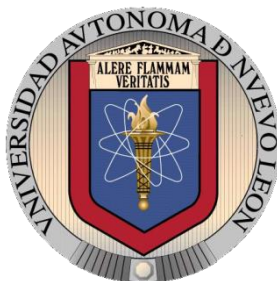


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



TESIS

**EFEECTO ANTI-INFLAMATORIO DEL CLORHIDRATO DE
MINOCICLINA-GEL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
PERIODONTAL**

Por

AUGUSTO FERREL GAMBOA

**Como requisito parcial para obtener el Grado de
MAESTRÍA EN ODONTOLOGÍA AVANZADA**

Diciembre 2014

Comité de Tesis

Dra. Norma Cruz Fierro

Director de Tesis

Dr. Claudio Cabral Romero

Codirector de tesis

Secretario

Vocal

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a la Dra. Norma Cruz Fierro Asesor de mi tesis. Así como a la Dr. Claudio Cabral Codirector a de tesis. Por su gran apoyo y su valiosa asesoría así como también al Dr. Rene Hernández Delgadillo por su apoyo incondicional y su asesoría en la elaboración de este proyecto

Al Departamento de Biología Molecular de la Facultad de Odontología de la UANL por permitirme el uso de su equipo y su invaluable ayuda en el desarrollo de este estudio.

A mi familia por el apoyo moral que siempre me ha brindado y a todas las personas que nos dejaron en el camino en su lucha por la vida Edelmira Ferrel Boijseauneau, Lilia Ferrel Boijseauneau

A Carlos Ricardo Rodriguez Rivera y su hermosa familia que sin el apoyo de ellos este proyecto al final del 10 año no fuera posible

INDICE

Sección	Página
COMITÉ DE TESIS.....	2
AGRADECIMIENTOS.....	3
NOMENCALTURA.....	7
RESUMEN.....	8
ABSTRACT.....	9
1. INTRODUCCIÓN.....	10
2. HIPÓTESIS.....	12
3. OBJETIVOS.....	14
3.1 Objetivo general.....	15
3.2 Objetivos específicos.....	15
4 ANTECEDENTES.....	16
4.1 Enfermedad Periodontal.....	17
4.2 Mecanismosn Inflamatorios.....	26
4.3 Interleucina 6.....	27
4.4 Proteína C Reactiva.....	28
4.5 Aterosclerosis.....	29
4.6 Enfermedad Periodontal y Riesgo de Aterosclerosi.....	29
4.7 Etiopatogénesis de Aterosclerosis.....	30
4.8 Enfermedad Cardiovascular.....	32
4.9 Índice de Ramfjord (IEP).....	33
4.10 Mminocilina.....	33

5. MARCO TEORICO.....	35
6. JUSTIFICACION.....	39
7. MATERIALES Y METODOS.....	41
7.1 Diseño.....	42
7.2 Universo de estudio.....	42
7.2.1 Población de la cual se obtendrá la muestra.....	42
7.3 Determinación del tamaño de la muestra.....	43
7.3.1 Forma de asignación de los casos a los grupos de estudio:.....	43
7.3.2 Características del grupo control y del (los) grupo(s) experimental(es).....	43
7.4 CARACTERISTICAS DE GRUPO CONTROL Y GRUPO EXPERIMENTAL.....	44
7.4.1 Grupo control.....	44
7.4.2 Grupo experimentales.....	44
7.5 Criterios de selección.....	44
7.5.1 Criterios de Inclusión.....	44
7.5.2 Criterios de exclusión.	44
7.5.3 Criterios de eliminación.....	44
7.6 PROCEDIMIENTOS.....	45
7.6.1. Captación de pacientes.....	45
7.6.2. Examen Periodontal.....	45
7.6.3. Toma de muestras sanguíneas.....	46
7.6.4. Cuantificación de IL-6 humano por inmunoensayo ELISA.....	46
7.6.5 Elaboración de gel de clorhidrato de minociclina.....	47
9. RESULTADOS	49
8. DISCUSIÓN.....	54
9 CONCLUSIONES.....	57

10 APÉNDICES.....	63
LITERATURA CITADA	58
RESUMEN BIOGRÁFICO	67

NOMENCLATURA

IL-6.- Interleucina 6

TNF- α .- Factor de necrosis tumoral alfa

Aa.- aggregatibacter actinomycetemcomitans

PCR.- Reaccion en cadena de la polimerasa

CPR.- Proteína C reactiva

Pg.- Picogramo

Mg.- Miligramo

ML.- Mililitro

ECV.- Enfermedad cardiovascular

LDL.- Lípidos de baja densidad

LHD.- Lípidos de alta densidad

IP.- Índice periodontal

IG.- Índice Gingival

PB.- Profundidad de Bolsa

RESUMEN

Introducción. La enfermedad periodontal es la segunda enfermedad oral más común después de caries dental y se caracteriza por la destrucción crónica, progresiva de los tejidos de sostén de los dientes hasta la pérdida de la pieza dental. La enfermedad periodontal ha sido atribuida a diferentes factores tales como la edad, dieta, estatus socioeconómico, factores genéticos, presencia de microorganismos periodonto patógenos y que su presencia de forma crónica conduce a un estado inflamatorio crónico del paciente. Este estado de inflamación generalizado está asociado como factor de riesgo para el desarrollo de otras enfermedades crónicas tales como diabetes, arteroesclerosis, hipertensión, etc. El objetivo de este estudio es analizar el efecto antiinflamatorio a nivel sistémico del clorhidrato de minocilina en gel en pacientes con enfermedad periodontal.

Materiales y métodos Se realizó examen periodontal bajo los criterios de Ramfjord a 28 pacientes divididos en 2 grupos control y experimental obteniendo: GC: 14 pacientes sanos con un promedio de edad de 38.9 sin enfermedad periodontal. GE: 14 pacientes con enfermedad periodontal crónica con un promedio de edad de 44.9. GE uso durante 15 días de clorhidrato de minocilina en gel en dos aplicaciones diarias, se evaluaron los niveles de interleucina 6 antes y después del tratamiento. Dentro de los resultados, se encontró que los pacientes del grupo crupo control tuvieron un lectura de 0.048 pg/ul y los pacientes expreimentales tuvieron un promedio de por lo que podemos concluir que.....

ABSTRACT

Periodontal disease is the second most common oral disease after dental caries and is characterized by chronic, progressive destruction of the supporting tissues of the teeth to the loss of the tooth. Periodontal disease has been attributed to various factors such as age, diet, socioeconomic status, genetic factors, periodontopathogens presence of microorganisms and their presence chronically leads to a chronic inflammatory condition of the patient. This state of generalized inflammation is associated as a risk factor for the development of other chronic diseases such as diabetes, atherosclerosis, hypertension. The objective of this study was to assess the antiinflammatory effect systemically minocycline hydrochloride gel in patients with periodontal disease. Materials and methods periodontal examination was conducted under the criteria of Ramfjord 28 patients divided into 2 groups control and experimental obtaining: GC: 14 healthy patients without periodontal disease. GE: 14 patients with chronic periodontal disease. GE use for 15 days minocycline hydrochloride gel twice daily at levels of interleukin 6 were evaluated before and after treatment

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, las enfermedades de la cavidad oral más comunes son la caries y la enfermedad periodontal (De la Fuente, 2010). Esta última afecta los tejidos de soporte del diente a una gran parte de la población mundial, observándose con más frecuencia en los países en vías de desarrollo. La enfermedad periodontal constituye el segundo padecimiento oral más importante a nivel mundial, incluido México. La periodontitis se define como una enfermedad inflamatoria de los tejidos de soporte de los dientes causada por microorganismos o grupos de microorganismo específicos que producen la destrucción progresiva del ligamento periodontal y el hueso alveolar con formación de bolsa, recesión o ambas. Previamente se ha reportado que la enfermedad periodontal constituye un factor de riesgo para desarrollar otros padecimientos como diabetes, arterosclerosis y parto prematuro.

Numerosas publicaciones (Chrysanthakopoulos, 2013; Kotsovilis, 2012; Gurav 2012; hacen referencia de su probable influencia al desarrollo de enfermedades crónicas como las enfermedades cardiovasculares ya que comparten factores de riesgo asociados.

En diversos estudios se ha demostrado la relación de la enfermedad periodontal con enfermedades coronarias como la cardiopatía isquémica, infarto agudo al miocardio e isquemias cerebrales, esto debido a que la enfermedad periodontal se considera un reservorio de las bacterias *P.gingivalis* y *A. Actynomicetemcomitans* las además de citocinas pro inflamatorias que pueden entrar fácilmente al torrente sanguíneo.

La inflamación crónica persistente causada por la enfermedad periodontal se puede demostrar a través de la medición de niveles de interleucina 6, debido a esto es

importante ampliar los estudios en relación a esta asociación de factores para entender el fenómeno y de esta forma mejorar la calidad de vida del paciente. Dando la importancia debida a la contribución de un Odontólogo en el manejo de la enfermedad periodontal en pacientes con antecedentes de alteraciones cardiacas. De esta manera podría también existir una disminución en las estadísticas mundiales de decesos por enfermedades cardiacas las cuales los primeros lugares en los países en desarrollo (De Freitas, 2012).

Sin embargo en el caso de la enfermedad periodontal, no existe en nuestro país México opciones tópicas para los tratamientos eficaces de la inflamación causada por los microorganismos periodonto patógenos.

HIPOTESIS

2. HIPÓTESIS

La administración periódica de clorhidrato de minociclina-gel disminuirá la inflamación sistémica que presentan pacientes con enfermedad periodontal

- H1. Existe un efecto antiinflamatorio del clorhidrato de minociclina-gel
- H0. No existe un efecto antiinflamatorio del clorhidrato de minociclina-gel

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 General.

Evaluar la eficacia del clorhidrato de minocilina-gel en la reducción de inflamación crónica generalizada en pacientes con enfermedad periodontal

3.2 Objetivos específicos:

3.2.1 Determinar el nivel de inflamación generalizada de los pacientes diagnosticados clínicamente con enfermedad periodontal al medir los niveles de IL6 por ELISA

3.2.2 Tratar a los pacientes periodontales con 1 mg/ml de clorhidrato minociclina-gel durante 15 días.

3.2.3.- Volver a medir los valores de IL6 por ELISA post-tratamiento con clorhidrato de minocilina.

