



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

IMPORTANCIA DE LAS PROSTAGLANDINAS E<sub>2</sub>  
EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**CIRUJANO DENTISTA**

P R E S E N T A:

CÉSAR JONATAN PAREDES GONZÁLEZ

TUTORA: Dra. GLORIA GUTIÉRREZ VENEGAS

MÉXICO, D.F.

2014



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.

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

---

## Agradecimientos

*Antes que nada agradezco a la UNAM, por haber permitido que llevara en ella mi desarrollo académico, por todos los momentos que viví dentro de sus muros, por todas las personas que ahí conocí.*

*A la Facultad de Odontología, por ser la mejor escuela en la que pude haber estado. Porque en ella se encuentran los mejores maestros que pude haber tenido.*

*A la Dra. Gloria, por permitirme ser parte del Seminario de Bioquímica, me lleno de felicidad trabajar con ella. Gracias por revisar este trabajo, porque sin duda esto no tendría pies ni cabeza si no fuera por ella.*

*A la Dra. Alba, porque desde que la conocí me dio su apoyo, me dirigió, me ayudo, por ser una gran doctora y persona.*

*A la Dra. Silvia, por compartir sus conocimientos, por recordarme lo que me apasiona y me llena de satisfacción.*

*Por último agradezco a la vida, por permitirme llegar a este momento, que jamás en mi vida imagine que llegaría, por todas estas personas que formaron parte de ella. Por todas las experiencias, retos, caídas, porque cada día que ha pasado me ha preparado para lo que sigue.*

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

---

## *Dedicatorias:*

*A mis padres Teresa y Ricardo, porque gracias a ellos soy la persona que soy, porque si no fuera por ellos me hubiera rendido hace mucho, por sus palabras que hicieron que me diera cuenta que todo lo que me proponga lo puedo lograr y la prueba de ello es este trabajo que les dedico con toda mi alma y corazón.*

*A mis tías, que siempre han creído en mí. Que ven en mí lo que yo no veo. Su apoyo me dio fuerzas para seguir.*

*A mis amigos Mariana, More, Maku, Pizi, Jonathan, Vic, porque si no fuera por ustedes hubiera esta tan solo, su compañía llena de felicidad mi trayecto por la facultad. Juntos vivimos tantas cosas, algunas buenas otras malas y que de ninguna manera cambiaría, los quise, los quiero y los querré siempre.*

*A mis amigos Anzy, Leslie, Jeza, Dany, Ame, a pesar del poco tiempo que estuvimos juntos los considero amigos muy importantes, con ustedes viví experiencias que nunca imagine que viviría, ampliaron mi mundo de una forma que no se imaginan, llenaron un espacio que no sabía que tenía.*

*A Tamara, Wera eres una de mis mejores amigas, sin ti nunca habría llegado hasta aquí, me has dado tu apoyo de tantas formas, me entiendes y me conoces como nadie. Te quiero y quiero ser tu amigo por siempre.*

*A Andy, mi vida y mi amor son tuyos, eres mi inspiración, mi modelo de persona, te admiro y te respeto. Nos conocemos desde hace mucho, mucho tiempo y hemos vivido de todo y a pesar de eso sigues siendo mi amiga.*

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

---

## Índice

1. Introducción.....	6
2. Justificación .....	7
3. Objetivos.....	7
4. Periodonto.....	9
4.1. Encía.....	9
4.1.1. Fluido gingival .....	10
4.2. Cemento .....	10
4.3. Hueso alveolar .....	11
4.4. Ligamento periodontal .....	12
5. Enfermedad Periodontal.....	12
5.1. Clasificación de las enfermedades periodontales.....	13
5.2.1. Microbiología de las enfermedades periodontales.....	18
5.2.1.1. La placa dental como biopelícula.....	19
5.2.1.2. Propiedades fisiológicas de la placa dental .....	20
5.2.1.3. Relación de los microorganismos de la placa con las enfermedades periodontales. ....	21
5.2.2. Cálculo dental .....	22
5.2.3. Factores genéticos .....	23
5.2.4. Tabaquismo .....	23
5.2.5. Alteraciones sistémicas .....	24
5.2.5.1. Diabetes .....	24
5.2.5.2. Embarazo .....	25
5.2.5.3. Estrés .....	26
6. Inmunología. Conceptos básicos .....	27
6.1. Células de inmunidad e inflamación.....	27
6.2. Sistema inmune innato.....	30
6.2.1. Receptores tipo Toll .....	30
6.3. Sistema inmune adaptativo.....	33
6.4. Sistema del complemento .....	35
6.5. Migración transendotelial .....	38

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

---

<b>7. Patogénesis de la enfermedad periodontal .....</b>	<b>40</b>
<b>8. Prostaglandinas.....</b>	<b>43</b>
<b>8.1. Biosíntesis .....</b>	<b>45</b>
<b>8.2. Mecanismo de acción .....</b>	<b>48</b>
<b>8.3. Funciones.....</b>	<b>48</b>
<b>8.4. Prostaglandinas E<sub>2</sub> y enfermedad periodontal .....</b>	<b>50</b>
<b>8.5. Prostaglandina E2 y resorción ósea.....</b>	<b>52</b>
<b>8.6. Inhibición de prostaglandinas como coadyuvante en el     tratamiento de la enfermedad periodontal .....</b>	<b>55</b>
<b>9. Conclusiones.....</b>	<b>57</b>
<b>10. Bibliografía .....</b>	<b>58</b>

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

---

## Índice de figuras

Figura 1 Estructuras del periodonto.....	9
Figura 2 Esquema que muestra los puntos anatómicos de referencia de la encía .....	10
Figura 3 Periodonto de inserción.....	11
Figura 4 Corte transversal que pasa a través de la apófisis alveolar de la mandíbula	11
Figura 5 Esquema de la localización del ligamento periodontal .....	12
Figura 6 Progresión de la enfermedad periodontal.....	13
Figura 7 Diagrama de asociación entre las especies subgingivales.....	18
Figura 8 Morfología de las colonias de microorganismos periodontales .....	19
Figura 9 Etapas de la formación de la biopelícula.....	20
Figura 10 Placa y calculo en la superficie dental.....	22
Figura 11 Imágenes correspondientes a una mujer fumadora de 30 años con periodontitis avanzada.....	23
Figura 12 Efectos de la diabetes mellitus sobre la respuesta del huésped .....	25
Figura 13 Gingivitis asociada con el embarazo.....	26
Figura 14 Células principales del sistema inmune.....	28
Figura 15 Expresión de receptores tipo Toll (TLR) en diferentes tipos celulares del periodonto.....	32
Figura 16 A. Estructura del receptor tipo Toll (TLR). B. Vías de transmisión de señales.....	33
Figura 17 Pasos iniciales de las vías de activación del complemento por las vías alternativa, clásica y de la lectina.....	35
Figura 18 Pasos finales de la activación del complemento y formación del CAM.....	36
Figura 19 Funciones del complemento.....	38
Figura 20 Esquema que muestra las etapas de la migración transendotelial.....	39
Figura 21 Interacción entre los patógenos periodontales y la respuesta del hospedador .....	40
Figura 22 Esquema de los procesos clave de la interacción huésped-bacteria en las enfermedades periodontales.....	42
Figura 23 Biosíntesis de eicosanoides .....	44
Figura 24 Esquema que muestra la tercera etapa de la síntesis de prostaglandinas..	47
Figura 25 Tinción inmunohistoquímica de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) y la ciclooxigenasa 2 (COX-2) en encía humana sana e inflamada.....	51
Figura 26 Mecanismo regulador de la expresión de ciclooxigenasa-2 (COX-2) y de la producción de prostaglandina E2 (PGE2) .....	52
Figura 27 Participación de las citocinas en la síntesis de RANKL.....	53
Figura 28 Activación de la osteoclastogénesis mediada por RANKL.....	54
Figura 29 Mecanismos involucrados en el riesgo gastrointestinal y cardiovascular que producen los inhibidores de COX. <sup>42</sup> .....	56

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

---

## 1. Introducción

La enfermedad periodontal es el resultado de la interacción de microorganismos específicos y la respuesta inmune del huésped. Aun cuando la biopelícula es el principal factor etiológico, la enfermedad periodontal solo se desarrollara cuando estas entren en contacto con los tejidos periodontales, desencadenando la respuesta inflamatoria, induciendo la destrucción tisular.

La enfermedad periodontal se caracteriza por un infiltrado inflamatorio, daño a las fibras del tejido conectivo, resorción ósea y perdida dental. Todos estos signos son consecuencia de la respuesta que tiene el huésped frente a la invasión bacteriana.

El crecimiento bacteriano y la respuesta del huésped son influenciadas por factores tanto locales como generales. Enfermedades sistémicas y su tratamiento, variaciones genéticas que alteren a las células de sistema inmune así como su función, el tabaquismo y alteraciones hormonales, son solo algunas de las razones por las cuales el sistema inmune, sus células o sus funciones, se pueden alterar haciendo más susceptible al huésped de padecer enfermedad periodontal.

El surco gingival, ese espacio que rodea al diente es donde se inicia la enfermedad periodontal, pues es donde se almacenan los patógenos periodontales. En este sitio se encuentra la primera línea de defensa del huésped, el fluido crevicular gingival que remueve mecánicamente las bacterias y sus componentes, además contiene lisozimas, inmunoglobulinas y neutrófilos. El fluido crevicular gingival se origina a partir del líquido intersticial y es una extravasación plasmática.

Como parte de la respuesta inmune se van a producir diferentes tipos de mediadores bioquímicos, los cuales están encargados de continuar con la respuesta inmune hasta que se elimine al causante de la infección.

De entre todos los mediadores químicos de la inflamación podemos encontrar a las prostaglandinas. Las prostaglandinas son moléculas derivadas de los fosfolípidos de la membrana celular y van a desempeñar un papel importante no solo en la respuesta inflamatoria sino también en la resorción ósea.

De este modo la inhibición de estas moléculas es una opción que hay que considerar como tratamiento para la enfermedad periodontal.



# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

---

## 2. Justificación

La enfermedad periodontal, si bien se ha demostrado que se inicia con la invasión de microorganismos específicos a los tejidos periodontales, estos por sí mismos no son los responsables directos de la degradación de los tejidos. Es la respuesta del huésped, es decir, los mediadores químicos de la inflamación los que producen la degeneración de los tejidos periodontales.

Es por esta razón que se realizó este trabajo de revisión bibliográfica, ya que de entre los diferentes mediadores de la inflamación las prostaglandinas (en específico PGE<sub>2</sub>) tienen un papel importante en la degeneración de los tejidos. Con esto en mente se presenta este trabajo donde se expone el funcionamiento de las prostaglandinas y su importancia para el desarrollo de la enfermedad periodontal y su tratamiento.

## 3. Objetivos

### Objetivo general

Determinar la importancia de las prostaglandinas en la enfermedad periodontal.

### Objetivos específicos

Determinar:

- El papel de las prostaglandinas en la inflamación periodontal
- La acción de las prostaglandinas en la reabsorción ósea

Describir como la inhibición de la prostaglandinas es una buena opción como tratamiento coadyuvante de la enfermedad periodontal

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

## Abreviaturas

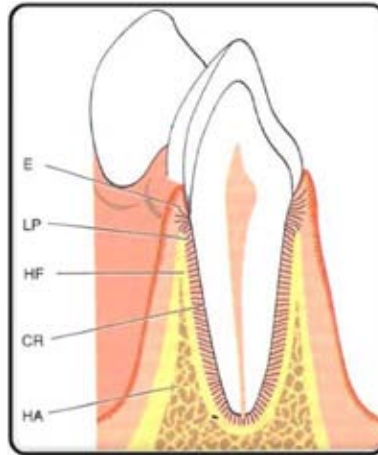
<b><i>A. actinomycetemcomitans</i></b>	<b><i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i></b>
<b>AA</b>	Ácido araquidónico
<b>AGEs</b>	Productos finales de glicación avanzada
<b>AINEs</b>	Antiinflamatorios no esteroideos
<b>APC</b>	Células presentadoras de antígenos
<b>BCR</b>	Receptor de antígenos de células B
<b>BCR</b>	Receptor de antígeno de células B
<b>CAM</b>	Complejo de ataque a la membrana
<b>CD31</b>	Molécula 1 de adhesión a plaquetas y células endoteliales
<b>Células NK</b>	Células asesinas naturales
<b>COX</b>	Ciclooxigenasa
<b>ELAM-1</b>	Molécula de adhesión leucocito-endotelial 1
<b>FLA<sub>2</sub></b>	Fosfolipasa A2
<b>ICAM</b>	Molécula de adhesión intercelular 2
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interferón $\gamma$
<b>IgA</b>	Inmunoglobulina A
<b>IgG2</b>	Inmunoglobulina G2
<b>IgM</b>	Inmunoglobulina M
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Interleucina 1 $\beta$
<b>IL-8</b>	Interleucina 8
<b>KAR</b>	Receptor activador de la lisis
<b>KIR</b>	Receptor inhibitorio de la lisis
<b>LFA-1</b>	Antígeno 1 relacionado con la función de leucocito
<b>LOX</b>	Lipoxigenasa
<b>LP</b>	Ligamento periodontal
<b>LPS</b>	Lipopolisacárido
<b>MHC</b>	Moléculas de histocompatibilidad
<b>MMP</b>	Metaloproteinasas de matriz
<b>OPG</b>	Osteoprotegerina
<b>PAMPS</b>	Patrones moléculas asociados a patógenos
<b>PG</b>	Prostaglandina
<b>PRR</b>	Receptores para el reconocimiento de patrones
<b>RANK</b>	Receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$
<b>RANKL</b>	Ligando del receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$
<b>TCR</b>	Receptor de antígenos de células T
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Factor de crecimiento transformante $\beta$
<b>TLR</b>	Receptores tipo Toll
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Factor de necrosis tumoral $\alpha$
<b>TX</b>	Tromboxano

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

---

## 4. Periodonto

El periodonto (peri=alrededor, odontos=diente) está conformado por los tejidos de soporte y protección del diente: la encía, el ligamento periodontal, el cemento radicular y el hueso alveolar (figura 1). Cuya función principal consiste en mantener al diente unido al tejido óseo y conservar de manera óptima la mucosa masticatoria de la cavidad bucal.<sup>1,2</sup>



**Figura 1 Estructuras del periodonto. Encía (E), ligamento periodontal (LP), hueso fascicular (HF), cemento radicular (CR) y hueso alveolar (HA)<sup>1</sup>**

### 4.1. Encía

La encía es parte de la mucosa masticatoria y se encarga de cubrir al hueso alveolar y a la raíz del diente hasta la unión amelo-cementaria. Se va a dividir de anatómicamente en tres áreas: marginal, insertada e interdental (figura 2).<sup>1,2</sup>

La encía marginal se encuentra en el borde de la encía que rodea los dientes a manera de collar. Normalmente, está delimitada por el surco marginal que la separa de la encía insertada. Suele tener 1 mm de ancho, formando la pared de tejido blando del surco gingival.<sup>3</sup>

El surco gingival, crevicular o sulcular es un surco poco profundo que a manera de anillo o collar rodea el cuello dentario, tiene forma de V y determina el límite cervical de la corona clínica de los dientes. Su profundidad es de uno a dos milímetros como máximo. Posee las condiciones adecuadas para el desarrollo de múltiples microorganismos.<sup>4</sup>

La encía insertada es la continuación de la encía marginal. Se caracteriza por ser de consistencia firme, resistente y por estar unida fijamente al periostio del hueso alveolar.

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

La encía interdental ocupa el espacio interproximal debajo del área de contacto del diente, tiene forma piramidal o forma de “col”.<sup>2</sup>

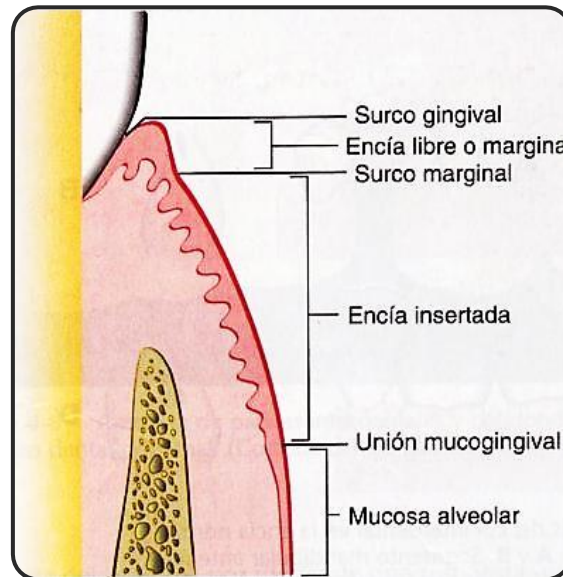


Figura 2 Esquema que muestra los puntos anatómicos de referencia de la encía<sup>2</sup>

## 4.1.1. Fluido gingival

El líquido gingival, que no es otra cosa más que sangre filtrada por el epitelio, contiene distintos factores bioquímicos, los cuales nos dan la posibilidad de utilizarlo como marcador biológico para diagnóstica o pronosticar el estado en el que se encuentra el periodonto en la salud y en la enfermedad. Entre estos factores se encuentran: enzimas intracelulares, proteínas, inmunoglobulinas y citoquinas. De igual manera durante la enfermedad se pueden encontrar: fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa, prostaglandinas, inmunoglobulinas, interleucinas, elastasa.<sup>2, 4,5</sup>

## 4.2. Cemento

Es un tejido mesenquimatoso calcificado que recubre las superficies radiculares. Una de sus características es que no presenta vasos sanguíneos ni linfáticos, así como también, carece de inervación. Similar a otros tejidos mineralizados, va a presentar fibras colágenas incluidas en su matriz orgánica. Las fuentes principales de colágeno en el cemento son (1) fibras de Sharpey (extrínsecas), que son las fibras principales del ligamento periodontal que están insertadas y están formadas por fibroblastos, y (2) fibras que pertenecen a la matriz del cemento (intrínsecas) y son producidas por los cementoblastos (figura 3).<sup>1,2</sup>

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

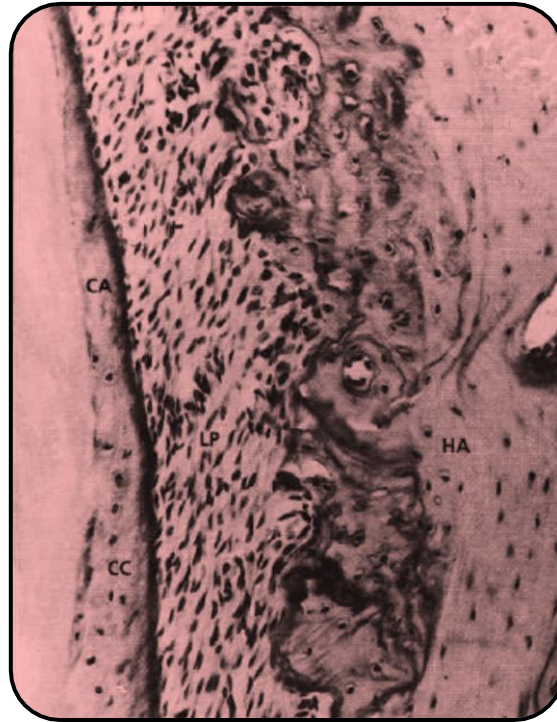


Figura 3 Periodonto de inserción. Se observa cemento acelular (AC), cemento celular (CC), ligamento periodontal (LP) y hueso alveolar (HA).<sup>37</sup>

## 4.3. Hueso alveolar

Es una lámina delgada de hueso que forma parte de los maxilares para dar forma y sostén a los alveolos dentarios. Su formación se inicia con la erupción de los dientes con el objetivo de proporcionar un sitio de inserción ósea al ligamento periodontal en formación; tiende a desaparecer gradualmente una vez que se pierde el diente al que aloja. Su morfología va estar determinada por el tamaño, forma, ubicación y función de los dientes (figura 4).<sup>2</sup>



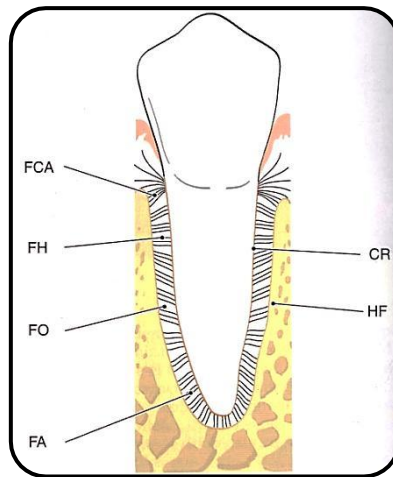
Figura 4 Corte transversal que pasa a través de la apófisis alveolar de la mandíbula. El hueso que reviste la pared de los alveolos se continua con el hueso compacto o cortical en las caras lingual (L) y vestibular (B) de la apófisis alveolar (flechas).<sup>1</sup>

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

## 4.4. Ligamento periodontal

Es un tejido blando, celular, altamente vascularizado, que rodea a las raíces de los dientes (figura 5). Se encarga de unir al cemento radicular con la pared del alveolo.

