



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
NAYARIT**



**Área Académica de Ciencias de la Salud
Coordinación de la Maestría en Salud Pública**

**LA ASOCIACIÓN DE LA PERIODONTITIS CON EL POLIMORFISMO -308 (G/A) DEL
GEN DEL TNF-A (RS1800629) EN LA POBLACIÓN MESTIZA/ MEXICANA DEL
ESTADO DE NAYARIT**

**TRABAJO RECEPCIONAL (TESIS) PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA
ÁREA SALUD COMUNITARIA**

Aspirante: Paola Denisse Villa Ocampo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NAYARIT



Director de TRT: Dr. Norberto Vibanco Pérez

Codirectora: Dra. Ma. de Jesús Durán Avelar

SISTEMA DE BIBLIOTECAS

Trabajo realizado con el apoyo de una beca nacional de CONACYT y del Programa Integral de Fortalecimiento Institucional (PIFI) 2011-18-MSU0019M-05 y del Programa de Fortalecimiento de la Calidad en Instituciones Educativas (PROFOCIE) 2014-18MSU0019M-04-01



CONACYT

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

Junio 2015

AGRADECIMIENTOS

Primeramente a Dios por permitirme concluir un ciclo lleno de experiencias académicas, personales y profesionales. Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mi tutor de tesis al Dr. Norberto Vibanco Pérez por su apoyo incondicional y por brindarme la oportunidad de iniciarme en el campo de la investigación.

Gracias al Dr. Francisco Zambrano Zaragoza y la Dra. Ma. de Jesús Durán Avelar por el apoyo que me brindaron durante el desarrollo de este trabajo. Al Dr. Rogelio Argüelles Fernández, por su gran espíritu de enseñanza y motivación.

Al director de la unidad académica de odontología CDEPB. David Martín Robles Romero por su invaluable ayuda, y al personal de la clínica de periodoncia e Integral por su disponibilidad para llevar a cabo este estudio.

A los jóvenes del laboratorio de investigación en biología molecular e inmunología Zulia Fernandina Nieves López, Anais S. Fabela, Víctor Alfonso Sánchez Chávez, Oliver Viera Seguro, Jaime Sánchez Meza, Rocio Solís Mundo, gracias por apoyo.

A mis compañeros de generación, por todos los momentos compartidos, apoyo y motivación. A todo el personal de la unidad académica de medicina del área de postgrado. Al consejo nacional de ciencia y tecnología (Conacyt) por el apoyo económico brindado durante la maestría.

Y sobre todo a mi familia, mis padres, hermanos y mis sobrinos, por su apoyo incondicional en cada proyecto que emprendo.

¡GRACIAS A TODOS!

DEDICATORIA

A dios, por permitirme alcanzar un logro más en mi vida, esperando que sean muchos más.

A mi mama Araceli, por su amor incondicional, sus consejos y estar siempre para mí en las buenas y en las malas.

A mi papa Eduardo, porque siempre has estado al pendiente de nosotros, me has apoyado en todo, y siempre buscando lo mejor para tu familia.

A mis hermanos, Marisol y Eduardo, que sé que cuento siempre con una mano para levantarme cuando me caigo, y con un amigo para caminar en la vida.

A mis abuelitos, gracias por darme unos padres maravillosos y poder tener a mi bella familia.

Y gracias a todas las personas bonitas con las que coincidí en este camino, y que hicieron posible cada paso que di, porque gracias a ese granito de arroz concluyo este proyecto.

*"Nunca
te conceden un deseo
sin concederte también la facultad
de convertirlo en realidad
Sin embargo,
es posible que te cueste trabajo".*

Richard Bach

Abreviaturas.....	Vii
Resumen.....	X
I. Marco teórico.....	1
1.1 Anatomía del periodonio.....	2
1.1.1 Periodonto de protección.....	2
1.1.2 Periodonto de inserción.....	6
1.2 Características histológicas.....	8
1.2.1 Epitelio.....	8
1.2.2 Tejido conectivo.....	9
1.2.3 Histopatología de las lesiones periodontales.....	10
1.3 Definición y descripción de la enfermedad periodontal.....	12
1.4 Epidemiología.....	13
1.5 Factores de riesgo.....	16
1.5.1 Microorganismos patógenos.....	16
1.5.2 Genética.....	18
1.5.3 Enfermedades sistémicas.....	19
1.5.4 Estilos de vida y determinantes socioeconómicos.....	21
1.6 Etiopatogénia.....	22
1.6.1 Respuesta inmune.....	22
1.6.2 Infiltrado inflamatorio.....	24

1.6.3 Participación de la citocina TNF- α en la patogénesis de la periodontitis.....	26
1.7 Cuadro clínico.....	29
1.8 Diagnóstico.....	30
1.8.1 Parámetros clínicos periodontales.....	30
1.8.2 Parámetros de enfermedad periodontal por imagen.....	32
1.8.3 Parámetros de enfermedad periodontal por laboratorio.....	34
1.9 Clasificación.....	37
1.10 Tratamiento.....	40
1.11 Pronóstico.....	42
1.12 Costos de la enfermedad.....	43
1.13 Concepto de salud y salud pública.....	44
1.14 Determinantes sociales de la salud.....	46
1.14.1 Biología humana.....	46
1.14.2 Medio ambiente.....	47
1.14.3 Estilos de vida.....	47
1.14.4 Sistemas de salud.....	47
1.15 Medicina genómica y salud pública.....	50
1.16 Diseños de investigación en epidemiología genética.....	55
II. Antecedentes.....	57
2.1 Conocimientos sobre la función de los polimorfismos en la enfermedad periodontal.....	57

2.2 Polimorfismos de TNF- α y asociación con otras enfermedades autoinmunoinflamatorias y/o sistémicas	59
III. Planteamiento del problema.....	61
IV. Pregunta de investigación.....	62
V. Justificación.....	63
VI. Objetivos.....	65
VII. Hipótesis.....	66
VIII. Material y métodos.....	67
8.1 Estrategia de búsqueda bibliográfica.....	67
8.2 Universo de estudio.....	67
8.3 Tamaño de muestra.....	67
8.4 Aspectos éticos y legales considerados para la investigación.....	68
8.5 Recursos humanos.....	69
8.6 Recolección de datos clínicos.....	69
8.7 Estatus dental y periodontal.....	70
8.8 Definición de las variables.....	70
8.9 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	71
8.10 Recursos materiales, biológicos y reactivos.....	72
8.11 Recolección y transporte de sangre total.....	73
8.12 Extracción de ADN.....	73
8.13 Genotipificación del polimorfismo TNF- α -308.....	74

8.14 Recursos financieros.....	75
8.15 Recursos metodológicos.....	75
IX. Resultados y discusión.....	77
9.1 Tamaño de muestra y estadística descriptiva de casos y controles..	77
9.2 Prueba de normalidad.....	78
9.3 Profundidad al sondeo.....	78
9.4 Determinación de genotipos.....	79
9.5 Equilibrio de Hardy Weinberg.....	83
9.6 Estimación de efecto (modelos de herencia).....	83
X. Conclusiones.....	86
XI. Consideraciones.....	87
XII. Referencias.....	89
XII. Anexos.....	98

Figura 1	Estructura de la encía	2
Figura 2	Estructura del periodonto	6
Figura 3	Factores que intervienen en la etiología de la enfermedad periodontal	16
Figura 4	Patogenia del proceso destructivo en PO	26
Figura 5	Esquema de factores genéticos en el desarrollo de la PO	27
Figura 6	Niveles de pérdida de inserción de tejidos en periodontitis	33
Figura 7	Modelo explicativo de los DSS	48
Figura 8	Sonda milimetrada Hu-Friedy PCPUNC15	70
Figura 9	Electroforesis en gel de agarosa al 3%. Genotipo GG y A/A	79
Figura 10.	Electroforesis en gel de agarosa al 3%. Genotipo GG y G/A	80

Tabla 1	Clasificación internacional de enfermedades CIE-10 de las enfermedades periodontales	37
Tabla 2	Versión abreviada de la clasificación de la EP del año 1999 AAP	39
Tabla 3	Condiciones de ciclado de PCR	74
Tabla 4	Características demográficas por sexo	77
Tabla 5	Características demográficas por edad	77
Tabla 6	Pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov	78
Tabla 7	Frecuencia de los alelos del gen -308 TNF- α (G/A) obtenidas de personas mayores de 18 años sanas y con procesos periodontales	81
Tabla 8	Frecuencia de los genotipos del gen -308 TNF- α (G/A) obtenidas de personas mayores de 18 años sanas y con procesos periodontales	82
Tabla 9	Distribución de los diferentes modelos genotipos del gen -308 TNF- α (G/A) obtenidas de personas mayores de 18 años sanas y con procesos periodontales	85
Tabla 10	Etapa 1. Presupuesto del proyecto	107
Tabla 11	Costos de materiales e instrumentos dentales	107
Tabla 12	Etapa 2. Costos relacionados con la genotificación	108
Tabla 12	Etapa 3. Costos h/muestra en base	108

ABREVIATURAS

A	Adenina
Aa	<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>
AR	Artritis reumatoide
Bf	<i>Bacteroides forsythus</i>
CREE	Centro de Rehabilitación y Educación Especial
°C	Grados centígrados
CMH	Complejo mayor de histocompatibilidad
CIE-10	Clasificación internacional de enfermedades
CO	Modelo genético codominante
dde	Destilada, desionizada y estéril
DIF	Desarrollo Integral de la Familia
DM	Diabetes mellitus
DO	Modelo genético dominante
DSS	Determinantes sociales de la salud
EAG	Estudios de asociación genética
EP	Enfermedad periodontal
EU	Epitelio de unión
EHW	Equilibrio de Hardy-Weinberg
G	Guanina
GV	Gingivitis

h	Horas
IC	Intervalo de confianza
LAC	Límite amolecimentario
LPMN	Linfocitos polimorfonucleares
LPS	Lipopolisacáridos
μL	Microlitro
mm	Milímetros
mM	Milimolar
min	Minuto
NIC	Nivel de inserción clínica
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
OR	<i>Odds Ratio</i>
SBI	Índice de sangrado gingival
PA	Periodontitis agresiva
Pb	Pares de bases
PC	Periodontitis Crónica
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
Pg	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
PI	Pérdida de inserción
Pi	<i>Prevotella intermedia</i>

PBI	Producto interno bruto
PO	Periodontitis
PS	Profundidad de sondaje
QFB	Químico farmacobiólogo
RE	Modelo genético recesivo
RFLP	Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción
rs	Reference SNP
rpm	Revoluciones por minutos
s	segundos
SS	Sangrado al sondaje
SNP	Polimorfismo de un solo nucleótido
TC	Tejido conectivo
Th1	Células T cooperadoras tipo 1
Th2	Células T cooperadoras tipo 2
TNF-α	Factor de Necrosis Tumoral alfa
TNF-A	Gen del Factor de necrosis tumoral alfa
TNFR1	Receptor 1 de TNF
TNFR2	Receptor 2 de TNF
UAN	Universidad Autónoma de Nayarit
UAO	Unidad académica de odontología
χ^2	Chi cuadrada

RESUMEN

Estudios epidemiológicos han mostrado que existe una relación significativa entre la periodontitis (PO) y el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en la posición -308 (G/A) del gen *TNF- α* , ya que la transición G-A que se da en la posición -308 genera los alelos *TNF-1* (G/G) y *TNF-2* (G/A o A/A), donde el alelo *TNF-2* se asocia con una alta expresión de *TNF- α* y una mayor susceptibilidad a la PO. Los resultados aún son controversiales ya que varían en función de la población estudiada. En México no se han realizado este tipo de estudios.

El objetivo general del trabajo fue determinar la magnitud y la significatividad estadística de la asociación del SNP localizado en la posición -308 (G/A) en la región promotora del gen *TNF- α* con la PO en una población mestiza/mexicana. Teniendo como objetivos específicos examinar la presencia y grado de EP midiendo profundidad de sondaje; establecer la frecuencia de las distintas variantes de los alelos de la región promotora del *TNF- α* (-308) en un grupo de pacientes con PO y en grupo de pacientes sanos y calcular estadísticamente la asociación entre PO y polimorfismo -308 (G/A) del gen *TNF- α* .

Se analizaron 260 pacientes y 260 controles de los que se extrajo el ADN para realizar la genotipificación de *TNF- α* se realizó por PCR y análisis RFLP. Se obtuvieron las frecuencias de los alelos y genotipos de pacientes y controles y se agruparon en modelos de herencia dominante, codominante y recesivo, se determinaron los Odds ratio (OR) y el intervalo de confianza al 95% y se realizó la prueba de independencia χ^2 con un nivel de confianza de 95% y una potencia de 80%.

El alelo -308 G se detectó en el 91.92%, el alelo -308 A en el 7.88% de individuos con PO, mientras que en los individuos control fue el 93.65% y 6.34% respectivamente. No se observaron diferencias significativas en la frecuencia de alelos ($\chi^2 = 0.9478$, $p = 0.3303$) y los genotipos GG, G/A, y A/A ($\chi^2 = 2.547$, $p = 0.636$) entre los grupos. Los datos sugieren que el polimorfismo de *TNF- α* -308 G/A no está asociado con PO en esta población mexicana, por lo que implementar una estrategia de prevención en salud comunitaria basado solo en estos resultados no sería factible, sin embargo sienta las bases para futuros estudios de este tipo.

I. MARCO TEÓRICO

La periodontitis (PO) incluye una amplia gama de respuestas inflamatorias y destructivas ante las infecciones orales por microorganismos que son mediadas por citocinas que incluyen entre otras, la citocina llamada Factor de Necrosis Tumoral Alfa ($TNF-\alpha$) y la citocina Interleucina-1 (IL-1) (1-3).

La progresión de la PO tiene como característica la pérdida de las estructuras de soporte y se encuentra influenciada por varios factores, siendo uno de ellos, la predisposición genética, por ello en la búsqueda de marcadores genéticos de la PO, el polimorfismo de genes de citocinas se ha convertido en un factor relevante (4).

Entre los marcadores genéticos que se han utilizado para predecir susceptibilidad a padecer PO se ha descrito el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) ubicado en la posición -308 Guanina/Adenina (G/A) en el promotor del gen del Factor de Necrosis Tumoral Alfa ($TNF-\alpha$) (5).

Diversos estudios epidemiológicos han mostrado que existe una relación significativa entre la PO y este SNP; pues la transición G-A que se da en la posición -308 genera los alelos $TNF-1$ (G/G) y $TNF-2$ (G/A o A/A), donde el alelo $TNF-2$ se asocia con una alta expresión de $TNF-\alpha$ y una mayor susceptibilidad a la PO (4); sin embargo existe una controversia sobre esta asociación en diversos grupos poblacionales, es por ello que resulta relevante estudiar este SNP en nuestra población (6).

Este binomio PO- SNP -308 $TNF-\alpha$ requiere entender las características de ambos componentes. Primeramente se describirán las estructuras anatómicas que se relacionan con la enfermedad periodontal, para después hablar sobre los determinantes de la salud y terminar por describir como los factores genéticos intervienen en este proceso de salud-enfermedad.

1.1 ANATOMÍA DEL PERIODONTO

El periodonto (peri= alrededor; odonto= diente) también llamado aparato de inserción o tejidos de sostén del diente, está formado por la encía, el cemento radicular, el hueso alveolar y el ligamento periodontal; de acuerdo a su función se divide en periodonto de protección y periodonto de inserción, formando una unidad funcional, biológica y evolutiva que experimenta algunas modificaciones con la edad y además, está sujeta a alteraciones morfológicas funcionales debidas a alteraciones del medio bucal; su formación se produce simultáneamente a la formación de los dientes a partir de las células mesenquimatosa del primer arco branquial procedentes de la cresta neural ⁽⁷⁾.

1.1.1 Periodonto de protección

La encía y su unión con el diente son los elementos analizables clínicamente en este tipo de periodonto ⁽²⁾.

1.1.1.1 Morfología de la encía

En la cavidad bucal existen diferentes tipos de mucosas, una de ellas es la masticatoria que abarca la encía y el paladar duro, otra es la especializada que recubre el dorso de la lengua y la mucosa de revestimiento, esta mucosa es la que protege el paladar blando, cara interna y el fondo del vestíbulo ⁽²⁾.

La encía es la que reviste los procesos alveolares de los maxilares y rodea los cuellos de los dientes, se extiende desde el margen gingival hasta la línea o unión mucogingival, que separa a la encía de la mucosa alveolar. Topográficamente se divide en tres porciones: encía marginal, encía insertada y encía de las áreas interdenciales (Figura 1) ⁽²⁾.

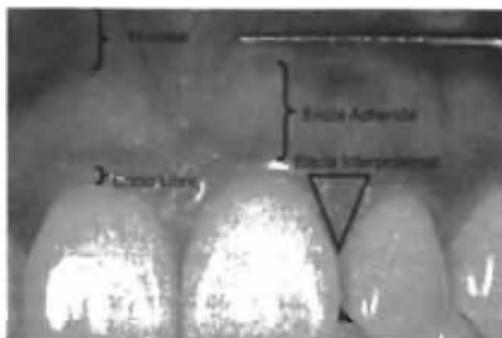


Figura 1. Estructura de la encía ⁽²⁾

Encía marginal: Es la parte de la encía que rodea los cuellos de los dientes, está separada de la encía insertada por el surco gingival y forma la pared de tejido blando del surco gingival ⁽⁸⁾.

Surco gingival: Es la hendidura virtual situada entre el diente y la encía marginal. Tiene una profundidad de 1 a 2 mm en caras libres y de 1 a 3 mm en caras proximales ⁽⁸⁾.

Insertada: Es la continuación de la encía marginal. Es firme, resiliente y se fija con firmeza al periostio subyacente del hueso alveolar. En su porción vestibular, se extiende hasta la mucosa alveolar laxa y móvil, de la cual se forma la unión mucogingival. El ancho de la encía insertada aumenta con la edad y en los dientes sobre erupcionados ⁽⁸⁾.

Interdental: Ocupa el espacio interproximal gingival, por debajo del punto de contacto dentario. Puede ser piramidal y tener forma de collar ⁽⁸⁾.

1.1.1.2 Características clínicas normales de la encía

Las características fundamentales de una encía clínicamente sana son el color, pigmentación fisiológica, tamaño, contorno, forma, consistencia, textura superficial posición y erupción dental continua ⁽⁸⁾.

Color: El color de la encía insertada y la marginal, normalmente se describe como rosa coral debido al aporte vascular, grosor y el grado de queratinización del epitelio, así como de la presencia de las células que contienen pigmentos. La mucosa alveolar es roja, uniforme y brillante en vez de rosa y punteada ⁽⁸⁾.

El epitelio es más delgado, no queratinizado y carece de proliferaciones epiteliales reticulares. El tejido conectivo (TC) de la mucosa alveolar está dispuesto con laxitud, y los vasos sanguíneos son más numerosos ⁽⁸⁾.

Pigmentación: La melanina, pigmento color pardo no derivado de la hemoglobina, es causante de la pigmentación normal de la piel, la encía y el resto de las mucosas bucales, la pigmentación gingival, sucede como un cambio de color difuso, púrpura oscuro, o como placas pardas y de tono pardo claro con forma irregular ⁽⁸⁾.

Tamaño: Es la suma total de la masa de elementos celulares e intercelulares de la encía y su riego vascular. La alteración del tamaño es un rasgo ordinario de la enfermedad gingival ⁽⁸⁾.

Contorno: Depende de la morfología de los dientes y su alineación en la arcada. La encía marginal, envuelve a los dientes a manera de un collar y sigue un contorno festoneado en las superficies vestibular y lingual. En algunos dientes forma una línea recta y en otros sigue una convexidad mesiodistal pronunciada, dependiendo de la posición del diente ⁽⁸⁾.

Forma: Está regida por la localización, forma y superficies de los espacios interproximales ⁽⁸⁾.

Consistencia: Es firme y resiliente, con excepción del margen libre móvil, se fija firmemente al hueso subyacente. La naturaleza colágeno de la lámina propia son las que determinan la consistencia ⁽⁸⁾.

Textura superficial. Sigue la textura similar a una cáscara de naranja y se dice que presenta puntilleo. Varía con la edad, está ausente en la infancia, aumenta en adolescentes y adultos y desaparece en los ancianos. El puntilleo es una forma de especialización y adaptación o de refuerzo para la función. Es una característica de la encía sana y la reducción o pérdida de puntilleo es un signo frecuente de la enfermedad gingival ⁽⁸⁾.

Posición: Se refiere al nivel donde el margen gingival se fija al diente ⁽⁸⁾.

1.1.1.3 Vascularización e inervación de la encía

Las encargadas de la vascularización son las arteriolas supraperiosteicas al lado de la superficie vestibular y lingual del hueso alveolar; los vasos del ligamento periodontal, que se extienden hacia la encía y establecen anastomosis con capilares en el área del surco; las arteriolas que emergen de la cresta del tabique interdental y se extienden paralelas con la cresta del hueso para conectarse con vasos del ligamento periodontal, con capilares en áreas del surco gingival y con vasos que pasan sobre la cresta alveolar ⁽⁸⁾.

El incremento en la permeabilidad vascular, expresión de moléculas de adhesión leucocitarias y liberación de agentes activadores de leucocitos, indican que el plexo gingival tiene un papel muy importante en el sistema inmunológico del periodonto (9).

La inervación del periodonto se da por las ramas de los nervios maxilar y mandibular, la segunda y tercera rama del nervio trigémino, que corresponde al quinto nervio craneal. la región apical del ligamento periodontal es la que tiene mayores terminaciones nerviosas (9).

El periodonto contiene receptores que perciben dolor (nociceptores), el tacto y presión (mecanorreceptores). El ligamento periodontal también contiene propioceptores que dan información acerca de movimientos y posiciones; los propioceptores dentro del ligamento periodontal demuestran ser direccionales, es así como, bajo circunstancia normal, la unidad dentoalveolar se protege del daño causado por fuerzas excesivas originadas por los músculos de la masticación. Por ejemplo, cuando se pierde área de ligamento periodontal (por enfermedad periodontal o pérdida de dientes) el aparato masticatorio se protege desarrollando fuerzas oclusales menores a las desarrolladas normalmente (9).

Existe un patrón general en la inervación del ligamento periodontal (9):

1. Se encuentra una configuración anatómica aplicable a todos los dientes, con frieras nerviosas corriendo de la región apical hacia el margen gingival y a las cuales se unen fibras que entran lateralmente a través de los forámenes de la pared alveolar. Éstas últimas se ramifican en dos: una que se extiende hacia apical y la otra en dirección gingival (9).
2. Existe una variación regional en la terminación de elementos neuronales, siendo la región apical del ligamento la que contiene mayor cantidad de terminaciones nerviosas (a excepción de los incisivos superiores) (9).

3. Las fibras nerviosas presentan cuatro tipos de terminación:

- Terminaciones en forma de árbol (la más frecuente): Están a lo largo de toda la raíz a intervalos de distancia regulares. Se cree que son nociceptoras y mecanorreceptoras ⁽⁸⁾.
- Terminación nerviosa que se encuentra alrededor del ápice y semeja los corpúsculos de Ruffini. Aparecen dendritas y finalizan en expansiones terminales dentro de las fibras del ligamento periodontal ⁽⁹⁾.
- Terminación nerviosa en forma de espiral y se encuentra en la región media del ligamento periodontal; su función y ultraestructura no han sido definidas ⁽⁹⁾.
- Terminaciones con forma de huso rodeadas por una cápsula fibrosa, que se encuentran asociadas con el ápice radicular ⁽⁹⁾.

1.1.2 Periodonto de inserción

El aparato de inserción de un diente está compuesto por el ligamento periodontal, el cemento, y hueso alveolar (Figura 2) ⁽⁷⁾.

1.1.2.1 Ligamento periodontal

El ligamento periodontal es el TC que rodea a la raíz y la conecta con el hueso. Formado principalmente de colágena, dispuesta en fibras, llamadas fibras principales ⁽⁸⁾.

Los cuatro tipos principales de células que encontramos son, del TC de restos epiteliales, de defensa y las relacionadas con los elementos neurovasculares. Entre las funciones del ligamento periodontal encontramos que son de tipo:

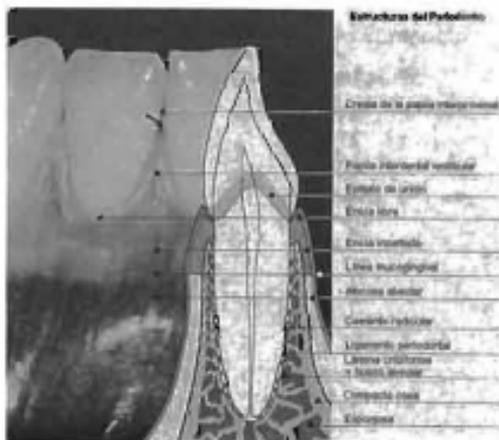


Figura 2. Estructura del periodonto ⁽¹⁾.

Físico: Proveen un forro de tejido blando para proteger a los vasos y nervios de lesiones por fuerzas mecánicas, transmiten las fuerzas oclusales al hueso, insertan el diente al hueso, conservan los tejidos gingivales en relación adecuada con los dientes y resisten el impacto de las fuerzas oclusales ⁽⁸⁾.

Formadora: Intervienen en la formación y resorción del cemento y hueso.

Sensitiva y nutricional: Aporta nutrientes al cemento, hueso y la encía por medio de los vasos sanguíneos además de proveer drenaje linfático. Se encuentra inervado por fibras nerviosas sensitivas que tienen la capacidad de transmitir sensaciones táctiles, de presión y dolor por las vías trigeminales ⁽⁸⁾.

1.1.2.2 Cemento

Tejido mesenquimatoso calcificado que constituye la cubierta exterior de la raíz anatómica. Hay dos tipos, el acelular o primario y el celular o secundario, ambos constan de una matriz interfibrilar calcificada y fibrillas colágenas ⁽⁸⁾.

1.1.2.3 Proceso alveolar

Porción del maxilar y la mandíbula que forma y da soporte a los alvéolos dentarios. Consiste de una lámina externa de hueso cortical formado por hueso haversiano y laminillas óseas compactadas; de una pared alveolar interna de hueso compacto delgado llamado hueso alveolar propiamente dicho y trabéculas esponjosas ⁽⁸⁾.

1.2 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

La encía está constituida por epitelio estratificado escamoso y en su porción central está compuesta por tejido conectivo (TC) ⁽⁸⁾.

1.2.1 Epitelio

Se encuentra dividido en tres partes:

1.2.1.1 Epitelio bucal

Se dirige hacia la cavidad bucal, desde la unión mucogingival hasta la cresta de la encía marginal o margen gingival. Es plano, pluriestratificado, queratinizado o paraqueratinizado ⁽²⁾.

Funcionalmente no existe diferencia entre un epitelio queratinizado y otro paraqueratinizado. Su principal componente celular son los queratocitos, los que forman 4 capas, del conjuntivo hacia fuera son: basal (unido al conjuntivo por la membrana basal externa, hemidesmosomas y fibrillas de fijación o anclaje), espinoso, granuloso y corneo ⁽²⁾.

