



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

METALOPROTEINASAS Y ENFERMEDAD  
PERIODONTAL.

**TESINA**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**CIRUJANA DENTISTA**

P R E S E N T A:

JESSICA MARLENE GONZÁLEZ VARGAS

TUTORA: Mtra. VIRIDIANA LOUSTALOT ANGULO

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.



## **Agradecimientos:**

*A mi mami: Catalina Vargas Lemus por ser el pilar más grande de mi vida, por ayudarme a ser una persona fuerte, por su perseverancia, por apoyarnos ella sola a mi hermano y a mí a concluir nuestros estudios, eres ejemplo a seguir.*

*A mis hermanos: Carlos Eduardo por estar conmigo, formar parte de mi vida, por soportarme; a Carlos que a pesar de que casi no lo vemos lo aprecio mucho y a Nancy que a pesar de que no está con nosotros siempre estará en nuestro corazón.*

*A todos los pacientes que atendí durante toda la carrera que sin ellos nada de esto hubiera sido posible.*

*A todos mis amigos de la secundaria, preparatoria y los que conocí en la carrera que me enseñaron a crecer como persona, en especial a Fredy por su paciencia, bondad y por ayudarme a crecer aún más.*

*A mi familia que de manera indirecta me han apoyado, en especial a mi madrina, Margarita Vargas por ser una persona al igual que mi mami son un ejemplo a seguir, a mi prima Luisa por su apoyo.*

*Al doctor Víctor Moreno por ser un académico de excelencia y que pueda seguir compartiendo sus conocimientos por muchísimo tiempo más.*

*A la Universidad Nacional Autónoma de México por dejarme ser parte de ella desde la preparatoria y por ayudarme a concluir mis estudios.*

*A mi tutora la Mtra. Viridiana Loustalot Angulo por tenerme paciencia muchísimas gracias doctora.*



## INDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>5</b>
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>6</b>
<b>3. PERIODONTO</b> .....	<b>7</b>
<b>3.1. ENCÍA</b> .....	<b>8</b>
3.1.1. Características microscópicas.....	10
3.2. Tejido conjuntivo.....	13
3.2.1. Fibras del tejido conectivo.....	14
3.3. Ligamento periodontal.....	18
3.4. Cemento radicular.....	20
3.4.1. Tipos de cemento.....	22
3.5. Hueso alveolar.....	24
3.6. Vascularización del periodonto.....	26
3.7. Sistema linfático.....	28
3.8. Inervación del periodonto.....	29
<b>4. METALOPROTEINASAS</b> .....	<b>30</b>
4.1. Estructura de las MMPs.....	31



4.2. Clasificación de las MMPs.....	34
4.3. Regulación de la actividad de las MMPs.....	36
4.3.1. Nivel transcripcional.....	37
4.3.2. Activación de las proenzimas.....	37
4.3.3. Inhibición de las MMPs.....	38
<b>5. PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL E IMPLICACIÓN DE LAS MMPS.....</b>	<b>39</b>
5.1. Lesión inicial.....	41
5.2. Lesión temprana.....	44
5.3. Lesión establecida.....	46
5.4. Lesión avanzada.....	50
<b>6. USO DE INHIBIDORES DE METALOPROTEINASAS.....</b>	<b>51</b>
6.1. Tetraciclinas.....	52
6.1.1. Doxiciclina de dosis subantimicrobiana o Periostat.....	52
6.1.2. Tetraciclinas químicamente modificadas (CMT).....	53
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>54</b>
<b>8. FUENTES DE INFORMACIÓN.....</b>	<b>55</b>



## 1. INTRODUCCIÓN

La ciencia ha avanzado debido a que seguimos buscando interrogantes ante todo lo que está a nuestro alrededor. En periodoncia aún no está bien definida la patogenia de la enfermedad periodontal encontrándose cada vez más moléculas que interactúan con las células del hospedero para poder evitar un daño mayor sobre los tejidos periodontales.

El periodonto es un tejido complejo porque está compuesto por dos tejidos blandos, encía y ligamento periodontal y dos tejidos duros que son hueso alveolar y cemento radicular. Cumple funciones como: distribución de las fuerzas de masticación, liberación moléculas de acción antimicrobiana por parte del fluido crevicular y dar sostén al diente dentro del alvéolo.

Las principales causas de la enfermedad periodontal son la mala higiene y la acumulación de placa dentobacteriana esto genera que, las células del periodonto especialmente las de la encía, se activen y liberen mediadores químicos para eliminar las bacterias acumuladas dando como resultado la aparición de gingivitis o inflamación de las encías.

Si la gingivitis no se trata hay una mayor respuesta celular por parte de los tejidos periodontales dando como resultado la peridontitis que se caracteriza por la destrucción del hueso alveolar, esto causa movilidad dental y finalmente provoca la pérdida dental.



---

## **2. OBJETIVOS**

### **Objetivo general.**

- Determinar la relación entre las metaloproteinasas y la enfermedad periodontal.

### **Objetivos específicos.**

- Determinar células liberan las metaloproteinasas la enfermedad periodontal.
- Enumerar que metaloproteinasas están asociadas en la enfermedad periodontal.
- Especificar que medicamentos inhiben a las metaloproteinasas en la enfermedad periodontal.



### 3. PERIODONTO

El periodonto es el conjunto de tejidos que sostienen y protegen al diente. Está compuesto por tejidos duros que son cemento y hueso alveolar y por tejidos blandos que son, la encía y el ligamento periodontal.

El periodonto suele estar sujeto a variaciones morfológicas y funcionales en relación a las alteraciones funcionales y los cambios producidos con la edad.<sup>1, 2, 3</sup>

Tiene la función de proteger y soportar los dientes, distribuir las fuerzas generadas durante la masticación, separar el medio ambiente externo (cavidad oral) del interno, se encarga de la remodelación y regeneración constante del tejido periodontal y a su vez proporciona una línea de defensa contra agentes bacterianos mediante la secreción del fluido crevicular.

El fluido crevicular tiene funciones antimicrobianas, inmunitarias y limpia el surco gingival. Dentro de sus componentes tiene células, componentes del tejido conectivo, flora microbiana, lactoferrina, albúmina, inmunoglobulinas como las IgG, IgM e IgA. La cantidad de secreción es muy pequeña y aumenta con en procesos inflamatorios.<sup>1</sup>

La mucosa oral que envuelve a la cavidad oral se encuentra delimitada por los tejidos del paladar blando y la faringe. Encontramos 3 tipos de mucosa:<sup>4</sup>

- **Mucosa masticatoria** compuesta por la encía y el paladar duro.
- **Mucosa especializada** integrada por el dorso de la lengua.
- **Mucosa de revestimiento** formada por el resto de la cavidad oral.





A continuación se realizará una breve descripción de los componentes del periodonto.

### 3.1. ENCÍA

La encía es la parte de la mucosa masticatoria que cubre el reborde alveolar de los maxilares y el cuello de los dientes, presenta una forma festoneada y consistencia firme, se caracteriza por tener una coloración rosada en estado de salud y la cual puede presentar variaciones en relación al tipo de raza.<sup>5</sup> (Fig.1.)

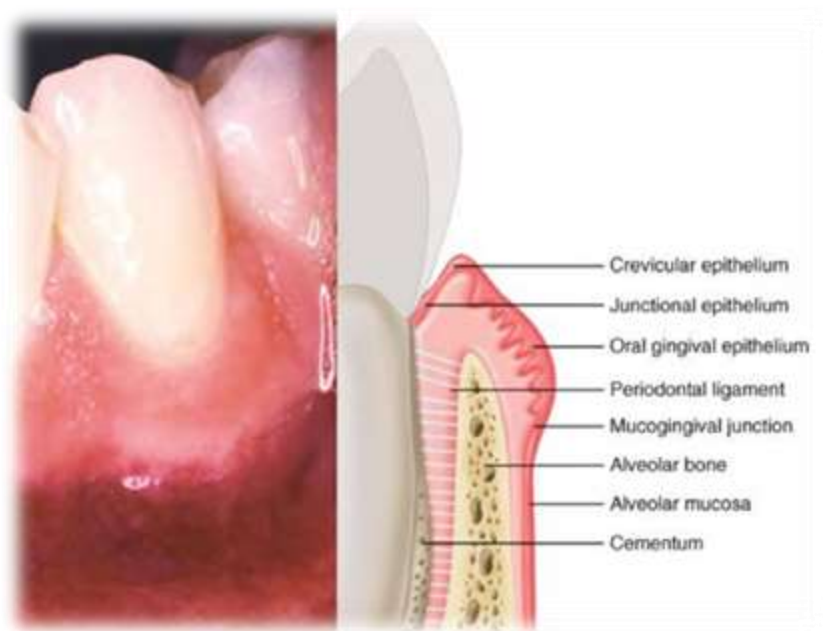


Fig. 1. Elementos del periodonto.<sup>5</sup>



-----

Anatómicamente la encía se divide en: encía marginal, insertada y encía interdental o interproximal. (Fig.2.)

- **Encía marginal o no insertada:** Es la encía que rodea los dientes por el borde, corresponde a la parte externa del surco gingival y suele tener 1 mm de ancho.

El surco gingival es el espacio que se encuentra alrededor del diente, está delimitado por la superficie dental y el revestimiento epitelial del margen gingival libre de la encía, tiene forma de V y la profundidad de sondeo clínicamente es de 2 - 3 mm en estado de salud.<sup>1</sup>

- **Encía insertada:** es la continuación de la encía marginal, se une firmemente al periostio, su superficie es punteada como la piel de naranja debido a las irregularidades del epitelio.<sup>2</sup> Se extiende hasta la mucosa alveolar (tejido conjuntivo laxo, muy vascularizado) y se separa de ésta por la línea mucogingival.

El ancho difiere dependiendo el área, siendo mayor en la zona anterior (3.5 - 4.5 mm en maxilar, 3.3 - 3.9 mm en mandíbula) y menor en la zona posterior (1.9 mm en maxilar y 1.8 en mandibular).<sup>1</sup>

- **Encía interproximal:** está por debajo del punto de contacto del diente, presenta una superficie lisa, tiene forma piramidal en la zona vestibular y lingual que al entrar en contacto la zona vestibular y lingual forman una curvatura en la unión cemento – esmalte llamada “col interdental”.

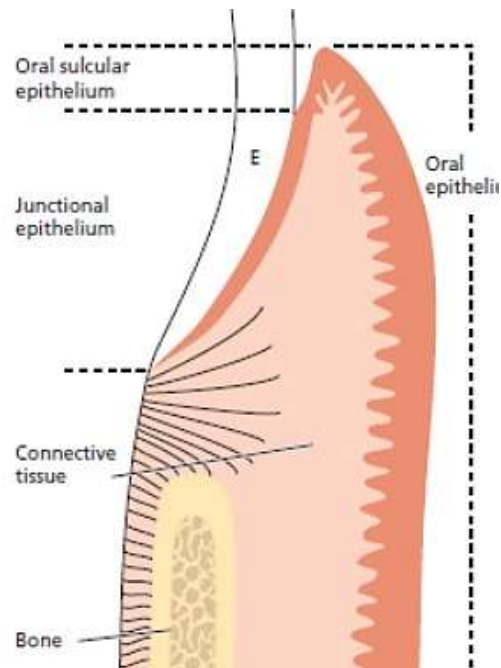


Fig. 2. Puntos anatómicos de la encía.<sup>2</sup>

### 3.1.1. CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS

Histológicamente, la encía está compuesta por un epitelio escamoso estratificado y por tejido conjuntivo. Se ha considerado que actúa como una barrera física contra la infección, pero hoy en día, se cree que juega un papel importante en la defensa innata del huésped.<sup>1</sup>

El **epitelio gingival** se divide en el **epitelio oral externo** que se extiende de la unión mucogingival al margen gingival donde el **epitelio del surco** reviste el surco gingival y en la unión cemento - esmalte está el **epitelio de unión**.<sup>6</sup> (Fig. 4.)

