

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA



**FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA
LICENCIATURA EN ESTOMATOLOGÍA**

TESIS:

**MORFOLOGÍA DE LAS NEURONAS PIRAMIDALES DE LA CORTEZA
SOMATOSENSORIAL DE RATAS DIABÉTICAS CON PERIODONTITIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIADA EN ESTOMATOLOGÍA

PRESENTA:

MARÍA GUADALUPE ESPINOZA HERNÁNDEZ

matrícula 201430754

DIRECTORA DE TESIS:

D.C. JULIA FLORES TOCHIHUITL

ID 100228022

LECTOR:

M.C. ADRIANA MARÍA MARTÍNEZ HERNÁNDEZ

(ID 100483611)

Mayo 2022

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA



FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA
LICENCIATURA EN ESTOMATOLOGÍA

TESIS:

**MORFOLOGÍA DE LAS NEURONAS PIRAMIDALES DE LA CORTEZA
SOMATOSENSORIAL DE RATAS DIABÉTICAS CON PERIODONTITIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIADA EN ESTOMATOLOGÍA

PRESENTA:

MARÍA GUADALUPE ESPINOZA HERNÁNDEZ

(matrícula 201430754)

DIRECTORA DE TESIS:

D.C. JULIA FLORES TOCHIHUITL

(ID 100228022)

LECTOR:

M.C. ADRIANA MARÍA MARTÍNEZ HERNÁNDEZ

(ID 100483611)

Mayo 2022

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA
SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS RECEPCIONAL

Para obtener el Grado de: **Licenciada en Estomatología**

Registro CIFE: 2021166

Fecha: 18 de mayo de 2022

Título de la Tesis: Morfología de las neuronas piramidales de la corteza somatosensorial de ratas diabéticas con periodontitis.

Nombre del alumno: María Guadalupe Espinoza Hernández

Matrícula: 201430754

Domicilio: Calle Cuahutemoc N.4, Col. Cerro gordo, Ixtacuixtla, Tlaxcala.

Tel: 2411386540

Fecha de ingreso a la Facultad: agosto 2014

Firma: _____

Directora de tesis: Julia Flores Tochiuitl

Grado académico: Doctora en Ciencias Químico

Biológicas Adscripción: Facultad de Estomatología

ID: 100228022

Tel:

2225466711

Firma: _____

Director Metodológico: Julia Flores Tochiuitl

Grado académico: Doctora en Ciencias Químico

Biológicas Adscripción: Facultad de Estomatología

ID: 100228022

Tel:

2225466711

Firma: _____

Lector: Adriana María Martínez Hernández

Grado académico: Maestría en Ciencias Médicas

Adscripción: Facultad de Estomatología

ID: 100483611

Tel: 2221937773

Firma: _____

Nombre y firma de aprobación de la presidenta de la academia de Cirugía y Periodoncia.

Mtra. Vianey Lino Aguilar

Firma: _____

La Secretaría de Investigación y Estudios de Posgrado de la Facultad de Estomatología, autoriza la Impresión de la Tesis.

MO. Farid Alfonso Dipp Velázquez



Fecha: 18 de mayo de 2022

Sello



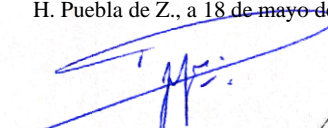
Oficio No. FESIEP/044/2022

C. María Guadalupe Espinoza Hernández
Matrícula: 201430754
Alumno de la Licenciatura en Estomatología
De la Facultad de Estomatología
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
P R E S E N T E.

*El que suscribe, **MO. Farid Alfonso Dipp Velázquez**, Secretario de Investigación y Estudios de Posgrado de la Facultad de Estomatología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, por este medio me permito informar a usted que esta Secretaría **aprueba la impresión de la Tesis titulada “Morfología de las neuronas piramidales de la corteza somatosensorial de ratas diabéticas con periodontitis”**, misma que presentará para realizar su examen profesional y obtener el grado de **Licenciada en Estomatología**.*

Sin más por el momento, deseándole lo mejor, le reitero mi distinguida consideración.

Atentamente
“Pensar bien, para vivir mejor”
H. Puebla de Z., a 18 de mayo de 2022.


MO. Farid Alfonso Dipp Velázquez
Secretario de Investigación y Estudios de Posgrado
Facultad de Estomatología



AGRADECIMIENTOS

A Dios quien me permitió llegar hasta etapa de mi vida. A ti que revelaste todas las creaciones de esta tierra. Que hiciste que todo fuese descubierto. Gracias por darme la vida, la sabiduría y la fortaleza, por el don que me confieres de procurar la salud bucal de las personas, por culminar mi carrera profesional.

A quien intercede por mí, a ti Virgen de Guadalupe, que me guía para que pueda seguir adelante sin titubear ante las adversidades de la vida, quien vela mi vida, sueños y todo lo que soy.

A mis padres el Sr. Eleuterio Espinoza López y la Sra. Rosa Hernández Morales quienes con mucho esfuerzo y dedicación procuraron siempre mí bien para poder lograr esta meta en mi vida, este logro profesional.

A mi asesora la Dra. Julia Flores Tochiuitl, mi reconocimiento y admiración, porque su disponibilidad y conocimiento me orientó durante la elaboración de la presente investigación. Por ofrecerme su amistad de manera desinteresada, su comprensión, su forma de conducirme de manera exitosa y con su nivel de exigencia para un trabajo de calidad. Me enriqueció a través de sus clases a nivel personal y profesional, gracias por su apoyo.

A Iván Ramos León, quien con entusiasmo y dedicación siempre me alentó para culminar esta etapa, quien me brindó su apoyo, escucha y confianza para realizar esta etapa profesional. Agradezco su atención y esfuerzo para este logro.

A mis hermanos: Miguel, Antonio, Elena, Elías, Gabriel y Verónica, quienes forman parte de mi ser, y me acompañan a lo largo de mi vida, Gracias...

ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

RESUMEN.....	1
3.- INTRODUCCIÓN.....	2
4.- Palabras clave.....	3
5.- ANTECEDENTES.....	4
5.1 ANTECEDENTES GENERALES.....	4
5.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	15
6.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
7.- JUSTIFICACIÓN.....	18
8.- HIPÓTESIS.....	19
9.- OBJETIVOS.....	19
9.1 OBJETIVO GENERAL.....	19
9.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
10.- MATERIALES Y MÉTODOS.....	20
10.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	20
10.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	20
10.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	21
10.3.1 Inclusión:.....	21
10.3.2 Exclusión:.....	21
10.3.3 Eliminación:.....	21
10.4 VARIABLES.....	22
10.5 CONCORDANCIA Y FIABILIDAD.....	22
10.6 UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL.....	23
10.7 PROCEDIMIENTOS, TÉCNICAS Y FUENTES DE RECOLECCIÓN.....	23
10.8 DIAGRAMA DE FLUJO.....	24
10.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	24
10.10 LOGÍSTICA.....	24
10.10.1 RECURSOS HUMANOS.....	24
10.10.2 RECURSOS MATERIALES.....	25
10.10.3 RECURSOS FINANCIEROS.....	25
10.11 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	25
11.- ÉTICA Y BIOSEGURIDAD.....	25

12.-RESULTADOS	26
13.- DISCUSIÓN.....	35
14.- CONCLUSIONES.....	41
15.- BIBLIOGRAFÍA.....	42
16.- ANEXOS.....	49

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- (OMS)** Organización Mundial de la Salud
- (DM)** Diabetes mellitus
- (CS)** Corteza somatosensorial
- (SIVEPAB)** Sistema de vigilancia epidemiológica de Patologías bucales
- (HbA1c)** Hemoglobina glucosilada
- (RANKL)** el ligando del receptor activador para el factor nuclear κ B
- (V1)** Rama oftálmica
- (V2)** Rama maxilar
- (V3)** Rama mandibular
- (AGE)** los productos finales de la glicación avanzada
- (ROS)** Especies reactivas del oxígeno
- (TNF)** Factor de necrosis tumoral
- (PCR)** Proteína C reactiva
- (IL6)** Interleucina-6
- (TNF- α)** Factor de necrosis tumoral alfa
- (MMP)** Metaloproteinasa de matriz
- (ICAM)** Molécula de adhesión intercelular
- (NOD)** Ratón diabético no obeso
- (BB-DP)** Rata BioBreeding Diabetes-Prone magra
- (LETL)** Long Evans Tokushima
- (ZRF)** Ratas obesas Zucker
- (ZDF)** Ratas obesas diabéticas Zucker
- (SI)** Corteza somatosensorial primaria
- (SII)** Corteza somatosensorial secundaria
- (VPM)** Núcleo ventral posterior medial
- (ETM)** Movimiento dental experimental
- (IOR)** Región oral insular
- (NO)** Núcleo *oralis*

(VPL) Núcleo talámo ventroposterolateral

(ETM) Movimiento dental experimental

(EDP) Plasticidad dependiente de la experiencia

RESUMEN

La periodontitis es una patología inflamatoria; conforme avanza la enfermedad hay pérdida de dientes que genera discapacidad y deterioro del habla, baja autoestima y calidad de vida reducida. La diabetes mellitus (DM) describe un grupo de enfermedades metabólicas, cuyo hallazgo común es la hiperglucemia. Ambas son enfermedades crónicas que están relacionadas biológicamente, entre las consecuencias de esta asociación se han reportado afectaciones al sistema cardiovascular pero se desconocen las posibles consecuencias al Sistema nervioso central. En la presente investigación se realizó el análisis de Sholl de neuronas de ratas hembra y macho de la cepa Zucker con y sin periodontitis; para poder conocer y comparar la geometría neuronal: arborización dendrítica, longitud dendrítica y longitud dendrítica total. Los resultados evidencian que la diabetes aumentó la arborización dendrítica, la longitud dendrítica y la longitud dendrítica total, en cambio la diabetes-periodontitis disminuyó estos parámetros en ambos grupos y hemisferios evaluados. De manera que la diabetes induce cambios de plasticidad más marcados que la periodontitis, en donde existen varios factores y mecanismos involucrados en el crecimiento del árbol dendrítico después del daño diabético. En el caso de la periodontitis hay evidencia de que juega un papel importante en la remodelación de la geometría de las neuronas.

Nuestra investigación aporta información acerca del impacto que tiene la diabetes al modificar la arborización dendrítica en las neuronas de la capa V de la corteza somatosensorial en ambos grupos y hemisferios, pero en el caso de la diabetes-periodontitis el resultado fue todo lo contrario, disminuyó en ambos sexos, lo que resalta además la influencia hormonal sobre las respuestas de plasticidad ante la diabetes y la periodontitis.

3.- INTRODUCCIÓN

La periodontitis es la patología bucal inflamatoria más común en los adultos, también puede presentarse en edades tempranas, esta patología es inducida por bacterias que son reguladas por el huésped y por factores ambientales, inmunológicos y dietéticos. Se caracteriza por inflamación que conduce a la pérdida de inserción periodontal. Mientras que la formación de un biofilm bacteriano inicia la inflamación gingival y el daño comienza con la pérdida de la unión del tejido blando conectivo y el hueso alveolar marginal de soporte de los órganos dentarios.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2016 la diabetes *mellitus* (DM) es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. Una característica de la diabetes no controlada es la hiperglucemia.

La DM y la periodontitis son enfermedades crónicas relacionadas bidireccionalmente; una de las primeras manifestaciones clínicas de la DM es la periodontitis; dado que comparte la misma patología inflamatoria. La periodontitis provoca respuestas inflamatorias locales y sistémicas que conducen al desarrollo o empeoramiento de la hiperglucemia en individuos sanos. Lo anterior contribuye al desarrollo de prediabetes, diabetes tipo 2 y diabetes gestacional y el empeoramiento de las complicaciones de la DM. En este sentido, la periodontitis es un factor que eleva los valores de hemoglobina glucosilada (HbA1c) en pacientes con diabetes.

La DM tiene una repercusión significativa en la periodontitis por el aumento de la respuesta inflamatoria a la infección bacteriana y la regulación es más complicada. En el periodonto el proceso inflamatorio se asocia con la respuesta inmune innata y adaptativa, esta aumenta la osteoclastogénesis y disminuye la formación de hueso reparador. La diabetes aumenta varios factores: el ligando del receptor activador para el factor nuclear κ B (RANKL), los productos finales de la glicación avanzada (AGE), las especies reactivas del oxígeno (ROS) y el factor de necrosis tumoral (TNF) que estimulan los osteoclastos.