ANTECEDENTES

4. ANTECEDENTES

4.1 Enfermedad Periodontal

La enfermedad periodontal es una enfermedad inflamatoria de los tejidos de soporte de los dientes causada por microorganismos o grupos de microorganismos específicos que producen la destrucción progresiva del ligamento periodontal y el hueso alveolar con formación de bolsa gingival, recesión gingival o ambas (Carranza, 2009).

Es común observar una infección producto de un desequilibrio entre los microorganismos periodonto patogénicos y los locales, además de los de defensa sistémica del huésped (Guentsch, 2012). Es una de las dos enfermedades orales más importantes que contribuyen a la carga mundial de enfermedades crónicas (Petersen, 2012).

Los patógenos periodontales predominantes detectados en sangre antes y después de un raspado radicular son los *P. gingivalis* y *A. actynomicetemcomitans* (Castillo, 2011). La lesión periodontal progresa a un ritmo relativamente uniforme y continuo (Löe,1978).

Una dieta poco saludable así como una mala alimentación, la inactividad física, el consumo de tabaco o alcohol en exceso, la obesidad, el estrés psicosocial y la higiene oral deficiente son los principales factores de riesgo que predisponen a que la enfermedad periodontal se asocie también con enfermedades crónicas como las enfermedades respiratorias, cerebrovasculares y cardíacas (Chrysanthakopoulos, 2013; Petersen, 2012).

Debido a la liberación constante de bacterias patógenas y de citoquinas proinflamatorias en el torrente sanguíneo, aunado a los factores de los riesgo mencionados anteriormente, relacionados con la enfermedad periodontal, existe un mayor riesgo predisponente de enfermedades cardiovasculares como el infarto del miocardio y accidente cerebrovascular (Uitto, 2012).

Como resultado de la interacción entre las bacterias presentes en la enfermedad periodontal y las células de la inmunidad innata se desencadena la liberación de mecanismos inflamatorios como la liberación de citocinas pro inflamatorias, fagocitos y linfocitos (Di Benedetto, 2013)

Clasificación de Enfermedades Periodontales

1. Periodontitis Crónica

La periodontitis crónica se inicia como gingivitis durante la pubertad o poco después de ella, pero los signos como pérdida ósea y de inserción no se observan hasta más tarde. Aunque la periodontitis crónica se inicia y es mantenida por la presencia de placa microbiana, los mecanismos de defensa del huésped tiene un papel esencial en su patogenia y en la susceptibilidad intrínseca del paciente para esta enfermedad. La periodontitis crónica suele ser una forma de periodontitis de progresión lenta, que en cualquiera de sus estadios puede experimentar una exacerbación aguda, con la pérdida consiguiente de inserción. En estudios de prevalencia se comprobó que la periodontitis crónica es la forma más común de periodontitis (Arritage, y cols. 2004)

Características clínicas

Las características clínicas de la periodontitis crónica son: inflamación gingival (alteración de color y de textura), sangrado durante el sondeo en el área de la bolsa gingival, resistencia reducida de los tejidos periodontales al sondeo (formación de bolsa periodontal), pérdida de inserción y pérdida de hueso alveolar. Entre las características variables se incluyen:

hipertrofia o retracción de la encía, exposición de la furcación radicular, aumento de la movilidad dentaria, desplazamiento y finalmente exfoliación de los dientes 5.

Distribución de la enfermedad

- A. Localizada: Periodontitis crónica localizada: menos del 30% de los sitios evaluados presenta pérdida de inserción y hueso.
- B. Generalizada: Periodontitis crónica generalizada: mas de 30% de los sitios presenta pérdida de inserción y hueso

Periodontitis agresiva

- A. Localizada
- B. Generalizada

Periodontitis con manifestaciones de enfermedades sistémicas

- A. Asociada con desordenes hematológicos
 - 1. Neutropenia adquirida
 - 2. Leucemias
 - 3. Otras

- B. Asociada con desórdenes genéticos
 - 1. Neutropenia cíclica y familiar
 - 2. Síndrome de Down
 - 3. Síndrome de deficiencia de adherencia de leucocitos
 - 4. Síndrome de Papillon-Lefevre
 - 5. Síndrome de Chediak-Higashi
 - 6. Síndrome de histiocitosis
 - 7. Enfermedad de almacenamiento de glucógeno

8. Agranulocitosis genética infantil
9. Síndrome de Cohen
10. Síndrome de Ehlers-Danlos (tipo IV y VII)
11. Hipofosfatasa
12. Otras

C. No especificadas (NES)

4. Enfermedades periodontales necrotizantes

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

5. Periodontitis asociadas con lesiones endodónticas

- A. Lesión combinada endo-periodontal

6. Deformidades y condiciones del desarrollo y adquiridas

A. Factores localizados al diente que modifican o predisponen la acumulación de placa que inducen enfermedad gingival y periodontitis

1. Factores de la anatomía dentaria
2. Restauraciones y aparatos dentales
3. Fracturas radiculares
4. Resorción radicular cervical y fisuras cementarias

B. Deformidades mucogingivales y condiciones alrededor del diente

1. Recesión gingival y de tejidos blandos
 - a. superficies vestibulares y linguales

- b. interproximal o papilar
- 2. Falta de encía queratinizada
- 3. Vestíbulo poco profundo
- 4. Posición aberrante de frenillo / muscular
- 5. Excesos gingivales
 - a. bolsa gingival (pseudobolsa)
 - b. margen gingival inconsistente
 - c. despliegue gingival excesivo
 - d. agrandamientos gingivales
- 6. Coloración anormal
 - 1. Deficiencia horizontal / vertical del proceso
 - 2. Falta de tejido gingival queratinizado
 - 3. Agrandamiento de tejidos blandos/gingivales
 - 4. Posición aberrante de frenillo /muscular
 - 5. Vestíbulo poco profundo
- D. Trauma oclusal
 - 1. Trauma oclusal primario
 - 2. Trauma oclusal secundario 4.

Microbiología de la enfermedad periodontal

Las enfermedades periodontales son infecciones multifactoriales provocadas por un complejo de especies bacterianas que interactúan con los tejidos y las células del huésped causando la liberación de un amplia variedad de citocinas, quimiocinas y mediadores inflamatorios; la acción de algunos de estos elementos conduce a la destrucción de las estructuras periodontales: tejidos de soporte dentario, hueso alveolar y ligamento periodontal.

La ecología microbiana se refiere a las relaciones entre los microorganismos y su medio ambiente. Para una mejor comprensión de la microbiología en general, nos define conceptos como el ecosistema, el cual es un conjunto de organismos en un ambiente específico y sus alrededores no microbianos con los cuales están relacionados; la comunidad es el grupo de organismos habitando en un sitio específico y el término nicho se refiere a la función que tienen dentro de la comunidad. En todo ecosistema, existen especies que colonizan primero que otras, pero normalmente son reemplazadas por otras especies después de que alteraron su hábitat. Un ejemplo de esto es el desarrollo de la gingivitis. Se sabe que la colonización inicial es por cocos y bacilos gram positivos, después se instalan los cocos y bacilos gram negativos, se continúa con filamentos y especies de *fusobacterium* y finalmente colonizan las espiroquetas.

Varios grupos de investigadores han examinado cuidadosamente la ecología microbiana en zonas de salud periodontal y en zonas con gingivitis y periodontitis. Ahora se conoce que una cierta cantidad de especies bacterianas gram positivas es necesaria para el mantenimiento de la salud bucodental, y que un gran número de especies bacterianas gram negativas anaerobias emerge en la gingivitis y la periodontitis (Stanley y cols. 2006)

Las bacterias colonizan dependiendo de diferentes factores como son:

- o Localización y tiempo correcto.
- o Capacidad de abastecerse.
- o Habilidad para posesionarse de nutrientes.
- o Adecuado pH.
- o Temperatura.
- o Adhesión a superficies.

Esta capacidad de un microbio para ser «agresivo» o para invadir, crecer y multiplicarse dentro de un huésped vulnerable fue también señalada como un importante atributo de la virulencia (Stanley y cols. 2006)

Las superficies de la cavidad bucal puede ser colonizada por 700 bacterias y la saliva crea una biopelícula para su adhesión, que a su vez sirve como vehículo para el transporte de bacterias de un lugar a otro, así como provee nutrientes para que estas sobrevivan.

Datos importantes destacan que la placa subgingival en pacientes sanos es diferente y con mayor cantidad de bacterias patógenas que la de los que padecen enfermedad periodontal. Con respecto a la microbiota de los pacientes que alguna vez padecieron enfermedad periodontal, es diferente a la de los que nunca la padecieron (incluso en sitios sanos) lo cual indica que los que alguna vez enfermaron, son más propensos a padecer de nuevo la enfermedad.

Los factores más importante que afectan la microbiota subgingival son el estatus inflamatorio y la profundidad del surco. Otros factores individuales que afectan la composición de la microbiota son: genética, hábitos como el tabaquismo, obesidad o lugares geográficos.

En 1986, Slots realizó una investigación para destacar la importancia del *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*), *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) y *Bacteroides intermedius* en la periodontitis crónica. Demostró en su estudio, la presencia de las tres especies relacionándose con la periodontitis activa y se señalaron como responsables de gran parte de la destrucción del periodonto

Complejos de microorganismos periodontales:

Se han clasificado las bacterias por complejos, dándoles a cada uno de ellos un color específico y característico. Definidos por medio del uso de metodología de hibridación de DNA.

- Complejo amarillo: *Streptococcus sp.*, *S. gordonii.*, *S. intermedius.*, *S.mitis.*, *S. oralis.*, *S. sanguis.*
- Complejo púrpura: *V. parvula*, *Actinomices odontolyticus.*
- Complejo verde: *Eikenella corrodens.*, *A.a.*, *Capnocytophaga.*
- Complejo naranja: *Fusubacterium*, *Prevotella* y *Campylobacter.*
- Complejo rojo: *P. gingivalis*, *T. forsythia* y *T. denticola* 9.