El *epitelio oral* tiene la función de proteger las estructuras adyacentes, tiene 0.2 mm a 0.3 mm de grosor, está compuesto principalmente por queratinocitos (90% de la población) que se van diferenciando y esto permite



el recambio celular observándose 4 estratos: estrato basal, estrato espinoso, estrato granuloso y estrato corneo. (Fig. 3.)<sup>1</sup>

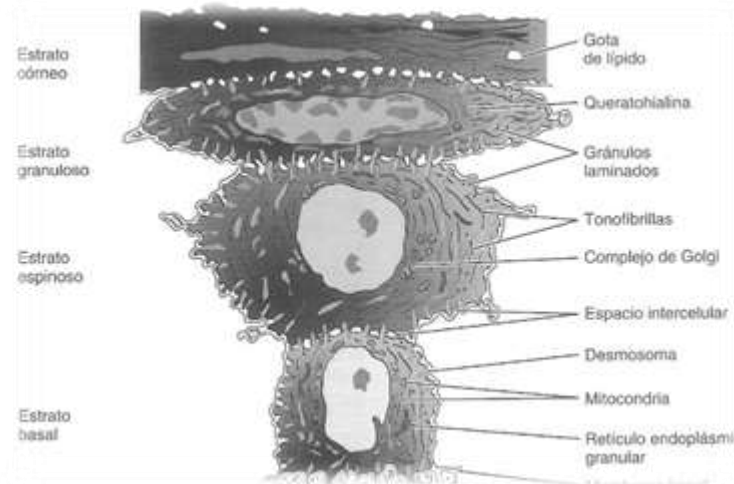


Fig. 3. Estratos de epitelio estratificado queratinizado.<sup>1</sup>

Además de los queratinocitos aparecen los **melanocitos**, células productoras de melanina encontradas en el estrato basal o espinoso, **cuerpos de Odland** que son lisosomas modificados que contienen fosfatasa ácida que destruyen los orgánulos de la membrana, se encuentran en el estrato espinoso, **células de Langherhans** las cuales son células dendríticas que pertenecen al sistema fagocítico mononuclear, es decir, células derivadas de los precursores monocíticos de la médula ósea que juegan un papel importante en la función inmune y las **células de Meckel** que se han identificado que actúan como receptores sensitivos.<sup>1</sup>

El *epitelio del surco* recubre el surco gingival, está formado por un epitelio estratificado no queratinizado sin proyecciones interpapilares. El epitelio puede queratinizarse si se encuentra expuesto a la cavidad bucal, actúa



-----

como una barrera semipermeable y esto permite que penetren los productos dañinos de las bacterias. <sup>1</sup>

El *epitelio de unión* es un tejido estratificado no queratinizado, posee 2 capas de grosor (basal y suprabasal).<sup>4</sup> Este epitelio es más grueso cerca del epitelio del surco y solo contiene de 4 – 5 células en la unión cemento - esmalte donde forma la inserción epitelial.<sup>3,7</sup>

El tejido conectivo que sostiene al epitelio de unión es diferente al del epitelio bucal porque contiene un plexo vascular extenso para permitir una reacción inmediata ante los antígenos (sustancias que el sistema inmunitario reconoce como extrañas). <sup>7</sup>

Se forma a partir de la confluencia del epitelio bucal y el epitelio reducido del esmalte al erupcionar el diente<sup>6</sup> aunque también se ha encontrado en implantes. Su recambio celular ocurre de 2 - 6 días.<sup>7</sup> Su longitud es de 0.25 mm a 1.35 mm.<sup>1</sup>

El epitelio de unión libera mediadores para que los neutrófilos/ polimorfonucleares (PMN) entren al sitio dañado.

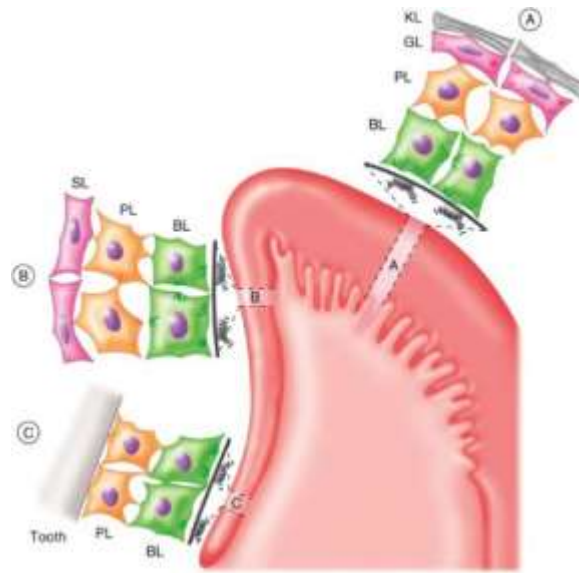


Fig. 4. Esquema de los tipos de epitelio. A, epitelio oral presenta 4 capas, B epitelio del suco presenta 3 capas es un epitelio no queratinizado, C epitelio del surco se une al diente y tejido conectivo mediante hemidesmosomas. Lamina basal (BL), estrato espinoso (PL), estrato granuloso (GL) y estrato corneo (KL).<sup>5</sup>

### 3.2. TEJIDO CONJUNTIVO

El tejido conjuntivo está compuesto principalmente de fibroblastos y en menor cantidad por macrófagos, mastocitos, linfocitos, células plasmáticas, glucoproteínas, fibras, nervios y vasos<sup>1, 2, 3</sup> que están incluidas en una sustancia fundamental/matriz amorfa, a todo este conjunto se denomina: matriz extracelular (MEC).<sup>8</sup>

El fibroblasto es la célula que más abunda en el tejido conectivo, se encarga de la producción y el mantenimiento de la sustancia fundamental, sintetiza y fagocita el colágeno que es una proteína compuesta por diferentes aminoácidos como glicina, prolina, hidroxiprolina, produce citocinas que promueven la destrucción tisular y estimula la resorción ósea.<sup>9</sup>



La matriz extracelular es remodelada en base a la interacción entre las células y las moléculas de la matriz extracelular que secretan factores de crecimiento, moléculas de adhesión molecular y citocinas que están implicadas en la función celular.<sup>6</sup>

Los componentes principales de la sustancia fundamental son los proteoglucanos además contiene agua y glucoproteínas. Los proteoglucanos están compuestos de polisacáridos (glucosaminoglucanos) unidos a proteínas por ejemplo: ácido hialurónico, condroitín sulfato, queratán sulfato, heparán sulfato.<sup>3</sup>

Las glucoproteínas o proteínas de adhesión como la fibronectina y laminina que dan el anclaje del epitelio a la matriz extracelular, forman parte de la lámina basal y guían a las células durante la cicatrización o en procesos inflamatorios.<sup>8,9</sup>

### 3.2.1. FIBRAS DEL TEJIDO CONECTIVO

Las fibras que se encuentran en el tejido conjuntivo son:

- **fibras de colágeno:** son secretados como tropocolágeno que está compuesto por 3 cadenas peptídicas denominadas cadenas alfa. Una vez secretado el tropocolágeno se polimeriza en microfibrillas de colágeno, se agregan mediante entrecruzamientos, se forman fibrillas y finalmente se forman haces de colágeno (Fig. 5.).<sup>1,9</sup>

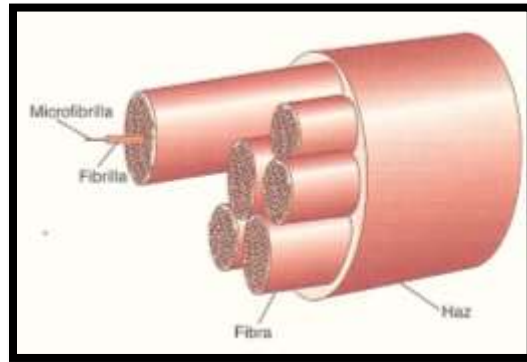


Fig. 5. Microfibrillas, fibrillas y haces de colágeno.<sup>1</sup>

- **fibras elásticas:** al igual que las fibras de colágeno están formadas en haces pero están compuestas por: elastina, oxitalán y elaunina; se distribuyen entre las fibras de colágeno y las fibras reticulares.
- **fibras reticulares** son delgadas y no forman haces sino redes, abundan en el tejido adyacente a la membrana basal, están constituidas en su mayor parte por fibras de colágeno tipo I y III.<sup>9</sup>

Para la degradación del colágeno se cree que existen dos vías realizadas por el fibroblasto: <sup>6</sup>

- **VÍA INTRACELULAR:** (Fig. 6.) Es independiente de colagenasa importante en el recambio normal del colágeno. Primero se realiza el encapsulamiento de las fibrillas, después la digestión parcial de las fibrillas, posteriormente se fagocita la fibrilla y se fusiona con un lisosoma.



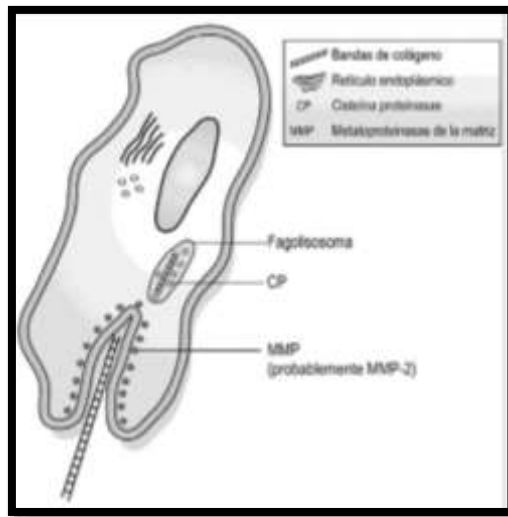


Fig. 6. Vía intracelular. Las fibras de colágeno son absorbidas por un fibroblasto y durante este proceso, la fibrilla es parcialmente digerida por una metaloproteínasa unida a la membrana, luego se incorpora a un fagosoma donde sigue degradándose por una cisteína-proteínasa.<sup>6</sup>

- VÍA EXTRACELULAR: (Fig. 7.) mediada por colagenasas del fibroblasto lo que permite una gran destrucción de colágeno, esta vía se observa durante la inflamación.

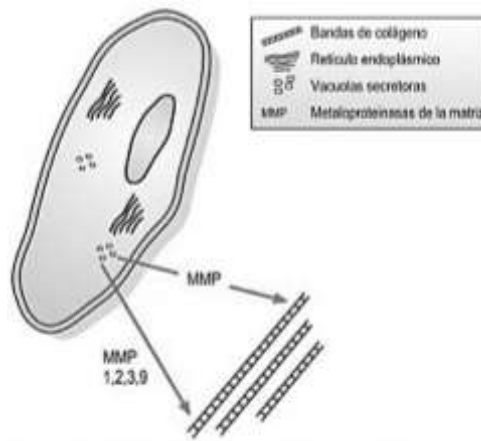


Fig. 7. La vía extracelular se produce en el espacio extracelular por la acción de enzimas llamadas metaloproteinasas (tipo 1, 2, 3, 9) secretadas por el fibroblasto.<sup>6</sup>



Las fibras del tejido conectivo en la encía se distribuyen en diferentes posiciones y se denominan *fibras gingivales* que confieren rigidez al periodonto durante las fuerzas de masticación, limita la migración del epitelio de unión debido a la unión de encía libre - cemento - encía insertada y asegura la encía marginal con el diente.<sup>1</sup>

Estas fibras se dividen en 3 grupos: <sup>1, 4</sup> (Fig. 8.)

- **Fibras dentogingivales:** están insertadas en el cemento por debajo del epitelio del surco, también se extienden por fuera del periostio y terminan en la encía insertada y otras se proyectan hacia la cresta alveolar en forma de abanico.
- **Fibras circulares:** rodean al diente.
- **Fibras transeptales:** se encuentran en el espacio interproximal a nivel de la base del surco y unen dos dientes contiguos.