Todo estímulo o cambio debido a la periodontitis y diabetes que presenta un paciente es recibido por los receptores ubicados en el ligamento periodontal; esta información viaja a la corteza somatosensorial. El recorrido es mediado por las neuronas de la vía trigeminal que intervienen en la conducción de la información hacia la corteza somatosensorial y de esta manera proporciona retroalimentación para generar determinadas respuestas. Debido a las citadas enfermedades es posible que se afecte la morfología de las neuronas. Los posibles cambios en las neuronas se conocen como respuestas de plasticidad, lo que a su vez puede afectar el procesamiento central y la comunicación interneuronal.

La presente investigación se anida en un proyecto anterior de nuestro grupo de investigación que tuvo como propósito estudiar la relación de la enfermedad periodontal con enfermedades sistémicas como lo es la DM. Ambas enfermedades tienen como común denominador que en su fisiopatología existen procesos inflamatorios, por lo que es necesario conocer y aportar información de cómo influye o repercute la periodontitis sobre la morfología de las neuronas de la capa cinco de la corteza somatosensorial de ratas diabéticas.

4.- Palabras clave

Periodontitis, diabetes, corteza somatosensorial, morfología neuronal, ratas.

5.- ANTECEDENTES

5.1 ANTECEDENTES GENERALES

PERIODONTITIS

La periodontitis es la patología inflamatoria más común en adultos, es inducida por bacterias que son reguladas por el huésped, el daño comienza con la pérdida de la unión del tejido blando conectivo de los órganos dentarios y el hueso alveolar marginal de soporte. De acuerdo con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU. La periodontitis se considera una pandemia; conforme avanza la enfermedad hay pérdida de dientes que genera una discapacidad y deterioro del habla, baja autoestima y calidad de vida reducida (1). Con base en los datos de los resultados del sistema de vigilancia epidemiológica de Patologías bucales (SIVEPAB) de 2015, en México de 115,248 personas de edad adulta sólo el 43,2% presentó un periodonto sano (2).

En condiciones fisiológicas, el órgano dentario está sostenido por hueso alveolar y ligamento periodontal en el alveolo. La superficie del hueso alveolar y el ligamento periodontal están cubiertos por tejido conjuntivo gingival y epitelio. El periodonto consta de tejido gingival, ligamento periodontal y hueso alveolar. Los tejidos gingivales actúan como una barrera física para reducir la invasión de las bacterias que forman una biopelícula en la superficie del órgano dentario. Las bacterias o sus productos penetran la barrera epitelial de la encía para invadir el tejido conjuntivo y, por lo tanto, estimulan la inflamación que induce la respuesta inflamatoria (3).

DIABETES

La diabetes mellitus describe un grupo de enfermedades metabólicas, cuyo hallazgo común es un aumento de los niveles de glucosa en sangre, conocido como hiperglucemia (4). Según la OMS (2016) (5); la DM tipo I (anteriormente denominada diabetes insulino dependiente o juvenil) se caracteriza por la ausencia de síntesis de insulina. La DM tipo 2 (llamada anteriormente diabetes no insulino dependiente o del

adulto) tiene su origen en la incapacidad del cuerpo para utilizar eficazmente la insulina, lo que a menudo es consecuencia del exceso de peso o la inactividad física.

La principal morbilidad y mortalidad asociada con la DM proviene de las complicaciones diabéticas. La DM tipo II aumenta tanto la inflamación sistémica como la local. La inflamación sistémica es importante para comprender los efectos secundarios en la cavidad oral. La DM tipo II puede conducir a diferentes complicaciones tales como cicatrización deficiente de heridas, retinopatía, nefropatía, neuropatía, enfermedad macrovascular y periodontitis (1) (6). Existen varios mecanismos subyacentes que relacionan las complicaciones de la enfermedad incluidas las que afectan al hueso, principalmente la periodontitis (6).

ENFERMEDAD PERIODONTAL Y DIABETES: UNA RELACIÓN BIDIRECCIONAL

La DM y la periodontitis son enfermedades crónicas que están relacionadas biológicamente, una de las primeras manifestaciones clínicas de la diabetes es la periodontitis. La periodontitis aumenta de 2 a 4 veces en personas diabéticas frente a no diabéticas (3)(6). Los pacientes con DM y periodontitis presentan cambios en el sistema inmunológico, acumulación de glucosa en el tejido periodontal, deterioro de los vasos sanguíneos periodontales, aumento de la proteólisis y osteólisis de la estructura periodontal, aumento de la concentración de citocinas proinflamatorias, reducción de la regeneración de las estructuras del colágeno y desarrollo de patógenos en la boca. En consecuencia, la hiperglucemia induce inflamación sistémica caracterizada por un aumento de la proteína C reactiva (PCR), la interleucina-6 (IL6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). El TNF- α es una señal importante de apoptosis celular, absorción ósea, secreción de metaloproteinasa de matriz (MMP), expresión de la molécula de adhesión intercelular (ICAM) y aumento de la producción de IL-6 (7).

El control deficiente de la glucemia en la DM se asocia con un peor estado y resultados periodontales, dado que la periodontitis se asocia con disglucemia y la mayor resistencia a la insulina, así como el mayor riesgo de DM incidente y complicaciones,

incluida la mortalidad. Es así como la terapia periodontal mejora los niveles séricos de HbA1 (8).

MODELOS ANIMALES DE DIABETES Y ENFERMEDAD PERIODONTITIS

Modelo de diabetes

La mayor parte de la investigación sobre diabetes se realiza en animales, en la actualidad, hay una variedad de modelos animales de DM y muchos avances adicionales han sido posibles: el descubrimiento de la leptina, nuevos conocimientos sobre la patogénesis; ya que permiten la combinación de la caracterización genética y funcional del síndrome. En las complicaciones; el desarrollo de nuevos tratamientos, entre otros (9). Estos modelos se clasifican principalmente según el tipo de diabetes que imitan y si son espontáneos o inducidos; espontáneos de Diabetes tipo 1 son el ratón diabético no obeso (NOD) y la rata BioBreeding Diabetes-Prone (BB-DP) magra Long Evans Tokushima (LETL) y el conejo blanco de Nueva Zelanda. Para la diabetes tipo 2, los modelos son las ratas obesas Zucker (ZRF) y las ratas obesas diabéticas Zucker (ZDF) y los ratones ob / ob y db / db (10).

