



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES**

ZARAGOZA

CARRERA DE CIRUJANO DENTISTA

**“EFECTO ANTIOXIDANTE DEL TRATAMIENTO DE
CÉLULAS TRONCALES MESENQUIMALES DE PULPA
DENTAL EN ADULTOS MAYORES CON ENFERMEDAD
PERIODONTAL. REPORTE DE TRES CASOS”.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANA DENTISTA**

P R E S E N T A

YESSENIA ALINE CRUZ FLORES

DIRECTOR: DR. VÍCTOR MANUEL MENDOZA NÚÑEZ

ASESORA: M. en C. BEATRIZ HERNANDEZ

MONJARAZ

Ciudad de México, Abril 2018





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



AGRADECIMIENTOS

Primeramente quisiera agradecer a la Universidad Nacional Autónoma de México, de igual forma a la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, y a todos los profesores que me impulsaron en mi formación académica, pero especialmente a la doctora Beatriz, sin su ayuda nada de esto sería posible.

En particular al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, proyecto PAPIIT IN221815.



DEDICATORIAS

Les dedico este trabajo a mis padres María Luisa y Juan José, sin su dedicación y consejos no hubiera podido llegar hasta aquí, ya que en los momentos inciertos estuvieron para levantarme y animarme a concluir esta etapa de mi vida.

A mi hermanito Mauricio que me soportó en mis enojos y desesperaciones, a mi abuelita Rafaela por su cariño y por siempre preocuparse por mí, a mi abuelo Román por sus enseñanzas.

A mis tíos Manuel y Alejandra que han sido como unos segundos padres y de igual forma a mis amigos, gracias.

A mi compañero de vida Diego, gracias por tu comprensión, amor y apoyo, gracias por animarme y siempre creer en mí.



ÍNDICE

| | | |
|----------|---|----|
| I. | Abreviaturas y acrónimos | 4 |
| II. | Introducción | 5 |
| III. | Marco teórico | |
| III.1. | Periodonto | 8 |
| III.1.1. | Encía | 8 |
| III.1.2. | Cemento | 9 |
| III.1.3. | Hueso alveolar | 10 |
| III.1.4. | Ligamento periodontal | 12 |
| III.2. | Enfermedad periodontal | 13 |
| III.3. | Tratamientos para la enfermedad periodontal | 18 |
| III.4. | Células troncales | 20 |
| III.5. | Células troncales mesenquimales en cavidad oral | 22 |
| III.6. | Estrés oxidativo y enfermedad periodontal | 25 |
| IV. | Planteamiento del problema | 33 |
| V. | Hipótesis | 34 |
| VI. | Objetivo | 35 |
| VII. | Material y Métodos | 36 |
| VIII. | Caso clínico 1 | 38 |
| IX. | Caso clínico 2 | 41 |
| X. | Caso clínico 3 | 44 |
| XI. | Discusión | 49 |
| XII. | Conclusiones | 53 |
| XIII. | Referencias | 54 |
| XIV. | Anexos | |
| XIV.1. | Consentimiento informado | 63 |



I. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

| | |
|--------|---|
| AA | Ácido ascórbico |
| AOx | Antioxidantes |
| Cat | Catalasa |
| DP-MSC | Células troncales mesenquimales de pulpa dental |
| DFPCs | Células troncales del folículo dental |
| EOx | Estrés oxidativo |
| EP | Enfermedad periodontal |
| EROS | Especies reactivas de oxígeno |
| GSH | Glutación |
| GST | Glutación transferasa |
| GPx | Glutación peroxidasa |
| INT | Fenil Tetrazolio |
| MSC | Células troncales mesenquimales |
| PDLSCs | Células del ligamento periodontal |
| PMN | Polimorfonucleares |
| Prxs | Peroxirredoxina |
| SCAP | Células de la papila apical |
| SHED | Células troncales mesenquimales de pulpa dental de dientes deciduos |
| SOD | Superóxido dismutasa |
| TAS | Antioxidantes totales |
| Trx | Tirredoxina |
| TVCB | Tomografía volumétrica tipo Cone-Beam |
| UH | Unidades Hounsfield |



II. INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal (EP) es un padecimiento crónico que afecta los tejidos de soporte del diente. Cuando este problema no es tratado, el tejido continúa destruyéndose hasta que el diente se afloja y se pierde.

Dadas las características del proceso de envejecimiento, la EP se presenta con mayor frecuencia en adultos mayores y es considerada una de las enfermedades de mayor prevalencia alrededor del mundo.

La EP inicia con un proceso infeccioso que atrae a una serie de células del sistema inmune, principalmente polimorfonucleares (PMN), que intentan controlar la colonización bacteriana. Los PMN contienen en su interior especies reactivas de oxígeno (EROS) que ayudan al control bacteriano y que son reguladas por la concentración de antioxidantes (AOx). Sin embargo, en ocasiones la concentración de EROS es mayor a la de los AOx lo cual produce estrés oxidativo (EOx) que, a su vez, destruye al tejido periodontal.

Ante esto, en las últimas décadas se han buscado diferentes terapéuticas para controlar y regenerar los tejidos afectados por la EP, entre estas nuevas propuestas se encuentra el uso de células troncales derivadas de pulpa de dientes deciduos (SHED, por sus siglas en inglés).



Se ha observado en diferentes modelos *in vitro* e *in vivo*, que las SHED tienen la capacidad de regenerar los tejidos afectados por la EP, además de regular el estrés oxidativo y la inflamación presentes en el microambiente propios de la enfermedad.

No obstante, son escasos los estudios clínicos que verifiquen el efecto antioxidante del tratamiento con SHED en adultos mayores con EP, de lo cual la importancia del presente reporte de casos.



III. MARCO TEÓRICO

La enfermedad periodontal (EP) es un padecimiento inflamatorio de carácter crónico que afecta a los tejidos de soporte del diente. Se presenta con mayor frecuencia en los adultos mayores y suele estar asociado a una disminución de enzimas antioxidante y un aumento de especies reactivas de oxígeno (EROS).

Entre las estrategias para regenerar los tejidos perdidos por la EP, se encuentra la colocación de células troncales mesenquimales derivadas de pulpa de dientes deciduos (SHED). Las SHED tienen propiedades antioxidantes e inmunogénicas, su obtención es mínimamente invasiva y tienen altas tasas de proliferación y diferenciación, lo cual las hace idóneas para su uso clínico.

Por tal motivo, inferimos que la colocación de las SHED puede ser un tratamiento útil que ayude, por una parte, a controlar el estrés oxidativo gracias a su efecto antioxidante, y por otra parte, a que se regeneren los tejidos periodontales afectados por la EP.

A continuación se presentará la información teórica más relevante en relación a los tópicos mencionados, los cuales, delimitan y sustentan la presente investigación.



III.1. PERIODONTO

Los tejidos de soporte del diente, conocidos en su conjunto como periodonto, se encuentran organizados en forma única para realizar las siguientes funciones:

- I. Inserción del diente al hueso alveolar.
- II. Resistir y resolver las fuerzas generadas por la masticación, habla y deglución.
- III. Mantener la integridad de la superficie separando los medios ambientes externo e interno.
- IV. Compensar por los cambios estructurales relacionados al desgaste y envejecimiento a través de la remodelación continua y regeneración.
- V. Defensa contra las influencias nocivas del ambiente externo que presentan en la cavidad bucal.

El periodonto está compuesto por encía, ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar. ¹ A continuación se explicará de manera breve en que consiste cada uno.

III.1.1. Encía

Recubre la apófisis alveolar y rodea la porción cervical de los dientes, en sentido coronario termina en el margen gingival libre que tiene contornos festoneados, y en sentido apical se continua con la mucosa alveolar. En la encía podemos distinguir dos partes:

Encía libre. Es de color rosado con superficie opaca y consistencia firme, comprende el tejido gingival en las caras vestibular, lingual o palatina de los dientes y la papila interdental. En las caras vestibular y lingual de los dientes se



extiende desde el borde gingival en sentido apical hasta la línea de la encía libre ubicada a nivel de la unión cemento-adamantina.

Encía adherida. Es de textura firme de color rosado y presenta pequeñas depresiones en forma de puntilleo, está adherida al hueso alveolar y al cemento por fibras colágenas. Está delimitada en sentido coronal por la línea de la encía libre, se extiende en sentido apical hasta la unión mucogingival, desde donde se continúa con la mucosa alveolar.

El surco gingival es una pequeña invaginación o surco entre el diente y la encía, en condiciones normales cuando se introduce una sonda periodontal en este surco hacia la unión cemento-adamantina, el tejido gingival es separado del diente y se abre un surco gingival que mide entre 2 a 3 mm.

III.1.2. Cemento

Es un tejido mineralizado, especializado, que recubre las superficies radiculares de los dientes. No contiene vasos sanguíneos ni linfáticos, carece de inervación y no experimenta remodelación o resorción fisiológica. En el cemento se insertan fibras colágenas del ligamento periodontal, además, el cemento participa en la transmisión de las fuerzas del diente al ligamento, y en la reparación de la superficie radicular por aposición.

Existen dos tipos de cemento: el cemento acelular que es el primero en formarse y se encuentra en las porciones coronal y media de la raíz, y el cemento celular, que se forma después de que el diente alcanza el plano oclusal y que se sitúa en el tercio apical de las raíces y en las furcaciones.



Contiene fibras extrínsecas (fibras de Sharpey que son una continuación de las fibras principales del ligamento periodontal y son producidas por los fibroblastos), fibras intrínsecas (que son producidas por los cementoblastos y se componen de fibras aproximadamente paralelas al eje mayor de la raíz) y cementocitos.

III.1.3. Hueso Alveolar

Es el tejido óseo que constituye el aparato de inserción del diente, cuya función principal consiste en distribuir y absorber las fuerzas generadas por la masticación y otros contactos dentarios. El hueso alveolar está conformado por dos tipos; hueso compacto, que es mucho más grueso, y hueso esponjoso, que contiene trabéculas óseas formadas por osteoblastos. ²

Se denomina cresta alveolar al vértice que forma la placa cortical interna y externa. Estas placas son capas superficiales de hueso fino soportadas por el sistema de Havers. Por lo general son más delgadas en el maxilar superior y más gruesa en la cara vestibular de los premolares y molares inferiores.³

El hueso trabeculado (o esponjoso) que ocupa la parte central del proceso alveolar también se compone de hueso dispuesto en laminillas, con sistemas de Havers presentes en las trabéculas más grande. Los espacios intertrabeculares generalmente están llenos de médula ósea amarilla, rica en células adiposas, aunque a veces también puede haber un poco de médula roja o hematopoyética. ⁴



Una característica del hueso alveolar es su remodelación constante y que su organización estructural varía a lo largo de la pared. Ésto se explica porque durante la masticación la contracción muscular hace que los dientes ocluyan y cambien momentáneamente de posición, lo que implica una fuerza sobre el hueso de la pared alveolar.⁵

En términos generales, el hueso alveolar sigue las mismas pautas de formación y de regulación de otros huesos. Lo que lo distingue son su rápida remodelación y su pérdida acelerada en ausencia de un diente.⁶

Dado que la encía, el cemento, el ligamento periodontal y el hueso funcionan juntos como una unidad, el proceso de remodelación del hueso alveolar es esencialmente similar a la del hueso en general. Sin embargo, la resorción es asincrónica, por lo que la unión del ligamento periodontal sólo se pierde localmente y por períodos cortos de tiempo.