1.2.1.2 Epitelio del surco

Situado hacia la superficie dentaria, forma la pared externa del surco gingival; va desde la cresta de la encía marginal hasta la parte más coronaria del epitelio de unión, es plano, pluriestratificado, no queratinizado, tiene menos capas, es más delgado, no posee estrato corneo. Se une al tejido conectivo por lo mismo que el anterior. Se relaciona con el conectivo en línea recta. Por no ser queratinizado, es semipermeable ^(2, 10).

1.2.1.3 Epitelio de unión

Se forma por la fusión del epitelio reducido del órgano del esmalte y el epitelio bucal durante la erupción de los dientes. Mide aproximadamente 2 mm de altura en su inicio ⁽⁷⁾ a medida que la pieza va erupcionando va disminuyendo su tamaño, al finalizar la erupción mide 1 mm. Se caracteriza por ser plano, pluriestratificado, no queratinizado, tiene forma triangular con parte más ancha hacia coronario, donde presenta 15 a 30 capas de células.

En su porción más apical termina en una célula, se encuentra unido al diente por hemidesmosomas y membrana basal interna, de igual forma se une al tejido conectivo por membrana basal externa, hemidesmosomas y además fibrillas de anclaje, se considera que tiene gran poder de regeneración se puede renovar totalmente en 7 - 10 días (2, 8).

1.2.2 Tejido conectivo

Se encuentra constituido por fibras, células, vasos, nervios y matriz extracelular: su principal constituyente son las fibras: existen varios tipos de fibras como las colágenas, reticulares, elásticas y oxitalámicas. Las más importantes y numerosas son las de colágeno (7). Las reticulares se encuentran rodeando los vasos sanguíneos, igualmente las elásticas. Las oxitalámicas se cree que son elásticas inmaduras (7).

Las fibras colágenas se encuentran en la encía organizadas en haces, llamadas fibras gingivales, las cuales tienen diferentes grupos como las dentogingivales que van desde el diente hacia el interior del conectivo, se insertan en el diente, la parte que queda inserta en el cemento y calcificada se denomina "Fibra de Sharpey", estas van en direcciones ascendentes (hacia la cresta), horizontal y descendentes; las dentoperiódicas, van desde el cemento hacia el periostio, tienen un trayecto descendente, las circulares, no tienen inserción, se encuentra rodeando la pieza dentaria y las transeptales que se encuentran entre cemento de las piezas vecinas, estas fibras son las que le dan la consistencia a la encía (2, 8).

Estas fibras gingivales, junto al epitelio de unión forman la unión dentogingival y se encuentran en un espacio llamado biológico, definido como el espacio que va desde la porción más coronaria del epitelio de unión hasta la cresta del tejido óseo.

Este espacio tiene un tamaño de 1,5 mm, pudiendo medir un poco más o un poco menos. Este espacio siempre está presente, en condiciones de salud y en condiciones patologías se profundiza, llegando a medir hasta más de 5 mm (2, 8).

1.2.2.1 Células del tejido conectivo

Entre las principales células presentes en el TC se distinguen los fibroblastos estas células son las principales, se encuentra en mayor cantidad, su función es sintetizar fibras colágenas y la matriz del conectivo, otras son los mastocitos también forman algunos componentes de la matriz, principalmente liberan sustancias vasoactivas como histamina y heparina, los macrófagos que tienen como función principal la fagocitosis, de igual forma los LPMN (Linfocitos polimorfonucleares) también se encargan de fagocitar, los linfocitos tienen como principal función ayudar en la respuesta inmune y por último los plasmocitos que también actúan en la respuesta inmune (2, 6).

1.2.3 Histopatología de las lesiones periodontales

Histológicamente los cambios que surgen en los tejidos durante el desarrollo de la enfermedad periodontal (PE) se divide en 4 estadios:

1.2.3.1 Lesión inicial

Tan pronto se acumula y se hace visible la presencia de placa en el surco (2-4 días) pero dentro de las 24 horas ocurren cambios marcados, se produce respuesta inflamatoria aguda, caracterizada por fenómenos de tipo vasculares (7). Como la encía tiene una rica irrigación terminal, se produce primeramente una vasculitis de los plexos subepiteliales, un aumento de la permeabilidad y la migración de LPMN (hacia el interior del tejido conectivo) que van liberando sustancias que alteran el tejido conectivo por la destrucción del colágeno pervascular. Esta lesión inicial no compromete más del 10% del TC, y no es visible ningún signo clínico (9, 11).

1.2.3.2 Lesión incipiente

Si no hay un buen control de la placa bacteriana después de varios días de acumulación (4-7 días), la inflamación sigue latente y los cambios son mayores a nivel de los tejidos, los monocitos (macrófagos) salen de los vasos, por lo que hay mayores células defensivas, lentamente se va presentando una inflamación crónica, apareciendo linfocitos T y B, se hace presente la alteración de fibroblastos y hay una proliferación del epitelio de unión (EU) que emite prolongaciones al interior del TC, comprometiendo un 15% del valor del TC (9, 11). Empezan a desaparecer fibras colágenas lo que proveerá más espacio para el infiltrado celular (7).

En esta fase comienzan a hacerse visible los primeros signos clínicos. El primer signo de inflamación es el de hemorragia positivo, esta se produce porque el epitelio está afectado (ulcerado) y muy delgado y al introducir un instrumento en el surco, se rompen los vasos, que están muy cerca y además dilatados (9, 11).

1.2.3.3 Lesión establecida

Si para la segunda y tercera semana continúa la exposición a la placa, se empiezan a manifestar signos clínicos que permiten diagnosticar una gingivitis crónica. La inflamación ya se considera crónica y se caracteriza por células defensivas de la respuesta inmune linfocitos B y T; plasmacélulas son células productoras de anticuerpos y se encuentran en mayor cantidad de células, pero siguen estando presentes los macrófagos, LPMN y linfocitos. Existe una mayor pérdida de colágeno, las alteraciones epiteliales se ven aumentadas, sobre todo en sentido lateral (9, 11).

1.2.3.4 Lesión avanzada

Propiamente llamada periodontitis, esta es la lesión que afecta no solo a la encía si no que afecta también al periodonto, es la patología más severa de las EP en la que se compromete más tejido (9, 11), debido a que el infiltrado inflamatorio se extiende en dirección más apical en el TC, esta lesión avanzada se diferencia de la anterior en que existe pérdida de inserción y de hueso alveolar y muy poca resistencia al sondeo (7) siendo el primer signo clínico la "bolsa periodontal" la cual se mide desde la cresta de la encía hasta la porción más coronaria del epitelio de unión (9, 11).

La gravedad de la PO no la da la profundidad de la bolsa, porque es una medida de tejido blando, sino que la da la pérdida de inserción, que es una medida más estable. Se mide desde el LAC (límite amelocementario) hasta el fondo de saco donde está ahora el EU (9, 11).

Esto se comprueba radiográficamente como una reabsorción alveolar. Sólo se utiliza para corroborar el diagnóstico clínico, clasificándose como PO incipiente a una pérdida de inserción que no va más allá de 1/3, y PO moderada con más de 1/3 y menos de 2/3 de la porción radicular (9, 11).

1.3 DEFINICIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

La EP es una de las enfermedades más comunes de los humanos y es la segunda después de la caries de las enfermedades más frecuentes de la cavidad bucal ⁽¹²⁾; es una enfermedad heterogénea y multifactorial con etiología primaria en las bacterias aunado a daño tisular ampliado por condiciones médicas, factores ambientales y antecedentes genéticos, son procesos autoinmunoinflamatorios que afectan los tejidos de protección e inserción de los dientes ^(13, 14).

En su etapa inicial, llamada gingivitis (GV), se caracteriza por la inflamación de la encía sin afectación del ligamento periodontal, cemento o hueso alveolar, y está más asociada a la presencia de placa bacteriana dental. En su etapa avanzada definida como PO puede evolucionar por brotes episódicos seguir un curso en etapas (desde una forma inicial a otra avanzada), tener un carácter crónico o agresivo y ser localizadas o generalizadas ⁽¹⁵⁾, las lesiones producidas en las estructuras de soporte con la implicación del hueso alveolar afectan la estabilidad del diente y la masticación y esto se traduce en una manifiesta incapacidad que puede ser irreparable en los adultos jóvenes y en la tercera edad, destruyen gran parte del soporte de la dentadura natural privando a muchas personas de todos sus dientes durante la senectud, lo que genera cambios en la composición de su dieta y a su vez aumenta el riesgo de desnutrición y deterioro en la salud del adulto mayor ⁽¹⁵⁾. En la PO se considera que los microorganismos de la placa bacteriana actúan como inductores de una respuesta inmune y sus efectos inmunológicos están directamente involucrados en la instalación, progresión y daño de la PO ⁽¹⁴⁾.

La PO es una enfermedad poligénica ya que se estima que alrededor de 50 genes principales están relacionados con la PO. Como todas las enfermedades autoinmunes complejas es caracterizada por una pérdida de la tolerancia inmunológica a antígenos propios ⁽¹⁴⁾.

1.4 EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial la EP afecta a más del 80% de los niños y adolescentes y casi la totalidad de la población adulta ha padecido GV, PO o ambas; según diversos estudios la EP afecta al 48% de la población adulta, prevalencia que varía según las condiciones culturales, sociales, económicas y políticas ⁽¹⁶⁾. De acuerdo con la OMS (Organización Mundial de la Salud) alrededor del 15% de los adultos en todo el mundo tienen EP avanzada ^(1, 13) que se mide como una profundidad de bolsa periodontal de 6 mm o más ⁽¹⁷⁾.

Las EP son consideradas como un tema de gran importancia en la odontología y en la salud pública, pues aparte de ser la principal causa de pérdida de dientes en adultos (aproximadamente un 35% de todas las extracciones dentarias) ⁽¹⁸⁾, aproximadamente 3 de cada 4 adultos de más de 35 años se ven afectados, pues su comienzo puede presentarse desde edades tempranas ⁽¹⁹⁾ y desde el punto de vista epidemiológico la EP tiene una gran trascendencia, tanto por la prevalencia en la población general como por los daños que produce, ya que aporta a la carga mundial de las enfermedades crónicas no transmisibles, las que afectan al 40% de la población mundial ⁽¹²⁾, y se considera que el estado de salud periodontal se relaciona sinérgicamente con la salud general de la población ⁽¹³⁾.

En todo el mundo, varios países han llevado a cabo estudios poblacionales identificando y demostrando que la EP es factor de riesgo para el estado de salud en general tanto de hombres y mujeres en todas las edades de la vida. Se ha demostrado implicaciones clínicas en muchas enfermedades sistémicas y/o autoinmunes y viceversa ^(20, 21).

En Estados Unidos la EP en etapa inicial (GV), afecta el 75% de los adultos y en sus formas más avanzadas (PO) afecta al 30% en su forma severa, y 10% en su forma más severa ^(22, 23).

En otros países como España las EP son muy prevalentes con resultados similares al de los países desarrollados; en el grupo poblacional de 15 años, 25% tiene manifestaciones de cálculo dental; en el grupo de 35-44 años, 25% tiene bolsas moderadas o severas, y el porcentaje de las mismas en el grupo 65-74 años sube a un 38%. En cuanto a la pérdida de inserción en España se ha observado que la población entre 35-44 años, más de 7% tienen pérdida de inserción > 6 mm, mientras que en el grupo de 65-74 años este porcentaje sube al 31% (24).

En Alemania el 40- 45% de los adultos tienen una bolsa de 4-5 mm y un 15-14% de más de 5 mm y consideran que a pesar del tratamiento correcto de la PO que incluye las revisiones periódicas en intervalos trimestrales o semestrales, aproximadamente el 10% de los enfermos siguen sufriendo pérdidas de inserción y de piezas dentales; los molares son los más afectados y como en todos los casos la pérdida prematura de las piezas dentales como consecuencia de la PO depende de su progresión (25).

En México un alto porcentaje de la población carece de los servicios básicos de salud, por ese motivo, la salud oral no es percibida como una necesidad básica para la gran mayoría de los mexicanos (23). A nivel nacional la tendencia al 2011 fueron de 658,412 casos de GV con una incidencia del 602.83 por 100.000 habitantes con lo que ocupó el segundo lugar de las veinte principales causas de enfermedades no transmisibles (26).

Los resultados de la fase permanente del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales (SIVEPAB) muestran que 82.9% de los adolescentes entre 10 a 14 años de edad que acuden a los servicios de salud tienen un periodonto inflamado, este porcentaje se va reduciendo hasta cercanos los 25 años de edad en esta etapa aproximadamente 53% de la población tienen PO y el porcentaje va aumentando con la edad (17).

En Nayarit los datos más recientes sobre casos e incidencias de EP fueron obtenidos del anuario 2011 de epidemiología; en la población general en el estado se registraron 6289 casos y 645.61 de incidencia; en la población masculina se 2599 casos y 538.26 de incidencia; en el caso de las mujeres, se obtuvieron 3690 casos y 761.12 de incidencia por mil habitantes (26).

Respecto a la prevalencia de la EP, del 5 al 15% de la población tienen PO severa en general con una pérdida de inserción igual o más de 6 mm.

En el caso de la incidencia, en periodoncia se habla de nuevos sitios que tienen PO o bien una mayor pérdida de inserción o mayor pérdida de hueso en sitios ya medidos. En cuanto a la definición general de caso de la PO, se considera pérdida igual o mayor de 3 mm, tomando esta medida la prevalencia aumenta a un 30%: una pérdida de inserción de < 3 mm es compatible con una buena salud y función por años (18).

1.5 FACTORES DE RIESGO

La PO se considera una enfermedad de etiología multifactorial porque en un mismo paciente pueden encontrarse varios factores etiológicos de la enfermedad. (Figura 3) ^(1,2).

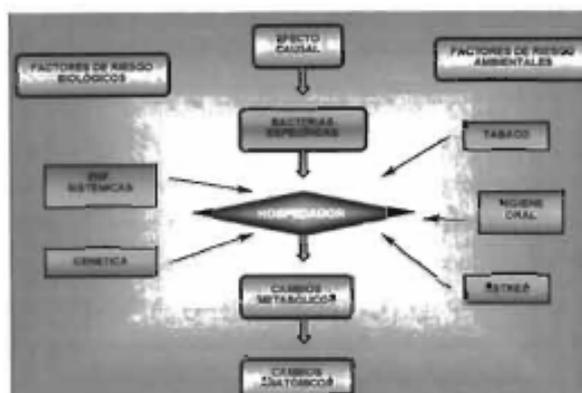


Figura 3. Factores que intervienen en la etiología de la enfermedad periodontal ⁽¹⁾.

Los factores genético-hereditarios, la inmunidad, la salivación, los hábitos higiénicos, hábitos alimenticios y otros factores modificadores locales y sistémicos, son condicionantes de forma importante en la aparición y el desarrollo de la EP, sin embargo la presencia de placa bacteriana es condición necesaria en esta enfermedad ⁽²⁷⁾. Se consideran tres factores de riesgo principales para PO: mal control de la placa bacteriana, el hábito de fumar y la diabetes mellitus (DM).

A continuación se describe cada uno de los principales factores de riesgo de PO.

1.5.1 Microorganismos patógenos

La EP es un proceso inflamatorio que tiene como etiología primaria las bacterias, inicia con infecciones por microorganismos que colonizan la superficie dentaria en el margen gingival o por debajo de él, generalmente se considera que *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*) bacteria anaeróbico Gram-negativa es el principal agente etiológico de PO ⁽²⁸⁾.

Otros Bacilos Gram-negativos tales como *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa), *Prevotella intermedia* (Pi) y *Bacteroides forsythus* (Bf) también están estrechamente relacionados con el estado de la enfermedad, la progresión y la terapia de éxito de esta EP (29).

Se considera que la respuesta de los tejidos periodontales ante estos microorganismos no resulta de la invasión bacteriana, sino de la difusión de productos microbianos (inmunógenos) que se depositan dentro de los tejidos gingivales a través del epitelio de unión, la pared blanda del surco gingival y la bolsa periodontal (19).

La presencia de esta comunidad de bacterias adheridas a los tejidos duros, como pueden ser los dientes, recibe el término de *biofilm* (30) matriz de microorganismos (incluidos los patógenos en una baja proporción) que en condiciones normales, se encuentran en armonía con el huésped sano (12) y en condiciones patológicas desempeña un papel clave en el desarrollo de la EP (29, 31). Desde hace algún tiempo se sabe que las bacterias se adhieren a las superficies sólidas como el diente y forma una capa (11).

Estas bacterias son esenciales para el inicio de la enfermedad, pero existen factores predisponentes del hospedador y microbianos que influyen en la patogénesis de la enfermedad (30, 32). Algunos individuos pueden presentar continuamente colonias de patógenos periodontales en el margen gingival o por debajo de él y, sin embargo, no mostrar evidencia de una destrucción periodontal en marcha o previa (33). Sin embargo otros individuos si manifiestan una destrucción periodontal severa ante la colonización de estos microorganismos (29).

Se estima que cerca de 500 especies de microorganismos diferentes son capaces de colonizar la boca y que cualquier individuo puede albergar 150 o más especies diferentes. Los recuentos en los sitios subgingivales oscilan entre 10^3 en los surcos superficiales en salud hasta $>10^8$ en las bolsas periodontales profundas. Las cifras de la placa supragingival pueden exceder 10^9 en una sola superficie dentaria (29).

1.5.2 Genética

El comportamiento inmunológico del huésped ante determinantes ambientales, como el estrés muestran que el alto riesgo de padecer EP no es el mismo para todos los pacientes, así pues, la PO es considerada una enfermedad genéticamente compleja ⁽³⁴⁾, ya que puede explicarse no sólo por la presencia de bacterias específicas (*Pg*) y los factores ambientales (tabaco, estrés), sino también por factores genéticos y epigenéticos que modelan la susceptibilidad o resistencia del hospedador a padecer la EP debido a varios polimorfismos genéticos específicos; por ejemplo se ha demostrado en estudios de asociación genética que el SNP rs1800629 TNF (-308 *TNF-A*) tiene una fuerte asociación con la periodontitis crónica (PC) y periodontitis agresiva (PA). ⁽³⁵⁾

La gran mayoría de estudios sobre EP son resultado de un enorme interés por expresar cuantitativamente las variables de estudio que se relacionan con los eventos epidemiológicos, entendiendo a la salud y a la EP como un fenómeno poblacional ⁽³⁶⁾. Algunas investigaciones revelan que existen pacientes con EP avanzada que tienen poca cantidad de placa, mientras que otros pacientes con una enfermedad leve tienen grandes cantidades de placa. Por eso debe ser enfatizado que la placa bacteriana es absolutamente esencial para la iniciación y la progresión de la PO, pero no suficiente para el desarrollo de la PO, pues los datos microbiológicos no aclaran la patogénesis de la enfermedad ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾.

Varios estudios realizados en familias indican que la prevalencia de PO es elevada en algunas de ellas, en las que el porcentaje de hermanos afectados puede llegar al 40-50%. Estudios en gemelos indican, que una parte significativa en la variabilidad de las medidas clínicas y radiológicas de la PO puede ser explicada por factores genéticos ⁽³⁷⁾.

El patrón familiar observado puede provenir en parte de uno o más genes capaces de predisponer a los individuos al desarrollo de PO. En la mayoría de estos estudios los pacientes con EP avanzada presentan una prevalencia elevada de defectos funcionales de los LPMN y además producen niveles altos de mediadores de la inflamación en respuesta a la estimulación con lipopolisacáridos (LPS) y se conoce la importancia de la homeostasis del tejido conjuntivo en la PO ⁽³⁸⁾.

1.5.2 Enfermedades sistémicas

El estudio de la EP tiene énfasis en su estrecha relación con la salud general, demostrando que se pueden presentar como una manifestación de trastornos sistémicos e influyen en la etiología de diversas enfermedades generales; comparten factores de riesgo con las enfermedades crónicas más frecuentes de la actualidad, como son las enfermedades cardiovasculares, reumáticas, cáncer, enfermedades respiratorias crónicas y diabetes, etc. ⁽¹⁶⁾.

Algunas de las bacterias específicas de la PC han sido relacionadas con otras enfermedades infecciosas, inflamatorias e inmunológicas, tal es el caso del vínculo entre la bacteria oral *Pg* (bacterias periodontales más infecciosas) y el cáncer de páncreas, en los exámenes sanguíneos los niveles de anticuerpos contra *Pg* son altos, ⁽³⁹⁾ mostrando que el sistema inmunológico juega un papel importante contra la bacteria ⁽²⁹⁻³¹⁾.

En las enfermedades cardiovasculares se cree que la infección de tejidos periodontales puede actuar como coadyuvante en el desarrollo de enfermedades con mayor prevalencia como la arterioesclerosis ⁽⁴⁰⁾, el infarto del miocardio, la hipertensión arterial, y los accidentes cerebro-vasculares ⁽⁴¹⁾. Se ha estudiado que el estado inflamatorio sistémico que trae consigo la PO puede ser uno de los factores de riesgo importantes de la disfunción eréctil ⁽⁴²⁻⁴⁴⁾. También se ha asociado la PO con la formación de placas de ateroma causantes del síndrome coronario agudo, ya que cuando existe inflamación periodontal y entran en contacto las bacterias con el torrente sanguíneo tras diversos procedimientos dentarios como el cepillado, se puede producir bacteriemia y ocasionar enfermedad coronaria ⁽⁴⁵⁾.

Un estudio de cohortes realizado de 1997-2010 en Taiwán utilizó una base de datos hospitalaria que incluía un millón de personas mayores de 20 años, divididas en dos cohortes una de estudio, diagnosticados con PO y una de comparación, seguidos hasta su diagnóstico de cáncer, muerte, o pérdida del seguro; los resultados indicaron que la cohorte de PO mostraron un mayor riesgo de desarrollar cáncer oral

⁽⁴⁶⁾

En el caso de la AR y la PO que son dos enfermedades inflamatorias crónicas caracterizadas por una desregulación de la respuesta inflamatoria e inmune se ha sugerido que la infección de *Pg.* bacterias específicas en boca responsables de la PO podría acelerar el proceso destructivo de la AR (47).

En la DM, una enfermedad metabólica multifactorial caracterizada por hiperglucemia crónica; los estudios actuales muestran una relación sinérgica (48), un bajo control glicémico ayuda a que progrese la EP, de igual manera un buen tratamiento periodontal ayuda en el control glicémico de la diabetes demostrando que las une un lazo bidireccional: un mal control glicémico puede llevar al edentulismo (falta de piezas dentales) del paciente y a su vez problemas relacionados con la alimentación (48, 49). En pacientes con DM gestacional se relaciona que la EP puede contribuir al riesgo futuro de desarrollar DM (21).

La relación de la EP con la obesidad es un tema relativamente reciente. En el 2013 datos más recientes muestran que el 71.3% de los adultos mexicanos padece esta condición, con una prevalencia ligeramente elevada en las mujeres. Por grupo de edad la obesidad es más frecuente en la cuarta y quinta décadas de la vida (50).

Se ha relacionado que en las personas obesas conforme aumentan en edad son más frecuentemente las necesidades de realizarse extracciones dentales a causa de movilidad, llegando a la edad madura con maxilares desdentados, ocasionando problemas a lo largo de la vida como mal oclusiones, problemas de estética, digestivos y de autoestima (51).

Como se describió existe una marcada asociación entre la PO y algunas enfermedades sistémicas por lo que la atención del paciente debe ser multi, inter y transdisciplinar y precisar de un criterio amplio en prevención de enfermedades y de los riesgos que conllevan.

1.5.4 Estilos de vida y determinantes socioeconómicos

La EP, como otras enfermedades crónicas, se considera que está estructurada socialmente; generalmente sigue un gradiente social siendo mejor en lo alto de dicho gradiente y empeorando a medida que se desciende por la escala social. Los principales factores sociales de riesgo para la salud general y bucal son las desigualdades económicas ya que estas no sólo predicen la morbilidad y la mortalidad generales, sino que también se relacionan fuertemente con la realización de conductas de riesgo como la escasa higiene o el consumo de tabaco (52).

Fumar es uno de los factores de riesgo más significativos relacionados con el desarrollo de la PO y el hábito de fumar o usar productos de tabaco puede disminuir el efecto de algunos tratamientos (53). El riesgo de EP en los fumadores de largo plazo es igual a la del cáncer de pulmón y tiene un fuerte efecto negativo en la respuesta al tratamiento periodontal y otras intervenciones orales (53).

El estrés físico, mental y psicosocial al igual que en muchas enfermedades también es considerado una causa de enfermedad muy frecuente en los tejidos periodontales (53, 54) ya que al disminuir las defensas inmunológicas de nuestro organismo puede influir en la gravedad de las EP y también en problemas temporomandibulares (53, 55).

El nivel educativo es un factor que se relaciona con el desarrollo de muchas enfermedades en la PO un nivel educativo bajo se relaciona con la presencia de la enfermedad, se ha estudiado que el nivel educativo de los padres se relaciona con la salud bucal de sus hijos, y también se ha asociado que un nivel educativo bajo en las mujeres embarazadas es de mayor riesgo para presentar EP (56).

Se han observado diferencias significativas en cuanto a la prevalencia con la edad y el grado escolaridad; referente a al grado escolar a mayor nivel educativo menor severidad y extensión de PO; un bajo nivel de ingresos se ve relacionado con mayor severidad y prevalencia de PO (56).

1.6 ETIOPATOGENÍA

En muchas ocasiones la EP está relacionada con el sujeto, porque a pesar de la gran importancia de la placa en esta enfermedad, algunas personas desarrollan una destrucción avanzada de los tejidos y con progresión continua; es decir, las reacciones defensivas del huésped pueden ser perjudiciales para el mismo, puesto que la inflamación puede dañar las células circundantes y el TC; por lo tanto se considera que es debido a ciertos cambios en su sistema inflamatorio y/o inmune, que las reacciones inflamatorias e inmunitarias que se extienden en el TC pueden afectar al hueso alveolar en ese proceso destructivo. Así, los procesos defensivos pueden, ser responsables de gran parte de la lesión tisular observada en la GV y la PO (32, 57).

Este proceso inflamatorio de la EP, tiene como etiología primaria las bacterias, y su inicio se da por infecciones de microorganismos que colonizan la superficie dentaria en el margen gingival o por debajo de él. La bacteria *Pg* anaeróbico gram-negativa, es generalmente aceptada como el principal agente etiológico de PO (26).

Otros microorganismos que también están estrechamente relacionados con el estado de la enfermedad, la progresión y la terapia de éxito en la EP, son los bacilos Gram-negativos, tales como *Aa* y *Pr* (29).

1.6.1 Respuesta inmune

Las reacciones huésped- microorganismo (respuesta inmune) están divididas en respuesta innata (inespecífica) y respuesta adaptativa (específica); la respuesta innata comprende los mecanismos de defensa bioquímicos y celulares presente incluso antes de que se produzca la infección, y son las primeras líneas de defensa frente agentes infecciosos (7, 58), estas respuestas son las que ejercen un control de vigilancia y proveen un conjunto de señales indispensables para activar la respuesta adaptativa (58, 59).