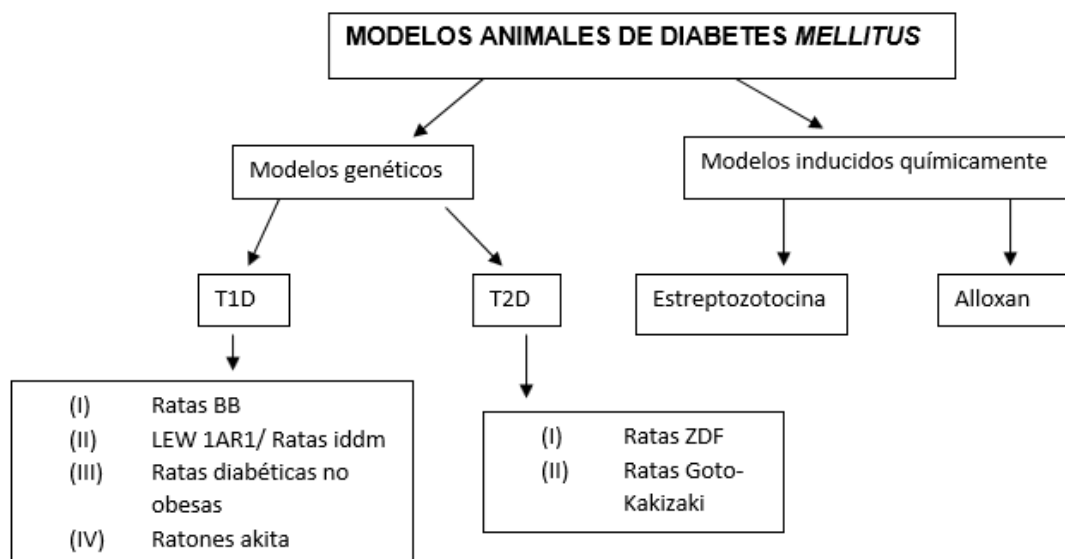


Figura 1. Modelos animales de DM. Modificado de Amin Al-awar et al., 2016 (9).

El uso de modelos de roedores es ventajoso debido a la composición genómica, rendimiento reproductivo sólido, facilidad de prueba, diagnóstico, biopsia, autopsia, etc. Los enfoques para generar modelos de roedores se pueden clasificar en 3 categorías: desarrollo espontáneo de diabetes mellitus tipo 1, destrucción forzada de células de los islotes y creación de especies propensas a la diabetes mediante técnicas de transferencia de genes (11).

Modelo de enfermedad periodontal

Los modelos animales son necesarios y sirven como estándar para la traducción exitosa de materiales regenerativos e implantes dentales al entorno clínico. Se han utilizado múltiples especies animales, incluidos ratones, conejos, hamsters, perros, cerdos y primates no humanos. Los más relevantes son los modelos de animales pequeños; generan datos sustanciales y relevantes sobre las interacciones entre los tejidos blandos y duros, especialmente durante la inflamación y, por lo tanto, los modelos inflamatorios. Con este fin, el ratón, la rata y el conejo representan sistemas bien definidos (12)

Actualmente se están utilizando varios modelos en el campo para estudiar la patogénesis de la periodontitis, incluidos los modelos de sonda oral, bolsa/cámara de aire y calvaria y ligadura. En el modelo de alimentación por sonda oral, se inocula una bacteria periodontal humana por vía oral. Este modelo se utiliza a menudo para estudiar la periodontitis experimental murina. En el modelo de cámara / bolsa de aire, las bacterias se inyectan en una bolsa revestida de epitelio o en un alambre de acero inoxidable enrollado. El modelo se utiliza para estudiar la virulencia de patógenos periodontales y las respuestas inflamatorias. En el modelo calvarial, se inyecta un estímulo directamente en el tejido conectivo que recubre el hueso de la calota en un pequeño volumen de portador. El modelo calvarial también se ha utilizado para estudiar la reabsorción y regeneración ósea (13).

El modelo de ligadura es uno de los más utilizados, el cual permite el análisis de la mayoría de los aspectos de la periodontitis, incluidas las interacciones bacterianas y la disbiosis, las respuestas inflamatorias periodontales y la biología ósea. Ofrece un modelo consistente con crecimiento descendente de tejido conectivo, infiltración de células

inflamatorias y reabsorción del hueso alveolar. Demostraron por primera vez que la colocación de ligaduras podría conducir a la reabsorción ósea en 24 horas, y se caracterizaron dos fases distintas cuando se utilizan ligaduras: una fase aguda, con inflamación progresiva y degradación ósea, seguida de una fase crónica, caracterizada por ausencia de progresión significativa de la pérdida ósea (14).

VÍA TRIGEMINAL

El periodonto tiene una rica inervación sensorial que se origina en el ganglio trigémino y el núcleo mesencefálico del trigémino. También recibe una inervación sensorial densa por terminaciones nerviosas libres de nociceptivo y terminaciones especializadas mecanorreceptivas (15). Estas fibras neuronales están altamente especializadas para detectar estímulos nocivos como señales térmicas, mecánicas, químicas y biológicas. Este robusto sistema de alerta proporciona información inmediata sobre lesiones reales o potenciales que desencadenan respuestas reflejas que protegen los dientes de lesiones adicionales (16).

La región craneofacial está parcialmente inervada por el nervio trigémino, es un nervio mixto que cuenta con 3 ramas principales: la rama oftálmica (V1), la rama maxilar (V2) y la rama mandibular (V3). El nervio a través de los receptores específicos recibe información mecanorreceptiva, nociceptiva, propioceptiva y termoceptiva. Las fibras sensoriales de las tres ramas del nervio trigémino convergen en el ganglio trigeminal; donde se encuentran situados los cuerpos celulares de estas fibras aferentes (17). Estas neuronas están involucradas en numerosas respuestas conductuales, relacionadas con la integración sensoriomotora (18).