Durante la migración de los dientes, la distribución de la fuerza es tal que el hueso perdido por la resorción en una superficie de la cavidad del diente es equilibrada por la formación de hueso a lo largo de la superficie opuesta.⁷

Este equilibrio de la formación y la resorción de tejido óseo, junto con la continua deposición de cemento a lo largo de la vida del diente, mantienen una relación funcional entre la raíz del diente y el alvéolo.⁸



III.1.4. Ligamento periodontal

Se compone de un complejo vascular y celular que rodea las raíces de los dientes y conecta al cemento radicular con la pared del alvéolo. El ligamento periodontal está constituido por varias fibras dentro de las cuales encontramos las fibras transeptales, estas extienden interproximalmente sobre la cresta del hueso alveolar y están incluidas en el cemento de los dientes adyacentes. Las fibras de la cresta alveolar, se extienden en sentido oblicuo desde el cemento justo por debajo del epitelio de unión hasta la cresta alveolar, también se extienden desde el cemento sobre la cresta alveolar y hasta la capa fibrosa del periostio. Las fibras horizontales, se extienden en sentido perpendicular al eje longitudinal del diente desde el cemento hasta el hueso alveolar. Las fibras oblicuas, se extienden desde el cemento en dirección coronal en sentido oblicuo respecto al hueso, llevan la carga del estrés masticatorio vertical y lo transforman en tensión sobre el hueso alveolar. Las fibras apicales, se irradian de manera irregular desde el cemento hasta el hueso en la región apical del alveolo. Finalmente, las fibras interradiculares, se extienden en forma de abanico en las áreas de furcación de diente multirradiculares. (Figura III.1.4.1)

Las funciones del ligamento periodontal se clasifican en físicas (provisión de tejido blando que protege los vasos y los nervios de lesiones por fuerzas mecánicas, transmisión de fuerzas oclusales al hueso, unión del diente al hueso, conservación de los tejido gingivales, resistencia al impacto de las fuerzas oclusales), de formación y remodelación (las células del ligamento periodontal participan en la formación y reabsorción de cemento y hueso, que ocurre en el movimiento



dentario fisiológico. El ligamento periodontal es un reservorio celular para la homeóstasis del aparato de inserción), nutricional y sensitiva (el ligamento periodontal aporta nutrientes al cemento, hueso y encía por medio de vasos sanguíneos y provee drenaje linfático, también se encuentra abundantemente innervado con fibras nerviosas sensitivas que pueden transmitir sensaciones táctiles, de presión y dolor a través de las vías trigeminales).¹⁰

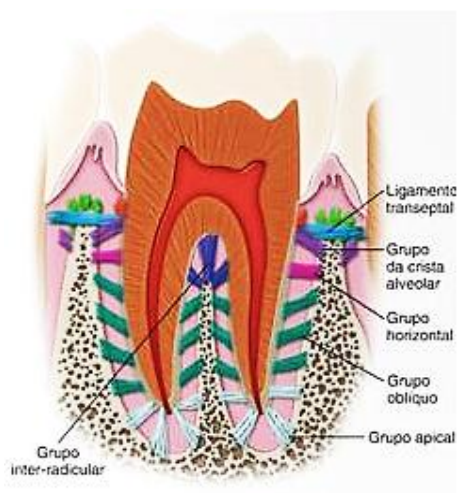


Figura III.1.4.1 Fibras principales del ligamento periodontal. Transeptales, cresto-alveolares, horizontales, oblicuas, apicales e interradiculares. (Tomado de TenCate, 2013)⁹

III.2. ENFERMEDAD PERIODONTAL

La enfermedad periodontal (EP) es de las patologías orales más prevalentes y también la causa primaria de pérdida de dientes permanentes en adultos.¹¹

Es una enfermedad inflamatoria de origen infeccioso que ocasiona la destrucción de los tejidos de soporte del diente. El grado de destrucción difiere ampliamente entre las distintas formas de esta enfermedad, la destrucción periodontal es un proceso episódico con estadios de destrucción activa, seguida de periodos de remisión.



La periodontitis crónica es la más común de las formas de periodontitis, se presenta con frecuencia en la edad adulta, alrededor de los 35 años de edad. Clínicamente se caracteriza por la presencia de bolsas periodontales y pérdida de inserción al sondeo, destrucción de hueso alveolar y movilidad dentaria (Figura III.2.1).

Se ha propuesto que el patrón de afección por la enfermedad es bilateral, simétrica y con una mayor frecuencia de destrucción en los sitios interdientales. El progreso de la enfermedad es generalmente lento y continuo y la severidad se relaciona directamente con la presencia de placa bacteriana y cálculo dental, a diferencia de otras formas de enfermedad periodontal.¹³

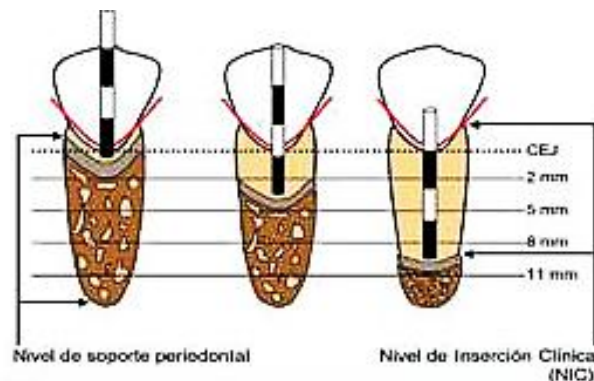


Figura III.2.1 La imagen representa la pérdida de inserción al sondeo y destrucción del hueso alveolar. (Tomado de Botero *et al.*)¹²

La clasificación de enfermedad periodontal que se presentó en el "International Workshop for the classification of the periodontal diseases" de 1999, organizado por la American Academy of Periodontology en la cual se considera la etiología y la evolución de la enfermedad. (Cuadro III.2.1)



Cuadro III.2.1. Clasificación de la enfermedad periodontal

| Enfermedad gingivales y periodontales | | Etiología | | |
|---|---|--|--|---|
| | Gingivitis relacionadas con placa dental | Sin factores locales Con factores locales | | |
| ENFERMEDADES GINGIVALES INDUCIDAS POR PLACA | Enfermedades gingivales modificadas por factores sistémicos | Relacionadas con el sistema endocrino | Relacionadas con la pubertad Relacionadas con el ciclo menstrual | Gingivitis Granuloma piógeno |
| | Enfermedades gingivales modificadas por medicamentos | Relacionadas con discrasias sanguíneas Relacionadas con fármacos | Relacionadas con leucemia Otras Agrandamientos gingivales Gingivitis influidas por fármacos | Anticonceptivos |
| | De origen bacteriano específico | <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Treponema pallidum</i> Especies de <i>Streptococcus</i> Otras | | |
| | De origen viral | Afecciones por Herpes Virus | Gingivostomatitis herpética primaria Herpes bucal recurrente Varicela Zóster | |
| | De origen fúngico | Cándida Eritema gingival lineal Histoplasmosis | | |
| | De origen genético | Fibromatosis gingival hereditaria | | |
| | LESIONES GINGIVALES NO INDUCIDAS POR PLACA | | Lesiones Mucocutáneas | Liquen plano Penfigoide Pénfigo vulgar Eritema Multiforme Lupus eritematoso |
| De enfermedades sistémicas | | Reacciones alérgicas | Materiales de restauración dental | Mercurio Níquel Acrílico Otros Dentífricos Enjuagues Bucales Goma de mascar Alimentos y Aditivos |
| | | Lesiones Traumáticas | Reacciones que se atribuyen a | |
| | | Reacciones a cuerpos extraños | Lesiones químicas Lesiones físicas Lesiones térmicas | |
| | | No especificadas de otro modo | | |



| | | |
|---|--|---|
| PERIODONTITIS CRÓNICA | Localizada | |
| | Generalizada | |
| PERIODONTITIS AGRESIVA | Localizada | |
| | Generalizada | |
| PERIODONTITIS COMO MANIFESTACIÓN DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS | Trastornos hematológicos | Neutropenia adquirida Leucemias Otros Neutropenia familiar cíclica Síndrome de Down Síndrome de deficiencia en la adhesión de leucocitos Síndrome de Papillon-Lefevre Síndrome de Chediak-Higashi Síndrome de histiocitosis Enfermedad de almacenamiento de glucógeno Agranulocitosis genética infantil Síndrome de Cohen Síndrome de Ehlers-Danlos Hipofosfatasa Otros |
| | Trastornos genéticos | |
| ENFERMEDAD PERIODONTAL NECROTIZANTE | No especificados de otro modo | |
| | Gingivitis ulcerativa necrotizante | |
| ABCESOS DEL PERIDONTO | Periodontitis ulcerativa necrotizante | |
| | Absceso gingival Absceso periodontal Absceso pericoronario | |
| PERIODONTITIS RELACIONADA CON LESIONES ENDODONTICAS | Lesión endodóntica- periodontal | |
| | Lesión periodontal- endodóntica Lesión combinada | |



| | | | |
|---|---|---|--|
| | | <p>Recesión gingival o de tejidos blandos</p> <p>Falta de encía queratinizada</p> <p>Disminución de la profundidad vestibular</p> <p>Posición anormal de músculos o frenillo</p> <p>Exceso de encía</p> | <p>Superficies vestibulares o linguales</p> <p>Interproximal</p> <p>Pseudobolsas</p> <p>Margen gingival irregular</p> <p>Excesiva cantidad de encía insertada</p> <p>Agrandamiento gingival</p> <p>Color anormal</p> |
| MALFORMACIONES Y LESIONES CONGÉNITAS ADQUIRIDAS | Factores relacionados con dientes que predisponen a enfermedades gingivales inducidas por placa o periodontitis | Factores anatómicos del diente | |
| | Malformaciones mucogingivales y lesiones en rebordes desdentados | Restauraciones dentarias o aparatos | |
| | Trauma oclusal | Fracturas radiculares | |
| | | Reabsorción radicular cervical y roturas en el cemento | |
| | | Deficiencia horizontal, vertical o ambas | |
| | | Falta de encía o tejido queratinizado | |
| | | Agrandamientos gingivales o de tejidos blandos | |
| | | Posición anormal de músculos o frenillo | |
| | | Disminución de la profundidad vestibular | |
| | | Color anormal | |
| | | Trauma oclusal primario | |
| | | Trauma oclusal secundario | |

Carranza *et al.* 2014 ¹⁰



III.3. TRATAMIENTOS PARA LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

Aunque la EP puede tratarse con éxito en sus etapas iniciales, desafortunadamente se diagnostica cuando afecta el ligamento periodontal, lo que causa que la mayoría de los pacientes busque atención dental cuando la enfermedad está muy avanzada, y las posibilidades de mantener el diente en boca son mínimas. En consecuencia, las diferentes opciones terapéuticas se centran en recuperar la salud pérdida de los tejidos (hueso alveolar, ligamento periodontal y cemento). El tratamiento convencional consiste en enfatizar la higiene, realizar raspado y alisado radicular, en algunos casos indicar la administración de antibióticos y ocasionalmente realizar cirugía de colgajo para acceder a las superficies de la raíz y desbridarlas adecuadamente.¹⁴

Estas acciones detienen la fase aguda de la enfermedad y, a veces, se recupera una cantidad significativa de nueva inserción de tejido conectivo; sin embargo, la regeneración de la estructura compleja del periodonto no se logra. Los tratamientos (Cuadro III.3.1) se basan en materiales sintéticos que llenan defectos y reemplazan el tejido dental perdido, pero estos enfoques son sólo sustitutos de una regeneración real del tejido con una arquitectura y función fisiológica. Para abordar esto, existen iniciativas exitosas de ingeniería y varios enfoques para la odontología regenerativa, entre ellos, el uso de células troncales mesenquimales las cuales tienen una gran versatilidad a nivel de regeneración tisular, pueden modular la inflamación crónica, una característica central en la periodontitis. Dadas las características de estas células, se consideran una herramienta potencialmente útil para la regeneración eficiente de los tejidos periodontales.¹⁵



