto, pérdida de los dientes: es una enfermedad multifactorial, en la cual, la existencia de las bacterias patógenas es necesaria, pero no suficiente<sup>96</sup>. Por ello se le ha asociado con las respuestas generales inflamatorias moderadas<sup>7</sup> y con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

### **El lipopolisacárido de las bacterias periodontopatógenas activa los mecanismos alostáticos.**

En general, las principales bacterias relacionadas con la enfermedad periodontal son los microorganismos Gram negativos, facultativos, capnófilos o anaerobios<sup>84</sup>. Entre ellos hay tres especies, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* y *Bacteroides forsythus* que actualmente son considerados patógenos periodontales y agentes

el incremento de la dormición inducido por la interleucina-1 implica la liberación de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento. El incremento en la actividad del eje hormonal hormona liberadora de la corticotropina-adrenocorticotropina-hormona estimulante de los melanocitos-a-glucocorticoides, inhibe la dormición inducida por la interleucina-1. La administración intracerebroventricular de prostaglandina E<sub>2</sub> induce una rápida inhibición de la dormición<sup>33</sup>.

## **CAPÍTULO 5. EL LIPOPOLISACÁRIDO Y EL ESTRÉS: SU REPERCUSIÓN EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.**

La enfermedad periodontal (usado con frecuencia como sinónimo de periodontitis, el término enfermedad periodontal, es considerado en la actualidad como descriptor de un grupo de enfermedades o infecciones<sup>84</sup>) es una reacción inflamatoria crónica de los tejidos periodontales ante los componentes de ciertas bacterias específicas que produce destrucción irreversible de estos tejidos y por lo tanto, pérdida de los dientes: es una enfermedad multifactorial, en la cual, la existencia de las bacterias patógenas es necesaria, pero no suficiente<sup>96</sup>. Por ello se le ha asociado con las respuestas generales inflamatorias moderadas<sup>7</sup> y con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

### **El lipopolisacárido de las bacterias periodontopatógenas activa los mecanismos alostáticos.**

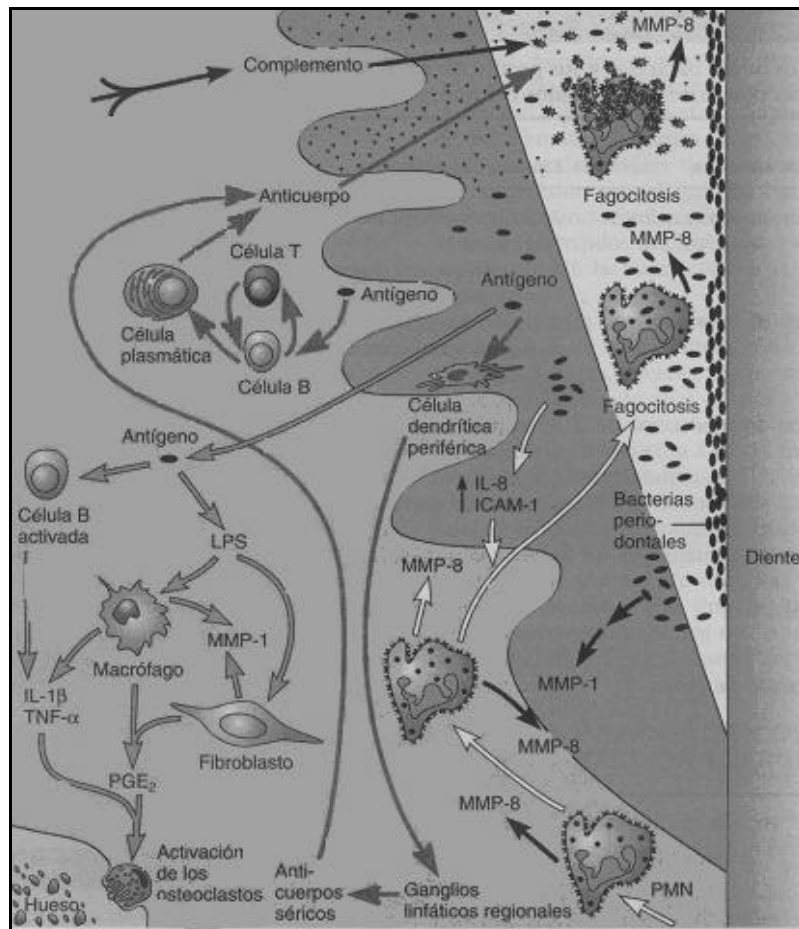
En general, las principales bacterias relacionadas con la enfermedad periodontal son los microorganismos Gram negativos, facultativos, capnófilos o anaerobios<sup>84</sup>. Entre ellos hay tres especies, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* y *Bacteroides forsythus* que actualmente son considerados patógenos periodontales y agentes

etiológicos primarios en la enfermedad periodontal<sup>38</sup>. Los microorganismos gramnegativos, tales como *A. actinomycetemcomitans* y *P. gingivalis* producen factores de virulencia muy variados<sup>85</sup>, tales como la leucotoxina, la epiteliotoxina, la colagenasa, la enzima tipo tripsina, la fibrinolisisina, la fosfolipasa A, las fosfatasas, el factor inductor de la resorción ósea, el factor de inhibición de fibroblastos y la endotoxina (también llamado lipopolisacárido o lipo-oligosacárido<sup>84</sup>).

Como es conocido, la endotoxina es un importante factor inductor de estrés desde el punto de vista patológico<sup>86</sup>. Este componente activo de las Gram negativas induce signos clínicos que son observables en la mayoría de las enfermedades infecciosas<sup>82</sup>. Se denomina endotoxina porque normalmente está unida a la célula liberándose en grandes cantidades sólo cuando se lisan las células<sup>87</sup>. Las bacterias Gram negativas de la placa dental liberan lipopolisacárido, usualmente en forma de pequeñas vesículas. Estas sustancias son absorbidas en los tejidos gingivales y en el cemento adyacente. Existe una clara evidencia de que el lipopolisacárido bacteriano de la placa dental gana acceso a tejidos del huésped debido a la presencia de células plasmáticas con anticuerpos específicos de lipopolisacárido en la lámina propia gingival de los pacientes con enfermedad periodontal<sup>94</sup>.

Los sucesos centrales asociados al efecto de la endotoxina son: (1) liberación de sustancias vasoactivas, como histamina, serotonina y cininas plasmáticas, que pueden causar hipotensión arterial de forma directa o desencadenar anomalías en la coagulación; (2) trastornos en la regulación de la temperatura, (3) hipocomplementenemia; (4) efectos metabólicos directos, por ejemplo cuando la endotoxina altera los mecanismos que controlan el metabolismo de la glucosa, alteraciones de la fosforilación oxidativa por las mitocondrias hepáticas y la acción de las hormonas tiroideas; (5) diarrea; (6) disminución del recuento de leucocitos polimorfonucleares y plaquetas para el incremento de la marginación de estas células hacia las paredes de los pequeños vasos sanguíneos y

hemorragias<sup>87, 88</sup>, y (7) la activación del eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal mediante la estimulación de las citocinas proinflamatorias<sup>94</sup> y / o por efectos directos<sup>61</sup>.



**Mecanismos inmunológicos implicados directamente en la respuesta de los tejidos periodontales ante la noxa (LPS).** Obsérvese la producción de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  (citocinas proinflamatorias) y PGE<sub>2</sub> (sustancia osteoclastogénica) por parte de las células del sistema fagocítico mononuclear después de ser activados por el LPS, así como la marcada producción de metaloproteinasas que degradan la matriz extracelular de los tejidos periodontales<sup>84</sup>.

Cuando la célula muere y se desintegra, se libera el lipopolisacárido. Esta sustancia tóxica afecta directamente a los tejidos y también al activar las reacciones del huésped. Su capacidad para: (1) producir leucopenia; (2) activar el factor de Hageman, que afecta al sistema de la coagulación,

derivando en coagulación intravascular; (3) activar el sistema del complemento por la vía properdínica, que comienza con la activación de C3 y pasa por alto C1, C4 y C2; (4) conducir el fenómeno de Schwartzman, con necrosis hística luego de dos o más exposiciones a la endotoxina; (5) tener efectos citotóxicos sobre células como los fibroblastos e (6) inducir la resorción ósea (y la alistéresis) en cultivos de órganos es importante por su contribución con el desarrollo del trastorno periodontal<sup>84</sup>.

El lipopolisacárido es un fosfoglicolípido (porque contiene glucosamina en lugar de glicerol) anclado a la membrana bacteriana (lípid A) unido covalentemente a un heteropolisacárido hidrofílico, que es el que confiere actividad biológica a la molécula<sup>87-89</sup>, sin embargo, se ha mostrado que para lograr una respuesta se necesita el complejo de la endotoxina completo que contiene a la vez el polisacárido y el lípido<sup>87</sup>. El heteropolisacárido comprende dos regiones: la cadena O-específica también llamada antígeno O<sup>89</sup>, formada por unidades repetitivas de oligosacárido, extremadamente variable y que comúnmente contiene galactosa, glucosa, ramnosa y manosa y uno o dos azúcares dideoxi raros (se trata de hidratos de carbono poco habituales y bastante constantes en cuanto a estructura entre especies relacionadas de bacterias<sup>88</sup>); y el *core* o núcleo<sup>87</sup>. Éste a su vez, se subdivide en core externo (formado por hexosas, glucosa, galactosa y *N*-acetilglucosamina), mediante el cual se une al antígeno O; y el core interno (formado por heptosas, o azúcares de siete carbonos). El lípido A se une a esta porción mediante un residuo llamado KDO (ácido 2-keto-3-deoioctanoico).