La sensación primaria implica interacciones entre diferentes tipos de células en los sistemas nerviosos periférico y central. Todas las fibras sensitivas orofaciales penetran en el encéfalo a nivel del puente para establecer sinapsis con las neuronas de segundo orden de los núcleos sensitivos trigeminales. El complejo nuclear sensorial trigeminal consta de los núcleos mesencefálico, principal, y el espinal (19). El núcleo espinal está conformado por el subnúcleo *oralis*, el subnúcleo *caudalis* y el subnúcleo *interpolaris* (18). Los axones de las neuronas de segundo orden se cruzan en la extensión del subnúcleo

caudalis, después ascienden contralateralmente para establecer sinapsis en el tálamo con neuronas de tercer orden, ubicadas a nivel de la región medial del complejo ventrobasal talámico. Las áreas de la corteza cerebral en las que terminan las neuronas de tercer orden son: La corteza somatosensorial primaria (SI) en la circunvolución poscentral del lóbulo parietal y la corteza somatosensorial secundaria (SII) en el opérculo parietal (19).

SISTEMA SOMATOSENSORIAL

El sistema somatosensorial es un componente del sistema nervioso donde existen modalidades somatosensoriales, que incluyen el tacto, la presión, la vibración, la temperatura, el dolor. El objetivo general del procesamiento somatosensorial es inferir la causa de un estímulo. La información para cada una de estas modalidades se transmite desde los receptores a través de nervios sensoriales que ascienden a través de los tractos espinales y el tálamo hasta el lóbulo parietal. El procesamiento de la información somatosensorial se realiza en una interacción compleja entre diferentes regiones corticales parietales y el tálamo (20). Dado que consta de un número de vías neurales que llevan estas señales desde el punto de partida en la piel, músculos, tendones y órganos internos al sistema nervioso central y finalmente a la conciencia, que ocurre en la neocorteza (19).

La vía comienza con un receptor u órgano terminal, el receptor está asociado con un axón aferente primario que forma parte de la neurona de primer orden. Los cuerpos celulares de las neuronas de primer orden se encuentran fuera del sistema nervioso central en el ganglio de la raíz dorsal para obtener información del cuerpo. El ganglio trigeminal obtiene información del nervio oftálmico que recibe información de la cara, ojo, porciones de la cavidad nasal y del cráneo por encima de la fisura palpebral, del nervio maxilar que recibe información de los senos nasales, dientes maxilares, paladar, porción media de la cara, cráneo por encima de la boca y debajo de la frente, y del nervio mandibular que recibe información de la mucosa bucal, dientes mandibulares, piel debajo de la boca, dos tercios anteriores de la lengua. La neurona de primer orden establece una conexión sináptica con la neurona de segundo orden de los núcleos sensitivos trigeminales a nivel de la médula espinal o tronco encefálico. Los axones de las neuronas

de segundo orden se cruzan en la extensión del subnúcleo *caudalis* y ascienden al tálamo para hacer sinapsis con la neurona de tercer orden. La neurona de tercer orden se encuentra en el núcleo ventral posterior lateral (VPL) del tálamo para obtener información del cuerpo y el núcleo ventral posterior medial (VPM) para obtener información de la cabeza. La neurona de tercer orden envía su axón a la corteza somatosensorial donde hace sinapsis con la neurona de cuarto orden (Figura 2) (19).

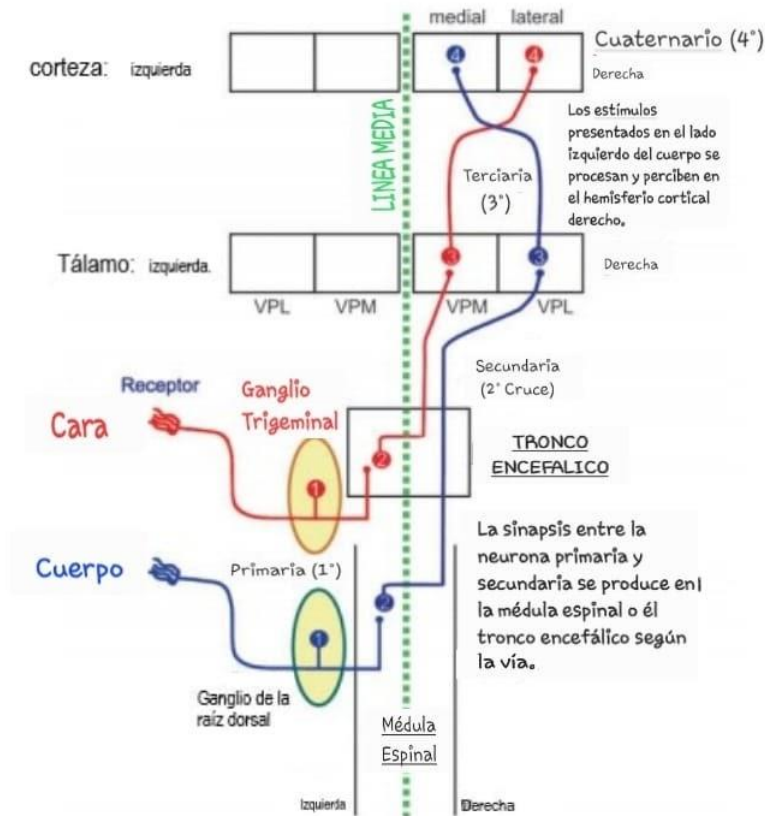


Figura 2. Recorrido de la información somatosensorial. Modificado de Mendoza et al., 2018 (18).

La corteza somatosensorial se divide en dos regiones: la corteza somatosensorial primaria (SI) y la corteza somatosensorial secundaria (SII) (19). La información somatosensorial de la cara es transmitida por el nervio trigémino al núcleo del trigémino en la protuberancia. Los axones que se originan en el núcleo del trigémino cruzan la línea media y ascienden en el lemnisco ventral del trigémino hasta el núcleo ventral posterior medial (VPM) del tálamo. Los axones del VPM ascienden en la rama posterior de la cápsula interna hasta la corteza somatosensorial primaria (SI). Aunque la mayor parte de la información se transmite directamente a las neuronas del área SI de la circunvolución poscentral, hallazgos recientes indican que parte de la información se transmite desde el

tálamo directamente al opérculo parietal, donde se encuentra la corteza somatosensorial secundaria (SII) (20).

