

Aspectos clínicos y preclínicos en la investigación de la enfermedad periodontal inflamatoria y la diabetes

Preclinical and clinical aspects in the study of inflammatory periodontal disease and diabetes

José Luis Molina Martínez¹ <https://orcid.org/0000-0002-7805-3482>

Leticia Béquer Mendoza¹ <https://orcid.org/0000-0002-5712-6718>

Tahiry Gómez Hernández¹ <https://orcid.org/0000-0002-3465-5959>

Vicente José Hernández Moreno¹ <https://orcid.org/0000-0001-7249-9398>

Cindy Freire Gómez¹ <https://orcid.org/0000-0001-9680-6428>

Daisy Pérez Martínez¹ <https://orcid.org/0000-0001-8167-9083>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

*Autor para la correspondencia: Correo electrónico: joseimm@infomed.sld.cu

RESUMEN

La investigación biomédica genera evidencia científica valiosa para mejorar los esquemas de tratamiento de enfermedades de los seres humanos. La enfermedad periodontal inflamatoria crónica afecta los tejidos de protección y soporte del diente; es una de las infecciones crónicas más prevalentes. Su etiología es multifactorial (las bacterias constituyen el factor primario). La placa dental es un biofilm en el que los microorganismos anaerobios dominan; se puede dividir en gingivitis y periodontitis. La gingivitis es un estado inflamatorio de las encías, sin pérdida de

fibras de inserción periodontal o del hueso alveolar. En la periodontitis se produce la destrucción progresiva de las fibras de colágeno y de las estructuras óseas de soporte; está relacionada con diferentes complicaciones sistémicas, entre ellas: la diabetes mellitus (trastorno metabólico que se caracteriza por la hiperglucemia). Esta revisión permitirá a los especialistas investigar, a escala preclínica, aspectos importantes de estas enfermedades en los roedores de laboratorio.

DeCS: enfermedades periodontales; diabetes mellitus.

ABSTRACT

Biomedical research generates valuable scientific evidence to improve human disease treatment schemes. Chronic inflammatory periodontal disease affects the protective and supporting tissues of the teeth; it is one of the most prevalent chronic infections. Its etiology is multifactorial (bacteria are the primary factor). Dental plaque is a biofilm in which anaerobic microorganisms dominate; it can be divided into gingivitis and periodontitis. Gingivitis is an inflammatory state of the gums, without loss of periodontal attachment fibers or alveolar bone. Progressive destruction of collagen fibers and supporting bone structures occurs in periodontitis; it is related to different systemic complications, including diabetes mellitus (a metabolic disorder characterized by hyperglycemia). This review will allow specialists to investigate, on a preclinical scale, important aspects of these diseases in laboratory rodents.

MeSH: periodontal diseases; diabetes mellitus.

Recibido: 22/06/2020

Aprobado: 11/04/2021

INTRODUCCIÓN

Las investigaciones y estudios de las enfermedades humanas con animales de laboratorio han permitido conocer más sobre la vida y los seres humanos. Desde fechas antiguas la perspectiva histórica demuestra cuán eficaz ha sido, pues, se ha



logrado salvar vidas y responder a diferentes preguntas biomédicas a partir de estas prácticas.⁽¹⁾

Los animales de laboratorio constituyen una de las piezas fundamentales en las ciencias biomédicas ya que se utilizan como modelos para investigar y comprender: las causas, el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades que afectan a humanos y animales.⁽²⁾

El animal de laboratorio es mantenido bajo determinadas condiciones controladas, y es utilizado como instrumento de medida en: experimentación científica, desarrollo tecnológico e innovación, pruebas de laboratorio y docencia, para la generación de datos e información.⁽³⁾

Aunque las ratas son elementos indispensables de la investigación biomédica, no son una forma en miniatura de los seres humanos. Las diferencias en: anatomía, fisiología, desarrollo y fenómenos biológicos, deben tenerse en cuenta al analizar los resultados de cualquier investigación con ratas.⁽⁴⁾

La rata posee una única dentición distribuida en dos hemimaxilares superiores y dos inferiores. Tiene como estructura un único incisivo separado de los tres molares de la mejilla por un ancho diastema en cada cuadrante de la mandíbula. Los pliegues especiales del labio superior ajustan dentro del diastema, y protegen al resto de la boca cuando los incisivos son usados para roer; estos tienen crecimiento continuo. El uso y afilado mutuo aseguran que estos dientes mantengan una altura constante en la mandíbula.

Por no poseer raíz y ser de crecimiento continuo, los incisivos no sirven como modelo para el estudio de la enfermedad periodontal (EP). En contraste, la estructura y organización del tejido periodontal en los molares (epitelio gingival oral, epitelio del surco, epitelio de unión, fibras colágenas periodontales, cemento celular y acelular y hueso alveolar) son muy similares en ratas y humanos. La diferencia a destacar es que el epitelio del surco gingival de la rata está queratinizado. Teóricamente, la estructura de este tejido podría interferir con el movimiento de los metabolitos bacterianos dentro del tejido conectivo gingival y prevenir la respuesta inflamatoria. Sin embargo, estudios recientes muestran que el material situado en



el surco gingival penetra rápidamente en el tejido conectivo vía el epitelio de unión. Siendo así, no hay razón para creer que la función de la barrera gingival sea fundamentalmente diferente en la rata y en el hombre. La queratinización puede afectar también la adhesión de determinadas bacterias al epitelio; sin embargo, los experimentos han demostrado que un número sustancial de gérmenes son capaces de colonizar el área dentogingival de la rata y de seres humanos. Por eso parece injustificado destacar a la rata como modelo experimental por la queratinización del epitelio del surco. La distancia entre esmalte, cemento y la cresta ósea alveolar se mantiene constante en la superficie vestibular cuando no hay enfermedad periodontal. El aumento de esta distancia depende de la edad y puede ser observado en sitios linguales y palatinos.