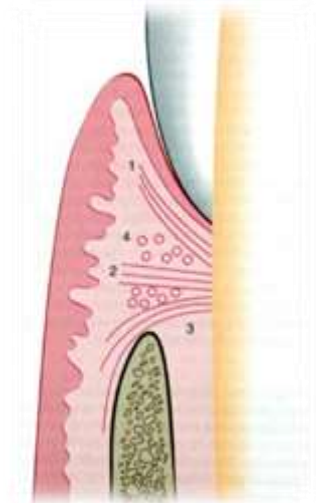


Fig. 8. Las fibras dentogingivales se extienden desde el cemento (1) hasta la cresta de la encía, (2) hasta la superficie externa y (3) por vestibular del periostio. (4) Fibras circulares se visualizan en forma trasnversal.<sup>1</sup>



---

### 3.3. LIGAMENTO PERIODONTAL

El ligamento periodontal es un tejido conjuntivo que se localiza alrededor de la raíz del diente y el hueso alveolar, es la continuación del tejido conectivo de la encía y su ancho es de 0.2 mm.<sup>1,2</sup>

Las fibras del ligamento periodontal están formadas por fibras de colágeno, se insertan por un lado en el cemento y por el otro en el hueso alveolar formando la articulación alveolodentaria.<sup>3</sup>

Tiene como funciones: resistir las fuerzas de desplazamiento generadas durante las cargas oclusales excesivas, se encarga de mantener al diente en una posición adecuada, formar y reparar hueso y cemento, intervenir en el control neurológico de la masticación y proporcionar nutrientes a la encía, hueso y cemento.<sup>2, 6, 7</sup>

Las fibras principales que se insertan en el cemento y hueso alveolar son las fibras de Sharpey.<sup>4</sup>

También se encuentran fibras oxitalánicas (compuestas de oxitalán y elaunina) que corren paralelo a la superficie del eje longitudinal del diente y se insertan en el cemento a la altura del tercio cervical de la raíz, se cree que regulan el flujo vascular, soportan grandes cargas y permiten la organización de las principales fibras de colágeno.<sup>5</sup>

Las fibras del ligamento están orientadas en determinadas posiciones respecto al eje del diente, se dividen en: <sup>1, 5</sup> (Fig. 9.)



- **Grupo transeptal:** se insertan en el cemento de los dientes adyacentes, se considera que pertenecen a la encía por que no se insertan en el hueso.
- **Grupo de la cresta alveolar:** van desde el epitelio de unión en forma oblicua hasta la cresta alveolar, evitan la extrusión del diente y resisten los movimientos laterales.
- **Grupo horizontal:** están perpendiculares al eje longitudinal del diente van del cemento al hueso alveolar.
- **Grupo oblicuo:** se extiende desde el cemento en forma oblicua hasta el hueso, son el grupo más grande.
- **Grupo apical:** están distribuidas de manera irregular en el fondo del alvéolo.
- **Grupo interradicular:** se encuentran en la zona de la furcación.



Fig.9. Distribución de las fibras del ligamento periodontal (1) grupo de la cresta alveolar, (2) grupo horizontal, (3) grupo oblicuo, (4) grupo apical y (5) grupo interradicular.<sup>5</sup>



El ligamento periodontal además de las fibras posee células como fibroblastos, cementoblastos, osteoblastos, neutrófilos, linfocitos, macrófagos, mastocitos, eosinófilos y células epiteliales de Malassez.<sup>10</sup>

También contiene la sustancia fundamental que llena los espacios entre las fibras y las células; dentro de sus componentes se halla glucosaminoglucanos (ácido hialurónico y proteoglicanos) y glucoproteínas (fibronectina y laminina) que tienen como función el intercambio de iones y agua, permiten la orientación de las fibras y se encargan de regular el crecimiento celular.<sup>2,6</sup>

### **3.4. CEMENTO RADICULAR**

El cemento es un tejido conectivo calcificado, avascular que recubre las raíces de los dientes y que sirve principalmente para anclar las fibras del ligamento periodontal.<sup>1, 2, 3</sup>

El cemento está formado por cementoblastos, cementocitos y por una matriz extracelular calcificada.<sup>3</sup>

Los cementoblastos se encargan de la síntesis y secreción de los componentes de la matriz orgánica. Una vez mineralizada la matriz extracelular, los cementoblastos quedan incluidos convirtiéndose en cementocitos.

La matriz extracelular del cemento contiene una matriz inorgánica (46-50%), matriz orgánica (22%) y agua (32%).



La matriz orgánica del cemento está compuesta por fibras de colágeno tipo I (90%) y tipo III, <sup>4</sup> mientras que, el contenido inorgánico es fosfato de calcio, iones como flúor, potasio, hierro, azufre<sup>3</sup> e hidroxiapatita en un 50%.<sup>1</sup>

La sustancia fundamental está integrada por proteoglucanos, glicoproteínas (osteopontina y osteonectina), osteocalcina que es vital para la unión de colágeno – calcio, todos estos componentes se encuentran también en el hueso alveolar. <sup>3</sup>

Las dos principales fuentes de fibras de colágeno en el cemento son las fibras de Sharpey (extrínsecas) y las fibras que pertenecen a la matriz del cemento que son producidas por los cementoblastos (intrínsecas).<sup>5</sup>

El cemento se forma continuamente durante la vida y es resistente a la resorción, se deposita con mayor frecuencia en el tercio apical. El grosor del cemento es muy variable, en el tercio coronal es de 16 – 60  $\mu\text{m}$  y en zona apical de 200  $\mu\text{m}$ .<sup>1,2</sup>

Este espesor mantiene la longitud del diente durante la erupción compensatoria por el desgaste oclusal <sup>3</sup> el cual, ayuda a mantener la dimensión vertical que puede perderse con la edad.<sup>5</sup>



### 3.4.1. TIPOS DE CEMENTO

El **cemento acelular** (Fig. 10.) es el primer cemento que se forma antes de que el diente erupcione, no contiene células pero está compuesto principalmente de fibras extrínsecas, es más calcificado que el **cemento celular** (Fig. 11.) el cual, se forma después del contacto del diente con su antagonista, en este tipo de cemento se visualizan cementocitos incluidos en la matriz que está compuesta de fibras intrínsecas; éste es depositado durante toda la vida del diente.<sup>1, 3, 5</sup>

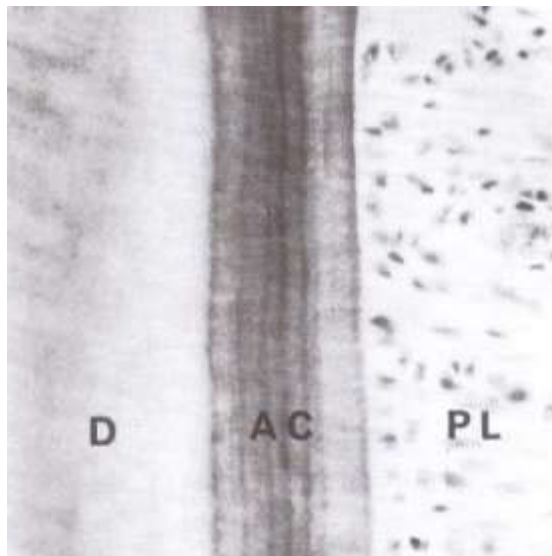


Fig. 10. Cemento acelular (AC) con líneas aumentativas, ligamento periodontal (PL) y dentina (D). (x300)<sup>1</sup>

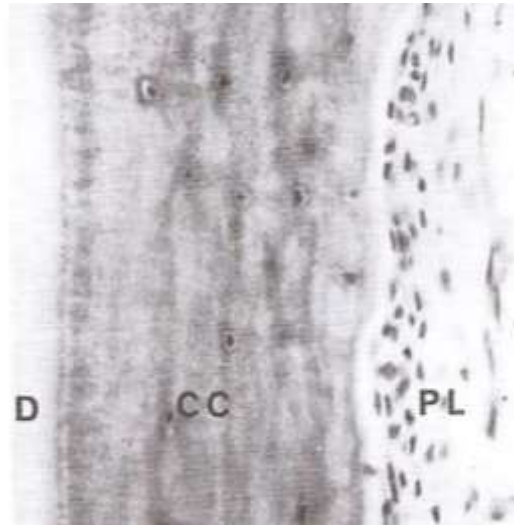


Fig. 11. Cemento celular (CC) visualizándose cementocitos con pocas líneas aumentativas, ligamento periodontal (PL) y dentina (D). (x300)<sup>1</sup>

Ambos tipos de cemento están dispuestos en laminillas separadas por líneas aumentativas paralelas al eje longitudinal del diente y en base a esto, Schroeder clasifica al cemento de la siguiente manera: <sup>1,4,6</sup>

1. **Cemento acelular afibrilar:** solo contiene la sustancia fundamental mineralizada. Tiene un grosor de 1 a 15  $\mu\text{m}$  y se encuentra en la parte coronaria.
2. **Cemento acelular de fibras extrínsecas:** compuesto por las fibras de Sharpey pero sin células, es un producto de los fibroblastos y cementoblastos. Se encuentra ubicado en el tercio apical y tiene un grosor aproximado de 30 a 230  $\mu\text{m}$ .
3. **Cemento celular mixto estratificado:** se encuentra en el tercio apical y en zona de la furcación, solo contiene fibras de Sharpey.
4. **Cemento celular de fibras intrínsecas:** encontrado en tercio apical y en las áreas de la furcación, compuesto por cementocitos y fibras de colágeno intrínsecas.





5. **Cemento intermedio:** está cerca de la unión cemento - dentina contiene las células de la vaina radicular epitelial de Hertwig al parecer pueden sintetizar amelogeninas que se acumulan en la superficie de la raíz que se está formando.<sup>1</sup>

### 3.5. HUESO ALVEOLAR

El proceso alveolar es la porción del maxilar y mandíbula que forma y sostiene a los alvéolos dentarios, sirve de inserción a los músculos, es sometida a la remodelación durante la formación y erupción del diente.<sup>1</sup>

Está compuesta por: (Fig. 12.) una **tabla externa** de hueso cortical formada por conductos de Havers los cuales dan suministro vascular al hueso y está formado por osteocitos concéntricos y vasos sanguíneos, las **trabéculas esponjosas** actúan como hueso de soporte, el **hueso basal** se localiza en la zona apical pero no tiene relación con el diente y la pared interna del alvéolo se llama **hueso alveolar** que permite la unión de las fibras del ligamento periodontal.<sup>1</sup>

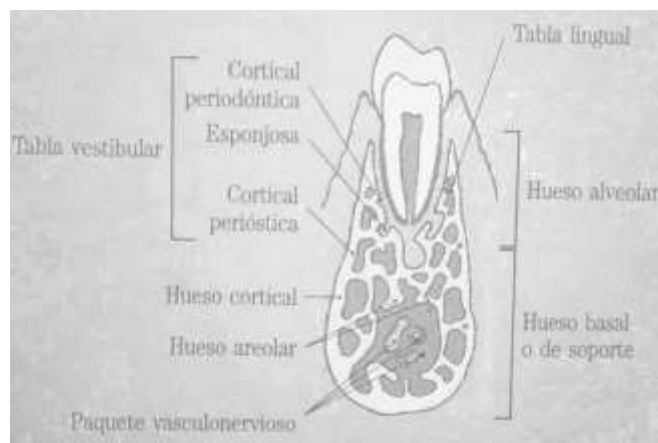


Fig. 12. Estructura de hueso alveolar.<sup>3</sup>



El tejido óseo es un tipo de tejido conjuntivo, está constituido por células y matriz extracelular.

Contiene en un 60% sustancias minerales o inorgánicas, 20% componentes orgánicos y un 20 % de agua. La rigidez y la dureza están determinadas por la presencia de sustancias inorgánicas.<sup>3</sup>

La matriz orgánica está compuesta en un 90% de colágeno tipo I y en menor cantidad colágeno tipo III y IV y el 10 % contiene glicoproteínas (osteonectina, osteocalcina y osteoponina), fosfoproteínas, proteoglicanos, proteína morfogenética.

Dentro de los componentes minerales, se encuentra hidroxiapatita en un 80 % y el carbonato de calcio.<sup>3</sup>

Las células (Fig. 13.) que se encargan de la síntesis, secreción y mineralización de la matriz orgánica son principalmente los osteoblastos que expresan fosfatasa alcalina que está implicada en la formación del hueso.