A diferencia de la placa subgingival en la que sólo se coloniza un tipo de tejido (el diente), en la placa subgingival existen dos lugares que las bacterias pueden colonizar, el diente y el tejido gingival.

Las primeras bacterias en colonizar, en un tiempo de 0 a 2 h son *Actinomyces* que se mantienen en crecimiento constante hasta un periodo de 6 horas. Las especies *S. mitis* y *S. oralis* aparecen posterior a las 6 horas y las especies del complejo rojo y naranja se encuentran pero en cantidades leves.

Las bacterias del complejo rojo *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola*. que se encuentran en enfermedad periodontal, están relacionadas directamente, según estudios, con la profundidad de la bolsa y el índice de sangrado. Al aumentar la profundidad de la bolsa, existe una mayor superficie epitelial en la cual las superficies del complejo rojo se pueden adherir (Chirstersson y cols. 1991) (Theilande y cols.1986).

Al existir inflamación y sangrado, las bacterias del complejo rojo y naranja se ven beneficiadas por el aumento del líquido crevicular y los aportes nutricionales como productos de degradación (proteínas y péptidos) que este puede dar a los complejos bacterianos para favorecer su crecimiento y reproducción.

Se ha observado también que existe una fuerte asociación entre la *P. gingivalis* y *Tannerella forsythia*, se ha visto que casi en la mayoría de los casos cuando está uno presente, el otro también se encuentra. Esto nos sugiere que existe una fuerte simbiosis entre dichas especies en las que posiblemente se vean favorecidas aumentando su potencial.

Se ha observado también la simbiosis entre la *P. gingivalis* y *Treponema denticola* en bolsas mayores de 4 a 6mm. *Treponema denticola* se encontraba en las capas de la placa y *P. gingivalis* se encontraba en contacto con la capa celular que se encontraba debajo de la placa (Socransky, 1998)

Los complejos amarillo y verde, no presentaban tanta relación con los naranja y rojo, el púrpura no tuvo asociación alguna (se relacionan solo entre sí), con los verde, amarillo y naranja. Esto puede ser por una inhibición entre los distintos complejos.

En cuanto a estudios más antiguos, se demostró que los microorganismos cocos Gram positivos eran los que se encontraban presentes en los lugares asociados con salud periodontal. Conforme esta avanza, se aprecia un cambio en la microflora tornándose esta en bacterias gram negativas y bacilos anaerobios acompañados de microorganismos facultativos gram positivos. La cantidad de espiroquetas también aumentó conforme se fue cambiando el estado de la salud periodontal a un proceso patológico (Newman y cols. 1976) (Van Winkelhoff y cols. 1987)

Las bacterias más periodontopatogenas en presencia de periodontitis son:

Bacterias específicas:

1. *A. actinomycetemcomitans*
2. *P. gingivales*
3. *Bayorides forsitus*
4. *Campilobacter rectus*
5. *Prevotella intermedia*
6. *Fusobacterium nucleatum*
7. *Treponella denticola*
8. *Capnocytophaga sp. 9.*

El Congreso Mundial de Periodontología (Congreso informado en 1996)

Designó a *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *B. forsitus*, *C. rectus* y *P. intermedia* como los principales patógenos periodontales (Van Winkelhoff y cols. 1987)

4.2 Mecanismos Inflamatorios

Los monocitos, linfocitos o células endoteliales citocinas, liberan: interleucina 1(IL-1), interleucina 6 (IL-6), y factor de necrosis tumoral (TNF), las cuales tienen un papel importante en la regulación de la inflamación, pero al mismo tiempo pueden aumentar el riesgo de las enfermedades cardiovasculares (Schenkein, 2013)

Además consiguen activar tres elementos de la inflamación: 1) Aumento de las moléculas de adhesión celular (ICAM -1 y VCAM-1) y selectinas e y p, que facilitan el reclutamiento de leucocitos y plaquetas que conllevan a la disfunción endotelial y migración de células del músculo liso de la capa media. 2) Liberación de leucocitos y plaquetas por la médula ósea estimulada por la IL-6 especialmente. 3) Incremento en la síntesis y liberación de proteínas plasmáticas en el hígado como la proteína C reactiva (CRP), el amiloide A y algunos factores de la hemostasia como el factor VIII / von Willebrand (Calle, 2012)

La activación de estos tres elementos lleva a la formación del ateroma o directamente a la trombosis. El incremento de CRP puede estar relacionando con el aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular por su adhesión de Lipoproteína de baja densidad LDL en las placas ateromatosas.

4.3 Interleucina-6

La IL-6 (Interleucina-6) es una glucoproteína segregada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Localizado en el cromosoma 7, su liberación está inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta a TNF α . Es una citocina con actividad antiinflamatoria y proinflamatoria.

Es un pirógeno endógeno que estimula en la hipófisis la producción de ACTH. Interviene en la producción de inmunoglobulinas, en la diferenciación de linfocitos B, activa a los linfocitos T citotóxicos, células plasmáticas, modula la hematopoyesis y es la responsable, junto con la IL-1, de la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado, en especial fibrinógeno.1 La interleucina 6 junto con la IL1 actúan con proteínas de la fase aguda, por esta razón aumenta el sedimento de eritrocitos

4.4 Proteína C-reactiva (CPR)

La Proteína C-Reactiva (CPR) es una proteína plasmática circulante, es difícil su detección en sangre si no existe un proceso inflamatorio los valores más normales reportados son por debajo de 1 mg por litro en sangre y en condiciones de inflamaciones se convierte en marcador presente en forma natural en el plasma; el aumento de su nivel que se requieren para causar un evento cardiaco es de 3.0 mg /litro (Ridker, 2007), a causa de procesos inflamatorios, asociados con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares tales como infarto agudo al miocardio. Esta proteína se produce por varios estímulos inflamatorios como un trauma, infección, o hipoxia en fase aguda. Una infección persistente localizada puede influenciar en los niveles sistémicos de mediadores inflamatorios (Glurich, 2002; Pepys, 2003). En la actualidad, la CPR se considera como un biomarcador de la inflamación sistémica (Harvey, 2013).

Generalmente la CPR se detecta en plasma no en la sangre, por medio del uso de un examen altamente sensible, llamado CPR de alta sensibilidad, para determinar el riesgo de cardiopatía. De acuerdo con la American Heart Association (AHA):

- Presenta un bajo riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular si su nivel de CPR de alta sensibilidad está por debajo de 1.0 mg/L.
- Presenta un riesgo promedio de sufrir enfermedad cardiovascular si sus niveles están entre 1.0 y 3.0 mg/L.
- Presenta alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular si su nivel de CPR de alta sensibilidad está por encima de 3.0 mg/L (Ridker, 2007).

4.5 Ateroesclerosis

La causa principal de la enfermedad coronaria es la aterosclerosis. Marchand (1904) introdujo este término definiéndolo como degeneración arterial por grasa. Según la Asociación Americana del Corazón (AHA), aterogénesis es definida como una enfermedad que afecta las arterias, se caracteriza por acumulo de grasa en el revestimiento interno de las arterias causando que se estrechen y sean menos flexibles. Esto reduce la cantidad de sangre y oxígeno que se entrega a los órganos vitales (Guentsch, 2012).

4.6 Enfermedad periodontal y riesgo de aterosclerosis

La relación sistémica que existe entre la enfermedad periodontal y la aterosclerosis está ligada a los efectos sistémicos de los Lipopolisacaridos (LPS bacterianos liberados en el sitio de inflamación periodontal que viajan a sitios remotos por vía circulatoria y se depositan en el subendotelio al anclarse a las moléculas de sulfato de heparán de la capa íntima y media de los vasos que sirven de señal para la sobre-expresión de moléculas de adherencia por parte de la célula endotelial, que permiten la fijación y posterior entrada de monocitos al sub-endotelio (Calle, 2012).

Esta interacción estimula la unión de los LPS a receptores específicos situados en la superficie de los monocitos y macrófagos que conduce a la liberación de citocinas como el TNF- e IL-1 contribuyendo a amplificar esta respuesta inicial y así mismo estas citocinas son activadores de la proteína C (Premoli, 2008).

La enfermedad periodontal es una enfermedad de naturaleza crónica; en la cual se ven activadas proteínas de fase aguda como: Proteína C reactiva, activador del plasminógeno 1 y fibrinógeno. Por lo tanto, la enfermedad periodontal podría desarrollar una inflamación sistémica y ser un factor de riesgo coadyuvante en la enfermedad cardiovascular (ECV) (Calle, 2012).

Los lipopolisacáridos que pasan a la sangre junto mediadores inflamatorio como factor de necrosis tumoral interleucina 1 –B pueden inducir secreción de proteínas de fase aguda como proteína C en el hígado (Schenkein, 2013).

Estas proteína pueden formar depósitos en los vasos sanguíneos dañados, con la consecuente activación de fagocitos y liberación de oxido nitroso contribuyendo a la formación de placas ateromatosas (Charakida, 2013), Estos cambios ateromatosos pueden resultar en una oclusión parcial o total de una arteria que puede causar un infarto al miocardio (Pineo, 1996).

4.7 Etiopatogénesis de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular

Para la comprensión de la etiopatogenia es necesario conocer la anatomía de los vasos sanguíneos. La musculatura de sus paredes les permite contraerse y dilatarse para controlar la cantidad de sangre que llega a los órganos. Presentan tres capas: íntima, media y externa o adventicia. La capa íntima está constituida por el endotelio, la lámina basal y la capa sub-endotelial que está presente tanto en arterias como en venas. La capa media está compuesta por fibras musculares lisas, fibras elásticas y de colágeno, según el tipo de arteria. La capa externa está formada por tejido conectivo laxo con fibroblastos y colágeno (Libby, 2006).

Meruman (2009) sugirió que una de las fuentes de inflamación más comunes en el cuerpo es la enfermedad periodontal. La inflamación ha sido mostrada como factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular, encontrándose en la patogénesis de la aterosclerosis y en las complicaciones de ésta. Estudios realizados sobre los niveles de colesterol en animales y en células cultivadas han mostrado el papel de la inflamación en la aterosclerosis. Las lipoproteína de baja densidad lipoproteína de baja densidad LDL, también conocidas como colesterol malo, están compuestas de moléculas grasas y proteínas, encontrándose aumentadas en la aterogénesis.