El espacio que ocupa es más angosto conforme se acerca al centro de la raíz, su espesor es de 0.25 mm aproximadamente (con un rango de 0.2-0.4 mm). Su función principal consiste en distribuir y absorber hacia el hueso alveolar las fuerzas generadas durante la masticación y otros contactos dentarios.<sup>1</sup>



**Figura 5** Esquema de la localización del ligamento periodontal situado entre el hueso fascicular (HF) y el cemento radicular (CR). Fibras crestalveolares (FCA), fibras horizontales (FH), fibras oblicuas (FO) y fibras apicales (FA).<sup>1</sup>

## 5. Enfermedad Periodontal

El término “enfermedad periodontal” se refiere al conjunto de procesos patológicos que afectan a los tejidos periodontales, que van desde la gingivitis (inflamación de la encías) hasta la periodontitis (Figura 6) (que implica la pérdida de los tejidos de soporte). Es un problema de salud pública, que va a afectar a casi toda la población, sobre todo entre los 30 a 40 años.<sup>6,7</sup>

El desarrollo de la enfermedad periodontal se debe a, por un lado, a los factores predisponentes del huésped y a su respuesta a la microbiota, en especial a bacterias Gram- y por otro lado, a los factores microbianos que influyen en la patogenicidad de las bacterias.

Clínicamente se pueden observar los siguientes signos de enfermedad periodontal: inflamación gingival, sangrado, bolsa periodontal, pérdida de

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

la inserción clínica y de hueso alveolar. Así mismo, se puede encontrar recesión gingival, compromiso de la bifurcación e incremento de la movilidad.<sup>8</sup>

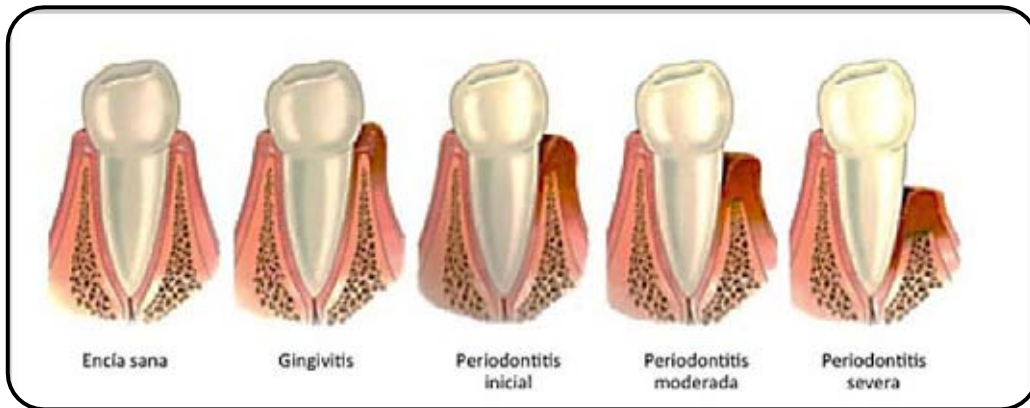


Figura 6 Progresión de la enfermedad periodontal.<sup>46</sup>

## 5.1. Clasificación de las enfermedades periodontales

Durante muchos años se clasificó a la enfermedad periodontal en gingivitis y periodontitis basándose en la parte del periodonto que se veía afectada. Sin embargo, resulta útil para obtener un diagnóstico, pronóstico y tratamiento adecuados el clasificar a las enfermedades periodontales. La Asociación Americana de Periodoncia ha utilizado diferentes clasificaciones de las enfermedades periodontales las cuales se han ido modificando a medida que se conoce la etiología y patología de las enfermedades periodontales.<sup>2</sup>

La última actualización de las enfermedades periodontales se realizó en 1999, donde se presentaron y analizaron las enfermedades y lesiones que afectan al periodonto con el fin de estudiar científicamente su etiología, patogénesis y tratamiento (cuadro 1).<sup>9</sup>

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

## Cuadro 1 Clasificación de condiciones y enfermedades periodontales<sup>9</sup>

### I. Enfermedades gingivales

#### A. Enfermedad gingival inducidas por placa

##### 1. Gingivitis asociada solo con placa dental

- a. Sin factores locales contribuyentes
- b. Con factores locales contribuyentes (ver VIII A)

##### 2. Enfermedad gingival modificada por factores sistémicos

- a. Relacionada con el sistema endocrino
  - 1) Gingivitis relacionada con la pubertad
  - 2) Gingivitis relacionada con el ciclo menstrual
  - 3) Asociada al embarazo
    - a) Gingivitis
    - b) Granuloma piógeno
  - 4) Gingivitis relacionada con la diabetes mellitus
- b. Relacionada con discrasias sanguíneas
  - 1) Gingivitis relacionada con la leucemia
  - 2) Otras

##### 3. Enfermedad gingival modificada por medicamentos

- a. Enfermedad gingival influenciada por medicamentos
  - 1) Agrandamiento gingival influenciado por medicamentos
  - 2) Gingivitis influenciada por medicamentos
    - a) Gingivitis asociada a anticonceptivos orales
    - b) Otras

##### 4. Enfermedad gingival modificada por malnutrición

- a. Gingivitis por deficiencia de ácido ascórbico
- b. Otras

#### B. Lesiones gingivales no inducidas por placa

##### 1. Enfermedad gingival de origen bacteriano específico

- a. Lesiones asociadas a *Neisseria gonorrhoea*
- b. Lesiones asociadas a *Treponema pallidum*
- c. Lesiones asociadas a especies de *Streptococcus*
- d. Otras

##### 2. Enfermedad gingival de origen viral

- a. Infecciones por virus del Herpes
  - 1) Gingivoestomatitis herpética primaria
  - 2) Herpes oral recurrente
  - 3) Varicela zoster
- b. Otras



# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

## Cuadro 1 (continuación)

- 3. Enfermedad gingival de origen fúngico**
    - a. Infecciones por especies de *Candida*
      - 1) Candidiasis gingival generalizada
    - b. Eritema gingival lineal
    - c. Histoplasmosis
    - d. Otras
  - 4. Lesiones gingivales de origen genético**
    - a. Fibromatosis gingival hereditaria
    - b. Otras
  - 5. Manifestaciones gingivales de enfermedades sistémicas**
    - a. Lesiones mucocutáneas
      - 1) Liquen plano
      - 2) Penfigoide
      - 3) Pénfigo vulgar
      - 4) Eritema multiforme
      - 5) Lupus eritematoso
      - 6) Inducidas por fármacos
      - 7) Otras
    - b. Reacciones alérgicas
      - 1) Materiales de restauración dental
        - a) Mercurio
        - b) Níquel
        - c) Acrílico
        - d) Otros
  - 6. Lesiones traumáticas (artificiales, iatrogénicas o accidentales)**
    - a. Lesiones químicas
    - b. Lesiones físicas
    - c. Lesiones térmicas
  - 7. Reacciones a cuerpos extraños**
  - 8. No especificadas de otro modo**
- II. Periodontitis crónica**
- A. Localizada
  - B. Generalizada
- III. Periodontitis agresiva**
- A. Localizada
  - B. Generalizada
- IV. Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas**
- A. Relacionada con desordenes hemorrágicos**
1. Neutropenia adquirida
  2. Leucemia
  3. Otras

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

## **B. Relacionada con desordenes genéticos**

1. Neutropenia familiar y cíclica
2. Síndrome de Down
3. Síndrome de deficiencia en la adhesión leucocitaria
4. Síndrome de Papillon-Lefèvre
5. Síndrome de Chedyak-Higashi
6. Síndrome de histiocitosis
7. Enfermedad por almacenamiento de glucógeno
8. Agranulocitosis genética infantil
9. Síndrome de Cohen
10. Síndrome de Ehlers-Danlos
11. Hipofosfatasa
12. Otros

## **C. No especificada de otro modo**

## **V. Enfermedad periodontal necrosante**

- A. Gingivitis ulcero necrosante (GUN)
- B. Periodontitis ulcero necrosante (PUN)

## **VI. Abscesos del periodonto**

- A. Abscesogingival
- B. Absceso periodontal
- C. Absceso pericoronar

## **VII. Periodontitis relacionada a lesiones endodóncicas**

- A. Lesiones combinadas periodontal-endodóncica

## **VIII. Malformaciones y lesiones congénitas o adquiridas**

### **A. Factores localizados y relacionados con dientes que predisponen a enfermedades gingivales inducidas por placa o periodontitis**

1. Factores anatómicos del diente
2. Restauraciones dentales
3. Fracturas radiculares
4. Reabsorción radicular

### **B. Malformaciones mucogingivales y lesiones alrededor de los dientes**

#### **1. Recesión de tejidos blandos/gingivales**

- a. Superficies linguales o vestibulares
- b. Interproximal (papilar)

#### **2. Falta de encía queratinizada**

#### **3. Disminución de la profundidad vestibular**

#### **4. Posición del frenillo**

#### **5. Exceso gingival**

- a. Pseudobolsa
- b. Margen gingival inconsistente
- c. Visualización excesiva gingival
- d. Crecimiento gingival

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

---

## **6. Color anormal**

### **C. Deformidades mucogingivales y lesiones en los rebordes desdentados**

1. Deficiencia vertical y/o horizontal del reborde
2. Falta de encía/tejido queratinizado
3. Agrandamiento del tejido blando/gingival
4. Posición anormal del frenillo o músculos
5. Disminución de la profundidad vestibular
6. Color anormal

### **D. Trauma oclusal**

1. Trauma oclusal primario
2. Trauma oclusal secundario

## **5.2. Etiología de la enfermedad periodontal**

La enfermedad periodontales una entidad multifactorial causada principalmente por un desequilibrio en las interacciones entre el huésped y los microorganismos de la cavidad oral. La infección periodontal se inicia con la invasión de patógenos bucales específicos que colonizan las biopelículas de placa dental. De igual manera la susceptibilidad del individuo de presentar enfermedad periodontal estará determinada por factores locales y sistémicos.<sup>1,2</sup> Si bien la enfermedad periodontal se inicia por la presencia de microorganismos sub-gingivales (figura 7), la degradación del tejido conectivo se va a producir por los mediadores que el huésped genera como respuesta a la infección.

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal



Figura 7 Diagrama de asociación entre las especies subgingivales (adaptado de Socransky y col. 1998).<sup>1</sup>

Durante la enfermedad periodontal se van a presentar niveles elevados de enzimas de destrucción de tejido, estimuladas por los patógenos periodontales en la encía inflamada y en líquidos bucales, como el crevicular y la saliva.

Los genes del huésped van a ser importantes para determinar el riesgo que tiene el paciente de sufrir una degradación del tejido periodontal.

Conocer los factores genéticos específicos de riesgo o de los biomarcadores inflamatorios permite a los clínicos prevenir y dar el tratamiento a los individuos más susceptibles de padecer la enfermedad.

Además, la presencia de infecciones periodontales en determinadas enfermedades sistémicas nos indica que la enfermedad periodontal es una enfermedad con varias etiologías.<sup>2</sup>

## 1.1.1. Microbiología de las enfermedades periodontales

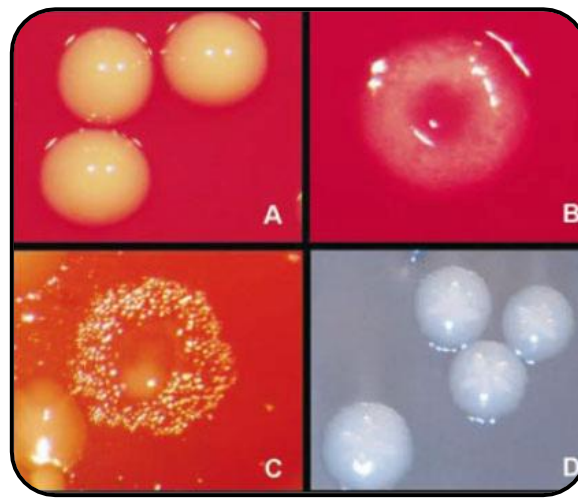
Al ser una enfermedad infecciosa la enfermedad periodontal presenta una interacción compleja entre los microorganismos orales, organizados en una biopelícula, y la respuesta inmune del huésped. Identificar a los patógenos microbianos asociados con la etiología de la periodontitis es tan solo el primer paso para dar un tratamiento eficaz.<sup>10</sup>

Actualmente se han descrito más de 700 especies, como habitantes del área subgingival o la bolsa periodontal, entre los que encontramos

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

principalmente son: microorganismos de formas bacilares o coco-bacilares Gram -, proteolíticos y anaerobios obligados o aerotolerantes.

De la microbiota bucal, solo unas pocas se han asociado con los tipos de enfermedad periodontal. Podemos nombrar *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythus*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Porphyromona gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Peptoestreptococcus micros*, especies de *Selenomonas* y *Espiroquetas*.<sup>10, 11, 12</sup>



**Figura 8** Morfología de las colonias de microorganismos periodontales observados con microscopio estereoscópico a 4.5 aumentos (fotografías tomadas en el Laboratorio de Microbiología Oral, Instituto UIBO, Universidad El Bosque). A) *P. gingivalis*, B) *T. forsythia*, C) *E. corrodens* y D) *A. actinomycetemcomitans*.<sup>45</sup>

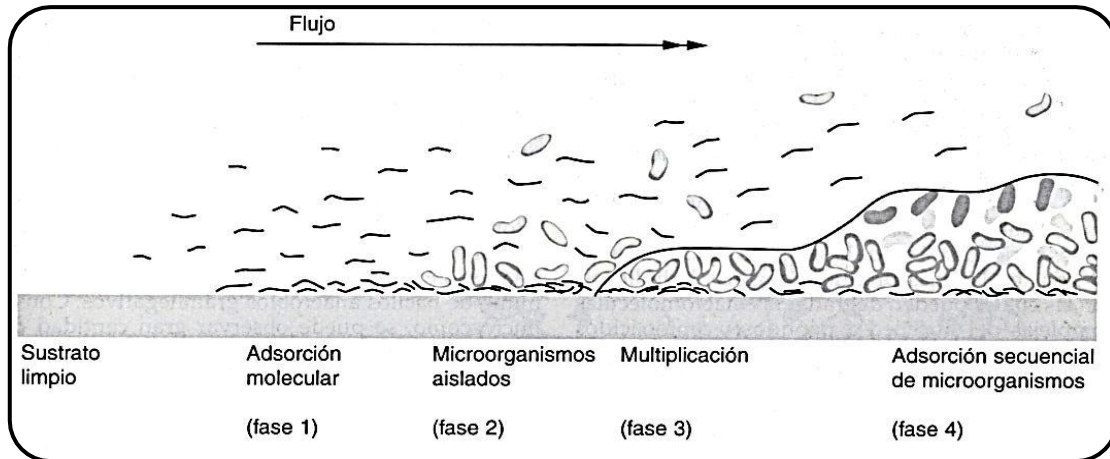
## 5.2.1.1. La placa dental como biopelícula

Los microorganismos por si solos no son capaces de generar daños importantes en un organismo porque son susceptibles a los factores adversos del medio en que se encuentran. Sin embargo, estos seres microscópicos han evolucionado de tal forma que logran organizarse y convivir con especies diferentes, aprovechando los productos que se ofrecen dentro de su comunidad ecológica denominada biopelícula. El término biopelícula (biofilm) hace referencia a una serie de microorganismos que se encuentran agregados en un exopolímero compuesto de glucocálix (75%) y que se organizan en forma de colonias adheridas a diferentes superficies, ya sean blandas, animadas e inanimadas.<sup>13</sup>

La placa dental tiene cuatro fases: fase 1, en esta se forma una biopelícula sobre la superficie limpia del diente. Fase 2, se observa la adhesión

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

de determinados tipos de bacterias a la biopelícula previamente formada. Fase 3, se produce multiplicación bacteriana. Fase 4, se produce la coagregación de nuevas especies bacterianas (figura 9).<sup>14</sup> Con el crecimiento de la biopelícula aumenta la liberación de productos microbianos como el lipopolisacárido, factor de virulencia responsable de desencadenar una respuesta inflamatoria e inmune de tipo local que puede llegar a ser sistémica.<sup>13</sup>



**Figura 9** Etapas de la formación de la biopelícula.<sup>1</sup>

La biopelícula de la placa dental tiene una estructura heterogénea, con evidencia de canales abiertos llenos de líquido que corren a través de la masa de placa.<sup>2</sup>

La biopelícula está compuesta por bacterias, que representan un 15-20% del volumen, y una matriz o glucocálix que representaría el 75-80%. Esta matriz está compuesta por una mezcla de exopolisacáridos, proteínas, sales minerales, y material celular.<sup>14</sup>

## 5.2.1.2. Propiedades fisiológicas de la placa dental

Heterogeneidad fisiológica. Dentro de la biopelícula se observan una gran variedad de micronichos. Se pueden encontrar, asimismo, ambientes muy diferentes en cuanto al contenido de nutrientes del medio, tensión de O<sub>2</sub>, tensión de CO<sub>2</sub>, pH, etc. Por lo tanto pueden encontrarse especies bacterianas con distintas necesidades fisiológicas (anaerobias, aerobias, microaerobias) separadas solo por unas micras.