La matriz se osifica mediante osificación membranosa donde las células osteoblásticas quedan atrapadas y se denominan osteocitos.<sup>1, 4</sup>

Los células osteoclasticas u osteoclastos se encargan de la degradación de la matriz ósea siempre se encuentran adosadas a la matriz calcificada y se consideran integrantes del sistema fagocítico mononuclear.<sup>3</sup>

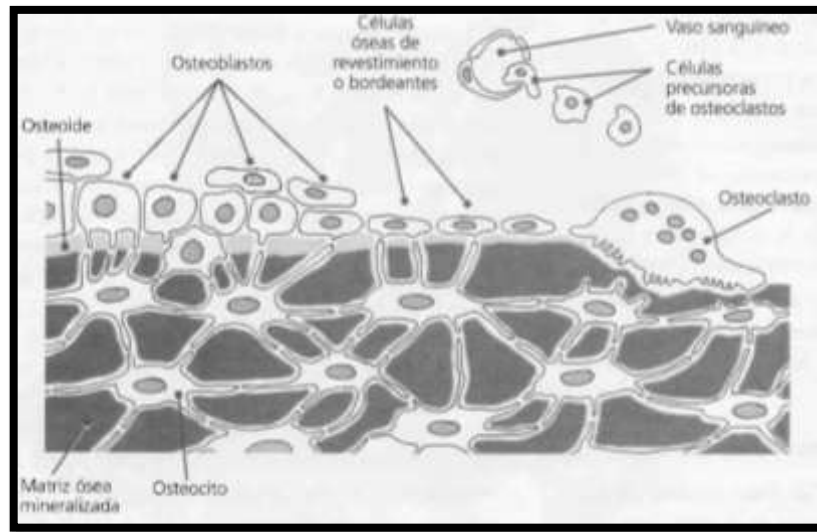


Fig. 13. Células del tejido óseo. <sup>3</sup>

### 3.6. VASCULARIZACIÓN DEL PERIODONTO

El suministro de sangre a las estructuras de soporte del diente se deriva de las *arterias alveolares superiores e inferiores* que emite la arteria dental para irrigar al ligamento periodontal, a su vez emerge la arteria intraseptal (Fig. 14.) que irriga la región apical del ligamento periodontal antes de adentrarse al paquete vascular del diente, la cual en sus ramas terminales penetran en el hueso e irrigan a la encía.<sup>1, 2, 5</sup>

Los vasos transalveolares son ramificaciones de los vasos intraseptales que perforan la cortical y entran al ligamento periodontal.

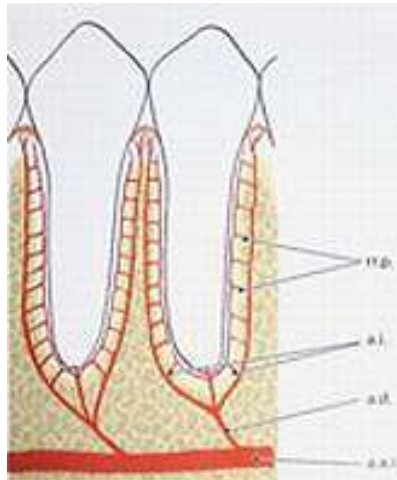


Fig. 14. Irrigación del periodonto, la arteria alveolar inferior (a.a.i) emite la arteria dental (a.d) y está a la arteria intraseptal (a.i) antes de ingresar al alveolo, las ramas terminales de la arteria intraseptal (r.p) penetran en el hueso. <sup>2</sup>

La encía recibe irrigación mediante 3 fuentes:

- Las arterias supraperiósticas que corren a lo largo de la superficie vestibular y lingual del hueso y establecen anastomosis con vasos del ligamento periodontal y el surco gingival.
- Vasos del ligamento periodontal que se extienden hacia adentro de la encía y establecen anastomosis con el área del surco gingival.
- Arteriolas que emergen de la cresta del tabique interdental se extienden de forma paralela a la cresta del hueso.



### 3.7. SISTEMA LINFÁTICO

Además del aparato circulatorio existe el sistema linfático que es un sistema de transporte semejante al aparato circulatorio con la diferencia de que se inicia en los tejidos corporales y desemboca en la sangre.

La linfa proveniente de los tejidos periodontales drena en los ganglios linfáticos de cabeza y cuello.<sup>1,7</sup> (Fig. 15.)

La encía vestibular y lingual de la región de los incisivos inferiores drena hacia los ganglios linfáticos submentonianos. La encía palatina drena hacia los ganglios linfáticos cervicales profundos. La encía vestibular de maxila, la encía vestibular y lingual de premolares y molares inferiores drenan en ganglio linfáticos submandibulares.<sup>7</sup>

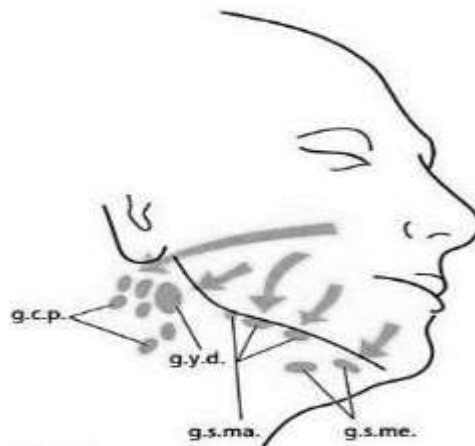


Fig. 15. Ubicación de ganglios linfáticos, ganglios submentonianos (g.s.me), ganglios submandibulares (g.s.ma), ganglios cervicales profundos (g.c.p).<sup>2</sup>



### 3.8. INERVACIÓN DEL PERIODONTO

El periodonto contiene receptores que registran dolor, tacto y presión además contiene receptores sensitivos que provienen del nervio trigémino. (Fig. 16.)

Los dientes inferiores y sus ligamentos esta inervados por el nervio alveolar inferior y en maxila por el plexo alveolar superior.

La encía en su porción vestibular de los incisivos, caninos y premolares superiores se encuentra inervada por los ramos labiales superiores del nervio infraorbitario, la encía vestibular de molares superiores la inerva el nervio dentario superior posterior y la encía alojada en los dientes superiores en su cara palatina está inervada por el nervio palatino mayor.<sup>1</sup>

En la mandíbula, la encía encontrada en la cara lingual de los dientes se encuentra inervada por el nervio sublingual y en su parte vestibular por el nervio mentoniano, mientras que la encía de los molares en su región vestibular se encuentra inervada por el nervio bucal.

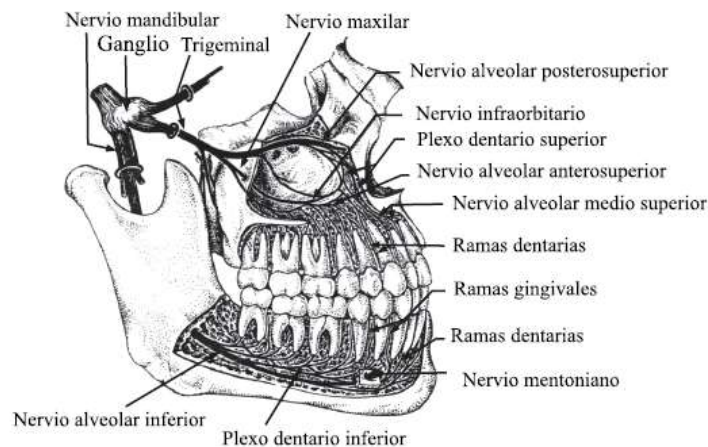


Fig. 16. Inervación del periodonto mediante al nervio trigémino.



## 4. METALOPROTEINASAS

La matriz extracelular está compuesta por proteoglicanos, proteínas de estructura (colágeno y elastina) y glucoproteínas (fibronectina y laminina).<sup>10,11</sup>

Durante la remodelación, síntesis y degradación de los componentes de la matriz extracelular es necesaria la presencia de enzimas principalmente proteasas como: catepsinas y serin-proteasas, aspartato proteasa y metaloproteinasas que son necesarias para el mantenimiento de la homeostasis.<sup>4, 12</sup>

Las metzincinas<sup>13</sup> son una familia de enzimas endopeptidasas es decir, que rompen a su sustrato en 2 fragmentos, son dependientes de zinc y calcio.<sup>11</sup> Dentro de esta familia están incluidas: las serrilisinias bacterianas, las astacinas y<sup>13</sup> las metaloproteinasas de la matriz también llamadas matrixinas<sup>14</sup> o MMPs que funcionan a pH normal.

El primer reporte sobre la remodelación y metaloproteinasas fue hecho por Gross y Lapiere (1962) quienes observaron la remodelación de la cola del renacuajo durante el proceso de metamorfosis y la primera investigación en humanos fue en encía y hueso a cargo de Fulmer y Gibson, en 1966.<sup>12, 13, 14, 15, 16</sup>

Las MMPs están implicadas en procesos normales como el desarrollo embriológico, implantación del embrión, cicatrización, inflamación, erupción dental, ovulación, crecimiento óseo y en patologías como: carcinogénesis, artritis, enfisema, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, aterosclerosis, osteoporosis.<sup>13, 17, 18, 19, 20</sup>



#### 4.1. ESTRUCTURA DE LAS MMPs

La estructura de estas enzimas está compuesta por dominios: <sup>11, 12, 13, 14, 21, 22</sup>  
(Fig. 17.)

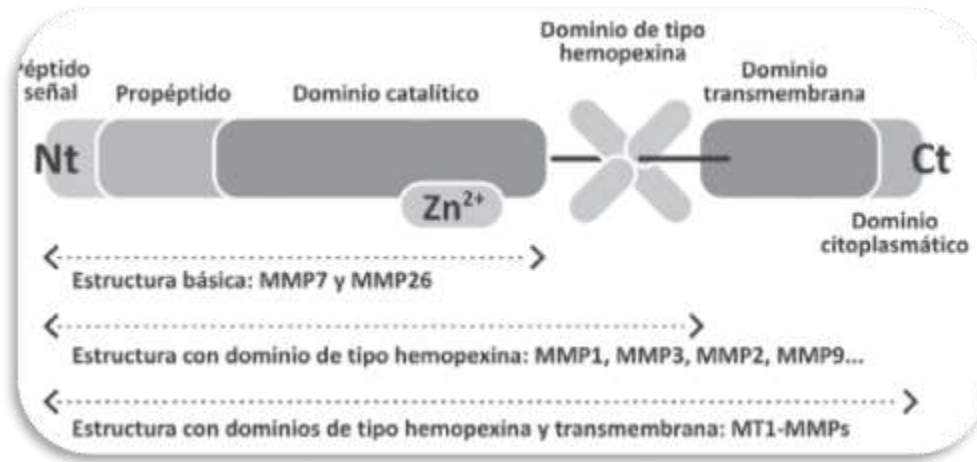


Fig. 17. Estructura básica de metaloproteinasas. <sup>18</sup>

- **Señal N-terminal o péptido señal o predominio:** está formada por 20 residuos de aminoácidos que orientan la excreción de la enzima, es retirada en el retículo endoplasmático y se elimina después de su secreción. <sup>15, 18</sup>
- **Dominio propeptídico o prodominio:** mantiene a la enzima inactiva o forma latente hasta que es eliminado. <sup>4</sup>
- **Dominio catalítico:** es el lugar donde ocurre la reacción con el sustrato, está formado por 175 aminoácidos aproximadamente, <sup>23</sup> contiene 2 átomos de Zinc ( $Zn^{+2}$ ) y 3 de Calcio ( $Ca^{+2}$ ).

El primer zinc participa en el proceso catalítico mientras que, el segundo es estructural, el calcio estabiliza la estructura del dominio. (Fig. 18.)