En condiciones normales las células endoteliales son resistentes a la adhesión de leucocitos circulantes, pero varios factores de riesgo como fumar, hipertensión, obesidad, entre otros, pueden dañar la homeóstasis, generando cambios inflamatorios celulares y vasculares que inician la aterogénesis. Estos factores promueven la expresión de moléculas de adhesión por las células endoteliales generando disfunción endotelial. El exceso de lípidos de baja densidad (LDL) genera cambios químicos que estimulan la liberación de moléculas de adhesión por las células endoteliales (Calle, 2012).

Estos cambios atraen monocitos circulantes y células T. Posteriormente ocurre la formación de estrías lipídicas, placa aterosclerótica temprana; Durante esta etapa se presentan los siguientes fenómenos: penetración de monocitos por diapédesis en la capa íntima, maduración del monocito en macrófagos, fagocitosis del colesterol y acúmulo en su citoplasma, hasta transformarse en células espumosas. Luego se da una progresión del ateroma a una placa compleja y las células del músculo liso de la capa media migran a la capa íntima, produciendo un tejido fibroso (Calle, 2012).

En el estado más avanzado las células espumosas secretan sustancias inflamatorias que rompen esta placa digiriendo moléculas de matriz y dañando las células de músculo liso; además se puede romper por trauma o extremo adelgazamiento de la

capa íntima, llevando a la formación de un trombo en el sitio lo cual tiene un efecto pro inflamatorio e incrementan la producción de macrófagos. El fibrinógeno es una proteína de fase aguda que es sintetizada en el hígado como respuesta a la IL-6 y se encuentra aumentada en infecciones e inflamaciones crónicas, considerándose un importante factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares (Meruman, 2009).

4.7 Enfermedad cardiovascular

Según la Organización Mundial de la Salud OMS(2011) las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte mundial. Cada año mueren más personas por ECV que por cualquier otra tipo de enfermedad. En el 2008 murieron por esta causa 17,3 millones de personas, lo que representa un 30% de todas las muertes a nivel mundial, 7,3 millones de esas muertes se debieron a cardiopatías coronarias y 6,2 millones a los Accidentes cardiovasculares ECV (OMS,2011). Las enfermedades cardiovasculares son consideradas la causa más frecuente de muerte en los países desarrollados y en desarrollo, destacando la cardiopatía isquémica (Omaira, 2004).

La cardiopatía isquémica se denomina como un conjunto de trastornos íntimamente relacionados, en donde hay un desequilibrio entre el suministro de oxígeno y sustratos con la demanda cardíaca. La isquemia se debe a una obstrucción del riego arterial al músculo cardíaco y causando además de hipoxemia, un déficit de sustratos necesarios para la producción de adenosin trifosfato ATP y un acúmulo anormal de productos de desecho del metabolismo celular. Esto se debe principalmente a una lesión de los vasos sanguíneos del corazón denominada placa de ateromatosa. Una de las complicaciones en que deriva la cardiopatía isquémica es el Infarto Agudo al Miocardio (Zisman, 2008).

El infarto al miocardio (IM) es una patología definida como la muerte celular del miocardio debido a la isquemia prolongada. Después de la aparición de la isquemia de miocardio, la muerte celular histológica no es inmediata, sino que toma un

período finito de tiempo para desarrollar-tan poco como 20 minutos, o menos en algunos modelos animales. Se tarda varias horas antes de la necrosis miocárdica se puede identificar mediante el examen post mortem macroscópica o microscópica. La necrosis completa de las células del miocardio en riesgo requiere al menos 2-4 h, o más tiempo, dependiendo de la presencia de circulación colateral a la zona isquémica, oclusión arterial coronaria persistente o intermitente, la sensibilidad de los miocitos a la isquemia, pre-acondicionado, y demanda individual de oxígeno y nutrientes . Todo el proceso que conduce a una cicatriz de infarto generalmente toma por lo menos 5-6 semanas. La perfusión puede alterar el aspecto macroscópico y microscópico (Thygesen y cols, 2012).

4.9 Índice de la enfermedad periodontal de Ramfjord (iep):

Desarrollado por Ramfjord (1959) y se conoce como PDI (Periodontal Disease Index), expresándose en la combinación de un puntaje asignado para la Gingivitis, basado en el color, la forma, densidad y tendencia a la hemorragia de los tejidos gingivales con la medición de la profundidad de la bolsa en relación con el límite amelo cementario (LAC), es decir, consta de dos Componentes: uno para gingivitis y otro para periodontitis.

4.9 Minociclina

La minocilina es un antibiótico derivado de las tetraciclinas monohidrocloruro [4S-(4a-alpha, 5a-alpha, 12a-alpha)]-4, 7 bis (dimetilamino)-1,4,4a,5,5a, 6,11,12a-tetrahydroxi-1,11-dioxo-2-naftacencarboxamida. a Minociclina se encuentra indicada específicamente en contra de una amplia gama de microorganismos Gram positivos y Gram negativos: *Propionibacterium acnes* (acné). *Chlamydia trachomatis* (uretritis no gonocócica). *Ureaplasma urealyticum* (uretritis, endocervicitis e infecciones rectales). Agentes del linfogranuloma venéreo y granuloma vaginal. *Vibrio comma* y *Vibrio fetus*, también está indicado en infecciones causadas por cepas sensibles de los siguientes organismos:

Escherichia coli, Enterobacter aerogenes, Shigella sp., Acinetobacter species, Klebsiella species; Neisseria gonorrhoeae, Streptococcus pyogenes.

Farmacocinética:

- *Absorción: El clorhidrato de minociclina es rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal. La absorción no se ve afectada por la presencia de alimentos o leche.*
- *Distribución: Entre el 55% y 76% de una dosificación administrada es ligada a proteínas.*

En estudios previos, con otras formas de Minociclina, éstas mostraron una vida media sérica entre 11 y 16 horas en 7 pacientes con disfunción hepática, y entre 18 y 69 horas en 5 pacientes con disfunción renal.

- *Eliminación: La Minociclina recuperada de heces y orina en voluntarios sanos, correspondió a la mitad o tercera parte de la cantidad recuperada de otras tetraciclinas.*

Farmacodinamia:

- *Mecanismo de acción: La minociclina cuenta con un espectro de actividad y modo de acción similares a la tetraciclina, pero es más activa en contra de muchas especies incluyendo Staphylococcus aureus, estreptococos, Neisseria meningitidis, diferentes enterobacterias, Acinetobacter, Bacteroides, Haemophilus, Nocardia, y algunas miobacterias, incluyendo M. leprae.*

MARCO TEORICO

5. MARCO TEORICO

De Freitas y cols (2012) Investigaron el efecto del tratamiento periodontal en los niveles de marcadores inflamatorios de 62 pacientes de ambos sexos que necesitaban tratamiento dental. Las descripciones clínicas usadas fueron índice de placa, índice de sangrado, recesión gingival, profundidad de bolsa y nivel de inserción. Los resultados: El grupo con periodontitis fue tratado y los resultados mostraron que había una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de PCR antes y después del tratamiento periodontal ($P < 0,05$).

De Freitas. (2012) En un meta análisis sobre la influencia de la terapia periodontal en la reducción de proteína C. encontró que la terapia periodontal no quirúrgica tiene efectos considerables en la reducción de los niveles séricos de proteína C.

Estudios han demostrado una correlación entre la periodontitis y los niveles séricos de proteína C reactiva (Premoli 2007; Freitas 2010; Calle 2012) Se ha visto que sus niveles son generalmente más altos en la presencia de la enfermedad periodontal y que, incluso si este marcador inflamatorio sólo presenta una ligera elevación, puede predisponer a los individuos a los eventos coronarios. Se ha demostrado que la proteína C-reativa juega un papel en la patogénesis de la aterosclerosis, y la evidencia reciente ha asociado la enfermedad periodontal con un alto riesgo de formación de la placa aterosclerótica, que es la causa principal de todas las enfermedades cardiovasculares.

La presencia crónica de la enfermedad periodontal puede conducir a cambios en las condiciones sistémicas a través de dos vías etiológicas: (1) la invasión directa del patógeno periodontal en la pared arterial, (2) la liberación de mediadores inflamatorios en respuesta a la inflamación, con efecto aterogénico. La proteína C reactiva tiene un papel en la disfunción endotelial (Ridker y cols, 2007).

Nicolosi y cols. (2003) Demostraron que la enfermedad periodontal tiene una gran influencia en la cardiopatía isquémica y enfermedades cardíacas mayores. Estudiaron 341 pacientes de los cuales comprobaron la relación entre enfermedad periodontal y la presencia de cardiopatía isquémica y tomaron en cuenta los factores de riesgo asociados como tabaquismo, hipercolesterolemia, edad, sexo.

Andriankaja y cols, (2013) Evaluaron si la asociación observada entre la enfermedad periodontal e infarto de miocardio (IM) depende de las mediciones y/o criterios utilizados para definir la enfermedad periodontal. Utilizaron en su estudio mediciones de profundidad de bolsa, nivel de inserción interproximal, altura de cresta alveolar y número de dientes perdidos. Y concluyeron que la asociación observada entre la enfermedad periodontal y la incidencia de Infarto al Miocardio fue consistente a través de diferentes medidas y/o definición de los casos de la enfermedad periodontal utilizados. La magnitud de la asociación varía en función de las medidas o los criterios utilizados para definir la enfermedad periodontal

Paschalina Goutoudi y cols, (2012) estudiaron citocinas inflamatorias del líquido crevicular en pacientes con y sin tratamiento quirúrgico en pacientes con enfermedad periodontal crónica, midieron nivel de inserción, nivel de pérdida ósea y tomaron muestras del líquido crevicular y analizaron interleucina 6 e interleucina 8 y encontraron diferencia significativa en pacientes sanos y se vieron aumentadas después del tratamiento en los pacientes con enfermedad periodontal

Viviane O. y cols, (2011) compararon la expresion de interleucinas Il6, IL8, IL10 e IL17 en liquido peri implantar de pacientes 14 pacientes con peri implantitis y 11 pacientes con salud peri implantar con un total de 40 implantes colocados, encontraron que IL17 era significativamente diferente de los grupos sanos y mencionaron que no existia diferencia significativa en IL6, IL8 e IL10, pero si existían una correlación en IL6 e Il8 en los pacientes con periimplantitis .