Las reacciones adaptativas en cambio si incluyen respuestas inmunitarias, claboran una respuesta específica para cada agente infeccioso y guarda memoria de él, su función es la de procesamiento de antígenos y producción de mediadores biológicos.

IL-1, TNF, IFN (Interferon gamma); consta de moléculas con papel protector/defensivo como los anticuerpos (producidos por células plasmáticas, derivadas de linfocitos B), células con capacidad reguladora como los linfocitos T cooperadores (Th), células con capacidad efectora como los linfocitos T citotóxicos y las células que adquieren su especificidad a través de anticuerpos NK (por sus siglas en inglés *natural killer*) y macrófagos (7, 60).

En la EP la entrada de microorganismos patógenos en el TC induce una cascada inflamatoria que va a estimular la destrucción de los tejidos mediada por el huésped, en este proceso como se mencionó en los párrafos anteriores participan gran cantidad de mediadores como son las citocinas producidas por distintos tipos celulares como monocitos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos, neutrófilos, células endoteliales y fibroblastos (61, 62).

Las citocinas o citocinas son polipéptidos o glucoproteínas extracelulares, hidrosolubles, de bajo peso molecular que inician y perpetúan la inflamación, así como regulan la amplitud y duración de la respuesta inmune del huésped (32).

Se generan por medio de diversos tipos de células en la región de la lesión y por células del sistema inmunológico a través de la activación de proteincinasas activadas por mitógeno. Diferentes tipos de células segregan la misma citocina, y una única citocina puede actuar en diversos tipos de células, fenómeno denominado pleiotropia. Acciones similares pueden ser desencadenadas por diferentes citocinas y se forman en cascada, es decir, una citocina estimula sus células blanco para que produzcan más citocinas. Esas sustancias están vinculadas a receptores específicos, activando mensajeros intracelulares que regulan la transcripción génica (58, 61).

Así, las citocinas influyen en la actividad, la diferenciación, la proliferación y la supervivencia de la célula inmunológica, como también regulan la producción y la actividad de otras citocinas, que pueden aumentar (proinflamatorias) o atenuar (antiinflamatorias) la respuesta inflamatoria. Algunas citocinas pueden tener acciones pro (Th1) o antiinflamatorias (Th2), a tono con el microambiente en que se encuentran (62).

Entre las consideradas proinflamatorias, están las interleucinas (IL) 1, 2, 6, 7 y TNF. Las antiinflamatorias son IL-4, IL- 10, IL-13 y el factor transformador de crecimiento (62).

En tejidos periodontales clínicamente sanos, se observa baja cantidad de citocinas proinflamatorias como IL-1β (63), IL-6 y TNF-α (64), contrario a ello en condiciones patológicas puede producirse un desequilibrio en la actividad de las citocinas y adoptar patrones proinflamatorios destructivos, por lo tanto la concentración adecuada de citocinas es importante para el mantenimiento de la homeostasis (61).

Cuando se inducen mediadores primarios como TNF-α se estimula la producción de mediadores secundarios, incluyendo las quimiocinas, esto ocasiona un aumento de la respuesta inflamatoria, la inducción de enzimas que degradan el tejido conectivo y la reabsorción del hueso por parte de los osteoclastos (65).

1.6.2 Infiltrado inflamatorio

La entrada de las bacterias o sus productos al TC provoca una vasodilatación e inflamación de los vasos sanguíneos en este momento la cantidad de neutrófilos (uno de los mecanismos más importante y los primeros a nivel defensivo local) aumenta y migran a través del EÜ para formar parte principal del infiltrado inflamatorio, en su trayecto realizan funciones de fagocitosis y destrucción bacteriana y con ello poder evitar la extensión más apical de la placa bacteriana, también forman parte de este infiltrado los macrófagos que van aumentando en cantidad conforme evoluciona un GV a una PQ (67).

La formación de la bolsa periodontal se inicia al mismo tiempo que las células más coronales del epitelio de unión comienzan a proliferar, es decir, que los mecanismos de actuación bacteriana son directos por invasión a los tejidos (69).

Esta infección periodontal produce un desequilibrio entre la carga microbiana de la bolsa periodontal y los mecanismos locales y sistémicos de la respuesta del huésped, activándose la segunda línea de defensa del huésped mediante el eje linfocito- monocito (67) y liberando citocinas inflamatorias como TNF-α, IL -6 e IL-8 (29).

Estos procesos inflamatorios inmunes, actúan en los tejidos periodontales protegiéndolos contra el ataque bacteriano y evitan la invasión de los microorganismos en los tejidos ⁽³²⁾. Si la defensa del huésped es adecuada sucederá solo una GV y una enfermedad limitada, pero de lo contrario habrá una penetración de las bacterias que no solo va a producir una PG (en sus diversas etapas) si no que su actuación puede afectar a nivel sistémico del huésped (cardiopulmonar, renal) (Figura 4) ⁽⁵⁶⁾.

El infiltrado inflamatorio en un principio está dominado por linfocitos T, CD4+, Th 1, Th 2, después el número de células B y plasmáticas comienza a aumentar, los LPS de las bacterias actúan sobre las células como macrófagos, linfocitos, fibroblastos y osteoblastos ⁽⁵⁷⁾.

Las bacterias que intervienen en la EP utilizan diferentes mecanismos que les sirven para evadir al sistema de complemento e incluso algunas poseen una actividad proteolítica en su superficie celular que es capaz de degradar a ciertos componentes del sistema del complemento como C3 y C5. También tienen la capacidad de liberar moléculas con capacidad de unirse al complemento, para lograr que la actividad sobre la bacteria se vea disminuida. Pg y Aa presentan estructuras hidrocarbonadas con gran poder antigénico que desarrolle una respuesta importante de IgG2 ⁽⁵⁸⁾.

La severidad y agresividad de la EP se ha asociado con los niveles altos de PGE2 en el fluido crevicular, esta liberación de prostaglandina se producen por los macrófagos que fueron activados por LPS y por las citocinas producidas por macrófagos; el resultado final es mayor estimulación de osteoclastos, pérdida de TC, de hueso y TC gingival ⁽⁵⁹⁾.

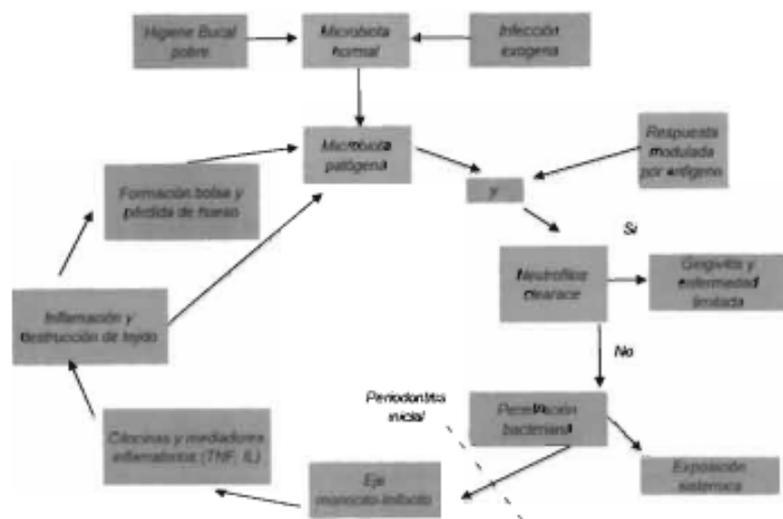


Figura 4. Patogénesis del proceso destructivo en PO. Modificado de Bascones y González (59).

1.6.3 Participación de la citocina TNF- α en la patogénesis de la periodontitis

Como se mencionó, en la PO participan muchos de los mediadores incluidos en la inflamación, entre ellos, TNF- α (60). Los mediadores tienen varias funciones; dentro de la PO promueven la inflamación, pérdida ósea, destrucción del tejido conectivo, y marca los límites de la capacidad que tiene el periodonto de reparación. TNF- α es muy importante para que empiece la respuesta inmunológica del huésped cuando se presentan microorganismos; además de promover y mantener el estado proinflamatorio, también pueden reducir la capacidad de reparación de los tejidos dañados (61).

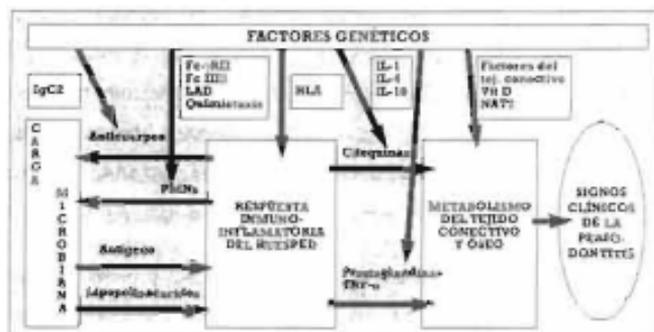


Figura 5. Esquema de determinados factores genéticos que participan en el desarrollo de la PO ⁽¹⁾.

La familia de TNF está formada por 20 proteínas, entre ellos TNF- α , que tiene una longitud de 157 aminoácidos. A su descubrimiento fue descrito como una proteína capaz de eliminar células tumorales in vitro. Su acción principal es en el sistema inmune, modula la inmunidad innata y adquirida, aunque se han descrito funciones no inmunológicas ⁽⁶¹⁾.

Cuando TNF- α se ve aumentado es cuando se le asocia a la destrucción y reabsorción del hueso; como principal función tiene la de reclutar y estimular neutrófilos y monocitos, junto con la inducción y regulación de mediadores de la inflamación, ya que así protege frente a la infección bacteriana ⁽⁶¹⁾.

El TNF- α también estimula las células endoteliales para que expresen moléculas de adhesión que facilitan el tráfico leucocitario y, a su vez, estimula la secreción de quimiocinas e induce la muerte en la célula blanco, cuando esta citocina es sintetizada en grandes cantidades también puede causar problemas periodontales severos ⁽⁶¹⁾.

Ejerce su acción a través de dos receptores; receptores 1 y 2 de *TNF- α* (TNFR1 y TNFR2), expresados en la mayoría de las células. El principal receptor responsable de la señalización intercelular parece ser *TNFR1* (67), mientras que TNFR2 potencia esta actividad, de esta manera, el papel de *TNFR1* y *TNFR2* no se limita a la transducción de señales, sino que también ejercen funciones autorreguladoras extracelulares que afectan a la biodisponibilidad de *TNF- α* (68).

La actividad de *TNF- α* debe ser regulada para prevenir una respuesta inflamatoria excesiva que conlleve a la destrucción tisular. Esta actividad marcha gracias a las citocinas antiinflamatorias, como IL-10, IL-4 y las formas solubles de sus receptores. Estas citocinas antagonistas inhiben la unión del ligando con los receptores por concurrencia competitiva, bloqueando su acción e impidiendo su desarrollo de señalización intercelular. Las diferencias que se presentan de forma individual en la susceptibilidad o severidad de la PO puedan estar relacionadas con diferencias genéticas en la producción de *TNF- α* (68).

De esta manera, la capacidad reparativa del periodonto se reduce, dando como resultado un balance negativo con destrucción tisular. *TNF- α* es producida por monocitos y macrófagos en las etapas tempranas de la respuesta inflamatoria; esta citocina estimula a los osteoclastos para inducir la reabsorción ósea y promueven la liberación de enzimas tisulares y metaloproteinasas, responsables de la degradación de la matriz extracelular, ligamento periodontal y hueso alveolar (68).

1.7 CUADRO CLÍNICO

La PO se caracteriza principalmente por cambios inflamatorios de los tejidos circundantes al diente ⁽³²⁾, si esta no se trata, progresa de tal manera que en su forma más severa hay una pérdida masiva de las estructuras del soporte del diente que conduce a la pérdida del mismo ^(30, 32, 69, 70). La PO puede evolucionar episódicamente, siguiendo desde una forma inicial a una avanzada, tener un carácter crónico o agresivo y ser localizadas o generalizadas ⁽¹⁵⁾.

Clinicamente se aprecia una migración apical del epitelio de unión, va acompañada de una migración apical de toda la encía marginal, exponiéndose parte de la raíz dental que es a lo que se llama recesión. A nivel interproximal, la pérdida ósea se traduce por unas papilas planas, produciéndose triángulos negros entre los dientes. En ocasiones hay exudado en el surco gingival que puede llegar a ser supuración, lo que hace que aparezca halitosis y mal sabor de boca ⁽⁷¹⁾.

En todas las formas de PO se encuentra un mayor o menor grado de inflamación gingival, que se va a manifestar por cambios en la coloración de la encía, la cual en vez de tener un color rosa pálido pasa a tener una coloración rojo-azulada. Otro aspecto clínico que diferencia ambas patologías es la presencia de una profundidad de sondaje aumentada (superior a 3 mm.) ⁽⁷¹⁾. Las dos categorías principales de EP destructiva son la periodontitis agresiva (PA) y la periodontitis crónica (PC) diferenciándose principalmente en la evidente y rápida progresión de la pérdida de inserción y destrucción ósea ⁽⁷²⁾.

La PA comúnmente es definida así porque es caracterizada por avanzada pérdida de tejido periodontal y rápida progresión de la enfermedad, se asocia a factores sistémicos modificantes, genéticos e inmunológicos, que favorecen la predisposición a su aparición. Generalmente los pacientes son sistémicamente sanos pero tienen una predisposición a la enfermedad dentro del grupo familiar, se presenta en adultos menores de 30 años generalmente, adolescentes y niños ^(33, 73).

La PC progresa lentamente, se presenta en adultos jóvenes y adultos mayores sanos, clínicamente se caracteriza por la pérdida de inserción y destrucción ósea lenta, se presenta regularmente en pacientes sistémicamente sanos con una predisposición al acúmulo de placa dental y no existe un antecedente familiar (74); afecta principalmente a adultos aunque puede aparecer a cualquier edad tanto en la primera como en la segunda dentición (57).

1.8 DIAGNÓSTICO

Para ejecutar un correcto tratamiento es necesario determinar en forma adecuada el diagnóstico y pronóstico periodontal (59). A continuación se mencionan los principales determinantes que se utilizan para emitir un buen diagnóstico periodontal.

1.8.1 Parámetros clínicos periodontales

1.8.1.1 Espacio biológico

El espacio biológico es definido como una unidad funcional del periodonto que se compone por el TC de inserción de la encía y el epitelio de unión (EU) (75), es el espacio que se forma alrededor de los dientes y representa nuestro punto principal de análisis. Este espacio se considera frecuentemente como "surco" o "bolsa periodontal". Aunque estudios en animales demostraron que este espacio en ausencia total de placa bacteriana no existía (7), en los humanos siempre estará presente y por lo tanto su medición ha sido tema de debate (76).

La invasión del espacio biológico crea condiciones patológicas dentro del tejido, la placa bacteriana frecuentemente es la primera en invadirla, sin embargo bajo condiciones y medidas normales del espacio biológico el periodonto responde a la inflamación y trata de mantenerse en condiciones saludables (75).

La invasión del espacio biológico se da por muchas situaciones como son las mecánicas como el tallado dentario, restauraciones sobreextendidas, fisiológicas como la erupción pasiva de las piezas dentarias, y ambientales como la placa bacteriana; de manera general se considera que la distancia que debe existir entre la línea amelocementaria (LAC) y la superficie supracrestal debe ser de 3 mm (75).

1.8.1.2 Profundidad sondeable

La profundidad sondeable (PS) es la distancia que se mide desde el margen gingival hasta el punto donde la penetración de la sonda cesa por la resistencia de los tejidos (75); sin embargo el análisis de la prevalencia de la PO no depende solamente de la PS, sino también de la correlación establecida entre la profundidad de sondeo y la presencia o ausencia de enfermedad que se encuentra activa (71).

En varios estudios que se han llevado a cabo para definir un caso de PO, difieren en el indicador usado para diagnosticar la enfermedad, por ej. analizando los resultados de pérdida de inserción = 2 mm por lo menos en un sitio examinado, la prevalencia de PO es mayor a 80%, si lo definimos como una pérdida de inserción = 4 mm la prevalencia baja a un 60% y si se define como una pérdida de inserción = 6 mm la prevalencia es de menos del 20% (8).

Se han hecho múltiples propuestas de definición de "caso de PO" sin ser estas concluyentes. Desde 1986 Haffajee mencionó que la definición de caso de PO puede variar con la simple evaluación del examinador, la desviación estándar (DS) para repetidas medidas de la LAC de un mismo sitio para un examinador experimentado es alrededor de 0.8 mm (76-77). Por lo tanto los cambios del nivel de adherencia en los estudios clínicos necesitan ser al menos de 2 mm (2 a 3 veces la desviación estándar) para que los investigadores tengan la certeza de que están observando cambios reales más allá que errores de medida. La progresión en LAC de al menos 3 mm sobre un tiempo dado ha sido el criterio de cambio para algunos estudios (77).

Sin embargo otros estudios consideran que para determinar la PI o la PS el clínico debe medir la distancia normal de la LAC a la inserción de fibras o cresta ósea alrededor de dientes periodontalmente sanos. Esta distancia de acuerdo con la histología tiene una media de 1.08 mm, con una variación de 0.04 a 3.36 mm (78).

Algunas profundidades de 4 mm aún no evidencian radiográficamente pérdida ósea y esto es principalmente debido a la baja sensibilidad de la radiografía y al error de sondaje que como describimos es aproximado a 1 mm y sumado con el grado de inflamación, fácilmente podemos pasar de 3 mm a 4 mm (Figura 5). Esto debe ser analizado cuidadosamente interpretando todos los parámetros clínicos periodontales (76).

Para este estudio el caso de PO se consideró a partir de los 4 mm, teniendo como referencia 1.5 mm del espacio biológico más 2.4 mm correspondientes a 3 desviaciones estándar derivadas del error experimental.

1.8.2 Parámetros de enfermedad periodontal por imagen

1.8.2.1 Pérdida ósea radiográfica

El radiodiagnóstico es fundamental para determinar la localización, la extensión y las posibles complicaciones de estas lesiones; sin embargo para los estudios epidemiológicos de poblaciones numerosas el registro radiográfico insume mucho tiempo y es costoso. En cambio es útil para registrar cambio del nivel óseo en estudios descriptivos longitudinales de poblaciones poco numerosas o en estudios clínicos, terapéuticos o preventivos (76).

El patrón de pérdida ósea puede ser horizontal o vertical. La severidad de la pérdida ósea puede ser estimada dividiendo en tercios la distancia desde la LCA hasta el ápice del diente así: 1/3 cervical (leve), 1/3 medio (moderada) y 1/3 apical (severa) (Figura 5). Sin embargo, los dientes pueden tener periodonto reducido y no tener lesiones por pérdida ósea. Esto es, la distancia desde la LAC a la cresta ósea puede aumentar, pero mientras conserve las características radiográficas de salud ósea, será considerado como un periodonto reducido. Este hallazgo es común en pacientes tratados periodontalmente y sujetos de edad avanzada (76).

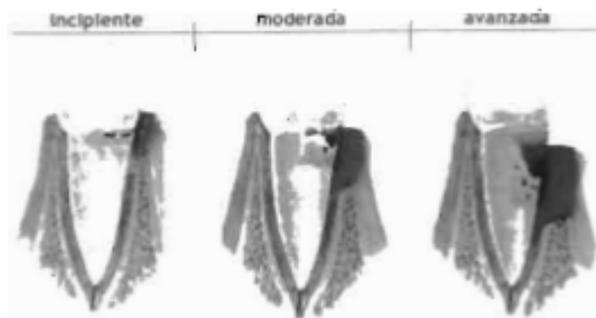


Figura 6. Niveles de pérdida de inserción de tejidos en periodontitis ⁽⁷⁶⁾.

1.8.2.2 Estudio histológico

Además de las características clínicas que se observan en la GV y PO, para un diagnóstico definitivo están las técnicas histomorfológicas, mediante las cuales es posible detallar las alteraciones que se producen en el interior de los tejidos gingivales, según el grado de reacción inflamatoria existe una correlación positiva entre el diagnóstico clínico y el histopatológico, y la biopsia es la forma más común para realizar estos estudios, los cuales ayudan a corroborar el diagnóstico presuntivo expresado por los cambios clínicos ⁽⁷⁹⁾.

En encías ligeramente inflamadas, se presenta un infiltrado leucocitario en el TC subyacente, con contenido de linfocitos, neutrófilos, macrófagos, y se ve un aumento de la distribución de las fibras colágenas y alteraciones de los vasos sanguíneos; cuando la inflamación es moderada o intensa, se observa mayor número de plasmocitos que invaden el TC y el EU desarrolla prolongaciones que protruyen hacia el TC con destrucción de fibras colágenas alrededor del infiltrado plasmocitario. Se observa una relación inversa entre el número de haces de fibras colágenas intactas y el número de células del infiltrado inflamatorio ⁽⁷⁹⁾.

Entre las dos formas de PO más prevalentes PA Y PC, no se manifiestan cambios o diferencias específicas en su histopatología ⁽⁷²⁾.

1.8.3 Parámetros de enfermedad periodontal por laboratorio

El papel del laboratorio en el diagnóstico de la PO en la práctica general en una consulta dental es controvertido. Los datos analíticos inespecíficos (leucocitos, complemento, linfocitos, inmunoglobulinas, glucemia, etc.) deben solicitarse ante infecciones reiteradas, inhabituales o sospechosas de cualquier enfermedad de base que puedan tener repercusión en la cavidad bucal. Se pueden evitar serias complicaciones médicas al paciente y jurídicas al profesional (30, 80).

1.8.3.1 Nivel de inserción clínica

El nivel de inserción clínica (NIC) se refiere a las fibras de tejido conectivo gingivales que van insertadas al cemento radicular a través de las llamadas fibras de Sharpey. Es una medida lineal más que un área de soporte periodontal (81).

La diferencia de las fibras del ligamento, la inserción de la encía se da de forma constante a 1.07 mm (aproximadamente) coronal a la cresta ósea. Sin embargo, en algunos casos nos encontramos dientes que tienen una inserción de tejido conectivo supracrestal mucho más largo y por lo tanto una reducción en el nivel óseo sin que esto indique que sean más susceptibles a mayor pérdida de inserción; por ello esto debe ser analizado cuidadosamente (85).

Se ha mostrado que el ancho biológico puede diferir en sujetos con PO y a veces es posible encontrar sitios que tengan una pérdida ósea importante pero que no muestren una profundidad al sondaje tan incrementada y por lo tanto no coincide con lo que podía denominarse el nivel más apical de la pérdida ósea (87).

Esta variación puede ser explicada por variables individuales en la inflamación periodontal y metabolismo de los tejidos periodontales. Es posible que en algunos sitios se pierda altura ósea a una tasa diferente a la del tejido conectivo, resultando en una distancia de tejido conectivo mayor (4.16 mm +/- 1.32 mm) (76).

Más coronal a la inserción de TC de la encía, se encuentra el epitelio de unión EU (0.97 mm). Por lo tanto, si sumamos la medida del TC y EU nos da aproximadamente 2 mm (ancho Biológico), y esta es la distancia a la que frecuentemente se observa la cresta ósea desde la LAC. Apical a la cresta ósea se continúa el ligamento periodontal rodeando la raíz del diente, pero de forma clínica solamente estamos interpretando de forma aproximada, a cuantos milímetros a partir de la LAC se encuentra la inserción de TC de la encía (76).

También es necesario calcular la distancia que existe desde la inserción de TC de la encía y el ligamento periodontal hasta el ápice del diente, y esta medida nos representa el nivel de soporte remanente de un diente (76).

En el ámbito clínico utilizamos el NIC para referirnos a la magnitud de la pérdida de soporte, no será lo mismo un NIC de 5 mm en un canino superior que en un central inferior (76).

1.8.3.2 Sangrado al sondaje

Muhlemann consideró que el sangrado al sondaje (SS) precede a los signos visuales de inflamación y describieron el llamado Índice de sangrado gingival (SBI, por sus siglas en el inglés, Sulcus Bleeding Index). El NIC y el SBI combinan los signos visuales de la inflamación gingival con el sangrado al sondaje. Varios autores han utilizado variantes de ellos, y en la actualidad la mayoría de los estudios utilizan el criterio "sangra o no sangra al sondaje" como evaluación binaria. Otro índice registra si hay sangrado de la papila interdental al tocarla con un hilo encerado o con un palillo triangular de madera (76).

1.8.3.2 Índice de placa

El índice de placa puede dividirse en tres grupos, el primer grupo evalúa la superficie dentaria cubierta por placa, el segundo evalúan el espesor de la placa en el sector gingival y como tercer grupo aquel que mide la presencia o ausencia de placa mediante un sistema binario (82).

1.8.3.3 Índice de cálculo

El cálculo dental se compone fundamentalmente de bacterias muertas y sales minerales y no participan directamente en la etiología de las EP, sin embargo el cálculo dental favorece la colonización bacteriana de la placa, debido a su superficie rugosa y por otro lado la dificultad de la eliminación ⁽¹¹⁾.

El índice de cálculo de Volpe y Monhold ⁽¹²⁾ mide, con una sonda milimetrada, la extensión de los depósitos calcificados sobre las superficies linguales de los 6 dientes anteriores inferiores; se practican tres mediciones en cada diente, una axial y 2 diagonal mesioincisal y distoincisal.

1.8.3.4 Movilidad dental

Debido a la presencia del ligamento periodontal los dientes presentan una movilidad fisiológica ya que no tienen un contacto directo con el hueso alveolar. La movilidad dental patológica puede ser el resultado de EP, pero no es la única causa absoluta, es necesario determinar cuidadosamente la causa de la movilidad dental incrementada para resolver el problema ⁽¹⁶⁾.

La movilidad dental se mide empleando dos instrumentos metálicos y aplicando presión en sentido vestibulo-lingual y puede clasificarse según Miller ⁽⁷⁾ en:

Grado 0: movilidad fisiológica, 0,1-0,2 mm en sentido vestibulo-lingual o palatino (Horizontal)

Grado 1: movilidad de 0.2 a 1 mm en sentido horizontal.

Grado 2: movilidad de más de 1 mm en sentido horizontal.

Grado 3: movilidad en sentido horizontal y en sentido vertical.

1.9 CLASIFICACIÓN

Es importante que exista un sistema de clasificación de las enfermedades y condiciones del periodonto como marco de estudio de la etiología, patogénesis y tratamiento de las enfermedades.

Tabla 1. Clasificación internacional de enfermedades CIE-10 de las enfermedades periodontales ⁽⁸³⁾.