Desde que se confirmó el papel del lipopolisacárido como causa principal del colapso inducido por bacterias Gram negativas, numerosos han sido los estudios que se han realizado para intentar establecer los mecanismos de transducción generados en la respuesta del organismo<sup>89</sup>.

Los mecanismos de señalización interna por medio de los cuales el lipopolisacárido genera las respuestas celulares en las células de los tejidos

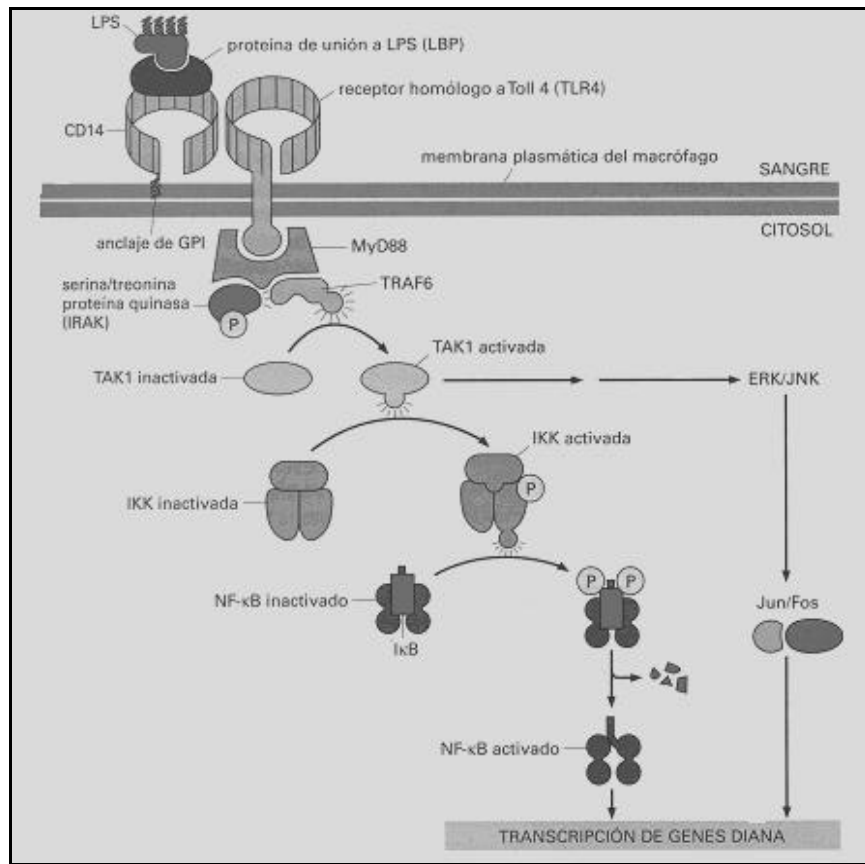


periodontales son los siguientes: después de que el lipopolisacárido se une a su proteína fijadora de lipopolisacárido mediante su unión con el lípido A y se forma un complejo, éste se une al antígeno de diferenciación monocítico CD14<sup>94</sup> (que existe en dos formas: en la membrana o CD14m y que es un glucosilfosfatidilinositol [GPI] y el que se encuentra en forma soluble en el plasma y la orina, y carece del GPI)<sup>89</sup>. Recientemente se han identificado 10 receptores similares a Toll<sup>91</sup>, a través de los cuales el lipopolisacárido activa el sistema de inmunidad innata<sup>90</sup> y se ha demostrado que el complejo formado por el lipopolisacárido y su proteína de unión se acoplan específicamente al receptor similar a Toll-4<sup>92</sup>.

Todos estos receptores se encuentran ensamblados a una proteína adaptadora, denominada MyD88 que comienza la cascada de transducción y culmina, como se explicara más adelante, con la activación del factor de transcripción nuclear- $\kappa$ B<sup>90</sup>. Los fibroblastos periodontales humanos expresan constitutivamente el antígeno de diferenciación leucocitaria CD14, el receptor similar a Toll-4 y la proteína adaptadora MyD88<sup>91</sup>, estas moléculas se encargan de mediar la producción de citocinas ante el lipopolisacárido en estas células<sup>91</sup>. Actualmente se ha demostrado que el CD14 y el receptor similar a Toll-4 median la producción de las citocinas proinflamatorias en respuesta al lipopolisacárido de *P. gingivalis* en los fibroblastos periodontales humanos<sup>91</sup>.

Las señales mediadas por el receptor similar a Toll-4 producen el reclutamiento de la proteína adaptadora MyD88, que interactúa con la serin-treonin-quinasa IRAK. La unión de ésta con el complejo formado por el receptor activado da por resultado su autofosforilación y su interacción con una proteína adaptadora, TRAF-6<sup>92, 113</sup>. A su vez, TRAF-6 interacciona y activa a una proteincinasa-quinasa-quinasa activada por mitógenos: TAK-1. A través de varios pasos intermedios, la activación de TAK-1 conduce a la fosforilación y activación de la proteincinasa- $\kappa$ B (IKK)<sup>99</sup>, ésta fosforila al inhibidor del factor de transcripción nuclear- $\kappa$ B, induciendo su ubiquitinización

y consecuente degradación, liberando a este factor en su forma activa<sup>92</sup>.



**El lipopolisacárido (LPS) como activador de macrófagos.** El lipopolisacárido es captado en la sangre por la proteína de unión al lipopolisacárido, tras lo cual el complejo se une al receptor CD14 que está unido a la membrana del macrófago a través de GPI. El complejo ternario activa al receptor similar a Toll-4, que recluta a la proteína adaptadora MyD88, que interactúa con la serin-treonin-cinasa IRAK. La unión de esta con el complejo formado por el receptor activado da por resultado su autofosforilación y su interacción con una proteína adaptadora, TRAF-6. A su vez, TRAF-6 interacciona y activa a una proteincinasa-cinasa-cinasa activada por mitógenos: TAK-1. A través de varios pasos intermedios, la activación de TAK-1 conduce a la fosforilación y activación de la proteincinasa-I?B (IKK), ésta fosforila al inhibidor del factor de transcripción nuclear-?B, induciendo su degradación y liberando a este factor en su forma activa. A través de otras proteincinasas activadas por mitógenos (ERK y JNK), TAK-1 también activa a Jun y Fos, los cuales, junto con el factor de transcripción nuclear-?B, activan la transcripción de genes que estimulan la respuesta inflamatoria<sup>92, 99</sup>.

El factor de transcripción nuclear-?B es un factor de transcripción celular inducible que regula una amplia variedad de genes (más de 60<sup>92</sup>) celulares y virales<sup>113</sup> en estado latente y que son responsables de la mayoría de las respuestas inflamatorias<sup>92</sup> al trasladarse al núcleo y que es claramente

activado por el lipopolisacárido<sup>93</sup>. Entre estos genes se encuentran involucrados los que codifican para la interleucina 1<sup>90</sup>, la interleucina-2, la interleucina-6, la interleucina-8<sup>94</sup>, el factor estimulante de las colonias de granulocitos / monocitos, el factor de necrosis tumoral<sup>113</sup>, los interferones<sup>91</sup>, muchas enzimas importantes, entre las cuales se encuentran la ciclooxigenasa-2 (que cataliza la formación de la prostaglandina E<sub>2</sub>) y la óxido nítrico sintetasa inducible (que cataliza la formación del óxido nítrico)<sup>91</sup>, así como los encargados de generar las moléculas bactericidas conocidas como especies reactivas del oxígeno, principalmente derivadas de la NADPH y de la mieloperoxidasa<sup>113</sup>. La anterior exposición de los mecanismos de transducción sigue un patrón mas bien esquemático y sencillo, en realidad, son mucho más complejos, e involucran la participación de una gran cantidad de moléculas mediadoras en una intrincada red de señales intracelulares como se aclara en otros textos<sup>89</sup>.

El factor de diferenciación de osteoclastos es expresado como una proteína unida a la membrana o en forma soluble por osteoblastos o células del estroma. El factor de diferenciación de osteoclastos es un miembro de la superfamilia de factores de necrosis tumoral y más recientemente se ha llamado ligando del receptor activador del factor de transcripción nuclear- $\kappa$ B, que en realidad, estimula la osteoclastogénesis al interactuar apropiadamente con los receptores de las membranas celulares de los macrófagos y de los monocitos<sup>94, 95</sup>. El incremento en la osteoclastogénesis es característico de la enfermedad periodontal y es mediado a través de este ligando que utiliza también la vía del factor de transcripción nuclear- $\kappa$ B cuando existe un incremento de la interleucina-1 $\beta$  y la prostaglandina E<sub>2</sub> entre otros<sup>95</sup>, debido a la hiperexpresión de los genes que codifican estas sustancias ante la presencia del lipopolisacárido de bacterias periodontopatogénicas<sup>103</sup>. El lipopolisacárido es uno de los agentes inductores de citocinas proinflamatorias más potentes<sup>106</sup>.