Señales en la biopelícula. Dentro de la biopelícula, las bacterias tienen la capacidad de comunicarse entre ellas, por medio de señales químicas o intercambio de material genético. Esta capacidad tiene influencia en

## Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

---

la resistencia bacteriana frente a los antimicrobianos, en la producción de factores de virulencia y en la estructura de la biopelícula.

Capacidad adaptativa. Las biopelículas tienen la capacidad de mantener un equilibrio entre el crecimiento en condiciones favorables y el mantenimiento de su estructura. En condiciones desfavorables es capaz de involucionar a estadios anteriores para volver a desarrollarse cuando las condiciones mejoren.<sup>14</sup>

### **5.2.1.3. Relación de los microorganismos de la placa con las enfermedades periodontales.**

La etiología de la periodontitis considera tres grupos de factores que determinan si se presentará en un sujeto: 1) un huésped susceptible, 2) la presencia de patógenos y 3) ausencia o proporción pequeña de bacterias benéficas. La manifestación clínica de la enfermedad periodontal es el resultado de la interacción de estos tres factores.

La susceptibilidad de un huésped es heredada parcialmente, pero es influenciada por factores ambientales y del comportamiento, como tabaquismo, el estrés y la diabetes. Se han identificado variaciones genéticas que modulan la respuesta del individuo ante la invasión bacteriana.

Aun en la salud se pueden encontrar patógenos periodontales, sin embargo, la sola presencia de los mismos no es suficiente para iniciar o provocar la inflamación periodontal. Una elevación en la proporción o la cantidad relativa de estos patógenos es más crucial para desarrollar la enfermedad.

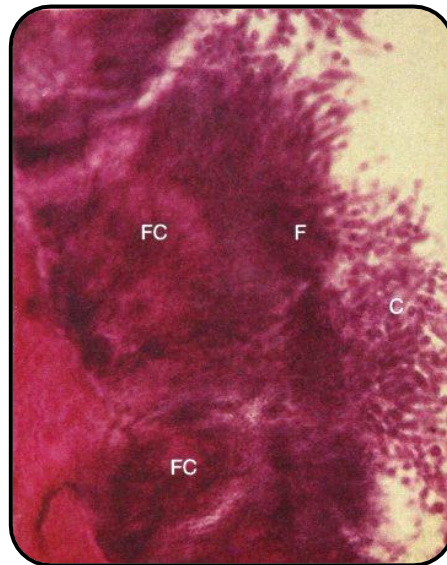
La ausencia de bacterias “benéficas” afectan al progreso de la enfermedad de diferentes maneras: 1) ocuparían un nicho que de otra manera será ocupado por patógenos, 2) limitando la superficie de adherencia, 3) afectando el crecimiento de otro patógeno, 4) afectando la formación de factores de virulencia o 5) destruyendo los factores de virulencia producidos por otros patógenos.<sup>2</sup>

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

---

## 5.2.2. Cálculo dental

El cálculo consiste en placa bacteriana mineralizada por el depósito de sales de calcio y fósforo con el acumulo de hidroxapatita, sílice y whitlockita. De igual forma, se encuentran dentro de sus componentes una matriz orgánica, tales como proteínas salivales, varias especies de microorganismos (figura 10).



**Figura 10** Placa y cálculo en la superficie dental. Obsérvense las áreas esféricas de calcificación focal (FC) y la alineación perpendicular de los microorganismos filamentosos (F) a lo largo de la superficie interna de la placa y cocos (C) en la superficie exterior.<sup>2</sup>

La presencia de cálculo está asociada a la presencia de enfermedad periodontal, pero al estar siempre cubierto por una capa de placa no mineralizada, es difícil determinar si es el cálculo como tal, el que perjudica al tejido periodontal. Sin duda el cálculo ejerce un efecto perjudicial sobre los tejidos periodontales, si bien no de manera directa, si lo hace al ser un medio de retención para la placa.<sup>15</sup>

Al parecer el cálculo dental es la consecuencia de la formación de bolsas periodontales y no la causa. La placa dental inicia la inflamación de los tejidos periodontales, lo cual ocasiona la formación de bolsas donde se acumula más placa dental. Al aumentar el líquido crevicular como resultado de la inflamación, este proporciona los minerales necesarios para convertir la placa en cálculo subgingival. Aun así, el cálculo es un factor etiológico importante ya que mantiene la placa dental en contacto cercano con los tejidos gingivales.<sup>2, 15</sup>



# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

## 5.2.3. Factores genéticos

La enfermedad periodontal es considerada en la actualidad como una entidad multifactorial, que resulta de la interacción de una bacteria periodontopatógena y la respuesta inmune del huésped, sin embargo, para que la enfermedad progrese depende de diferentes factores. Las investigaciones hechas en gemelos, familias y poblaciones corroboran el papel de los factores genéticos en la aparición de la enfermedad periodontal.<sup>16,17,18</sup>

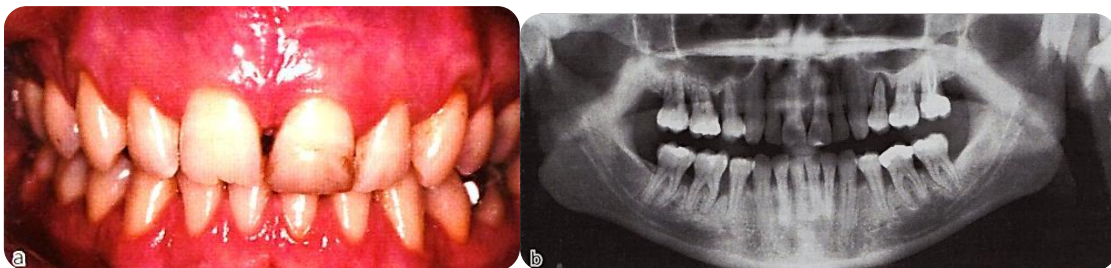
La evidencia clínica ha demostrado que no todos los individuos tienen la misma respuesta a cantidades similares de acumulación de placa. Esta diferencia se debe al perfil genético de cada individuo.

Es bien sabido que hay un gran número de mediadores inflamatorios del huésped en su respuesta frente a un microorganismo. Los polimorfismos genéticos que se presentan en la mayoría de estos mediadores se han relacionado con la manifestación de enfermedad periodontal.<sup>17, 18</sup>

## 5.2.4. Tabaquismo

El tabaquismo tiene una gran influencia en la enfermedad periodontal, tanto en su desarrollo como en su severidad, ya que los productos de su consumo causan vasoconstricción gingival disminuyendo la circulación, y por lo tanto, disminuyen la capacidad de reparación de los tejidos y afectan la respuesta inmune. Se ha demostrado que las personas fumadoras son más propensas a desarrollar enfermedad periodontal más severa y a la pérdida de dientes.<sup>19,20,21</sup>

El tabaco va actuar directamente sobre los tejidos periodontales y clínicamente podremos observar un aumento en la placa bacteriana, pérdida del hueso alveolar, formación de bolsas periodontales y pérdida de los órganos dentarios (figura 11).<sup>20, 21</sup>



**Figura 11** Imágenes correspondientes a una mujer fumadora de 30 años con periodontitis avanzada. a) Aspecto clínico. b) Pérdida ósea generalizada avanzada en la radiografía de la paciente.<sup>1</sup>

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

---

De igual forma, el tabaco va actuar sobre la respuesta inmune del fumador. El tabaco reduce la respuesta de los neutrófilos a la quimiotaxis y a la fagocitosis, reduce los niveles de IgG2 permitiendo la proliferación de *A. actinomycetemcomitans*. A nivel de monocitos aumenta la producción de prostaglandina E<sub>2</sub>, lo cual favorece la destrucción ósea.

En los fibroblastos causa daño a la matriz extracelular, dando como resultado desde la muerte celular hasta inhibir la producción de fibronectina y colágeno tipo II, lo cual aumenta la gravedad de la enfermedad periodontal. También afecta la capacidad de adhesión y crecimiento del ligamento periodontal.<sup>19, 21</sup>

## **5.2.5. Alteraciones sistémicas**

### **5.2.5.1. Diabetes**

La diabetes es la enfermedad endocrina con mayor prevalencia en la población. Es una enfermedad metabólica, crónico degenerativa, que se caracteriza por la elevación de los niveles de glucosa en la sangre debido a una deficiencia en la secreción o función de la insulina.<sup>22,23</sup>

Como se mencionó anteriormente las condiciones sistémicas afectan al mecanismo de defensa del individuo, volviendo más vulnerable a los microorganismos al periodonto.<sup>24</sup>

Debido a la hiperglicemia que se presenta en la diabetes la función de las células inmunes, neutrófilos, macrófagos se va a alterar, esto debido a que la glucosa circulante en la sangre se une a proteínas y lípidos dando lugar a la formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs), que son altamente afines a las células inmunes.<sup>22,24,25</sup>

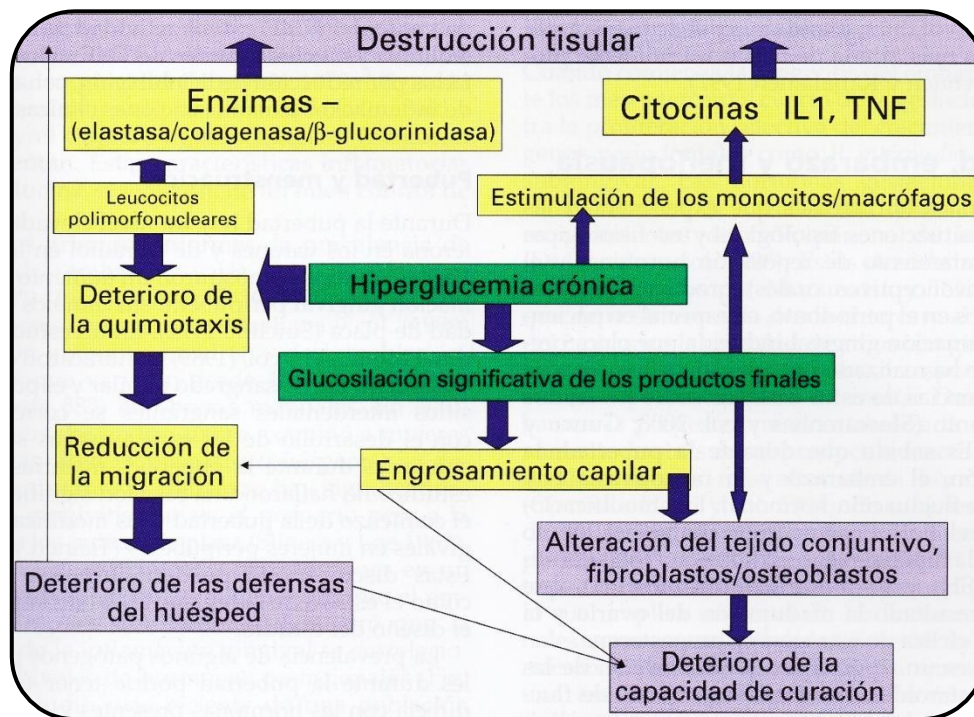
La unión de AGEs a las células inmunes disminuye la adherencia de los neutrófilos, la quimiotaxis y la fagocitosis, por lo cual el crecimiento bacteriano no se encuentra controlado, favoreciendo el avance de la infección periodontal (figura 12).<sup>22</sup>

Los macrófagos que tienen receptores de alta afinidad a los AGEs aumenta la secreción de interleucinas (1,2, 6 y 12), factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ) y prostaglandinas.<sup>24, 25</sup>

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

Se ha demostrado que los AGEs se acumulan en el tejido gingival dando como consecuencia la ruptura de las fibras de colágeno, exacerbando la destrucción del tejido conectivo y reabsorción ósea.<sup>22, 25</sup>

La secreción de los mediadores químicos de la inflamación no solo tendrán consecuencias a nivel periodontal sino que también aumentan la tolerancia a la insulina, provocando el aumento de la hiperglicemia y por lo tanto la formación de AGEs.<sup>22,24</sup>



**Figura 12 Efectos de la diabetes mellitus sobre la respuesta del huésped.** En el esquema se muestra como la hiperglucemia y la formación de productos de glicación avanzada (AGEs) afectan la respuesta del huésped.<sup>1</sup>

## 5.2.5.2. Embarazo

Las hormonas sexuales femeninas no pueden producir cambios gingivales por sí mismas, sin embargo pueden alterar la respuesta de los tejidos a la placa bacteriana contribuyendo indirectamente a la enfermedad periodontal.

Durante el embarazo la secreción de hormonas se vuelve cíclica de tal forma que las concentraciones plasmáticas de estrógenos y progesterona aumentan 10 veces. En este periodo los tejidos periodontales son más vulnerables a estas variaciones fisiológicas, lo que se observa clínicamente como cambios en la textura y el tamaño de la encía, provocadas por alteraciones vasculares y cambios inflamatorios (figura 13).<sup>26-28</sup>

## Importancia de las Prostaglandinas E<sub>2</sub> en la enfermedad periodontal

---



**Figura 13** Gingivitis asociada con el embarazo. Paciente en el último trimestre del embarazo con tejido gingival inflamado y edematoso.<sup>1</sup>

El tejido gingival tiene receptores para estrógenos y progesterona localizados en el epitelio gingival, fibroblastos y en las células endoteliales, por lo que su aumento en el plasma determina un aumento en su acumulación en los tejidos gingivales. Gracias a estos receptores se producen diversos cambios en los tejidos gingivales, pues estas hormonas afectan la vascularización gingival, el sistema inmune local y células específicas del periodonto.<sup>27-29</sup>

En respuesta al aumento de estrógenos y progesterona y a los cambios tisulares se produce un aumento en la concentración de prostaglandina E<sub>2</sub>, debido a que se aumenta la permeabilidad del surco gingival provocando un aumento del líquido crevicular.<sup>26-29</sup>

Se ha demostrado que la progesterona reduce la tasa de flujo corpuscular conduciendo a una acumulación de células inflamatorias, de igual manera estimula la producción de prostaglandinas E<sub>2</sub> y acumulación de leucocitos polimorfonucleares en el surco gingival.<sup>28,29</sup>

De igual manera durante el embarazo hay un aumento en los niveles de P. intermedia ya que esta utiliza a los estrógenos y progesterona como sustitutos de la vitamina K convirtiéndose en un factor de crecimiento para este microorganismo.<sup>28</sup>

### **5.2.5.3. Estrés**

El estrés oxidativo es una condición en la cual se producen radicales libres de manera excesiva, de tal manera que las defensas antioxidantes del cuerpo no pueden regularlos.

Se ha comprobado que en las fases avanzadas de la enfermedad periodontal existe daño oxidativo ya que se encuentran aumentadas el número de sustancias reactivas del oxígeno.

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

---

Durante el estrés se producen distintas patologías gracias a los efectos tóxicos resultantes del desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes. En la enfermedad periodontal hay un incremento en el número y actividad de los leucocitos polimorfonucleares, esto tiene como resultado un aumento de radicales libres que generan un daño oxidativo al tejido gingival, al ligamento periodontal y el hueso alveolar

De igual manera, durante el estrés se aumenta la producción de cortisol el cual suprime la respuesta inmune de manera directa suprimiendo la actividad de los neutrófilos, disminuyendo la producción de IgG y la secreción de IgA salival. La supresión del sistema inmune causada por el estrés incrementa la susceptibilidad del huésped a los microorganismos periodontales.

Sin embargo a pesar de que el estrés aumenta la susceptibilidad del huésped de padecer una mayor destrucción, la presencia de los microorganismos específicos sigue siendo necesaria para padecer esta enfermedad.<sup>2, 30,31</sup>

## **6. Inmunología. Conceptos básicos**

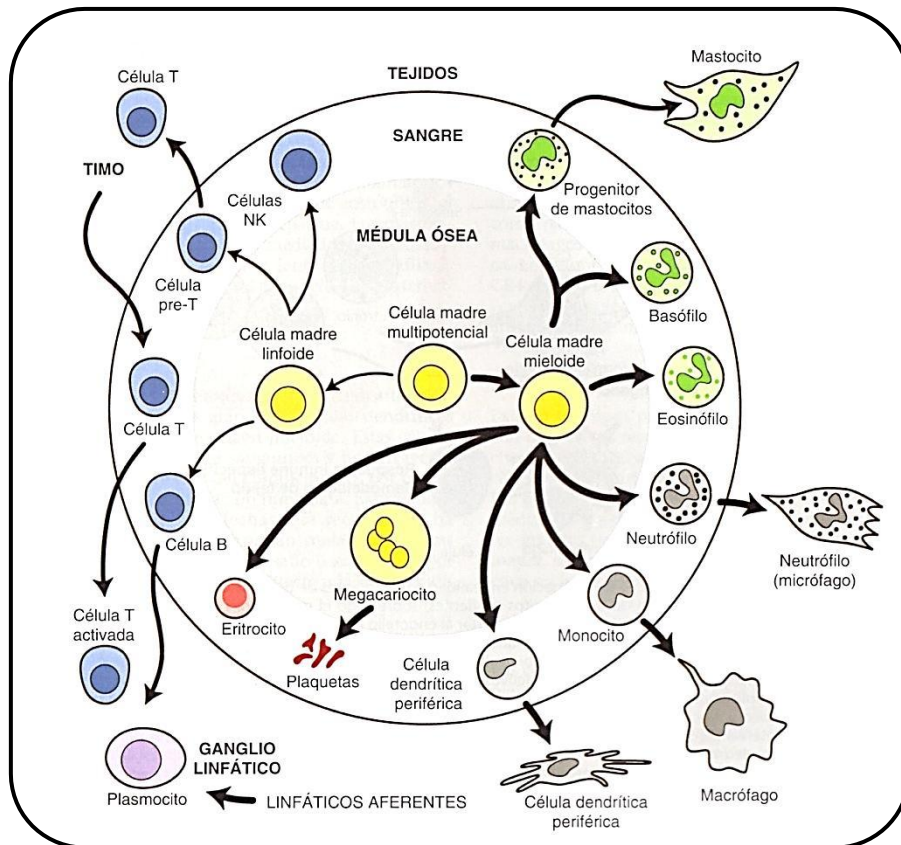
El sistema inmune es un conjunto de tejidos moléculas y células, fundamental en la defensa contra agentes patógenos. El sistema inmune puede ser dividido en dos subsistemas: el sistema inmune innato y el sistema inmune adaptativo. Ante un patógeno, se activará como primera línea de defensa el sistema inmune innato, sin embargo si es sobrepasado se activara el sistema inmune adaptativo.