Cuadro III.3.1. Tipos de tratamientos periodontales

| Fases del tratamiento | Tipos de tratamiento |
|---|--|
| Fase no quirúrgica "1", remoción completa o control de placa bacteriana ya que es el factor etiológico de la enfermedad. | Control de placa. Eliminación de cálculos y alisado radicular. Corrección de los factores protésicos y de restauración irritantes. Limpieza de caries y restauración temporal o definitiva. Tratamiento antimicrobiano. Tratamiento oclusal. Movimiento ortodóntico pequeño. Ferulización y prótesis provisionales. |
| Evaluación de respuesta de la Fase "1" | Profundidad de las bolsas e inflamación gingival. Eliminación de placa, cálculos y caries. |
| Fase quirúrgica "2", corrección de las alteraciones de los tejidos duros y blandos causadas por la enfermedad periodontal. | Cirugía de colgajo periodontal, para erradicar cualquier bolsa mayor a 4 mm aun presente tras la fase no quirúrgica. Cirugía ósea resectiva, para eliminar los defectos intraóseos mediante la resección de una o más de las paredes óseas. Cirugía gingival resectiva, para eliminar formaciones gingivales hiperplásicas y las Pseudobolsas. Cirugía ósea regenerativa, para regenerar el tejido óseo en defectos angulares utilizando regeneración tisular guiada. Cirugía pre protésica, para modificar la longitud de la corona clínica, la forma y longitud de los pilares dentarios y la forma del hueso y los tejidos blandos, permitiendo así la construcción de una prótesis funcional y estética. Cirugía mucogingival, para reconstruir la encía, mejorar la apariencia y reducir la sensibilidad radicular. Cirugía implantológica, para reconstruir los elementos dentarios en pacientes parcial o totalmente edentulos. |
| Fase de restauración "3". | Restauraciones finales Aparatos prostodónticos fijos y removibles. Evaluación de la respuesta a los procedimientos de restauración. Examen periodontal. |
| Fase de mantenimiento "4", revisiones periódicas, prevención de posibles recidivas con un programa personalizado de visitas de seguimiento. | Placa y cálculos. Estado gingival (bolsas, inflamación). Oclusión, movilidad dental. Otros cambios. |

Carranza *et al.* 2014 ¹⁰, Bartulocci 2007 ¹⁶.



III.4. CÉLULAS TRONCALES

En enero de 1912 Alexis Carrel puso parte del corazón de un embrión de pollo con medio nutriente fresco y encontró que cada 48 horas el tejido doblaba su tamaño, marcando con esto un antecedente para nuevas alternativas hacia la medicina regenerativa.^{17, 18}

Fue hasta 1963 que las células troncales fueron estudiadas por primera vez por Becker, el cual inyectaba células de médula ósea en ratones irradiados notando que la ontogenia para los nódulos desarrollados en el bazo de la ratones se formaban en proporción al número de células de médula ósea inyectadas. Más tarde, encontró evidencia de que estas células eran capaces de autorenovarse indefinidamente.¹⁷

En 1981 Martin Evans y Matthew Kaufman aislaron y cultivaron exitosamente la masa celular interna del blastocisto, células troncales embrionarias de ratón. Pero fue hasta el siglo XX cuando Ernst Haeckel fusionó los conceptos de filogenia y ontogenia para describir las células troncales. Estas se definen como células inmaduras, no diferenciadas con una alta capacidad de autorreplicación y que pueden diferenciarse en uno o más tipos de células especializadas con funciones específicas en el organismo.^{19, 20}

De acuerdo con su estado evolutivo las células troncales se clasifican en embrionarias y adultas. Las células troncales embrionarias provienen de embriones en su etapa de blastocisto y poseen capacidad de generar cualquier célula diferenciada.²¹



Las células troncales adultas se pueden localizar en varios sitios del organismo que incluyen médula ósea, sangre periférica, sangre del cordón umbilical, cerebro, médula espinal, pulpa dentaria, vasos sanguíneos, músculo esquelético, piel, tejido conjuntivo, córnea, hígado, conductos pancreáticos, folículo piloso, tejido gastrointestinal y pulmón.²²

Las células troncales también pueden clasificarse dependiendo de su capacidad y potencialidad para diferenciarse en:

- I. Totipotenciales. Tienen la capacidad de formar tanto el embrión como el trofoblasto de la placenta.
- II. Pluripotenciales. Tienen la capacidad de diferenciarse en las tres líneas germinales (endodermo, mesodermo, ectodermo).
- III. Multipotenciales. Tienen la capacidad de producir un rango limitado de linajes de células diferenciadas de la misma capa embrionaria.

Tradicionalmente las células troncales adultas se consideran multipotenciales, pero en los últimos años, se ha hecho evidente que su potencialidad es mayor a lo habitual, señalándose el caso más típico el de las células troncales hematopoyéticas.²³

Las aplicaciones clínicas varían y se utilizan principalmente en terapéutica génica para el tratamiento de enfermedades monogénicas o en terapias antitumorales o antiangiogénicas. Otra aplicación consiste en usar su potencial para la regeneración de tejidos destruidos o dañados, como terapia de reemplazo celular o medicina regenerativa.²⁰



Las células troncales mesenquimales (MSC, por sus siglas en inglés) son células troncales adultas, disponibles a partir de muchos tejidos como la médula ósea, el tejido adiposo, el cordón umbilical y la pulpa dental. Son capaces de diferenciarse en células de origen mesodérmico como adipocitos, condrocitos u osteocitos, pero también pueden dar lugar a linajes representativos de las tres capas embrionarias cuando se les da el tratamiento adecuado, poseen un prolongado grado de plasticidad en comparación con otras poblaciones de células troncales adultas, incluyendo la capacidad de diferenciarse *in vitro* en tipos de células no mesodérmicas tales como neuronas y astrocitos. Además de su multipotencialidad, son fáciles de aislar y cultivar *in vitro*.²⁴

III.5. CÉLULAS TRONCALES MESENQUIMALES EN CAVIDAD ORAL

Las MSC de la cavidad oral, al igual que otras MSC son células troncales adultas capaces de formar células con carácter osteogénico, adipogénico y neurogénico.²⁵

El primer tipo de MSC dental que se aisló de tejido humano es el de pulpa (DP-MSC, por sus siglas en inglés) en el año 2000, después se identificaron cuatro tipos de poblaciones más. (Figura III.5.1)

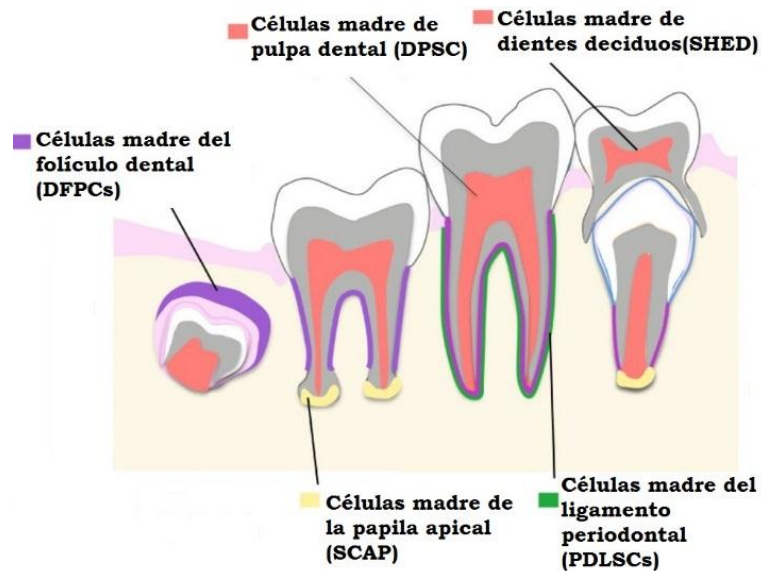


Figura III.5.1 Tipos de célula troncales mesenquimales de cavidad oral de acuerdo al sitio de aislamiento (Modificado de Paul TS).²⁶

- I. Células troncales mesenquimales aisladas de pulpa dental. (DP-MS) La pulpa dental posee células mesenquimales indiferenciadas que derivan del ectodermo de la cresta neural, constituyendo una reserva celular y poseen capacidad de diferenciarse en nuevos odontoblastos o fibroblastos.²⁷
- II. Células troncales mesenquimales aisladas de dientes deciduos (SHED por sus siglas en inglés) fueron aisladas en 2003, de células de la pulpa remanente de los dientes deciduos exfoliados. Los resultados revelaron que contenían una población de células multipotenciales diferentes a las aisladas de la pulpa dental de dientes permanentes. Se consideran una fuente celular de fácil obtención, poseen mayor velocidad de proliferación y mayor capacidad de especialización que las obtenidas de médula ósea, también se ha comprobado su potencial para diferenciarse en células angiogénicas, lo cual es fundamental para cualquier tipo de regeneración de tejido conjuntivo.



En cuanto a su capacidad osteoinductora se ha comprobado que pueden reparar defectos óseos, por lo que los dientes deciduos no solo sirven como guía de erupción sino también pueden estar involucrados en la inducción hacia fenotipo óseo.

- III. Células troncales mesenquimales derivadas del ligamento periodontal (PDLSCs por sus siglas en inglés) (2004), la presencia de múltiples tipos de células en el periodonto indica que este tejido contiene células troncales mesenquimales que mantienen la homeostasis y la regeneración del tejido periodontal. Estudios *in vivo* sugieren la participación de estas células en la regeneración de hueso alveolar al propiciar la formación de una fina capa de tejido similar al cemento, además de contar con fibras de colágena que son capaces de unirse con la nueva estructura formada imitando la unión fisiológica de las fibras de Sharpey. Se puede decir que las células madre de ligamento periodontal son capaces de diferenciarse hacia cementoblastos, cementocitos y células formadoras de colágena.
- IV. Células troncales mesenquimales derivadas del folículo dental (DFPCs por sus siglas en inglés) (2005). El folículo dental es un tejido ectomesenquimal que rodea el órgano del esmalte la papila dental del germen del diente permanente en formación, este tejido contiene células troncales que son las que forman el periodonto constituido por cemento, ligamento, hueso alveolar y encía. Estas células han sido aisladas de los folículos dentales de los terceros molares impactados. *In vitro*, estas



células muestran morfología típica de fibroblastos y después de una inducción se ha demostrado diferenciación osteogénica.

- V. Células troncales mesenquimales derivadas de la papila apical (SCAP por sus siglas en inglés) (2006). Existe una zona rica en células entre la papila apical y la pulpa, sin estímulo neurológico estas se muestran positivas para varios marcadores, pero cuando se someten a estimulación neurológica el número de marcadores aumenta. Las células de la papila dental son precursoras de los odontoblastos primarios responsables de la formación de la dentina radicular.

Una de las principales ventajas de los tratamientos con células troncales de origen dental es que no tienen que ser obtenidas a partir de embriones humanos por lo que no generan problemas éticos y su obtención, en términos generales, es mínimamente invasiva.^{24, 26, 28-30}

III.6. ESTRÉS OXIDATIVO Y ENFERMEDAD PERIODONTAL

La EP es una condición crónica común. Se inicia por la colonización de las encías por patógenos bacterianos, como *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y *Bacteroides forsythus*, que causan la destrucción del tejido conectivo y hueso alrededor de la raíz del diente. Se ha observado que la invasión de las bacterias desencadena la liberación de citocinas que conduce a una elevada actividad de leucocitos polimorfonucleares (PMN). Como resultado de la estimulación por antígenos bacterianos, los PMN producen especies reactivas del oxígeno (EROS), y a través del estallido respiratorio son capaces de destruir los patógenos. Los pacientes con EP mostraron un mayor número y actividad de



PMN, como parte de la respuesta inmune del huésped. Sin embargo, esto podría causar destrucción de los tejidos por daño oxidativo si no se corresponde con un aumento en la concentración de antioxidantes.^{31,32}

En cuanto a esto, el daño provocado por los radicales libre es regulado por un sistema de defensa antioxidante. Cuando existe un desequilibrio entre los radicales libres y los niveles de antioxidantes, se presenta una condición llamada estrés oxidativo (EOx).

El EOx es un estado del organismo en el cual se encuentra alterado el balance entre pro-oxidantes y antioxidantes. Este desequilibrio se produce por un exceso de EROS principalmente, radicales libres y otras especies reactivas moleculares o por deficiencia en los mecanismos antioxidantes. Cualquiera de estos mecanismos, provoca daño de forma directa o indirecta en el tejido.