Hasta aquí, es obvio que el lipopolisacárido que se encuentra en las

membranas celulares de las bacterias periodontopatógenas tiene la capacidad de estimular una gran multiplicidad de procesos fisiopatológicos, entre los cuales, como se ha visto, destaca la activación de las células del sistema mononuclear-fagocítico de los tejidos periodontales y la producción de las citocinas proinflamatorias. Los pacientes que sufren periodontitis severa tienen un incremento en la producción local de citocinas proinflamatorias y una respuesta inflamatoria sistémica moderada, debido a que estas citocinas pasan a la circulación o incluso, pueda haber una septicemia de los patógenos periodontales o sus productos antigénicos a través del torrente sanguíneo<sup>7</sup> y penetrar a través de los órganos circunventriculares en el sistema nervioso central y modificar la actividad de la unidad hipotálamo-hipofisiaria.

La estimulación de la adrenocorticotropina fue sugerida inicialmente con base en la depleción del ácido ascórbico y el colesterol en la glándula corticoadrenal (estos cambios no eran causados en ratas hipofisectomizadas). Como se ha manifestado previamente, el fenómeno por medio del cual el incremento de las citocinas proinflamatorias produce la alteración del eje neuroendocrino y metabólico, se denomina reacción de fase aguda<sup>82</sup>. Es muy claro que el lipopolisacárido activa el eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal, el cual suprime la actividad inmune y ejecuta efectos antiinflamatorios. Por otra parte, la producción de las proteínas de fase aguda (como se comentará posteriormente), es estimulada por la interleucina-6 y potenciada por los glucocorticoides y las catecolaminas. Las citocinas proinflamatorias inician la respuesta neuroendocrina y metabólica ante el lipopolisacárido. La fiebre, la activación del eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal, la estimulación de la médula ósea y de la función de los leucocitos, el rápido incremento en la producción de las proteínas de la fase aguda en el hígado y el hipercatabolismo proteico muscular son característicos de la respuesta de fase aguda.

## Hormona Respuesta Posible significado fisiopatológico

### El eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal

CRF	?	Liberación de ACTH; coordina la respuesta al estrés en el SNC, produce inmunosupresión central y periférica.
AVP	?	Regula la adenohipófisis, antipirético, inmunoestimulante.
ACTH	?	Inmunosupresión a través de los glucocorticoides corticoadrenales, inmunorregulador, antipirético.
GC	?	Suprime la inmunidad específica, incrementa la secreción de las PFA, regula a la alta el MHC.
$\alpha$ -MSH	?	Antagonista de las citocinas proinflamatorias, antipirética, antiinflamatoria, promueve la inducción de tolerancia.
$\beta$ -END	?	Inmunosupresión cuando actúa sobre los receptores $\mu$ y $\gamma$ , inmunorregulador central y periférico.
CAT	?	Potencia la secreción de las PFA por el hígado, antiinflamatoria, suprime la inmunidad celular.

### Hormonas inmunoestimulantes

TRH	?	Secreción (fisiopatológica) de TSH, PRL y GH, produce secreción directa de TSH en los linfocitos.
TSH	0?	Liberación de T4, inmunoestimulante directo.
T4	?	Convertida en la forma bioactiva T3 en el tejido linfóide, la cual es inmunoestimulante y requerida para la función inmune.
T3	?	Inmunoestimulante.
PRL	??	Inmunoestimulante, mantiene la inmunocompetencia.
GH	??	Inmunoestimulante, mantiene la inmunocompetencia.
IGF-1	?	Inmunoestimulante, mantiene la inmunocompetencia.
INS	?	Necesaria para la función inmune normal. Potencia la afilaxia, la fibrinólisis, fagocitosis, inhibe a los receptores Fc, IL-1 e IFN- $\gamma$ .
GLU	?	Antagonista de la insulina.

### Hormonas sexuales

LH	??	Gonadotrópico, inmunoestimulante.
FSH	?	Gonadotrópico, inmunosupresión?
E <sub>2</sub>	??	Supresión de la médula ósea, timo, inmunidad celular, inflamación. Incrementa la fagocitosis, producción del TNF- $\alpha$ .
TS	??	Inmunosupresivo, estimula la función de la médula ósea.
DEA	??	Inmunorregulador, es metabolizado por el tejido linfóide en esteroides inmunoestimulantes y supresivos.
PS	??	Inmunosupresivo.

Tabla No.3. Las respuestas neuroendocrinas al lipopolisacárido (modificado de Berczi, I.,<sup>82</sup>)

NOTA: ?= incremento; ?= decremento; ??= efecto variable; 0= no tiene efecto; ?= cambio no predicho. Abreviaturas: ACTH, hormona adrenocorticotropina; PFA, proteínas de fase aguda; AVP, arginina-vasopresina; CAT, catecolaminas; SNC, sistema nervioso central; E<sub>2</sub>, estrógenos;  $\beta$ -END,  $\beta$ -endorfina; GC, glucocorticoides; FSH, hormona estimulante del folículo; GH, hormona del crecimiento; GLU, glucagón; IFN- $\gamma$ , interferón- $\gamma$ ; IGF-1, factor de crecimiento similar a la insulina; IL, interleucina; INS, insulina; LH, hormona luteinizante; MHC, complejo mayor de histocompatibilidad;  $\alpha$ -MSH, hormona estimulante de los melanocitos- $\alpha$ ; PRL, prolactina; PS, progesterona; TNF, factor de necrosis tumoral; TRH, hormona liberadora de la tirotrópina; TS, testosterona; TSH, hormona estimulante del tiroides.

## **La producción de los reactantes de fase aguda: una consecuencia del lipopolisacárido.**

El hígado es el principal destino de los mediadores de la inflamación<sup>29, 98</sup>. Por intermedio de receptores situados en la superficie de los hepatocitos, la citocinas proinflamatorias, principalmente la interleucina-1 y la interleucina-6, junto con los factores de crecimiento y los glucocorticoides<sup>107</sup>, cooperan de forma sinérgica alterando radicalmente el patrón biosintético de estas células e induciendo la síntesis de componentes proteicos que protegen al huésped de una reacción inflamatoria generalizada<sup>97</sup>, denominados proteínas o reactantes de fase aguda, porque dependen exclusivamente de la reacción inflamatoria y porque son independientes de su etiología. La progresión de la enfermedad periodontal destructiva tiene la capacidad de potenciar la respuesta plasmática de la fase aguda<sup>6</sup>.

Una proteína o reactante de fase aguda se la define como aquella cuyas concentraciones plasmáticas aumentan (reactantes positivos) o disminuyen (reactantes negativos) al menos el 25% durante los procesos inflamatorios<sup>98</sup>, o que aparecen *de novo* en el plasma<sup>29</sup>. El rango de los incrementos puede ser del 50% en el caso de la ceruloplasmina y de varios componentes del complemento, o de hasta 1000 veces en el caso de la proteína C reactiva o del precursor sérico del amiloide A<sup>98</sup>. En realidad, el hígado no es la única fuente de estas proteínas, pero cuantitativamente, sí la más importante.

Las citocinas involucradas en la respuesta hepática de fase aguda pueden ser divididas en 2 grupos<sup>98</sup>: el grupo de la interleucina-1 (la interleucina-1 $\alpha$  y 1 $\beta$ , el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  y  $\beta$ ) y el grupo de la interleucina-6 (la interleucina-6, el factor inhibidor de la leucemia, la interleucina-11, el factor neurotrófico ciliar y la oncostatina M). Las citocinas de la familia de la interleucina-6 estimulan principalmente la síntesis de un grupo de proteínas de fase aguda, denominadas proteínas de fase aguda interleucina-6 específicas, o de tipo 2. Las citocinas del grupo de la interleucina-1 estimulan el grupo de proteínas de fase aguda interleucina-1 específicas, o de tipo 1.

Además, las citocinas tipo interleucina-6 potencian la actividad de las proteínas del tipo interleucina-1 para la inducción de las proteínas de fase aguda de tipo I. En cambio, las citocinas tipo interleucina-1 inhiben la síntesis de las proteínas de fase aguda de tipo 2<sup>97</sup>.