NEURONAS PIRAMIDALES

Se considera como neuronas piramidales a las células nerviosas cuyos cuerpos celulares o somas presentan la forma de una pirámide triangular, el resto de sus componentes celulares son altamente variables, se subclasifican en numerosas subpoblaciones de acuerdo con diversos parámetros morfofuncionales (21). Hay diferencias considerables en la estructura de las células piramidales al considerar el tamaño y complejidad de su arborización dendrítica: la complejidad de un árbol dendrítico se evalúa como la longitud total de sus ramas dendríticas junto con el número y distribución de sus puntos de ramificación, en la densidad de las espinas dendríticas en sus ramas dendríticas y en el número total de espinas dendríticas (22).

Una característica importante de las neuronas piramidales es su orientación; Leguey et al. en 2018 (23) identificaron cuatro tipos diferentes de orientaciones dentro de cualquier grupo de neuronas en cualquier capa cortical. No obstante, la preferencia de orientación fue generalmente hacia la orientación anterior, mientras que la orientación dorsal es la orientación menos preferida. De hecho, alrededor del 45% del conjunto total tiene orientación anterior, mientras que sólo alrededor del 10% del total tiene la orientación dorsal. La orientación anterior fue más pronunciada en las neuronas ubicadas en las capas II, III, Va y Vb que para las neuronas ubicadas en las capas IV y VI.

El árbol dendrítico de una neurona piramidal tiene dos dominios distintos: las dendritas basales y apicales, que descienden de la base y el ápice del soma, respectivamente. Todas las neuronas piramidales tienen varias dendritas basales relativamente cortas. Por lo general, una dendrita apical grande conecta el soma a un mechón de dendritas. Esta dendrita apical principal se bifurca antes de dar lugar al penacho a una distancia variable del soma. En algunos casos, las dendritas apicales "gemelas" resultantes se bifurcan nuevamente. Las dendritas apicales oblicuas emanan de la dendrita apical principal en varios ángulos. Las características de las neuronas piramidales pueden variar considerablemente entre diferentes capas, regiones corticales y especies. Además, se han observado diferencias entre las neuronas corticales prefrontales de distintos primates, los humanos tienen los árboles dendríticos basales

más elaborados y ricos en espinas. Las neuronas piramidales de la capa V tienen dendritas apicales más largas y menos dendritas apicales oblicuas que las neuronas piramidales de la capa II / III (figura 3). Las neuronas piramidales están cubiertas por miles de espinas dendríticas que constituyen el sitio postsináptico para la mayoría de las sinapsis glutamatérgicas excitadoras. El número de espinas representa una estimación mínima del número de entradas sinápticas excitatorias en una neurona, que varía considerablemente en diferentes regiones y especies (24).

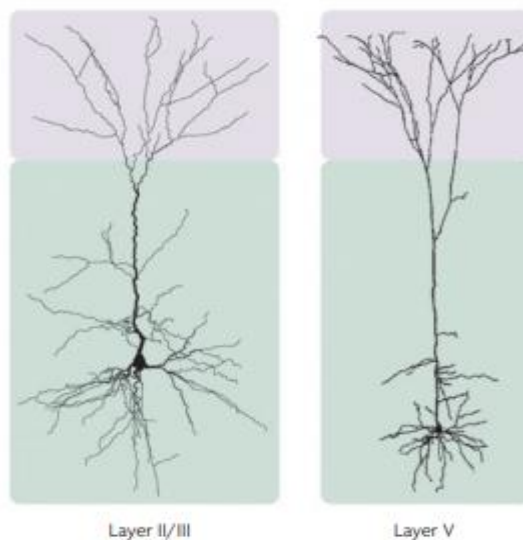


Figura 3. Neuronas típicas de las capas II, III y V. Modificado de Spruston et al., 2008 (22).

Las espinas dendríticas de las células piramidales son el principal objetivo postsináptico de las sinapsis glutamatérgicas excitadoras. A su vez, los axones de las células piramidales constituyen la principal fuente de estas sinapsis tanto en la neocorteza como en la formación del hipocampo. La estructura dendrítica de estas neuronas se puede describir de la siguiente manera: del polo superior del cuerpo celular surge una dendritica apical prominente dirigida radialmente hacia la piamadre, desprendiendo una serie de colaterales oblicuas que generalmente termina en un penacho apical. Desde la base del soma, emergen varias dendritas dirigidas lateralmente o hacia abajo que forman el cenador basal. El axón también emerge de la base de la célula o del origen de una dendritica basal; este axón se dirige hacia abajo y puede emitir varias colaterales. Existen grandes variaciones en la estructura de la célula piramidal según la capa, la región cortical y la especie donde se encuentra la célula piramidal (25).

NEUROPLASTICIDAD

La capacidad del cerebro para reorganizarse o sufrir cambios estructurales y funcionales durante un período de tiempo se denomina neuroplasticidad. Los cambios neuroplásticos corticales también se han asociado con la alteración sistema estomatognático, por ejemplo, pérdida de dientes, dolor intraoral o lesión nerviosa (26). Cramer et al. en 2011 (26) definen a la neuroplasticidad "como la capacidad del sistema nervioso para responder a estímulos intrínsecos o extrínsecos reorganizando su estructura, conexiones y función".

La plasticidad es mayor en los primeros años de vida y disminuye gradualmente con la edad, el aprendizaje y la recuperación se verán potenciados si se proporcionan experiencias o estímulos precoces al individuo. La plasticidad a largo plazo, implica cambios estructurales estables, depende de diversos mecanismos como: la creación de nuevas sinapsis por crecimiento y expresión de dendritas, encaminadas a ayudar a recuperar la función; la reorganización funcional en la propia zona dañada, cambiando la naturaleza de su función preprogramada para facilitar un funcionamiento adecuado; y la participación de zonas vecinas o contralaterales para suplir la función por reorganización funcional de la corteza, quizá mediante la desinhibición de vías y circuitos redundantes (27).

La variedad de procesos biológicos que involucran la plasticidad neuronal incluye la neurogénesis, la migración celular, los cambios en la excitabilidad y neurotransmisión neuronal, la generación de nuevas conexiones y la modificación de las existentes. La remodelación y el refinamiento de las conexiones utilizan la formación y eliminación de sinapsis, la expansión y retracción de la arborización dendrítica y el brote y poda axonal. En general, los procesos biológicos perturban la red neuronal (27,28).