Esta producción de EROS no significa un daño al huésped si su producción es controlada por el sistema Redox. Cuando estas moléculas están equilibradas con respecto a las EROS, causan la movilización en el sistema de transporte iónico, el reclutamiento adicional de plaquetas al lugar de la herida y la unión al sistema adaptativo inmune vía reclutamiento leucocitario.³³⁻³⁶

Las EROS son metabolitos derivados del oxígeno, son moléculas inestables, las cuales son producidas como iones superóxido por los neutrófilos en el sitio de la infección, dentro de las más importantes se encuentran el radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el radical hidroxilo ($\bullet OH$) y el radical peroxinitrito.



Las células del cuerpo están expuestas a los oxidantes procedentes de una gran variedad de fuentes endógenas y exógenas. Una fuente endógena corresponde a subproductos de las vías metabólicas, fuga de electrones, transporte de electrones mitocondrial y sistemas formadores de superóxido; otra fuente endógena es la defensa antimicrobiana; macrófagos y leucocitos polimorfonucleares que liberan estas sustancias que contribuyen a la eliminación de los microorganismos.

Por otro lado, las fuentes exógenas incluyen el calor, el trauma, las radiaciones, el ultrasonido, rayos ultravioletas, el ozono, la dieta, el tabaco, drogas terapéuticas e infecciones.

Un radical libre es un átomo o molécula que tiene uno o más electrones desapareados en sus orbitales externos y es capaz de tener una existencia independiente. Estos radicales libres, son por naturaleza altamente reactivos y diversas especies son capaces de extraer electrones y oxidar con ello una variedad de biomoléculas vitales para las funciones de células y tejidos, que no sólo incluyen los radicales libres de oxígeno, sino también especies de nitrógeno y cloro. Los radicales libres incluyen superóxido($O_2^{\bullet -}$), perhidroxilo($HO_2^{\bullet -}$), hidroperoxilo(HOO^{\bullet}), alcoxilo(RO^{\bullet}) ariloxi(ARO^{\bullet}), arilperoxi($Aroo^{\bullet}$), peroxilo ($ROO^{\bullet -}$), aciloxilo($RCOO^{\bullet}$) y acilperoxil($RCOOO^{\bullet}$).³⁶⁻³⁸

Para defenderse contra este ataque, el organismo ha desarrollado sistemas amortiguadores antioxidantes capaces de reducir los radicales libres, las especies reactivas y los oxidantes exógenos y endógenos presentes en una cantidad excesiva con la finalidad de contrarrestar el efecto de los oxidantes.



Los diferentes mecanismos por los cuales los AOx pueden ofrecer protección contra el daño de radicales libres incluyen: la prevención de la formación de radicales libres, intercepción de radicales libres al atrapar los metabolitos reactivos y convertirlos en moléculas menos reactivas, facilita la reparación del daño causado por los radicales libres proporcionando un ambiente favorable para el funcionamiento efectivo de otros AOx y neutralizar la formación de radicales libres que podría producirse debido al EOx.³⁹

Los AOx son aquellas sustancias que cuando están presentes en mayor concentración respecto al sustrato oxidable, retrasan significativamente o inhiben la oxidación de dicha sustrato, y pueden dividirse en enzimáticos (son responsables de la neutralización directa de los radicales libres.) y no enzimáticos (que neutralizan los productos de oxidación secundarios)(Cuadro III.6.1).

En este sentido, la saliva constituye un sistema de defensa contra microorganismos, toxinas y oxidantes, ya que el proceso de masticación promueve una variedad de reacciones, incluida la peroxidación lipídica. Por otra parte, durante la inflamación gingival, el flujo de fluidos creviculares aumenta, añadiendo a la saliva productos de respuesta inflamatoria.y se ha convertido en un método de diagnóstico. En la saliva se han identificado TAS y enzimas AOx como la SOD, varios estudios han demostrado que su actividad cambia en la EP crónica (Cuadro III.6.2).^{33,40,41}



Cuadro III.6.1 Clasificación de antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos

| Tipos de AOx | Ejemplos de AOx |
|---|---|
| AOx enzimáticos | <p>Superóxido Dismutasa (SOD).- pertenece a la familia de enzimas conocidas por acelerar la dismutación espontánea del radical O_2° hacia H_2O_2 y O_2, también puede actuar como una peroxidasa capaz de utilizar el H_2O_2 como reductor para formar el radical O_2°. La SOD se encuentra ampliamente distribuida en los organismos aeróbicos jugando un papel crucial en el control de los niveles de O_2° siendo la primera defensa contra los radicales libres.^{37,42}</p> |
| | <p>Catalasa.- Luego de que la SOD cataliza el primer paso, las enzimas catalasa y varias peroxidases eliminan el peróxido de hidrógeno. La degradación de este se realiza enzimáticamente por su reducción a agua con la ayuda de donadores de electrones endógenos (mediada por peroxidases o peroxirredoxinas), pero de manera más eficiente por metaloenzimas (catalasas).⁴³</p> |
| | <p>Glutación peroxidasa.- Es una enzima AOx que proviene del glutatión, entre sus principales funciones esta eliminar los hiperóxidos, protegiendo al cuerpo del EOx.</p> |
| | <p>Tiorredoxina.- Las tiorredoxinas son una familia de pequeñas proteínas con actividad redox, que están presentes en todos los organismos, sus funciones son actuar como cofactores de varias enzimas implicadas en rutas biosintéticas como el ADN, cediendo electrones, de igual forma actúa como antioxidante, impidiendo la inactivación o agregación proteica, al formar puentes disulfuro intra o intermolecular.⁴⁴</p> |
| | <p>Peroxirredoxina.- Proteínas encargadas de catalizar la reducción de peróxidos, con función antioxidante y de señalización redox, están presentes en altas concentraciones, catalizan la reducción de peróxidos tales como H_2O_2, peroxinitrito e hidroperóxidos orgánicos. Cumplen dos funciones la detoxificación de los oxidantes y la de participar en vías de señalización redox.⁴⁵</p> |
| <p>Glutacion Transferasa.- Son una superfamilia de proteínas multifuncionales, como su nombre indica, su actividad primaria es la transferencia y unión de glutatión reducido a compuestos no polares que contienen un átomo de carbono, nitrógeno o azufre electrofilico.⁴⁴</p> | |



AOx no enzimáticos

Ácido ascórbico (vitamina C, AA).- Es un potente antioxidante hidrofílico, actúa como mecanismo de defensa contra el EOX y es un cofactor enzimático para la biosíntesis de importantes sustancias bioquímicas. Posee un fuerte poder antioxidante ya que reacciona fácilmente con radicales libres de oxígeno por medio de la donación de un átomo de hidrógeno.

α -Tocoferol (vitamina E).- Es un AOx directo, actúa por agotamiento rápido de la señalización dependiente de EROS a diversos niveles moleculares, captura radicales hidroxilo, anión Superóxido y neutraliza peróxidos.⁴⁶

β -Caroteno.- Neutraliza el oxígeno singlete, son pigmentos naturales sintetizados por las plantas, algas y bacterias fotosintéticas, son sensibles al oxígeno, metales, ácidos, peróxidos, calor, luz y a las lipoxigenasa, presentan una actividad antioxidante en la célula al actuar en la neutralización de EROS y nitrógeno producida como parte del metabolismo celular.⁴⁷

Glutati6n.- es un tripéptido de glicina, cisteína y glutamato que posee una funci6n antioxidante celular y desempeña un papel importante en la protecci6n contra el EOX y en los procesos de desintoxicaci6n.⁴⁶



Cuadro III.6.2 Estudios que relacionan los AOX y la periodontitis.

| Autor/Año | Marcador | Muestra | Participantes | Resultados |
|---|------------|-----------------|---|--|
| Akalin <i>et al.</i> , 2008 ⁴⁸ | SOD | Tejido gingival | 34 pacientes diagnosticados con EP crónica (17 con diabetes tipo 2, 17 sistémicamente sanos), 35 pacientes control (18 con diabetes tipo 2, 17 sistémicamente sanos). | SOD disminuyó en el grupo con EP crónica después del raspado y alisado radicular, a diferencia del grupo control. |
| Sang-Chuln <i>et al.</i> , 2010 ⁴⁹ | SOD TAS | Saliva | 14 pacientes diagnosticados con EP crónica con 5 mm o más de profundidad al sondeo (grupo prueba), 12 pacientes sin pérdida de inserción 3 mm (grupo control). | En el grupo prueba TAS disminuyó después del raspado y alisado radicular al igual SOD disminuyó en los dos grupos, sin embargo, la actividad en el grupo de control fue significativamente mayor que la del grupo prueba ($P < 0.05$). |
| Canakci <i>et al.</i> , 2009 ⁵⁰ | SOD | Saliva | 30 pacientes diagnosticados con EP crónica, 30 pacientes periodontalmente saludables. | En este estudio transversal, se encontró actividad de SOD disminuida en pacientes con EP crónica, en comparación con los pacientes control. |
| Ahmadi-Motamayel <i>et al.</i> , 2017 ⁵¹ | TAS | Saliva y Suero | 55 pacientes diagnosticados con periodontitis crónica, 55 pacientes periodontalmente saludables. | En este estudio transversal, el grupo con EP tenía niveles de TAS salival y sérico disminuidos pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. |



| | | | | |
|--|------------|-----------------|---|--|
| Akalin <i>et al.</i> , 2005 ⁵² | SOD | Tejido gingival | Se estudiaron 26 pacientes con EP crónica y 18 pacientes controles. | Después de la cirugía de colgajo de espesor completo la actividad de SOD gingival fue significativamente mayor en el grupo de EP crónica que en controles. |
| Dean V <i>et al.</i> , 2003 ³¹ | TAS | Saliva | 64 hombres y 65 mujeres con EP. | TAS fue significativamente menor en mujeres que en hombres con EP. |
| Novakovic <i>et al.</i> , 2014 ⁴⁵ | SOD TAS | Saliva | 21 pacientes periodontalmente sanos y 42 pacientes con EP crónica. | Después del raspado y alisado radicular, se observó un aumento significativo en TAS y una disminución en SOD. |

El trasplante de MSC y en especial las SHED, podría ser útil para tratar patologías en las que el daño tisular está relacionado con el estrés oxidativo. *In vitro* fueron capaces de recoger EROS, si este potencial se mantiene *in vivo*, las MSC también podría contribuir a la regeneración tisular, lo que limita el daño tisular inducido por el EOx.

Esta baja susceptibilidad al efecto nocivo de las especies reactivas se correlaciona con su capacidad para eliminar eficazmente el peróxido y el peroxinitrito.⁵³



IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel mundial, la enfermedad periodontal afecta a 9 de cada 10 personas mayores de 60 años. Las repercusiones no sólo afectan la fonación, masticación, estética y autoestima del paciente además tiene implicaciones a nivel sistémico.

Se han propuesto diversos tratamientos; sin embargo, éstos sólo frenan la fase aguda de la enfermedad y no regeneran los tejidos perdidos. Por lo cual se ha propuesto el uso de otras alternativas como las células troncales mesenquimales derivadas de pulpa dental.

Éstas se han utilizado en modelos animales para tratar la enfermedad periodontal, y en algunos ensayos clínicos. Sin embargo, los estudios son escasos y la manera de valorar los resultados es clínicamente, dejando de lado los posibles efectos de las SHED sobre los mecanismos biológicos involucrados como el efecto antioxidante de éstas sobre los tejidos en los cuales se les coloca.

Por lo cual, nos hacemos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el efecto antioxidante del tratamiento de células troncales mesenquimales de pulpa dental de dientes deciduos en la enfermedad periodontal de adultos mayores?



V. HIPÓTESIS

Considerando las evidencias científicas sobre la efectividad antioxidante de las células troncales mesenquimales de pulpa dental de dientes deciduos sobre la enfermedad periodontal, suponemos que después del injerto de éstas promoverá un ambiente antioxidante que estará relacionado con la mejoría clínica del paciente con EP.