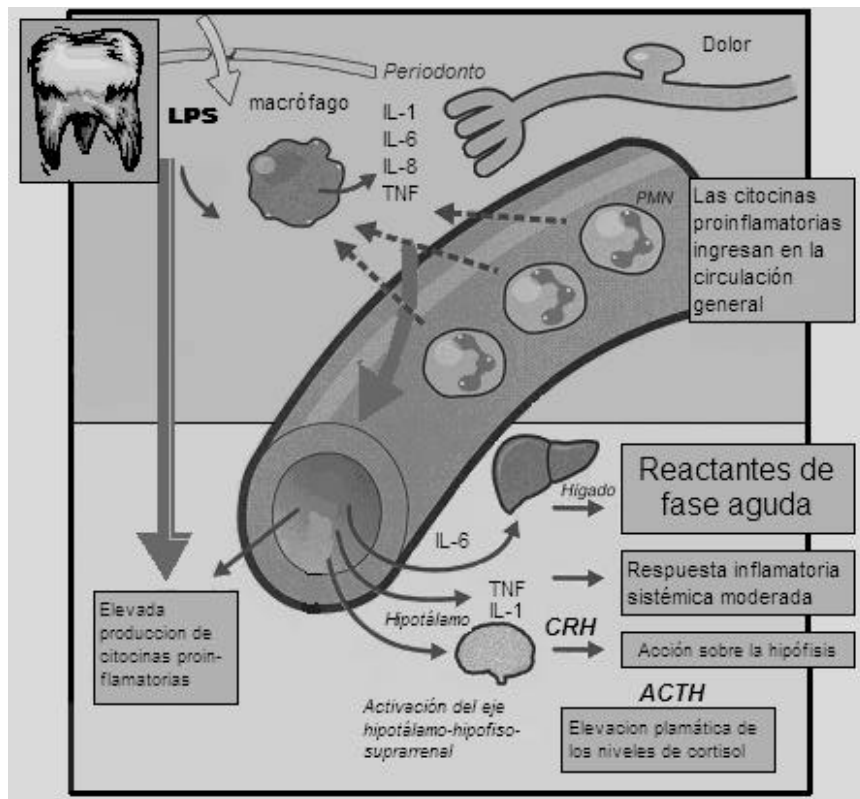
En la tabla No. 4 se exponen los principales reactantes de la fase aguda:

<b>Reactantes positivos</b>	<b>Reactantes negativos</b>
Proteína C Reactiva Proteína A sérica del amiloide Haptoglobina Fibrinógeno Factores del complemento Ceruloplasmina Glicoproteína ácida 1 Alfa-1-antitripsina Alfa-1-antiquimiotripsina Proteína de unión al lipopolisacárido <sup>102</sup> Plaquetas <sup>29</sup> Antagonista del receptor de la interleucina-1 <sup>106</sup>	Albúmina Prealbúmina Transferrina Apolipoproteína-A1 Fibronectina

Tabla No.4. Principales reactantes positivos y negativos de fase aguda  
(Adaptado de Chirinos, J.,<sup>97</sup>)

La síntesis aumentada o disminuida de los reactantes de fase aguda resulta de dos mecanismos de regulación intracelular conocidos<sup>98</sup>: (1) los mecanismos transcripcionales, mediados por la acción de los factores de transcripción que se unen a determinadas secuencias de los promotores de los genes correspondientes, estos factores de transcripción son activados o inducidos por las citocinas mencionadas anteriormente y por (2) los mecanismos postrcripcionales, que hacen referencia a: la alteración de la vida media de las moléculas de ARN mensajero que codifican para las proteínas de la fase aguda; y a las modificaciones postranslacionales (del producto proteico), así, los glucocorticoides y las citocinas tipo interleucina-1

o interleucina-6 modulan la poliadenilación de la proteína A sérica del amiloide. Además, las citocinas pueden modular la glucosilación de las proteínas de fase aguda, lo que probablemente modula su actividad biológica<sup>97</sup>.



**Interacción entre el lipopolisacárido, los reactantes de fase aguda y el eje hipotálamo-hipofiso-corticoadrenal.** En este esquema se muestra como el lipopolisacárido bacteriano (después de penetrar los tejidos periodontales), estimula en las células del sistema local fagocítico-mononuclear, la síntesis y secreción de las citocinas proinflamatorias, que después de alcanzar un incremento en sus niveles plasmáticos, estimulan la síntesis hepática de los reactantes de fase aguda, además de estimular la secreción hipotalámica de la hormona liberadora de la corticotropina, que, como se ha explicado, culmina con la elevación plasmática de los glucocorticoides. De esta forma, las hormonas del estrés contribuyen también con el incremento de los reactantes de fase aguda.

La proteína C reactiva humana, uno de los reactantes de fase aguda más importantes, se compone de cinco pentraxinas unidas entre sí no covalentemente, formando un pentámero cíclico alrededor de una cavidad central fijadora de  $Ca^{2+}$ , su principal actividad es la de una molécula reconocedora



de patrones de patógenos que contienen fosforilcolina intramembranosa (*A. actinomycetemcomitans*); este pentámero de pentraxinas activa el complemento por la vía clásica induciendo el depósito de C3b para opsonizar al patógeno<sup>99</sup>. La proteína C reactiva puede ligar directamente la fosfoetanolamina y la fosfocolina, o alterar las membranas de las células del huésped, así como de la cromatina, la laminina y la fibronectina.

En varios estudios (el Third National Health and Nutrition Examination Survey, el MI Life Study of Erie and Niagara Country, New York, así como otros estudios seccionales<sup>6</sup>) se ha demostrado la existencia de una asociación positiva entre la proteína C reactiva y la enfermedad periodontal<sup>7</sup>. De esta forma, la severidad de ésta incrementa los niveles de aquélla, además de existir un incremento en la concentración de las lipoproteínas de baja densidad, del colesterol sérico y de los triglicéridos, una disminución de las lipoproteínas de alta densidad y del hierro<sup>6</sup> (además de encontrarse involucrada en las complicaciones ateroscleróticas). El tratamiento exitoso de la enfermedad periodontal tiene la capacidad de disminuir los niveles de la proteína C reactiva. Todos estos datos sugieren que la progresión de la enfermedad periodontal puede potenciar la respuesta plasmática de la fase aguda.

La sustancia amiloide P es otro pentámero que forma complejos con el ácido condroitinsulfúrico<sup>99</sup>, y se fija a enzimas lisosómicas (tal como la catepsina B involucrada directamente en la degradación de la matriz del tejido conectivo de la enfermedad periodontal<sup>94</sup>) del foco inflamatorio, es un componente de depósitos amiloides fibrilares que acompañan al proceso infeccioso crónico. La proteína fijadora de manosa es otra proteína de la fase aguda, es dependiente del calcio y se une con una variedad excepcionalmente alta de bacterias, levaduras, virus y parásitos debido a su potente capacidad para desencadenar la C3 convertasa clásica (a lo que sigue la formación del complejo de ataque anular a la membrana), a través de las serinproteasas proteína fijadora de manosa-1 y proteína fijadora de

manosa-2. La proteína fijadora de manosa es un múltiplo de complejos triméricos y cada región contiene un símil colágeno unido a un dominio fijador de lectina (es una colágeno *lectina* o colectina) y que reconoce a los grupos terminales de galactosa y ácido siálico<sup>98</sup>. Las sustancias que se unen a manosa en la superficie de preosteoclastos son capaces de bloquear la formación de osteoclastos *in vitro*<sup>94</sup>.

Las antiproteasas séricas ( $\alpha$ 1-antitripsina, antiquimiotripsinas,  $\alpha$ 2-antiplasmina, inhibidores del plasminógeno) elevan su concentración en menor amplitud, con el fin de inactivar las proteasas que se producen en el sitio de la inflamación capaces de destruir los tejidos periodontales. La plasmina liberada a partir del plasminógeno produce la activación de las metaloproteinasas de la matriz en los tejidos periodontales<sup>94</sup>.

Las proteínas de la cascada del complemento, sus inhibidores naturales y ciertos factores de la coagulación (fibrinógeno y factor Willebrand) y de la fibrinólisis, también se elevan con el claro objetivo de interactuar en sus respectivos e importantes sectores biológicos: la coagulación, la fibrinólisis, el complemento, y el sistema cinina-caliceína. Otras proteínas fijadoras de metaloproteínas tóxicas y de radicales oxidantes libres (especies reactivas del oxígeno), como la haptoglobina, la hemopexina, la ceruloplasmina y el sistema manganeso-superóxido-dismutasa, elevan su concentración para retirar este exceso de sustancias nocivas del plasma<sup>29</sup>. El sistema manganeso-superóxido-dismutasa, definido también como de los intermediarios reactivos del oxígeno, participa en la patogenia de la enfermedad periodontal, al ser ésta un evento de naturaleza inflamatoria. Después de la fagocitosis, en la célula fagocítica, se incrementa la hexosamonofosfato, que genera menor cantidad de nicotinamida-denindinucleotidodifosfato reducido (NADPH), entonces los  $e^-$  pasan del NADPH al flavinadenindinucleotido (FAD) y de ahí al citocromo  $b_{558}$  plasmático (cytb558, es formado por p21 ligada a gp91 y ensamblado por la NADPH oxidasa, ésta última es inducida por la proteincinasa C y las

proteincinasas activadas por mitógenos, que a la vez son activadas por la phox-p47 inducida por las especies reactivas del oxígeno, a través de la fosfolipasa C?2), con un potencial rédox de punto medio de  $-245\text{mV}$  muy bajo, lo que le permite reducir el  $\text{O}_2$  al anión superóxido, que bajo la acción de la superóxido-dismutasa genera peróxido de hidrógeno, y éste es transformado en  $\cdot\text{OH}$  (el  $\cdot$  indica que el compuesto es reactivo con un  $\text{e}^-$  que pertenece al átomo de O), de amplia reactancia y de gran capacidad antimicrobiana, que junto con la mioeloperoxidasa e iones haluro, constituye un poderoso sistema halogenante, capaz de destruir a las bacterias de la enfermedad periodontal cuando la concentración del lipopolisacárido es baja, el efecto antimicrobiano de este sistema se debe fundamentalmente a su bajo coeficiente de difusibilidad transmembrana. No obstante, el  $\text{H}_2\text{O}_2$  y los compuestos halogenados son más estables (aunque menos efectivos) por lo que difunden mejor, y en sí, fundamentalmente actúan sobre sustratos extracelulares<sup>79</sup>.