Gingivitis y enfermedades periodontales

K05.0 Gingivitis aguda

Excluye: gingivitis ulceronecrotica aguda (A69.1)

gingivostomatitis herpética (B00.2)

K05.1 Gingivitis crónica

Gingivitis (crónica):

- SAI (Absceso periapical agudo)
- descamativa
- hiperplásica
- marginal simple
- ulcerativa

K05.2 Periodontitis aguda

Absceso:

- parodontal
- periodontal

Pericoronitis aguda

Excluye: absceso periapical (K04.7)

- con fistula (K04.6)

periodontitis apical aguda (K04.4)

K05.3 Periodontitis crónica

Pericoronitis crónica

Periodontitis:

- SAI
- complicada
- simple

K05.4 Periodontosis

Periodontosis juvenil

K05.5 Otras enfermedades periodontales

K05.6 Enfermedad del periodonto, no especificada

Las enfermedades del periodonto pueden ocurrir en la zona marginal o apical, entre ellas se encuentran las periodontopatías marginales inflamatorias (GV) en donde la reacción inflamatoria se limita a las partes blandas y las PO que se caracterizan por la pérdida de la inserción de tejido conjuntivo y óseo ^{(11) (8)}.

Las EP son clasificadas de acuerdo a la clasificación internacional de enfermedades CIE-10 (Tabla 1), que determina la clasificación y codificación de las enfermedades y una amplia variedad de signos, síntomas, hallazgos anormales, denuncias, circunstancias sociales y causas externas de daños y/o enfermedad ⁽⁸³⁾.

A pesar de lo extensa que es la CIE-10 hay inconvenientes en especialidades (cardiología, estomatología, gastroenterología, etc.) pues, en estos casos, no cubre todas las especificaciones deseadas. Para las especialidades son necesarias adaptaciones para usos específicos, como en el caso de la Periodoncia pues no satisface las necesidades en el nivel de la atención primaria de salud donde son atendidos la gran parte de los problemas de salud de las comunidades ⁽⁷⁵⁾.

En 2001 un comité de expertos clínicos e investigadores científicos convocados por la Academia Americana de Periodontología, desarrollaron un sistema de clasificación para ordenar las diversas entidades clínicas y condiciones patológicas en torno a la expresión genérica de EP (Tabla 2). En esta nueva clasificación resaltan cambios importantes por adiciones de algunos términos y el reemplazo de otros.

Tabla 2. Versión abreviada de la clasificación de la EP del año 1999 AAP (84)

I.	Enfermedades gingivales
	A. Enfermedades gingivales inducidas por placa
	B. Enfermedades gingivales no inducidas por placa
II.	Periodontitis crónica
	(Leve 1-2 mm) (Moderada 3-4 mm) (Severa > 5 mm)
	A. Localizada
	B. Generalizada (> 30% están comprometidos)
III.	Periodontitis Agresiva.
	(Leve 1-2 mm) (Moderada 3-4 mm) (Severa > 5 mm)
	A. Localizada
	B. Generalizada (> 30% están comprometidos)
IV.	Periodontitis como manifestación de una enfermedad sistémica
	A. Asociadas con enfermedades hematológicas
	B. Asociadas con desórdenes genéticos
	C. Otras no especificadas
V.	Enfermedades periodontales necrotizantes
	A. Gingivitis ulceronecrotizante
	B. Periodontitis ulceronecrotizante
VI.	Abscesos del periodonto
	A. Absceso gingival
	B. Absceso periodontal
	C. Absceso pericoronal
VII.	Periodontitis asociada con problemas endodónticos
VIII.	Condiciones y deformidades adquiridas o del desarrollo
	A. Factores relacionados al diente que modifican o que predisponen a Gingivitis por placa o periodontitis.
	B. Deformidades y condiciones mucogingivales alrededor del diente.
	C. Deformidades y condiciones mucogingivales en rebordes alveolares.
	D. Trauma oclusal.

Para el propósito de este estudio se pondrá atención en las dos formas de PO, periodontitis crónica y agresiva y el término "periodontitis" lo definiremos como el estado de enfermedad en que existe una destrucción activa de los tejidos periodontales de soporte, y con una profundidad al sondeo igual o mayor a 4 mm, justificando esta medida en lo mencionado con antelación, que la desviación

estándar para repetidas medidas de la LAC de un mismo sitio para un examinador experimentado es alrededor de 0.8 mm; y como la evidencia científica muestra que una bolsa periodontal es evidente cuando se obtiene una profundidad al sondeo y una pérdida de inserción mayor o igual a 3 mm. (76, 77).

1.10 TRATAMIENTO

En todos los pacientes diagnosticados con PO es necesario definir y seguir un plan de tratamiento el cual debe incluir la eliminación de infecciones oportunistas. Se deben definir los parámetros clínicos que se quieren alcanzar a través de la terapia como la reducción o resolución de la gingivitis, en un paciente con dentición completa se debe alcanzar un SS promedio de 25%; otro parámetro a alcanzar es la reducción de la bolsa, así como la ausencia de dolor y la satisfacción del paciente tanto estética como funcional (7).

Como ya mencionamos en el apartado de factores de riesgo, algunas enfermedades sistémicas están sinérgicamente relacionadas con la PO, por ello es primordial eliminar o disminuir la influencia de estas enfermedades sobre los resultados de la terapia y poder proteger al paciente de infecciones peligrosas, esta fase es llamada fase sistémica y se trabaja en conjunto con el médico o especialista que atienda su enfermedad sistémica; en el caso de los fumadores un proceso instalado de PO se estimula para que ingresen en un programa para dejar el hábito de fumar (7).

Considerando que la PO es una enfermedad principalmente infecciosa, el tratamiento se enfoca fundamentalmente en el control de la infección y reducción de la inflamación (76). Como tratamiento de primera línea, llamada fase inicial (de higiene) se pretende que la cavidad esté limpia y libre de infecciones (7) a través de la eliminación del cálculo y el alisado de la raíz para eliminar los depósitos subgingivales y supragingivales de placa, para ello puede ser necesario el está el desbridamiento. También puede realizarse irrigación subgingival para desinfectar los surcos gingivales con eliminadores de sarro ultrasónicos; en esta fase es muy importante la motivación del paciente para que lleve un buen control de la placa bacteriana (30).

Otras medidas útiles son los enjuagues con clorhexidina o el cepillado con mezcla de bicarbonato sódico y agua oxigenada. Los antibióticos sistémicos están indicados sobre todo en la PA. La duración del tratamiento antibiótico depende del tipo de infección, de la extensión del proceso y del antibiótico elegido. A grandes rasgos, la duración oscila entre 5 y 10 días o, dicho de otra manera, el tratamiento debe prolongarse hasta 3 ó 4 días después de la desaparición de las manifestaciones clínicas, los fármacos más usados son: penicilinas, cefalosporinas, lincosamidas y nitromidazoles⁽³⁰⁾.

Reportes de algunas investigaciones científicas refieren que clínicamente se ha encontrado TNF- α aumentados en pacientes con EP. Como estas citocinas estimulan la producción de prostaglandinas y metaloproteinasas por parte de los elementos celulares del TC, por eso es importante poder bloquear la acción de estas citocinas a nivel de los receptores antagonistas. TNF- α es importante en el establecimiento de un periodo de actividad, siendo objeto de estudio desde años atrás como una terapia prometedora⁽³⁵⁾.

En la fase correctiva se atienden las secuelas de las infecciones y se incluyen medidas terapéuticas adicionales como la cirugía implantológica y periodontal, la terapia endodóntica, la terapia restauradora o tratamiento protésico. Esta fase correctiva solo puede ser determinada una vez que se evalué el grado de éxito de la terapia etiológica o inicial⁽⁷⁾.

Por último se requiere evitar las reinfecciones y la recurrencia de la enfermedad, mediante la fase llamada de mantenimiento, es una etapa periodontal de sostén, en donde se puede diseñar una serie de recordatorios al paciente, y en donde el odontólogo evalúa regularmente los sitios con sangrado y lleva un control de las bolsas periodontales. También el control de caries, aplicación de flúor y pruebas de sensibilidad dentaria son parte de esta fase⁽⁷⁾.

1.11 PRONÓSTICO

El pronóstico de la EP es la predicción del curso probable y determina la respuesta del tratamiento, ya que el objetivo general como estomatólogos es devolver y/o mantener una adecuada función masticatoria. El pronóstico constituye una de las funciones más importantes del odontólogo, y su aplicación, a nivel global como individual, determinará el éxito del tratamiento periodontal. La EP ha ido evolucionando en su terapia, por ello el pronóstico de las piezas ha tenido una tendencia a mantener más órganos dentarios a lo largo del tiempo (73).

El paciente debe conocer el pronóstico integral, ya que esto hará que tome parte de la toma de decisiones, participe en su tratamiento, observe las diferencias y se motive con los cambios que se observan antes y después de una fase higiénica. El pronóstico establece una proyección, basada en éxitos y fracasos anteriores que han sido documentados y evaluados, para hacer de este ejercicio un experiencia valiosa (7, 73).

En cuanto al pronóstico periodontal existen ciertos patrones que se pueden seguir pero no hay valores claros o ciertos que dicten la longevidad de una pieza; algunas veces el pronóstico se basa en una intuición o en la experiencia clínica (73).

Nunn y Harrell en 2001 propusieron una clasificación para el pronóstico de la EP basada en la estabilidad del órgano dental a diferencia de clasificarlos con base en el deterioro sufrido, se considera un pronóstico bueno cuando una pieza dental se pueda retener como una unidad funcional, ya sea sin ningún o con un mínimo tratamiento; un pronóstico es regular si la pieza dental se pueda mantener como una unidad funcional posterior a un tratamiento periodontal completo; es pobre cuando el órgano dental con tratamiento periodontal se pueda perder en un lapso de 1 a 2 años y se le llama pronóstico malo si el órgano dental debe ser extraído durante el curso del tratamiento (7, 73).

1.12 COSTOS DE LA ENFERMEDAD

Con los datos obtenidos a través de los índices establecidos para el estudio, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades periodontales es posible estimar el tiempo que puede insumir el tratamiento, el personal necesario y el costo del programa. A los fines de la investigación y a la interpretación de las patologías que afectan al periodonto, sin dudas, es fundamental establecer una clasificación de acuerdo al diagnóstico u otros parámetros. Como describimos con antelación la EP es la segunda enfermedad bucal más frecuente seguida de la caries y entre el 5% y 10% del gasto sanitario de los países industrializados es destinado a las enfermedades bucodentales, cantidad que está por encima de los recursos de muchos países en desarrollo ⁽⁸⁶⁾.

De acuerdo a la OMS sólo el 7,7% de las consultas externas en el sistema de salud del gobierno (Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) y Centros de Salud), son de odontología y el 5,6% del gasto que se realiza en la administración son especialmente para servicio de periodoncia ⁽¹³⁾.

Si analizamos los datos que nos da el banco mundial, podemos ver que el gasto en salud total en porcentaje del PIB (producto interno bruto) y el gasto per cápita en salud en México en el 2011 fue de 6,2% y 620 dólares respectivamente, muy por debajo de USA con 17,9% y 9,121 dólares respectivamente y por encima de china con 5,2% y 279 dólares ⁽⁸⁷⁾.

De acuerdo a varios estudios la PO está relacionada con algunas enfermedades sistémicas y autoinmunes. Si proyectamos las cifras antes mencionadas, hacia las diez principales enfermedades que mandan a consulta médica a un mexicano, se encuentran DM, AR ^(47, 88), cáncer, y problemas del corazón, por lo tanto, apostándole a la salud periodontal, mediante el manteniendo, prevención y tratamiento de la salud periodontal, es factible impactar positivamente en los gastos de salud.

1.13 CONCEPTO DE SALUD Y SALUD PÚBLICA

La salud, es un término que con el paso del tiempo ha tenido grandes cambios, por lo que se considera un concepto muy dinámico, durante la década de los 50's se presumía que salud era solamente la ausencia de la enfermedad, sin embargo hoy en día se sabe que es algo más complejo, mundialmente la definición más aceptada de salud es la que define la OMS como "el estado de completo bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades" la cita fue adoptada por la conferencia sanitaria internacional, celebrada en Nueva York en 1946, esta definición no ha sido modificada desde 1948 ⁽¹³⁾.

Aunque la definición de salud no ha cambiado, el concepto de salud se analiza desde distintas perspectivas, la organización panamericana de la salud (OPS) aporta que la salud también tiene que ver con el medio ambiente que rodea a la persona, el lugar en donde nacemos, crecemos, vivimos y trabajamos, refleja la calidad y duración de nuestras vidas. Gracias a esta forma de ver la salud la OMS y la OPS establecieron que al concepto de salud lo integran otros componentes como la biología, la ecología, la sociología, la economía, la cultura, la experiencia de cada uno y el valor que damos a nuestra vida ⁽⁸⁹⁾.

Con todo y que la salud y enfermedad son conceptos muy amplios y complejos se han definido muchas veces por diversos autores, Diego Gracia afirma en su definición "el concepto de salud es tan inseparable del de enfermedad que no puede ser definido con exclusión de éste. Los seres humanos adquieren conciencia de la salud a través de la enfermedad. De ahí que la salud haya solido definirse de modo negativo, como ausencia de enfermedad" ⁽⁹⁰⁾.

Feito menciona varias características que definen salud "de la salud tendremos que decir, como notas que le son propias, que es un concepto múltiple (porque permite distintas visiones del mismo, ya sean grupales o individuales), relativo (porque dependerá de la situación, tiempo y circunstancias de quien lo defina y para quien lo aplique), complejo (porque implica multitud de factores, algunos de los cuales serán esenciales o no dependiendo del punto de vista que se adopte), dinámico

(porque es cambiante y admite grados) y abierto (porque debe ser modificable para acoger los cambios que la sociedad imponga a su concepción) (91).

Al hablar de salud se habla de salud individual y de salud poblacional, pero en ocasiones resulta difícil separar los términos, por ello para comprender esta idea es necesario comprender que es la salud pública, pues la salud pública está encaminada a la mejora de la salud de la población, pero no pierde de vista al individuo. Los términos y definiciones como en todo van cambiando y evolucionando históricamente pues responden a cambios conceptuales y sociopolíticos, y salud pública no es la excepción (92).

Dentro de la salud pública una de las definiciones más empleadas es la de Winslow que define a la salud pública como: la ciencia y el arte de prevenir la enfermedad y la discapacidad, prolongar la vida y fomentar la salud física y mental y la eficiencia, mediante esfuerzos organizados de la comunidad para el saneamiento del ambiente, control de enfermedades infecciosas, educar al individuo en cuanto a los principios de higiene personal, organizar servicios médicos para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades y la rehabilitación (93).

La salud pública a través de sus funciones esenciales abre un gran panorama de oportunidades para la aplicación de la genética y más en concreto de la epidemiología genética en la historia natural de muchas enfermedades (94, 95). Los cambios poblacionales han sido matizados por cuatro principales procesos de transformación, la transición demográfica, transición de riesgos, transición epidemiológica y transición tecnológica, la cual ha desarrollado herramientas tecnológicas para el estudio de la medicina genómica (96). Estas herramientas de la medicina genómica te permiten a la epidemiología genética tener un carácter personalizado, que sea predictivo y preventivo (97).

Morton define a la epidemiología genética como la ciencia que estudia la etiología, la distribución y el control de las enfermedades en familias y las causas hereditarias de enfermedad en las poblaciones (98).

1.14 DETERMINANTES SOCIALES DE LA SALUD

No se puede entender la salud pública sin mencionar a los determinantes sociales de la salud (DSS), los cuales son las circunstancias en que las personas nacen, crecen, viven, trabajan y envejecen, y los sistemas establecidos para combatir las enfermedades; estos DSS son sin lugar a dudas los que determinan la situación de salud de cierto grupo social, comunidad y/o población: estos comportamientos de las diferentes condiciones han sido explicados por distintos modelos, uno de los más usados en el ámbito de la salud pública es el modelo explicativo de Marc Lalonde (ministro de salud de Canadá) de 1974, titulado "a new perspective health of Canadians" en el cual por primera vez se resalta que si se desea mejorar la salud de la población, primeramente se debe actuar más allá de la atención de la enfermedad (99).

En su reporte identifica cuatro elementos del campo de la salud como son la biología humana, el ambiente, los estilos de vida y la organización de los servicios de salud. Estos elementos resultan importantes en el curso clínico y el pronóstico de la enfermedad, por lo que se desglosan a continuación (99).

1.14.1 Biología humana

El elemento biología humana incluye todos los aspectos de la salud, tanto físicos como mentales, que se desarrollan dentro del cuerpo humano como consecuencia de la biología básica del hombre. Abarca la herencia genética del individuo, los procesos de maduración y el envejecimiento, y los muchos sistemas internos complejos en el cuerpo, como el esquelético, nervioso, muscular, cardio-vascular, endocrino, digestivo y así sucesivamente (99).

El cuerpo humano es un organismo muy complejo por lo que las implicaciones en la salud de la biología humana son numerosas, variadas y graves. Este elemento contribuye a todo tipo de enfermedad y mortalidad, incluyendo muchas enfermedades crónicas (como la artritis, la diabetes, la aterosclerosis, esclerosis, cáncer) y otros (trastornos genéticos, malformaciones congénitas, retraso mental) (99).

Los problemas de salud que tienen su origen en la biología humana son los causantes de muchas muertes y cuestan miles de millones de dólares en los servicios para su tratamiento ⁽⁹⁹⁾.

1.14.2 Medio ambiente

Esta categoría incluye todos aquellos asuntos relacionados con la salud que son externos al cuerpo humano y sobre la cual el individuo tiene poco o ningún control. Los individuos no pueden, por sí mismos, garantizar que los alimentos, medicamentos, cosméticos, dispositivos, suministro de agua, etc. son seguros y que no están contaminados, o asegurar a la población de la propagación de enfermedades transmisibles; Tampoco existe una seguridad de la que basura y aguas residuales tengan una eliminación efectiva que no dañe nuestros organismos; y que el entorno social, incluyendo los rápidos cambios en ella, no tienen efectos nocivos para la salud ⁽⁹⁹⁾.

1.14.3 Estilo de vida

Los estilos de vida en el área de la salud son las decisiones que cada individuo toma sobre su vida y que de alguna forma tendrá un impacto positivo o negativo hacia su salud, y son sobre los que más o menos se tiene control. Los malos hábitos o decisiones personales malas desde el punto de vista de salud crean riesgos que son llamados autoimpuestos, es decir, cuando ciertos riesgos dan lugar a la enfermedad o a la muerte se dice que los estilos de vida de la persona contribuyeron en su propia enfermedad ⁽⁹⁹⁾.

1.14.4 Sistemas de salud

Esta cuarta categoría se conoce como el sistema de atención en salud y se integra por la cantidad, calidad, organización, la naturaleza y las relaciones de las personas y los recursos en la prestación de servicios de salud. Incluye la práctica médica, de enfermería, hospitales, asilos de ancianos, medicamentos, servicios públicos y comunitarios de salud, ambulancias, tratamiento dental y otros servicios de salud como óptica, quiropráctica y podología. Hasta ahora la mayoría de los esfuerzos de la sociedad para mejorar la salud, y el grueso de los gastos directos de salud, se han centrado en el cuidado de salud ⁽⁹⁹⁾.

Lalonde en su documento "a new perspective health of canadiens" señala que las principales consecuencias de la medicina tradicional que hasta hoy en día persisten, son que los esfuerzos por mejorar la salud de las personas se centran en los servicios de salud, como son la gran cantidad en gasto directo de salud centrado en el médico, atención médica, pruebas de laboratorio y receta de medicamentos, orientados principalmente a una enfermedad existente.⁽¹⁰⁰⁾

En la figura 7 basado en los DSS se muestra la ponderación de los gastos en salud que se le dio a cada uno de los DSS que influyen en el desarrollo de una enfermedad, y el porcentaje que contribuye cada uno en la reducción de la mortalidad.⁽¹⁰⁰⁾; desde esta perspectiva se hace palpable que no se basta con el enfoque tradicionalmente utilizado para abordar los grandes retos de la salud, sino que es necesario medidas multidisciplinares para actuar sobre los diversos ámbitos de nuestra construcción social y tener respuestas efectivas sobre el daño que ocurre en la salud poblacional así como actuar de mejor forma sobre la prevención de las enfermedades.⁽¹⁰¹⁾ Por ello Lalonde enfatizaba que la salud es, más que un sistema de atención.⁽⁹⁹⁾



Figura 7. Modelo explicativo de los DSS. Modificado de Denver G.⁽¹⁰⁰⁾

Este modelo explica cómo impacta el gasto en salud respectivamente de cada DSS en la reducción de la mortalidad general.

El último grupo y el de biología humana como muestra la figura 7 impacta significativamente en la salud de la población, sin embargo, los gastos en salud representan un porcentaje mínimo del total de la inversión en este rubro: que incluyen los estudios en la salud tanto a nivel individual como poblacional, para diagnosticar el estado de salud del sujeto tanto como de su entorno, identificando los factores de riesgo de la enfermedad individual y los grupos poblacionales que se encuentran en riesgo, para fin de utilizar las mejores medidas preventivas para llegar al mejor bienestar posible de la población ⁽⁹³⁾.

El reconocimiento de la complejidad de las cuestiones de salud y su expansión por fuera del campo médico, hacen que en los diversos dominios de la organización social (económico, político, ambiental, cultural) se presente constantemente un razonamiento lógico que define los procesos riesgosos o peligrosos y los procesos protectores que distribuyen o determinan la enfermedad o la salud, ya sea en sujetos en su forma individual o colectivamente y/o determinada por diversas expresiones genotípicas y fenotípicas ⁽¹⁰²⁾.

En relación a la biología humana, que es el punto clave de este proyecto los avances científicos, la interpretación de la fisiología humana y el descubrimiento del genoma humano, han traído a la humanidad otras formas de ver la salud y la enfermedad ⁽¹⁰³⁾. La salud bucal, en particular la salud periodontal está traspasando fronteras, ya que cada día está más claro su papel en el estado de salud y bienestar general de las personas, y está fuertemente relacionada a factores sociales, biológicos, genéticos, económicos, educativos y culturales. Aunque las enfermedades bucales en términos generales ofrezcan raramente riesgo para la vida, estos influyen manifiestamente en la calidad de vida de los individuos ⁽¹⁰⁴⁾.

El hecho de que no se trate con la misma importancia los desórdenes bucales, que la salud general de un individuo, se debe a la separación histórica entre la Medicina y la Odontología. La cavidad bucal se trata como una estructura anatómica aislada del resto del cuerpo, pese al gran impacto negativo que puede tener sobre el bienestar del organismo ⁽¹⁰⁴⁾. Es momento de reconocer la influencia de la genética en la salud bucodental, ya que la intervención de varios factores, como malos hábitos, ambiente y herencia contribuyen al deterioro de la salud bucal poblacional.

1.15 MEDICINA GENÓMICA EN LA SALUD PÚBLICA

Dentro del fomento a la salud pública existen dos vertientes, el primero controlar los factores determinantes (mala higiene, fumar, edad, estrés) y como segunda vertiente está el identificar las poblaciones susceptibles, basados en el comportamiento del huésped ante determinantes ambientales ⁽¹⁾.

Esta investigación se basa en los marcadores genéticos conocidos como SNP's que son factores que pueden indicar la predisposición de la enfermedad y se asocian con un aumento de la probabilidad de tener la enfermedad pero no son factores etiológicos como por ejemplo los aumentos en los niveles de TNF- α , un sangrado al sondaje, la movilidad dentaria, entre otros que si son considerados factores etiológicos de la EP.

Desde el lanzamiento del proyecto del genoma humano, se obtuvo la secuencia completa de los 3,200 millones de nucleótidos o letras (A, G, T, C) que lo componen, el mapa que ubica a los cerca de 40,000 genes que ahí se albergan y el análisis de cerca de 1,400 genes causantes de enfermedades genéticas ⁽¹⁰⁵⁾, con ello se ha aumentado potencialmente los conocimientos genéticos para mejorar la salud humana, la detección genética por medio de la medicina molecular, medicina genómica o medicina del futuro como algunos la llaman, se centra principalmente en las enfermedades complejas comunes, no al estudio de estas enfermedades, si no el objetivo de estas investigaciones es detectar a los individuos o colectivos que están en alto riesgo de desarrollar una enfermedad particular o de responder mal a un tratamiento ⁽¹⁰⁶⁾.

La genética en medicina tiene sus orígenes al comienzo del siglo XX, tras el reconocimiento de que las leyes de la herencia de Mendel podrían explicar la recurrencia de ciertas enfermedades en grupos familiares ⁽¹⁰⁷⁾, siendo uno de los objetivos, caracterizar la base molecular de las mutaciones que provocan enfermedades génicas y utilizar esa información para mejorar los métodos de diagnóstico y tratamiento, permitiendo averiguar o descubrir el funcionamiento de nuevos fármacos que actúen sobre genes anómalos, con ciertas estrategias para sustituirlos o corregir su función ^(107, 108).

El beneficio mayor del perfil genómico es mejorar en la prevención de enfermedades comunes, y el principal problema es que todavía no se conoce suficientes variantes genéticas en los riesgos de las enfermedades más complejas ⁽¹⁰⁶⁾, en diferentes poblaciones, ya el gran número de posibles combinaciones de SNP's da lugar a la individualidad genómica que confiere susceptibilidad o resistencia a enfermedades comunes tales como diabetes mellitus, hipertensión arterial, cáncer o tuberculosis, entre otras, así como variabilidad en la respuesta a medicamentos de uso común ⁽¹⁰⁵⁾. Además del factor genómico, el medio ambiente tiene un papel fundamental en la aparición de estas enfermedades, y por ello, en aquellos individuos con susceptibilidad genómica a padecerlas, el estilo de vida es determinante para la aparición de las manifestaciones clínicas de estas enfermedades ⁽¹⁰⁵⁾.

De esta manera, se espera que la medicina genómica permitirá la reclasificación de las anomalías y algún día creará una nueva y mejor práctica clínica, más predictiva, preventiva y personalizada ^(103, 107).

1.15.1 Implicaciones más allá de la salud

La medicina genómica se ha construido como un instrumento de estrategia para el desarrollo de las naciones, ya que tiene implicaciones más allá de la salud y el desarrollo científico y tecnológico, como el impacto financiero que se tendrían al reducir los costos de atención a las enfermedades más frecuentes ⁽¹⁰⁵⁾.

1.15.2 Diferencias genéticas entre poblaciones

La mayor parte de la población mexicana es producto de la mezcla entre grupos indígenas y españoles, que ha dado lugar a una estructura genómica propia. Es por ello, que los productos y servicios que se generen en poblaciones anglosajonas, europeas o asiáticas, difícilmente podrán ser de utilidad para la población mexicana. La medicina genómica no podrá simplemente importarse de países desarrollados, cuya población sea diferente a la mexicana ⁽¹⁰⁶⁾.

1.15.3 Polimorfismo genético

Los seres humanos compartimos el 99.9% de la secuencia de nucleótidos, el 0.1% restante varía entre cada individuo, siendo las variaciones más comunes aquellas en que cambia una sola letra, conocidas como SNP's por sus siglas en inglés (single nucleotide polymorphism) ⁽¹⁰⁵⁾. Los polimorfismos se distinguen terminológicamente de las mutaciones por su frecuencia. Los polimorfismos, para considerarse como tales necesitan estar presentes en una frecuencia mayor al 1% en la población ^(105, 109).