VI. OBJETIVOS

VI.1 General

Determinar el efecto antioxidante del tratamiento de células troncales mesenquimales de pulpa dental en adultos mayores con enfermedad periodontal.

VI.2 Específicos

Determinar los niveles de antioxidantes totales y superóxido dismutasa antes y después del tratamiento periodontal en adultos mayores con células troncales mesenquimales de pulpa dental de dientes deciduos.

Determinar la profundidad al sondeo, la movilidad dental antes y después del tratamiento periodontal en adultos mayores con células troncales mesenquimales de pulpa dental de dientes deciduos.

Determinar la densidad mineral ósea de los defectos periodontales antes y después del tratamiento periodontal en adultos mayores con células troncales mesenquimales de pulpa dental de dientes deciduos.



VII. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio de modalidad caso clínico incluye 3 pacientes adultos mayores con diagnóstico de enfermedad periodontal crónica y con defectos óseos verticales mayores a 4 mm. Se seleccionaron pacientes sin enfermedades crónicas descontroladas, sin antecedentes neoplásicos propios o familiares, no fumadores, además de no padecer trauma de oclusión, tener al menos 12 órganos dentarios presentes en boca, ser cooperadores y con capacidad de seguir instrucciones, poseer destreza manual y que firmen el consentimiento informado. Todos los participantes fueron evaluados por un odontólogo para corroborar el cumplimiento de los criterios de inclusión. Posteriormente se establecerá el tipo de defecto óseo clínicamente mediante tomografía volumétrica tipo cone-beam (TVCB), sondeo de bolsas periodontales y nivel de inserción con sonda periodontal Hu-Friedy.

A los pacientes seleccionados se les tomó una muestra de saliva antes de la colocación de las SHED y 3 meses después. Es esta muestra se analizó la enzima superóxido dismutasa y los antioxidantes totales. (Cuadro X.3 y Cuadro X.4). Paralelamente, se evaluaron parámetros clínicos de la EP: nivel de inserción (mm), movilidad dental (grado) y densidad mineral ósea (UH). Las muestras de saliva no estimulada fueron recogidas en un tubo de polipropileno de 15 mL, los pacientes con un ayuno previo de 6 horas se sentaron en posición de reposo mirando hacia abajo y dejaron que la saliva fluyera hasta completar 7ml.



Las muestras fueron centrifugadas a 2,500 rpm durante 10 minutos y luego congeladas a -80°C hasta su análisis. Después de la cirugía (180 días), se recolectó una segunda muestra de saliva, siguiendo las mismas indicaciones.

Para evaluar la actividad enzimática de la superóxido dismutasa, se utilizó el Kit Ransod (RANDOX®, USA) SOD. En este método se emplea xantina y xantina oxidasa para formar el radical superóxido, los cuales reaccionan con cloruro de 2-(4-yodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-fenil tetrazolio (I.N.T) para formar un colorante rojo llamado rojo de formazán que se mide a 505 nm. Se mide la actividad de la SOD por el grado de inhibición de esta reacción. Una unidad de SOD es la que causa un 50% de inhibición del valor de reducción de (I.N.T) bajo las condiciones del análisis.

Para la medición de antioxidantes totales, se utilizó el Kit Ransod (RANDOX®, USA) TAS, ABTS® (2,2'-Azino-di-[3-etilbenzotiazolín sulfonato]) en el cual se incubó con peroxidasa (metamioglobina) y H_2O_2 para generar el radical catión $\text{ABTS}^{\bullet+}$. Este radical presenta una coloración verdeazulada relativamente estable, que se mide a 600 nm. La presencia de antioxidantes en la muestra produce una supresión de esta coloración, siendo esta supresión, proporcional a la concentración de antioxidantes presentes en la muestra.



VIII. CASO CLÍNICO 1

Paciente femenino de 62 años de edad que es remitida por la Clínica Universitaria de Atención a la Salud de la Facultad De Estudios Superiores Zaragoza. Al realizar la historia clínica, la paciente niega padecer enfermedades sistémicas, estar bajo tratamiento farmacológico y niega antecedentes neoplásicos. A la exploración bucal presenta pérdida de la pared vestibular del diente 25. A la exploración bucodental se observa ligera acumulación de biopelícula y pérdida ósea de la pared vestibular del 25 y del 37, pérdida de la pared palatina del 17, así como una bolsa periodontal en la cara mesial del 47. (Figura VIII.1.a)

Fase 1. No quirúrgica.

Se le realizó el control de biopelícula y se eliminó el cálculo con profilaxis ultrasónica

Fase 2. Quirúrgica.

Previo a la intervención del paciente, se obtuvieron los signos vitales del paciente y se realizó enjuague bucal por 2 minutos con Clorhexidina 0.12%. Se hizo la asepsia de la zona con solución de cloruro de benzalconio, posteriormente se colocó anestesia local del nervio dentario inferior, por medio de infiltraciones de lidocaína y adrenalina 1:50000 para continuar con el acceso quirúrgico en la zona a tratar mediante técnica de colgajo, realizando una primera incisión paralela al eje longitudinal de los dientes, y seguir con un diseño festoneado. Posteriormente se elevó el colgajo mucoperióstico para permitir el acceso a las superficies radiculares y al hueso interproximal. Se alisaron las superficies radiculares con



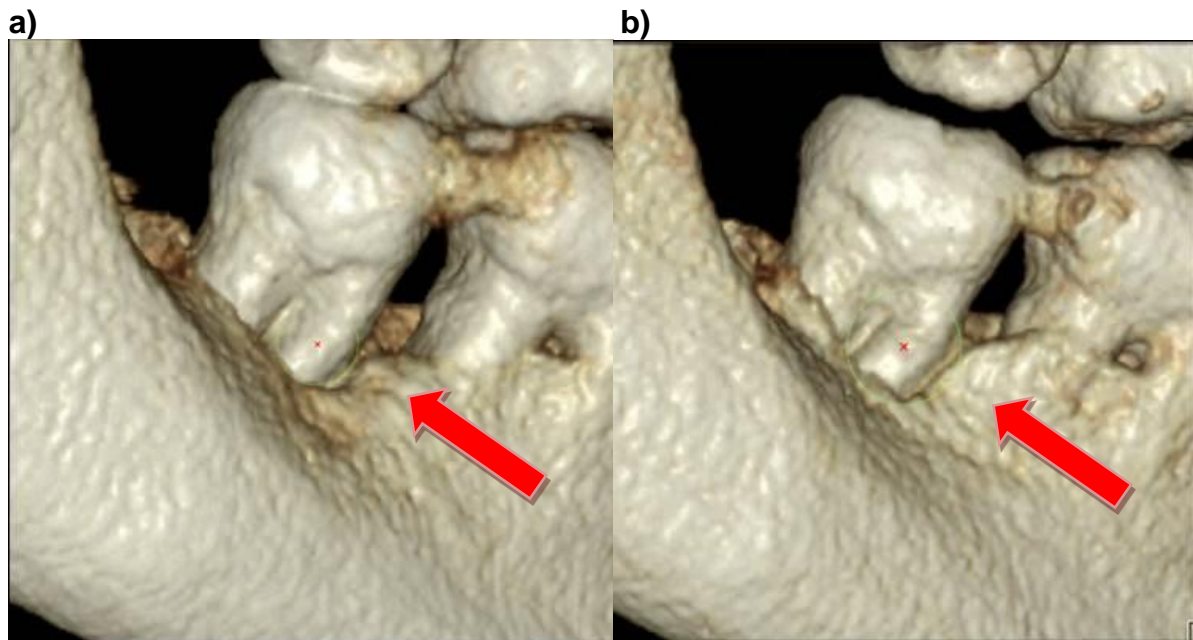
equipo ultrasónico para eliminar el cálculo residual se irrigó la zona con solución antiséptica o suero fisiológico. Ya ubicado el defecto se colocó un andamio de colágena tipo 1 (polivinilpirrolidona, clg-PVP. Fibroquel®) y sobre éste 5 millones de SHED disueltas en PBS. Consecutivamente se usó una membrana de politetraflouroetileno con estructura de titanio (Cytoplast® Ti-250) para finalmente afrontar el tejido y colocar puntos de sutura absorbible (Vicryl®) para reposicionar el colgajo y cubrir con apósito periodontal (Coe-Pack®).

El tratamiento farmacológico incluyó clindamicina 300 mg; tomar 1 cápsula cada 12 horas vía oral durante 7 días, metronidazol 500 mg; tomar 1 tableta cada 8 horas vía oral durante 5 días y ketorolaco (tabletas sublinguales) 10 mg; colocar 1 tableta debajo de la lengua hasta disolverse cada 8 horas.

Las instrucciones higiénico-dietéticas que siguieron los pacientes fueron; higiene bucal con cepillo suave y pasta dental; después de la ingesta de alimentos, uso de enjuague bucal clorhexidina 0.12%, crioterapia de 15 a 20 minutos en el área de la zona intervenida los primeros días, dieta blanda y baja en grasas los primeros días, evitar consumo de alimentos con semillas y alimentos irritantes.

Fase 3. Mantenimiento

Se realizaron citas semanales durante el primer mes para el control de biopelícula y revisión postquirúrgica, el segundo mes cada 15 días y para el tercer mes una cita mensual (Figura VIII.1.b), después de transcurridos 3 meses, se realizó la nueva toma de muestra salival, TVCB, densitometría ósea y sondeo periodontal.





IX.CASO CLÍNICO 2

Paciente masculino de 61 años de edad que es remitido a la Clínica Universitaria de Atención a la Salud de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza por padecer EP. Al realizar la historia clínica, el paciente reporta que cursa con hipertensión arterial sistémica diagnosticada hace 26 años, actualmente controlada con metoprolol y nifedipino cada 24 horas. Madre con antecedentes de hipertensión arterial y diabetes, padre sin antecedentes patológicos. A la exploración bucal se confirma el diagnóstico de EP observándose presencia de cálculo dental supra y subgingival, hemorragia al sondeo y movilidad grado 2 en la zona de premolares inferiores izquierdos. (Figura IX.1.a)

Fase 1. No quirúrgica

Se le realizó el control de biopelícula y se eliminó el cálculo con profilaxis ultrasónica

Fase 2. Quirúrgica

Se obtuvieron los signos vitales del paciente y se realizó enjuague bucal por 2 minutos con Clorhexidina 0.12%. Se hizo la asepsia de la zona con solución de cloruro de benzalconio, posteriormente se colocó anestesia local del nervio dentario inferior, por medio de infiltraciones de lidocaína y adrenalina 1:50000 para continuar con el acceso quirúrgico en la zona a tratar mediante técnica de colgajo, realizando una primera incisión paralela al eje longitudinal de los dientes, y seguir con un diseño festoneado. Posteriormente se elevó el colgajo mucoperióstico para permitir el acceso a las superficies radiculares y al hueso interproximal.



Alisar las superficies radiculares con equipo ultrasónico para eliminar el cálculo residual se irriego la zona con solución antiséptica o suero fisiológico. Ya ubicado el defecto se colocó un andamio de colágena tipo 1 (polivinilpirrolidona, clg-PVP. Fibroquel®) el cual se empapó con un concentrado de 5 millones de SHED, consecutivamente se usó una membrana de politetraflouroetileno con estructura de titanio (Cytoplast® Ti-250) para finalmente afrontar el tejido y colocar puntos de sutura absorbible (Vicryl®) para reposicionar el colgajo y cubrir con apósito periodontal (Coe-Pack®).

El tratamiento farmacológico incluye; clindamicina 300 mg; tomar 1 cápsula cada 12 horas vía oral durante 7 días, metronidazol 500 mg; tomar 1 tableta cada 8 horas vía oral durante 5 días y ketorolaco (tabletas sublinguales) 10 mg; colocar 1 tableta debajo de la lengua hasta disolverse cada 8 horas.