Las especies reactivas del oxígeno son también agentes activadores del factor inducido por la hipoxia 1-a, que es un regulador global de la homeostasis del  $\text{O}_2$  intracelular y general, cuya síntesis y expresión están reguladas precisamente por la concentración intracelular del  $\text{O}_2$ <sup>113</sup>. El factor inducido por la hipoxia-1a tiene la capacidad de activar los genes relacionados con la transcripción de la eritropoyetina (esta citocina expande la eritremia mediante el estímulo de la eritropoyesis, lo cual incrementa proporcionalmente el volumen del oxígeno que es perfundido en los tejidos), del factor de crecimiento vascular endotelial, de inducir los sistemas del óxido nítrico, de la hemooxigenasa-1, del transportador de la glucosa-1 y de muchas, sí no es que de todas las enzimas glucolíticas: su actividad es fundamentalmente antihipóxica<sup>113</sup>.

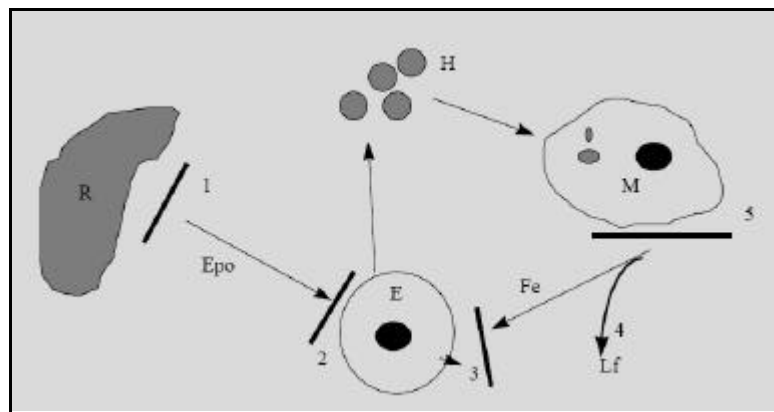
Los eventos moleculares específicos que siguen a la exposición de las células del tejido periodontal al lipopolisacárido son las alteraciones del estado rédox de la célula y la subsiguiente regulación génica mediante los

factores de transcripción modulados por las reacciones redox tales como el factor de transcripción nuclear- $\kappa$ B, así como la activación del factor transcripcional de colapso térmico y de la respuesta del estrés celular, a lo cual sigue la activación de los genes de colapso térmico y la síntesis de las chaperoninas (proteínas del colapso térmico de 60 kilodaltones). La respuesta al estrés bacteriano en el tejido periodontal está asociado, en general, con la inducción o la hiperexpresión de otras proteínas del estrés además de las chaperoninas, incluyendo la hemooxigenasa-1 y los sistemas como el de la superóxido-dismutasa (ya comentado), las metalotioneinas, y la ferritina, todos los cuales contribuyen con los efectos adaptativos / protectores de la respuesta al estrés<sup>50</sup>.

Otras proteínas de fase aguda positivas actúan como sustancias de defensa (inmunoglobulinas), transportadoras, detoxificantes o reparadoras del foco inflamatorio. Entre las principales proteínas de fase aguda negativas con síntesis disminuida o catabolismo acelerado se hallan la albúmina y la prealbúmina, los citocromos, la transferrina y las apolipoproteínas.

Algunos minerales séricos sufren profundas alteraciones durante la reacción de fase aguda. Hay un descenso de la concentración sérica de hierro y de zinc, por su secuestro, por parte del sistema fagocítico-mononuclear y un incremento en los niveles plasmáticos del cobre. La hiposideremia deriva de la necesidad de diversos microorganismos y células tumorales de disponer de hierro sérico para su desarrollo y replicación a modo de factor de crecimiento<sup>29</sup>. El secuestro del hierro se debe fundamentalmente a las reacciones de las especies reactivas del nitrógeno que se encargan de la activación de la óxido nítrico sintetasa inducible, un importante mediador de la inflamación. El mecanismo de acción podría incluir la degradación de los grupos prostéticos Fe-S de enzimas transportadoras de  $e^-$ , dando como resultado la formación de complejos mononucleares ditiolnitrosos, la disminución del Fe y la producción de los radicales tóxicos (reacción de Fenton)<sup>99</sup>.

En realidad, la interleucina-6 produce la elevación de la ferritina y disminución de la transferrina y de la ferremia; en los macrófagos, produce un aumento en la síntesis de apoferritina con retención del hierro dentro de la célula. Dado el importante papel de este metal en la eritropoyesis, se comprende que todas estas modificaciones son fundamentales en la producción un síndrome anémico secundario a trastornos crónicos<sup>29</sup>, o anemia crónica simple<sup>100</sup>. La anemia crónica simple no es el único fenómeno hematopoyético asociado con los procesos infecciosos: se constata también la leucocitosis, la trombocitosis y la hiperfibrinogenemia, conformando todos ellos el síndrome de estrés hematológico, definido por Reizenstein en 1979<sup>101</sup>.



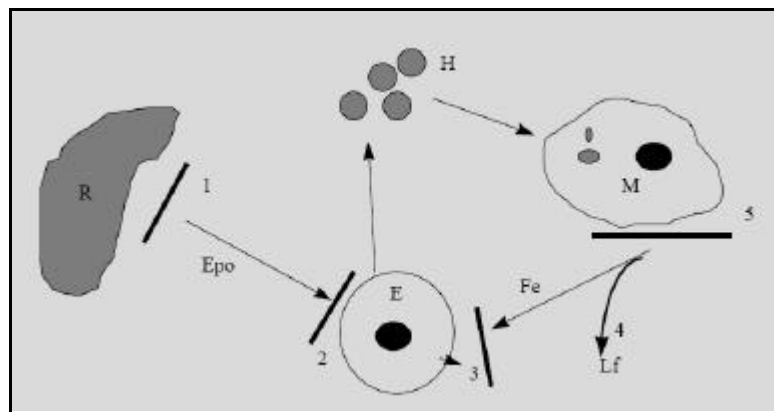
**Patogenia de la anemia crónica simple.** Las líneas indican las alteraciones: 1: menor producción de eritropoyetina; 2: menor respuesta a la eritropoyetina; 3: menor disponibilidad de hierro por ferropenia y menor cantidad de receptores de transferrina; 4: captación del hierro por lactoferrina; 5: bloqueo del hierro en los depósitos; R: riñón; Epo: eritropoyetina<sup>100</sup>.

## CAPÍTULO 6. CORRELACIONES CLÍNICAS.

Los eventos de la vida humana pueden ser descritos como estresantes sí provocan una desviación de la homeostasis emocional o fisiológica. El desequilibrio emocional o fisiológico se observa en situaciones de amenaza<sup>29</sup>.

El desequilibrio de los componentes emocionales e instintivos de la

En realidad, la interleucina-6 produce la elevación de la ferritina y disminución de la transferrina y de la ferremia; en los macrófagos, produce un aumento en la síntesis de apoferritina con retención del hierro dentro de la célula. Dado el importante papel de este metal en la eritropoyesis, se comprende que todas estas modificaciones son fundamentales en la producción un síndrome anémico secundario a trastornos crónicos<sup>29</sup>, o anemia crónica simple<sup>100</sup>. La anemia crónica simple no es el único fenómeno hematopoyético asociado con los procesos infecciosos: se constata también la leucocitosis, la trombocitosis y la hiperfibrinogenemia, conformando todos ellos el síndrome de estrés hematológico, definido por Reizenstein en 1979<sup>101</sup>.



**Patogenia de la anemia crónica simple.** Las líneas indican las alteraciones: 1: menor producción de eritropoyetina; 2: menor respuesta a la eritropoyetina; 3: menor disponibilidad de hierro por ferropenia y menor cantidad de receptores de transferrina; 4: captación del hierro por lactoferrina; 5: bloqueo del hierro en los depósitos; R: riñón; Epo: eritropoyetina<sup>100</sup>.

## CAPÍTULO 6. CORRELACIONES CLÍNICAS.

Los eventos de la vida humana pueden ser descritos como estresantes sí provocan una desviación de la homeostasis emocional o fisiológica. El desequilibrio emocional o fisiológico se observa en situaciones de amenaza<sup>29</sup>.