Si el sistema inmune está mal regulado tendrá como resultado una respuesta inmune que en lugar de proteger al huésped provocara daño tisular y disfunción orgánica.<sup>32-34</sup>

### **6.1. Células de inmunidad e inflamación**

Diversos tipos de células son importantes en la inflamación y en la defensa del huésped. Estas se van a dividir en células linfoides (células T, células B y las células asesinas naturales (NK)) y células accesorias (mastocitos, dendrocitos (histiocitos), células dendríticas periféricas, neutrófilos y monocitos/macrófagos) (figura 14).<sup>2, 34</sup>

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal



**Figura 14 Células principales del sistema inmune.** Estas células se derivan de los compartimientos linfóide y mieloide del sistema hematopoyético. En la médula ósea, el compartimiento mieloide da origen a las células dendríticas periféricas, fagocitos (monocitos y neutrófilos), a los precursores de las células cebadas, basófilos, eosinófilos, plaquetas y eritrocitos. Por otro lado el compartimiento linfóide origina las células NK, las células B y las células pre-T.<sup>1</sup>

Los mastocitos residen en el tejido conectivo perivascular. Están presentes en la inflamación intermedia y poseen receptores para C3a y C5a del sistema de complemento, así como receptores para la inmunoglobulina E y G.

Recientemente se ha demostrado que los mastocitos también presentan receptores tipo Toll, los cuales permiten la adaptación del sistema inmune innato. Al estimular estos receptores se secretan sustancias que aumentan la permeabilidad y dilatación vascular.<sup>2</sup>

Son importantes porque presentan gránulos citoplasmáticos que contienen mediadores de la inflamación, como histamina, heparina y bradiquinina.<sup>2, 34</sup>

Los histiocitos o dendrocitos dérmicos participan en la inflamación inmediata ya que poseen receptores para el componente C3a del complemento. Se encuentran cerca de los vasos sanguíneos y pueden formar

## Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

---

metaloproteinasas de matriz (MMP), con lo cual contribuirían en la destrucción del tejido periodontal.<sup>2, 34</sup>

Los neutrófilos también llamados linfocitos polimorfonucleares son importantes en los mecanismos de defensa del huésped ya que poseen muchos lisosomas dentro del citoplasma permitiéndoles la eliminación de microorganismos por fagocitosis.<sup>2,34</sup>

Los monocitos al abandonar la sangre se le denomina macrófagos, actúan en todas las etapas de la respuesta inmune, primera línea de defensa fagocitando y procesando al antígeno y después como células presentadoras del mismo. Además producen citoquinas importantes para el sistema inmune.<sup>2, 34</sup>

Existen tres tipos de linfocitos que se van a distinguir por los receptores para antígenos que éstos presentan, encontramos linfocitos T, linfocitos B y células asesinas naturales (NK).

Los linfocitos T reconocen a los antígenos mediante el receptor de antígenos de células T (TCR). Los antígenos son reconocidos por las células T junto con moléculas de histocompatibilidad (MHC) en la superficie de las células presentadoras de antígenos (APC).

Los linfocitos B reconocen a los antígenos por medio del receptor de antígeno de células B (BCR). Debido a la afinidad entre el BCR y el antígeno permite que la célula b se una e ingiera al antígeno sin la presentación del mismo.

Después de la exposición al antígeno, los linfocitos b se pueden diferenciar en: células plasmáticas que producen y secretan anticuerpos IgM, o células de memoria que han estado en contacto con el antígeno producen antígenos de alta afinidad del isotipo adecuado.

Las células NK se encargan de reconocer y eliminar células tumorales o infectadas viralmente. Poseen varios tipos de receptores, entre los cuales se encuentra el receptor inhibitorio de la lisis (KIR) el receptor activador de la lisis (KAR). Los KIR protegen a las células del cuerpo de la lisis mediada por las células NK.<sup>2</sup>

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

---

## 6.2. Sistema inmune innato

El sistema inmune innato tiene las siguientes características: 1) inicia desde el momento en que entra en contacto con el antígeno, 2) para su inicio no necesita de la presentación del antígeno, 3) siempre va a actuar de la misma manera sin importar cuantas veces se exponga el huésped al antígeno, 4) utiliza a los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) que tienen los patógenos para reconocerlos y 5) utiliza receptores tipo Toll para reconocer algunos patógenos o células anormales.<sup>32-34</sup>

El sistema inmune innato está compuesto por: barreras físicas y químicas, células encargadas de la fagocitosis (monocitos y macrófagos) y células NK, proteínas sanguíneas y citoquinas.

Una vez que un antígeno atraviesa las barreras físicas del huésped los macrófagos residentes se encargarán de fagocitarlo. En este momento los macrófagos liberan citoquinas cuya función es reclutar otras células con la capacidad fagocítica. En este momento se produce el fenómeno de la inflamación, como consecuencia del acúmulo de células de defensa y la extravasación de proteínas plasmáticas al sitio de infección.<sup>32-34</sup>

### 6.2.1. Receptores tipo Toll

La inmunidad innata es estimulada por productos microbianos llamados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), a estas estructuras se unen una serie de receptores llamados receptores para el reconocimiento de patrones (PRR).<sup>35</sup>

Los PRR están presentes en la superficie de las células, en vesículas endosómicas y en el citoplasma, con el objetivo de reconocer a los microorganismos en cualquiera de estos puntos.<sup>35</sup>

Los receptores tipo Toll (TLR) (Tabla 1) forman parte de los PRR y son expresados principalmente en las células que forman parte de la respuesta inmune innata. Los neutrófilos expresan todos los TLR a excepción del TLR-3. Los monocitos/macrófagos expresan TLR-1, TLR-2 y de TLR-4 a TLR-8. Cuando un PAMP se une a un receptor TLR-1/2 de un monocito este se diferencia en un macrófago en lugar de una célula dendrítica.<sup>36</sup>



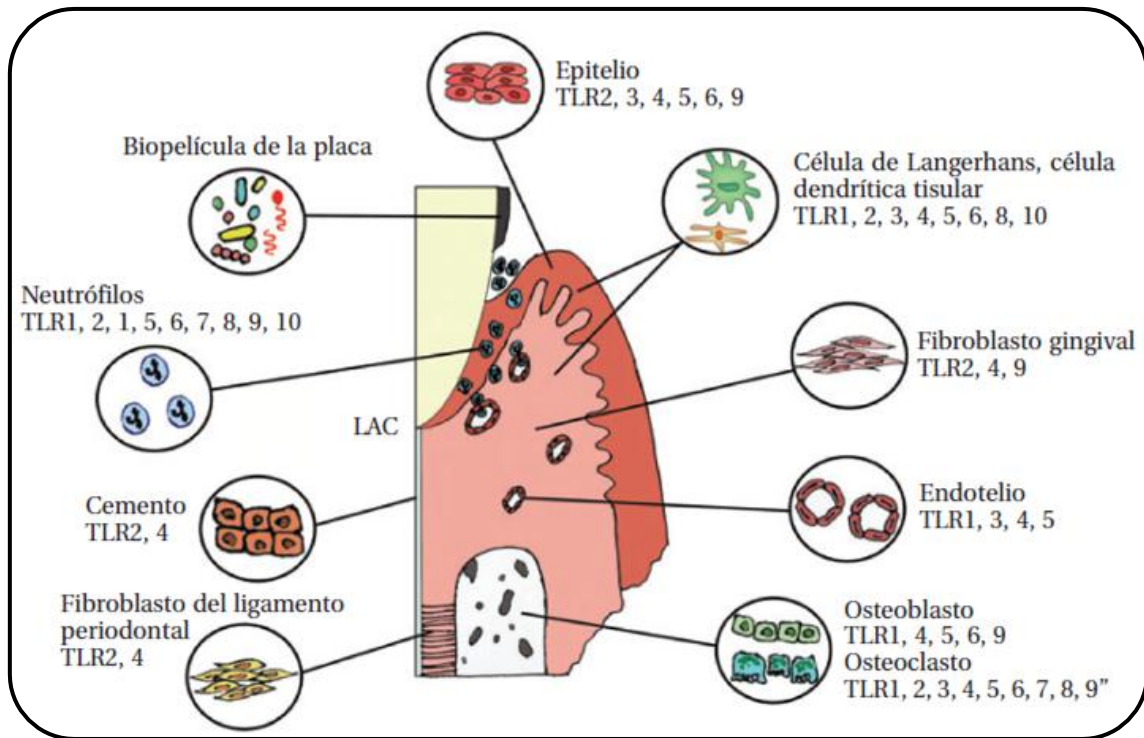
## Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

**Tabla 1 Ligando de receptores tipo Toll (TLR) humanos<sup>36</sup>**

Receptor	Ligando
TLR-1	Triacil-lipopéptidos
TLR-2	Lipoproteínas/ lipopéptidos Peptidoglucano/ácido lipoteicoico Lipoarabinomanano micobacteriano Zimosán Lipopolisacárido de <i>P. gingivalis</i> Fimbrias de <i>P. gingivalis</i> Lipopolisacárido de <i>B. fragilis</i> Lipopolisacárido de <i>C. ochracea</i>
TLR-3	ARN bicatenario Poliinosina-ácido policitidílico
TLR-4	Lipopolisacárido de <i>E. coli</i> Lipopolisacárido de <i>P. gingivalis</i> Lipopolisacárido de <i>A. actinomycetemcomitans</i> Lipopolisacárido de <i>F. nucleatum</i>
TLR-5	Flagelina
TLR-6	Peptidoglucano/ácido lipoteicoico Diacil-lipopéptidos Zimosán
TLR-7	Imidazoquinolina
TLR-8	ARN monocatenario Imidazoquinolina
TLR-9	ADN bacteriano Oligodesoxinucleótido CpG
TLR-10	Sin determinar

Además de las células del sistema inmune, las células del periodonto también van a presentar TLR (Figura 15). Es por esto que la estimulación crónica de los receptores TLR por parte de los PAMP de los microorganismos conduce a una producción excesiva de mediadores proinflamatorios, resultando así en destrucción tisular.<sup>36</sup>

## Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal



**Figura 15** Expresión de receptores tipo Toll (TLR) en diferentes tipos celulares del periodonto. LAC: línea amelo-cementaria.<sup>36</sup>

En el ser humano hay once diferentes receptores TLR, es por esto que para reconocer ciertos PAMPs es necesario que se combinen dichos receptores. Los receptores de la superficie celular (TLR 1, TLR-2, TLR-4, TLR-5 y TLR-6) se encargan de reconocer productos microbianos, mientras que los intracelulares (TLR-3, TLR-7, TLR-8 y TLR-9) van a reconocer ácidos nucleicos.<sup>36</sup>

En el momento que el receptor TLR se une a su ligando se va activar la transducción de señales que conduce a la formación de citocinas proinflamatorias, iniciándose así la respuesta inmune innata (figura 16).

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

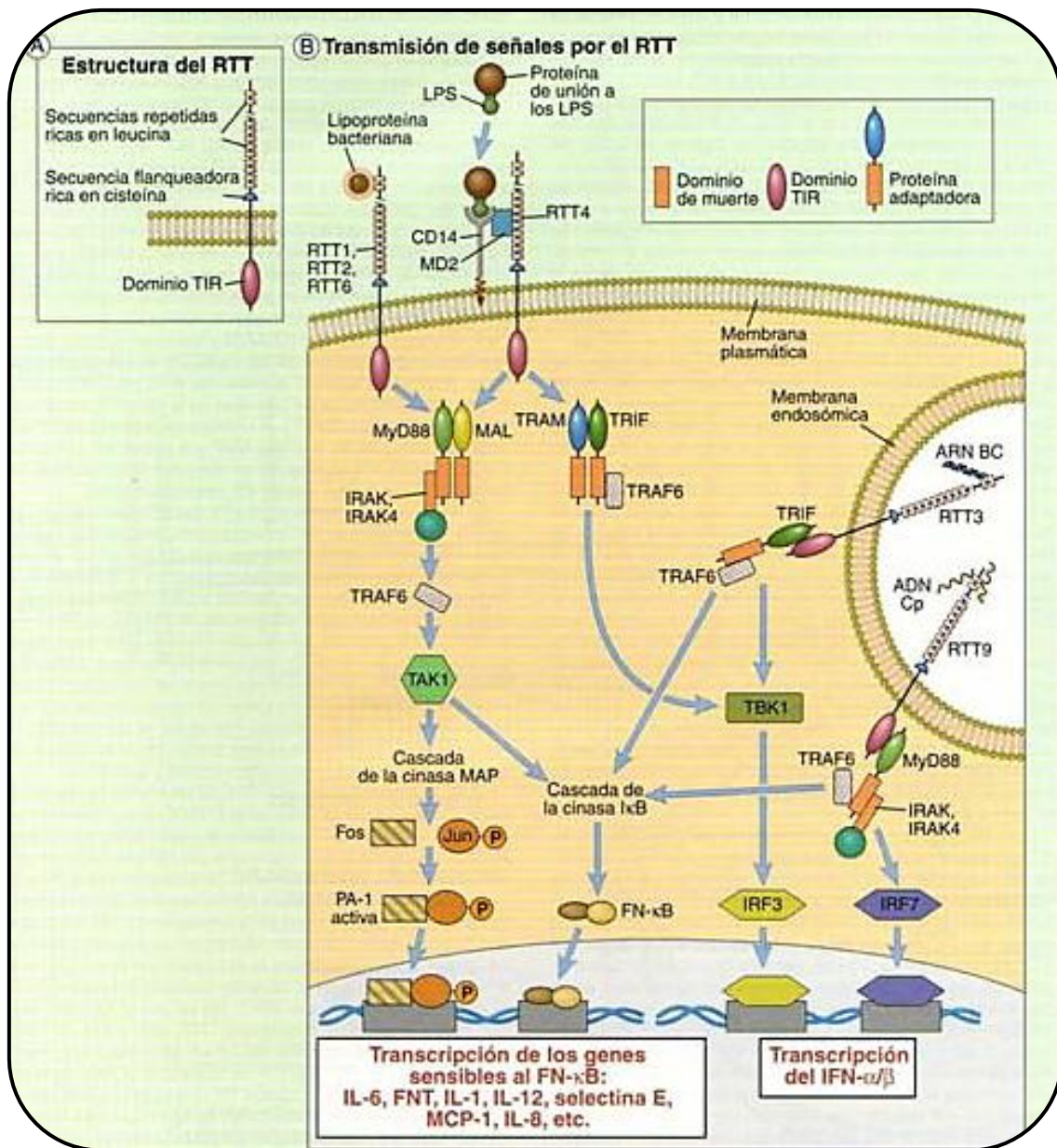


Figura 16 A. Estructura del receptor tipo Toll (TLR). B. Vías de transmisión de señales.<sup>35</sup>

## 6.3. Sistema inmune adaptativo

Si la respuesta inmune innata no es suficiente para liberar al huésped del antígeno se activará la inmunidad adaptativa.

La inmunidad adaptativa es un sistema conformado por células y moléculas específicas para los antígenos. Se va a dividir en dos tipos: inmunidad celular e inmunidad humoral.<sup>32-34</sup>

Esta respuesta se caracteriza por tener memoria y especificidad, cualidades que definen la respuesta inmune.

## Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

---

La inmunidad celular está a cargo de los linfocitos t, este puede actuar de dos formas distintas: si libera citocinas se le conoce como linfocito T cooperador, por otro lado si libera citotoxinas e induce apoptosis será un linfocito T citotóxico.<sup>32-34</sup>

Así como el linfocito T se encarga de la inmunidad celular, el linfocito B se encargará a cargo de la inmunidad humoral. Al ser estimulado el linfocito B se transformará en célula plasmática que se encarga de la producción de inmunoglobulinas.

La respuesta inmune se puede dividir por etapas: a) reconocimiento de antígeno, b) activación de linfocitos, c) eliminación del antígeno y d) retorno a la homeostasis.<sup>32-34</sup>

En el momento que un cuerpo extraño (antígeno) entra al organismo se pondrá en contacto con macrófagos y células dendríticas cuyo trabajo será fagocitarlo y procesarlo para su reconocimiento. Al ejercer esta función toman el nombre de células presentadoras de antígeno (APC).<sup>32-34</sup>

La fase de activación linfocitaria se iniciará cuando una célula APC le presente el antígeno a los linfocitos, los cuales reconocen el antígeno por su receptor específico. Esto iniciará los siguientes procesos: salida de estado de reposo del ciclo celular, inicio de la fase proliferativa, síntesis de citoquinas y de sus receptores y diferenciación a células efectoras y de memoria.<sup>32-34</sup>

Una vez activado el linfocito B inicia su proliferación y expansión de clones específicos, se transforman en células plasmáticas que secretan anticuerpos.