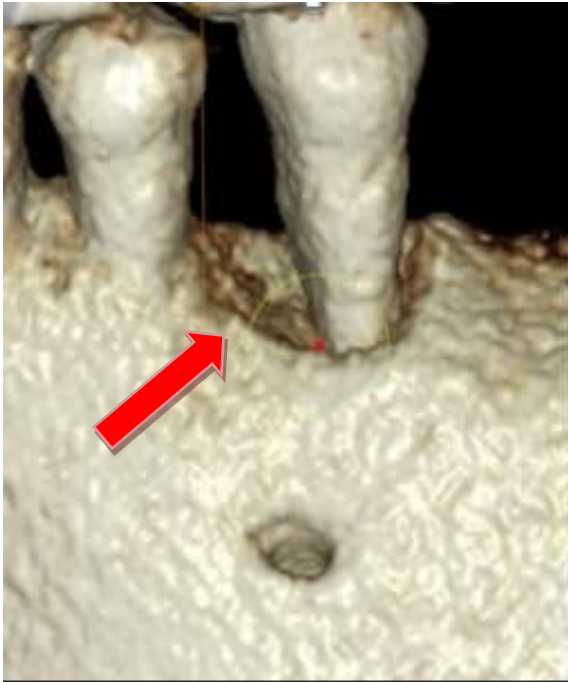
Las instrucciones higiénico-dietéticas que siguieron los pacientes fueron; higiene bucal con cepillo suave y pasta dental. Después de la ingesta de alimentos, uso de enjuague bucal clorhexidina 0.12%, crioterapia de 15 a 20 minutos en el área de la zona intervenida los primeros días, dieta blanda y baja en grasas los primeros días, evitar consumo de alimentos con semillas y alimentos irritantes.

Fase 3. Mantenimiento

Se realizaron citas semanales durante el primer mes para el control de biopelícula y revisión postquirúrgica, el segundo mes cada 15 días y para el tercer mes una cita mensual, después de transcurridos 3 meses (Figura IX. 1.b), se realizó la nueva toma de muestra salival para su análisis.



a)



b)

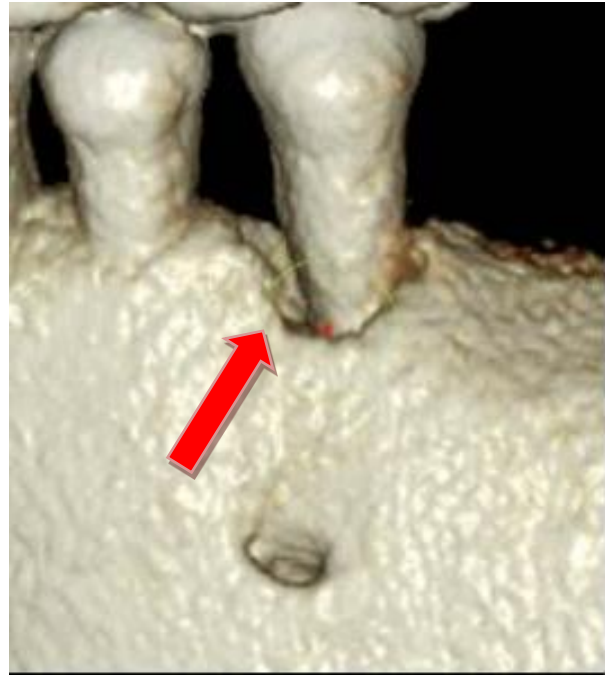


Figura IX. 1 Tomografía computarizada. a) La flecha señala la zona a tratar previo a la colocación de SHED; b) La flecha señala el sitio donde hay nuevo tejido después de 3 meses de la colocación de SHED mediante la cirugía periodontal.



X.CASO CLINICO 3

Paciente masculino de 51 años de edad que es remitida por la Clínica Universitaria de Atención a la Salud de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, por presentar fuerte halitosis y movilidad grado 3 de los incisivos superiores. Al realizar la historia clínica, el paciente niega padecer enfermedades sistémicas, estar tomando tratamientos farmacológicos o tener antecedentes neoplásicos. A la exploración bucodental se observan lesiones cariosas de grado 1, 2 y 3, gran acumulo de cálculo dental supra y subgingival, restauraciones desajustadas. Además, se observa gran destrucción ósea en la zona de incisivos superiores (Figura X.1.a).

Fase 1. No quirúrgica

Se le realizó el control de biopelícula y se eliminó el cálculo con profilaxis ultrasónica

Fase 2. Quirúrgica

Previo a la intervención se obtuvieron los signos vitales del paciente y se realizó enjuague bucal por 2 minutos con Clorhexidina 0.12%. Se hizo la asepsia de la zona con solución de cloruro de benzalconio, posteriormente se colocó anestesia local del nervio alveolar superior, por medio de infiltraciones de lidocaína y adrenalina 1:50000 para continuar con el acceso quirúrgico en la zona a tratar mediante técnica de colgajo, realizando una primera incisión paralela al eje longitudinal de los dientes, y seguir con un diseño festoneado. Posteriormente se elevó el colgajo mucoperióstico para permitir el acceso a las superficies



radiculares y al hueso interproximal. Alisar las superficies radiculares con equipo ultrasónico para eliminar el cálculo residual se irriego la zona con solución antiséptica o suero fisiológico. Ya ubicado el defecto se colocó un andamio de colágena tipo 1 (polivinilpirrolidona, clg-PVP. Fibroquel®) el cual se empapó con un concentrado de 5 millones de SHED, consecutivamente se usó una membrana de politetraflouroetileno con estructura de titanio (Cytoplast® Ti-250) para finalmente afrontar el tejido y colocar puntos de sutura abosrbible (Vicryl®) para reposicionar el colgajo y cubrir con apósito periodontal (Coe-Pack®).

El tratamiento farmacológico incluyo; clindamicina 300 mg; tomar 1 cápsula cada 12 horas vía oral durante 7 días, metronidazol 500 mg; tomar 1 tableta cada 8 horas vía oral durante 5 días y ketorolaco (tabletas sublinguales) 10 mg; colocar 1 tableta debajo de la lengua hasta disolverse cada 8 horas.

Las instrucciones higiénico-dietéticas que siguieron los pacientes fueron; higiene bucal con cepillo suave y pasta dental. Después de la ingesta de alimentos, uso de enjuague bucal clorhexidina 0.12%, crioterapia de 15 a 20 minutos en el área de la zona intervenida los primeros días, dieta blanda y baja en grasas los primeros días, evitar consumo de alimentos con semillas y alimentos irritantes.

Fase 3. Mantenimiento

Se realizaron citas semanales durante el primer mes para el control de biopelícula y revisión postquirúrgica, el segundo mes cada 15 días y para el tercer mes una cita mensual (FiguraX.1.b).



a)

b)

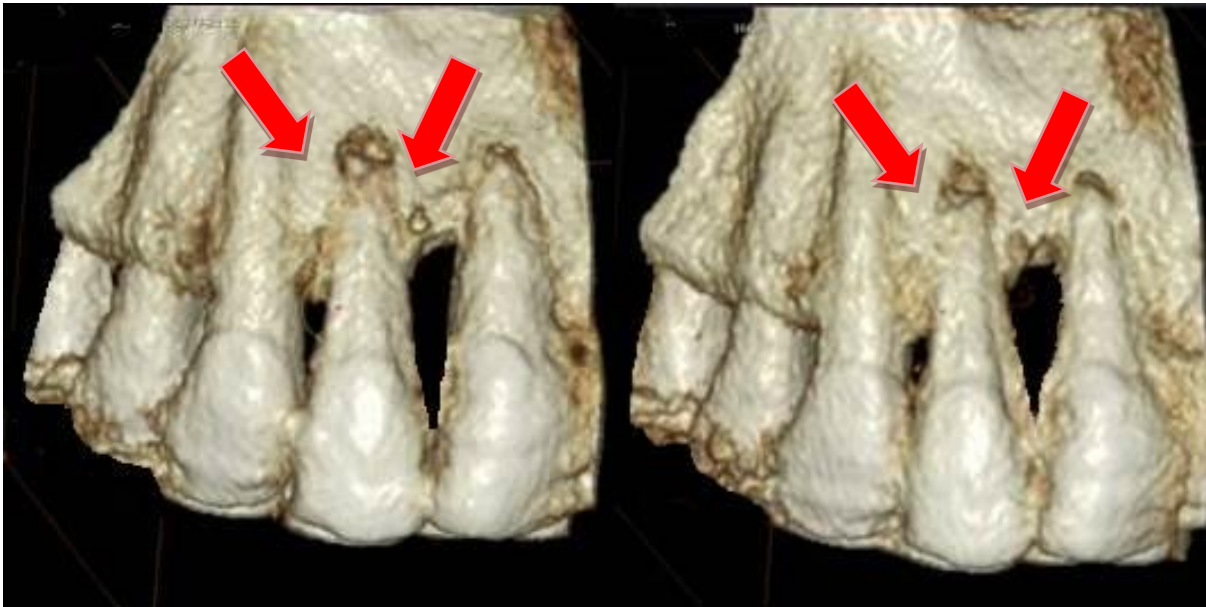


Figura X. 1 Tomografía computarizada. a) La flecha señala la zona a tratar previo a la colocación de SHED; b) La flecha señala el sitio donde hay nuevo tejido después de 3 meses de la colocación de SHED mediante la cirugía periodontal.



Cuadro X.1 Parámetros clínicos previos y posteriores al tratamiento periodontal con SHED.

| Caso clínico | Profundidad del surco gingival (mm) Previo. | Profundidad del surco gingival (mm) Posterior. | Grado de movilidad Previo. | Grado de movilidad Posterior. |
|--------------|---|--|----------------------------|-------------------------------|
| 1 | 5.8 | 3.0 | II | I |
| 2 | 6.5 | 3.6 | II | I |
| 3 | 9.3 | 5.6 | III | II |

Profundidad del surco gingival y grado de movilidad previo al tratamiento con SHED y 3 meses posterior a ello.

Cuadro X.2 Densidad mineral ósea (UH) previa y posterior al tratamiento periodontal con SHED.

| Caso Clínico | Densidad mineral ósea | |
|--------------|-----------------------|-----------------|
| | Pre. | Post |
| 1 | 705.55 ± 304 | 999.2 ± 291.8 |
| 2 | 797.35 ± 77.5 | 1048.95 ± 73.25 |
| 3 | 829.65 ± 117.65 | 984.9 ± 84.5 |

Pre: previo a la colocación de SHED; Post: Posterior a la colocación de SHED UH: Unidades Hounsfield.



Cuadro X.3 Actividad enzimática TAS previa y posterior al tratamiento periodontal con SHED.

| Caso Clínico | Pre (mmol/L) | Post (mmol/L) |
|--------------|--------------|---------------|
| 1 | 1.134 | 1.237 |
| 2 | 1.009 | 1.022 |
| 3 | 1.083 | 1.172 |

Pre: previo a la colocación de SHED; Post: Posterior a la colocación de SHED; TAS: Antioxidantes

Totales, mmol/L: milimol por litro

Cuadro X.4 Actividad enzimática SOD previa y posterior al tratamiento periodontal con SHED.

| Caso Clínico | Previo (U/l) | Posterior (U/l) |
|--------------|--------------|-----------------|
| 1 | 1.032 | 1.051 |
| 2 | 1.230 | 1.531 |
| 3 | 1.430 | 1.164 |

Pre: previo a la colocación de SHED; Post: Posterior a la colocación de SHED SOD: Superóxido Dismutasa, U/l: Unidades sobre litro



XI. DISCUSIÓN

La enfermedad periodontal (EP) es un padecimiento crónico que inflama y destruye a los tejidos de soporte del diente (cemento, hueso y ligamento periodontal) y que se asocia con altos niveles de estrés oxidativo. Cuando no se da tratamiento, los tejidos continúan destruyéndose hasta que el diente se pierde.