Los SNP's son variaciones en la secuencia del ADN caracterizadas por cambios de un solo nucleótido (A, T, C o G) en alguna posición del genoma, son la forma de polimorfismo más común en el genoma humano el cual ocurre aproximadamente cada 100 o 300 bases a lo largo de los 3000 millones de bases del genoma humano y proporcionan 90% de la variabilidad genética humana ⁽⁸⁾. Esto significa, por ejemplo, que algunos individuos podemos tener una "G" en determinada posición del genoma, en donde otros pueden tener una "A". En número de posibles combinaciones que resultan de la variación genómica, da como resultado que cada miembro de nuestra especie tenga características genómicas únicas ⁽¹⁰⁴⁾.

Los SNP's aparecen de manera heterogénea por todo el genoma y se encuentra tanto en las regiones codificantes (*exones*) y no codificantes del genoma (*intrones* y *región promotora*), de los genes así como en las zonas del genoma en donde no asientan genes conocidos ⁽¹¹⁰⁾; normalmente serán dos los posibles alelos en un *locus*, por ejemplo el cambio de G por A (G>A) si el *locus* corresponde a un cromosoma autosómico (del 1 al 22) cada individuo es portador de dos alelos, uno

en cada copia del cromosoma, que se heredan del padre y madre de manera independiente ⁽⁵⁾.

La pareja de alelos observada en un individuo se denomina genotipo y, para el locus G > A del ejemplo, las tres posibilidades de parejas de alelos son: G/G, G/A y A/A; y los individuos con los dos alelos idénticos, sean G/G o A/A, se denominan homocigotos y los que tienen diferentes alelos (G/A), heterocigotos. En general se considera variante al alelo menos frecuente, pero esto puede diferir de una población a otra ⁽⁶⁾.

Los SNP's son relativamente estables al paso del tiempo y se transmiten de una generación a otra ⁽¹⁰³⁾; siendo responsables de los diferentes fenotipos entre individuos y grupos poblacionales ⁽¹¹¹⁾.

El primer polimorfismo descrito en la especie humana fue el descubrimiento del grupo sanguíneo por Landsteiner en 1900 y durante los 55 años siguientes todos los polimorfismos descritos se refirieron a diferentes antígenos de superficie de los glóbulos rojos. Gracias a Landsteiner se inicia el conocimiento y comprensión del polimorfismo de las proteínas que después sería transcrito al polimorfismo genético. El análisis de los polimorfismos de ADN se ha visto enormemente facilitado con la incorporación en el año 1985 de la técnica de amplificación en cadena de la polimerasa (PCR) ^(112, 113).

Las variaciones en la secuencia de nucleótidos presentes en el ácido desoxirribonucleico (ADN) pueden tener un gran impacto sobre la forma en que los seres humanos responden a las agresiones ambientales, entre ellas agentes infecciosos, toxinas, compuestos químicos, componentes de la dieta y fármacos ⁽¹⁰³⁾. En consecuencia, el estudio de la distribución de los SNP's en genes definidos del genoma en ciertas poblaciones específicas es fundamental para comprender los procesos biológicos, las enfermedades y la respuesta a los agentes terapéuticos ⁽¹⁰³⁾. El análisis de polimorfismos genéticos permite identificar genes que confieren susceptibilidad a presentar enfermedades ⁽⁵⁾.

1.15.3.1 Polimorfismo del factor de necrosis tumoral (TNF)

El gen que codifica para el TNF- α está ubicado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.31), del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) ⁽¹¹⁴⁾. Este gen es regulado a nivel transcripcional y postranscripcional. Ciertas variaciones puntuales en la región promotora de este gen pueden favorecer un cambio en la síntesis de proteína, fenómeno que se ha asociado con patología autoinmune y enfermedades infecciosas ^(52, 61).

Los genes que se localizan en el MHC son considerados los genes más polimórficos de los mamíferos. El locus de TNF- α tiene un tamaño de 12 Kb y contiene varios sitios polimórficos, entre éstos se incluyen los polimorfismos en la región promotora. Uno de los SNP más importantes en la población blanca es el que se localiza en la posición -308, ⁽¹¹¹⁾ que se asocia con una actividad transcripcional diferencial ⁽¹¹⁵⁾ que implica que en la región promotora del locus del *TNF-A* se presente la sustitución de una Guanina por una Adenina (G→A) en la posición -308, generando los alelos conocidos como *TNF1* (G) y *TNF2* (A) ⁽⁶⁾.

La síntesis de la citocina TNF- α puede variar en función de estos dos alelos que se generan, el *TNF2* se ha asociado con una transcripción significativamente aumentada de la citocina. Se ha encontrado, en diferentes estudios, que el alelo *TNF2* puede estar asociado con varias patologías autoinmunes, entre ellas la PO ⁽¹¹⁶⁾.

Las características moleculares y propiedades patogénicas del TNF- α en enfermedades inflamatorias han promovido el desarrollo de terapias biológicas anti-TNF- α y los resultados obtenidos muestran gran eficacia ⁽⁶¹⁾; ya que como se ha descrito anteriormente, TNF- α tanto actúa en beneficio para el organismo, como en contra, ya que puede pasar de remodelador de tejidos y potenciador de la respuesta inmune, a flogístico y citotóxico, induciendo pérdida de peso, daño tisular, y en casos extremos, como en el shock séptico y el cáncer terminal, desencadenar la muerte ^(116, 117).

Es por ello que los estudios cuantitativos y cualitativos relativos al TNF- α y sus receptores se consideran importantes para el diagnóstico de las enfermedades periodontales ⁽¹¹⁸⁾.

TNF- α se cree que es un mediador muy importante de las reacciones inflamatorias y en la respuesta inmune es la citocina clave de la reacción inflamatoria local dentro de la bolsa periodontal, resultante de la estimulación por factores bacterianos. Esta citocina inicia proceso inflamatorio y activa los mecanismos que conducen a la destrucción del tejido periodontal ⁽¹¹⁸⁾.

1.16 DISEÑOS DE INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA GENÉTICA

Los estudios de asociación genética (EAG) tienen como propósito determinar el efecto de los factores genéticos sobre las enfermedades y sus posibles interacciones con los elementos del medio ambiente ⁽¹¹⁹⁾. La epidemiología genética utiliza principios y métodos propios para estudiar factores o cambios genéticos, y su relación con el desarrollo de enfermedades, a partir de leyes que rigen la transmisión de genes de padres a hijos. En la actualidad se han venido realizando esfuerzos por identificar y analizar los polimorfismos que confieren susceptibilidad a enfermedades complejas, así como las interacciones gen-gen y gen-ambiente. En las Américas, 68% de los EAG se realizan en cuatro países: Estados Unidos (30%), Brasil (20%), México (10%) y Canadá (8%) ⁽¹¹⁹⁾.

1.16.1 Modelos de herencia

Cuando se evalúa el efecto de la variación en un gen (ejemplo: un polimorfismo bialélico A y G) sobre un evento, o cuando no se conoce el genotipo de riesgo de enfermedad en una población específica, se puede realizar bajo la estructura de ciertos modelos de herencia debido a que cada individuo posee una pareja de alelos y el riesgo asociado con cada genotipo puede depender del número de copias del alelo ⁽¹¹⁹⁾. Los modelos principales de herencia son:

Modelo dominante (DO): Supone que una sola copia del alelo menor o mutante en el caso de esta investigación el A es suficiente para modificar el riesgo y que ser portador de dos copias lo modifica en igual magnitud, tanto los portadores heterocigotos G/A como el homocigoto A/A tienen el mismo riesgo. Por lo tanto, la combinación A/G + A/A se compara con el genotipo G/G ⁽¹¹⁹⁾.

Modelo recesivo (RE): Son necesarias dos copias del alelo A para modificar el riesgo. Homocigotos del alelo que no modifica la enfermedad G/G y heterocigotos G/A tienen el mismo riesgo ⁽¹¹⁹⁾.

Modelo codominante (CO): Cada genotipo proporciona un riesgo de enfermedad diferente y no aditivo ⁽¹¹⁹⁾.

II. ANTECEDENTES

2.1 CONOCIMIENTOS SOBRE LA FUNCIÓN DE LOS POLIMORFISMOS EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

La importancia de la herencia y la genética para la práctica clínica en general y la patología alveolar en particular se destacaron desde muy temprano pues ya desde 1924 Praeger ⁽²⁾, afirmaba que dicho conocimiento podría influenciar en la terapia y el pronóstico de las enfermedades orales. Un 60% de la variación en la producción de TNF- α está determinada genéticamente, lo que indica una influencia genética sobre la producción de citocinas ⁽¹²⁰⁾.

El principal interés del estudio de los SNP's está en que estas variaciones pueden afectar la expresión de los genes, y por lo tanto, la cantidad de TNF- α (en este caso) que se produce. Por lo que pueden estar asociados con la PO, ya sea como un factor de predisposición, de protección o incluso de curso y pronóstico de la enfermedad; debido a ello el conocimiento de la función que tiene la presencia de un polimorfismo en la patología humana y cómo repercute en la salud pública está incrementando el interés de los médicos salubristas; sin embargo la investigación realizada en México sobre el papel que juegan ciertos polimorfismos en el estado de la salud del periodonto es muy escasa contrario a la gran cantidad de referencias que existen sobre este tema en Estados Unidos, Europa y Asia ⁽¹²¹⁾.

A nivel mundial la PO es una enfermedad crónica, que tiene un fenotipo variable como resultado de la interacción de ciertos genes con el medio ambiente, es considerada como una enfermedad que tiene un alto costo social y económico ⁽¹²¹⁾.

En los últimos años se han realizado investigaciones para identificar polimorfismos y loci genéticos que contribuyen a la susceptibilidad y desarrollo de esta patología ⁽¹²¹⁾. En relación a este tema los resultados de varios estudios han mostrado que los polimorfismos que muestran una mayor asociación con la enfermedad periodontal se localizan principalmente en genes que codifican para citocinas IL10 ⁽¹²²⁾, IL6 ⁽⁶³⁾ IL8 ⁽¹²³⁾ y sus receptores, para el CMH, el TNF, el factor estimulante macrófagos y granulocitos ⁽²⁷⁾.

Algunos estudios sugieren que no sólo existen genes de susceptibilidad a la EP propios de cada población, si no que el número y la importancia relativa de estos genes puede variar entre los diferentes grupos étnicos. lo que explicaría las variaciones en la incidencia y severidad de esta patología por ejemplo. Se ha reportado que el polimorfismo de la región promotora del gen *TNF- α* tiene asociación con la EP y la susceptibilidad en ciertas poblaciones (123).

Sin embargo es conocido que los individuos responden de manera diferente a un mismo factor ambiental, esta diferencia en la respuesta es influenciada por el perfil genético del individuo. Entonces, es claro el rol que juega el factor genético en la predisposición y progresión de la EP; recordando que existen pacientes con EP o avanzada que tienen poca cantidad de placa, mientras que otros pacientes con una enfermedad leve tienen grandes cantidades de placa (13, 14).

Entre los factores genéticos que predisponen a los individuos a la EP se encuentra el *TNF- α* (37) el cual ha sido implicado en la patogénesis de la EP en diversas poblaciones de estudio en todo el mundo (14), tal es el caso de estudios realizados en Japón en donde este SNP ha resultado con asociación a la EP (118).

En 2004 en Santiago, Chile, Pérez y cols. (4), estudiaron la asociación del Polimorfismo SNP *TNF- α* -308 con la susceptibilidad para el desarrollo de la PA combinada con DM los resultados mostraron que en todos los grupo de casos obtenían mayores concentraciones de suero de *TNF- α* comparado con los grupos controles, sin embargo no se encontraron diferencias significativas entre la concentración de suero de *TNF- α* , la pérdida de hueso y el SNP -308 *TNF- α* .

En 2011 en china se realizó un metanálisis con artículos publicados entre 1994 y 2011, se introdujeron cinco estudios en el metanálisis, mostrando que el polimorfismo *TNF- α* -308 se asocia significativamente con PO (124). Por otro lado Folwaczny M y cols. (25), en Munich, Alemania en el 2004 evaluaron la frecuencia del SNP *TNF- α* -308, en pacientes con PO, obteniendo como resultado una falta de asociación.

En 2014 Ding, C.Ji, X. y cols. ⁽⁶⁾, en Hangzhou, China realizaron un meta-análisis para evaluar el efecto de los polimorfismos de TNF- α -308G/A (rs1800629), -238G/A (rs361525) y -863C/A (rs1800630) con el riesgo de presentar PC y PA. El TNF- α -308 G/A genotipo A/A se asoció con un mayor riesgo de PC en los asiáticos. en los asiáticos y los caucásicos no fumadores, se asoció significativamente con un riesgo elevado de PA. Los individuos asiáticos que llevan genotipo A/A tuvieron un riesgo significativamente mayor de -863C/A y no se encontró asociación significativa entre TNF -238 G/A polimorfismo y PC.

En 2011 se evaluó el polimorfismo de microsatélites de repetición GT del gen TLR2, ya que se ha visto que el receptor de tipo Toll (TLR) 2 es una molécula esencial para la respuesta celular a *Porphyromonas gingivalis*. sin embargo en este estudio la susceptibilidad a la Periodontitis Crónica (PC) tampoco se asoció con el polimorfismo de microsatélites funcional efectiva de repetición GT en el gen TLR2 humano ⁽¹²⁵⁾, ese mismo año investigaron la asociación de polimorfismos de microsatélites (MICA - TM , MICB - C1_2_A y C1_4_1) y TNF- α -308 con PC, los resultados mostraron que existe susceptibilidad individual a la PC en pacientes con antecedentes genéticos alemán ⁽¹²⁶⁾.

En 2012 en estudios realizados en Italia se observó una asociación con polimorfismo en el promotor del Gen de la IL-18 en la posición -607 (C/A) y 137 (G/C) y el SNP TNF- α -308 (G/A); los resultados obtenidos indicaron que la presencia de algunas posibles alelos son protectores, y otros moderadamente susceptibles tanto periodontitis agresiva y crónica ⁽¹²³⁾.

2.2 POLIMORFISMOS DE TNF-A Y ASOCIACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNOINFLAMATORIAS Y/O SISTÉMICAS

En Reino Unido en el 2003 se evaluó el papel de dos polimorfismos TNF, TNF + 488a y TNF-859T, con el riesgo de desarrollar cáncer de vejiga y el efecto sobre el estadio tumoral, el grado y la progresión. Se encontró que los pacientes con el TNF + 488a o TNF-859T tenían más probabilidades de presentar un tumor moderadamente diferenciado de los pacientes sin el alelo raro ⁽¹²⁷⁾.



El TNF- α está relacionado, tanto en enfermedades autoinmunes como en infecciosas; en 2004, en Bogotá, Correa y cols. ⁽¹²⁸⁾, examinaron el polimorfismo de la región promotora -308 del gen del TNF- α en enfermedades autoinmunes: [lupus eritematoso sistémico (LES), AR, síndrome de Sjögren primario (SSp)]; y en tuberculosis (TB) Los resultados obtenidos fueron que el alelo *TNF2* se asoció significativamente con la AR, el LES y el SSp. El alelo *TNF1* se asoció fuertemente con la TB. La heterocigosis *TNF1/TNF2* fue factor de riesgo para AR, LES y SSp, mientras que la homocigosis *TNF1/TNF1* fue protectora para autoinmunidad. Por el contrario, el genotipo *TNF1/TNF2* fue protector para TB y la homocigosis *TNF1/TNF1* se asoció con susceptibilidad para TB.

En 2010, Bouzgarrou y cols. ⁽¹²⁹⁾, realizaron un estudio en un grupo de pacientes Tunecianos infectados con hepatitis C, para evaluar el impacto del SNP de *TNF* -A 308 G/A en la severidad de la fibrosis en sujetos infectados por el virus. Los resultados no observaron diferencias significativas en la distribución de genotipo entre *TNF1* Y *TNF2*.

En 2011 en Brasil, Santana y cols. ⁽¹³⁰⁾, analizaron la relación entre la enfermedad de Crohn, sus características clínicas, y el SNP TNF- α -308. Los resultados obtenidos fueron que el polimorfismo TNF- α -308 parece afectar a la gravedad de la enfermedad, asociándose significativamente con el alelo *TNF2*.

En 2013, Deng y cols ⁽¹³¹⁾, estudiaron los polimorfismos de IL -6 (-174 G> C) y TNF - α , (-238 G> A) para evaluar si estas variantes contribuyen a la susceptibilidad a la esquizofrenia en población india bengalí, en este estudio no se observaron diferencias significativas en el genotipo, ni en las frecuencias alélicas para las variantes de IL- 6 y TNF- α entre los grupos de pacientes y de control.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según la OMS, alrededor del 40% de la población adulta presenta periodontitis y más del 90% de la población mundial ha padecido alguna E.P.⁽¹³¹⁾. Para las tres principales causas de muerte en México en personas mayores de 20 años (diabetes, cardiopatía isquémica y enfermedad vascular cerebral) se ha demostrado que la PO, los abscesos dentarios e infecciones crónicas, son un factor de riesgo⁽¹³²⁾. Dentro de la transición demográfica hacia el envejecimiento (que está viviendo nuestro país, donde 1 de cada 20 personas tienen 60 años o más y se estima que para el 2050, 1 de cada 4 tendrá PO⁽²⁶⁾); este grupo de edad sufre cambios sustanciales en la dieta, influenciado por los bajos recursos económicos, la pérdida de gran número de dientes, así como la presencia de infecciones bucales recurrentes y crónicas y al no incluirse la atención odontológica como parte integral de la atención médica, no se podrá gozar de una salud general, viéndose disminuida su calidad de vida⁽¹³²⁾.

La combinación de factores de susceptibilidad genética, factores ambientales y la actividad inapropiada de las respuestas inmunes, dan como resultado las manifestaciones clínicas de la PO, se considera que los factores genéticos son responsables de alrededor del 50% del riesgo de desarrollar PO⁽¹⁸⁾.

Los SNP's son estudiados por su relevante asociación con las enfermedades autoinmunoinflamatorias como la PO, y se plantea que el polimorfismo -308 G/A de TNF- α afecta la expresión de TNF- α , citocina que es uno de los promotores de la inflamación periodontal con actividad osteoclastogénica⁽¹³³⁾.

Gran parte de las investigaciones sobre el comportamiento de las variables demográficas, sociales y genéticas en la EP son realizados en poblaciones caucásicas, y poco se conoce sobre las características demográficas y sobre los parámetros clínicos particulares de las poblaciones de países latinoamericanos, estas particularidades influyen directamente con la terapia periodontal en nuestra población y se plantea que es de gran importancia concretar perfiles propios que permitan definir medidas terapéuticas específicas⁽¹³⁴⁾.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre la periodontitis y el polimorfismo -308 (G/A) del Gen *TNF-A*, en una población mestiza/mexicana del estado de Nayarit?

V. JUSTIFICACIÓN

Según la OMS las enfermedades periodontales graves, que pueden desembocar en la pérdida de dientes, afectan a 10%-20% de los adultos de edad madura, y la incidencia varía según la región geográfica (13). Se sabe que aproximadamente el 53% de las personas que acuden a servicio de salud en México tienen alguna EP, es por ello que se requiere conocer el comportamiento a fondo de esta patología en la población (132). Se estima que el tratamiento de las enfermedades bucodentales representa entre el 5% y el 10% del gasto sanitario de los países industrializados, y está por encima de los recursos de muchos países en desarrollo. Los tratamientos en términos de dolor, sufrimiento, deterioro funcional y disminución de la calidad de vida son considerables y costosos (86). La mayoría de los niños del mundo presentan signos de GV, y entre los adultos son comunes las enfermedades del periodonto en sus fases iniciales. Entre el 5% y el 15% de la mayoría de los grupos de población sufre PO avanzada, que puede ocasionar la pérdida de dientes (86).

Resulta importante comprender los procesos destructivos de la PO a nivel molecular ya que existe evidencia actual de que esta pérdida pudiera deberse a la respuesta inmunológica crónica y las consecuencias para el enfermo pueden ser graves; por lo tanto la PO puede explicarse no sólo por la presencia de bacterias específicas y los factores ambientales, sino también por los polimorfismos relativamente comunes con perfiles de alta susceptibilidad acumulativa; de tal manera nuestro estudio tiene como protagonista el polimorfismo -308 del gen de TNF- α ya que nos basamos en las capacidades de expresión de TNF- α y su relación con antecedentes genéticos en el desarrollo de la EP en diversas poblaciones estudiadas, y resulta de importancia observar cómo se comporta este polimorfismo en nuestra población ya que en la búsqueda de un papel funcional del SNP -308 TNF- α y muchos resultados controversiales, aún no se ha logrado dilucidar si existe una asociación significativa entre la PO y el polimorfismo a estudiar (4).

En México ningún estudio en ese aspecto ha sido realizado; por lo que es pertinente acumular conocimiento en este sentido. Siendo la intención de esta investigación determinar si existe asociación entre la presencia de este SNP y la PO.

El identificar el SNP -308 del gen *TNF-A* y encontrar asociación con la PO serviría como una herramienta para el pronóstico y prevención de las EP.

En el manejo de la PO se utilizan dos enfoques: clínico y farmacológico. La posibilidad de utilizar otro tipo de enfoque mediante el uso de fármacos inhibidores de TNF para el control del proceso inflamatorio es latente, con todo el beneficio que esta terapia puede ofrecer al enfermo. De acuerdo a los objetivos del Plan Nacional de Desarrollo 2012-2018 (PDN), en materia de salud bucal es que las condiciones de vida de los y las mexicanas solo mejorarán cuando gocen de buena salud bucal, educación, alimentación y servicios públicos; por lo que definir la participación de los SNP's en la etiopatogenia de la PO puede tener a futuro implicaciones pronósticas y terapéuticas efectivas y de primera elección. Con el conocimiento combinado sobre el papel de los polimorfismos genéticos, en la predisposición y la progresión de la PO es posible identificar genes candidatos que podrían actuar como riesgo potencial o los factores de protección para la enfermedad. Debido a lo anterior, se plantearon para el presente trabajo, los siguientes objetivos.

VI. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la magnitud y la significatividad estadística de la asociación del polimorfismo localizado en posición -308 (G/A) en la región promotora del gen *TNF-A* en la PO, en una población mestiza/mexicana del estado de Nayarit.

Objetivos específicos

1. Examinar la presencia y grado de EP midiendo profundidad de sondaje.
2. Establecer la frecuencia de las distintas variantes de los alelos de la región promotora del SNP -308 *TNF- α* (G/A) en un grupo de pacientes con PO y en grupo de pacientes sanos.
3. Calcular estadísticamente la asociación entre PO y polimorfismo -308 (G/A) del gen *TNF-A*

VII. HIPÓTESIS

Hipótesis nula

H₀: No hay diferencia estadística entre PO y el polimorfismo genético en la posición -308 de la región promotora de *TNF-A* (rs1800629) en una población mestiza/mexicana del estado de Nayarit.

Hipótesis alterna

H₁: Si existe diferencia estadística entre la PO y el polimorfismo genético en la posición -308 de la región promotora de *TNF-A* (rs1800629) en una población mestiza/mexicana del estado de Nayarit.

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se realizaron búsquedas avanzadas en las bases de datos electrónicas Medline, Embase, Cochrane library, Access Medicine, ScienceDirect, PubMed, Scielo, TesiUAMI, y la herramienta google academic; para los estudios relevantes entre 2010 y 2015. (Última búsqueda actualizada el 11 de mayo 2015). Utilizando estas bases de datos se realizó una búsqueda en las cuatro revistas más importantes de periodoncia según el factor de impacto del *ISI web of Knowledge* 2012.

Se utilizaron las siguientes palabras claves: Enfermedad periodontal, periodontitis, TNF, TNF-A, TNF- α -308, polimorfismo y las frases combinadas tanto en español como en inglés. Además se realizó una búsqueda adicional manual de referencias de los estudios originales o artículos de revisión sobre la asociación entre TNF- α polimorfismos de genes y la periodontitis.

8.2 Universo de estudio

Mexicanos mayores de 18 años que llegaron a consulta odontológica en la UAN tanto a la clínica de la UAO, como la clínica Odontológica de los trabajadores de la UAN, así como Instituciones públicas y privadas (DIF, 13/a Zona Militar, CREE, SEDESOL, ALPERA y centros educativos) que accedieron a participar en el estudio.

8.3 Tamaño de muestra

Ya que en México no existen estudios con estos marcadores para el cálculo del tamaño de muestra se tomó el promedio de la proporción del alelo A (mutante) en la población sana, proveniente de la base de datos de PubMed rs1800629, donde la frecuencia del alelo mutante es de 9.5%, tomado de un estudio de 1000 genomas (135).

Utilizando los criterios anteriores, el cálculo preliminar arrojó que se requerían 320 sujetos diagnosticados con PO y 320 como controles, esto considerando la corrección de Yates y sin corrección 295 para cada grupo. Para realizar los cálculos correspondiente se utilizó el programa EpiDat v 3.1

Debido a que este tamaño de muestra no podía alcanzarse por cuestiones presupuestarias, se determinó la frecuencia del alelo mutante (A) en los primeros 100 individuos del grupo control muestreados y a partir del dato de frecuencia obtenida para cada alelo se recalculó el tamaño de muestra final.

En el estudio piloto de 100 controles la frecuencia del alelo A (mutante) fue de 10%, por lo tanto el cálculo de tamaño de muestra a partir de esta frecuencia en la población muestreada fue de (283) casos y (283) controles con corrección de Yates y 307 sin ella. Se trabajó finalmente con un tamaño de muestra de 260 para casos y 260 para controles, debido a que no se logró obtener el total de muestras calculadas.

8.4 Aspectos éticos y legales considerados para la investigación

El estudio siguió los lineamientos jurídicos y éticos contemplados en la Ley general de salud en el Artículo 100 (Anexo I)⁽¹³⁶⁾ y en el artículo 103 (Anexo II)⁽¹³⁶⁾ con respecto al genoma humano, y bajo los criterios establecidos en la Norma Oficial mexicana en materia de investigación médica NOM-012-SSA3-2012 (Anexo III), con relación a las muestras de sangre y materia de residuo se trabajó según lo establecido en la NOM-087-ECOL-SSA1-2002⁽¹³⁷⁾ (Anexo IV) y en lo que confiere al manejo de las enfermedades bucales bajo los lineamientos de la NOM-013-SSA2-1994 (Modificada)⁽¹³⁷⁾ (Anexo V).

Los participantes fueron seleccionados de forma justa y equitativa sin prejuicios o preferencias, los riesgos de los participantes fueron mínimos al llevar a cabo los registros de datos por medio de procedimientos físicos para el diagnóstico de rutina. Los resultados de los procedimientos tuvieron un impacto pasajero sobre el confort del paciente, comparado con los beneficios a futuro, como los conocimientos generados en beneficio de la sociedad.