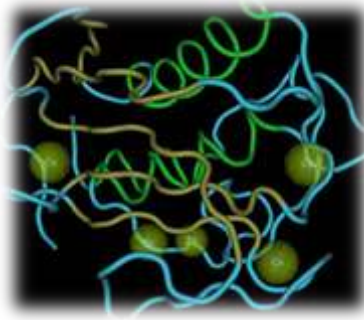


Fig. 18. Visualización de los átomos de zinc ( $Zn^{+2}$ ) y calcio ( $Ca^{+2}$ ).<sup>23</sup>

En este dominio presentan un motivo (secuencia de aminoácidos conservada en varias proteínas) *conservado de unión a zinc* con secuencia HEXXHXXGXXH (His – Glu – XX - His – XX – Gly – His) además, contiene una metionina que forma una "vuelta-Met" y está situada después del motivo de unión a zinc para formar una base que soporte la estructura alrededor del zinc catalítico; también contiene un motivo denominado *switchs de cisteína* o interruptor de cisteína (Fig. 19.) con una secuencia PRCGXPD y al quelar el zinc unido a la cisteína, el residuo se modifica a tirosil-fenilalanina<sup>15</sup> y se libera una molécula de agua por último, posee *tres histidinas* que coordinan un átomo de zinc dentro del dominio catalítico.<sup>13,14, 16, 19, 21, 23</sup>

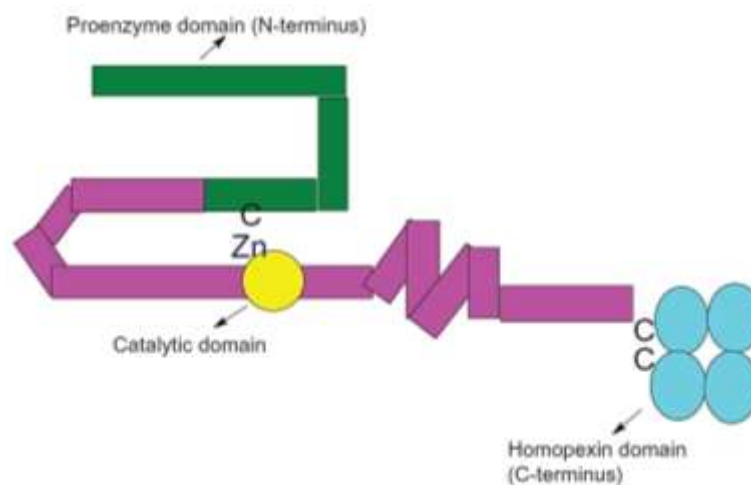


Fig. 19. Interacción del propéptico con el dominio catalítico a través del residuo cisteína (C) y el Zinc en la bolsa catalítica también llamada *switchs de cisteína*.<sup>13</sup>



- **Dominio tipo hemopexina:** indica la especificidad del sustrato para la degradación de aminoácidos, cuenta con una **región bisagra** que permite la unión del sustrato al sitio activo e interactúa con los inhibidores endógenos.
- **Dominio transmembrana:** solo lo tienen las MMP - tipo membrana (MT- MMP) consta de una cadena hidrofóbica de 25 aminoácidos que se conecta en la superficie celular con glicofosfatidilinositol (MMP- 17, 25) <sup>18</sup> y otras se unen a integrinas que son glicoproteínas que participan en la unión celular y la transmisión de señales hacia el núcleo.

La mayoría de las MMPs son secretadas como formas inactivas (zimógenos o proenzimas). Las proenzimas presentan una estructura básica que contiene al menos un própeptido, un dominio catalítico y un extremo C - terminal.



## 4.2. CLASIFICACIÓN DE LAS MMPs

Actualmente se conocen 26 enzimas que suelen dividirse en 6 grupos en base a su especificidad de sustrato y función de su estructura: (Tabla 1) colagenasas, gelatinasas, estromelisin, matrilisin, metaloproteinasas tipo membrana (MT - MMPs) y otras MMPs.<sup>12, 15, 17</sup>

Clase	Nombre común	Tipo de MMPs	Sustrato
MMP - 1	Colagenasa 1	<b>Colagenasa</b>	Fibra de colágeno (I,II,III,VII,VIII,X), MMP- 2, MMP - 9
MMP - 8	Colagenasa 2		Fibra de colágeno (I,II,III,VII,VIII,X), fibronectina
MMP - 13	Colagenasa 3		Fibra de colágeno (I-IV, IX, X, XIV), plasminógeno, fibronectina, osteonectina, MMP - 9
MMP - 18	Colagenasa 4		Colágeno tipo I
MMP - 2	Gelatinasa A Colagenasa tipo 4	<b>Gelatinasa</b>	colágeno IV-VI, X, elastina, fibronectina
MMP - 9	Gelatinasa B		Fibra de colágeno (IV, V, VII, X, XIV), elastina, fibronectina, osteonectina, IL - 1 $\beta$
MMP - 3	Estromelisin-1	<b>Estromelisin</b>	Fibra de colágeno (III - V, and IX), laminina, osteonectina, IL - 1 $\beta$ , MMP - 2/TIMP - 2, MMP - 7, MMP - 8, MMP - 9, MMP - 13
MMP - 10	Estromelisin -2		Fibra de colágeno (III - V), gelatina, elastina, MMP - 1, MMP - 8
MMP - 7	Matrilisin 1	<b>Matrilisin</b>	Fibra de colágeno (IV, X), gelatina, fibronectina, laminina, elastina, MMP - 1, MMP - 2, MMP - 9, MMP - 9/TIMP - 1
MMP - 26	Matrilisin 2		Fibra de colágeno IV, fibronectina, fibrinógeno, gelatina
MMP - 14 MMP - 15 MMP - 16 MMP - 17 MMP - 24 MMP - 25	Metalo- proteinasas de la matriz	<b>Tipo membrana</b>	Pro MMP - 2
			Fibra de colágeno tipo I,II,III
Otras	MMP - 20 MMP - 28 MMP - 6	<b>Enamelisina</b> <b>Epilisin</b> <b>MMP - acida</b>	

Tabla 1. Representación de la MMPs por sustrato.<sup>11, 12</sup>

Las MMP son detectables en células, tejidos y líquidos intersticiales. A nivel oral, la expresión de estas proteínas se pueden cuantificar en fluidos como la saliva, el fluido gingival crevicular (FGC) y en tejidos como: encía, mucosa y dentina.<sup>19</sup>



Las MMPs son secretadas por varios tipos celulares y las podemos encontrar en: neutrófilos, macrófagos, fibroblastos, queratinocitos, osteoblastos, osteoclastos, linfocitos y células endoteliales.<sup>6</sup>

Las células reconocen mediante señalizaciones que tipo de metaloproteinasas de la matriz deben ser liberadas hacia el espacio pericelular donde degrada a su sustrato específico es decir, a los componentes de la matriz extracelular. (Tabla 2)

	TIPO CELULAR						
	PMN	Macrófago	Fibroblasto	Osteoblasto	Osteoclasto	Célula endotelial	Queratinocito
Enzima expresada	MMP-8, 9	MMP-1, 2, 3, 9, 12	MMP-1, 2, 3, 7, 11	MMP-9	MMP-1, 2, 3, 9	MMP-1, 2, 3, 9	
Señales de transcripción	Desconocidas	IL-1, TNF- $\alpha$ , EGF, TGF- $\alpha$ , PDGF	IL-1, TNF- $\alpha$ , EGF, TGF- $\alpha$ , PDGF	IL-1, TNF- $\alpha$ , PGE $_2$ , Vitamina D $_3$	Señales del osteoblasto	IL-1, TNF- $\alpha$ , EGF, TGF- $\alpha$ , PDGF	IL-1, TNF- $\alpha$ , EGF, TGF- $\alpha$ , PDGF
Liberación de enzima	Liberación de gránulos	Activación transcripcional	Activación transcripcional	Activación transcripcional	Activación transcripcional	Activación transcripcional	Activación transcripcional
Tiempo de respuesta	Segundos	6-12 h	6-12 h	6-12 h	6-12 h	6-12 h	6-12 h
Duración de acción	Minutos	Días	Días	Días	Días	Días	Días
Activación de proenzima	Vías oxidativas en fagocitos	Activador de plasminógeno, estromelina y serina proteinasas	Activador de plasminógeno, estromelina y serina proteinasas	Activador de plasminógeno, estromelina y serina proteinasas	Citaina proteinasas	Activador de plasminógeno, estromelina y serina proteinasas	Activador de plasminógeno, estromelina y serina proteinasas

Tabla 2. Mecanismos de expresión, transcripción y liberación de MMP por células.<sup>6</sup>

Las **colagenasas** son capaces de degradar las fibras de colágeno I, II, III, V y XI en fragmentos y que por sí solos son fácilmente desnaturalizados y transformados en gelatina. Una vez formada la gelatina, la MMP - 2 y MMP - 9 la degradan en miles de fragmentos diminutos.<sup>12, 23</sup>

Las MMP - 2 y MMP - 9 (**gelatinasas**) la actividad que estas ejercen son dirigidas al colágeno desnaturalizado,<sup>24</sup> tienen un dominio adicional con tres partes de fibronectina tipo II repetidas en su dominio catalítico, que permiten adherirse al colágeno tipo IV, V, VII, X, XI y XII.<sup>12</sup>



El TNF –  $\alpha$  e IL - 1 $\beta$  no activan a MMP – 2 pero se activan por TGF –  $\beta$  y la estimulación para la producción de MMP – 9 se debe al TNF – $\alpha$  e IL-1 $\beta$ . Estas metaloproteinasas se encuentran implicadas en la aterosclerosis.

Principalmente, la MMP – 12 es secretada por los macrófagos para permitir su diapédesis durante la inflamación. <sup>15</sup>

Las **estromelisin** muestran una amplia capacidad de adherirse a diferentes proteínas de la matriz extracelular pero no actúan sobre fibras de colágeno. <sup>12</sup> Están asociadas con el cáncer <sup>24</sup>

Las **matrilisin** no poseen el dominio tipo hemopexina, pueden activar a MMP – 1, 2, 8 y 9 pero disminuyen la síntesis de MMP – 13, degradan el colágeno tipo IV. <sup>12</sup>

Las **metaloproteinasas asociadas a membrana** se unen a la membrana celular e intervienen en la activación proteolítica de otras metaloproteinasas, <sup>24</sup> la más estudiada es la MT – MMP 14 que es capaz de activar a pro – MMP – 2 y MT – MMP – 13.

### 4.3. REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LAS MMPs

La actividad de las MMPs puede ser regulada a tres niveles: transcripción del gen que codifica para la MMPs, activación de las proenzimas e inhibición endógena de la enzima activa. <sup>13, 24</sup>



#### 4.3.1. NIVEL TRANSCRIPCIONAL

La estimulación de síntesis se atribuye a factores nucleares y señales de transcripción como las vías de MAPK (vía de MAP cinasas o Mitogen-Activated Protein Kinases por su siglas en inglés que mediante una transducción de señales activa a la MAP cinasa que se trasloca al núcleo para regular la actividad de las proteínas) y factor nuclear  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) que es un complejo proteico que controla la transcripción del ADN y está implicado en la regulación de la respuesta inmune durante la infección.