La EP se inicia por la colonización de bacterias, principalmente gram negativas. Durante la fase aguda de la EP, la presencia de éstas y sus productos atraen a macrófagos, leucocitos y neutrófilos al área de infección. Éstos últimos son regulados por enzimas como la NADPH oxidasa y la mieloperoxidasa para producir especies reactivas de oxígeno (EROs) que actúen contra los patógenos.

54,55

Bajo condiciones normales, los mecanismos antioxidantes protegen a los tejidos del daño por las EROs. Sin embargo, si la capacidad antioxidante del organismo es insuficiente, se produce el estrés oxidativo (EOx) que es un desbalance entre EROs y antioxidantes a favor a de los primeros, que daña a los tejidos.⁵⁶

El EOx provoca la oxidación de enzimas importantes, estimula la liberación de citocinas proinflamatorias, peroxidación lipídica, daño al ADN y a las proteínas. Estos mecanismos afectan los tejidos gingivales, ligamento periodontal y hueso alveolar que sostiene al diente.^{57,58}



Con la finalidad de regenerar los tejidos perdidos, se ha propuesto el uso de células troncales mesenquimales de pulpa dental (SHED) puesto que se ha observado en diversos modelos *in vivo* y en algunos clínicos que son capaces de lograr una reparación periodontal completa a través de promover la cementogénesis, osteogénesis y formación de fibras del ligamento periodontal.

Utilizar estas células es una buena estrategia para tratar la EP porque son capaces de diferenciación *in vitro* hacia las células necesarias para reparar el tejido, pueden dirigirse al área del tejido inflamado y secretar citocinas antiinflamatorias que modulan la respuesta del sistema inmune.⁵⁹

Además, reportes experimentales en modelos animales sugieren que las MSC tienen potencial antioxidante y, en consecuencia, capacidad de reducir el estrés oxidativo que ocurre durante la inflamación.^{60,61}

En el presente estudio analizamos el efecto antioxidante del tratamiento de SHED en 3 adultos mayores con EP. Nosotros observamos que 3 meses después de la colocación de las SHED la profundidad del surco gingival y el grado movilidad dental disminuyeron en los tres pacientes.

En cuanto a los resultados de las TVCB, podemos observar que los tres casos presentan un tejido similar al hueso en el área del defecto periodontal. Para corroborar el tipo de tejido del cual se trata, se realizó un análisis de densidad mineral ósea, el cual apoya lo observado en las tomografías, dado que en todos los casos la densidad del hueso aumentó después de la colocación de las SHED.



Nuestros hallazgos son consistentes con los de D'Aquino *et al.* (2007), quienes proporcionaron la primera evidencia de que el trasplante autólogo de DPSC en humanos indujo la restauración del tejido óseo mandibular en pacientes de extracción del tercer molar,⁶² y con los de Giuliani *et al.* (2013), quienes demostraron que las DPSC depositadas en un andamio de colágena son capaces de reparar con éxito el hueso alveolar.⁶³

De igual forma en cuanto al nivel de enzimas antioxidantes, nosotros observamos un incremento en la concentración de TAS en todos los casos y un incremento en la concentración de SOD en dos pacientes.

Sang-Chul *et al.* compararon los cambios en el nivel TAS y SOD para evaluar su utilidad diagnóstica, donde sólo SOD lo considera como marcador diagnóstico oxidativo. Encontraron que el nivel de TAS en su grupo control aumentó después de 3 meses, también la actividad de SOD en ambos grupos mostró un perfil similar, un aumento después de 3 meses. La actividad de SOD del grupo de control fue mayor que la de los pacientes con periodontitis crónica severa.⁴⁹

Es este sentido varias investigaciones han informado de la relación entre la disminución de la capacidad antioxidante y la EP.^{31,45,48-52} Por lo que la estimulación indirecta mediante la colocación de SHED, puede repercutir positivamente en la salud y regeneración del tejido periodontal.



Por otra parte, a pesar de que en este estudio se observan resultados positivos, una de las limitaciones es la ausencia de un caso de control. Por lo tanto, es aconsejable considerar el uso de un modelo donde el paciente al mismo tiempo es control y tratamiento para que ambos sitios estén expuestos a los mismos factores, tanto internos como externos, que podrían intervenir en los resultados.

Finalmente, los hallazgos del presente estudio apoyan la propuesta de la aplicación y del efecto antioxidante de las SHED en defectos óseos causados por EP en adultos mayores.



XII.CONCLUSIONES

Los resultados de estos casos sugieren que el efecto antioxidante de la terapia con SHED para regenerar el periodonto, representa una alternativa para el tratamiento de los defectos óseos ocasionados por la EP en los adultos mayores, debido a que:

- La colocación de SHED propicia una mejora en los parámetros clínicos (profundidad de surco, movilidad, TVCB y densitometría ósea).
- La mejoría clínica puede estar vinculada a un aumento en la concentración de superóxido dismutasa y antioxidantes totales después de la colocación de SHED.



XIII. REFERENCIAS

- 1 Schroeder EH. El periodonto. Berlín: Springer-Verlag. 1986. 22-23.
- 2 Lindhe J, Lang PN, Karring T. Periodontología clínica e implantología odontológica. 5ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2009. p. 5-8,27-31.
- 3 Hajishengallis G, Maekawa T, Abe T, Hajishengallis E, Lambrisc JD. Complement involvement in periodontitis: molecular mechanisms and rational therapeutic approaches. *Adv Exp Med Biol*. 2015; 865: 57–74.
- 4 Gómez de Ferraris ME, Campos MA. Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental. 3ª ed. Editorial Médica Panamericana; 2009, p. 354
- 5 Ross M, Pawlina W. Histología: texto y atlas color con Biología Celular y Molecular. 6 ed., Editorial Médica Panamericana, 2013.
- 6 Nanci A, Bosshardt DD. Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontol 2000*. 2006;40:11-28.
- 7 Hernández G, Ferrús J, Bascones A. Ferulizaciones diente implante. *Av Periodon Implantol*. 2005; 17, 3: 165-174.
- 8 Harada F, Hoshino N, Hanada K, Kawano Y, Atsumi Y, Wakisaka S, *et al*. The involvement of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the regeneration of periodontal Ruffini endings following transection of the inferior alveolar nerve. *Arch Histol Cytol*. 2003; 66(2):183-94.
- 9 TenCate NA. Histología oral. 8ª ed., Elsevier; Río de Janeiro: 2013, 440p
- 10 Carranza AF, Newman GM, Takei HH, Klokkevold RP. Periodontología clínica de Carranza. 11ª ed. México: AMOLCA; 2014. p. 28-33.



- 11 Otero J, Proaño D. Prevalencia de enfermedades periodontales, factores de riesgo y necesidad de tratamiento en el personal de tropa masculino en servicio militar en lima en el año 2000. *Rev Estomatol Herediana*. 2005; 15(1):11-17.
- 12 Botero JE, Bedoya E. Determinants of periodontal diagnosis. *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral*. 2010; 3(2): 94-99.
- 13 Rojo BN, Flores EA, Arcos CM, Prevalencia, severidad y extensión de la periodontitis crónica. *Medigraphic*. 2011; 15(1): 31-39.
- 14 Heitz-Mayfield LJ, Trombelli L, Heitz F, Needleman I, Moles D. A systematic review of the effect of surgical debridement vs non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2002, 29, 92-102.
- 15 Chalisserry EP, Nam SY, Park SH, Anil S. Therapeutic potential of dental stem cells. *J Tissue Eng*. 2017, 8, 1-17.
- 16 Bartolucci GE. Atlas de periodoncia. Madrid: Ripano; 2007.p. 97-103.
- 17 Maehle AH. Ambiguous cells: the emergence of the stem cell concept in the nineteenth and twentieth centuries. *Notes Rec R Soc Lond*. 2011; 65: 359-378.
- 18 Bajada S, Mazakova I, Richardson JB, Ashammakhi N. Updates on stem cells and their applications in regenerative medicine. *J Tissue Eng Regen Med*. 2008; 2: 169-183.
- 19 Pelayo R, Santa-Olalla J, Velasco I. Células troncales y medicina regenerativa. México: UNAM; 2011.p. 36-357.



- 20 Mata-Miranda M, Vázquez-Zapién GJ, Sanchez-Monroy V. Generalidades y aplicaciones de las células madre. *Perinatología y Reproducción Humana*. 2013; 27(3): 194-199.
- 21 Ramos GS. Células madre: potencial asombroso, desafiante demanda. *Vox Juris*. 2014; 28(2): 189-223.
- 22 Noelia VF, Leonor CB. Aspectos generales de las células madre y su potencial aplicación en la medicina regenerativa general. *Bitácora Digital*. 2013; 1(1):1-6.
- 23 Alison MR, Islam S. Attributes of adult stem cells. *Journal of Pathology*. 2009; 217: 144-160.
- 24 Barbará Z. Dental pulp stem cells and tissue engineering strategies for clinical application on odontoiatric field. *Biomaterials Sciense and Engineering*. 2011: 339-348.
- 25 Santiago DE, Lao SN, Urguellés PY, Riesgo CY, Alí PN. Ventajas y usos de las células madre en estomatología. *MEDISAN*. 2014; 18(9): 1283-1292.
- 26 Brizuela CG, Galleguillos GS, Carrión AF, Cabrera PC, Luz CP, Inostroza SC. Aislamiento y caracterización de células madre mesenquimales provenientes de pulpa y folículo dentario humano. *Int J. Morphol*. 2013; 31(2): 729-746.
- 27 Paul TS. Dental mesenchymal stem cells. *The Company of Biologists*. 2016; 143: 2273-2280.
- 28 González OL. Investigación con células madre de origen dentario. Actualización. *Gaceta Dental*. 2011:1-9.



- 29 Betancourt GK, Barciela CJ, Guerra MJ, Cabrera CN. Use of stem cells in the orofacial complex. *AMC*. 2012; 16(5):651-661.
- 30 Yamada Y, Ueda M, Hibi H, Baba S. Nueva técnica de regeneración de los tejidos periodontales con células madre mesenquimales y plasma rico en plaquetas mediante tecnología de ingeniería tisular. Caso clínico. *Revista Internacional Odontológica Restauradora & Periodoncia*. 2006; 10(4): 371-377.
- 31 Madera A. Biomarcadores de cáncer oral en saliva. *Av Odontoestomatol*. 2013; 29 (6): 293-302.
- 32 Dean V. Sculley and Simon C, Langley-evans. Periodontal disease is associated with lower antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation. *Clinical Science*. 2003; 105: 167–172.
- 33 Dean V. Sculley and Simon C. Langley-Evans. Salivary antioxidants and periodontal disease status. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2002; 61: 137–143.
- 34 Jiménez-Martínez R, Mendieta ZH, Scougall-Vilchis RJ, Colin FMC, Romero FMS. Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad periodontal. Revisión bibliográfica. *ADM*. 2013; 70(6): 298-301.
- 35 Shirzaiy M, Ansari SM, Dehghan JH, Ghaeni SH. Total anti-oxidant capacity of saliva in chronic periodontitis patients before and after-periodontal treatment. *J Nepal Health Res Counc*. 2014; 12(28):172-176.
- 36 García TB, Saldaña BA, Saldaña GL. Estrés oxidativo y los antioxidantes en la prevención del cáncer. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2012; 12(2):187-196.