El desequilibrio de los componentes emocionales e instintivos de la

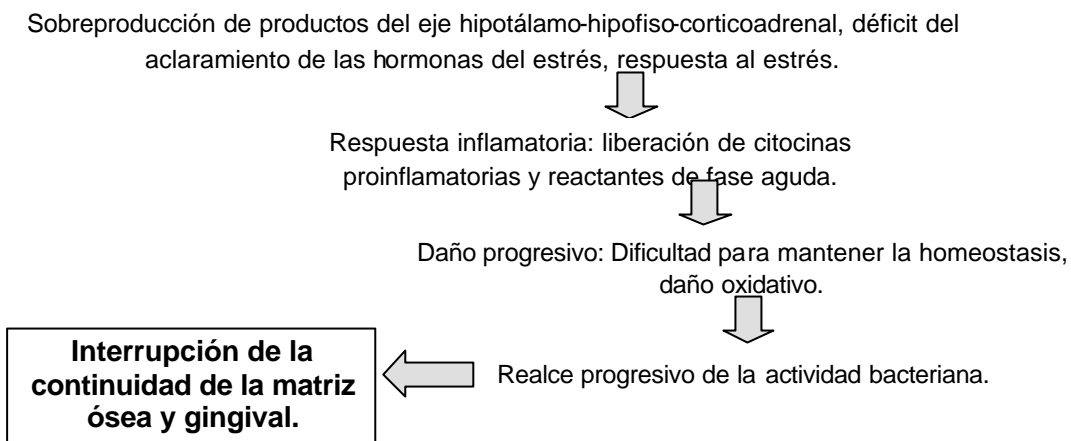
personalidad generan una situación de tensión interna y de dificultad para la relación interpersonal y la adaptación ante los agentes externos. En ocasiones surgen trastornos tras un acontecimiento biográfico excepcionalmente estresante, que pueden producir varios cuadros, desde una neurosis postraumática, trastornos disociativos u otros más o menos semejantes. En realidad, estas entidades producen con frecuencia respuestas vegetativas, y éstas son manifestaciones del estrés<sup>29</sup>. Por ejemplo, se ha demostrado que las personas encargadas de brindar cuidado a pacientes con enfermedad de Alzheimer tienen experiencias particularmente estresantes (sobre todo cuando se trata de un familiar) y que también tienen alteraciones neuroendocrinas e inmunológicas. Tal déficit de la vigilancia inmunológica produce un incremento de la susceptibilidad a las infecciones<sup>78</sup>.

Por otra parte, la cirugía mayor, los traumatismos, las quemaduras de importancia, las enfermedades agudas, la infección y la fiebre, la exposición al frío, el ejercicio físico intenso y otros, activan los mecanismos alostáticos y por supuesto, producen inmunosupresión<sup>29</sup>.

Existen numerosos estudios experimentales y epidemiológicos que han establecido una relación directa entre el estrés y la enfermedad periodontal<sup>1, 3-18</sup>. La aparición de una nueva amenaza en la vida de un individuo condiciona la activación de numerosos mecanismos, que como se ha visto, repercuten directamente en el resto de la economía, incluyendo también los componentes inmunológicos<sup>103</sup>. Un individuo que padece enfermedad periodontal y que se encuentra sometido a condiciones estresantes tiene un mayor riesgo de sufrir una agudización de los mecanismos osteoclastogénicos y la activación de las metaloproteasas de la matriz de los tejidos conectivos del periodonto, así como la inhibición de los mecanismos osteogénicos y por lo tanto, pérdida dental<sup>78, 94, 95</sup>.

Por otra parte, sí en algún momento de la vida de un individuo hubo enfermedad periodontal, y ésta ha remitido, la activación de los mecanismos

alostáticos puede provocar la aparición de un nuevo cuadro de enfermedad periodontal<sup>78</sup>.

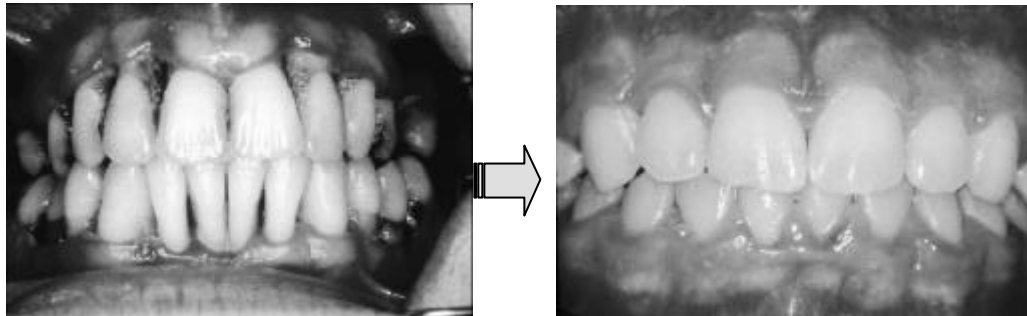


El tratamiento periodontal exitoso reduce significativamente los niveles circulantes del factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (y por tanto de la interleucina-1 y la interleucina-6) en sujetos sanos y pacientes diabéticos que padecen enfermedad periodontal (el incremento de la resistencia a la insulina es mediado por el factor de necrosis tumoral- $\alpha$ )<sup>78</sup>. Como se ha visto, estas citocinas incrementan su concentración debido al aumento de la actividad del eje hipotálamo-hipofiso-corticoadrenal. Por lo tanto, la eliminación de las bacterias que provocan la enfermedad periodontal podría contribuir con el control de la glucemia de forma directa mediante la supresión de la producción local del factor de necrosis tumoral- $\alpha$  e indirectamente, mediante la disminución de la actividad del eje hipotálamo-hipofiso-corticoadrenal, que disminuiría la concentración general de citocinas proinflamatorias y limitaría la tasa de producción de los reactantes de fase aguda.

La enfermedad periodontal, como se ha comentado, es el prototipo de una enfermedad inflamatoria general de bajo grado que puede potenciar la producción de los reactantes de fase aguda inducidos por trastornos psicoafectivos y desordenes psiquiátricos mayores (éstos alteran la actividad vegetativa y producen también un incremento de las hormonas del estrés<sup>29</sup>). Estas actividades fisiopatológicas pueden inducir disfunción endotelial y



consecuentemente, considerarse promotores de la aterosclerosis y los síndromes vasooclusivos. Es evidente que, indirectamente, la enfermedad periodontal y la hiperactivación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal contribuyen con la aparición del síndrome de hipertensión arterial y cuadros dismetabólicos<sup>97, 98</sup>.



La destrucción de los tejidos periodontales coadyuva con la patogénesis de otros trastornos, y esto es potenciado por el estrés.

El papel intervencionista del odontólogo debe consistir primordialmente en el tratamiento de la enfermedad periodontal, pero también es importante la identificación de otras entidades patológicas, fundamentalmente de síndromes de resistencia a la insulina, signos o síntomas de disfunción endotelial y trastornos conductuales, con la finalidad de orientar al paciente acerca de su estado de salud o enfermedad y poder remitirle con otros médicos para su tratamiento integral .

## CONCLUSIONES.

- La activación crónica del eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal deprime la actividad de las células y los componentes inmunológicos en los tejidos periodontales: estos tejidos del huésped son más susceptibles de ser infectados por las bacterias causantes de la enfermedad periodontal.
- La fracción A del lipopolisacárido de las bacterias periodontopatogénicas produce la elevación plasmática de las citocinas proinflamatorias, que ingresan al encéfalo a través de los órganos circunventriculares, produciendo la activación del sistema del estrés.
- Los productos finales del sistema del estrés (que indujo el trauma físico, la tensión psicoafectiva, la tensión física, la tensión psicosocial o socioeconómica u otras) así como las citocinas proinflamatorias de la enfermedad periodontal, incrementan los niveles plasmáticos de los reactantes de fase aguda, cuya finalidad es proteger al organismo de los procesos inflamatorios generales y contribuir con los mecanismos de desenlace de ataque a las membranas bacterianas.
- Un estado crónico de infección periodontal produce modificaciones en otros sistemas del organismo, tales como el metabólico, el mesolímbico, en el eje reproductor y en el eje del crecimiento. También se mencionaron las alteraciones conductuales asociadas con la activación del sistema del estrés, esto produce deficiencias en la higiene oral.
- Como se ha mencionado, el estrés postraumático y los trastornos disociativos, constituyen cuadros en los que evidentemente se manifiestan alteraciones vegetativas que expresan Síndrome General de Adaptación (reacción de fase aguda), sin embargo,

junto con el estrés físico, no forman parte de las únicas causas de esto. La anamnesis debe guiarse en el sentido de hallar algún otro trastorno psicoafectivo, en muchas ocasiones –y como se ha demostrado en numerosos estudios epidemiológicos- la tensión socioeconómica, la depresión y la ansiedad subyacen a alteraciones neuroendocrinas que no manifiestan la totalidad de este síndrome, pero que repercuten indudablemente en la patogénesis y / o la agudización de la enfermedad periodontal, y ésta, asociada como factor de riesgo en otros trastornos. Por lo tanto la atención odontológica debe incluir la detección de cualquiera de las manifestaciones del síndrome del estrés (síntomas de úlceras gástricas; infecciones recurrentes, sobre todo del tracto respiratorio superior, estomatitis aftosa recidivante, entre otras; síntomas disautonómicos, como hipertensión, poliuria, hiperventilación sintomática y otros como la cefalalgia tensional aislada) ante la sospecha de vivencias emocionales y / o físicas del estrés. Luego de ello no basta la eliminación de la infección de los tejidos periodontales, sino que es necesario alertar al individuo acerca de su condición y remitirle con personal capacitado para atender sus alteraciones conductuales o de otro género, fundamentalmente. El tratamiento periodontal no elimina la amenaza externa, y por otro lado, el odontólogo no es el médico capacitado para hacerlo.