La morfología de las espinas es muy variable, incluso dentro del mismo árbol dendrítico, lo que sugiere que las espinas individuales pueden regularse de forma independiente. Además, las espinas son estructuras muy dinámicas que se forman y eliminan continuamente a lo largo de la vida. La remodelación estructural de las espinas dendríticas sirve para dar forma y refinar la conectividad neuronal (29)

Las espinas dendríticas observadas en tejido cerebral fijo y neuronas cultivadas muestran varias formas y generalmente se clasifican en tres tipos: el tipo delgado que tiene un cuello delgado y una cabeza pequeña, el tipo hongo que tiene un cuello corto y una cabeza relativamente grande, y el tipo rechoncho no tener cuello. Todas estas categorías reflejan un continuo en lugar de clases separadas. Y en las neuronas vivas, las formas de la columna se intercambian fácilmente entre los tres tipos anteriores. En otras palabras, las morfologías de la columna son instantáneas de cambios morfológicos dinámicos. De hecho, las espinas dendríticas cambian dinámicamente su morfología en respuesta a la transmisión sináptica, que resulta ser la base estructural de la plasticidad sináptica (30).

5.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Minoda et al. en 2017 (31) analizaron las respuestas corticales en S1 y S2+ / región oral insular (IOR) subyacentes posterior a la estimulación eléctrica del ligamento periodontal del incisivo derecho mandibular de las ratas. Utilizaron 27 ratas macho Sprague-Dawley, se midieron mediante un dispositivo óptico *in vivo*. Para la técnica de formación de imágenes utilizaron un tinte sensible al voltaje, se fabricó un electrodo bipolar hecho a la medida de acuerdo con el procedimiento de Horinuki en 2015 (32). El electrodo fue insertado en el área del ligamento periodontal del incisivo derecho mandibular de la rata. El cable se insertó en el área del ligamento periodontal 1–2 mm de profundidad desde el margen del hueso alveolar. Concluyeron que la estimulación eléctrica del incisivo mandibular del área del ligamento periodontal provocó respuestas en la corteza somatosensorial primaria y secundaria/región oral insular con latencias casi idénticas respondiendo a la estimulación del ligamento periodontal. Estos resultados indican que la interacción bidireccional entre la corteza somatosensorial primaria y secundaria / región oral insular es importante para el procesamiento de señales de la sensación del ligamento periodontal.

Con base en la relación del ligamento periodontal y la corteza somatosensorial Kaneko et al. en 2018 (33) realizaron un estudio experimental para probar la hipótesis de que el movimiento dental experimental (ETM) cambia la somatotopía de la disposición individual de los dientes en la corteza somatosensorial, Para el experimento utilizaron 63 ratas de la cepa Sprague-Dawley, las cuales recibieron un tratamiento de ligadura con un resorte de espiral cerrado para el ETM, se realizó uniéndolos los primeros molares e incisivos maxilares con un resorte helicoidal de níquel-titanio. Observaron que la estimulación mecánica incisiva y molar provocó la excitación en las regiones rostro y dorso-caudales de la S1, respectivamente. La estimulación eléctrica del ligamento periodontal durante el ETM induce la hiperexcitabilidad de la corteza somatosensorial secundaria y de la región oral insular (S2 / IOR). Además, la hiperexcitabilidad de S2 / IOR se correlaciona con la gravedad de la inflamación del ligamento periodontal. Esta

observación probablemente refleja los mecanismos nociceptivos activos que ocurren durante el tratamiento de ortodoncia.

El grupo de investigación de Flores-Tochihuitl et al. en 2021 (34) publicó un estudio donde evaluaron las consecuencias de la periodontitis, la diabetes y ambas afecciones sobre la morfología dendrítica, el tipo y la densidad de espinas dendríticas de las neuronas del subnúcleo *oralis* y del tálamo ventroposterolateral. Utilizaron ratas hembra y macho Sprague Dawley y ZDF a las cuales se les indujo la periodontitis. Realizaron la tinción Golgi-Cox de los cerebros obtenidos. Para el análisis morfométrico se tomaron imágenes de seis neuronas del hemisferio derecho. Se dibujaron reconstrucciones bidimensionales del árbol dendrítico (basal), se realizó el análisis de Sholl. La diabetes indujo un aumento dramático en el número de espinas dendríticas del núcleo *oralis* (NO) y del núcleo tálamo ventroposterolateral (VPL) y la reducción en la arborización dendrítica del VPL, en ambos sexos evaluados. Esta reducción en el árbol dendrítico podría ser un mecanismo compensatorio. La presencia comórbida de la periodontitis y la diabetes normalizó la densidad de espinas en todos los grupos evaluados con el reordenamiento dendrítico específico en el VPL. Estos resultados neuromorfológicos pueden ser útiles para comprender las diferencias de género observadas en personas con diabetes y periodontitis, en particular las respuestas al dolor exacerbado. Concluyeron que la diabetes es el principal contribuyente a las alteraciones de la morfología neuronal en el NO y el VPL.

6.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente la patogénesis y la progresión de la periodontitis está aumentando en la población, debido a que es una de las principales patologías crónicas de la cavidad bucal, aunado a diversos factores, uno de los más importantes es la relación con enfermedades sistémicas, como lo es la DM con la que tiene una relación bidireccional, ambas contribuyen a los procesos inflamatorios de los tejidos bucales y esto a su vez afecta negativamente el control glucémico. Es relevante analizar esta situación ya que se tiene un alto índice de casos de DM tipo 2 en México, así como de periodontitis.

Estos cambios afectan a todo el cuerpo, también se afecta el sistema nervioso, debido a que los trastornos cerebrales se han asociado con enfermedades sistémicas e infecciosas, lo que consolida aún más la interrelación entre salud bucal y salud sistémica. A pesar de que hay varios mecanismos propuestos que relacionan la salud bucal con el sistema nervioso central, no están claros los cambios en las neuronas de la corteza somatosensorial.

En el proyecto inicial de nuestro grupo de investigación se tuvo como principal objetivo evaluar como la DM con o sin periodontitis afecta los mecanismos adaptativos de la vía trigeminal específicamente en el subnúcleo *oralis*, surge una interrogante más en relación a la corteza somatosensorial, debido a que es la principal zona que recibe la información sensitiva, en este caso del área orofacial. Por lo que después de realizar una búsqueda bibliográfica y observar la carencia de información con relación a los cambios morfológicos en la corteza somatosensorial como respuesta a la periodontitis y la DM, se decidió plantear la siguiente pregunta de investigación:

¿Cómo influye la diabetes y la periodontitis sobre la morfología neuronal de las neuronas de la capa V de la corteza somatosensorial de ratas Zucker con periodontitis experimental?