- 37 Lucas AJ. Valoración de marcadores inflamatorios y estrés oxidativo en un grupo de pacientes con enfermedad preimplantaria [Tesis Doctoral]. España: Universidad de Murcia. Dermatología, Estomatología, Radiología y Medicina Física, 2015.
- 38 Dahiya P, Kamal R, Gupta R, Bhardwaj R, Chaudhary K, Kaur S. Reactive oxygen species in periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2013; 17(4):411-416.
- 39 Dahiya P, Kamal R, Gupta R, Bhardwaj R, Chaudhary K, Kaur S. Reactive oxygen species in periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2013; 17(4):411-416.
- 40 Battino M, Ferreiro MS, Gallardo I, Newman HN, Bullon P. The antioxidant capacity of saliva. *J Clin Periodontol*. 2002; 29: 189–194.
- 41 Shermin K, Pratibha PK, Shobha K, Subraya BG, Kamath U, Dutta B, *et al*. Superoxide dismutase enzyme and thiol antioxidants in gingival crevicular fluid and saliva. *Dental Research Journal*. 2012; 9(3): 266-272.
- 42 Matos MG, Billet E, Mathison Y, Israel A, Garrido MR. Generación de especies reactivas de oxígeno en la periodontitis experimental en la rata. Papel del receptor ATI y la NAD (P) H oxidasa. *Revista Facultad de Farmacia*. 2013; 1(76):58-66.
- 43 Baldión PA, Castellanos JE. Estrés oxidativo inducido por los monómeros de resina dental. *Univ Odontol*. 2014; 33(71):65-73.
- 44 Ortega HR, Metabolismo del glutatión y enzimas antioxidantes frente al estrés por metal (oid) es y otros agentes, en el ciliado-modelo [Tesis Doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, 2015.



- 45 Camacho Z, Ari F. Estructura y mecanismo de acción de peroxirredoxinas: estudio teórico y experimental [Tesis Doctoral]. Buenos Aires: Facultad de Ciencias Exactas y Naturales; 2015.
- 46 Birben E, Sahiner U, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J.* 2012; 5(1): 9-19.
- 47 Carranco JME, Calvo CMC, Pérez-Gil RF. Carotenoides y su función antioxidante: revisión. *Archivos latinoamericanos de nutrición.* 2011; 61(33): 233-241.
- 48 Akalin FA, Isiksal E, Baltacioglu E, Renda N, Karabulut E. Superoxide dismutase activity in gingiva in type-2 diabetes mellitus patients with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol.* 2008; 53:44–52.
- 49 Sang-Chul K, Ok-Su K, Ok-Joon K, Young-Joon K, Hyun-Ju C. Antioxidant profile of whole saliva after scaling and root planing in periodontal disease. *J Periodontal Implant Sci.* 2010; 40:164-171.
- 50 Canakci CF, Cicek Y, Yildirim A, Sezer U, Canakci, V. Increased levels of 8-hydroxydeoxyguanosine and malondialdehyde and its relationship with antioxidant enzymes in saliva of periodontitis patients. *Eur J Dent.* 2009; 3: 100–106.
- 51 Ahmadi-Motamayel F, Goodarzi MT, Jamshidi Z, Kebriaei R. Evaluation of salivary and serum antioxidant and oxidative stress statuses in patients with chronic periodontitis: a case-control study. *Front Physiol.* 2017; 8:189: 1-6.
- 52 Akalin FA, Toklu E, Renda N. Analysis of superoxide dismutase activity levels in gingiva and gingival crevicular fluid in patients with chronic



- periodontitis and periodontally healthy controls. *J Clin Peridontol.* 2005; 32: 238–243.
- 53 Valle-Prieto A, Conget PA. Human mesenchymal stem cells efficiently manage oxidative stress. *Stem Cells Dev.* 2010; 19(12):1885-93.
- 54 Nizam N, Gümüş P, Pitkänen J, Tervahartiala T, Sorsa T, Buduneli N. Serum and salivary matrix metalloproteinases, neutrophil elastase, myeloperoxidase in patients with chronic or aggressive periodontitis. *Inflammation.* 2014; 37(5):1771-8.
- 55 Syndergaard B, Al-Sabbagh M, Kryscio RJ, Xi J, Ding X, Ebersole JL, *et al.* Salivary biomarkers associated with gingivitis and response to therapy. *J Periodontol.* 2014; 85(8):e295-303.
- 56 Greabu M, Totan A, Miricescu D, Radulescu R, Virlan J, Calenic B. Hydrogen Sulfide, Oxidative Stress and Periodontal Diseases: A Concise Review. *Antioxidants (Basel).* 2016; 5(1). pii: E3.
- 57 Fredriksson M, Gustafsson A, Asman B, Bergström K. Hyper-reactive peripheral neutrophils in adult periodontitis: generation of chemiluminescence and intracellular hydrogen peroxide after *in vitro* priming and FcyR stimulation. *J Clin Periodontol.* 1998; 25(5):394-8.
- 58 Alok Sharma, Swati Sharma. Reactive Oxygen Species and Antioxidants in Periodontics: A Review. *Int J Den Clin.* 2011; 3(2):44-7
- 59 Hao L, Sun H, Wang J, Wang T, Wang M, Zou Z. Mesenchymal stromal cells for cell therapy: besides supporting hematopoiesis. *Int J Hematol.* 2012; 95(1):34-46.



- 60 Shalaby SM, El-Shal AS, Abd-Allah SH, Selim AO, Selim SA, Gouda ZA, *et al.* Mesenchymal stromal cell injection protects against oxidative stress in Escherichia coli-induced acute lung injury in mice. *Cytherapy*. 2014; 16(6):764- 75.
- 61 Sun T, Gao GZ, Li RF, Li X, Li DW, Wu SS, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation ameliorates oxidative stress and restores intestinal mucosal permeability in chemically induced colitis in mice. *Am J Transl Res*. 2015; 7(5):891-901.
- 62 D'Aquino R, Graziano A, Sampaolesi M, Laino G, Pirozzi G, De Rosa A, Papaccio G. Human postnatal dental pulp cells co-differentiate into osteoblasts and endotheliocytes: a pivotal synergy leading to adult bone tissue formation. *Cell Death and Differentiation*. 2007; 14(6):1162-1171.
- 63 Giuliani A, Manescu A, Langer M, *et al.* Three years after transplants in human mandibles, histological and in-line holotomography revealed that stem cells regenerated a compact rather than a spongy bone: biological and clinical implications. *Stem Cells Transl Med*.2013; 2: 316-324.



XIV.ANEXOS

ANEXO XIV.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA**



EFFECTO ANTIOXIDANTE DEL TRATAMIENTO DE CÉLULAS TRONCALES MESENQUIMALES DE PULPA DENTAL EN ADULTOS MAYORES CON ENFERMEDAD PERIODONTAL. REPORTE DE TRES CASOS

Carta de consentimiento informado

Antecedentes

La pulpa contenida en los dientes de leche es rica en células troncales mesenquimales (coloquialmente llamadas células madre) las cuales son utilizadas para el tratamiento y regeneración de los tejidos que están alrededor de los dientes (periodontales)

Objetivo

Conocer el efecto de la aplicación de células troncales mesenquimales derivadas de pulpa dental en el tratamiento de enfermedad periodontal.

Condiciones para ingresar al estudio

- Edad 45 – 64 años, sin distinción del sexo.
- Enfermedad periodontal (defectos óseos verticales moderados)
- Clínicamente sanos o con enfermedades crónico-degenerativas controladas.
- Compromiso para dar seguimiento a 3, 6 y 12 meses después de la cirugía.
- Firmar o poner la huella digital en la carta de consentimiento informado.

Riesgos

La cirugía periodontal será realizada por personal calificado con material nuevo y desechable. Las células que se colocarán serán proporcionadas por el Banco de Cordón Umbilical donde previamente se les realizaron pruebas para confirmar que están libres de agentes infecciosos.

La colocación de las células podría o no funcionar de acuerdo a las condiciones de cada paciente y a su apego al tratamiento (cuidados postoperatorios, que acuda a sus citas, no fumar, etc.). Dependiendo de esto, en algunos casos, la intervención quirúrgica podría no afectar la historia natural de la enfermedad y que el tejido

periodontal del paciente no se regenere y, en consecuencia, llegue a perder la o las piezas dentarias.

Beneficios

La cirugía periodontal, las células y la tomografía **no tendrán ningún costo** y los resultados de la revisión odontológica serán comunicados al paciente para el control y vigilancia de su estado de salud.

Confidencialidad

Toda la información obtenida es **ESTRICTAMENTE CONFIDENCIAL**, por lo que sólo se le proporcionará al participante y a su odontólogo tratante.

Preguntas

Toda duda que tengan los participantes durante el tiempo que de la investigación, la podrán consultar con su odontólogo tratante y con los integrantes del proyecto.

Derecho a rehusar

La aceptación a participar en este estudio es enteramente **VOLUNTARIA**. Así mismo, puede decidir abandonar el estudio en el momento que usted lo considere conveniente.

CONSENTIMIENTO

DECLARO QUE HE LEÍDO O ME HAN LEÍDO EN PRESENCIA DE UN FAMILIAR RESPONSABLE EL CONTENIDO DEL PRESENTE DOCUMENTO, COMPRENDO LOS COMPROMISOS QUE ASUMO Y LOS ACEPTO EXPRESAMENTE. POR ELLO, MANIFESTO MI DESEO DE PARTICIPAR EN ESTA INVESTIGACIÓN CON TÍTULO: **“EFECTO DE CÉLULAS TRONCALES MESENQUIMALES DE PULPA, SOBRE LA REGENERACIÓN DEL PERIODONTO EN ADULTOS MAYORES CON ENFERMEDAD PERIODONTAL”** Y FIRMO VOLUNTARIAMENTE ESTE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Al firmar este consentimiento no renuncio a ninguno de mis derechos y he recibido una copia de este impreso.

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de un familiar (testigo):

Nombre y firma del investigador:

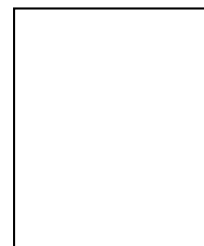
M. en C. Beatriz Hernández Monjaraz _____

Ciudad de México, a ____ de _____ del 2016.

En caso de no saber leer y escribir poner huella digital en el cuadro después de haberle leído el documento al participante en presencia del testigo.

Para cualquier duda o aclaración, puede contactar al responsable del proyecto:

Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez. Unidad de Investigación en Gerontología, FES Zaragoza, UNAM. Batalla 5 de mayo s/n, esq. Fuerte de Loreto. Col. Ejército de Oriente, 09230, México, D.F. Teléfono: 56230700, ext. 39182. E-mail: mendovic@servidor.unam.mx





EFFECTO ANTIOXIDANTE DEL TRATAMIENTO DE CÉLULAS TRONCALES
 MESENQUIMALES DE PULPA DENTAL EN ADULTOS MAYORES CON
 ENFERMEDAD PERIODONTAL. REPORTE DE TRES CASOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

El C. _____ por mi propio derecho, de manera libre, voluntaria e informada, manifiesto mi voluntad para que se realice una cirugía menor, y que sea utilizado para fines de investigación.

Para dichos efectos y bajo protesta de decir verdad manifiesto:

- I. Tener mi domicilio en: _____
- II. Que en este acto autorizo al (los) Cirujano (s) Dentista (s) _____ y _____, quienes intervendrán en el procedimiento.
- III. Que se me ha explicado detalladamente la naturaleza de los procedimientos odontológicos que se le practicarán.
- IV. Que se me ha explicado ampliamente los riesgos inherentes, así como las consecuencias que pueden originarse. Lo cual hemos comprendido y tenemos plena conciencia.
- V. Se me ha explicado que durante los procedimientos pueden presentarse imprevistos que varíen el tratamiento original, por consecuencia autorizo para que se le realicen todos aquellos que eventualmente se requieran.

Enterado del contenido y alcance del presente documento y estando conforme con el mismo, se firma en la Ciudad de México, a los ____ de _____ del 201__.

Nombre: _____

Firma: _____

Identificación: _____

DECLARACIÓN DEL ODONTÓLOGO He explicado al paciente la naturaleza del procedimiento con un lenguaje común, los beneficios esperados y los posibles riesgos o complicaciones que pudieran estar asociadas a este(os) procedimiento (s) El (la) _____ ha comprendido la explicación y ha consentido en su realización, en pleno uso de sus facultades.

Dr. Andrés Alcauter Zavala
Cirujano Dentista con especialidad en
periodoncia

M. en C. Beatriz Hernández Monjaraz
Cirujano Dentista