Ataie-Kachoie, P, y cols (2013) demostraron por primera vez en su estudio los efectos de la minocilina sobre la interleucina 6 y sus receptores en células cancerosas de ovario un estudio realizado in vitro y en ratones de laboratorio

Kalasi, R.,(2011) Realizaron un meta-análisis de cuatro estudios en donde probaron la eficacia de los antibióticos de liberación controlada como clorhidrato de minocilina (**ARESTIN**), Hycylate de Doxicilina (**ATRIDOX**) clorhidrato de tetracilcina (**PERIODONTAL PLUS AB**) y Gluconato de clorhexidina (**Perio Chip**)en pacientes con enfermedad periodontal crónica en el cual median el efecto de la terapia periodontal con y sin raspado y alisado en el cual le administraron medicamentos de liberación controlada a el grupo experimental y realizaron terapia periodontal (raspado y alizado). Ambos grupos tuvieron una reducción importante en el nivel de inserción , profundidad de bolsa y presencia de placa, son embargo los medicamentos de liberación controlada no dieron resultados significativos.

JUSTIFICACION

6. JUSTIFICACION

En la actualidad la inflamación crónica es desencadenante de eventos cardiacos mayores, como el infarto al miocardio, enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, algunos tipos de canceres como el de ovario debido a una sobre expresión de quimiocinas y citosinas pro inflamatorias las cuales pueden estar activadas por un foco bacteriano presente en el cuerpo, estrés oxidativo, enfermedades metabólicas, enfermedades de la cavidad oral, en este caso se tomó en cuenta la enfermedad periodontal al ser catalogada como inflamatoria crónica, y como reservorio bacteriano que se encuentra en contacto directo al torrente sanguíneo; con este estudio se busca contribuir a la ciencia con la búsqueda de nuevos métodos para contrarrestar la inflamación crónica sistémica y así disminuir los riesgos que esta conlleva, esta inflamación está demostrada científicamente en estudios in vitro además experimentos en animales y su relación directa con la producción de citocinas y quimicinas pro inflamatorias como IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TnF a, si bien ha sido demostrada mas no se han realizado estudios específicos en seres humanos

MATERIALES Y METODOS

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Diseño

Experimental, Prospectivo, Longitudinal, acerca del efecto de la minocilina en la reducción de la inflamación sistémica en pacientes con enfermedad periodontal.

7.2 Universo de estudio.

7.1.1 Población de la cual se obtendrá la muestra..

Pacientes que acudan al postgrado de Odontología Avanzada que padezcan de enfermedad periodontal , a los cuales se les dividirá en grupo experimental y grupo control proporcionándoles una dosis de 2mg diarios de clorhidrato de minocilina- gel por 15 días

7.3 Determinación del Tamaño de la muestra

Por las condiciones de la variable a evaluar del tipo cuantitativa (Expresión de IL-6) donde además, se trata de una población infinita se estima el tamaño de la muestra con la aplicación de la siguiente fórmula general:

$$n = \frac{z^2 \sigma^2}{e^2}$$

Para el presente proyecto se han determinado los siguientes valores con base a los resultados del artículo "*Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-8 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis*" y que serán aplicados para determinar el tamaño de la muestra:

$z = 1.96$ para 95% confiabilidad

$\sigma = 10 \text{ pg}/\mu\text{l}$

$e = 3.6 \text{ pg}/\mu\text{l}$

Para obtener el tamaño de la muestra se sustituyen los valores y se obtiene que:

$$n = \frac{z^2 \sigma^2}{e^2} \quad n = \frac{(1.96)^2 (10)^2}{(3.1)^2} \quad n = 39.96 = 40$$

De aquí se obtiene que el número total de muestras para el estudio será de 40, las cuales serán divididas en 2 grupos: Grupo experimental (Minociclina) y el grupo control (Pacientes sanos)

7.4 Características del grupo control y del (los) grupo(s) experimental(es)

7.4.1 Grupo control:

- Pacientes sin enfermedad periodontal carentes de inflamación generalizada

7.4.2 Grupo Experimental

- Pacientes con enfermedad periodontal bajo tratamiento con clorhidrato de minociclina-gel 10 mg x ml por 15 días

7.5 Criterios de selección:

7.5.1. Criterios de Inclusión.

- Pacientes con enfermedad periodontal demostrada bajo los criterios de Ramfjord y que acudan al postgrado de Odontología Avanzada
- Pacientes con edad y sexo indistinto

7.5.2 Criterios de exclusión.

- Pacientes edentulos totales
- Pacientes que sean recurrentes en eventos cardiacos mayores.

7.5.3 Criterios de eliminación.

- Pacientes que abandonen el tratamiento
- Pacientes que no acudan a su citas de evaluación
- Pacientes que no accedan a proporcionar la muestra
- Pacientes sin enfermedad periodontal con valores altos de IL-6.
- Pacientes edentulos totales
- Pacientes que estén bajo tratamiento antibiótico en los últimos 6 meses
- Pacientes que en la exploración física corporal demuestren algún tipo de infección no oral

7.6 VARIABLES

INDEPENDIENTES		DEPENDIENTES	
VARIABLE	Escala (intervalo, ordinal, nominal)	VARIABLE	Escala (intervalo, ordinal, nominal)
Interleucina 6 Minocilicina 10 mg ml	1.0 mg/l	Estado de inflamacion generalizada	

7.7. Procedimientos

7.7.1 Captacion de pacientes

Se citaron pacientes previamente reclutados en el postgrado de Odontología Avanzada para su evaluación clínica y evaluación médica general mediante una encuesta la cual nos arroje información valiosa como situación económica, grado de estudios, antecedentes médicos patológicos y no patológicos, una evaluación dental para determinar la presencia de focos infecciosos que puedan interferir en los resultados del estudio seguida de una evaluación periodontal para determinar la presencia de enfermedad periodontal

7.7.2 Examen periodontal

Se realizó un examen periodontal para determinar la presencia de enfermedad periodontal basado en los criterios de Ramfjord, el cual se basa en la determinación de índice de placa (IP), profundidad de bolsa (PB), perdida de inserción (PI). Se examinaron la piezas dentales 1.6, 2.4,3.6, 4.1 y 4.4 asignando un valor para (IP) de 0 cuando tenga ausencia de signos de inflamación , 1 cambios gingivales leves y moderados, 2 cambios leves y moderados alrededor de todo el diente, 3 gingivitis severa con enrojecimiento y tendencia a la

hemorragia espontanea. Después de determinar el Componente Gingival se procede a determinar La profundidad de las bolsas desde el LAC en las partes mesiales, vestibulares, distales y linguales de cada uno de los 6 dientes en evaluación. Si el margen gingival está sobre el esmalte, se registra: 1) la distancia desde el margen libre gingival hasta el límite amelocementario. 2) la distancia desde el margen libre gingival hasta el fondo de la bolsa. La medición 1 se resta de la 2 y se obtiene así la medida de la distancia desde el LAC hasta el fondo de la bolsa. Si el margen gingival está sobre el cemento, el valor desde el LAC hasta el fondo de la bolsa se mide directamente.

Para determinar el puntaje de la Enfermedad Periodontal para cada diente se emplea el siguiente sistema: 1) Sí el surco gingival no se extiende hacia el ápice más allá del LAC, se considera que el puntaje 0-3 registrado para el estado de salud gingival es el IEP del diente. 2) Sí la profundidad de la bolsa se extiende hacia el ápice más allá del LAC, pero no más de 3 mm en ninguna de las 4 zonas del diente, se asigna a ese diente un puntaje de 4. 3) Sí la bolsa se extiende más de 3 mm y hasta 6 mm hacia el ápice desde el LAC, el diente recibe un puntaje de 5. 4) Sí la distancia entre el LAC y el fondo de la bolsa es mayor de 6 mm a lo largo de la raíz, el diente tiene un puntaje de 6.

7.7.3 Toma de muestras sanguíneas

Se tomaran 5 ml de sangre venosa con método de extracción vacutainer previamente explicada y firmada la carta de consentimiento informado, Se dejara reposando la sangre esperando a que se forme el coagulo para después Centrifugar los tubos a 5000 rpm por 3 min para separación de suero y su posterior extracción del suero con pipeta eppendorf de 1 ml y almacenado en tubos eppendorf previamente esterilizados y almacenados a -20 °C para su posterior análisis.

7.7.4 Cuantificación de los niveles de IL-6 de humano por ELISA

Las muestras sanguíneas (1 ml aproximadamente) se centrifugarán a 10,000 r.p.m. durante 5 minutos. Se transferirá el suero en un tubo Eppendorf de 1.5 mL estéril y se desechará el paquete celular. A partir del suero se determinarán los niveles de IL6 mediante el ensayo inmunoabsorbente enzimático (ELISA), siguiendo las instrucciones del proveedor (Thermo Scientific, IL, USA). Brevemente; 100 µl del anticuerpo de detección será añadido a todos los pozos de una placa de 96 pozos (excepto al blanco), se mezclará y se incubará por 16 horas a temperatura ambiente. La placa se lavará 3 veces con PBS 1x y se añadirá el estándar y las muestras de suero por duplicado. Después del tiempo de incubación, se lavará nuevamente con PBS y se añadirán 100 µl del conjugado y se incubará 1 hora a temperatura ambiente. La placa se lavará 3 veces con PBS y se añadirán 100 µl del sustrato y se incubarán por 15 minutos a temperatura ambiente y protegiéndose de la luz. La reacción se detendrá al añadir 50 µl de la solución de Stop y el color será evaluado mediante un lector de microplacas de ELISA (Biotek Winooski, VT). La cantidad total de IL6 será determinada como pg/ µl. Los resultados serán calculados utilizando una curva estándar creada en cada ensayo. Los ensayos de ELISA serán llevados a cabo de una forma ciega.