La respuesta inmune primaria es en la que entra en contacto por primera vez el antígeno y el linfocito. Producto de esta respuesta será la formación de células plasmáticas y linfocitos b de memoria.<sup>32-34</sup>

En una segunda exposición al mismo antígeno serán las células de memoria las que iniciaran el proceso inmune originando una respuesta inmune más rápida y de mayor magnitud.<sup>32-34</sup>

Una vez eliminado el antígeno, el sistema inmune vuelve a su estado de reposo. Los linfocitos mueren por apoptosis, la cual es iniciada por la ausencia de antígeno y de las señales de estimulación.<sup>32-34</sup>

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

## 6.4. Sistema del complemento

El sistema de complemento es uno de los principales mecanismos efectores de la inmunidad humoral y también es un importante mecanismo efector de la inmunidad innata. Consta de varias proteínas plasmáticas que se ven activadas por los microorganismos y favorecen su destrucción. El reconocimiento de los microorganismos por el complemento sigue tres caminos. La vía clásica recurre a una proteína plasmática denominada C1 para detectar los anticuerpos IgM, IgG1 o IgG3 ligados a la superficie de un microorganismo o de otra estructura. La vía alternativa se pone en marcha por el reconocimiento directo de ciertas estructuras presentes en la superficie microbiana. La vía de la lectina se dispara a partir de una proteína plasmática llamada lectina de unión a la manosa (MBL), que reconoce las manosa terminales en las glucoproteínas y los glucolípidos microbianos. La MBL ligada a los microorganismos activa una de las proteínas de la vía clásica (figura 17).<sup>35</sup>

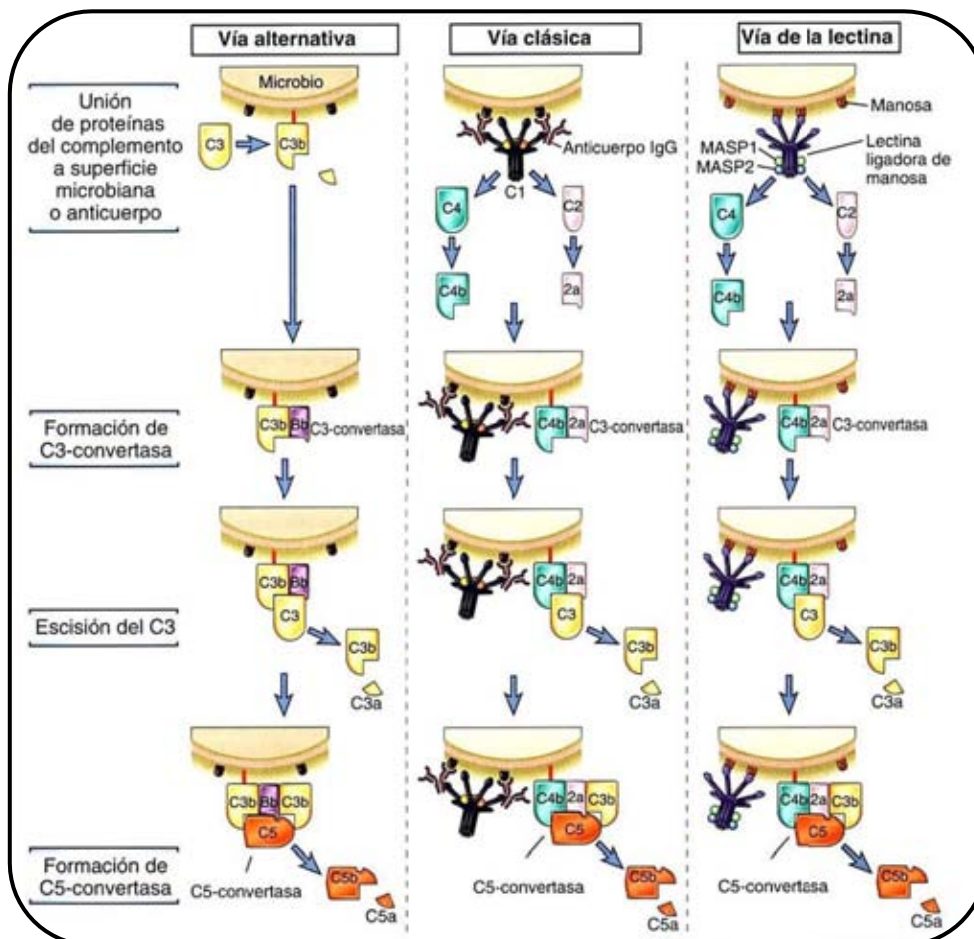
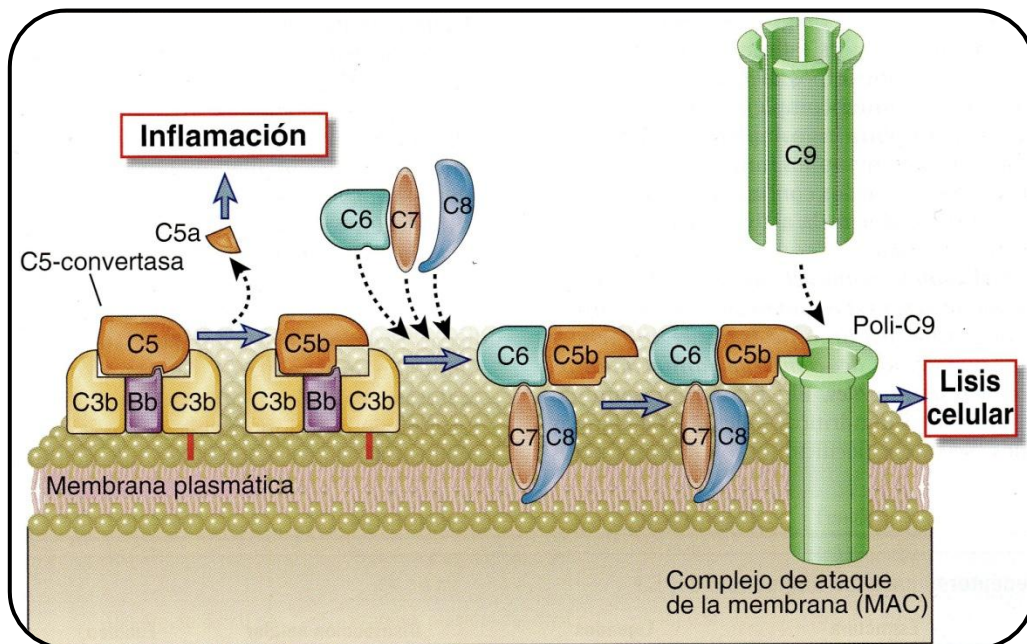


Figura 17 Pasos iniciales de las vías de activación del complemento por las vías alternativa, clásica y de la lectina.<sup>35</sup>

## Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

El reconocimiento de los microorganismos por cualquiera de estas vías se traduce en el reclutamiento secuencial de nuevas proteínas del complemento y su ensamblaje en complejos de proteasas. La proteína central del sistema del complemento, llamada C3, se escinde, y su fragmento de mayor tamaño, el C3b, queda depositado sobre la superficie microbiana, donde se activa el complemento. El C3b forma un enlace con los microorganismos y funciona como una opsonina para favorecer su fagocitosis. También se libera un fragmento más pequeño, C3a, que estimula la inflamación al actuar como factor quimiotáctico de los neutrófilos. El C3b se une a proteínas del complemento para constituir una proteasa que divide la proteína C5, lo que genera un péptido de secreción (C5a) y otro fragmento más grande (C5b) que permanece ligado a las membranas celulares del microorganismo. El C5a estimula la llegada de los neutrófilos hasta el foco de infección, así como el componente vascular de la inflamación aguda. El C5b desencadena la formación de un complejo con las proteínas del complemento C6, C7, C8, C9, (complejo de ataque a la membrana CAM) que se reúnen en un poro de la membrana para ocasionar la lisis de la célula en la zona donde este activado el complemento (figura 18).<sup>35</sup>



**Figura 18 Pasos finales de la activación del complemento y formación del CAM.** Se muestra una imagen esquemática de los acontecimientos que tienen lugar en la superficie celular y que llevan a la formación del complejo de ataque a la membrana.<sup>35</sup>

## Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

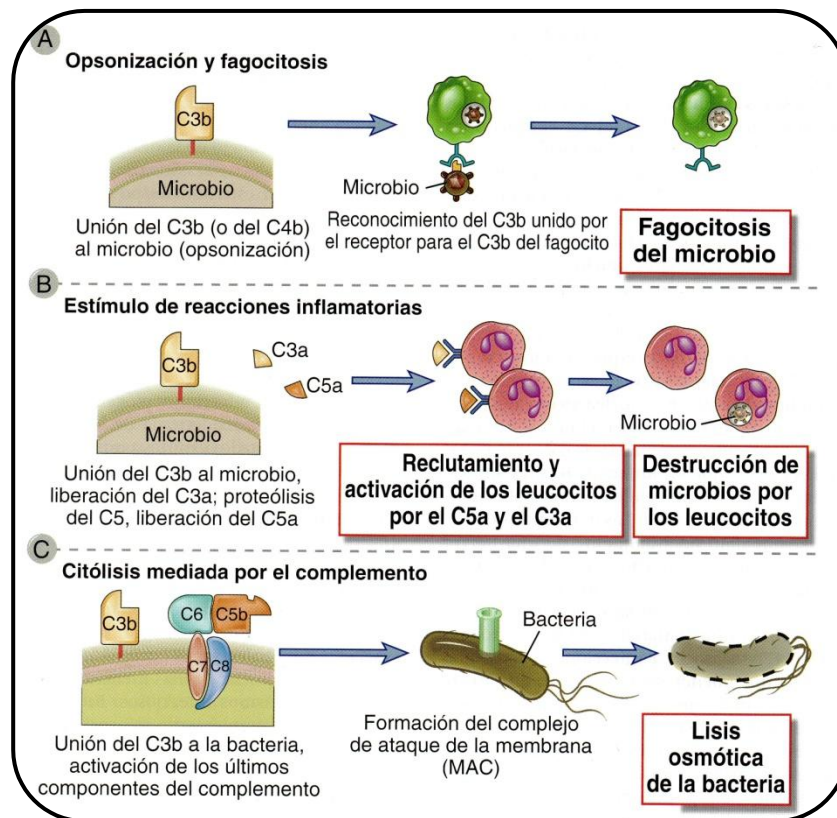
---

Funciones del complemento:

Las funciones efectoras principales del sistema del complemento en la inmunidad innata y humoral específica consisten en estimular la fagocitosis de los microorganismos sobre los que se activa el complemento, estimular la inflamación e inducir la lisis de estos microorganismos (figura 19).

- Oponización y fagocitosis. C3b e iC3b actúan como opsoninas gracias a que se unen específicamente a receptores de los neutrófilos y los macrófagos.
- Estimulación de la respuesta inflamatoria. Los fragmentos proteolíticos del complemento C5a, C4a y C3a inducen la inflamación aguda mediante la activación de los mastocitos y los neutrófilos. Estos tres péptidos se unen a los mastocitos e inducen su desgranulación, con liberación de mediadores vasoactivos como la histamina. En los neutrófilos, C5a estimula su movilidad, su adhesión firme a las células endoteliales. Además, C5a puede actuar directamente sobre las células endoteliales vasculares y provocar un aumento de la permeabilidad vascular y la expresión de selectina P, que estimula la unión de los neutrófilos. Esta combinación de acciones de C5a sobre los mastocitos, los neutrófilos y las células endoteliales contribuye a la inflamación en las zonas de activación del complemento.
- Citólisis mediada por complemento. La lisis mediada por complemento de los organismos extraño que está mediada por el complejo de ataque a la membrana (CAM). La mayoría de los patógenos presentan paredes celulares o cápsulas gruesas que impiden el acceso del CAM hasta sus membranas celulares. La lisis mediada por complemento parece ser crítica para la defensa contra sólo algunos patógenos incapaz de resistir la inserción del CAM. <sup>35</sup>

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal



**Figura 19 Funciones del complemento.** El C3b unido a las células es una opsonina que estimula la fagocitosis de las células que recubre (A), los productos proteolíticos de C5a, C3a (y en menor grado) de C4a estimulan la atracción de leucocitos y la inflamación (B), y el CAM lisa las células.<sup>35</sup>

## 6.5. Migración transendotelial

La migración transendotelial es una interacción selectiva entre los leucocitos y el endotelio, la cual hace que el leucocito se abra camino entre las células endoteliales para abandonar la circulación e ingresar en los tejidos. Los defectos en la migración transendotelial son secundarios a una periodontitis grave.<sup>2</sup>

En una respuesta inflamatoria local, la migración transendotelial tiene lugar en las siguientes fases sucesivas: marginación o rodamiento (Rolling) (paso 1), agresión al tejido local (paso 2), señalización del endotelio (paso 3), aumento de la circulación rodante (paso 4), señal para detener la circulación rodante (paso 5), la adhesión fuerte (paso 6), y la fase de cierre (zipper) (paso 7)(figura 20).<sup>2</sup>



## Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

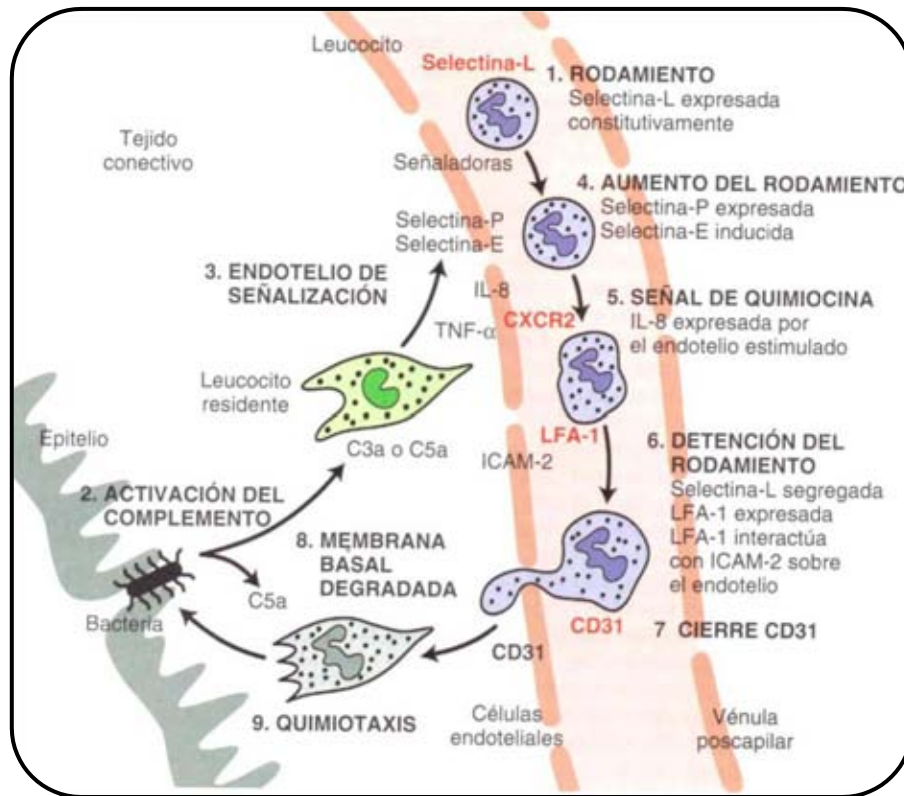


Figura 20 Esquema que muestra las etapas de la migración transendotelial.<sup>2</sup>

Los leucocitos usan la lectina, denominada selectina L, para interactuar con las moléculas de hidrato de carbono conocidas como señaladoras vasculares presentes en la superficie luminal de las células endoteliales. Este proceso se conoce como marginación o rodamiento, mediante este el leucocito se detienen necesariamente para inspeccionar el endotelio.<sup>2</sup>

Una agresión local desencadena la liberación de diversas señales inflamatorias (interleucina IL-1 $\beta$ , factor de necrosis tumoral TNF- $\alpha$ ) por parte de las células del tejido, sobre todo de los mastocitos, la IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , C5-a y los lipopolisacáridos tiene la capacidad de estimular a las células endoteliales para que expresen selectina-P y selectina-E sobre sus superficies lumbales, las cuales se unen a las moléculas de carbohidratos que se encuentran en la superficie de leucocito aumentando el tiempo que el leucocito permanece asociado con el endotelio.<sup>2</sup>

El endotelio estimulado también va a secretar quimioquinas como la IL-8 que interactúa con el receptor de leucocito CXCR2 liberando el antígeno 1 relacionado con la función del leucocito (LFA-1). La LFA-1 se une a la molécula de adhesión intercelular 2 (ICAM-2) lo cual interrumpe el rodamiento.<sup>2</sup>

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

La CD31 (molécula 1 de adhesión a plaquetas y células endoteliales) es una glucoproteína transmembranal presente en los límites intercelulares de las células endoteliales, guía a los leucocitos allá de los límites entre las células endoteliales. Una vez que los leucocitos localizan la unión inter-endotelial usa su propia CD31 como un cierre. Este efecto de cierre se ha propuesto como un mecanismo para mantener en un mínimo el escape de líquidos. Cuando el endotelio abre el cierre de su CD31, el leucocito "se desliza" rápidamente entre las células endoteliales. Los leucocitos se acumulan por poco tiempo entre la membrana basal y las células endoteliales, momento durante el cual se secretan proteasas para degradar la membrana basal.<sup>2</sup>

## 7. Patogénesis de la enfermedad periodontal

Ante una agresión bacteriana el huésped desarrollará una respuesta inmune e inflamatoria. Sin embargo esta respuesta tiene diferencias significativas en los tejidos periodontales, debido a la existencia del epitelio de unión y la presencia del biofilm subgingival estas respuestas pueden ser exageradas y producir destrucción tisular y celular (figura 21).<sup>38,39</sup>

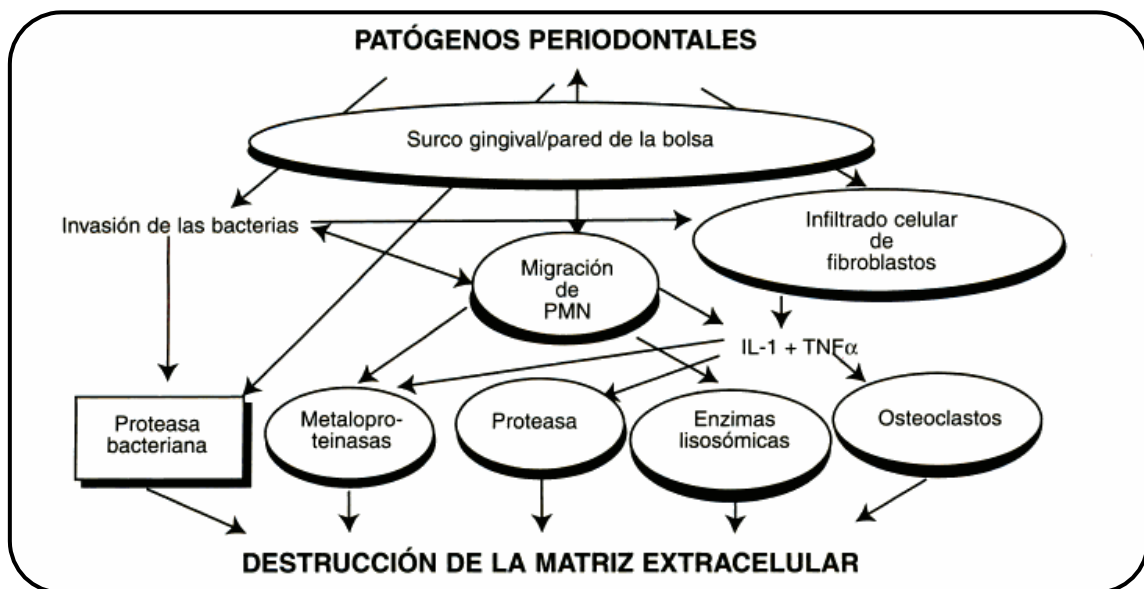


Figura 21 Interacción entre los patógenos periodontales y la respuesta del hospedador.<sup>38</sup>

Se distinguen cuatro fases diferentes en la patogénesis de la enfermedad periodontal:

Primera fase: inicia cuando entran en contacto los productos bacterianos con el epitelio del surco y se liberan mediadores pro-inflamatorios y citocinas. Las células del epitelio de unión producen defensinas, que dañan la

## Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

---

superficie bacteriana, permitiendo su eliminación. Junto con las defensinas el epitelio de unión va a producir IL-1 y TNF- $\alpha$  que van incrementar el calibre de los vasos sanguíneos e inducen la expresión de proteínas de adhesión celular (ICAM-1, ELAM-1). Simultáneamente se produce IL-8, una citocina con actividad quimiotáctica para neutrófilos. Los neutrófilos son atraídos al sitio de infección y se acumulan en el tejido conectivo adyacente alterándolo.<sup>2, 38,39</sup>

Segunda fase: en esta fase se activa el sistema de complemento y se generan anafilotoxinas (C3a y C5a) que producen la desgranulación de los mastocitos provocando cambios vasculares.<sup>2,38, 39</sup>

El mastocito tiene de forma constitutiva al TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-4 e IL-6, al ser estimulados producen citocinas pro-inflamatorias como: la IL-1, IL-6 e IFN- $\gamma$ .