También se estimula por citocinas como interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6), factores de crecimiento como el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF -  $\beta$ ), factor de necrosis tumoral -  $\alpha$  (TNF -  $\alpha$ ), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)<sup>9, 15, 25</sup> y prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>).<sup>12</sup>

La síntesis se inhibe por: el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF -  $\beta$ ),<sup>15</sup> interferón  $\gamma$  (IFN -  $\gamma$ ), corticosteroides, heparina e interleucina - 4 (IL-4).<sup>12</sup>

La regulación de las MMP de los neutrófilos (MMP-8) está mediada principalmente por la liberación de gránulos en vez de fenómenos transcripcionales.<sup>6</sup>

#### 4.3.2. ACTIVACIÓN DE LAS PROENZIMAS

Muchas MMPs son sintetizadas en forma de proenzimas y procesadas por otras enzimas como: plasmina (Fig. 20), tripsina, elastasa y calicreína para que sean activadas; estas enzimas permiten que se cambie la conformación



del propéptido dejando que queden expuestos lugares donde actúa otra enzima, como MMP-3 o se produce una autoactivación de la misma.<sup>10, 12</sup>

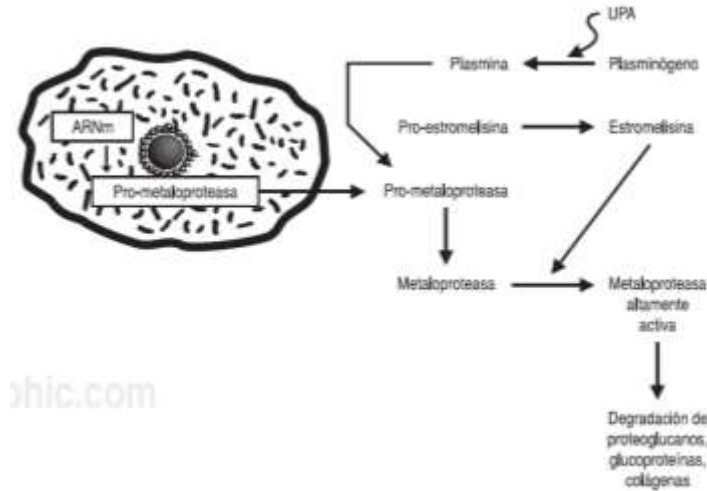


Fig. 20. Activación de la metaloproteinasas mediante la vía de la plasmina.<sup>25</sup>

#### 4.3.3. INHIBICIÓN DE LAS MMPs

Su actividad puede ser bloqueada por inhibidores endógenos como  $\alpha$ -macroglobulina que se encuentra en el plasma y fluidos tisulares<sup>18</sup> y por inhibidores tisulares específicos endógenos, llamados inhibidores de la matriz metaloproteinasas (TIMPs) mediante una unión no covalente, se han<sup>1, 6, 12, 15, 18</sup> detectado en la saliva, fluido crevicular, suero y orina.

Son producidos por diferentes células (fibroblastos, queratinocitos, células endoteliales, monocitos y macrófagos).<sup>6</sup> Se han encontrado 4 tipos de inhibidores: TIMP-1, TIMP-2 y TIMP-4 son secretados mientras que, TIMP-3 se encuentra la matriz extracelular.<sup>26, 27</sup>



## 5. PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL E IMPLICACIÓN DE LAS MMPs

Patogenia proviene del griego (*pathos*, enfermedad y *génesis*, origen). Series de cambios que se caracterizan en una enfermedad.

La enfermedad periodontal se caracteriza por la inflamación del periodonto y que en algunas ocasiones provoca la destrucción de los tejidos de soporte, principalmente el hueso alveolar.

La enfermedad periodontal comprende una amplia gama de variedades incluiremos solamente a las inducidas por placa dentobacteriana, la cual dividiremos en:

- **Gingivitis** donde solo hay inflamación de la encía.
- **Periodontitis agresiva** de rápida destrucción del periodonto y donde predomina bacterias como *A. actinomycetemcomitans*.
- **Periodontitis crónica** donde hay destrucción del periodonto con predominio bacteriano de: *Bacteroides forsythus*, *Porphyromona gingivalis*, y *Treponema denticola*.
- **Enfermedad ulceronecrosante aguda** existe necrosis de la encía interproximal.

En 1964 se demuestra mediante un modelo experimental en roedores que la periodontitis es una enfermedad infecciosa y transmisible, así también, en 1965 surge la primera evidencia clínica que relaciona la acumulación de bacterias en el área adyacente al surco gingival y el desarrollo de cambios inflamatorios en los tejidos periodontales.





En salud, se encuentran PMN en el tejido conjuntivo sin que haya a nivel clínico la presencia de signos de inflamación, se encuentran colonizadores tempranos Gram + facultativos, *Streptococos* y *Actinomyces* determinando que no existe una encía prístina, es decir, una encía sin presencia de bacterias. (Fig. 21.)<sup>6</sup>



Fig. 21. Salud gingival.<sup>1</sup>

Para que se desencadene la enfermedad periodontal no solo es necesario la presencia de bacterias periodontopatógenas y sus factores de virulencia (capacidad de colonizar y la producción de sustancias) que fungen como antígenos sino también la presencia de factores externos como: hábito de fumar, dieta, acumulación de placa dentobacteriana, deficiencia en la quimiotaxis de PMN, factores hereditarios, enfermedades sistémicas asociadas que son determinantes para la exacerbación y/o severidad de la enfermedad periodontal.<sup>1, 28</sup>

En 1976, Page y Schroeder dividieron la lesión de los tejidos periodontales desde un punto de vista histológico en: **lesión inicial** y **temprana** catalogada como gingivitis, la **lesión establecida** representada por una gingivitis crónica y la **lesión avanzada** el cual hace alusión a la periodontitis. Sin embargo, no se puede distinguir la línea divisoria entre cada estadio.<sup>1, 29</sup>



## 5.1. LESIÓN INICIAL

La etapa inicial comienza a los 2 - 4 días por la acumulación de placa dentobacteriana en la región del surco.<sup>1, 2, 8</sup>

Las bacterias alojadas sobre la superficie dental ante la acumulación de la placa dentobacteriana producen sustancias como ácido propiónico, lipopolisacáridos (LPS), formil-metionil-leucin-fenilalanina que resultan tóxicas para los tejidos y se produzca la activación de la respuesta innata que es la primera línea de defensa compuesta por: el *sistema de complemento* que es un sistema importante, formado por proteínas plasmáticas que lisan las bacterias, facilitan la quimiotaxis u opsonizan al antígeno, *proteínas de fase aguda* (lactoferrina,  $\alpha$ -macroglobulina, proteína C reactiva) y *células* como PMN y macrófagos.<sup>1, 7, 29</sup>

Los productos bacterianos penetran los tejidos de la encía y activan a las células endoteliales de forma directa o indirecta <sup>8, 30</sup> donde los macrófagos secretan citocinas como IL – 1 o TNF –  $\alpha$ . (Fig. 22.)

Con esto se favorece el aumento del aporte sanguíneo, incremento de la presión hidrostática en la circulación y la formación de brechas entre las células endoteliales, por consiguiente, se liberan proteínas plasmáticas que causan edema.<sup>6</sup>

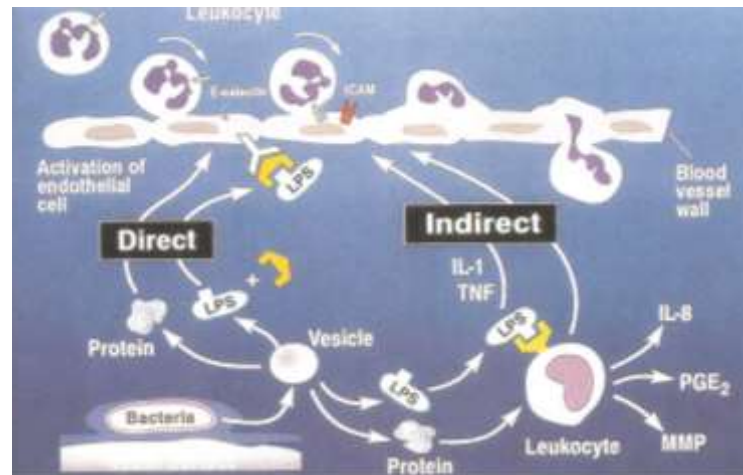


Fig. 22. Activación de las células endoteliales mediante la **forma directa** donde las bacterias secretan enzimas y contactan con las células endoteliales y su **forma indirecta** donde las bacterias producen toxinas que activan a las células del huésped.<sup>7</sup>

Las células endoteliales al reconocer los productos bacterianos (Fig. 23.) expresan proteínas en su superficie celular conocidas como moléculas de adhesión intracelular - 1 (ICAM - 1), molécula de adhesión leucocitaria endotelial - 1 (ELAM - 1) y E - selectina para permitir que los PMN salgan del vaso sanguíneo y faciliten su migración al sitio dañado.<sup>1, 7, 29</sup>

El movimiento de los PMN es favorecido por presencia de moléculas expresadas por los queratinocitos del epitelio de unión como IL - 1 $\beta$ , IL - 8, TNF -  $\alpha$ , PGE<sub>2</sub> y por factores quimiotácticos de la placa dentobacteriana.<sup>2</sup>

Una vez en el tejido conjuntivo algunos PMN salen al surco gingival donde se degranulan liberando enzimas como: catepsina G, lactoferrina, defensinas, mieloperoxidasa, metaloproteinasas (MMP-8), serin - proteasas y especies reactivas de oxígeno (ROS).<sup>31</sup>



Los ROS destruyen a las bacterias y los componentes de la matriz extracelular e inician la despolimerización del ácido hialurónico, del colágeno, de la fibronectina y laminina. <sup>32</sup>

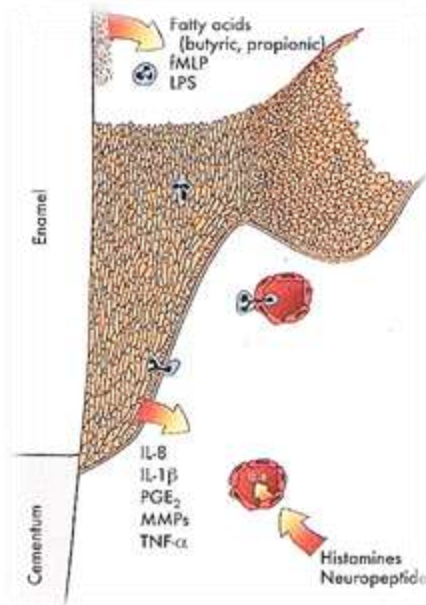


Fig. 23. Respuesta vascular ante la acumulación de placa. Las bacterias liberan productos que permiten que los queratinocitos liberen mediadores inflamatorios, como IL-8, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , MMPs. <sup>7</sup>

Se ha demostrado que bacterias como *P. gingivalis* producen gingipainas (son proteinasas de cisteína que funcionan como factores de virulencia) que eliminan las opsoninas de su superficie y colagenasas bacterianas que rompen el colágeno en aproximadamente 200 fragmentos <sup>17</sup> mientras que, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* secreta leucotoxinas que disminuyen la función de PMN o los destruyen <sup>2,8</sup> e inhiben la actividad de linfocitos T y B. <sup>29</sup>



## 5.2. LESIÓN TEMPRANA

La etapa temprana comienza a las 2 semanas <sup>33</sup> de la acumulación de placa, clínicamente se visualiza un enrojecimiento del margen gingival (Fig. 24.) debido al aumento del tamaño de los vasos que es un signo característico de esta fase. <sup>1</sup>



Fig. 24. Gingivitis que presenta enrojecimiento marginal. <sup>1</sup>

Histológicamente, hay predominio de linfocitos, PMN y una menor cantidad de células plasmáticas; los fibroblastos muestran signos de degeneración <sup>2</sup> y las fibras de colágeno del tejido conectivo desaparecen para dar espacio al infiltrado celular. Las bacterias establecen un nicho entre el esmalte dental y el epitelio para formar la microflora subgingival. <sup>1</sup> (Fig. 25.)

Hay proliferación de las células basales del epitelio de unión y del epitelio del surco además se producen MMP - 2, MMP - 3, MMP - 11 que destruyen la porción coronaria del epitelio de unión y las crestas epiteliales invaden el tejido conjuntivo con el intento de mejorar la barrera mecánica contra las bacterias.<sup>8</sup>

Los macrófagos fagocitan los productos de las bacterias mediante 2 mecanismos que son: **muerte intracelular** donde la bacteria es fagocitada formando una vacuola de bacteria - lisosomas (fagolisosoma) dentro de la



célula y **muerte extracelular** donde las células de defensa liberan colagenasas que lisan a la célula y tejido sano circundante a la bacteria.

Por lo tanto, actúan como células presentadoras de antígeno que expresan moléculas antigénicas y liberan citocinas como IL - 1 $\beta$ , TNF -  $\alpha$ , PGE<sub>2</sub>, MMP - 2, MMP - 9 y MMP - 12<sup>15</sup> para activar el sistema humoral con el fin de aumentar la especificidad contra los antígenos. 1, 2, 30, 31

Los linfocitos T son estimulados por las células presentadora de antígenos que permiten la expansión clonal, liberan citocinas como: IL - 2, IL - 3, IL -4, IL - 5, IL - 6, IL - 10, IL - 13, TNF -  $\alpha$ , IFN -  $\gamma$  y proteína quimiotáctica de monocitos.