El hueso alveolar es la zona de los huesos maxilares que contiene y reviste los alvéolos de los dientes. En la rata, conforma lo que se denomina apófisis alveolodentaria, que contiene tabiques intra e interradiculares. Las paredes de los alvéolos están revestidas por hueso cortical, mientras que el área entre ellos se halla ocupada por hueso esponjoso, cuyo espesor varía de acuerdo a la exigencia funcional de cada ubicación y permite la vascularización de las corticales. En un corte transversal, el alveolo presenta forma triangular, donde el vértice corresponde a la cresta alveolar y la base a la zona de conexión con el hueso que forma el resto de la mandíbula. Las corticales alveolares suelen ser delgadas en el sector lingual de los molares inferiores. El tejido óseo alveolar se origina, al igual que el ligamento periodontal (LP) y el cemento radicular, en el saco dentario. Los tres se comportan como una unidad funcional que mantiene su estructura y función siempre que permanezcan inalteradas cada una de sus partes; estos elementos forman el aparato de inserción del diente, que tiene como función absorber y distribuir las fuerzas generadas por los contactos dentarios y la masticación. El hueso alveolar que circunda las superficies radiculares da inserción a las fibras de Sharpey en las ratas, que se extienden entre el LP y el cemento.

La rata es el roedor más utilizado para establecer modelos experimentales de periodontitis; los modelos que se utilizan para la inducción de la EP se basan en la



inoculación de lipopolisacáridos (LPS) bacterianos o en la colocación de un hilo de seda sobre el cuello de los primeros o segundos molares como modelo de retención mecánica de placa bacteriana. Luego, se forman bolsas periodontales que se llenan de pelo y restos de comida. En grados graves, las lesiones afectan los espacios interdenciales e interradiculares con resorción del hueso alveolar y el establecimiento de lesión de furcación.⁽⁵⁾

En el modelo de EP inducida por la inyección de LPS en la encía de la rata, se ha demostrado un incremento del estrés oxidativo y de la actividad de tres enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa).⁽⁶⁾

Para el estudio de la periodontitis, las ratas Wistar constituyen una solución valiosa y eficiente, pues son muy manejables en el laboratorio, son baratas, y tienen una estructura de los molares similares al hombre.^(7,8,9)

Las EP engloban un término amplio en cuanto a un grupo de trastornos inflamatorios provocados por la placa bacteriana, entre otras afecciones, la cual involucra al tejido de sostén del diente, desde la tumefacción de la encía hasta su propagación al LP y su hueso próximo. Esto propicia el apareamiento de bolsas periodontales, y a su vez, induce una pérdida ósea y de inserción progresiva, además de la pérdida del colágeno gingival, y la degradación del LP.⁽¹⁰⁾

La composición del biofilm que constituye la placa bacteriana es compleja, pues se han aislado más de 325 especies, y se estima en más de 400 si se consideran las formas no cultivadas.^(11,12,13)

Las EP (respuesta inflamatoria de los tejidos periodontales) como la gingivitis, que es un proceso reversible, y la periodontitis, que es irreversible, son consideradas afecciones de carácter crónico y multifactorial, causadas por la infiltración de bacterias anaerobias y aerobias en las bolsas periodontales.⁽¹⁴⁾ Solo la periodontitis pueden llegar a destruir de manera progresiva las estructuras de soporte de los dientes y causar la pérdida dental.^(15,16)

El proceso destructivo de la enfermedad periodontal entorno a los dientes, la destrucción del colágeno y las pérdidas óseas horizontales y verticales, constituyen las secuelas más frecuentes. Situaciones como estas han permitido y promovido



que se reconozca a la EP como una afección de tipo destructiva y progresiva que ocasiona el descenso en la altura del hueso alveolar y la encía.⁽¹⁷⁾

La respuesta inmune a los patógenos microbianos depende de componentes del sistema inmune que inducen la producción de citosinas y propician la inflamación y a la resorción ósea. Existe un equilibrio entre las citosinas pro-inflamatorias y las anti-inflamatorias donde el patrón de citosinas expresadas localmente en el tejido periodontal y las células inflamatorias contribuyen a la fase destructiva de la progresión de la enfermedad. Se sabe que el sistema renina angiotensina está involucrado en la inflamación. Se conoce que la angiotensina II (ANG II) ejerce acciones pro-inflamatorias.⁽¹⁸⁾

La EP se considera una infección debido a su etiología microbiana, al establecimiento de una respuesta inmune, y a la subsecuente destrucción tisular.^(19,20)

Factores de riesgo como: estrés, tabaquismo, diabetes, obesidad / sobrepeso, factores genéticos, bruxismo, caries, factor socio-económico, nivel de instrucción, sexo, edad u otros, interactúan entre sí, y se asocian con el origen y la evolución de las enfermedades gingivales y las periodontales que son las inflamatorias crónicas.^(12,20,21)

Adicionalmente, existe evidencia científica que vincula la enfermedad periodontal con otras enfermedades crónicas como la diabetes, y por consiguiente, la EPIC es considerada, según la OMS, como uno de los dos principales problemas de salud bucal a nivel mundial. Los estudios epidemiológicos, experimentales y de causalidad aportan evidencia científica suficiente para confirmar la existencia de una relación bidireccional entre la diabetes y la periodontitis.^(22,23,24)