Por otro lado el C5-a, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  y el lipopolisacárido estimulan a las células endoteliales para la expresión de selectinas. Este proceso produce el movimiento de los leucocitos hacia los tejidos locales.<sup>2, 38, 39</sup>

Simultáneamente se activan los macrófagos, se concentran los neutrófilos e inicia la secreción localizada de enzimas que comienzan la destrucción de la matriz extracelular.<sup>2,38,39</sup>

Después de que se estimula la respuesta inmune innata se activa la respuesta inmune adaptativa. En este momento llegan al tejido conectivo linfocitos T CD4 y linfocitos B. Los linfocitos T CD4 producen citocinas (IFN $\gamma$ , IL-2) que mejoran la actividad de los macrófagos y co-estimulan a los linfocitos B para que produzcan anticuerpos del tipo IgG e IgA.<sup>38, 39</sup>

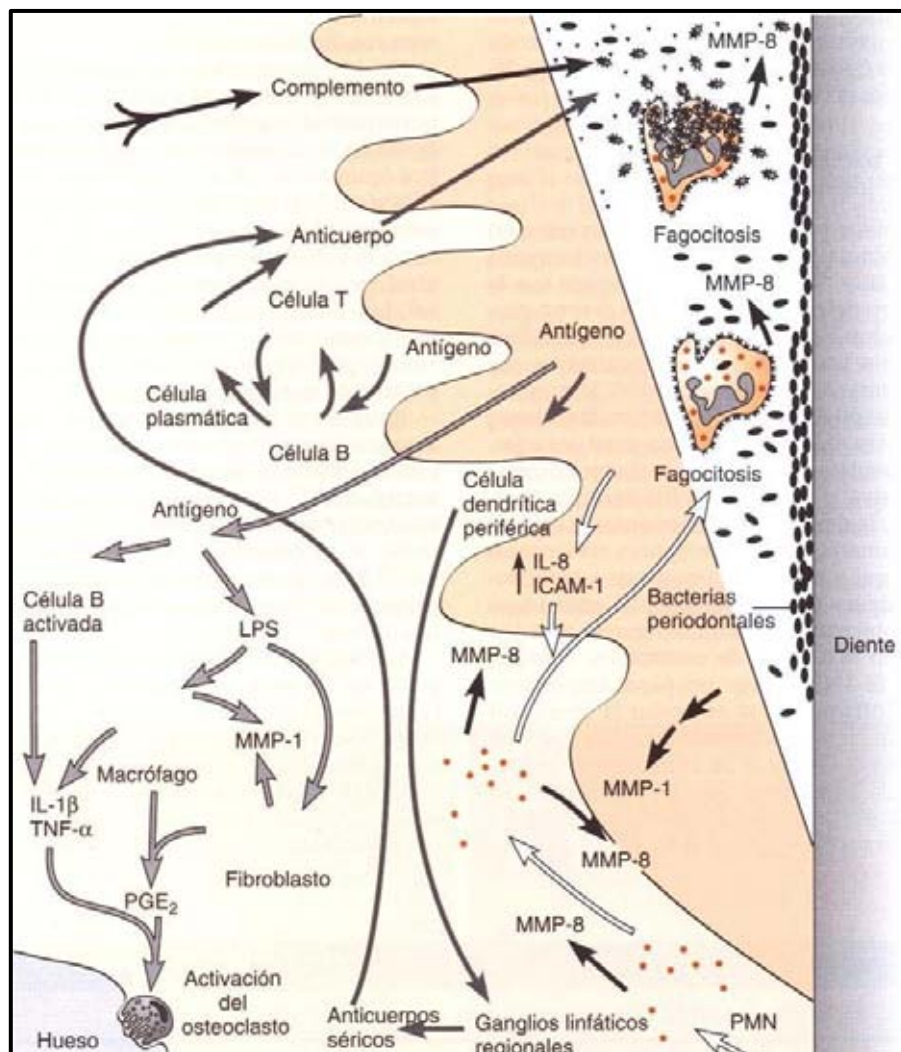
Tercera fase: en esta fase se produce un aumento de la actividad celular inflamatoria de los tejidos y se producen cambios epiteliales asociados con la bolsa periodontal. Tan pronto como comienza la inflamación, el exudado de los vasos es, predominantemente, de células mononucleares. Los productos bacterianos y las citocinas activan las células mononucleares tisulares que dan la respuesta inmune local. Posteriormente, la respuesta por los anticuerpos está activada para controlar la infección bacteriana. Todo ello estará dirigido por mediadores de la inflamación como en los distintos tipos de interleucina tipo-1, 2, 3, 4, 5, 6 y 8, TNF- $\alpha$  y  $\beta$  e interferón  $\gamma$ .<sup>38,39</sup>

Cuarta fase: esta fase representa la pérdida inicial de inserción, además de un aumento de la actividad de las células mononucleares en los tejidos.

## Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

Los monocitos, macrófagos y fibroblastos gingivales son estimulados para producir IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$ . Aunado a esto el linfocito T CD4 expresa y produce RANK-L, una citocina determinante en la activación de los osteoclastos junto con IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$ . Por otro lado monocitos y macrófagos producen también metaloproteinasas MMP-2, MMP-3 y MMP-9, mientras que los fibroblastos producen principalmente MMP-1. Estas enzimas permiten la degradación de las fibras de colágeno y por lo tanto la pérdida de la inserción.<sup>38,39</sup>

Simultáneamente cerca de la cresta se producen localmente IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  y RANK-L, favoreciendo la activación de los osteoclastos permitiendo la pérdida ósea.<sup>38, 39</sup>



**Figura 22 Esquema de los procesos clave de la interacción huésped-bacteria en las enfermedades periodontales.** Las interacciones entre las bacterias o los antígenos bacterianos con los tejidos del huésped llevan al reclutamiento de neutrófilos (flechas blancas), la producción de anticuerpos (flechas grises) y resorción ósea (flechas grises con contorno negro). La producción de interleucina-8 (IL-8) y 1 molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) en las

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

---

células epiteliales en respuesta a las bacterias periodontales proporciona una señal quimiotáctica para los neutrófilos (PMN). Los neutrófilos funcionan para controlar mediante la fagocitosis la agresión bacteriana pero también secretan metaloproteinasas de la matriz (MMP-8), que contribuyen a la destrucción de tejido. La interacción de los antígenos bacterianos con las células dendríticas periféricas lleva a la generación de anticuerpos sistémicos, mientras que la interacción con células B locales lleva a la producción de anticuerpos locales. Los anticuerpos específicos para muchos de los microorganismos periodontales son esenciales para la fagocitosis. Los componentes del complemento también pueden contribuir a la fagocitosis eficiente de bacterias. La producción de interleucina-1 $\beta$ , factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y prostaglandina E<sub>2</sub> en respuesta a los lipopolisacáridos (LPS) bacterianos lleva a la resorción ósea a través de la activación, proliferación y diferenciación de osteoclastos.<sup>2</sup>

## 8. Prostaglandinas

Las prostaglandinas (PGs) son derivados de la hidrólisis de los fosfolípidos de la membrana. Forman parte de un grupo de pequeños lípidos conocidos como eicosanoides.<sup>40</sup>

Los eicosanoides se forman a partir de ácidos grasos poliinsaturados de 20 carbonos (principalmente, ácido araquidónico), e incluyen a las prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos, leucotrienos, lipoxinas, hepxilinas, ácidos epoxieicosatrienoicos o epóxidos y ácidos hidroxieicosatetraenoicos.<sup>41, 42</sup>

Los eicosanoides se forman por tres vías diferentes: a) la vía de las ciclooxigenasas (COX) que catalizan la formación de prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina, b) la vía de las lipoxigenasas (LOX) catalizan la formación de leucotrienos, lipoxinas y hepxilinas, y c) la vía del citocromo P-450 (CYP)-monoxigenasa cataliza la formación de ácidos hidroxieicosatetraenoicos (figura 23).<sup>41,42</sup>

Las prostaglandinas se nombran con la serie 2, las cuales son prostaglandina E<sub>2</sub>, prostaglandinas D<sub>2</sub>, prostaglandina I<sub>2</sub>, prostaglandina F<sub>2</sub> $\alpha$  y tromboxanos A<sub>2</sub>. Se diferencian entre sí por las sustituciones en el anillo ciclopentano que las caracteriza (figura 23).<sup>42</sup>



## Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

---

Las prostaglandinas desempeñan diversos papeles, entre los cuales se pueden mencionar, la inflamación, tienen función inmunológica, intervienen en la ovulación y la implantación, y participan en la génesis tumoral. Las prostaglandinas participan en los signos y síntomas de la inflamación aguda y crónica.<sup>43</sup>

### 8.1. Biosíntesis

Las prostaglandinas se sintetizan, principalmente, a través del ácido araquidónico. El ácido araquidónico, el cual se puede obtener de formas distintas: 1) directamente de la dieta o 2) a partir de su precursor, el ácido linoleico mediante numerosas hidrolasas (principalmente, fosfolipasa A<sub>2</sub>).<sup>41, 42</sup>

La fosfolipasa A<sub>2</sub> (FLA<sub>2</sub>) se va activar por diversos estímulos entre ellos: trauma, infección, trombos, endotoxinas, esteroides sexuales y catecolaminas.

La FLA<sub>2</sub> hidroliza los fosfolípidos de la membrana, particularmente fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina obteniendo ácido araquidónico. Una vez obtenido el ácido araquidónico puede tomar tres vías de síntesis diferentes, la vía de las ciclooxigenasas conduce a la formación de las prostaglandinas y tromboxanos.<sup>41, 42</sup>

Las prostaglandinas se sintetizan a través de la vía de las ciclooxigenasas. A principios de la década de los noventa se constató la existencia de dos tipos de ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2), sin embargo estudios recientes (44) sugieren que existe una variante de COX-1, denominada COX-3, la cual es constitutiva y sin embargo su expresión es inversa a la concentración de peróxidos por lo cual no se encuentra presente en los sitios de inflamación.<sup>41, 43, 44</sup>

No obstante, las más estudiadas son las isoformas COX-1 y COX-2. Entre estas dos hay diferencias muy importantes (tabla 2). La COX-1 es constitutiva y las prostaglandinas sintetizadas a partir de ella participan en los procesos fisiológicos que mantienen la homeostasis del cuerpo, como protección gástrica, regulación del tono vascular, regulación del tono bronquial, de la contracción uterina y de la función renal. Por el contrario, COX-2 es una enzima inducida, es decir no se encuentra en los tejidos de manera normal, su producción es inducida por la estimulación de las células del sistema inmune por diversos citocinas, factores de crecimiento y lipopolisacáridos.<sup>42, 43, 47</sup>

## Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

<b>Tabla 2. Características de las enzimas COX-1 y COX-2<sup>42</sup></b>		
	COX-1	COX-2
<b>Forma de expresión</b>	Constitutiva	Inducida (constitutiva en SNC, riñón, próstata)
<b>Localización cromosómica</b>	Cromosoma 9	Cromosoma 1
<b>Localización en células</b>	Integrantes de proteínas de membranas en retículo endoplásmico y membrana nuclear	Integrantes de proteínas de membranas en retículo endoplásmico y membrana nuclear
<b>Distribución en órganos y tejidos</b>	Riñón, endotelio vascular, plaquetas, mucosa gástrica, intestino	SNC, riñón, ovarios, células epiteliales, sinoviales, condrocitos, fibroblastos y macrófagos
<b>Cinética</b>	$K_m$ y $V_{max}$ para el metabolismo del ácido araquidónico es similar para ambas enzimas	$K_m$ y $V_{max}$ para el metabolismo del ácido araquidónico es similar para ambas enzimas
<b>Espectro de actividad</b>	↑ 2-4 veces	↑ 10-20 veces
<b>Glucocorticoides</b>	No afectan su actividad	Inhiben su actividad
<b>Funciones biológicas relacionadas</b>	Procesos fisiológicos, protección de la mucosa gástrica, hemodinamia renal, función plaquetaria, etc.	Procesos patológicos, dolor, inflamación, artrosis, reproducción (ovulación), hemodinamia renal, etc.
<b>Función enzimática</b>	AA → endoperóxidos PGG <sub>2</sub> -PGH <sub>2</sub> Los productos finales PGI <sub>2</sub> , PGE <sub>2</sub> , PGF <sub>2α</sub> , PGD <sub>2</sub> , y TXA <sub>2</sub> dependen de las células o los tejidos	AA → endoperóxidos PGG <sub>2</sub> -PGH <sub>2</sub> Los productos finales PGI <sub>2</sub> , PGE <sub>2</sub> , PGF <sub>2α</sub> , PGD <sub>2</sub> , y TXA <sub>2</sub> dependen de las células o los tejidos
<b>AINE no selectivos (inhibición de la COX-1 y la COX-2)</b>	AAS (aspirina), indometacina, naproxeno, diclofenaco, ibuprofeno, etc., inhiben en grado diferente la COX-1 y la COX-2 según su actividad en cada tejido	AAS (aspirina), indometacina, naproxeno, diclofenaco, ibuprofeno, etc., inhiben en grado diferente la COX-1 y la COX-2 según su actividad en cada tejido
<b>Inhibidor COX-2 selectivo</b>	Los coxibs (celecoxib) no afectan su actividad o apenas la influyen	Los coxibs (celecoxib) inhiben selectivamente la COX-2 evitando trastornos gástricos y de sangrado



# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

La síntesis de prostaglandinas se va a llevar a cabo en tres etapas:

- En la primera se obtiene el ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana celular, por medio de la FLA<sub>2</sub>.
- Como segunda etapa se obtienen los endoperóxidos PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub>. Para esto, la COX-1 y COX-2 van actuar como endoperoxidasas sobre el AA formando PGG<sub>2</sub> y, posteriormente como peroxidases transformando la PGG<sub>2</sub> en PGH<sub>2</sub>.
- Por ultimo en la tercera etapa se obtienen las prostaglandinas específicas (figura 24). A partir de PGH<sub>2</sub> se van obtener las diferentes prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGD<sub>2</sub>, y PGI<sub>2</sub>). PGE<sub>2</sub> y PGD<sub>2</sub> se obtienen por la acción de dos endoperóxido-isomerasas denominadas PGE<sub>2</sub>-sintetasa y PGD<sub>2</sub>-sintetasa. PGF<sub>2α</sub> se obtiene a partir de PGH<sub>2</sub> por la acción de la enzima PGF<sub>2</sub>-sintetasa, enzima que tiene actividad reductasa y también se puede obtener de PGE<sub>2</sub> por acción de la enzima 9-ceto-reductasa. Por otro lado PGI (prostaciclina) se forma por la acción de la enzima prostaciclina-sintetasa, la prostaciclina se hidroliza a una forma más estable, la 6-ceto-PGF<sub>1</sub>.<sup>42, 44, 48</sup>

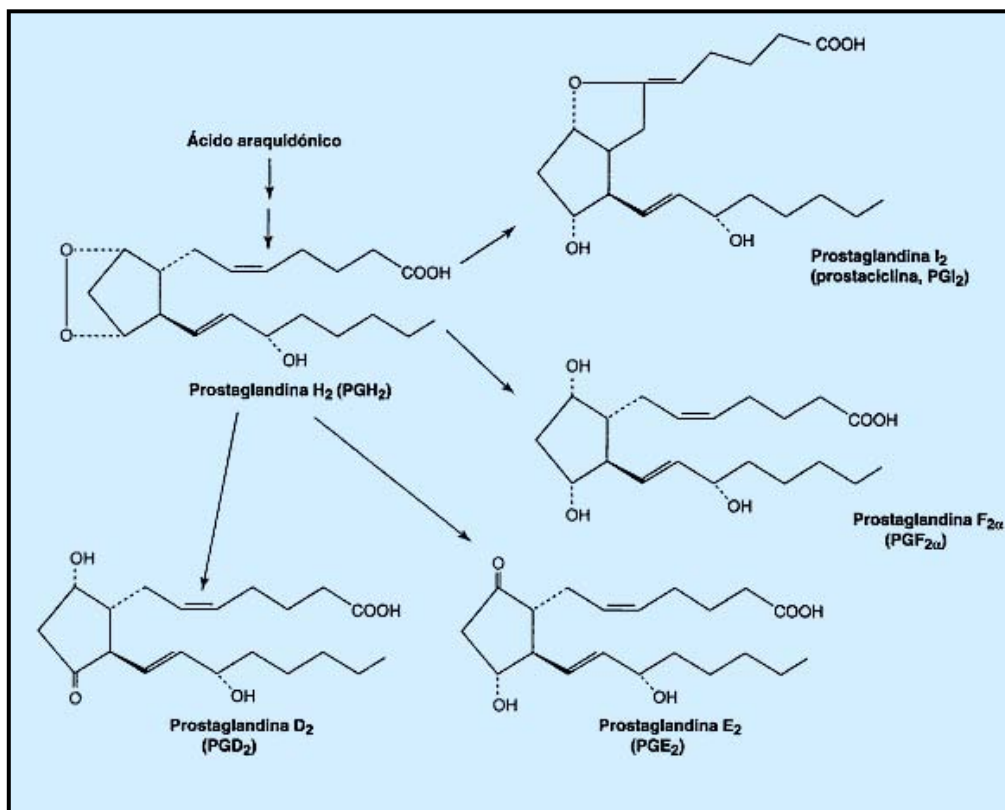


Figura 24 Esquema que muestra la tercera etapa de la síntesis de prostaglandinas.<sup>49</sup>

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

## 8.2. Mecanismo de acción

La diversidad de los efectos de las prostaglandinas se debe a que existen diferentes receptores específicos para cada una de ellas. Las prostaglandinas van actuar a través de receptores acoplados a la proteína G.