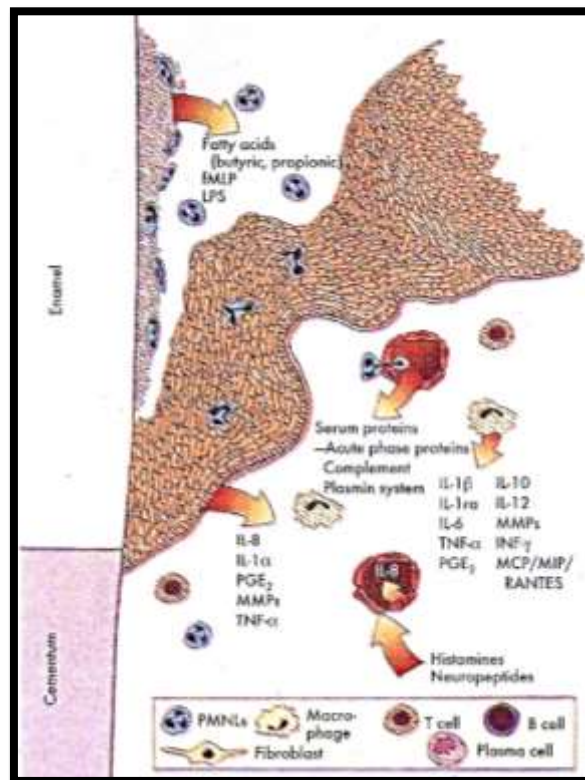


Fig. 25. Lesión temprana, los macrófagos liberan mediadores y actúan como células presentadoras de antígenos.<sup>7</sup>



### 5.3. LESIÓN ESTABLECIDA

Si la exposición a la placa continúa y no es eliminada aumentan los procesos inflamatorios de la encía. (Fig. 26)



Fig. 26. Gingivitis crónica. La encía firme se produce cuando la fibrosis predomina en el proceso inflamatorio.<sup>1</sup>

El epitelio del surco, el de unión y el tejido conjuntivo están predominados por linfocitos, macrófagos, células plasmáticas <sup>1,2</sup> pero hay una menor cantidad de fibroblastos y existe una mayor producción de MMPs para crear un espacio al infiltrado celular. <sup>8</sup> (Fig.27.)

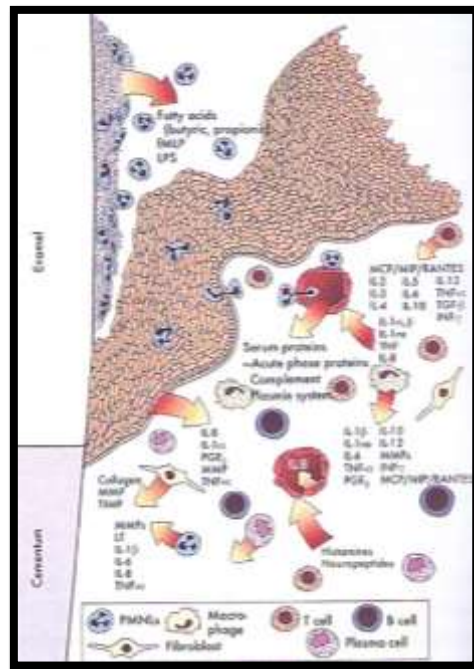


Fig. 27. Características celulares y moleculares en la etapa establecida.<sup>7</sup>

El epitelio del surco y de unión continúan proliferando hacia lateral y apical que es más permeable para el pasaje de sustancias hacia adentro y fuera de los tejidos por lo tanto, se crea la bolsa gingival (pseudobolsa) que ya no está unida a la superficie dental y en algunas partes se encuentra ulcerado y en otras con fibrosis.<sup>1, 2</sup>

La PGE<sub>2</sub> estimula a las células osteoclasticas (Fig.28.) y ocurre la destrucción de hueso por sus colagenasas (MMP – 13)<sup>27</sup> mientras que, IL - 1 $\beta$ , TNF -  $\alpha$  activa a los fibroblastos y éstos a su vez producen MMPs y PGE<sub>2</sub> que ayudan a la destrucción del tejido.<sup>1, 7, 31</sup>



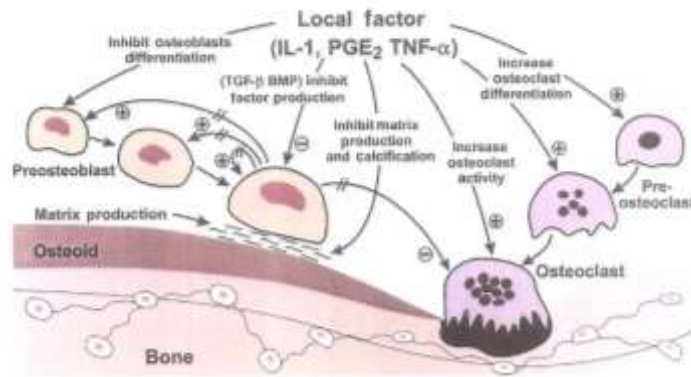


Fig. 28. Activación de las células osteoclasticas. <sup>7</sup>

Al parecer la lesión puede proseguir a la siguiente etapa convirtiéndose en lesión avanzada de rápida progresión y destructiva o permanece estable durante meses o décadas.<sup>1, 2</sup>

Varias citocinas permiten la activación de las metaloproteinasas y por lo tanto, la destrucción de los tejidos. Son diversas las células encargadas de la liberación de las MMPs al entrar en contacto con las bacterias periodontopatógenas.<sup>6, 17, 27, 29</sup> (Fig. 29.)

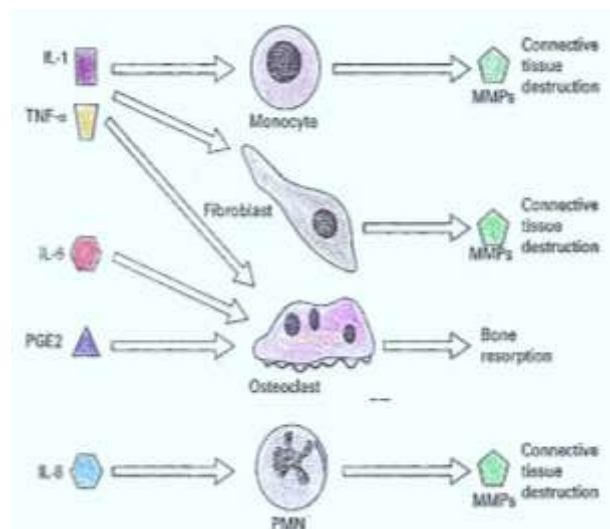


Fig. 29. Estimulación de las células del huésped por los mediadores inducidos por patógenos periodontales. <sup>29</sup>



La MMP – 8 se encuentra en encías con gingivitis, la MMP – 1, MMP – 3 y MMP – 9 en encías sanas pero con un grado de inflamación, MMP – 2 y MMP – 9 en pacientes con periodontitis.<sup>19</sup>

Existe una mayor cantidad de MMP – 8 en sitios donde la periodontitis se encuentra activa. Se ha reportado una disminución de esta MMP posterior al tratamiento periodontal.<sup>17</sup>

Los TIMPs principalmente TIMP – 1 aparecen en pacientes con periodontitis en sitios con progresión, es decir, sitios donde hay actividad destructiva y al realizar un tratamiento no quirúrgico los niveles de TIMPs se reportan elevados.<sup>27, 28</sup>

La MMP – 3 está implicada en la destrucción de tejido principalmente en periodontitis y al realizar un tratamiento no quirúrgico los niveles disminuyen. Se considera que está implicada en la progresión de la enfermedad.<sup>20</sup>



## 5.4. LESIÓN AVANZADA

Las características de esta etapa son la persistencia de los procesos anteriores y la formación de bolsas periodontales, al igual que la lesión establecida presenta periodos de actividad e inactividad.<sup>8</sup>

En esta etapa continúa la pérdida de colágeno y la pérdida ósea se vuelve evidente, clínicamente se observan recesiones gingivales (Fig. 30) y la cantidad de sarro (calcificación de la placa dentobacteriana) puede variar.



Fig. 30. Características clínicas de la periodontitis, tumefacción y edema del margen gingival, la recesión gingival es evidente, lo que produce pérdida de inserción y del hueso alveolar.<sup>1</sup>

En síntesis, clínicamente se observan los cambios desde salud hasta la enfermedad periodontal. (Fig. 31.)



Fig. 31. Cambios clínicos desde salud hasta periodontitis.<sup>31</sup>



## 6. USO DE INHIBIDORES DE METALOPROTEINASAS

La terapia periodontal es llevada a cabo mediante: <sup>1, 2</sup>

- el control mecánico y químico de la placa dentobacteriana (fase 1).
- tratamiento no quirúrgico (raspado y alisado radicular) o quirúrgico (fase 2).
- fase de mantenimiento (fase 3) que es la revisión periódica del estado periodontal.

La eliminación de la placa dentobacteriana por medio del raspado y alisado reduce la carga bacteriana pero nunca se eliminan por completo y se inicia una recolonización bacteriana ya que bacterias como *A. actinomycetemcomitans* invaden el tejido conjuntivo y *P. gingivalis* pueden invadir y persistir en el tejido epitelial. <sup>29</sup>

El paciente necesita tener el hábito del cepillado dental, la utilización del hilo dental, el empleo de sustancias químicas como la clorhexidina y medicamentos que modulen la respuesta del huésped y retarden la progresión de la enfermedad. <sup>1, 2</sup>

Se ha encontrado que el tratamiento de modulación del huésped (HMT) es un tratamiento que tiene como propósito reducir la destrucción del tejido, estabilizar o regenerar los aspectos destructivos de la respuesta del huésped. <sup>1, 2</sup>

Se han evaluado diferentes fármacos que funcionen como coadyuvantes en el tratamiento de la periodontitis pero los únicos que han sido aprobadas son las tetraciclinas principalmente, la doxiciclina.<sup>1</sup> (Fig. 32.)



## 6.1. TETRACICLINAS

Las tetraciclinas presentan actividad frente algunas MMPs, pero no sobre todas, estas inhiben la actividad de colagenasas (MMP - 1, MMP - 8 y MMP - 13), gelatinasas (MMP - 2, MMP - 9) e MMP - 3.<sup>21</sup> Impide la producción de MMPs por que interfiere en la activación de pro - MMP.<sup>33</sup>

### 6.1.1. DOXICICLINA DE DOSIS SUBANTIMICROBIANA O PERIOSTAT

Hasta el momento es el único HMT aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y aceptado por la American Dental Association (ADA).

La dosis de 20 mg se toma 2 veces al día durante tres meses o hasta 9 meses.<sup>34</sup> Ejerce su efecto por medio de la inhibición de enzimas, citocinas y osteoclastos, no se ha reportado efectos indeseables sobre la flora bucal y en otras regiones del cuerpo.