- La complejidad del problema plantea la necesidad de realizar tratamientos interdisciplinarios, la atención de los síntomas extrabucales del estrés debe ser abordada por especialistas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paquette, D., *Oral inflammation, CVD, and systemic disease*. Connections: Oral & System Heal Rev 2005; Vol. 1. No. 1:1-8.
2. Debora, C., *Periodontal Medicine: A New Paradigm*. J Can Dent Assoc 2000; 66:488-91.
3. Adrian, L., *Prevalencia y factores de riesgo asociados a enfermedad periodontal en preescolares de la Ciudad de México*. Gac Méd Méx 2005 Vol. 141 No. 3:185-189.
4. Barriault, J., *Periodontal Disease*. Prévent en practiq medic 2003. January: 1-4.
5. Casanova, J., *Lifestyle and Psychosocial Factors Associated with Tooth Loss in Mexican Adolescents and Young Adults*. J Cont Dent Pract 2005. Vol.6. No.3:1-14.
6. Craig, R., *Relationship of destructive Periodontal Disease to the Acute-Phase Response*. J Periodontol 2003; 74:1007-1016.
7. D'Aiuto, F., *Periodontal disease and C-reactive protein associated cardiovascular risk*. J Periodont Res 2004; 39:236-241.
8. García, B., *El estrés oxidativo en los efectos sistémicos de la enfermedad periodontal inflamatoria*. Rev Cubana Invest Biomed 2002;21(3):194-6.
9. Harris, A., *Stress: Your Body under Attack*. EBSCO Publi 2005. 1-3.
10. Löe, H., *Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age*. J Clin Periodontol 1986; 13:431-40.
11. Lopatin, D., *Humoral immunity to Stress Proteins and Periodontal Disease*. J Periodontol 1999; 70: 1185-1193.
12. Mashayekhi, F., *Alteration of cyclic nucleotides levels and oxidative stress in saliva of human subjects with periodontitis*. J Cont Dent Pract 2005; Vol 6, No. 4:1-8.
13. Mombelli, A., *Effect of Inflammation, Smoking and Stress on Gingival*

- Crevicular Fluid Cytokine Level*. Dernière mise à jour 2001; 03:1-2.
14. Rioboo, C., *Factores de riesgo de la enfermedad periodontal: factores genéticos*. Av Periodon Implantol. 2005; 17, 2: 69-77.
  15. Singer, R., *Oxidative Stress Modifies Antibody and CPR responses to Periodontal Disease*. 11 March 2004 Hawaii Convention Center Exhibit Hall 1-2.
  16. Solis, A., *Association of periodontal disease to anxiety and depression symptoms, and psychosocial stress factors*. J Clin Periodontol 2004; 31: 633-638.
  17. Takada, T., *Effect of Restrain Stress on the Progression of Experimental Periodontitis in Rats*. J Periodontol 2004. 75 (2): 306-313.
  18. Valderrama, G., *La IL-1 y su eventual asociación con la enfermedad periodontal crónica. Una revisión de la literatura*. Av Periodon Implantol. 2005; 17, 2: 89-95.
  19. Márquez, A., *Psiconeuroinmunoendocrinología, aspectos epistemológicos, clínicos y terapéuticos*. Buenos Aires. Editorial: Polemos. 2002. Volumen I.
  20. Ambrose, J., *Simplified engineering for Architects and Builders*. Ninth Edition. USA. Jhon Wiley & Sons, Inc. 2000.
  21. McLeod, A. J., *The psychological foundation*. University of Pretoria. Editorial: South Africa Republic. 2004.
  22. Covelli, V., *What Is Stress? How does it correlate with the Immune System?*. Ann NY Acad Sci 1994. 741:212-215.
  23. Selye, H., *A syndrome produced by diverse nocuous agents*. Nature 1936.14:615-803.
  24. Selye, H., *Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and intoxication*. Br J Exp Pathol 1936.17:421-487.
  25. Márquez, A., *Psiconeuroinmunoendocrinología II, Nuevos dilemas para viejos paradigmas, viejos dilemas para nuevos paradigmas*.

- Buenos Aires. Editorial: Polemos. 2002. Volumen II.
26. Selye, H., *Third Annual Report on Stress*. Montreal, Canada. Editorial: Acta, Inc. Medical Publishers. 1953.
  27. Selye, H., *The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation*. J Clin Endocrinol 1946. 6: 117-230.
  28. Szabo, S., *Hans Selye and the development of the stress concept. Special reference to gastroduodenal ulcerogenesis*. Ann NY Acad Sci 1998. 851:30.19-27.
  29. Rodes, T. *Medicina Interna*. Barcelona, España. Editorial: Masson. 1997. Tomo I.64.
  30. Wessely, S. *Chronic fatigue : symptom and syndrome*. Ann of Inter Med 2001. 134: 838-843.
  31. Berczi, I., & Szentivanyi. *The pituitary gland, psychoneuroimmunology and infectious disease. In psychoneuroimmunology, Stress and Infectious disease*. Boca Ratón Fl. Editorial: H. Friedman, T. Klein & A. L. Friedman CRC Press. 1996.
  32. Berczi, I., 1993. *Neuroendocrine defense in endotoxin shock*. Acta Microbiol Hung 40: 265-302.
  33. Berczi, I., Szélenyi, J., *Advances in psychoneuroimmunology: Hans Selye Symposia on Neuroendocrinology and Stress*. New York. Editorial: Plenum Press. 1994. Volume 3.
  34. Lissoni, P., *Pineal-Opioid System Interactions in the Control of Immunoinflammatory Responses*. Ann NY Acad Sci . 1995. 771:191-195.
  35. Choi, J., *Establishment of Porphyromonas gingivalis Heat-shock-protein-specific T-cell Lines from Atherosclerosis Patients*. Oral Microbiol Immunol 2001. 15:181–187.
  36. Genco, R., *Relationship of Stress, Distress, and Inadequate Coping Behaviors to Periodontal Disease*. J Periodontol 1999, Vol. 70, No. 7:711-723.

37. Kawano, T., et al., *A Comprehensive Study on the Immunological Reactivity of the Hsp90 Molecular Chaperone*. Infection and Immunity 1998. Vol. 66, No. 11:5307-5313.
38. Paju, S., *Virulence-associated characteristics of Actinobacillus actinomycetemcomitans, an oral and nonoral pathogen*. Helsinki, Finland. Editorial: Helsingin yliopiston verkkojulkaisut. 2000.
39. Sims, T., *Serum IgG to heat shock proteins and Porphyromonas gingivalis antigens in diabetic patients with periodontitis*. J Clin Periodontol 2002;29: 551-562.
40. Zhang, L., *Long-Term Effect of Heat Shock Protein 60 from Actinobacillus actinomycetemcomitans on Epithelial Cell Viability and : Mitogen-Activated Protein Kinases*.
41. Bartold, M., *Biology of the periodontal Connective Tissues*. USA. Editorial: Quintessence books. 1998.
42. Ide, M., *The Short-Term Effects of Treatment of Chronic Periodontitis on Circulating Levels of Endotoxin, C-Reactive Protein, Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , and Interleukin-6*. J Periodontol 2004; 75 (2):420-426.
43. Wei, P., *The investigation of glutathione peroxidase, lactoferrin, myeloperoxidase and interleukin- $\beta$  in gingival crevicular fluid: implications for oxidative stress in human periodontal diseases*. J Periodont Res 2004; 39:287-293.
44. McCann, S., *Role of Cytokines in the Endocrine System*. Ann NY Acad Sci 1995.771:50-63.
45. Goulhen, F., *Subcellular Localization and Cytotoxic Activity of the GroEL-Like Protein Isolated from Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Infection and Immunity 1998. Vol. 66, No. 11:5307-5313.
46. Goulhen, F., et al., *Oral Microbial Heat-Shock proteins and their potential contributions to infections*. Crit Rev Oral Biol Med 2003.

- 14(6):399-412.
47. Henderson, B. & A. M. Coates. Unpublished. In Henderson, B. & A. M. Coates. *Chaperonins in health and disease*. Ann NY Acad Sci 1998. 851:48-53.
  48. Kapatral, V., et al., *Genome Analysis of F. nucleatum sub spp vincentii and Its Comparison With the Genome of F. nucleatum ATCC 25586*. Integrated Genomics Inc., Chicago, Illinois, USA. 2003. 13:1180-1189.
  49. Laplante, A., Moulin, V., Auger, F., Landry, J., Li, H., Morrow, G., Tanguay, RM., *Expression of heat shock proteins in mouse skin during wound healing*. J Histochem Cytochem 1998. 46: 1291-1301.
  50. Leonardi, R., *Heat Shock Protein 27 Expression in the epithelium of periapical Lesions*. J of Endodontics 2001. 27 (2): 89-92.
  51. Meghi, S. P. Nair, et al. *M. tuberculosis chaperonin 10 stimulates bone resorption: a potential contributory factor in Pott's disease*. J Exp Med 1997. 186: 1241-1246.
  52. Yamazaki, K., *Accumulation of Human Heat Shock Protein 60- Reactive T Cells in the Gingival Tissues of Periodontitis Patients*. Infection and Immunity 2002, Vol.70. No. 5:2492-250.
  53. Chrousos, G., *Stressor, Stress, and Neuroendocrine Integration of the Adaptative Response. The 1997 Hans Selye Memorial Lecture*. Ann NY Acad Sci 1998. 851:311-335.
  54. Chrousos, G. P., D. L. Loriaux. *The concept of stress and its historical development. In mechanisms of Physical and Emotional Stress*. Adv Exp Med Biol 1988.245:3-7.
  55. Elenkov, I., *Stress Hormones, Proinflammatory and Antiinflammatory Cytokines, and Autoimmunity*. Ann NY Acad Sci 2002. 966:290-303.
  56. Greger, R., *Comprehensive Human Physiology: From cellular mechanisms to integration*. Germany. Editorial: Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York. 1996. Volume2
  57. Larsen, P., *William Texbook of Endocrinology*. 10<sup>th</sup> Edition. USA.