Farmacológicamente se reconocen 4 grupos de receptores (tabla 3), para su identificación se usa la letra P (prostanoides) anteponiendo la letra del prostanoides más afín.<sup>42, 43</sup>

**Tabla 3. Receptores de prostaglandinas y su distribución.<sup>42</sup>**

Prostaglandina	Receptor	Distribución
PGD <sub>2</sub>	DP <sub>1</sub>	Músculo liso vascular, plaquetas, íleon, pulmón, útero, cerebro
	DP <sub>2</sub>	Linfocitos T, eosinófilos
PGE <sub>2</sub>	EP <sub>1</sub>	Ampliamente bien distribuido en diferentes tejidos: gastrointestinal, riñón, pulmón
	EP <sub>2</sub>	Músculo liso vascular, pulmón, placenta, útero, gastrointestinal, timo, bazo
	EP <sub>3</sub>	Ampliamente distribuidos en diferentes tipos celulares
	EP <sub>4</sub>	Riñón, íleon, timo, bazo, pulmón, músculo liso vascular, gastrointestinal, útero
PGF <sub>2α</sub>	FP	Ovarios, intestino, próstata, bazo, testículo, timo
PGI <sub>2</sub>	IP	Músculo liso vascular, pulmón, corazón, riñón

## 8.3. Funciones

Las prostaglandinas tienen receptores en distintos tipos celulares y, por lo tanto, sus funciones son demasiado amplias. Las prostaglandinas influyen en la mayoría de las funciones del organismo (cuadro 2), y sus acciones pueden ser aumentadas por muchos estímulos fisiológicos y no fisiológicos así como también diversas enfermedades.<sup>42,48</sup>

## Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

<b>Cuadro 2. Funciones biológica de las prostaglandinas.</b> <sup>41,42,48,50,51</sup>	
<b>Sistema cardiovascular</b>	
<b>PGE<sub>2</sub></b>	Tiene efecto vasodilatador, disminuye la presión arterial y aumenta los flujos sanguíneos locales, especialmente en el riñón.
<b>PGD<sub>2</sub></b>	Tiene efecto vasodilatador en concentraciones bajas, y en concentraciones más altas su efecto es vasoconstrictor. En la circulación pulmonar solo es vasoconstrictora.
<b>PGF<sub>2α</sub></b>	Su función varía según el territorio vascular; en general es vasoconstrictora; en el hombre no altera la presión arterial.
<b>PGI<sub>2</sub></b>	Sintetizada por las células endoteliales tiene acción vasodilatadora y antiagregante plaquetario. En la circulación perinatal ayuda a mantener abierto el conducto arterioso junto con PGE <sub>2</sub> . Su administración intravenosa produce hipotensión y taquicardia.
<b>Sangre</b>	
<b>PGE<sub>2</sub></b>	En concentraciones altas inhibe la agregación plaquetaria, mientras que en concentraciones bajas la estimula. Inhibe la diferenciación de los linfocitos B en plasmocitos. Impide la proliferación de linfocitos T y la liberación de linfocinas por linfocitos T sensibilizados
<b>PGD<sub>2</sub></b>	Inhibe la agregación plaquetaria
<b>PGI<sub>2</sub></b>	Inhibe la agregación plaquetaria
<b>Aparato reproductor: útero</b>	
<b>PGF<sub>2α</sub></b>	Inhibe la secreción de progesterona. Produce contracción uniforme del útero.
<b>PGE<sub>2</sub></b>	En dosis altas produce relajación del útero. Mantiene el tono, frecuencia y ritmo de las contracciones.
<b>Aparato gastrointestinal</b>	
<b>PGF<sub>2α</sub></b>	Contrae músculo liso longitudinal y circular
<b>PGI<sub>2</sub></b>	Junto con PGF contrae el músculo liso longitudinal y circular. Se considera citoprotectora, disminuye el volumen de secreción gástrica, la acidez y el contenido de pepsina. Produce vasodilatación de la mucosa gástrica.
<b>PGE<sub>2</sub></b>	Estimula la secreción gástrica de bicarbonato Citoprotectora por aumento en la secreción del moco. Contra el músculo liso longitudinal y relaja el músculo liso circular.

## Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

<b>Sistema endocrino</b>	
<b>PGE<sub>2</sub></b>	Promueve la liberación de hormona de crecimiento (GH), prolactina (PRL), tirotrópina (TSH), ACTH, hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH).
<b>Sistema nervioso central (SNC)</b>	
<b>PGE<sub>2</sub></b>	Papel coadyuvante en la adquisición de memoria. Produce fiebre. Inhibe la liberación de noradrenalina. En células cancerosas es antiapoptótica. Mientras que en linfocitos T es proapoptótica.
<b>PGD<sub>2</sub></b>	Estimula el sueño
<b>Sistema óseo</b>	
<b>PGE<sub>2</sub></b>	Estimulador de la reabsorción ósea ya que favorece la formación de osteoclastos.
<b>Sistema inmune e inflamación</b>	
<b>PGD<sub>2</sub></b>	Agente quimiotáctico presente en los mastocitos
<b>PGE<sub>2</sub></b>	Potencia el efecto de histamina y bradicinina En el LB inhibe la proliferación y producción de anticuerpos. Inhibe la proliferación de los LTH <sub>1</sub> y contribuye a la formación del TLH-2. Bloquea los mecanismos de activación del macrófago. Inhibe la actividad citolítica. Inhibe la migración transendotelial de células T.

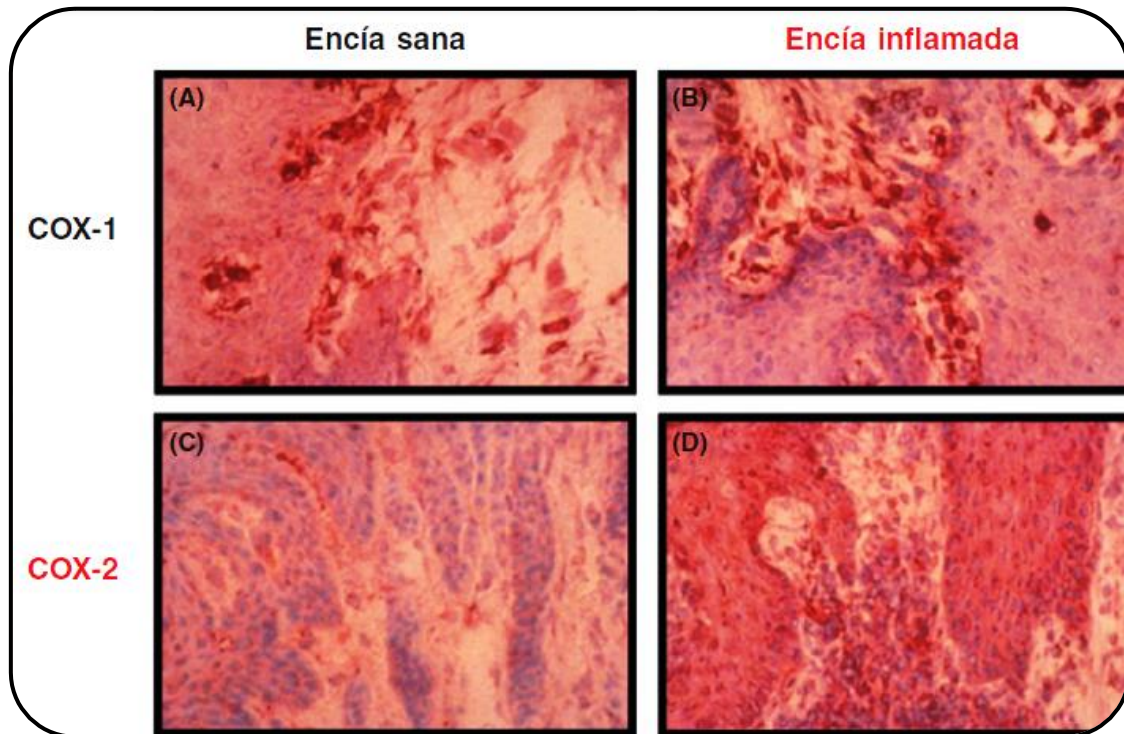
### 8.4. Prostaglandinas E<sub>2</sub> y enfermedad periodontal

Se ha demostrado que las enzimas COX-1 y COX-2 se expresan, en fibroblastos, células epiteliales gingivales, células endoteliales y células mononucleares inflamatorias.

COX-1 se encuentra en una encía sana en: el tejido conjuntivo subepitelial, en fibroblastos y células endoteliales y algunas células epiteliales gingivales. Por otro lado también se encuentran en las células epiteliales gingivales de una encía inflamada.<sup>43</sup>

## Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

Mientras tanto en una encía sana vamos a encontrar COX-2 solamente en las células epiteliales gingivales y en fibroblastos. En una encía inflamada la COX-2 se detecta en fibroblastos, células epiteliales gingivales, endoteliales e inflamatorias (figura 25).<sup>43</sup>



**Figura 25** Tinción inmunohistoquímica de la ciclooxygenasa 1 (COX-1) y la ciclooxygenasa 2 (COX-2) en encía humana sana e inflamada, desde un punto de vista clínico. En ambas encías se detectaron células inmunorreactivas para COX-1 en el tejido conjuntivo subepitelial, con fibroblastos y células endoteliales, y algunas células epiteliales gingivales fueron ligeramente inmunopositivas para COX-1 (A, C). En la encía inflamada, las células inflamatorias también eran inmunopositivas para COX-1. Sin embargo, la proteína COX-2 fue detectada en los fibroblastos, las células epiteliales gingivales, endoteliales e inflamatorias de la encía inflamada, mientras que en la encía sana fue ligeramente detectada en las células epiteliales gingivales y fibroblastos (B, D). Amplificación de x400.<sup>43</sup>

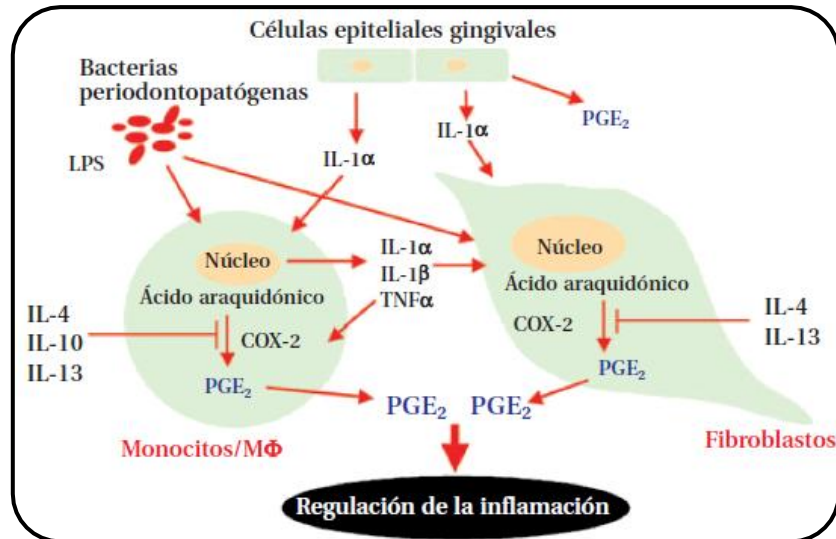
Los monocitos/macrófagos producen  $PGE_2$  en respuesta a los LPS derivados de las bacterias periodontales, como *A. actinomycetemcomitans* y *P. gingivalis*. La producción de  $PGE_2$  es inhibida por NS-398 (inhibidor específico de COX-2) por lo que se sugiere que los monocitos producen  $PGE_2$  a través de la vía de la COX-2.

Los fibroblastos gingivales al estar expuestos a  $IL-1\beta$ ,  $TNF-\alpha$  y LPS inducen la expresión de COX-2 potenciando sinérgicamente la producción de  $PGE_2$ . Por su parte, las células del ligamento periodontal van a producir  $PGE_2$  al ser estimulada por  $IL-\alpha$  e  $IL-\beta$ .<sup>43</sup>

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

En pacientes fumadores se ha manifestado un aumento de cuatro veces la expresión de COX-2 en la mucosa oral, por lo tanto también un aumento en la producción de PGE<sub>2</sub>.

En la figura 26 se muestra que hay sistemas estimuladores e inhibidores que regulan la expresión de prostaglandinas mediante la interacción intercelular en las lesiones periodontales.<sup>43</sup>



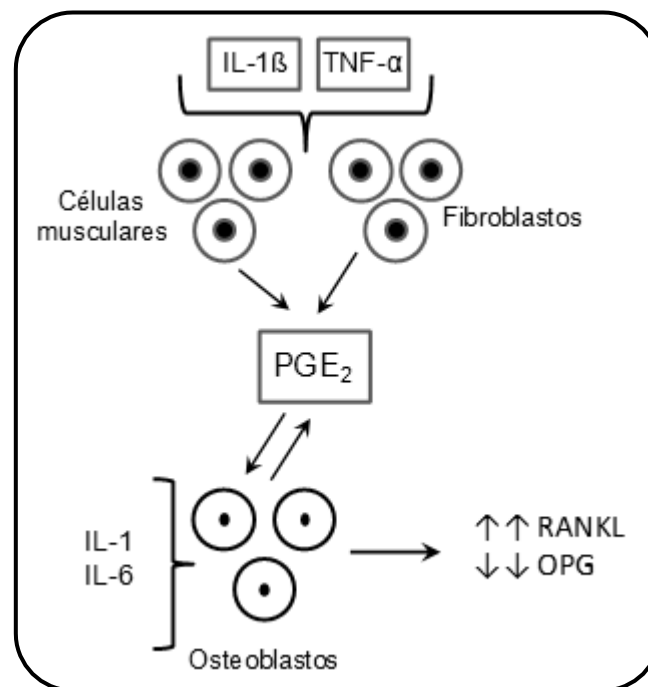
**Figura 26** Mecanismo regulador de la expresión de ciclooxigenasa-2 (COX-2) y de la producción de prostaglandina E2 (PGE<sub>2</sub>) a través de la interacción intercelular en las lesiones periodontales. Como mecanismo estimulador de la producción de PGE<sub>2</sub> en las lesiones periodontales, los patógenos periodontales pueden activar directamente los monocitos/macrófagos (MΦ) y a fibroblastos para inducir la expresión de COX-2, dando lugar a la producción de PGE<sub>2</sub>, o pueden estimular a monocitos/macrófagos y a células epiteliales gingivales para que produzcan citocinas proinflamatorias, como interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral α (TNF-α), que inducen la proteína COX-2 en monocitos/macrófagos con el fin de producir PGE<sub>2</sub>. En algunos casos, pueden participar citocinas antiinflamatorias, como interleucina 4 (IL-4), IL-10 e IL-13 en la inhibición de la sobreproducción de PGE<sub>2</sub> mediante la inhibición de la expresión de COX-2.<sup>43</sup>

## 8.5. Prostaglandina E2 y resorción ósea

La destrucción tisular es una de las características distintivas de la periodontitis. La resorción ósea está regulada por los osteoclastos. La resorción ósea responde a las señales que mandan las células inflamatorias que se encuentran próximas a la lesión e inician la destrucción ósea con el fin de mantener al hueso lejos de los microorganismos, esta respuesta es un mecanismo de defensa que desarrolla el huésped pues se ha encontrado que el hueso siempre está separado de la lesión por un espacio de 0.5-1mm de espesor libre de infiltrado inflamatorio.<sup>43</sup>

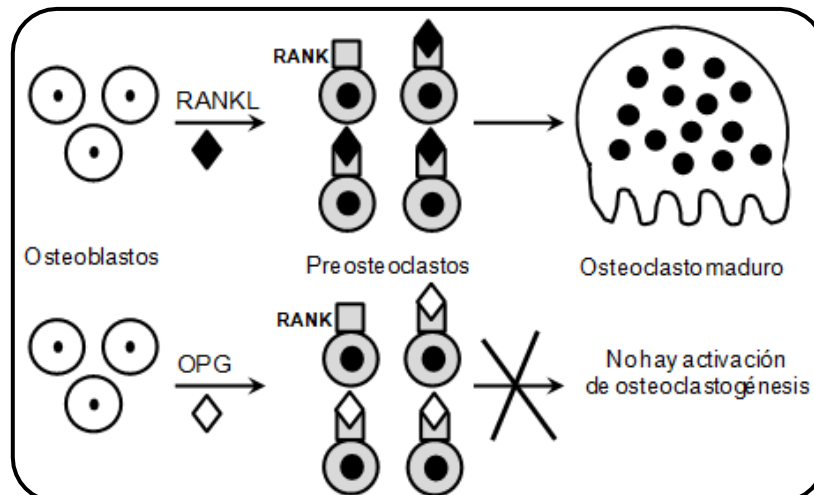
## Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

Los osteoclastos son células que se desarrollan a partir de las células progenitoras de osteoclastos. Para su activación existen numerosos mediadores, como: IL-1 $\beta$ , la PGE<sub>2</sub> y el TNF- $\alpha$  (figura 27). Estos mediadores activan el sistema de activación de osteoclastos RANK (receptor activador del factor nuclear  $\kappa\beta$ )- RANKL (Ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa\beta$ )- OPG (osteoprotegerina). RANK es un receptor que se presenta en las células progenitoras de los osteoclastos. RANKL y OPG son citocinas que pertenecen a la familia del TNF y son producidas por los osteoblastos. Al unirse RANKL y RANK se produce la diferenciación de las células progenitoras de los osteoclastos en osteoclastos activos, mientras que al unirse RANKL y OPG se inhibe la diferenciación de los mismos (figura 28).<sup>43</sup>



**Figura 27 Participación de las citocinas en la síntesis de RANKL.** Esquema que muestra como la producción de PGE<sub>2</sub> por la influencia de IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  induce la expresión del RANKL e inhibe a OPG.<sup>52</sup>

## Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal



**Figura 28 Activación de la osteoclastogénesis mediada por RANKL.** El enlace de RANK expresado en los preosteoclastos con RANKL impulsa la osteoclastogénesis y promueve la activación y supervivencia de los osteoclastos. Cuando OPG se une a RANK inhibe la interacción RANK-RANKL.<sup>52</sup>

Las prostaglandinas juegan un papel importante en la reabsorción ósea, sin embargo las investigaciones realizadas muestran resultados contradictorios en lo que se refiere a su función. En pruebas *In vitro*  $PGE_2$  induce al RANK presente en los osteoblastos y células del estroma para formar osteoclastos. En pruebas *in vivo* la aplicación de  $PGE_2$  en el surco gingival induce un incremento de osteoclastos, mientras que una combinación de  $PGE_2$  y LPS tienen mayor efecto en la formación de osteoclastos.<sup>1</sup>

Se ha demostrado que cuando existe deficiencia de receptores de  $PGE_2$  se produce una alteración en la formación de osteoclastos. Al haber deficiencia del receptor  $EP_4$  en ratones se reduce la expresión de RANKL.<sup>43</sup>

No solo los osteoblastos inducen la diferenciación de osteoclastos, las células de LP presentan características similares a ellos y pueden inducir la osteoclastogénesis mediante la activación del RANKL a través de la síntesis de  $PGE_2$ . El LPS de *A. actinomycetemcomitans* induce la formación de RANKL a través de la síntesis de prostaglandinas en las células del LP.<sup>43</sup>

Por otro lado se ha señalado que la osteoprotegerina es inhibida por la producción de  $PGE_2$ . Sin embargo, también se ha demostrado que la  $PGE_2$  aumenta la producción de osteoprotegerina.<sup>43</sup>

Estudios en células y órganos indican que  $PGE_2$  no solo tiene efecto en la resorción ósea, sino que también participa en la formación de hueso.<sup>43</sup>



## Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

---

Estudios en perros demuestran que se necesita de COX-2 para la formación de hueso intramembranoso y endocondral durante la reparación ósea. Estudios en perros indican que al aplicar PGE<sub>2</sub> se forma hueso en la zona adyacente al lugar de la aplicación.