7.8.5 Elaboración de gel de clorhidrato de minociclina

Debido a que en el mercado no existe una presentación en el mercado mexicano de clorhidrato de minociclina en gel, se desarrolló en el laboratorio una presentación en gel de la minociclina en base a comprimidos (MINOCIN P). Se corroboró la efectividad del gel mediante evaluación de su actividad antimicrobiana contra patógenos orales

El gel fue almacenado a temperatura ambiente para su posterior aplicación en pacientes

8. Presentación de resultados

La muestra que ha sido conformada por todas aquéllas muestras que cumplieron con los requisitos para ser incluidos en el estudio.

Los datos serán capturados en una base de datos en el programa IBM Statistics 22 con el que se realizarán tablas de frecuencia de dos variables dentro de las cuales será considerada la variables principales (Expresión de Il-6) confrontada con el resto de las variables establecidas en el instrumento de observación (Grupo experimental con Minociclina) y el grupo control con Pacientes sanos. Para algunos procedimientos estadísticos de clasificación y manejo de base de datos será empleado el programa Microsoft Excel 2010.

El presente proyecto contará con un modelo estadístico de presentación de datos que consistirá en la elaboración y descripción de tablas de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y de intervalo, así como un modelo descriptivo de medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, además del uso de gráficos para las tablas mayormente relacionadas con el análisis de los datos, posterior a este diseño se realizará una descripción detallada de los resultados.

RESULTADOS

1. RESULTADOS

Dentro de los resultados obtenidos en una población de estudio de 28 pacientes (n=28) 14 mujeres y 14 hombres con un grupo control de 14 y un grupo experimental 14 con la eliminación de 1 en el grupo experimental, se encontró que tenían una media de edad de 38.9 y 44.9 respectivamente de los cuales 15 eran fumadores 4 eran diabéticos 19 tomaban alcohol, 5 tenían un grado escolar de secundaria, 3 de preparatoria 16 de licenciatura 1 con doctorado, 5 eran de bajos recursos, y 23 de clase media

Tabla 1. Descripción de los pacientes

PACIENTES	SEXO	EDAD	HIPERTENSION	DIABETES	TABAQUISMO	ALCHOLISMO	ESTUDIOS	ECONOMIA
C1	M	25	NO	NO	SI	SI	LIC	MEDIA
E1	M	54	NO	NO	NO	SI	SEC	BAJO
C2	M	37	NO	NO	NO	SI	LIC	MEDIA
E2	F	45	NO	NO	NO	NO	SC	BAJO
C3	F	56	SI	SI	SI	SI	SEC	BJO
E3	M	31	NO	NO	NO	SI	LIC	MEDIA
C4	M	25	NO	NO	NO	SI	PREPA	MEDIA
E4	M	54	SI	SI	NO	SI	SEC	MEDIA
C5	M	29	NO	NO	SI	SI	LIC	MEDIA
E5	M	35	NO	NO	SI	SI	PREPA	MEDIA
C6	F	32	NO	NO	SI	SI	LIC	MEDIA
E6	M	41	NO	SI	SI	SI	PREPA	BAJO
C7	F	48	SI	SI	NO	NO	LIC	MEDIA
E7	M	60	NO	NO	SI	SI	LIC	MEDIA
C8	M	50	NO	NO	NO	NO	LIC	MEDIA
E8	F	41	NO	NO	SI	SI	LIC	MEDIA
C9	F	32	NO	NO	NO	NO	LIC	MEDIA
E9	F	40	SI	NO	SI	SI	LIC	MEDIA
C10	F	40	NO	NO	SI	SI	PREPA	MEDIA
E10	F	37	NO	NO	SI	NO	LIC	MEDIA
C11	F	30	NO	NO	SI	SI	LIC	MEDIA
E11	M	45	NO	NO	SI	SI	SEC	BAJO
C12	F	30	NO	NO	NO	NO	LIC	MEDIA
E12	M	70	NO	NO	NO	SON	LIC	BAJO
C13	F	30	NO	NO	NO	NO	LIC	MEDIO
E13	M	41	NO	NO	SI	SI	LC	MEDIA
C14	F	30	NO	NO	NO	NO	LIC	MEDIA
E14	M	36	NO	NO	SI	SI	LIC	MEDIA

Dentro del grupo experimental de 14 pacientes 10 fueron hombres y 4 mujeres, en la evaluación periodontal. De los pacientes control 4 pacientes tuvieron de 2 a 3 piezas con bolsas mayores a 3 mm y de los pacientes experimentales todos tuvieron bolsas mayores a 4 mm y puntos de sangrado así como presencia de placa bacteriana.

Tabla 2... Descripción periodontal de los pacientes sanos y experimentales

PACIENTE	#PIEZAS EXAMINADAS	BOLSAS ≤ 3MM	BOLSAS ≥ 4MM
C1	6	6	0
C2	6	6	0
C3	6	6	0
C4	6	6	0
C5	6	3	3
C6	6	6	0
C7	6	4	2
C8	6	6	0
C9	6	6	0
C10	6	4	2
C11	6	6	0
C12	6	4	2
C13	6	6	0
C14	6	6	0
E1	6	0	6
E2	6	0	6
E3	6	2	4
E4	6	2	4
E5	6	2	4
E6	6	1	5
E7	6	0	6
E8	6	1	5
E9	6	0	6
E10	6	0	6
E11	6	1	5
E12	6	2	4
E13	6	0	6
E14	6	0	6

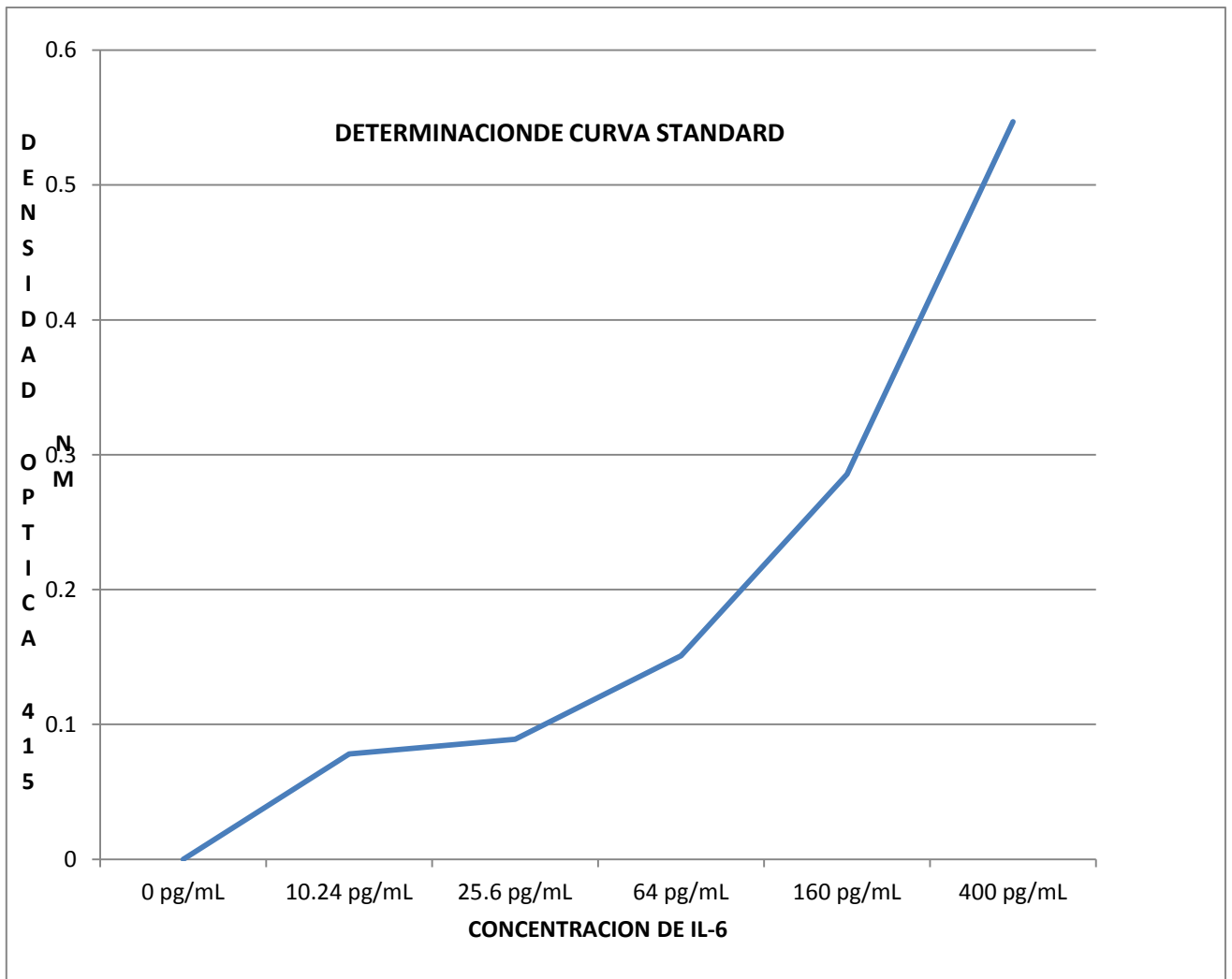


Fig1. Curva experimental

Determinación de la curva standard realizando diluciones seriadas en concentraciones de 0 pg/ml, 10.24 pg/ml, 25.6 pg/ml, 64 pg/ml, 160 pg/ml, 400 pg/ml, siguiendo las instrucciones del IL-6 HUMAN ELISA kit. Se realizó la lectura de densidad óptica para determinar la absorbancia a 415 nm de longitud de onda.