El problema que tienen los ensayos en humanos sobre enfermedades relacionadas al estilo de vida y la periodontitis, es que siempre se exponen a un elevado riesgo de sesgo debido al control de los ya citados factores de confusión residuales, como: tabaquismo, estado de higiene dental u otras afecciones que interfieran, aunque se utilicen nuevas y potentes estrategias estadísticas como la aleatorización mendeliana o los análisis bayesianos.⁽⁹⁾



El modelo de diabetes experimental se ha empleado en numerosos ensayos biomédicos ya que se considera a la diabetes como factor agravante de la EP y se ha informado una posible asociación entre este padecimiento con enfermedades y condiciones sistémicas, como sucesos adversos del embarazo o la diabetes mellitus propiamente dicha.⁽²⁵⁾

En el presente artículo se muestran las temáticas fundamentales que los investigadores necesitan para desarrollar los estudios preclínicos correspondientes y demás proyectos de investigación sobre diabetes mellitus (DM) y EPIC encaminados al mejoramiento de la salud humana.

DESARROLLO

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que se ha convertido en un verdadero desafío a la calidad y expectativa de vida de la población mundial, con un aumento considerable en su incidencia y prevalencia en países desarrollados y en vías de desarrollo.^(26,27)

La Federación Internacional de Diabetes (FID) estableció, en la sexta edición de su atlas que, el 8,3 % de la población mundial (382 millones de personas) padece DM, y se espera que esta cifra aumente a más de 592 millones de casos, en menos de 25 años, con un aumento del 55 %; aproximadamente 175 millones de personas viven con la enfermedad, aunque no han sido diagnosticadas.⁽²⁸⁾

La EPIC se ha definido como un proceso morbosos que afecta a los tejidos que rodean o sostienen el diente. Las alteraciones que modifican al periodonto (gingivitis y periodontitis) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades de naturaleza infecciosa. Su agente causal principal es el conjunto de microorganismos presentes en la placa bacteriana, ubicados en la región del surco gingivo-dentario.⁽²⁹⁾

La gingivitis es el tipo de enfermedad periodontal que se observa con más frecuencia en los niños y adolescentes. Es un proceso inmunoinflamatorio reversible de los tejidos blandos que rodean al diente. Se caracteriza por: el enrojecimiento, edema y sangrado gingival, la pérdida del sostén óseo, presencia de bolsas



periodontales y movilidad dentaria, por lo que es considerada la principal causa de pérdida dentaria en personas adultas.⁽³⁰⁾

La EPIC se vincula con la DM mediante un proceso crónico inflamatorio de baja intensidad, debido a la secreción aumentada de citoquinas proinflamatorias por el tejido de soporte del diente, y por el tejido adiposo blanco, cuyos aspectos polémicos requieren de investigaciones para esclarecerlos. El vínculo apunta en dos direcciones: 1) la enfermedad periodontal es más frecuente y grave en pacientes diabéticos, y 2) los pacientes diabéticos con periodontopatías presentan pronósticos y controles erróneos de la diabetes.⁽³¹⁾

La enfermedad periodontal grave ha sido relacionada con los altos niveles de glucosa en suero, de manera especial cuando no ha sido bien controlada. Una alta incidencia de pérdida de inserción periodontal ha sido descrita entre pacientes diabéticos.⁽³²⁾

Se acepta que la interrelación entre la diabetes mellitus y la periodontitis es una relación de dos vías. Los datos de estudios epidemiológicos, así como los realizados en animales de laboratorio, sugieren que la presencia de una condición tiende a aumentar el riesgo y la gravedad de la otra. Es ampliamente aceptado que la diabetes es un factor de riesgo para el aumento de la prevalencia y la gravedad de la periodontitis. A la inversa, la periodontitis es un factor importante para el aumento de riesgo de complicaciones de la diabetes en pacientes afectados.^(33,34)

Las investigaciones desarrolladas en humanos y en modelos animales informan que la diabetes se asocia con niveles elevados de varias citosinas proinflamatorias u otros mediadores en la saliva y el fluido crevicular. Existe evidencia de que la periodontitis en individuos diabéticos y no diabéticos aumenta los niveles sistémicos de citosinas que promueven la inflamación. La EP adquiere gran relevancia pues es una de las enfermedades crónicas más frecuentes con condiciones inflamatorias de los seres humanos.⁽³⁵⁾

Datos epidemiológicos recientes, obtenidos de modelos animales, indican que puede causar cambios en la fisiología sistémica; sin embargo, se desconocen los cambios neurológicos que se pudieran presentar como consecuencia al daño en el



ligamento periodontal debido a los factores inflamatorios que la producen. Las citosinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 1-beta (IL1- β), llevan a una situación de inflamación crónica que produce cambios importantes en el tejido periodontal, disminuye los mecanismos de reparación tisular y modifica la respuesta inmune. También estimula la producción de colágeno de fibroblastos que aceleran el mecanismo de ácido araquidónico, lo cual puede conducir a la pérdida de inserción de tejido conectivo y el hueso alveolar; esta situación se agrava debido a que en la diabetes estas citosinas también se producen en exceso, pues varias líneas de investigación apoyan la hipótesis de que TNF- α desempeña un papel clave en la patogénesis de la DM-2.^(35,36,37)