En todos los casos se siguieron las normas y principios éticos de las instituciones participantes. Todos los sujetos incluidos en el estudio, participaron de forma voluntaria y firmaron una carta de consentimiento informado (Anexo VI), de acuerdo con la Declaración de Helsinki, a todos los paciente incluyendo los de grupo control

se les realizó el mejor procedimiento y diagnóstico disponible, y así se garantizó el bienestar de los individuos participantes anteponiendo su seguridad sobre cualquier interés o beneficio colectivo de la sociedad o de la ciencia. Se utilizó información clara, precisa y se capacitó al personal que participó en el desarrollo del proyecto para que se transmitiera un clima de confianza e información adecuada (138).

Todos los participantes estuvieron informados del objetivo del estudio, los riesgos asociados y en qué consistía la participación. El consentimiento quedó registrado a través de la firma del consentimiento informado, y se le otorgó una copia a cada participante; se garantizó la confidencialidad de la persona que proporciono sus datos y así evitar el uso de información para fines diferentes a los que autorizó el sujeto.

Las muestras de sangre, se utilizaron exclusivamente para los fines autorizados.

8.5 Recursos humanos

La examinación periodontal y cuestionarios aplicados a los sujetos fue realizada por una odontóloga. Los QFB's del laboratorio de investigación en biología molecular e inmunología, de la UAN apoyaron en la extracción de sangre venosa en diferentes turnos y llevaron a cabo la genotipificación de los pacientes y controles.

8.6 Recolección de datos clínicos

La recolección de los datos clínico se realizó durante el periodo de abril a octubre del 2014. Se llevó el registro de los datos a través de una historia clínica (Anexo VIII inciso a), registrando los datos particulares y generales del estado de salud del participante tanto en grupo caso como grupo control, para descartar alguna enfermedad que conllevará una reacción inflamatoria autoinmune como es el caso de la artritis reumatoide que pudiera intervenir con los resultados obtenidos.

8.7 Estatus dental y periodontal

A los participantes se les realizó un examen bucodental integral por un odontólogo.

Profundidad de sondaje

Los registros fueron tomados por el mismo operador mediante una sonda, de referencia: Hu-Friedy PCPUNC15 (figura 8). De todos los participantes se obtuvieron medidas de las caras mesial, distal, vestibular y lingual/palatina de todos los dientes presentes en boca excluyendo terceros molares, registrando únicamente una medida por diente, la más grave en profundidad, siempre que excediera de 4 o más mm, considerando lo siguiente: Para considerar que se trató de un caso de PO se consideró la profundidad de sondaje (PS) con un valor ≥ 4 , la medición se hizo colocando la sonda pegada al diente y orientada en dirección del eje mayor, y en las zonas interdetales se inclinaba ligeramente la sonda estando lo más cercano posible al punto de contacto ⁽⁵¹⁾. Todas las medidas fueron registradas en un periodontograma (anexo VIII inciso b).



Figura 8. Sonda milimetrada Hu-Friedy PCPUNC15

8.8 Definición de las variables

Se definió como caso: Sujetos sanos sistémicamente, que a la medición de la profundidad al sondeo presentó uno o más sitios dentales ≥ 4 mm; con sangrado leve (valor: 1), moderado (valor: 2) o grave (valor: 3) y presencia de sarro supra o infragingival (presencia: valor 1, ausencia: valor 2).

Se consideró como control: Sujetos sistémicamente sanos, con profundidad de sondeo < 4 mm; sangrado nulo, ausencia de cálculo dental.

8.8.1 Variables independientes

Frecuencias alélicas: G/G, G/A y A/A

8.8.2 Variable dependiente

Enfermedad: Periodontitis (Caso)

8.8.3 Variable interviniente

Sexo: Hombre (valor: 1), Mujer (valor: 2)

Edad: 18, 19, 20 ...

8.9 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación para casos y/o controles

8.9.1 Criterios de inclusión comunes para ambos grupos

Sujetos de ambos sexos, con diagnóstico presente o ausente de periodontitis, exentos de cualquier enfermedad sistémica y/o autoinmune; mayores de 18 años, tanto ellos como sus dos generaciones predecesoras sean nacidos en México, que acepten participar voluntariamente en la investigación mediante la firma de carta de consentimiento informado, que presenten piezas dentales permanentes en completo estado de erupción.

8.9.2 Criterios de inclusión exclusivos para casos

- Profundidad al sondeo, presencia de sangrado, sarro; tal como se establece en la definición de caso.

8.9.3 Criterios de inclusión exclusivos del grupo control

- Sujetos sistémicamente sanos, con profundidad de sondeo < 4mm; sangrado nulo, ausencia de cálculo dental.

8.9.4 Criterios de exclusión para ambos grupos

- Sujetos cualquier sexo, menores de 18 años
- Embarazadas
- Sujetos desdentados totales.
- Sujetos con enfermedades sistémicas o de tipo inmunológico.
- Sujetos con aparatología ortodóncica
- Sujetos que reportaran ingestión de antibióticos en los últimos 45 días, o ingestión crónica de antiinflamatorios no esteroideos
- Que no aceptaran firmar el consentimiento informado

8.9.5 Criterios de eliminación para ambos grupos

- Fallo en la extracción de ADN, muestra insuficiente, muestra incorrecta, muestra inadecuada, identificación incorrecta, problemas de acondicionamiento y transporte de la muestra (Aquellos eliminados, fueron repetidos).

8.10 Recursos materiales, biológicos y reactivos

El trabajo se realizó en su parte diagnóstica de periodontitis en la consulta odontológica en la Universidad Autónoma de Nayarit (UAN), tanto a la clínica de la Unidad Académica de Odontología, como la clínica odontológica de los trabajadores de la UAN, así como instituciones públicas y privadas (Desarrollo Integral de la Familia (DIF), 13/a Zona Militar, Centro de Rehabilitación y Educación Especial (CREE), Secretaría de Desarrollo Social (SEDESOL), productora pecuaria ALPERA y centros educativos) y en su parte de genotipificación en la Unidad Académica de Ciencias Químico Biológicas y Farmacéuticas de la UAN.

El periodontograma utilizado, fue proporcionado por la clínica de periodoncia de la UAO de la UAN, el formulario a llenar con datos personales y hábitos de los sujetos fue elaborado para este proyecto.

Material y reactivos necesarios para la extracción del ADN: Primers específicos, agarosa grado molecular, cloroformo grado molecular, etanol absoluto grado molecular, trisma base, ácido bórico, jeringas 5 mL., tubos con EDTA, tubo sin EDTA, guantes chicos, medianos y grandes, puntas amarillas, puntas blancas, tubos tipo eppendorf para 1.5 mL., tubos tipo eppendorf para 2.5 mL., dNTPs, MgCl₂ Taq ADN polimerasa, enzima NcoI.

Equipo: Centrifuga refrigerada, termociclador, ultracongelador

Instrumental y material necesarios para el diagnóstico de PO: Algodón, gasas, campos, vasos desechables, cubrebocas, pinzas para algodón, espejo dental, explorador, sonda periodontal milimetrada, jeringa carpule, agujas desechables, cartuchos de anestesia.

8.11 Recolección y transporte de sangre total

Las muestras de sangre requeridas para realizar el estudio se tomaron a través de la punción venosa periférica. La sangre total fue tratada en tubos vacutainers con heparina, tanto de casos como de controles (anexo IX) ⁽¹⁴⁴⁾, en cada tubo se etiquetó el código del paciente, mismo que quedó registrado en la carta de consentimiento, cuestionario y copia. Después de obtenida la sangre total por el personal del laboratorio (QFB's) y la odontóloga, se transportaron las muestras sanguíneas lo antes posible en una hielera a 4°C para mantener la integridad de las muestras. Las condiciones de conservación en el interior del laboratorio (Laboratorios de investigación en biología molecular e inmunología, UAN) fueron a -86°C.

8.12 Extracción de ADN

Se realizó extracción de ADN de sangre total periférica aplicando la técnica modificada de Miller ⁽¹³⁹⁾ y estandarizado para las condiciones del laboratorio empleado.

Se transfirieron 600 µL de sangre periférica a un tubo de polipropileno tipo eppendorf de 1.7 mL, se añadieron 1000 µL de solución de lisis de eritrocitos (Tris-HCl 20 mM pH 8.0) y se agitó por inversión. Se incubó la mezcla en hielo por 10 minutos. Se centrifugó a 2600 rpm por 15 minutos en microcentrifuga Eppendorf®. Se decantó el sobrenadante y absorbió el exceso con papel. Se añadieron 700 µL de solución de lisis de eritrocitos y se desprendió el sedimento con golpes suaves. Se centrifugó a 2600 rpm por 15 minutos. Se decantó el sobrenadante y absorbió el exceso con papel absorbente. Se agregaron 300 µL de solución de lisis de eritrocitos, se desprendió el sedimento con golpes suaves y después se centrifugó a 2600 rpm durante 2 minutos. Se decantó el sobrenadante y absorbió el exceso con papel absorbente. NOTA: Se repitió este paso tres veces o hasta que el botón se aclaró (color rosa), después se agregaron 700 µL de solución de lisis de leucocitos (NaCl 400 mM, EDTA 20 mM pH 8.0, SDS 0.5%, Tris-HCl 10 mM pH 8.0) y se mezcló con golpes suaves hasta deshacer el sedimento. Se agregaron 2.5 µL de RNAsa (5 µg/µL), se agitó por inversión e incubó a 37°C por 30 minutos. Se agregaron 20 µL de proteinasa K (5 µg/µL), se agitó por inversión e incubó a 50°C

por 1 hora. Se inactivó la proteinasa K a 75°C durante 15 minutos. Se agregaron 800 µL de NaCl 5M y agitó por inversión. Se centrifugó a 12000 rpm por 15 minutos. Se recuperaron 700 µL del sobrenadante en un tubo de polipropileno tipo eppendorf de 1.7 mL nuevo y se agregó 1 mL de etanol absoluto a temperatura ambiente y se agitó por inversión. Se centrifugó a 12,000 rpm por 10 minutos. Se decantó el sobrenadante y lavó el sedimento con 1 mL de etanol al 70% a temperatura ambiente. Se centrifugó a 12,000 rpm por 5 minutos. Se decantó y dejó secar el sedimento aproximadamente 1 hora. Se resuspendió el sedimento con 100 µL de agua dde (destilada, desionizada y estéril). Al final se incubó a 65 °C por 5 minutos. Se hicieron alícuotas de 5, 40 y 10 µL y se guardaron a -80 °C hasta su uso.

8.13 Genotipificación del polimorfismo TNF-α -308

El genotipo se analizó mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y los polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) de acuerdo con Bouzgarrou y cols.¹¹²⁹.

Se digirieron los fragmentos amplificados (107 pb) con NcoI y se analizaron por electroforesis en gel de agarosa al 3%.

8.13.1 PCR para TNF-α -308

Mezcla de reacción utilizada:

Se utilizaron 25 µL de volumen final de PCR compuesta por:

ADN (100 ng), 200 mMdNTPs, 3 mM de MgCl₂, 1 X de buffer, 30 pmol de cada primer. primer *reverse* 3' (5'-TCCTCCCTGCTCCGATCCG-3') se utilizó en combinación con el primer *forward* 5' (5'-AGGCAATAGGTTTTGAGGGCCAT-3').

Tabla 3. Condiciones de ciclado de PCR.

Desnaturalización inicial	Desnaturalización	Alineamiento	Extensión	Extensión final	No. De ciclos
95°C por 5 min	95°C por 30 s	60°C por 30 s	72°C por 45 s	72°C por 10 min	29

8.13.2 RFLP (Digestión con NcoI)

Se mezclaron: 9 μ L de ADN (productos de amplificación de la PCR), 0.5 μ L de enzima NcoI (5U), 3 μ L de buffer 10X y 17.5 μ L de agua dde

Esta mezcla se incubó durante 12 horas a 37°C. Una vez pasado el tiempo de incubación, se realizó el corrimiento electroforético. Se observaron las bandas teñidas con bromuro de etidio y se observaron utilizando un transiluminado con luz UV, se fotodocumentó el resultado para a partir de las imágenes establecer los alelos y genotipo de cada sujeto analizado.

8.14 Recursos financieros

Los costos de los reactivos fueron cubiertos por recursos del Laboratorio de Investigación en biología molecular e inmunología, a través del Programa Integral de Fortalecimiento Institucional (PIFI) 2011-18-MSU0019M-05 y del Programa de Fortalecimiento de la Calidad en Instituciones Educativas (PROFOCIE) 2014-18MSU0019M-04-01. Los costos de traslados, papelería, y equipo diagnóstico odontológico por la tesista a través de una beca nacional de CONACYT. (Anexo VIII)

8.15 Recursos metodológicos

8.15.1 Diseño experimental y análisis de datos

Análisis observacional (casos y controles)

8.15.2 Tipo de Investigación

Transversal

8.15.3 Análisis estadístico

La distribución de los genotipos y frecuencia de los alelos se compararon mediante tablas de contingencia y análisis de chi cuadrado (χ^2). Se calcularon los Odds ratio (OR) y los intervalos de confianza (IC), así como se evaluó la significancia estadística utilizando el paquete de software SPSS V.20, y la significación se fijó en $p < 0.05$. Se evaluó la concordancia de la distribución genotípica con el equilibrio de Hardy-Weinberg por la prueba χ^2 , para estimación de riesgo ⁽¹⁴⁰⁾.

Se aplicó la prueba de Kolmogorov- Smirnov (tabla 4) para verificar si los datos tienen una distribución normal, utilizando la variable edad en los grupos de casos y de controles. como resultados del análisis se comprobó que ningún grupo cumplió con una distribución normal, por lo tanto se procedió a realizar pruebas no paramétricas mediante chi cuadrada

La fuerza de asociación entre el polimorfismo TNF- α y la PO se midió mediante la OR con intervalos de confianza del 95%. Los contrastes genéticos se comparan de la siguiente manera: el alelo mutante A, en comparación con el alelo ancestral G, la comparación de heterocigotos y homocigotos. También se realizó la correlación de los modelos de herencia mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

Además se determinó el equilibrio de Hardy Weinberg para los controles aplicando el método de χ^2 para evaluar si las frecuencias genotípicas en los grupos de control se encontraban en EHW. Para determinar si la población se encuentra en EHW se estableció H_0 e H_1 ; donde en la hipótesis nula; la población está en equilibrio de Hardy Weinberg y en la Hipótesis alterna; la población no tiene proporción de Hardy Weinberg. Se calcularon las frecuencias genotípicas esperadas y observadas; con un grado de libertad de acuerdo al número de alelos, el valor de tabla para un grado de libertad es de 3.84; en el análisis de χ^2 el número de grados de libertad es igual al número de genotipos menos el número de alelos.

8.15 Limitantes

- El diseño de estudio limitó establecer relación causa-efecto, y solo estableció asociación.

- La recolección de datos clínicos solo fue realizada por un operador, debido a que en el proyecto solo se contaba con una odontóloga capacitada, esto, alargó en tiempo los procedimientos, pero evito sesgos de selección.

IX. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

9.1 Tamaño de muestra y estadística descriptiva de casos y controles

Se incluyeron en el estudio 520 individuos, 260 casos y 260 controles que corresponden en general 169 hombres y 351 mujeres. En la tabla 4 se distribuyeron por porcentajes de acuerdo a su sexo tanto casos como controles. en la tabla 5 se muestran los resultados productos de los cálculos de las medidas de tendencia central con respecto a la edad de cada grupo respectivamente. Las características demográficas de ambos grupos se muestran en la tabla 4 y 5.

Tabla 4. Características demográficas por sexo.

Estadística Descriptiva Casos y Controles			
		Frecuencia / porcentaje	
		Casos	Controles
Sexo	Mujer	166 (63.84%)	185 (71.15%)
	Hombre	94 (36.15%)	75 (28.85%)
	N= 520	260	260

Tabla 5. Características demográficas por edad.

Estadística Descriptiva Casos y Controles				
		CASOS	CONTROLES	
EDAD	Media	47.22	39.98	
	Mediana	46.5	39	
	Moda	30	23	
	Desviación Estándar	14.62	12.5177	
	Rango	Mínimo	19	18
		Máximo	93	74
	N		260	260

*La edad promedio para los casos
 resultados respecto a genero fue:
 Masculina estudiada presenta PO

No se logró recolectar el total de la muestra calculada inicialmente, se colectaron 260 controles y 260 casos. A partir de este tamaño de muestra se recalculó el poder estadístico del estudio, con una proporción de controles expuestos de 11.20%, nivel de confianza del 95% y OR esperado de 2, obteniendo 80.6 de poder estadístico

9.2 Prueba de normalidad

Tabla 6. Pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov⁽¹⁴¹⁾

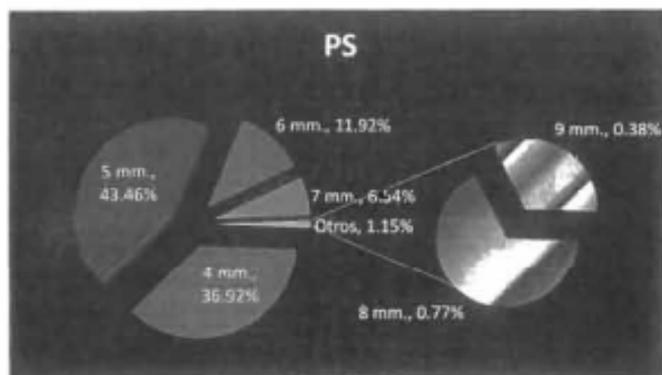
Pruebas de normalidad				
Edad	Grupo	Kolmogorov-Smirnov ^a		
		Estadístico	gl	Sig.
	Caso	0.074	260	0.001
	Control	0.065	260	0.01

a. Corrección de la significación de Lilliefors

*El valor de P < de 0.05 nos demuestran que los grupos (casos y controles) no siguen una distribución normal, por lo tanto se procedió a utilizar el método de χ^2 para muestras no paramétricas.

9.3 Profundidad al sondeo

Gráfica 1. PS en porcentajes. Al término del sondeo periodontal el 43.46% de la población muestreada con PO, tuvo una pérdida de inserción clínica promedio de 5 mm.



La profundidad de surco osciló entre 1 y 9 mm, por sexo la media en hombres es 5.1 mm y en mujeres es 4.7 mm. A mayor edad menor nivel de profundidad pero mayor PI. Valores mayores de profundidad en disto-mesial de posteriores.

*Comparando los resultados con el metanálisis realizado en 2013 de 46 estudios sobre la susceptibilidad del SNP -308 TNF- α en la PO en donde la gravedad de la PO se medía como (PC Moderada = pacientes con dientes que presentan 3 o 4 mm de pérdida de inserción clínica [LAC]; PC severa = pacientes con dientes exhiben ≥ 5 mm) el 43.46% de los pacientes analizados en este estudio presentan una PO severa ≥ 5 mm de LCA ⁽⁶⁾.

9.4 Determinación de genotipos

Después de realizar las reacciones de genotipificación de los sujetos incluidos en el estudio, los productos de PCR se corrieron en geles de agarosa al 3%. La identificación de los genotipos se realizó de acuerdo con los patrones electroforéticos que se muestran en las figuras 9 y 10.

Al analizar la electroforesis, el alelo de tipo ancestral o G *TNF1* se indicó mediante la escisión del producto amplificado a 107 pb por NcoI dando como resultado productos de 87 y 20 pb. El alelo A o *TNF2* mutante se resistió a la digestión (107 pb longitud de los fragmentos). Fig. 9 y 10.

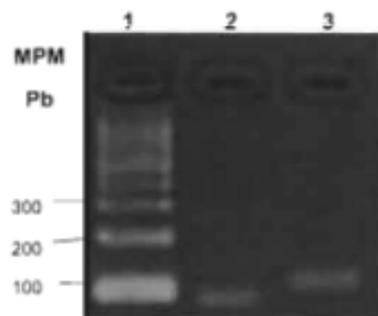


Figura 9. Gel de agarosa al 3% representativo de una electroforesis de los productos de PCR digeridos con NcoI para el genotipo G/G y A/A. En el carril 1 se muestra el marcador de peso molecular (escala de 100 pb); en el carril 2 el genotipo G/G o *TNF1*. En el carril 3 el genotipo A/A o *TNF2* mutante.

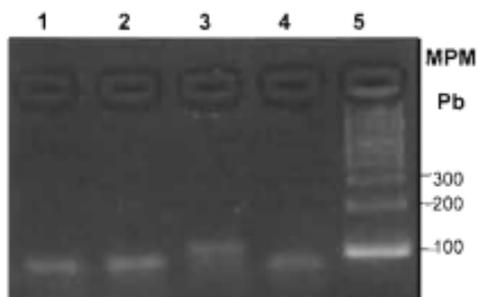


Figura 10. Gel de agarosa al 3% representativo de una electroforesis de los productos de PCR digeridos con NcoI para el genotipo G/G y G/A. Los carriles 1, 2 y 4 corresponden al genotipo G/G, en el carril 3 se observa genotipo G/A y en el carril 5 se muestra el marcador de peso molecular (escalera de 100 pb).

La tabla 7 resume la frecuencia de alelos determinados por PCR- RFLP en la población estudiada, así mismo en ella se muestra los valores de OR, IC, χ^2 y valor de P de casos y controles, los cuales muestran una falta de significatividad en la asociación entre ambas variables comparadas.

En cuanto a las frecuencias alélicas, el alelo G ancestral está presente en el 91.92 % de las personas que presentan un proceso periodontal, con respecto al gen A solo el 7.88% de la población estudiada lo presentaron. No se detectó ninguna diferencia significativa entre los casos y controles, similar a nuestros hallazgos en la población chilena no se informó ninguna asociación significativa reportando que el alelo G está presente en el 90.5 de los casos ⁽⁴⁾.

Tabla 7. Frecuencia de los alelos del SNP -308 TNF- α (G/A) obtenidas de personas mayores de 18 años sanas y con procesos periodontales.

Alelos	Frecuencia de alelos		OR	IC 95%	Valor de χ^2	Valor de P
	Casos	Controles				
G	478 (91.92 %)	487 (93.65 %)	0.79	0.4911- 1.2700	0.9478	0.3303
A	41 (7.88 %)	33 (6.34 %)				

*Las diferencias entre las frecuencias alélicas por grupo de sanos y grupos de enfermos no fue significativa.

Un estudio en Brasil que también evaluó la frecuencia del SNP -308 TNF- α (G/A) con la salud periodontal, reveló que el alelo G se detectó en el 91,7%, mientras que el alelo 308A se encontró en el 35,4% de todas las muestras. No se observaron diferencias significativas en la frecuencia de estos alelos ($\chi^2= 2,610$, $p> 0.05$)⁽¹⁴²⁾.

En la población alemana la frecuencia del alelo A, fue más alta 19.1% y no mostró diferencia significativa entre los grupos de estudio⁽²⁵⁾.

En Shanghai China, Lin y cols.⁽¹⁴³⁾, encontraron en su población una frecuencia del alelo A del 29.03 %, mostrando diferencias significativas ($P>0.01$) en ambos grupos.

En provincia de Liaoning, China el análisis de los grupos de PO moderada y severa estudiada a la par de la DM tipo 2 reveló que el alelo A podría aumentar la susceptibilidad de la PO en la población, y que TNF- α -308 puede jugar un papel importante en la reacción sinérgica de la PO y la DM tipo 2⁽¹⁴⁴⁾.

En Turquía reportes preliminares indican asociación significativa entre el alelo A del SNP -308 TNF- α y la PA en su población de estudio⁽¹⁴⁵⁾.

En la tabla 8 se observa que el genotipo encontrado en la población en estudio, mayoritariamente fue G/G.

El genotipo A/A, en el cual la variante alélica presenta una mutación en la posición -308 la enzima NcoI no lo digiere, esto está relacionado a pacientes con excesivo incremento de síntesis de TNF- α ⁽¹²⁹⁾. Pero, según los resultados estadísticos realizados en este estudio, no existe relación significativa entre los grupos enfermos y control. Se observa que el genotipo G/G tiene un 63.63% con respecto al genotipo A/A (18.18%).

Tabla 8. Frecuencia de los genotipos del SNP -308 TNF- α (G/A) obtenidas de personas mayores de 18 años sanas y con procesos periodontales.

GENOTIPO	Casos		Controles		OR	IC DEL 95%	Valor de χ^2	Valor de P
	N	%	N	%				
GG	227	87.25%	231	88.85%	1		1.3656	0.2421
GA	25	9.62%	25	9.62%	1.018	0.5676-1.8245	-	-
AA	8	3%	4	1.54%	2.035	0.6044-6.8535	-	-
Tota)	260	100%	260	100%				

* Las diferencias entre las frecuencias genotípicas por grupo de sanos y grupos de enfermos no fue significativa.

Resulta interesante que el alelo A sea muy bajo y con valores cercanos a los de la población asiática con un 9.5% la frecuencia del alelo A, sin embargo, a diferencia de nuestra población en los asiáticos el genotipo A/A aumentó el riesgo de PC ⁽⁶⁾.

En la población europea Craandij y cols. ⁽¹⁴⁶⁾, encontraron que ninguno de los genotipos del SNP -308 TNF- α (G/A) mostró un patrón significativo ante la PO.

En una población checa se estudió el polimorfismo -308 TNF- α (G/A), no se encontró asociación significativa entre la PO y el SNP. El estudio combinó la distribución de frecuencias de la LT- α (+ 252A / G), de esta manera se encontró que las diferencias eran significativas en las frecuencias de los genotipos combinados (TNF- α y LT- α) entre el grupo control y caso ⁽¹⁴⁷⁾.

En Brasil tampoco observaron diferencias significativas entre los genotipos G/G, G/A y A/A ($\chi^2 = 2,547$, $p = 0,636$) de ambos grupos de estudio. Los datos sugieren que el SNP -308 TNF- α (G/A) no está asociado con periodontitis en esta población brasileña ⁽¹⁴²⁾.

9.5 Equilibrio de Hardy Weinberg

En este estudio los grados de libertad son, $3-2 = 1$, por lo que se utilizó la distribución de χ^2 con 1 grado de libertad obteniendo una $\chi^2 = 0,0006$ con un valor de $P = 0,999709$; con esto podemos determinar que se cumple el EHW; aceptando la hipótesis nula. De igual forma en el metanálisis realizado en 2013, 40 de los 46 estudios incluidos son consistentes con el EHW ⁽⁶⁾.

9.6 Estimación del efecto (análisis de modelos de herencia)

Modelo dominante (DO):

En este estudio el modelo DO (GG/GA-AA) tiene un OR de 1.158, IC 95% entre 0.6806-1.9702, con un valor de $p = 0,5883$, la cual no es estadísticamente significativa para determinar una asociación (Tabla 9). En otros estudios realizados con origen étnico mixto no se refiere asociación significativa frente a este modelo de herencia; a diferencia, en la población asiática si se reporta una significativa asociación en este modelo DO, el genotipo A/A aumentó el riesgo de PC en comparación con aquellos con genotipos G/G y GG/GA (AA frente GG: OR = 2.39; IC del 95% = 1,49-3,82); en los caucásicos, el resultado para la comparación de homocigotos fue similar (A/A frente G/G: OR = 2,38; IC del 95% = 1,04-5,4) ⁽⁶⁾.