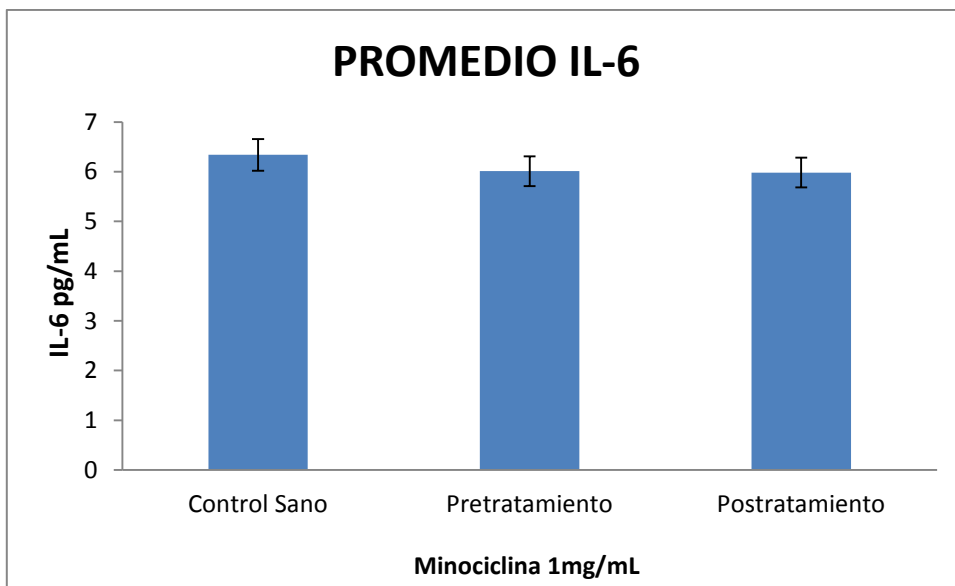


Fig. 2 Resultados

	Control Sano	Pretratamiento	Post tratamiento
pg/mL	6.339047619	6.010842491	5.982710623

Dentro de los resultados obtenidos por medio de inmunoensayo de ELISA para detectar IL-6 en suero de pacientes del grupo control y grupo experimental pudimos determinar que entre los grupos control y grupo experimental no existe una diferencia significativa en cuanto a valores de interleucinas IL-6 y pudimos determinar que los pacientes bajo tratamiento de clorhidrato de minociclina-gel tuvieron una leve disminución en sus valores en suero.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La Enfermedad periodontal es una enfermedad que afecta los tejidos de soporte del diente (Carranza, 2009) causada por una variación en la microooflora oral (Guentsch, 2012), es la segunda enfermedad de la cavidad oral a nivel mundial y en México. La enfermedad periodontal se presenta en la mayoría de los casos en la 3ª y 4ª década de vida en los países en vías de desarrollo, es una enfermedad multifactorial y la cual también está ligada a ciertos padecimientos sistémicos como la diabetes y la hipertensión arterial se ha descrito en numerosas publicaciones la asociación de estas ya sea por factores ambientales, factores alimenticios, higiene personal, al estar ligada a enfermedades sistémicas se realizaron estudios para determinar la participación sobre las enfermedades sistémicas la cual nos arroja datos importantes como el paso de bacterias y citosinas pro inflamatorias al torrente sanguíneo (Chrysanthakopoulos, 2013; Petersen, 2012). Participando directamente en la formación de las placas ateromatosas de las arterias y los niveles de citosinas y quimocinas pro inflamatorias como IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF α , (Premoli, 2008)

La enfermedad periodontal no tratada se atribuye a ciertos padecimientos como la hipertensión, diabetes mellitus, stress oxidativo (Wright Jr E. 2006) debido a que aumentan la presencia de IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF α , las cuales pueden desencadenar enfermedades autoinmunes, algunos tipos de cáncer, aterosclerosis. Enfermedades cardiacas, accidentes cerebrovasculares. Actualmente no existe en el mercado tratamientos tópicos en México que contribuyan la disminución de la inflamación sistémica causada por la circulación de citocinas pro inflamatorias, si bien los tratamientos tópicos convencionales como la clorhexidina en gel, colutorios de clorhexidina en diferentes concentraciones y combinaciones de clorhexidina con triclosan, tratamientos sistémicos como metronidazol y amoxicilina, existentes contribuyen a la disminución de la carga bacteriana de la cavidad oral

En este estudio los pacientes periodontales en comparación con los pacientes control (pacientes sanos) no tuvieron una diferencia en los valores de interleucina 6, aunque los valores sean bajos de citosinas pro inflamatorias contribuyen a el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Premoli 2007; Fretias 2010; Calle 2012) Los resultados pudieran verse afectados por la condición sistémica de los pacientes, el uso no correcto del tratamiento de clorhidrato de minocilina-gel, algunos autores mencionan (De Freitas. 2012) que los niveles citosinas pro inflamatorias pudieran verse elevados si el paciente es sometido a una terapia periodontal previamente a la toma de muestra de suero para la determinación de los niveles de citosinas pro inflamatorias debido a la inflamación que los raspados y alisados causan es por ello que en este estudio no se realizó ningún tratamiento periodontal antes y durante el tratamiento con clorhidrato de minocilina-gel

2. CONCLUSIONES

1. No se encontró diferencia significativa en los niveles de interleucina 6 entre los pacientes con enfermedad periodontal y los pacientes con sin enfermedad periodontal
2. Los pacientes que fueron tratados con clorhidrato de minociclina-gel durante 15 días tuvieron una disminución de interleucina 6 poco significativa en comparación con su primera medición
3. 3 los resultados de la investigación pudieron estar afectados debido a la confiabilidad del paciente en cuanto al uso diario del tratamiento
4. El clorhidrato de minociclina-gel pudiera volverse a administrar en dosis mas altas y obtener mejores resultados

LITERATURA CITADA

Atherton-Pickett, F. (2012). State of evidence: Chronic periodontal disease and stroke. *Vista canadiense de higiene dental*. 46 (2), 124-128. ISSN 1712- 1728

Ataie-Kachoie, P., Morris, DL, y Pourgholami, MH (2013). Minociclina Suprime interleucina-6, su sistema receptor y las vías de señalización y deteriora Migración, invasión y adhesión de la capacidad de las células del cáncer de ovario:. In vitro e in vivo *PLoS ONE* , 8 (4), e60817. doi: 10.1371 / journal.pone.0060817

Andriankaja, O., Trevisan, M Association between periodontal pathogens and risk of nonfatal myocardial infarction. *Community Dentistry & Oral Epidemiology*, 39(2), 177-185. doi:10.1111/j.1600-0528.2010.00582.x

Andriankaja O, Genco R, Trevisan M., Falkner, K., Dorn, J., Hovey, K., Sarikonda, S., & Genco, R. (2011). El uso de diferentes medidas y definiciones de la enfermedad periodontal en el estudio de la asociación entre la enfermedad periodontal y el riesgo de infarto de miocardio. *Journal of Periodontology*, 77(6), 1067-1073. Doi: 10.1111/j.1600-0528.2010.00582.x

Calle, C., Ángel, M., Duque, A., & Giraldo, A. (2012). Enfermedad periodontal y su relación con las enfermedades cardiovasculares. *CES Odontología*, 25(1), 82-91.

Christersson, LA et al.(1991) Dental bacteria plaques: Nature and role in periodontal disease. *J Clin Periodontol.* ; 18: 441-446.

Newman, Takei, Carranza, (2009).*Periodontología Clínica*. 9na edición p69, Editorial Interamericana.

Castillo, D.M., Sánchez-Beltrán M.C., Castellanos, J.E., Sanz, I., Mayorga-Fayad, I. Sanz, M. & Lafaurie, G.I. (2011). Detection of specific periodontal microorganisms from bacteremia samples after periodontal therapy using molecular-based diagnostics. *Journal Clinic Periodontology*, 38(5):418-27. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01717.x

Charakida, M. & Tousoulis, D. (2013). Las infecciones y la placa de ateroma: implicaciones terapéuticas. *Current Pharmaceutical Design*. 19 (9),1638-50. DOI : 10.2174/13816128113190900

Chrysanthakopoulos, N., & Chrysanthakopoulos, P. (2013). Ispitivanje odnosa indeksa parodontne bolesti kod pacijenata sa sistemskim bolestima. *Acta Stomatologica Croatica*, 47(3), 217-232.

De Freitas, C. O. (2012). Influencia del tratamiento periodontal en el nivel de proteína C-reactiva: una revisión sistemática y meta-análisis. *Journal of Applied Oral Ciencias*, 20 (1), 1-8. doi : 10.1111/j.1365-201X.2000.00777.x

De la Fuente-, J., Sumano, Ó., Sifuentes , M. & Zelouatecatl, A. (2010). Impacto de la salud bucal en la calidad de vida de adultos mayores demandantes de atención dental. *Universitas Odontológica*, 29(63), 83-92. ISSN 0120-4319

Di Benedetto, A., Gigante, I., Colucci, S. & Grano, M. (2013) Periodontal disease: linking the primary inflammation to bone loss. *Inmunologia Clinica y Desarrollo*, 503754, 1-7, doi: 10.1155/2013/503754

Glurich, I., Grossi, S., Albini, B., Ho, A., Shah, R. & Zeid M, et. al. (2002). Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease comparative study in cardiovascular and periodontal disease: comparative study. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 9, 425-432. doi: 10.1128/CDLI.9.2.425- 432.2002

Goutoudi, P., Diza, E., y Arvanitidou, M. (2012). Efecto de la terapia periodontal en crevicular niveles de interleucina-6 y la interleucina-8 de Fluidos en Periodontitis Crónica. *Revista Internacional de Odontología* , 2012 , doi: 10.1155 362905. / 2012/362905

Guentsch, A., Hiese, I., Puklo, M., Kiehntopf, M., Pfister, W. & Eick, S. (2012). Variables of host response in saliva of patients with periodontitis: A pilot study. . Quintessence International, 43(8), 104-114. ISSN 0033-6572

Gurav, A. N. (2012). Periodontitis and risk for atherosclerotic cardiovascular disease a review. International Journal of Clinical Dentistry, 5(4), 373-383. ISSN: 1939-5833

Harvey, A., Schenkein, & Bruno, G. (2013). Mecanismos que vinculan las enfermedades periodontales inflamatorias a enfermedades cardiovasculares Journal of Periodontology 84; 4-5 doi 10.1111/jcpe.12060. Kotsovilis, S., & Slim, L. H. (2012). Periodontal and cardiovascular diseases: Statistical or causal association? A review and analysis using Hill's criteria for causation. Canadian Journal of Dental Hygiene, 46(2), 131-142. ISSN 1712-1728

Libby, P., Ridker, P. M. & Hansson, G. K. (2009) Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. Journal of the American College of Cardiology 54, 2129–2138. doi:10.1016/j.jacc.2009.09.009.