Otros mediadores que se derivan de esta respuesta proinflamatoria son: la prostaglandina E2 (PGE2), activador del receptor del factor nuclear kappa B (RANKL), metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP), citosinas reguladoras de células T (como IL-12, IL-18), así como quimiocinas.⁽³⁸⁾

Existen estudios donde se ha demostrado que las personas con diabetes no controlada presentan una actividad aumentada de los polimorfonucleares (PMN). Por otra parte, en las personas que padecen diabetes y periodontitis se observan: una disminución de quimiotaxis, defectos en la apoptosis lo cual conlleva a la retención de PMN en el tejido periodontal, y por lo tanto, su destrucción por la liberación de metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP), y especies reactivas de oxígeno (ROS). En los pacientes con diabetes existe una exposición de proteínas, principalmente colágeno, y lípidos que conducen a la glaciación no enzimática de estas proteínas y su oxidación, lo que provoca la formación de productos finales de glicosilación avanzada (AGE). Los AGE se acumulan en el plasma de forma activa y se adhieren las células del endotelio, se asocian al colágeno, y por lo tanto, producen daño en los tejidos; esto genera receptores en la membrana celular de células insulino dependientes (RAGE), las cuales conducen al aumento de la apoptosis y daño a los tejidos periodontales.⁽³⁸⁾



Las citosinas son capaces de inducir su propia expresión de modo autocrino o paracrino, poseen efectos pleiotrópicos en un gran número de células, y juegan un papel importante en la EP.⁽³⁹⁾

El resultado neto de la expresión de citosinas en el tejido genera un escenario local específico que orquesta las respuestas inmunes para el control de los comensales orales y los patógenos. No hay duda que el patrón de citosinas expresadas localmente en el tejido periodontal y las células inflamatorias, contribuyen al estado o a la fase destructiva de la progresión de la enfermedad. Los resultados obtenidos en ensayos preclínicos muestran un incremento significativo de al menos cuatro de las citosinas proinflamatorias: IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , en la saliva de rata con EP experimental, que se asocia con la pérdida de volumen óseo mandibular en este roedor. Citosinas como TNF e IL-1 promueven la extravasación de leucocitos y contribuyen substancialmente a la pérdida ósea patológica que ocurre en la EP. Ambas citosinas pueden regular hacia arriba la síntesis de metaloproteinasas en diversos tipos celulares, las cuales a su vez contribuyen a la degradación de la matriz extracelular. Adicionalmente, la IL-1 estimula la osteoclastogénesis y la resorción ósea mediante la regulación hacia arriba de RANK y RANKL, mientras que el TNF estimula la osteoclastogénesis a través de RANKL.

El desbalance o desregulación de la respuesta inmune del hospedero con la infección periodontal provoca un daño tisular excesivo, o la destrucción irreversible de los tejidos periodontales de soporte dentario, sin lograr la eliminación efectiva de los periodontopatógenos. En este contexto, el entendimiento del papel de los péptidos antimicrobianos y los mediadores lipídicos pro-resolutivos, así como su eventual manipulación en el complejo escenario de la respuesta inmunoinflamatoria en las EP, ayudará no solo al entendimiento general de la patogénesis, sino que también repercutirá en el desarrollo de mejores tratamientos para este grupo de enfermedades.⁽⁴⁰⁾

Las formas más graves de EP se han asociado a niveles elevados de productos de glicosilación avanzada. Por tanto, el mal control metabólico mantenido en personas diabéticas contribuye al desarrollo y la progresión de la enfermedad periodontal.⁽⁴¹⁾



La rata posee una única dentición distribuida en dos hemimaxilares superiores y dos inferiores. La fórmula dentaria se compone de tres molares y un incisivo en cada hemimaxilar, no tienen caninos ni premolares. El primer molar es el más grande de los tres molares, consta de una corona y cuatro raíces, una mesial, una distal y dos medias o centrales, muy delgadas, que se disponen una hacia vestibular y otra hacia lingual. Tiene algunas similitudes con las piezas dentarias humanas pues los molares superiores tienen tres raíces y los inferiores solo tienen dos.⁽⁴²⁾

El periodonto (peri= alrededor y odonto= diente) se encuentra formado por aquellas estructuras anatómicas que rodean y soportan la pieza dentaria. El periodonto se divide en dos: periodonto de inserción, compuesto por el cemento radicular, el hueso alveolar y el LP, y el periodonto de protección, conformado por la encía (marginal o libre, insertada o adherida y papilar) y el epitelio de unión. El primero es el encargado de mantener el diente en su alvéolo, brindándole además su posición en el arco dentario, mientras que el segundo sirve para proteger al periodonto de inserción. Las estructuras que forman el periodonto de inserción poseen la particularidad de estar íntimamente relacionadas no solo desde su origen embriológico y su disposición anatómica, sino también desde un punto de vista funcional. La remodelación del hueso alveolar, el acomodamiento de las fibras del LP y la aposición del cemento, se encuentran permanentemente en actividad debido a la necesidad de intrusión, extrusión y acomodamiento de la pieza dentaria a lo largo de la vida.⁽⁴³⁾

La histología y fisiología de los tejidos dentales de la rata son similares a la de los molares humanos, y en particular a la de los tejidos periodontales. Los molares de las ratas poseen forma y funciones similares a las que tienen los dientes humanos. Por esto se pueden realizar estudios experimentales sobre caries, pérdidas de dentina o regeneración ósea, su forma cónica y rápido desgaste.⁽⁴⁴⁾