Modelo recesivo (RE):

El modelo RE (GA/AA-GG) tiene un OR de 2.0317, IC 95% entre 0.6041-6.8322, con un valor de $p=0.2427$ la cual no es estadísticamente significativa para determinar una asociación (Tabla 9). Comparamos nuestros resultados con los de una población asiática en Ningxia, en donde se observó asociación significativa en este modelo recesivo (G/A frente G/G: OR = 0.34, IC del 95% = 0.12-1.01) (146).

Modelo codominante (CO):

En este modelo el heterocigoto GG, G/A tiene un OR de 1.0176, IC 95% entre 0.5676-1.8245, con un valor de $p=0.9532$; por lo que no es estadísticamente significativamente esta asociación. Por otra parte el heterocigoto A/A tiene un OR de 2.0352, IC 95% entre 0.6044-6.8535, con un valor de $p=0.2421$, la cual no es estadísticamente significativa (Tabla 9). En estudios previos sobre el polimorfismo-308 TNF- α (G/A) no se analizó mediante este modelo de herencia (46).

Las diferencias entre las frecuencias genotípicas por grupo de sanos y grupos de enfermos no fue significativa aplicando a los datos obtenidos en cualquiera de los modelos mencionados.

Tabla 9. Distribución de los diferentes modelos genotipos del SNP -308 TNF- α (G/A) obtenidas de personas mayores de 18 años sanas y con procesos periodontales.

MODELO	GENOTIPO	GENOTIPO				OR	IC DEL 95%	Valor de χ^2	Valor de P
		Casos		Controles					
		N	%	N	%				
CO	GG	227	87.25%	231	88.85%	1	-	1.3656	0.5052
	GA	25	9.60%	25	9.62%	1.0176	0.5676-1.8245	-	-
	AA	8	3%	4	1.54%	2.0352	0.6044-6.8535	-	-
	Total	260	100%	260	100%				
DO	AA	8	3%	4	1.50%	1	-	1.3648	0.2427
	GA-GG	252	96.90%	256	98.50%	2.0317	0.6041-6.8322	-	-
	Total	260	100%	260	100%				
RE	GA-AA	33	12.74%	29	11.20%	1	-	0.293	0.5883
	GG	227	87.30%	231	88.80%	1.158	0.6806-1.9702	-	-
	Total	260	100%	260	100%				

Todas las evidencias estadísticas demuestran que no existe asociación entre PO y los genotipos basados en los SNP's de la posición -308 del gen de TNF- α en la población mestizo/mexicana analizada en este trabajo, lo que contribuye a ahondar la divergencia entre resultados reportados en diferentes grupos étnicos. La acumulación de datos permitirá utilizar marcadores moleculares particulares y desechar la idea de que las asociaciones genéticas polimorfismos-enfermedad deben siempre ser iguales en las diferentes razas o etnias. Los datos generados contribuirán a metanálisis posteriores que se generen sobre la temática, así como a valorar la necesidad de continuar con la búsqueda de nuevos marcadores y poder establecer asociaciones útiles que permitan predecir susceptibilidad a padecer enfermedades de importancia en salud pública como lo es la PO.

X. CONCLUSIONES

- Con base a los resultados obtenidos no se rechaza la H_0 y se concluye que el SNP's -308 TNF- α (G/A) no está asociado con la periodontitis en la población mestiza/mexicana estudiada; por lo tanto no puede ser identificado como factor de susceptibilidad de la periodontitis.
- No se encontró una asociación significativa entre las frecuencias genotípicas y alélicas y la frecuencia de individuos enfermos.

XI. CONSIDERACIONES

La anterior conclusión lleva a plantear que existe una necesidad de investigar el comportamiento de este SNP en diferentes grupos poblacionales en México, con el fin de corroborar la utilidad del polimorfismo -308 TNF- α (G/A), ya que la frecuencia de los polimorfismos genéticos puede variar considerablemente.

El hecho de que no se cuente con una definición universal establecida de caso de periodontitis para este tipo de investigaciones podría sesgar las comparaciones entre poblaciones ya estudiadas o por investigar, por lo que se recomienda unificar los criterios para futuros estudios científicos.

Una alternativa para el diagnóstico y seguimiento de los tratamientos periodontales que todavía es incipiente su desarrollo, la constituye la búsqueda de marcadores inmunológicos y/o genotipos en diferentes poblaciones, involucrados en la enfermedad periodontal, así la presencia del SNP -308 en el promotor del gen de *TNF-A* permitiría relacionar el nivel de respuesta inmunológica del huésped hacia los microorganismos responsables del daño tisular y las consecuencias de esta respuesta en los tejidos y servirá como marcador pronóstico de periodontitis, por lo tanto existe el potencial de realizar otros estudios para correlacionar características clínicas de la periodontitis con los diferentes modelos de herencia; y adicionalmente, incluir otras citocinas que participan en el desarrollo de la PO y así, el identificar la contribución de factores genéticos en el desarrollo y severidad de esta enfermedad destructiva de tejidos periodontales, PO, permitiría identificar pacientes susceptibles.

Por otro lado, la marcada relación bidireccional que tienen las enfermedades periodontales con las enfermedades más prevalentes a nivel mundial y que tienen los índices más altos de mortalidad. Hipotéticamente suponiendo que la presencia del SNP -308 TNF- α se hubiese relacionado con la susceptibilidad de desarrollar PO en nuestra población, plantearía usar este marcador inmunológico dentro del tamiz genético prenatal y a su vez la introducción de servicios de genética clínica en la comunidad, el beneficio se expresaría disminuyendo sinérgicamente las EP y los riesgos que conlleva.

Esta actividad, llamada genética comunitaria es la interfase entre la genética básica y clínica y la medicina comunitaria. Este concepto de genética comunitaria surge alrededor del año 1981 como parte del propósito de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de reformar el control de las enfermedades hereditarias ⁽¹⁴⁹⁾, integra estrategias para la detección y prevención del riesgo genético a nivel poblacional desde el nivel de atención primaria de salud ⁽¹⁵⁰⁾, cumpliendo las tres "p" de la medicina genómica, predictiva, preventiva y personalizada. Los médicos ganarían libertad en el manejo clínico ya que se vería de forma individualizada a los pacientes y se considerarían alternativas de tratamiento. Se considera que se daría más peso a la prevención y resultados biológicos sin dejar de lado la etapa terapéutica de la enfermedad que lejos de ser la panacea que muchos consideran, hace más parte de un esquema de intereses de grupos económicos, que en las realidades y necesidades de los procesos salud-enfermedad o del bienestar de las comunidades.

La OMS reconoce que la pobreza y las desigualdades sociales juegan un papel fundamental en la presencia de enfermedades orales y en la posibilidad de recibir tratamientos, sin embargo el planteamiento político de la profesión odontológica frente a las desigualdades sociales es claramente de marginación, las áreas de prevención y promoción que incluyen propuestas como la fluoración de la sal, agua, o pastas dentífricas, las campañas educativas y los sellantes reciben menor atención que los departamentos clínicos. Por el lado de la investigación en ciencias básicas como es el estudio de polimorfismos, se aprecia una falta de estrategias para integrar las investigaciones clínicas con los resultados obtenidos, en beneficio de la humanidad.



XII. REFERENCIAS

1. Castillo HC. Enfermedades periodontales y factores de riesgo. México: Universidad Anáhuac Mayab IMSS; 2012 [citado 2013 Abril]; Disponible de: <http://cspyucaatan.org/wp-content/uploads/2012/01/03-Enfermedad-Periodontal-y-factores-de-riesgo.pdf>.
2. Bascones MA, Figuero RE. Las enfermedades periodontales. Avances en periodoncia e implantología oral. 2007; 17: 147-56.
3. Marcano L. Periodontitis: Un Padecimiento sigiloso. 2014 [citado 2014 Mayo]. Disponible de: <http://drluismarcano.com/2014/02/02/periodontitis-un-padecimiento-sigiloso/>.
4. Claudio P, Fermin EG, Violeta Pavez, Araya AV. The -308 polymorphism in the promoter region of the tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) gene and ex vivo lipopolysaccharide-induced TNF- α expression in patients with aggressive periodontitis and/or type 1 diabetes mellitus. John Libbey EuroText [Internet]. 2004; 15:[364-70 pp.]. Disponible de: http://www.jle.com/en/revues/bio_rech/ecn/edocs/00/04/08/3A/article.phtml.
5. Iniesta R, Guinó E, Moreno V. Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. Gaceta sanitaria. 2005;19:333-41.
6. Ding C, Ji X, Chen X, Xu Y, Zhong. TNF- α gene promoter polymorphisms contribute to periodontitis susceptibility: evidence from 46 studies. J Clin Periodontol. 2014 41:748-59.
7. Linde J. Periodontología Clínica e implantología odontológica 5ta ed. España: Panamericana; 2009. 1337 p.
8. Carranza F, Newman M. Periodontología clínica de Carranza. 11a ed. México D.F: Amolca; 2014. 836-47 p.
9. Camargo BF, Guzmán MG. Fundamentos de la odontología: Periodoncia. 2 ed. Bogotá: Universidad Javeriana; 2007. 577 p.
10. Martínez AB. Tratado de odontología 4ed. Madrid: Avances medico- dentales; 2000. 4500 p.
11. Flemmig TF. Compendio de periodoncia. Barcelona: Masson, S.A; 1995. 154 p.
12. Lorenzo S, Piccardo V, Alvarez F, Massa F, Alvarez R. Enfermedad Periodontal en la población joven y adulta uruguay del Interior del país. Relevamiento Nacional 2010-2011. Odontostomatología. 2013;15:35-46.
13. OMS, Salud Bucodental 2007 [citado 2013 Junio]. Disponible de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/es/>.
14. Ocampo M. Caracterización de la respuesta inmune en pacientes durante la periodontitis crónica: rol de las quimiocinas y citocinas. Córdoba Universidad Nacional de Córdoba. 2014.
15. Slojs J. Terapia antimicrobiana periodontal. Periodontology 2000 C. 2000;312. Epub 2003.
16. Cuesta YR, González JP, Muñoz IC, Sánchez MA. Nivel de información de los médicos acerca de la asociación entre periodontitis y algunas enfermedades sistémicas. 2012; 16: [1693-703 pp.]. Disponible de: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v16n6/amc06612.pdf>.

17. SIVEPAD. Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de las patologías bucales. 2012; Disponible de: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/vig_epid_manuales/20_20_12_Manual_PatBucal_vFINAL.pdf.
18. Enriquez MG. Índice de enfermedad periodontal en adultos de 20 a 74 años en el edo. d Nuevo Leon México. México: Universidad de Granada; 2009.
19. Herrera ET, Llanes RR. Tabaquismo, higiene bucal y periodontopatías inmunoinflamatorias crónicas en adultos del municipio Guanajay Revista Cubana Estomatologica. 2007; 45: 1-3.
20. Yamada H, Nakajima T, Doman H, Honda T, Yamazaki K. Endoplasmic reticulum stress response and bone loss in experimental periodontitis in mice. Journal of periodontal research. 2014. Epub 2014/09/17.
21. Xie Y, Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Pridjian G, Maney P, Delarosa RL, et al. Prepregnancy obesity and periodontitis among pregnant females with and without gestational diabetes mellitus. Journal of periodontology. 2014; 85(7): 890-8. Epub 2013/12/21.
22. Gloria GC, Irene E, Fernando MA, Ninfa HH, Arturo M, Ceiba MS. Necesidades de tratamiento periodontal en adultos de la región rural mixteca del estado de Puebla. México. Revista de Salud Pública. 2010; 12: 647-57.
23. Gutiérrez AV, Calvo JCL. Análisis comparativo del índice periodontal comunitario en estudiantes de diversas licenciaturas universitarias. ADM. 2010; 4: 171-76.
24. SEPA. Examen periodontal básico. Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración. 2010; 2.
25. Folwaczny M, Głás J, Török H, Mende M, Folwaczny C. Lack of association between the TNF alpha G -308 A promoter polymorphism and periodontal disease. J Clinic Periodontology. 2004; 31.
26. SEGOB. Anuario 2011 de Información epidemiológica de morbilidad. México: 2011.
27. Ferrara MP, Egea JS, Santos VR, Fernandez PB. La placa bacteriana: conceptos básicos para el higienista dental. En Periodancia. Archivos de odontostomatología. 2001;11 (2): 40-8.
28. Jong R, Reijden W. Feasibility and therapeutic strategies of vaccines against Porphyromonas gingivalis. GIJT (An International Journal of Gastroenterology and Hepatology). 2010;9 (2): 195-208. Department of Oral Microbiology, Academic Centre for Dentistry Amsterdam, Universiteit van Amsterdam and Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands.
29. Takayama S, Saitoh E, Kimizuka R, Yamada S, Kato T. Effect of eel galectin AJL-1 on periodontopathic bacterial biofilm formation and their lipopolysaccharide-mediated inflammatory cytokine induction. International Journal of Antimicrobial Agents. 2009; 34 (4): 355-9.
30. Bascones M, Ruiz F. Las enfermedades periodontales como infecciones bacterianas. Av Periodontol Implantol. 2005:147-56. Epub Abril 2005.
31. Mateos GV. El polimorfismo de los genes de la IL-1 y su eventual asociación con la enfermedad periodontal en una población Española. 2005 Epub Universidad Complutense Madrid facultad de odontología.

32. Salazar E. Empleo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal. *Acta Odontológica Venezolana*. 2007; 47.
33. Bueno R. Periodontitis Agresiva. *Periodoncia Uruguay* [Internet]. 2010; 32. Disponible de: http://www.periodonciauruguay.com/includes/pdf/periodontitis_agresiva.pdf.
34. Rodrigo-Gómez D, Oteo-Calatayud A, Alonso-Rosado A, Bascones-Martinez A. El papel de la genética en la aparición y desarrollo de la periodontitis: I. evidencias científicas de la asociación entre periodontitis y genética. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*. 2007; 19: 71-81.
35. Ricci M, Garoia F, Tabarroni C, Marchisio O, Barone A, Genovesi A, et al. Association between genetic risk score and periodontitis onset and progression: A pilot study. *Biologia Oral*. 2011; 56: 1499-505. Epub ELSEVIER.
36. Botello NR, Espinosa AF, Castrolli MA. Prevalencia, severidad y extensión de periodontitis crónica. *Revista Odontológica Mexicana*. 2011;15(1):31-9.
37. Romero FG. Genetics and polymorphism and its relationship with periodontal disease. 2008 [citado 2013]; 4 [127-35 pp.]. Disponible de: <http://www.usmp.edu.pe/odonto/servicio/2008/Kiru2008v5n2/Kiru2008v5n2art8.pdf>.
38. Gomez R. El papel de la genética en la aparición y desarrollo de la periodontitis. I: evidencias científicas de la asociación entre periodontitis y genética. *Av Periodon Implantol*. 2007; 19: 71-83.
39. Michaud DZ, Izard J, Benartzi CW, You DH, Grote VA, Tjønneland A. Plasma antibodies to oral bacteria and risk of pancreatic cancer in a large European prospective cohort study. *Pubmed*. 2012. Epub 18 September 2013
40. López NJ, Chamorro A, Llancaqueo M. Aterosclerosis en sujetos con periodontitis. *Revista Médica de Chile*. 2011;139:717-24.
41. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 2012; 55(1): 21-31.
42. Sharma A, Pradeep AR, Raju PA. Association between chronic periodontitis and Vasculogenic Erectile Dysfunction. *Journal of periodontology*. 2011; 82 (12): 1665-9.
43. Zuo ZL, Jiang J, Jiang R, Chen F, Liu JX, Yang HF, et al. Effect of periodontitis on erectile function and its possible mechanism. *J Sex Med*. 2011;8(9):2598-605.
44. Oguz F, Eltas A, Beytur A, Akdemir E, Uslu MO, Gunes A. Is there a relationship between chronic periodontitis and erectile dysfunction?. *J Sex Med*. 2013; 10 (3): 838-43.
45. Castellano EF, Fernandez CR, Dominguez IM. Relación entre enfermedad periodontal y cardiovascular. *Revista gaceta dental*. 2013; 245 (6): 130-6
46. Wen BW, Tsai CS, Lin CL, Chang YJ, Lee CF, Hsu CH, et al. Cancer risk among gingivitis and periodontitis patients: a nationwide cohort study. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 2014; 107 (4) :283-90. Epub 2013/12/18.
47. Cuellar H. Correlación etiopatogénica entre periodontitis y artritis reumatoide. *Revista cubana de reumatología* [Internet]. 2013; XV. Disponible de: ceev.uan.edu.mx/moodle/course/view.php?id=295.
48. Galvis M, Montoya Y, Saldarriaga A. Diabetes y enfermedad periodontal: hacia un modelo clínico bidireccional. *Revista nacional de odontología*. 2012; 8 (14).

49. Bustamante CG. Diabetes y enfermedad periodontal. *Revista de Actualización clínica investiga*. 2013;30:1552-6.
50. Barquera S, Hernández-Barrera IC-N, Pedroza-Tobías A, Rivera-Dommarco JA. Prevalencia de obesidad en adultos mexicanos. *ENSANUT 2012*. Instituto Nacional de Salud Pública. 2013;55(2):151-60.
51. Araúzo T. *Enfermedad periodontal en relación a la obesidad*: Universidad Autónoma de Nuevo León; 2010.
52. Aubrey S, Belinda N. Evaluación de los factores sociales y psicológicos en la enfermedad periodontal. *Periodontology* 2000. 2006;14:18-131.
53. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *The Lancet*. 2005;366(9499):1809-20.
54. Padovani S, Martín EP, Cantón AP, Ortega MR. Determinantes sociales de la salud y sistema de gestión de la calidad en servicios estomatológicos. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2014;13:757-68.
55. Alfaro NM. *Incidencia de enfermedad periodontal en individuos de tasa etaria entre 18 y 28 años, en batallones militares [Tesis de grado]*. Quito, Ecuador: Universidad San Francisco de Quito; 2013.
56. Boillot A, El Halabi B, Batty GD, Rangé H, Czernichow S. Education as a Predictor of Chronic Periodontitis: A systematic review with meta-Analysis population-based studies. *Plos One*. 2011;6 (7).
57. Escudero CN, Perea GM, Bascones MA. Revisión de la periodontitis crónica. Evolución y su aplicación clínica. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*. 2008;20:27-37.
58. Abbas AK, Lichtman AH. *Inmunología celular y molecular*. Quinta ed. España: Elsevier, Saunders; 2004. 535 p.
59. Bascones A, González M. Mecanismos inmunológicos de las enfermedades periodontales y periimplantarias. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*. 2003;15:121-38.
60. Kothari N, Bogra J, Abbas H, Kohli M, Malik A, Kothari D, et al. Tumor necrosis factor gene polymorphism results in high TNF level in sepsis and septic shock. *Cytokine*. 2013; 61 (2): 676-81.
61. Sainz AC. The role of IL-6 and TNF- α in periodontal disease. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral [Internet]*. 2006 [citado 2013 Abril]; 18. Disponible de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1699-65852006000200003&script=sci_arttext.
62. Oliveira CB, Sakata RK, Issy AM, Gerola R, Salomão R. Citocinas y dolor. *Rev Bras Anestesiol*. 2011; 61 (12): 137-42.
63. Fiebig A, Jepsen S, Loos BG, Scholz C, Schäfer C, Rühling A, et al. Polymorphisms in the interleukin-1 (IL1) gene cluster are not associated with aggressive periodontitis in a large Caucasian population. *Genomics*. 2008; 92 (5): 309-15.
64. Cruz DF, García EG, González BC, Del-Rey PG, Mancilla RJ. Tumor Necrosis Factor -308 and Lymphotoxin +252 Polymorphisms in mexican children with Kawasaki disease and coronary aneurysms. *Archives of medical research*. 2011; 42 (7): 602-7.
65. Tortora D. *Principios de anatomía y fisiología*. 11a ed. México: Panamericana; 2006.

66. Yoshie H, Galicia JC, Kobayashi T, Tai H. Genetic polymorphisms and periodontitis. International congress series. 2005;1284(0):131-9.
67. Crisafulli C, Galuppo M, Cuzzocrea S. Effects of genetic and pharmacological inhibition of TNF- α in the regulation of inflammation in macrophages. Pharmacological Research. 2009;60(4):332-40.
68. Reihmane D, Jurka A, Tretjakovs P, Dela F. Increase in IL-6, TNF-alpha, and MMP-9, but not sICAM-1, concentrations depends on exercise duration. Eur J Appl Physiol. 2013;113(4):851-8.
69. AAP. New research supports assessing risk, preventive treatment for periodontal disease. American Academy of Periodontology [Internet]. 2013. Disponible de: http://www.perio.org/consumer/tooth_loss_risk_assessment.
70. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. New England Journal of Medicine. 2011;365(23):2205-19.
71. Rojas E, Fernández F. Manual de higiene bucal. 1ª. editor. Madrid: Madrid. 2009.
72. Nowak M, Krämer B, Haup M, Papapanous PN, Kerschull J, Hoffmann P, et al. Activation of invariant NK T Cells in periodontitis lesions. Journal of Immunology. 2013;190.
73. Ortiz-Pérez S, Aguilar M. Pronóstico periodontal: parámetros para una clasificación sencilla. Universidad de Costa Rica. 2011;13:61-4.
74. Vasquez CP, Ramos GT, Pomarino SG, Candia RA. Periodontitis crónica. Revista Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2011;2(2):2-9.
75. Félix RJ, Andrés FN, Alberto BG. Apreciaciones sobre la clasificación internacional de enfermedades. Revista Cubana de Higiene y Epidemiología [Internet]. 2000 [citado 2013 10 Marzo]; 38:[215-9 pp.]. Disponible de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032000000300010&nrm=iso.
76. Botero J, Bedoya E. Determinantes del diagnóstico periodontal. Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral [Internet]. 2010 [citado 2013 Mayo]; 3:[94-9 pp.]. Disponible de: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0719-01072010000200007&nrm=iso.
77. Palacios MA, Casalino DP, Marroquin CL. Evaluación de definiciones de periodontitis para determinar la asociación entre enfermedad periodontal y bajo peso al nacer. Un estudio de casos y controles. Revista estomatológica herediana [Internet]. 2010 [citado 2013 Marzo]; 20 Disponible de: <http://www.upch.edu.pe/vrinve/dugic/revistas/index.php/REH/article/view/1759/1780>.
78. Sanjuan LC. Periodontitis asociada a la diabetes mellitus: valoración de una encuesta de autodiagnóstico y factores implicados en la asociación entre ambos síndromes. España: Univ de Cantabria; 2012.
79. Lobaina NR, Méndez GR, Vélez JU. Correlación clínico-histopatológica en la enfermedad periodontal inflamatoria crónica. Rev Cubana Estomatol. 1999;37(3):197-202.
80. Matesanz-Pérez P, García-Gargallo M, Figueró E, Bascones-Martínez A, Sanz M, Herrera D. A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone.

- in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2013; 40 (3): 227-41. Epub 2013/01/17.
81. Novak M, Albather H, Close J. Redefining the biologic width in severe, generalized, chronic periodontitis: implications for therapy. *Journal of periodontology*. 2008; 79: 1864-189.
82. Pruneda FM. Índices epidemiológicos de morbilidad oral. México: Facultad de estudios Superiores Zaragoza; 2009.
83. OMS. Código internacional de las enfermedades. (CIE - 10). España: Gobierno de España; 2000 [citado 2013]; Disponible de: http://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps/browser/index_10_2008.html#search=K00&index=&searchid=1385857753077&historyIndex=1.
84. Linares SG. Nueva clasificación de la enfermedad periodontal. *Revista odontológica*. 2003; 48-50.
85. Arce RM. Terapia periodontal del futuro 2004; 35. Disponible de: <https://space.library.utoronto.ca/handle/1807/3477>.
86. OMS. Comunicados de prensa. Ginebra: OMS; 2004 [citado 2013 Mayo]; Disponible de: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr15/es/>.
87. Mundial B. Gasto en salud-datos. Washington, DC 2013.
88. Cuishaw S. What can periodontal community learn from the pathophysiology of rheumatoid arthritis? *Clinica periodontal*. 2011; 38.
89. OPS. Medio ambiente y seguridad humana. Salud en las Américas. 2012.
90. Guillen DG. Fundamentos de bioética. Madrid 1989.
91. Grande LF. La definición de salud. *Diálogo Filosófico*. 1996; 64 (34):61-84.
92. Sarmiento J. Algunas visiones sobre la disciplina, práctica y concepto de la salud pública. *Revista Chilena de Salud Pública*. 2013; 17 (2): 151-61.
93. Frenk J. La salud de la población. Hacia una nueva salud pública. 2 ed. México: Fondo de Cultura Económica; 2003. 164 p.
94. Wyszynski DF. La epidemiología genética: disciplina científica en exposición. 1998; 3 (1): [26-34 pp.]. Disponible de: <http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v3n1/3n1a5.pdf>.
95. PAHO. Funciones esenciales de salud pública (FESP). 2013. Disponible de: http://www1.paho.org/spanish/dpm/shd/hp/FESP_01.htm.
96. SSA. Determinantes sociales de la salud: de lo global a lo local. Subsecretaría de prevención y promoción de la salud. 2012 [06/07/2014]; Disponible de: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/docos/reuniones_sinave/mo2012/6DSS_S INAVE_v.2.06oct12.pdf.
97. Sanchez P, Siqueiros-García J, Vázquez-González J, Saruwatari-Zavaia G, Carnevale A. La medicina genómica en las políticas de salud pública: una perspectiva de investigadores mexicanos del área biomédica. *Rev Salud Publica Méx*. 2013; 55 (1): 16-25
98. Morton N. Genetic epidemiology, genetic maps and positional cloning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2003; 358 (1438): 1701-8.
99. Lalonde M. A new perspective on the health of Canadians. 1974; 14.
100. Denver G. An epidemiological model for health policy analysis. *Soc Ind Res*. 1976; 2 (4): 453-66.
101. Alva RA, Morales PK. Salud pública y medicina preventiva. 4ta ed. México: El manual moderno; 2012.