- Editorial: Saunders, Elsevier Science. 2003.
58. Zarate, A., *Fundamentos de neuroendocrinología*. México. Editorial: Secretaria de Salud, Fondo de Cultura Económica. 1993.
59. Ganong, W., *Fisiología Médica*. 9ª Edición. México. Editorial: Manual Moderno. 1984.
60. Berczi, I., & Nagy. *Neurohormonal control of cytokines during injury in brain control to responses to trauma*. New York. Editorial: Cambridge University Press N.J. Rothwell & Berkenbosch. 1994.
61. Assenmacher, I., *Central Regulation of ACTH Release in Stress*. Ann NY Acad Sci 1995. 771:41-53.
62. Calogero, A., *Neurotransmitter Regulation of the Hypothalamic Corticotropin-Releasing Hormone Neuron*. Ann NY Acad Sci 1995. 771:31-39.
63. Feldman, S., *The Role of the Limbic Structures in the Modulation of ACTH Responses following Adrenalectomy*. Ann NY Acad Sci 1995. 771:73-81.
64. Heinrichs, S., *The Role of CRF in Behavioral Aspects of Stress*. Ann NY Acad Sci 1995. 771:92-103.
65. Song, C., *Behavioral, Neurochemical, and Immunological Responses to CRF Administration*. Ann NY Acad Sci 1995. 771:55-71.
66. Watts A. G. *The impact of physiological stimuli on the expression of corticotropin release hormone (CRH) and other neuropeptide genes*. Front Neuroendocrinol 1996. 17: 281-326.
67. Chan, R. K., et al., *A comparison of two immediate-early genes, c-fos and NGFI-B, as markers for functional activation in stress-related neuroendocrine circuitry*. J Neurosci 1993; 13:5126-5138.
68. Alberts, B., y otros. *Molecular biology of the cell*. 3<sup>rd</sup> Edition. Barcelona, España. 2002. Editorial: Ediciones Omega. Volume 1.
69. Rabin, B., *Stress, Immune Function, and Health: The Connection*. USA. Editorial: A John Wiley & Sons, Inc., Publication. 1999.

70. Gustafsson, J. AD., et al., *Biochemistry, molecular biology and physiology of glucocorticoid receptor*. *Endocr Rev* 1987; 8:185-234.
71. Tiranathanagul, S., *Actinobacillus actinomycetemcomitans Lipopolysaccharide Activates Matrix Metalloproteinase-2 and Increases Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B Ligand Expression in Human Periodontal Ligament Cells*. *J Periodontol* 2004; 75:1674-1654.
72. Bienenstock, J., *Autonomic Neuroimmunology*. London. Editorial: Taylor & Francis. 2003.
73. Blatteis, C., *Neuromodulation of Fever: a Possible Role of Substance P*. *Ann NY Acad Sci* 1994. 741:162-171.
74. Tagami, T., et al. *Adiponectine in anorexia and nervous hyperorexia*. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1833-1837.
75. Hori, N., Yuyama, N., *Biting Suppresses Stress-induced Expression of Corticotropin Releasing Factor (CRF) in the Rat Hypothalamus*. *J Dent Res* 2004. 83(2):124-128.
76. Kvetnanský, R., *Stress; neural, endocrine and molecular studies*. New York. Editorial: Taylor & Francis: London and New York. 2002.
77. Plotnikoff. *Stress and immunity*. London. Editorial: CRC Press, Boca Raton. Ann Arbor. 1991.
78. Prolo, P., *Psychoneuroimmunology*. *Ann NY Acad Sci* 2002. 996:400-408.
79. Rich, R., Fleisher, T., *Clinical Immunology: Principles and Practice*. 2<sup>nd</sup> Edition. USA. Editorial: Mosby. 2002.
80. Ramierz, F., Fowell, M., et al. *Glucocorticoids promote a Th2 cytokine response by CD4<sup>+</sup>T cells in vitro*. *J Immunol* 1996. 156:2406-2412.
81. Steinsvoll, S., *Mast cells - a role in periodontal diseases?*. *J Clin Periodontol* 2004; 31:413-419.
82. Berczi, I., *Neuroendocrine Response to Endotoxin*. *Ann NY Acad Sci* 1998.851:411-415.
83. *Diccionario de la Real Academia Española*. Undécima edición. 2001.

84. Carranza, F., *Periodontología clínica*. 8ª Edición. Argentina. Editorial: McGraw-Hill Interamericana. 1998.
85. Socransky, S., Haffajee, A., *The bacterial etiology of destructive periodontal disease: Current Concepts*. J. Periodontol 63: 322, 1992.
86. Seydel, U., *Molecular Basis of Endotoxin Toxicity*. Ann NY Acad Sci 1998.851:406-407.
87. Madigan, M., *Biología de los Microorganismos*. 10ª Edición. España. Editorial: Pearson Prentice Hall. 2003.
88. Sherris, J., *Microbiología Médica: Introducción a las enfermedades infecciosas*. Barcelona, España. Editorial: Ediciones Doyma. 1993.
89. Bermejo, A., *Mechanisms of transduction of lipopolysaccharide*. Ars Pharmaceutica 2003. 44:2. 121-139.
90. Milatovic, D., *Neuronal oxidative damage and dendritic degeneration following activation of CD14-dependent innate immune response in vivo*. J Neuroinflammation 2004. 1:20. 1-7.
91. Mochizuki, S., *γ-Interferon enhances expression of CD14/MyD88 and subsequent responsiveness to lipopolysaccharide from Actinobacillus actinomycetemcomitans in human gingival fibroblast*. J Periodontol Res 2004; 39; 333-343.
92. Alberts, B., *Biología molecular de la célula*. 4ª Edición. Barcelona, España. Editorial: Ediciones Omega. 2004.
93. Cook, J., *Molecular Basis of Endotoxin Tolerance*. Ann NY Acad Sci 1998.851:426-427.
94. Garant, Philius R., *Oral Cells and Tissues*. Canada. Editorial: Quintessence. 2003.
95. Nukaga, J., *Effects of Interleukin-1β and Prostaglandin E2 on Expression of Receptor Activator of Nuclear Factor κ-B Ligand in Human Periodontal Ligament Cells*. J Periodontol 2004: 75. 249-259.
96. Mashayekhi, F., *Alteration of Cyclic Nucleotides Levels and Oxidative Stress in Saliva of Human Subjects with Periodontitis*. J Cont Dent

- Pract 2005. Vol 6. No. 4: 1-8.
- 97.<http://escuela.med.puc.cl/paainas/publicaciones/MedicinaIntensSva/Se<sub>psis</sub>.html>
- 98.[www.aeu.es/publicaciones/ponencias/carballido/cap5/cuantificacion.htm](http://www.aeu.es/publicaciones/ponencias/carballido/cap5/cuantificacion.htm)
- 99.Roitt, I., *Inmunología: fundamentos*. 10<sup>a</sup> Edición. Editorial: Médica Panamericana, 2003. Madrid..
- 100.Aggio, M., *Anemia por enfermedades crónicas*. *Avan Med* 1999. 99: 125-131.
- 101.Reizenstein, P., *The hematological stress syndrome*. *Br J Haemat* 1979.43:329-34,
- 102.Prucha, M., *Significance of lipopolysaccharide-binding protein (an acute phase protein) in monitoring critically ill patients*. *Critical Care* 2003. Vol 7 No 6: R154-R159.
- 103.Dvorkin, M., *Bases fisiológicas de la práctica médica*. 13<sup>a</sup> Edición. Argentina. Editorial: Médica Panamericana. 2003
- 104.Ursin, H., *Stress, Distress and Immunity*. *Ann NY Acad Sci* 1994. 741:204-211
- 105.Jenkin, K., *Interleukin-4 Suppresses IL-1-Induced Expression of Matrix Metalloproteinase-3 in Human Gingival Fibroblasts*. *J Periodontol* 2004. 75: 283-291.
- 106.Kobt, M., *Cytokines and Chemokines in Infectious Disease Handbook*. Humana Press. 2003.
- 107.Sapolsky, M., *How Do Glucocorticoids Influence Stress Responses? Integrating Permissive, Suppressive, Stimulatory, and Preparative Actions*. *Endocrine Reviews*. 2000. 21(1): 55-89
- 108.Berne, R., *Fisiología*. 3<sup>a</sup> Edición. Madrid. Editorial: Mosby, Harcourt Brace. 2001.
- 109.Brown, M., *Stress: Neurobiology and Neuroendocrinology*. New York, USA. Editorial: Marcel Dekker. 1991.

110. McCarty, R., *Stress: Neural, Endocrine and Molecular Studies*. London. Editorial: Taylor & Francis Inc. 2002.
111. Fink, G., *Encyclopedia of Stress*. USA. Editorial Board, Academic Press. 2000. Volume 1.
112. Eli, I., *Oral psychophysiology: stress, pain, and behavior in dental care*. USA. Editorial: CRC Press. Florida. 1992.
113. Cutler, R., Rodriguez, H., *Critical Reviews of Oxidative Stress and Aging: Advances in Basic Science, Diagnostics and Intervention*. Editorial: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. 2003. Volume I.