En la rata, al igual que en el hombre, la periodontitis es también una respuesta inflamatoria del tejido periodontal a las bacterias contenidas en la placa bacteriana con destrucción de fibras colágenas, migración apical del epitelio de unión y pérdida del hueso alveolar. El daño producido puede conducir a la pérdida dental.^(45,46,47)



El hueso alveolar es la zona de los huesos maxilares que contiene y reviste los alvéolos de los dientes. En la rata, conforma lo que se denomina apófisis alveolodentaria, que contiene tabiques intra e interradiculares. El hueso alveolar adquiere su forma definitiva una vez que ha terminado el proceso de erupción dentaria y conformación del ápice radicular de la pieza respectiva. Debido a su ubicación anatómica y a que es el encargado de alojar a las piezas dentarias, responde de diferente forma a los cambios metabólicos respecto a otros huesos del organismo. Varios factores locales y sistémicos influyen para que los procesos de remodelación ósea mantengan un equilibrio en la estabilidad de la altura de la cresta alveolar y en la integridad de las corticales óseas.⁽⁴⁸⁾

En las ratas existe una relación entre la edad y la pérdida ósea alveolar, independientemente de la condición periodontal, atribuyéndole esta pérdida al desbalance de los mecanismos de resorción/neo formación. La remodelación continua del hueso alveolar es consecuencia de su gran actividad metabólica. Las fuerzas que generan presión provocan resorción ósea alveolar y las que generan tensión estimulan su formación. Los pequeños movimientos de los dientes son las principales causas del remodelado óseo en este tipo de hueso, además de las fuerzas de la masticación que recaen sobre la pieza dentaria y son absorbidas por el LP. A nivel molecular, estudios *in vitro* e *in vivo*, han comprobado la importancia de la participación de las prostaglandinas (PGs) y el óxido nítrico (ON) como mediadores en los cambios óseos en respuesta a la adaptación mecánica. Ambos compuestos se liberan en el LP cuando se activa el sistema osteocítico-lacunar.⁽⁴⁸⁾

Los productos bacterianos activan los mecanismos inmunológicos que, a su vez, influyen en el metabolismo del tejido conectivo y del hueso; los factores genéticos y comportamentales modifican la expresión de mediadores activados por los productos bacterianos, y producen alteraciones en los tejidos que resultan en los signos clínicos de enfermedad.^(48,49)

Las ratas con diabetes y periodontitis manifestaron un 30 % más de intolerancia a la glucosa que las ratas diabéticas sin periodontitis. En otros experimentos, las ratas diabéticas mostraron una grave inflamación del ligamento periodontal, con resorción



radicular y ósea. En cuanto a la pérdida ósea, las ratas diabéticas con periodontitis obtuvieron valores de pérdida superiores a los de las ratas no diabéticas con periodontitis. Por tanto, los estudios de experimentación permitieron comprobar en modelos animales, lo que había sido demostrado anteriormente en los estudios epidemiológicos en humanos: la relación bidireccional existente entre diabetes y periodontitis.^(49,50,51)

La fortaleza de un determinado modelo animal reside en su capacidad de averiguar una hipótesis específica, más que a su fidelidad a los diferentes aspectos relacionados con la patogénesis de una enfermedad. La investigación preclínica *in vivo* se considera indispensable para explorar los detalles moleculares más finos que apoyen las asociaciones epidemiológicas entre la periodontitis u otras enfermedades sistémicas.

CONCLUSIONES

La experimentación animal aporta luces en cuanto a la etiología y patofisiología de muchas enfermedades. Son múltiples los estudios con modelos biológicos vivos realizados en el campo de la diabetes y la EP. Los modelos animales hacen posible la validación de hipótesis y la comprobación de la seguridad y eficacia de nuevos tratamientos. Los biomodelos son una herramienta imprescindible en la investigación periodontal porque permiten un análisis más preciso de las relaciones de causa/efecto y un mejor control de los parámetros de estudio. Las ciencias biomédicas avanzan rápidamente cuando se utilizan modelos animales adecuados, que posibilitan la evaluación de nuevos medicamentos para el tratamiento y prevención de diferentes enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greek R, Pippus A, Hansen LA. The Nuremberg Code subverts human health and safety by requiring animal modeling. BMC Med Ethics [internet]. 2012 [citado 15 feb. 2020];13(6):[aprox. 3 p.]. Disponible en:



<https://link.springer.com/article/10.1186/1472-6939-13-16>

2. Ramalli EL, Ho W, Alves M, Rocha EM. Progress in animal experimentation ethics. A case study from a Brazilian medical school and from the international medical literature. Acta Cir Bras [internet]. 2012 [citado 15 feb. 2020];27(9):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.scielo.br/pdf/acb/v27n9/v27n9a12.pdf>
3. Olivera Trujillo LA. Efecto cicatrizante del extracto hidroalcohólico al 70% de los frutos de moringa citrifolia (noni) a diferentes concentraciones en incisiones periodontales inducidas en ratas albinas de raza holtzman, Lima, 2018 [tesis]. Perú: Universidad Andina del Cuzco; 2019 [citado 15 feb. 2020]. Disponible en: http://190.119.204.136/bitstream/UAC/2868/1/Luis_Tesis_bachiller_2019.pdf
4. Jiménez Armijo A. Estudio comparativo de los cambios histomorfológicos pulpoperiodontales entre ratas adultas y jóvenes en la fase de latencia del movimiento dentario ortodóncico [tesis]. Chile: Universidad de Chile; 2017 [citado 15 feb. 2020]. Disponible en: <http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/143929/Estudio-comparativo-de-los-cambios-histomorfol%C3%B3gicos-pulpoperiodontales.pdf?sequence=1>
5. Terrizzi AR. Estudio del efecto de la hipoxia ambiental crónica sobre los tejidos orales de la rata [tesis]. Argentina: Universidad de Buenos Aires; 2018.
6. Matos MG, Billet E, Mathison Y, Israel A. Generación de especies reactivas de oxígeno en la periodontitis experimental en la rata. Papel del receptor AT1 y la NAD(P)H oxidasa. Rev Fac Farm [internet]. 2013 [citado 13 feb 2020];76(1-2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Israel_Anita/publication/271586264_Generacion_de_especies_reactivas_de_oxigeno_en_la_periodontitis_experimental_en_la_rata_Papel_del_receptor_AT1_y_la_NADPH_oxidasa/links/54ccf58b0cf24601c08c8941/Generacion-de-especies-reactivas-de-oxigeno-en-la-periodontitis-experimental-en-la-rata-Papel-del-receptor-AT1-y-la-NADPH-oxidasa.pdf
7. Hajishengallis G, Lamont RJ, Graves DT. The enduring importance of animal models in understanding periodontal disease. Virulence [internet]. 2015 [citado 13 feb. 2020];6(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.4161/21505594.2014.990806>



8. Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. J Periodontol [internet]. 2008 Aug. 1 [citado 13 feb. 2020];79(8 Suppl.):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/0e3c/2665263c25fda21efc1de3e53bf07e69e0.pdf>
9. Baima G, Herrera D. Efecto de la periodontitis asociada a obesidad en el perfil bioquímico plasmático. Estudio en ratas Wistar [tesis]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2017 [citado 13 feb. 2020]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/45209/1/TFM%20Giacomo%20Baima.pdf>
10. Merello M, Oliva P. La obesidad y su relación con las patologías periodontales: una revisión narrativa. Int J Odontostomat [internet]. 2012 [citado 13 feb. 2020];6(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0718-381X2012000200019&script=sci_arttext&lng=en
11. Sarduy Bermúdez L, González Díaz ME, de la Rosa Samper H, Morales Aguiar DR. Etiología y patogenia de la enfermedad periodontal inmunoinflamatoria crónica. En: Colectivo de autores. Compendio de Periodoncia. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017.
12. De Armas Cándano A, Pérez Hernández LY, Lemus Martínez Y. Probabilidad de enfermedad periodontal en función de los factores de riesgo empleando modelo matemático. Rev Cienc Méd Pinar del Río [internet]. 2017 [citado 9 sep. 2018];21(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942017000200004&lng=pt&nrm=iso&tlng=es
13. Díaz López O, Toledo Pimentel B. El Aloe vera su aplicación terapéutica en la enfermedad periodontal inflamatoria crónica. Rev Méd Electrón [internet]. 2018 [citado 13 feb. 2020];40(3):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedele/me-2018/me183p.pdf>
14. Maruyama N, Mori A, Shono S, Oda H, Sako T. Evaluation of changes in periodontal bacteria in healthy dogs over 6 months using quantitative real-time PCR. Pol J Vet Sci [internet]. 2018 [citado 13 feb. 2020];21(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://journals.pan.pl/Content/103574/PDF/15.pdf>
15. Nowroozilarki N, Jamshidi S, Zahraei Salehi T, Kolahian S. Identification of *Helicobacter* and *Wolinella spp.* in Oral Cavity of Toy Breed Dogs with Periodontal Disease. Top



Companion Anim Med [internet]. 2017 Sep. [citado 13 feb. 2020];32(3):[aprox. 4 p.]. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S193897361630085X>

16. Maetahara A, Fernández V, Chipayo Y, Suárez F. Frecuencia y severidad de enfermedad periodontal en pacientes caninos de una clínica de animales menores en Lima. Rev Inv Vet Perú [internet]. 2010 [citado 13 feb. 2020];21(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en:

<http://www.scielo.org.pe/pdf/rivep/v21n1/a10v21n1.pdf>

17. Sosa L, Dávila L, Padrón K. Usos de la melatonina en Odontología. Revisión de la literatura. Rev Odontol Los Andes [internet]. ene.-jun. 2017 [citado 13 feb. 2020];12(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en:

<http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/odontoula/article/viewFile/8239/8182>

18. Matos MG, Israel A, Billet E, Garrido MDR. Citocinas pro-inflamatorias en la enfermedad periodontal experimental: Efecto del valsartán. Rev Fac Farm [internet]. 2016 [citado 13 feb. 2020];79(1):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Citocinas-pro-inflamatorias-en-la-enfermedad-Efecto-Matos-Israel/67c00b78fca9bb16f886173dbaf043588cec0192?p2df>

<https://www.semanticscholar.org/paper/Citocinas-pro-inflamatorias-en-la-enfermedad-Efecto-Matos-Israel/67c00b78fca9bb16f886173dbaf043588cec0192?p2df>

<https://www.semanticscholar.org/paper/Citocinas-pro-inflamatorias-en-la-enfermedad-Efecto-Matos-Israel/67c00b78fca9bb16f886173dbaf043588cec0192?p2df>

19. Pico Villacis MA. Efectos clínicos del láser diodo como terapia adjunta al tratamiento periodontal no quirúrgico vs tratamiento periodontal no quirúrgico convencional en pacientes con periodontitis crónica [tesis]. Ecuador: Universidad San Francisco De Quito; 2015 [citado 13 feb. 2020]. Disponible en:

<http://repositorio.usfq.edu.ec/bitstream/23000/5277/1/122928.pdf>

20. Mederos M, Francia A, Chisini LA, Grazioli G, Andrade E. Influencia del consumo de cannabis en la enfermedad periodontal: una Scoping Review. Odontoestomatología [internet]. Jun. 2018 [citado 13 feb. 2020];XX(31):[aprox. 12 p.]. Disponible en:

<http://www.scielo.edu.uy/pdf/ode/v20n31/1688-9339-ode-20-31-4.pdf>

21. Castañeda Abascal IE, Lok Castañeda A, Lok Molina JM. Prevalencia y factores pronósticos de caries dental en la población de 15 a 19 años. Rev Cubana Estomatol [internet]. 2015 [citado 29 ene. 2016];52(Supl. 1):[aprox. 10 p.]. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072015000500004

22. Navarro Hortal MD, Bernal Moreno C, Varela López A. Efecto de los macronutrientes en modelos animales de enfermedad periodontal: una revisión sistemática. Rev Univ



Granada [internet]. 2018 [citado 13 feb. 2020];59(4):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/ars/v59n4/2340-9894-ars-59-04-235.pdf>

23. Pardo Romero FF, Hernández LJ. Enfermedad periodontal: enfoques epidemiológicos para su análisis como problema de salud pública. Rev Salud Pública [internet]. mar.-abr. 2018 [citado 13 feb. 2020];20(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rsap/2018.v20n2/258-264/>

24. Castillo Ghiotto G, López Ramos R, Tineo Tueros M, Villarreal Neyra L, Alarcón Palacios M. Diabetes mellitus y enfermedad periodontal. Revisión bibliográfica de la situación actual. Rev Estomatol Hered [internet]. jul.-sep. 2012 [citado 13 feb. 2020];22(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-703791>

25. Colonia-García A, Duque-Duque A. Eficacia del tratamiento de la enfermedad periodontal sobre marcadores de riesgo cardiovascular. Ces Med [internet]. 2011 [citado 13 feb. 2020];25(2):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2611/261122529006.pdf>

26. Casanova Moreno MC, Ramos Massana D, Trasancos Delgado M, Ochoa Ortega MR, García Peraza CA, Hernández Ávila F. Evaluación de satisfacción del adulto mayor diabético con el uso de glucómetro. AMC [internet]. jul.-ago. 2016 [citado 25 sep. 2018];20(4):[aprox. 11 p.]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552016000400010&lng=es

27. Díaz Guzmán LM, Castellanos Suárez JL. Prevención de enfermedades bucales en pacientes con trastornos sistémicos. Parte II: Diabetes mellitus. Rev ADM [internet]. 2013 [citado 14 ene. 2016];70(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2013/od134c.pdf>

28. Vargas Uricoechea H, Casas Figueroa LA. Epidemiología de la diabetes mellitus en Sudamérica: la experiencia de Colombia. Clín Invest Arterioscler [internet]. 2016 [citado 13 dic. 2016];28(5):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0214916816000176>

29. Mendiola Betancourt BM. Relación entre la enfermedad periodontal y la diabetes mellitus. AMC [internet]. 2015 [citado 15 abr. 2016];19(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/2518/2029>



30. Páez González Y, Tamayo Ortiz B, Batista Bonillo A, García Rodríguez YC, Guerrero Ricardo I. Factores de riesgo de periodontopatías en pacientes adultos. CCM [internet]. 2015 [citado 22 nov. 2017];19(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/2106>
31. Leal Rodríguez MI, Chacón Magaña A, Zaldívar Pupo OL, Leyva Céspedes N, Zamora Guevara N. El estado periodontal de los pacientes diabéticos en Caroní, Venezuela. CCM [internet]. 2018 [citado 13 feb. 2020];22(3):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ccm/v22n3/ccm06318.pdf>
32. Ramos Núñez PC, Rosales Coutiño LG, Gutiérrez Zavala Á, Mejía Gutiérrez A, Ballinas Solís A. Evaluación de periodontitis apical en dientes con y sin endodoncia en pacientes diabéticos [internet]. feb. 2017 [citado 13 feb. 2020];VI(13):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://espacioimasd.unach.mx/index.php/Inicio/article/download/111/355>
33. Jiménez-Echemendía T, Licea Puig M. Relación entre diabetes mellitus y enfermedad periodontal. Rev Peruana Epidemiol [internet]. dic. 2013 [citado 13 feb. 2020];17(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2031/203129459002.pdf>
34. Domínguez V, Calatrava L, Ortega P, Astasio P, Pérez L, De Pereda A. Enfermedad periodontal en diabéticos juveniles y no diabéticos. Rev Sanidad Hig Pública [internet]. 1993 [citado 13 feb. 2020];67(6):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5799348>
35. Peral Lemus AC. Cambios morfológicos del subnúcleo *oralis* de ratas diabéticas con inducción de periodontitis [tesis]. México: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; jun. 2017 [citado 13 feb. 2020]. Disponible en: <http://repositorioinstitucional.buap.mx/bitstream/handle/20.500.12371/123/376817T.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
36. Zhu-Ling J, Yu-Qiong C, Rui G, Ying L, Zhao-Chen F, Bin Z, *et al.* Study of TNF- α , IL-1 β and LPS levels in the gingival crevicular fluid of a rat model of diabetes mellitus and periodontitis. Dis Markers [internet]. 2013 [citado 12 feb. 2020];34(5):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/dm/2013/156798.pdf>