Lindhe, J, Karring, T, Lang, P. Periodontología Clínica e Implantología Odontología. Cuarta Edición. Editorial Panamericana. Munkgaard, Copenhagen

Löe, H., Anerud, A., Boysen, H. & Smith, M. J. (1978) The natural history of periodontal disease in man. The rate of periodontal destruction before 40 years of age. Journal of Periodontal Research. 49(12), 607-20. DOI: 10.1111/1600 0765.ep13616586.

Newman, M. et al. Studies in the microbiology of Periodontosis. 1976; 47: 373-379

Omaira, L.D., Echeverría- García, J. J. & Berini-Aytés, L. (2004). Periodontitis como factor de riesgo en pacientes con cardiopatía isquémica. Medicina oral, patología oral y cirugía bucal. 9(2), 125-137 ISSN 1137 - 2834

Pepys, M.B. & Hirschfield, G.M. (2003). C-reactive protein: a critical update Journal Clinic Investigation. 111 (12), 1805-1812

Petersen, P. E. & Ogawa, H. (2012). The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontology* 2000, (1):15-39. DOI: 10.1111/j.1600-0757.2011.00425.x

Pineo, G.F., Hull, R. D. (1996) Prevention and treatment of venous thromboembolism. *Drugs*. 52(1):71-92

Premoli, G. (2008). Proteína C reactiva y su relación con la enfermedad periodontal y aterosclerosis. *Acta Odontológica Venezolana*, 46 (1),1-12

Ridker, P. M., & Silvertown, J. D. (2008). Inflammation, C-Reactive Protein, and Atherothrombosis. *Journal Of Periodontology*, 79, 1544-1551.
doi:10.1902/jop.2008.080249

Rivas-Chícharo, R. (2007). Coronary ischemic syndromes. *Archivos de Cardiología de Mexico*. 77 (4), 225-229.

Ridker, P.M, & Libby, P.(2007). Risk factors for atherothrombotic disease. Ed..Braunwald's Heart Disease. Cardiovascular Medicine. 8th ed. Philadelphia, Pa; Saunders Elsevier.

Kalsi, R., Vandana, KL, y Prakash, S. (2011). Efecto de la administración local de fármacos en pacientes con periodontitis crónica: Un meta-análisis diario de la Sociedad India de Periodontología , 15 (4), 304-309. doi: 10.4103 / 0972-124X.92559

Schenkein, H. A., & Loos, B. G. (2013). Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *Journal Of Clinical Periodontology*, 40 (14), 51-69. doi:10.1111/jcpe.12060

Stanley C. Holt and Jeffrey L. Ebersole. *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, y *Tannerella forsythia*: el «complejo rojo», un prototipo de consorcio patógeno polibacteriano en la periodontitis. *Periodontology* 2000. Vol. 12, 2006, 72-122.

Socransky, SS. Microbial complex in subgingival plaque. *J CLin Period.* 1998; 25: 134-144

Theilande, E. The non specific theory in microbial etiology of inflammatory periodontal diseases. *J CLin Periodontol.* 1986; 13: 905-911.

Uitto, V.J. & Nylund, K. (2012). The association of oral microbiota and general health. *Pussinen P.Duodecim.* 128(12):1232-1237.

Van Winkelhoff, A. et al. Microbial succession in recolonizing deep periodontal pockets after a single course of supra an subgingival debridement. *J CLin PEriondntol.* 1987; 15: 116-122.

Expresión de IL-6, IL-10, IL-17 e IL-8 en el fluido crevicular peri-implante de los pacientes con periimplantitis Severino, Viviane O. et al.

Archivos de Biología Oral, Volumen 56, Número 8, 823-82

WHO. (2011). *Global status report on non communicable diseases 2010*. Geneva, ISBN 978 92 4 068645 8

WHO. (2011). *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*. Geneva. ISBN 978 92 4 068645 8

Wright Jr E, Scism-Bacon JL. Glass LC. (2006) estrés oxidativo en tipo 2 diabetes el papel del ayuno y la glucemia postprandial. *Int J Clin Pract.* 2006; 60 :. 308-14

Zisman, D.A. & Kawut, S.M. (2008). Idiopathic pulmonary fibrosis. A shot through the heart?. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 178, 1192-1193. doi: 10.1164/rccm.200808-1339ED.

APENDICES

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

ESTUDIOS DE POSTGRADO

TELEFONO

NOBRE _____

EDAD () SEXO M () F () ENFERMEDAD PERIODONTAL SI () NO ()

HIPERTENSION SI () NO () MEDICION _____

HIPERCOLESTEROLEMIA SI () NO () MEDICION _____

TABAQUISMO SI () NO () TIPO _____

DIABETES SI () NO () TIPO _____ MEDICION _____

INTERLEUCINA 6 MEDICION _____

ATEROESCLEROSIS SI () NO () TIPO _____

ALCOHOLISMO SI () NO () CALIDAD _____ CANTIDAD _____

ENFERMEDAD CARDIACA SI () NO () TIPO _____

ANTECEDENTES DENTALES

EXTRACCIONES DENTALES SI () NO () ULTIMA FECHA _____ MOTIVO _____

LIMPIEZAS DENTALES SI () NO () ULTIMA FECHA _____

ENDODONCIAS SI () NO () ULTIMA FECHA _____ MOTIVO _____

OBTURACIONES DE RESINAS / AMALGAMAS SI () NO () CANTIDAD _____

CORONAS DENTALES SI () NO () CANTIDAD _____ AJUSTADAS _____

PROTESIS DENTALES SI () NO () CANTIDAD _____ TIPO _____

SANGRADO AL CEPILLADO SI () NO ()

MAL ALIENTO SI () NO ()

MAL SABOR DE BOCA SI () NO ()

SENSIBILIDAD DENTAL SI () NO ()

NUMERO DE VECES QUE CEPILLA AL DIAS CANTIDAD _____

Nº DE VISITAS AL DENTISTA AL AÑO CANTIDAD _____

MEDICAMENTOS QUE TOMA _____ ALERGIAS _____

TERAPIA ANTIFIBRINOLITICA SI () NO () _____

TERAPIA ANTIHIPERTENSIVA SI () NO () _____

ANTIINFLAMATORIOS EN EL ULTIMO MES _____

ANTIBIOTICOS EN LOS ULTIMOS 6 MESES _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Titulo del protocolo: EFECTO ANTI-INFLAMATORIO DEL CLORHIDRATO DE MINOCICLINA-GEL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PERIODONTAL

Investigador principal: Dr, AUGUSTO FERREL GAMBOA

Sede donde se realizara el estudio: Postgrado de Odontologia Avanzada Facultad de Odontologia UANL

Nombre del paciente: _____

Se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Usted debe conocer y comprender el procedimiento que se llevara a cabo para la realización de este proyecto y cómo será la revisión clínica que se le realizara a usted. Siéntase con la absoluta libertad de preguntar sobre cualquier aspecto, que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

JUSTIFICACION DEL ESTUDIO:

Las enfermedades más comunes de la cavidad oral son la caries y la enfermedad periodontal a la vez que las enfermedades crónicas inflamatorias en la salud en general esto se debe a que comparten factores de riesgo asociados como son sedentarismo, obesidad, mal alimentación entre otros

OBJETIVOS DEL ESTUDIO: medir la inflamación sistémica que es alimentada por la enfermedad periodontal y evaluar el efecto de la minociclina en el combate a esta

BENEFICIOS DEL ESTUDIO: los resultados de este estudio beneficiarían la forma en la que podemos combatir la enfermedad periodontal y a la vez disminuir la inflamación sistémica en un solo protocolo de medicación sin la necesidad de sobrecargar al paciente con diferentes tipos de medicamentos

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO: en caso de aceptar participar en el estudio, se le realizara una encuesta al paciente con enfermedad periodontal que trate los siguientes puntos: información básica del paciente, nivel socioeconómico, factores nutricionales y seguridad medica; posteriormente se procederá a realizar una revisión clínica del paciente por un Odontólogo Especialista para determinar el nivel de enfermedad periodontal observando la presencia de placa dentobacteriana e inflamación gingival utilizando índices ya establecidos, se tomara una muestra sanguínea de 5 ml al inicio de la investigación y al final de la investigación, se proporcionara un gel medicado con clorhidrato de minocilina el cual deberá usarse por 15 días.

ACLARACIONES:

- o *Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria*
- o *No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.*
- o *No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio*
- o *No recibirá pago por su participación*
- o *Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.*

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos.

Nombre y firma del participante o del padre o tutor.

Fecha.

Nombre y firma del Investigador principal .

Fecha.

RESUMEN BIOGRÁFICO

Augusto Ferrel Gamboa

Candidato para el Grado de:

Maestría en Odontología Avanzada

EFECTO ANTI-INFLAMATORIO DEL CLORHIDRATO DE MINOCICLINA- GEL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PERIODONTAL

Datos personales: Nació en la ciudad de Victoria, Tamaulipas, teniendo como padres a Felipe de Jesús Ferrel B. y Evelia Gamboa Carrillo

Educación: Estudió la primaria Juana de Asbaje y Ramírez, ubicada en la colonia centro del Municipio de San Fernando Tamaulipas 1995-2001

Sus estudios de secundaria en la Esc. Técnica #65 Ing. Víctor Bravo Ahuja ubicada en la colonia Américo Villarreal en el municipio de San Fernando Tamaulipas 2001-2004

Sus estudios de preparatoria los continuó en la Preparatoria No. 2 ubicada en la colonia obispado del municipio de Monterrey Nuevo León . 2004-2006

Posteriormente cursó la carrera de Cirujano Dentista en el período de 2006- a 2011 en la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

En el período de 2010-2011 realizó el servicio social en la Facultad de Odontología de la UANL; y posteriormente se dedicó a trabajar como asistente dental y odontólogo en el período de agosto 2011 a julio 2012 en un consultorio particular.

En el período de 2012-2014 realizó la residencia en el Posgrado de Odontología Avanzada de la UANL para conseguir el grado de Maestría en Odontología Avanzada, para el cual se presentó este trabajo.