102. Piñeros JG. Malaria y determinantes sociales de la salud: un nuevo marco heurístico desde la medicina social latinoamericana. *Biomédica*. 2010;30(2):1-10.
103. Burguete A, Morales VB, Marina VM. Medicina genómica aplicada a la salud pública. *Salud Pública de México*. 2009;51:379-85.
104. Ortega A, Herrera L, De-Díaz C. Diagnóstico de salud bucal. In: *Salud Md*, editor. San Salvador 2012. p. 1-36.
105. Sánchez GJ. La medicina genómica como instrumento estratégico en el desarrollo de México. México D.F., 2003. Disponible de: http://www.inmegen.gob.mx/tema/cms_page_media/432/medicina_genomica.pdf.
106. Smith GD, Ebrahim S, Lewis S, Hansell AL, Palmer LJ, Burton PR. Genetic epidemiology and public health: hope, hype, and future prospects. *Lancet*. 2005;36(9495):1484-98.
107. Nussbaum RL, McInnes RR, Thompson MW, Thompson JS, Willard HF. *Genética en medicina*. 7a ed. España, 2008.
108. Luque J, Herráez Á. *Biología Molecular e Ingeniería Genética. Conceptos, técnicas y aplicaciones en ciencias de la salud*. 2a ed. Madrid Harcourt. 2000. 492 p.
109. Caratachea MAC. Polimorfismo genéticos: Importancia y aplicaciones. *Medigraphic* [Internet]. 2007; 20: [213-21 pp.]. Disponible de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/iner/in-2007/in073h.pdf>.
110. Guizar-Vázquez JJ. *Genética clínica : diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias*. México: El Manual Moderno; 2001.
111. Lewis B. *Genes IX*, Novena ed. México: Mc Graw Hill. 2008.
112. Gutiérrez AG. Polimorfismo genético. 2012. Disponible de: <http://www.javeriana.edu.co/Genetica/PDFDOC/POLIMORFISMO%20GENETICO.pdf>.
113. Piquerás JF. Polimorfismos en el ADN humano Repositorio de la Universidad de Coruña [Internet]. 1993. Disponible de: <http://hdl.handle.net/2183/8590>.
114. Perry RT, Collins JS, Wiener H, Acton R, Go RCP. The role of TNF and its receptors in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 2001; 22 (6): 873-83.
115. Quintero-Ramos A, Valdez-Velázquez LL, Hernández G, Baltazar LM, Padilla-Gutiérrez JR, Valle Y, et al. Evaluación de cinco polimorfismos de genes trombofílicos en parejas con aborto habitual. *Gaceta Médica De México* 2006;142:95-8.
116. Aguillón GJ, Cruzat CA, Cuenca MJ, Cuchacovich TM. El polimorfismo genético del factor de necrosis tumoral alfa como factor de riesgo en patología. *Revista Médica de Chile*. 2002; 130: 1043-50.
117. Ambarus C, van Duivenvoorde LM, Masdar H, van Tok MW, Tak PP, Yeremenko N, et al. Relative Overexpression of Membrane-Bound Versus Soluble TNF in Human and Experimental Spondylarthritis. *Arthritis Rheum-U.S.* 2012; 64 (10): S255-S.
118. Slotwinska SM. Cytokines and periodontitis. Part II: tumor necrosis factor and soluble tumor necrosis factor receptor I. *Cent Eur J Immunol*. 2012; 37 (2): 178-81.
119. Flores-Alfaro E, Burguete-García A, Salazar-Martínez E. Diseños de investigación en epidemiología genética. *Rev Panam Salud Pública* 2012; 31 (1): 88-94.

120. Rego-Perez I, Fernandez-Moreno M, Carreira-García V, Blanco FJ. Polimorfismos genéticos y farmacogenética en la artritis reumatoide. *Reumatología clínica* [Internet]. 2009; 5 (6): [268-79 pp].
121. Imegen. Instituto de Medicina Genómica. México 2012 [citado 2013]. Disponible de: <http://www.imegen.es/cms.php?id=3&iso=3>.
122. Atanasovska-Stojanovska A, Trajkov D, Popovska M, Spiroski M. IL10-1082, IL10-819 and IL10-592 polymorphisms are associated with chronic periodontitis in a Macedonian population. *Hum immunol.* 2012; 73 (7): 753-8.
123. Martelli FS, Mengoni A, Martelli M, Rosati C, Fanti E. IL-18 gene promoter polymorphisms are only moderately associated with periodontal disease in Italian population. *Clinical Cases in Mineral & Bone Metabolism.* 2012; 9 (3): 153-6.
124. Xie C, Chen L, Tong F, Xiao L, Zhang J. Meta analysis of association between TNF- α -308 polymorphism and periodontitis in chinese Han population. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue Diano de estomatologia.* 2012; 21 (4): 447-50.
125. Folwaczny M, Glas J, Tonenchi L, Torok HP. Microsatellite GT polymorphism in intron 2 of human Toll-like receptor (TLR) 2 gene and susceptibility to periodontitis. *Clin Oral Invest.* 2011; 15 (3): 435-41.
126. Richter GM, Graetz C, Pohler P, Nothnagel M, Dommisch H, Laine ML, et al. Common genetic risk variants of TLR2 are not associated with periodontitis in large European case-control populations. *Journal of clinical periodontology.* 2012; 39 (4): 315-22. Epub 2012/01/19.
127. Marsh H, Haldar N, Bunce M, Marshall S, Monier K, Winsey S, et al. Polymorphisms in tumour necrosis factor (TNF) are associated with risk of bladder cancer and grade of tumour at presentation. *British journal of cancer.* 2003; 89 (6): 1096-101.
128. Correa PA, Gómez LM, Anaya JM. Polimorfismo del TNF- α en autoinmunidad y tuberculosis. *Biomédica.* 2004; 24: 43-51.
129. Bouzgarrou N, Hassen E, Gabbouj S, Schwoerer E, Mami NB, Triki H, et al. Lack of effect of tumor necrosis factor-alpha -308 G/A polymorphism on severity of liver fibrosis in tunisian hepatitis C virus (HCV)-infected patients. *Gastroentérologie clinique et biologique.* 2010; 34: 297—304.
130. Santana G, Bendicho MT, Santana TC, Reis LBd, Lemaire D, Lyrall AC. The TNF- α -308 polymorphism may affect the severity of Crohn's disease. *Clinical science.* 2011; 66 (8): 1373-7.
131. Debnath M, Mitra B, Bera NK, Chaudhuri TK, Zhang YP. Lack of association of IL-6 (-174 G > C) and TNF-alpha (-238 G>A) variants with paranoid schizophrenia in Indian Bengalee population. *Cytokine.* 2013; 61 (2): 455-8.
132. SSA. Programa acción específico 2007- 2012. México 2008. Disponible de: <http://web.ssaver.gob.mx/saludpublica/files/2011/10/Programa-Nacional-de-Salud-Bucal.pdf>.
133. Hiroyuki Kanzaki, 3 Mirei Chiba, 2 Maiko Suzuki, 3 y Martin Taubman TNF- α de la enzima convertora Productos degradados interferón-gamma. *Journal of Immunology.* 2012; 188 (174): 15.
134. Ardila MC, Botero ZL, Guzmán ZI. Comparación de las características sociodemográficas, clínicas y microbiológicas de pacientes con periodontitis agresiva y crónica. *Revista archivo médico de Camagüey.* 2014; 18: 532-44.
135. NCB. Short Genetic Variations. Reference SNP. 2013 [citado 2013]. Disponible de: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1800629.

136. REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, art. 100 (2014).
137. SEGOB. Zona oficial mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002. Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos México: Segob; 2013.
138. AMM. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Manual de ética-médica. 2008.
139. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic acids research*. 1988; 16 (3): 1215. Epub 1988/02/11.
140. Perla S, Peletier P, Kim E, Williams P, McMew M. Hardy-Weinberg Equilibrium Calculator for 2 alleles. 2011; Disponible de: <http://www.had2know.com/academics/hardy-weinberg-equilibrium-calculator-2-alleles.html>.
141. García B, González S, & Jorret M. SPSS: Pruebas no paramétricas. España 2010 [citado 2015]; Disponible de: http://www.uv.es/innomide/spss/SPSS/SPSS_0802A.pdf.
142. Menezes N, & Colombo A. Lack of association between the TNF-alpha -308 (G/A) genetic polymorphism and periodontal disease in Brazilians. *Brazilian oral research*. 2008; 22: 322-7.
143. Lin L, Pan Y, & Yin L. Study on the correlation of cytokine gene polymorphism with chronic periodontitis. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue* 2003;20:13-4.
144. Liu B, Yu N, Tan L, Liu J, Guo Y, & Pan Y. A study of frequency of TNF alpha gene with type 2 diabetes mellitus with chronic periodontitis. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*. 2011; 20: 169-73
145. Ozer YO, Berker E, Mesci L, Eratalay K, Tepe E, Tezcan I. Analysis of TNF-alpha (-308) polymorphism and gingival crevicular fluid TNF-alpha levels in aggressive and chronic periodontitis: A preliminary report. *Cytokine*. 2015; 72 (2): 173-7.
146. Craandijk J, Krugten M, Verweij C, Van-Der-Velden U, & Loos B. Tumor necrosis factor- α gene polymorphisms in relation to periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 2002; 29 (1): 28-34.
147. Fassmann A, Holla LI, Buckova D, Vasku A, Znojil V, & Vanek J. Polymorphisms in the +252 (A/G) lymphotoxin-alpha and the -308 (A/G) tumor necrosis factor-alpha genes and susceptibility to chronic periodontitis in a Czech population. *Journal of Periodontal Research*. 2003; 38 (4): 394-9.
148. Sharma A, Pradeep A, Raju P. Association between chronic periodontitis and vasculogenic erectile dysfunction *Journal of periodontology*. 2011; 82 (12): 1665-9.
149. Hernández T, Suárez C, Rivera E, & Rivera E. La genética comunitaria en los programas de diagnóstico prenatal. *Revista de ciencias médicas de Pinar del Río*. 2013; 17: 80-91.
150. Teruel BM. Genética comunitaria: la principal prioridad para la genética médica en Cuba *Rev cubana genet comunit*. 2008; 2 (3): 3-4.

XII. ANEXOS

Anexo I. Ley general de salud. Investigación para la Salud.

Capítulo único.

Artículo 100.- La investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases:

I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica;

II. Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo;

III. Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación;

IV. Se deberá contar con el consentimiento informado por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquél, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud,

V. Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes. La realización de estudios genómicos poblacionales deberá formar parte de un proyecto de investigación;

VI. El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento, si sobreviene el riesgo de lesiones graves, invalidez o muerte del sujeto en quien se realice la investigación;

VII. Es responsabilidad de la institución de atención a la salud proporcionar atención médica al sujeto que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda y.

VIII. Las demás que establezca la correspondiente reglamentación.

Anexo II, Ley general de salud

El Genoma Humano. Capítulo único

Artículo 103 Bis. El genoma humano es el material genético que caracteriza a la especie humana y que contiene toda la información genética del individuo, considerándosele como la base de la unidad biológica fundamental del ser humano y su diversidad.

Artículo 103 Bis 1. El genoma humano y el conocimiento sobre este es patrimonio de la humanidad. El genoma individual de cada ser humano pertenece a cada individuo.

Artículo 103 Bis 2. Nadie podrá ser objeto de discriminación, conculcación de derechos, libertades o dignidad con motivo de sus caracteres genéticos.

Artículo 103 Bis 3. Todo estudio en este campo deberá contar con la aceptación expresa de la persona sujeta al mismo o de su representante legal en términos de la legislación aplicable. En el manejo de la información deberá salvaguardarse la confidencialidad de los datos genéticos de todo grupo o individuo, obtenidos o conservados con fines de diagnóstico y prevención, investigación, terapéuticos o cualquier otro propósito, salvo en los casos que exista orden judicial.

Artículo 103 Bis 4. Se debe respetar el derecho de toda persona a decidir, incluso por tercera persona legalmente autorizada, que se le informe o no de los resultados de su examen genético y sus consecuencias.

Artículo 103 Bis 5. La investigación científica, innovación, desarrollo tecnológico y aplicaciones del genoma humano, estarán orientadas a la protección de la salud, prevaleciendo el respeto a los derechos humanos, la libertad y la dignidad del individuo; quedando sujetos al marco normativo respectivo.

Artículo 103 Bis 6. A efecto de preservar el interés público y sentido ético, en el estudio, investigación y desarrollo del genoma humano como materia de salubridad

general la Secretaría de Salud establecerá aquellos casos en los que se requiera control en la materia, asegurándose de no limitar la libertad en la investigación correspondiente de conformidad con el artículo 3o. constitucional.

Artículo 103 Bis 7. Quien infrinja los preceptos de este Capítulo, se hará acreedor a las sanciones que establezca la Ley.

Anexo III, NOM-012-SSA3-2012

Establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Se cumplirá con los elementos obligatorios de los investigadores que realizan esta actividad en seres humanos, de acuerdo con las disposiciones que en esta materia se establecen con carácter irrenunciable para la Secretaría de Salud como autoridad sanitaria, según lo establece la propia Ley General de Salud y su Reglamento en materia de investigación para la salud, además de los principios científicos y éticos que justifican a la investigación médica que se encuentra en los instrumentos internacionales universalmente aceptados y a los criterios que en la materia emita la Comisión Nacional de Bioética.

Anexo IV, NOM-087-ECOL-SSA1-2002

Las muestras de sangre y el material que esté en contacto con ellas, serán manejadas de acuerdo con la NOM-087-ECOL-SSA1-2002 "Protección ambiental-salud ambiental-residuos peligrosos biológico-infecciosos-clasificación y especificaciones de manejo" para evitar la generación de focos de infección que puedan dañar al personal de laboratorio, a la población o al ambiente (137).

6.1 Cumplir con las disposiciones correspondientes a las siguientes fases de manejo, según el caso:

- a) Identificación de los residuos.
- b) Envasado de los residuos generados.
- c) Almacenamiento temporal.

d) Recolección y transporte externo.

e) Tratamiento.

f) Disposición final.

6.2 Identificación y envasado: los residuos de sangre se envasan en recipientes herméticos color rojo, los residuos no anatómicos sólidos en bolsas de polietileno rojo, los líquidos en recipientes herméticos rojos, y los objetos punzocortantes en recipientes rígidos de polipropileno rojo.

Anexo V. NOM-013-SSA2-1994

Norma Oficial Mexicana NOM-013-SSA2-1994 (Modificada) para la prevención y control de enfermedades bucales, publicada el 6 de enero de 1995 en el apartado 7.2.3 que habla sobre enfermedad periodontal los métodos y técnicas de protección específica individual de uso clínico, se deben realizar por personal profesional o auxiliar capacitado en el área de la periodoncia e incluye: en los puntos 7.2.3.1.1. Información sobre la enfermedad periodontal, 7.2.3.1.2. Motivación para realizar el control personal de placa dentobacteriana, 7.2.3.1.3. Instrucción sobre los métodos y técnicas de control de placa dentobacteriana, 7.2.3.1.6. Sondeo periodontal (137).

TITULO DEL PROYECTO

LA ASOCIACIÓN DE LA PERIODONTITIS CON EL POLIMORFISMO -308 (G/A) DEL GEN DEL TNF-A (RS1800629) EN LA POBLACIÓN MESTIZA/ MEXICANA DEL ESTADO DE NAYARIT

Introducción/Objetivo: La Maestría en Salud Pública, en colaboración con investigadores de la unidad Académica de Ciencias Químico Biológicas y Farmacéuticas están realizando un proyecto de investigación, el método del estudio es recolectar muestras de sangre de pacientes (Mexicanos) diagnosticados con periodontitis del adulto, así como de pacientes sanos con el objetivo de determinar si el polimorfismo localizado en posición -308 (G/A) en la región promotora del gen TNF-A se encuentra asociado a la periodontitis en pacientes que acuden a los servicios odontológicos de la unidad académica de Odontología de la Universidad Autónoma de Nayarit.

Procedimientos: Si Usted acepta participar en el estudio, le haremos algunas preguntas acerca de su estado de salud general, y cuestiones generales acerca de su salud bucal. Al finalizar las entrevistas y la parte diagnóstica se procederá a extraer una muestra de sangre de 5 ml. aprox.

Beneficios: Usted no recibirá un beneficio directo por su participación en el estudio, sin embargo si usted acepta participar, estará colaborando con el cuerpo de investigación antes mencionado para determinar si existe una prevalencia de la periodontitis.

Confidencialidad: Toda la información que usted nos proporcione para el estudio será de carácter estrictamente confidencial, será utilizada únicamente por el equipo de investigación del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. **Riesgos Potenciales/Compensación:** Los riesgos potenciales que implican su participación en este estudio son mínimos.

Participación Voluntaria/Retiro: La participación en este estudio es absolutamente voluntaria. Usted está en plena libertad de negarse a participar o de retirar su participación del mismo en cualquier momento. **Número a Contactar:** Si usted tiene alguna pregunta, comentario o preocupación con respecto al proyecto, por favor comuníquese con el/la investigador/a responsable del proyecto: Paola Denisse Villa Ocampo, al siguiente número de teléfono (3111209032) en un horario de 8am a 8pm.

Consentimiento para su participación en el estudio

Declaro que he leído y conozco el contenido del presente documento, comprendo los compromisos que asumo y acepto expresamente. Y por ello, firmo este consentimiento informado de forma voluntaria para MANIFESTAR MI DESEO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN. Hasta que decida lo contrario. Al firmar este consentimiento no renuncio a mis derechos. Recibiré una copia de este consentimiento para guardarlo y poder consultarlo a futuro.

Nombre, firma y teléfono del participante o sujeto colaborador: _____ Fecha: Día / Mes / Año _____

Nombre, firma y teléfono del testigo: _____ Fecha: Día / Mes / Año _____

Nombre y firma del investigador: _____ Fecha: Día / Mes / Año _____

Anexo VII. (a) Historia clínica

Fecha: _____ No. de Expediente: _____

Nombre: _____ Tel: _____

Edad: _____ Estado civil: _____ Fecha de nacimiento: ____/____/____

Derechohabiliencia: _____

1. Generaciones predecesoras nacidas en México: _____

2. Último grado escolar cursado: _____

3. Ha sido diagnosticado por alguna enfermedad autoinmune, inflamatoria o sistémica (Artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome de Sjögren (SS), Esclerosis múltiple, Asma, entre otros)

Si ¿Qué enfermedad?: _____

No , No sabe

3. Generaciones predecesoras nacidas en México: _____

4. Conoce algunas enfermedades antes mencionadas que se le haya sido diagnosticada a sus padres y/o abuelos:

Si ¿Cuáles?: _____ No

5. Algún médico le ha diagnosticado alguna enfermedad crónica.

Si Menciónela: _____ No

6. ¿Conoce los antecedentes médicos de su familia?

Si Menciónelos: _____

No , No sabe

Hábitos de fumar pasados y actuales

6. Ha fumado alguna vez en su vida: No Si ¿Cuántos años tenía cuando empezó a fumar?: _____ ¿Actualmente fuma? Si ¿Cuántos cigarrillos fuma y con qué frecuencia? _____ (Diario, semanal, mensual, ocasional, al menos una vez al año, no sabe) No ¿Cuántos cigarrillos fumaba antes de dejar de fumar? : _____ (Diario, semanal, mensual, ocasional, al menos una vez al año, no sabe) ¿Cuánto hace que dejó de fumar? _____

Hábito de tomar bebidas alcohólicas

7. ¿Ha tomado bebidas alcohólicas? No Si ¿Cuántos años tenía cuando empezó a tomar? _____ ¿Actualmente toma bebidas alcohólicas? Si ¿Cuántas bebidas toma a la semana? _____ No ¿Hace cuánto dejó de tomar? _____

14. ¿Actualmente se encuentra embarazada? No Si

8. Datos Odontológicos: Profundidad de la bolsa: _____ mm, Tipo de pérdida ósea: _____ Sangrado al sondeo: _____ Grado de movilidad: _____ Cepillado _____ Profilaxis _____ Sello Dental _____ Placa dental: _____ Pronóstico: _____ Furcación: _____

Confidencial

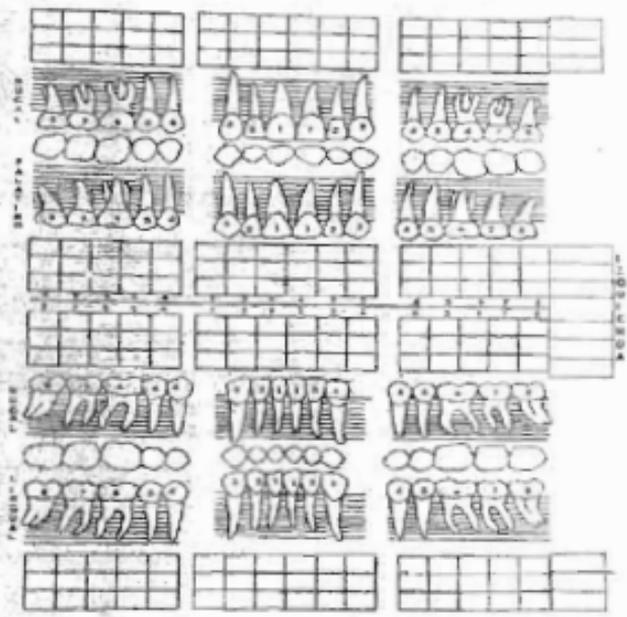
Anexo VII. (b) Periodontograma

R.C.E. _____

PERIODONTGRAMA

Estado del Tratamiento: Periodoncio Neovascular Post-odontom Tercio de Sanguis _____

D E N T E R I A



V.D. _____

Clave Adicional de Signos Clínicos
De los Dientes

Dolor	Normal ()	Riso ()	Falido ()	Delgado ()	
Forma	Normal ()	Abierta ()	Impronta ()	Edematosa ()	
Resaca	Normal ()	Acromiada ()	Unilateral ()		
Tubero	Normal ()	Pudiente ()	Liso ()	Blanco ()	
Consistencia	Normal ()	Dura ()	Elastico ()	Ferri ()	
Sanguis	Esperado ()	No Sanguis ()	Liso ()	Mediano ()	Profundo ()
Deposición	Solventada ()	Liso ()	Mixurada ()	Profundo ()	

Anexo VIII. Consideraciones sobre la extracción de sangre venosa con jeringa y aguja.

Procedimiento.

1. Informar al paciente del procedimiento.
2. Abrir la jeringa frente al paciente.
3. Limpiarse las manos.
4. Colocarse los guantes.
5. Colocar el brazo del paciente, inclinándolo hacia abajo, a la altura del hombro.
6. Si se utilizó el torniquete para seleccionar la vena de forma preliminar, pedir al paciente que abra y cierre la mano, a continuación, aflojar el torniquete y esperar 2 minutos para utilizarlo nuevamente.
7. Realizar la antisepsia.
8. Aplicar el torniquete al brazo del paciente.
9. Retirar la protección de la aguja hipodérmica.
10. Realizar la punción en un ángulo oblicuo de 30°, con el bisel de la aguja hacia arriba, si es necesario, para ver mejor la vena, estirar la piel con la otra mano, lejos de la zona donde se realizó la antisepsia.
11. Quitar el torniquete del brazo del paciente cuando la sangre empiece a fluir dentro de la jeringa.
12. Aspirar lentamente el volumen necesario, de acuerdo con la cantidad de sangre requerida en la etiqueta de los tubos que van a ser utilizados (respetar, al máximo, la exigencia de la proporción de sangre/aditivo). Aspirar la sangre, evitando burbujas y espuma, con agilidad, pues el proceso de

coagulación del organismo del paciente ya se activó en el momento de la punción.

13. Retirar la aguja de la vena del paciente.
14. Ejercer presión en la zona, en general, de 1 a 2 minutos, evitando así la formación de hematomas y sangrados.
15. Tener cuidado con la aguja para evitar pinchazos accidentales.
16. Descartar la aguja inmediatamente después de sacarla del brazo del paciente, en un recipiente adecuado, sin utilizar las manos (de acuerdo con la normativa nacional, no desconectar la aguja, no volver a tapar).

Anexo IX. Costos del Proyecto: Para presupuestar el proyecto se desglosaron tres etapas de actividades: **Etapas 1**

Tabla 10. Costos en tiempos de atención

Actividad	Descripción	Tiempos de Atención aprox. (min)
Consultas de diagnóstico/ Consentimiento informado	Historia clínica general	6
	Consentimiento informado	5
Periodoncia	Historia clínica periodontal	6
Toma de la muestra	Extracción de sangre periférica	5
Tiempo total		22

Tabla 11. Costos en materiales e instrumentos dentales

(Producto)	Cantidad	MXN x envase	MXN TOTAL
Agujas desechables	4	\$106.72	\$426.88
Algodón rollos	40	\$12.00	\$480.00
Anestesia tópica	10	\$50.00	\$500.00
Cartuchos de anestesia	6	\$120.00	\$720.00
Baberos desechables	7	\$35.00	\$245.00
Espejo bucal sin mango	25	\$23.00	\$575.00
Eyectores desechables	6	\$34.26	\$207.00
Paquete de gasa	50	\$28.00	\$1,400.00
Vasos desechables	20	\$14.00	\$280.00
Cubre bocas x100	10	\$96.50	\$965.00
Sonda periodontal milimetrada	50	\$128.70	\$6,435.00
Mango para espejo	50	\$37.87	\$1,893.50
Pinza para algodón	25	\$45.24	\$1,131.00
Caja de guantes	10	\$112.00	\$1,120.00
Jeringa CARPULE	5	\$220.00	\$1,100.00
Explorador n° 23	25	\$53.24	\$1,331.00
		Total	\$18,809.98

Tabla 12. Costos de genotificación

Reactivos y consumibles	Cantidad	Precio unitario MXN	TOTAL EN MXN
Tubos para suero	1	\$350.00	\$350.00
Taq ADN polimerasa	6	\$2,109.20	\$12,655.20
Kit extracción de ADN Qiagen	6	\$18,821.00	\$75,284.00
Agarosa grado molecular	1	\$1,914.00	\$1,914.00
Enzima de Restricción Nco I	5	\$3500.00	\$17500.00
Cloroformo grado molecular	1	\$904.80	\$904.80
Etanol absoluto grado molecular	1	\$348.00	\$348.00
Trisma base	1	\$1,508.00	\$1,508.00
Ácido bórico	1	\$185.00	\$185.60
Jeringa 5 mL	6	\$130.00	\$730.00
Tubo morado con EDTA	6	\$348.00	\$2,088.00
Guantes CH, M, G	10	\$116.00	\$1,160.00
Algodón (bolsa)	1	\$114.00	\$114.00
Puntas amarillas	5	\$312.04	\$1,560.20
Puntas blancas	7	\$312.40	\$2,184.28
Tubos tipo eppendorf 1.5 mL	1	\$293.48	\$293.48
Tubos tipo eppendorf 2 mL	1	\$293.48	\$293.48
		Total	\$175,947.84

Etapa 3.

Tabla 13. Costos h/muestra en base

Costo por personal	Sueldo X Mes	\$ Hr/Muestra
Técnico de laboratorio	\$9,000.00	\$56.00
Tesista licenciatura con beca 2 sm	\$4,000.00	\$25.00
Tesista Maestría con beca	\$8,000.00	\$50.00
Investigador	\$22,000.00	\$52.00
	Total	\$183.00
	Por año	\$2,190.00

Los costos incluyen depreciación de equipo, gastos de electricidad, agua y vigilancia, 1 técnico de laboratorio. Sueldos entre 360 hs. Gastos de papelería \$960.00, costo por muestra aproximado \$298.42