37. Nishimura F, Iwamoto Y, Mineshiba J, Shimizu A, Soga Y, Murayama Y. Periodontal disease and diabetes mellitus: The role of tumor necrosis Factor- α in a 2-way relationship. *J Periodontol* [internet]. Jan. 2003 [citado 13 feb. 2020];74(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1902/jop.2003.74.1.97>
38. Gómez J, Mariaud R. Metaloproteinasas de la matriz en pacientes con periodontitis y diabetes mellitus. *Rev Mex Periodontol* [internet]. 2016 [citado 13 feb. 2020];7(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/periodontologia/mp-2016/mp162c.pdf>
39. Silva N, Abusleme L, Bravo B, Dutzan N, García-Sesnich J, Vernal R, *et al.* Host response mechanisms in periodontal diseases. *J Appl Oral Sci* [internet]. 2015 [citado 13 feb. 2020];23(3):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://www.scielo.br/pdf/jaos/v23n3/1678-7757-jaos-23-3-0329.pdf>
40. Michea Constanza MA, Briceño C, Alcota M, González F. Péptidos antimicrobianos y mediadores lipídicos: Rol en las enfermedades periodontales. *Rev Clín Periodoncia Implantol Rehabil Oral* [internet]. 2016 [citado 13 feb. 2020];9(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/piro/v9n3/art04.pdf>
41. Fajardo Puig ME, Rodríguez Reyes O, Hernández Cunill M, Mora Pacheco N. Diabetes mellitus y enfermedad periodontal: aspectos fisiopatológicos actuales de su relación. *MEDISAN* [internet]. 2016 [citado 13 feb. 2020];20(6):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v20n6/san14206.pdf>
42. Moore DM. Laboratory animal medicine and science-Series II. Rats and mice. Care and Managements [internet]. Whashington D.C.: University of Whashington; 2000 [citado 13 feb. 2020]. Disponible en: <https://www.yumpu.com/en/document/view/51625251/laboratory-animal-medicine-and-science-series-ii>
43. Terrizzi AR. Estudio del efecto de la hipoxia ambiental crónica sobre los tejidos orales de la rata [tesis]. Argentina: Repositorio Institucional



CONICET Digital; 2018 [citado 13 feb. 2020]. Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/83348>

44. Cabrera Domínguez ME. Dentina terciaria o de reparación inducida por extracto de *calendula officinalis linn* europea en molares de ratas *Norvegicus Albinus* [tesis]. España: Universidad de Sevilla. Facultad de Odontología; 2008 [citado 15 feb. 2020]. Disponible en: https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/54952/S_TD_210.pdf?sequence=4&isAllowed=y

45. García M. Estudio de la dinámica ósea mandibular y de los procesos reabsortivos de la cresta alveolar en ratas diabéticas y controles. Rev Acad Electrón UNR [internet]. nov. 2008 [citado 13 feb. 2020];1(1):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://rehip.unr.edu.ar/handle/2133/1509>

46. Domínguez-Pérez RA, Arroyo Campos A, López Rodríguez M, Trujillo Torres EH, Arenas Pérez AL, Letechipia Vallejo G. Evaluación de un modelo experimental en molares de rata para pruebas de biocompatibilidad. Rev Endod Actual [internet]. feb.-mayo 2016 [citado 13 feb. 2020];XI(1):[aprox. 12 p.]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Ruben_Dominguez-Perez2/publication/320727767_Evaluacion_de_un_modelo_experimental_en_molares_de_rata_para_pruebas_de_biocompatibilidad/links/59f7fd84458515547c24d8cc/Evaluacion-de-un-modelo-experimental-en-molares-de-rata-para-pruebas-de-biocompatibilidad.pdf

47. Domínguez Pérez R, Letechipía-Vallejo G. ME, López Rodríguez M, Cervantes Alfaro JM, Fenton Navarro B. Un modelo experimental para evaluar biocompatibilidad de materiales dentales en tejido periodontal de rata. XII Encuentro Participación de la Mujer en la Ciencia [internet]. México: Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo; 2015 [citado 15 feb. 2020]. Disponible en: http://congresos.cio.mx/memorias_congreso_mujer/archivos/extensos/sesion5/S5-MCS14.pdf

48. Castro Santos do Canto de Noronha SI. Estudio de la influencia de los factores genéticos y microbiológicos en la progresión de la periodontitis [tesis]. España: Universidad Complutense de Madrid; 2016 [citado 13 feb. 2020]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/37269/1/T37115.pdf>

49. Castellanos-González M, Cueto-Hernández M, Boch M, Méndez-Castellanos C, Méndez-Garrido L, Castillo-Fernández C. Efectos fisiopatológicos del tabaquismo como factor de riesgo en la enfermedad periodontal. Rev Finlay [internet]. 2016 [citado 17 oct.



2019];6(2):[aprox. 15 p.]. Disponible en:
<http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/409>

50. Cruz A, Carrera AI, Rivera G, Núñez A, Paulina M, Armas AC. Relación entre enfermedad periodontal y diabetes mellitus tipo II. Revisión de la literatura Kiru [internet]. 2018 [citado 3 feb. 2020];15(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en:
<https://www.aulavirtualusmp.pe/ojs/index.php/Rev-Kiru0/article/download/1531/1329>

51. Sanz-Sánchez I, Bascones-Martínez A. Diabetes mellitus: Su implicación en la patología oral y periodontal. Av Odontoestomatol [internet]. 2009 [citado 13 feb. 2020];25(5):[aprox. 6 p.]. Disponible en:
<http://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v25n5/original2.pdf>

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