La doxiciclina regula las MMPs por diversos mecanismos:<sup>1, 35</sup>

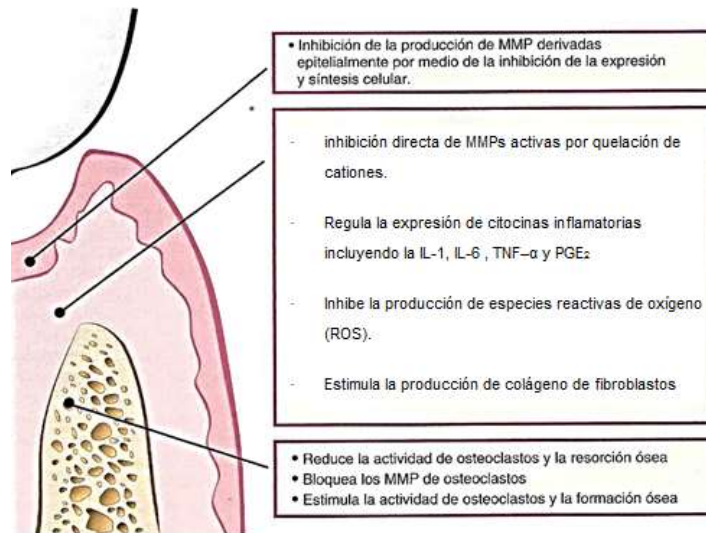


Fig. 32. Mecanismos de la doxiciclina.<sup>1</sup>



---

### 6.1.2 TETRACICLINAS QUÍMICAMENTE MODIFICADAS (CMT)

Son análogos no antibióticos de la tetraciclina se han eliminado todas sus propiedades antibióticas pero tiene efectos anticolagenolíticos. Los CMT-3 (Metastat®) y CMT-8 inhiben la resorción osteoclástica y promueven la formación ósea, mejoran la cicatrización de heridas<sup>1</sup> y a largo plazo reduce la incidencia de toxicidad gastrointestinal.

Los fármacos que se han investigado pero que no han sido aprobados como (HTM) son: <sup>1, 36</sup>

- Los **AINES** inhiben la formación de prostaglandinas y reducen la inflamación del tejido e inhiben la actividad de osteoclasto pero causan problemas gastrointestinales, alteraciones renales y hepáticas. Al dejar de consumirse se pierden los efectos sobre el periodonto y proporcionan un efecto negativo o de rebote.<sup>1,2, 35</sup>
- Los **bisfosfonatos** son medicamentos que inhiben la resorción ósea al interrumpir la actividad de los osteoclastos y poseen propiedades anticolagenasa pero causan necrosis en maxilares.<sup>2</sup>
- Los ácidos grasos omega - 3 <sup>36</sup> pueden bloquear la cascada del ácido araquidónico en la enfermedad periodontal inducida en ratas. También combinan el ácido graso omega-3 con celecoxib (AINES), en busca de un sinergismo de los efectos antiinflamatorios de estos dos agentes. La terapia asociada resultó en reducciones superiores significativas sobre los niveles en tejidos periodontales de prostaglandinas, leucotrienos B4 y factor activador de plaquetas, que es también un mediador proinflamatorio aunque aún hacen falta más estudios.<sup>25</sup>



---

## **7. CONCLUSIONES**

La enfermedad periodontal es la enfermedad que puede causar la pérdida dental, esta enfermedad es causada por bacterias periodontopatógenas que atacan el tejido mediante la liberación de sus toxinas dejando de esta manera que el sistema celular del hospedero se active y trate de defenderse contra estos agentes. Entre ellos, las metaloproteinasas son enzimas liberadas por las células del huésped y como consecuencia, destruyen el tejido periodontal.

Están en desarrollo medicamentos que puedan inhibir estas enzimas que son las principales destructoras del periodonto; sin embargo, la búsqueda de estos medicamentos son escasos por falta investigación y los eventos adversos que producen dejando solamente a la doxiciclina como único agente modulador del huésped.

Las metaloproteinasas pueden funcionar como marcadores para el diagnóstico periodontal y poder predecir una futura destrucción del periodonto.



---

## 8. FUENTES DE INFORMACIÓN

- <sup>1</sup> Newman Michael g, Takei Henry, Klokkevold Perry, Carranza Fermin. **Carranza Periodontología clínica**. 10°ed. México: Mc Graw – Hill Interamericana, 2010.
- <sup>2</sup> Lindhe Jan, Niklaus Lang, Thorkild Karring. **Periodontología clínica e implantología odontológica. Tomo 1**. 5° ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2009.
- <sup>3</sup> Gómez de Ferraris María Elsa, Campos Muñoz Antonio. **Histología e embriología e ingeniería tisular bucodental**. 3° ed. México: Medica Panamericana, 2009.
- <sup>4</sup> Otoni Judith, Fardin Magalhães Leticia. **Cirugía plástica periodontal e periimplantar**. Brasil: Artes Medica Latinoamérica, 2007.
- <sup>5</sup> Eley, Barry M, Soory, Mena, Manson, J.D. **Peridodoncia**. 6° ed. España: Elsevier, 2012.
- <sup>6</sup> Antonio Nanci, Bosshardt. Dieter D. **Estructura de los tejidos periodontales en el individuo sano y en el individuo enfermo**. Periodontology 2000. 2007; 16:11 - 28.
- <sup>7</sup> Axelsson, Per. **Diagnosis and risk prediction of periodontal disease. Volumen 3**. Eslovaquia: Quintessence Publishing, 2002. Capítulo 6: diagnosis of periodontal disease. Pp. 251-369.
- <sup>8</sup> Genesser Finn. **Histología sobre bases moleculares**. 3° ed. Argentina: Medica Panamericana, 2000.





- 
- <sup>9</sup> Acosta Gómez Adriana. **El fibroblasto: su origen, estructura, funciones y heterogeneidad dentro del periodonto.** Univ Odontol. 2006; 25(57):26 - 33.
- <sup>10</sup> Cascales Angosto María, Álvarez-Gómez Juan Ángel. **Metaloproteinasas, matriz extracelular y cáncer.** An. R. Acad. Nac. Farm. 2010; 76(1):59 - 84.
- <sup>11</sup> Mora Solera Jose R, Manzur Conte Aldo Javier, Ramírez Mora Tatiana, Silva-Herzog Flores Daniel. **Papel de las Metaloproteinasas de la Matriz en la Degradación del Tejido Pulpar: Una revisión literaria.** Rev Cient Ondontol. 2006; 1(1):20 - 26.
- <sup>12</sup> Sekhon, Bhupinder Singh. **Matrix metalloproteinases – an overview.** Research and Reports in Biology, 2010; 1:1 – 20.
- <sup>13</sup> Woessner J.Frederick, nagase Hideaki. **Matrix metalloproteinases and TIMPs.** EU: Oxford University Press, 2000.
- <sup>14</sup> Pérez-Hernández Nonanzit, Ibanes-Gutiérrez Cyntia, Vargas-Alarcón Gilberto, Martínez-Rodríguez Nancy, Monroy-Muñoz Irma Eloísa, Valente-Acosta Benjamín. **Participación de las metaloproteinasas de matriz en el síndrome isquémico coronario agudo (SICA)** Gaceta Médica de México. 2013; 149:655 - 67.
- <sup>15</sup> Steffense, Bjorn, Häkkinen, Lari, Larjave, Hannu. **Proteolytic events of wound healing coordinated interactions among matrix metalloproteinases (MMPs), integrins and extracellular matrix molecules.** Crit rev oral boil. 2001; 12(5):373 - 398.



- 
- <sup>16</sup> Hitesh Desarda<sup>1</sup>, Subodh Gaikwad. **Matrix Metalloproteinases & Implication in Periodontitis- A Short Review.** Journal of Dental & Allied Sciences. 2013; 2(2): 66 - 70.
- <sup>17</sup> Silvia Coronato, Graciela Laguens, Di Girolamo Vanda. **Rol de las metaloproteinasas y sus inhibidores en patología tumoral.** Medicina. 2012; 72(6): 495 – 502.
- <sup>18</sup> Díaz Caballero Antonio, Méndez Cuadro Darío, Martínez Serrano Emiliano, Orozco Páez Jennifer, Rosa Velásquez Margarita. **Metaloproteinasas de la matriz en Odontología y sus consideraciones desde el campo de la química computacional.** Revista Cubana de Estomatología. 2014; 51(1):80 – 92.
- <sup>19</sup> Nagireddy Ravindra Reddy, D. Roopa D. S, D. S. Madhu Babu, P. Mohan Kumar, C. Mahendra Raju, N. Sarath Kumar. **Estimation of matrix metalloproteinase – 3 levels in gingival crevicular fluid in periodontal disease, health and after scaling and root planing.** Journal of Indian Society of Periodontology. 2012; 16(4):549 - 552.
- <sup>20</sup> Rajeshwar P. Verma y Corwin Hansch. **Matrix metalloproteinases (MMPs): Chemical–biological functions and (Q)SARs** Bioorganic. Medical Chemistry. 2007; (15): 2223 – 2268.
- <sup>21</sup> Amălinei Cornelia, Căruntu Irina-Draga, Giușcă Simona Eliza, Bălan Raluca Anca **Matrix metalloproteinases involvement in pathologic conditions.** Romanian journal of morphology and embryology. 2010; 51(2):215–228.



- 
- <sup>22</sup> Krizkova S, Zitka O, Masarik M, Adam V, Stiborova M, Eckschlager T, Hubalek J, Kizek R. **Clinical importance of matriz metalloproteinases.** Bratisl Lek Listy. 2011; 112(8):435 - 440.
- <sup>23</sup> Arvelo Francisco, Cotte Carlos. **Metaloproteasas en la progresión tumoral.** Invest Clin. 2006; 47(2):185 - 205.
- <sup>24</sup> Rodriguez Fragoso Louerdes, Jurado Leon Francisco Rafael, Reyes Esparza Jorge Alberto. **La proteólisis y metástasis de la célula tumoral.** Rev Inst Nal Cancerol Mexico. 2000; 46(1): 33 - 46.
- <sup>25</sup> Genco Robert, Hamada Shigeyuki, Lehner Thomas, McGhee Jerry, Mergenhagen Stephan. **Molecular pathogenesis of periodontal disease.** Washington: ASM press, 1994.
- <sup>26</sup> De Souza A. P, Da Silva R.A, Catanzaro – Guimarães S.A, Line S. R. P. **Matriz metalloproteinases: the most important pathway involved with periodontal destruction.** Braz J Oral Sci. 2005; 4(15): 884 - 890.
- <sup>27</sup> Nagireddy Ravindra Reddy, Anumala Deepa, Dandu Subramanyam, Madhu Babu, Nelapati Sarath Chandra, Chowdawaram Venkat Subba Reddy, Avula Kishore Kumar. **Estimation de tissue inhibitors of matrix metalloproteinase-1 levels in gingival crevicular fluid in periodontal health disease and after treatment.** Journal of Indian society of periodontology. 2014; 18(3):301 - 305.
- <sup>28</sup> Bimstein Enrique, Needleman Howard L, Karimbux Nadeem, Van Dike Thomas E. **Peridontal and gingival health and disease.** EU: Martin Dunitz, 2001.



- 
- <sup>29</sup> Schluger SAul, Yuodelis Ralph A, Pay Roy C. **Enfermedad periodontal, fenómenos básicos, manejo clínico e interrelaciones oclusales y restauradoras.** México: editorial continental, 1977.
- <sup>30</sup> Mueller Hans Peter. **Periodontología.** México: Manual moderno, 2006.
- <sup>31</sup> Botero Javier Enrique. **Respuesta inmune en las enfermedades del periodonto: desde salud hasta enfermedad y sus implicaciones terapéuticas.** Revista Facultad de Odontología Universidad de Antioquia. 2009; 21(1): 122 – 128.
- <sup>32</sup> Pérez-D M, Bolaños A, Davideau J-L. **La respuesta inmunológica innata y la destrucción del tejido óseo en la enfermedad periodontal. Revisión de la literatura.** Acta odontológica venezolana. 2013; 51(2).
- <sup>33</sup> García-Álvarez Lara, Antonio Oteo José. **Efectos no antimicrobianos de las Tetraciclinas.** Rev Esp Quimioter 2010; 23(1):4-11.
- <sup>34</sup> Gu Ying, Walker Clay, Ryan Maria E, Payne Jeffrey B y Golub Lorne M. **Non-antibacterial tetracycline formulations: clinical applications in dentistry and medicine.** Journal of Oral Microbiology 2012: 1 - 14.
- <sup>35</sup> Sugumari Elavarasu, Santhosh Sekar, and Thamaraiselvan Murugan. **Host modulation by therapeutic agents.** J Pharm Bioallied Sci. 2012; 4(2): S256–S259.
- <sup>36</sup> William V. Giannobile. **Host-Response Therapeutics for Periodontal Diseases.** *J Periodontol.* 2008; 79(8): 1592–1600.