### **8.6. Inhibición de prostaglandinas como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal**

Al estudiar la patogénesis de la enfermedad periodontal se ha demostrado que a pesar de que los microorganismos delabiopelícula son el factor etiológico primario, la enfermedad periodontal se presenta debido al resultado de las interacciones entre los patógenos periodontales y la respuesta inmune del huésped.<sup>53</sup>

El tratamiento de la enfermedad periodontal incluye la remoción mecánica de los patógenos periodontales. No obstante considerando que este padecimiento tiene una naturaleza inmunoinflamatoria hay que considerar a la modulación de la respuesta inmune del huésped como un medio para potenciar el efecto de la terapia mecánica.<sup>53</sup>

La manipulación de la respuesta inmune para evitar reacciones adversas es deseable sobre todo en enfermedades autoinmunes, alergias o en injertos. También es importante en enfermedades infecciosas, como medio de protección. Esto tiene como objetivo ayudar al huésped en su lucha contra los microorganismos complementando los mecanismos de defensa del huésped o cambiando su curso.<sup>53, 54</sup>

Basándose en este principio, se han elaborado varios fármacos para detener o modificar la inflamación mediante el bloqueo de las trayectorias enzimáticas que conducen a la generación de mediadores bioquímicos.

Las prostaglandinas son uno de los mediadores químicos que participan en la enfermedad periodontal, sobre todo en la reabsorción ósea y su vía principal de producción es la de la COX-2.

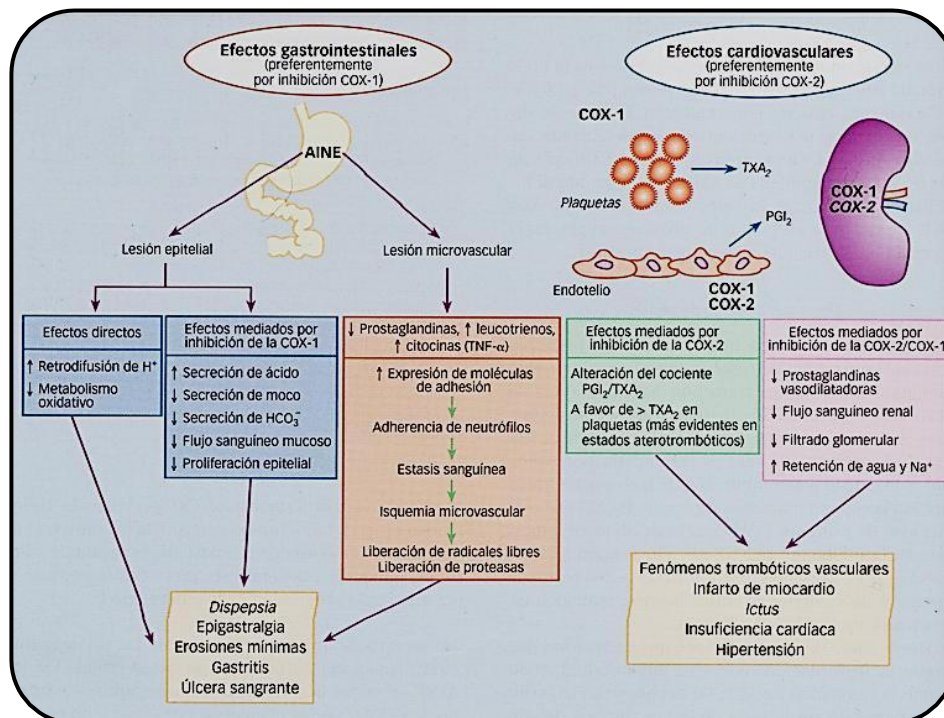
La manera más fácil de inhibir la biosíntesis de PGs es mediante el uso antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), los cuales inhiben la acción de las enzimas de la familia COX. Los AINEs interfieren el metabolismo del ácido araquidónico y por tanto inhiben el proceso inflamatorio.<sup>53, 55</sup>

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

Los AINEs suprimen específicamente la inflamación mediada por la ciclooxigenasa sin bloquear la inmunidad adquirida. Son eficaces y ampliamente utilizados. Sin embargo al no ser selectivos inhiben a todas las isoformas de COX trayendo consigo múltiples efectos colaterales.<sup>54</sup>

Se ha demostrado que el uso del ácido acetil salicílico en lugar de inhibir a la COX-2 la acetila, transformándola en 15-lipoxigenasa. Uno de los metabolitos que se obtienen por esta vía es la lipoxina A<sub>4</sub>. La lipoxina A<sub>4</sub> es una molécula resolutive que reduce las acciones de los neutrófilos y los conduce a su apoptosis, además estimula a los macrófagos para que fagociten neutrófilos apoptóticos, pero sin que segreguen citocinas proinflamatorias.<sup>54</sup>

Al ser COX-2 la enzima que se encarga de producir las PGs asociadas a la inflamación se ha establecido que un bloqueo selectivo de esta enzima conduce a la inhibición del dolor, de la inflamación y reabsorción ósea sin ocasionar efectos colaterales. Los inhibidores selectivos de la COX-2 se desarrollaron con el objetivo de evitar los efectos gastrointestinales que se presentaban al utilizar AINEs. No obstante el uso prolongado de inhibidores de la COX-2 puede desarrollar hipertensión, edema e insuficiencia cardíaca congestiva.<sup>53, 54</sup>



**Figura 29 Mecanismos involucrados en el riesgo gastrointestinal y cardiovascular que producen los inhibidores de COX.<sup>42</sup>**

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

---

## 9. Conclusiones

La enfermedad periodontal es un proceso infeccioso multifactorial, en la que los microorganismos periodontales y la respuesta del huésped son los elementos más importantes para su desarrollo.

Los microorganismos por si solos no son los responsables de la destrucción de los tejidos periodontales sin embargo desencadenan una serie de respuestas que median una cascada de acontecimientos inflamatorios. Al entrar en contacto con las células responsables de la inmunidad los microorganismos provocan la liberación de una gran variedad de mediadores de la inflamación. Entre estos mediadores se encuentran las prostaglandinas, que sin duda participan en el desarrollo de la enfermedad periodontal ya que tiene funciones proinflamatorias como antiinflamatorias.

El rol principal que tienen las PGs sobre todo PGE<sub>2</sub> es el de participar en la resorción ósea ya que se ha podido comprobar que sin su presencia este mecanismo de protección no se presentaría.

Es importante reconocer que la respuesta inmune del huésped en la patogénesis de la enfermedad periodontal nos permite establecer nuevas alternativas para el tratamiento de la enfermedad periodontal.

Mediante los estudios realizados tanto en animales como en humanos se ha demostrado que la inhibición de PGE<sub>2</sub> reduce de manera significativa el avance de la resorción ósea y de la inflamación periodontal.

No obstante hay que tener presente que el uso prolongado de los inhibidores de las PGs trae consigo múltiples efectos colaterales ya que las PGs tienen funciones fisiológicas necesarias para mantener la homeostasis del cuerpo.

Las prostaglandinas no son las únicas responsables de la destrucción de los tejidos periodontales, a lo largo de este trabajo se han mencionado distintos mediadores bioquímicos que tienen funciones muy importantes para que la enfermedad periodontal se presente y progrese.

Sin embargo las prostaglandinas son las que participan de manera más activa en una de las peores consecuencias de la periodontitis (la pérdida de órganos dentarios por la reabsorción ósea) y también nos proporcionan una opción de tratamiento que reduce los efectos que estas tienen.

# Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

---

## 10. Bibliografía

1. Lindhe J. Periodontología clínica e implantología odontológica. 4th ed. Karring T, Lang NP, editors. Argentina; México: Médica Panamericana; 2005.
2. Newman M, Takel H, Klokkevold P. Carranza Periodontología clínica. 10th ed. Fermín C, editor. México: McGraw-Hill Educación; 2010.
3. Ainamo J, Löe H. Anatomical characteristics of gingiva. A clinical and microscopic study of the free and attached gingiva. *Journal of Periodontology*. 1966 Enero; 37(1): p. 5-13.
4. Falotico Páez G, Farias F. El surco gingival aspectos clinicos y anatomofisiomicrobiológicos. *ODUS Científica*. 2006 Diciembre; 7(2): p. 16-26.
5. Castro CE, Koss MA, López ME. Marcadores bioquímicos de la enfermedad periodontal. *Medicina Oral*. 2003 Noviembre; 8(5): p. 322-328.
6. Guerrero del Ángel F, Torres Benítez JM, Tudón Torres E, Domínguez Arellano S. Identificación de factores de riesgo asociado a enfermedad periodontal y enfermedades sistémicas. *Revista ADM*. 2004 Mayo; 61(3): p. 92-96.
7. Glossary of Periodontal Terms. 4th ed. Chicago: The American Academy of Periodontology; 2001.
8. Calle CM, Angel MP, Duque A, Giraldo A. Enfermedad periodontal y su relacion con las enfermedades cardiovasculares. *Revista CES Odontología*. 2012 Enero; 25(1): p. 82-91.
9. Armitage G. Development of classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology*. 1999 Diciembre; 4(1): p. 1-6.
10. Pérez Chaparro PJ, Gonçalves C, Figueiredo LC, Faveri M, Lobão E, Tamashiro N, et al. Newly Identified Pathogens Associated with Periodontitis: A Systematic Review. *Journal of Dental Research*. 2014 Septiembre; 93(9): p. 846-858.
11. Steffens NS. Microbiología de la enfermedad periodontal. *Revista Chilena de Tecnología Médica*. 2003 Diciembre; 23(2): p. 1088-1092.
12. Perea E. La flora de la boca en la era de la biología molecular. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2004 Enero; 9(6): p. 1-10.
13. Betancourth M, Botero JE, Rivera SP. Biopelículas: una comunidad microscópica en desarrollo. *Colombia Médica*. 2004; 35(3): p. 34-39.
14. Serrano Granger J, Herrera D. La placa dental como biofilm. ¿Como eliminarla? *RCOE*. 2005; 10(4): p. 431-439.
15. Díaz Caballero AJ, Fonseca Ricaurte MA, Parra Conrado CE. Calculo dental una revisión de literatura y presentación de una condición inusual. *Acta Odontologica Venezolana*. 2011; 49 (3).
16. Rioobo Crespo M, Bascones A. Factores de riesgo de la enfermedad periodontal: factores geneticos. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*. 2005 Agosto; 17(2): p. 69-77.
17. Gutiérrez Romero F. Polimorfismo y genética y su relación con la enfermedad periodontal. *Revista Kiru*. 2008 Septiembre; 5(2): p. 127-135.

## Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

---

18. Rodrigo Gómez A, Oteo Calatayud A, Alonso Rosado A, Bascones Martínez A. El papel de la genética en la aparición y desarrollo de la periodontitis: II: Polimorfismos asociados a la enfermedad periodontal. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*. 2008 Agosto; 20(2): p. 121-130.
19. Arróniz Padilla S, Furuya Meguno A, Redondo Caballero C, Garzón Trinidad J, Martínez Loza J, Gómez Moreno A, et al. Tabaquismo y su correlación con la gravedad de la enfermedad periodontal. *Revista Oral*. 2005 Noviembre; 6(20): p. 301-305.
20. Toledo Pimental B, González Díaz ME, Alfonso Tarraú MS, Pérez Carrillo A, Rodríguez Linares ML. Tabaquismo y enfermedad periodontal. *Revista Cubana de Medicina Militar*. 2002 Enero; 31(2): p. 94-99.
21. Koushyar Partida KJ, Hernández Ayala A. Tabaquismo: factor de riesgo para enfermedad periodontal. *Revista ADM*. 2010 Mayo; 67(3): p. 101-113.
22. Navarro Sánchez A, Faria Almeida R, Bascones Martínez A. Relación entre diabetes mellitus y enfermedad periodontal. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*. 2002 Abril; 14(1): p. 9-19.
23. de la Rosa García E, Irigoyen Camacho ME, Aranda Romo S, Cruz Mérida S, Mondragón Padilla A. Enfermedad periodontal en pacientes diabéticos con y sin insuficiencia renal crónica. *Revista médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2007 Septiembre; 45(5): p. 437-446.
24. Dávila Barrios L, Arteaga Altuve S. La periodontitis y su relación con la diabetes mellitus. Reporte de un caso y revisión. *MedULA*. 2008 Enero; 17(1): p. 34-40.
25. Garzón Sanabria V, Olmos Bringas M, Mota Sanhua V, Enríquez Bárcenas LF, García Ruiz E, Rivas Ayala L, et al. Terapia periodontal no quirúrgica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en descontrol. *Revista Médica del IMSS*. 2013 Enero; 51(1): p. 86-91.
26. Nuñez Aguinaga S, Gutiérrez Romero F. Enfermedad periodontal durante el embarazo y asociación con el retardo de crecimiento intrauterino. *Revista Kiru*. 2012 Enero; 9(1): p. 7-12.
27. Méndez González JA, Coll WA. Enfermedad periodontal y embarazo (Revisión Bibliográfica). *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2008 Enero; 7(1): p. 1-9.
28. Mealey B, Moritz A. Influencias hormonales: efectos de la diabetes mellitus y las hormonas sexuales esteroideas endógenas femeninas en el periodonto. *Periodontology 2000 (Ed Esp)*. 2004 Julio; 7: p. 59-81.
29. Figuero-Ruiz E, Prieto Prieto I, Bascones-Martínez A. Cambios hormonales asociados al embarazo. Afectación gingivo-periodontal. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*. 2006; 18(2): p. 101-113.
30. García Montes de Oca AL. Influencia del estrés oxidativo en la enfermedad periodontal. *Revista de Ciencias Médicas La Habana*. 2004 ; 10(2).
31. Jiménez Martínez R, Mendieta Zerón H, Scougall-Vilchis RJ, Colín Ferreyra MdC, Romero Figueroa MdS. Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad periodontal. Revisión bibliográfica. *Revista ADM*. 2013 Noviembre; 70(6): p. 298-301.

## Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

---

32. Vega Robledo GB. La respuesta inmune. Revista de la Facultad de Medicina. UNAM. 2008 Mayo; 51(3): p. 128-129.
33. Boscones A, González M. Mecanismos Inmunológicos de las enfermedades periodontales y periimplantarias. Avances en Periodoncia e Implantología Oral. 2003 Diciembre; 18(3): p. 121-138.
34. Abumohor P. Fisiología de la Respuesta Inmune. Revista Chilena de Reumatología. 2005; 21(2): p. 51-57.
35. Abbas Ak, Lichtman A, Pillai s. Inmunología celular y molecular. 7th ed. Barcelona: Elsevier; 2012.
36. Mahanonda R, Pichyangkul S. Receptores tipo Toll y su papel en el peridonto sano y enfermo. Periodontology 2000 (Ed Esp). 2008 Enero; 18: p. 28-36.
37. Gomez de Ferraris ME. Histología, Embriología e Ingeniería Tisular Bucodental. 3rd ed. México, D.F.: Médica Panamericana; 2009.
38. Negroni M. Microbiología Estomatológica: fundamentos y guía práctica. 2nd ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2009.
39. Botero JE. Respuesta inmune en las enfermedades del periodonto: desde salud hasta enfermedad y sus implicaciones terapéuticas. Revista Facultad De Odontología Universidad de Antioquia. 2009 diciembre; 21(1): p. 122-128.
40. Van Dyke T, van Winkelhoff A. Infection and inflammatory mechanisms. Journal of Clinical Periodontology. 2013 Abril; 40(14): p. S1-S7.
41. Mendoza Patiño N. Farmacología médica. 1st ed. México : Médica Panamericana ; 2008.
42. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza J, Moro M, Portolés A. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. 18th ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2008.
43. Noguchi K, Ishikawa I. El papel de la ciclooxigenasa 2 y la prostaglandina E2 en la enfermedad periodontal. Periodontology (Ed Esp). 2008 Enero; 18: p. 56-64.
44. Pradilla O. Ciclooxigenasa 3: la nueva iso-enzima en la familia. MedUNANB. 2004 Octubre; 7(21): p. 181-184.
45. Mayorga I, Lafaurie G, Contreras A, Castillo D, Barón A, Aya MdR. Microflora subgingival en periodontitis crónica y agresiva en Bogotá, Colombia: un acercamiento epidemiológico. Revista Biomédica. 2007 Enero; 27(1): p. 21-33.
46. CEIO. Centro Europeo de Implantología Oral. [Online].; 2012 [cited 2014 Septiembre 18. Available from: <http://www.centrodeimplantologia.com/periodoncia/>.
47. Vardar S, Baylas H, Huseyinov A. Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on gingival tissue levels of prostaglandin E2 and prostaglandin F2 $\alpha$  and clinical parameters of chronic periodontitis. Journal of Periodontology. 2003 Enero; 74(1): p. 57-63.
48. Sánchez B, Tálamas P. Importancia de las prostaglandinas en la amibiasis hepática. Salud Pública de México. 2002 Mayo; 44(3): p. 247-257.

## Importancia de las Prostaglandinas E2 en la enfermedad periodontal

---

49. Devlin T. Bioquímica: Libro de texto con aplicaciones clínicas. 4th ed. Barcelona: Reverté; 2004.
50. Martínez A, Rivas S. Funciones de las prostaglandinas en el sistema nervioso central. Revista de la Facultad de Medicina. UNAM. 2005 Septiembre; 48(5): p. 210-216.
51. Pérez A, Padrón L, Fernández V, Gámez V, Ortueta T. Biosíntesis de los productos del ácido araquidónico y su repercusión sobre la inflamación. Revista Cubana de Estomatología. 1998 Enero; 35(2): p. 56-61.
52. Pérez D, De Lima A. Participación de los mediadores de la respuesta inmune inflamatoria en la resorción del hueso alveolar durante la periodontitis crónica - Revisión de literatura. Acta Odontológica Venezolana. 2013 Junio; 51(3).
53. Medina A. Antiinflamatorios no esteroideos como terapia adjunta al raspado y alisado radicular en periodontitis. Avances en Periodoncia e Implantología Oral. 2012 Abril; 24(1): p. 39-46.
54. Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke T. Resolución de la inflamación mediada por el hospedador en las enfermedades periodontales. Periodontology 2000 (Ed Esp). 2007 Junio; 16: p. 144-163.
55. Barrientos A, Chacón C, Luces G, Notz P, Romero I, Salazar de Plaza E. Empleo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal. Acta Odontológica Venezolana. 2007 Diciembre; 47(1): p. 1-9.