7.- JUSTIFICACIÓN

El cuerpo responde a diversos estímulos, algunos ocasionados por distintas enfermedades lo cual genera alteraciones y/o cambios adaptativos en el sistema nervioso, que puede interpretarse como neuroplasticidad. Todo estímulo o cambio debido a la periodontitis y la diabetes es captado por los receptores ubicados en el ligamento periodontal; esta información viaja a la corteza somatosensorial a través de la vía trigeminal, pero se sabe poco acerca de cómo se modifica esta vía incluida la corteza somatosensorial ante la dualidad diabetes -periodontitis.

De lo anterior, la importancia de la presente investigación a realizarse sobre cortes histológicos de la corteza somatosensorial de ratas diabéticas con periodontitis experimental radica en conocer la influencia que tiene la diabetes y la periodontitis sobre la morfología de las neuronas piramidales de la capa V. Para tal propósito, se pretende aportar nueva información a corto plazo con respecto a la plasticidad neuronal de estas neuronas que será de utilidad en el campo de la estomatología con respecto a las consecuencias de la relación diabetes y periodontitis y a mediano plazo al estomatólogo para la mejor atención del paciente diabético con periodontitis.

8.- HIPÓTESIS

Hi. La periodontitis asociada a la diabetes de las ratas hembras y machos de la cepa Zucker genera cambios morfológicos en las neuronas piramidales de la capa V de la corteza somatosensorial.

Ho. La periodontitis asociada a la diabetes de las ratas hembras y machos de la cepa Zucker no genera cambios morfológicos en las neuronas piramidales de la capa V de la corteza somatosensorial.

9.- OBJETIVOS

9.1 OBJETIVO GENERAL

Analizar la morfología neuronal de las neuronas piramidales de la capa V de la corteza somatosensorial en ratas hembra y macho de la cepa Zucker con y sin periodontitis.

9.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar la arborización, longitud dendrítica y longitud dendrítica total de las neuronas piramidales de la corteza somatosensorial de ratas macho de la cepa Zucker con y sin periodontitis.
2. Comparar la arborización, longitud dendrítica y longitud dendrítica total de las neuronas piramidales de la corteza somatosensorial de ratas hembra de la cepa Zucker con y sin periodontitis.

10.- MATERIALES Y MÉTODOS

10.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

- a) De acuerdo a la intervención del investigador: observacional.
- b) De acuerdo con la evolución del fenómeno en el tiempo: retrospectivo.
- c) De acuerdo al número de mediciones: transversal.
- d) De acuerdo al número de variables: analítico.

10.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

Definición de la población

Los dibujos de neuronas de ratas hembra y machos de la cepa Zucker con y sin periodontitis obtenidas del proyecto de tesis de maestría titulado: Cambios morfológicos del subnúcleo *oralis* de ratas diabéticas con inducción de periodontitis. Los dibujos fueron obtenidos después de aplicar los criterios de inclusión adecuados para realizar el análisis de Sholl.

Selección de la muestra

Por conveniencia:

Los dibujos se extrajeron del proyecto antecesor, los criterios para realizarlos fueron los siguientes:

- Tejido nervioso (tallo encefálico) que no se encuentre fragmentado ni que dificulte la observación del área de interés (subnúcleo *oralis*).
- Neuronas bien teñidas, completas y aisladas para poder distinguir las dendritas.
- Neuronas multipolares con un soma en forma piramidal con una medida de 10-13 μm o con una forma fusiforme con una medida de 20-25 μm .

Para el presente protocolo, para elegir los dibujos se aplicaron los siguientes criterios:

GRUPOS	CLAVE	NÚMERO DE MUESTRAS
DIABÉTICAS HEMBRAS	DH	60 dibujos
DIABÉTICAS- ENFERMEDAD PERIODONTAL HEMBRAS	DPH	60 dibujos
DIABÉTICAS MACHO	DM	60 dibujos
DIABÉTICAS- ENFERMEDAD PERIODONTAL MACHO	DPM	60 dibujos

10.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

10.3.1 Inclusión:

Dibujos de las neuronas bien teñidas, completas y aisladas para poder distinguir las dendritas

10.3.2 Exclusión:

Dibujos de las neuronas que estén borrosos

10.3.3 Eliminación:

Todos aquellos dibujos que no tengan la clave que los identifique

10.4 VARIABLES

Variables dependientes

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Longitud dendrítica	Distancia entre el principio y el final de las ramificaciones dendríticas dedicadas principalmente a la recepción de estímulos.	Medición en micrómetros de la longitud de las dendritas a través del análisis de sholl.	Cuantitativa	Numérica	µm
Arborización dendrítica	Ramificación terminal de las dendritas en forma de árbol de las células nerviosas y otros elementos anatómicos.	Número de ramificaciones dendríticas e intersecciones de dendritas por cada círculo concéntrico a través del análisis de sholl.	Cuantitativa	Numérica	Ordinal

Variables Independientes

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Sexo	Características fisiológicas y sexuales con las que nacen machos y hembras	Distancia anogenital	Cualitativa dicotómica	Nominal	Macho/ Hembra
Periodontitis	Infección localizada en la encía y las estructuras de soporte del diente (ligamento y hueso alveolar), están producidas por bacterias provenientes de la placa subgingival	Presencia de bolsa periodontal, sangrado e inflamación en las encías de los dientes de las ratas.	Cualitativa	Nominal	Mm
Diabetes mellitus	Enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce	Hiperglucemia en ratas.	Cualitativa	Nominal	Con enfermedad/ sin enfermedad

10.5 CONCORDANCIA Y FIABILIDAD

En el presente estudio, no se requirió llevar a cabo una estandarización para la reconstrucción bidimensional de las neuronas ni la capacitación del manejo de animales de laboratorio, ya que este, es un estudio de tipo ambielectivo y la estandarización y la capacitación fue tomada por el responsable del proyecto original, por lo tanto, los dibujos

de las neuronas se encontraban disponibles para continuar con la investigación y realizar el análisis de Sholl.

10.6 UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL

Laboratorio multidisciplinario, Facultad de Estomatología, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

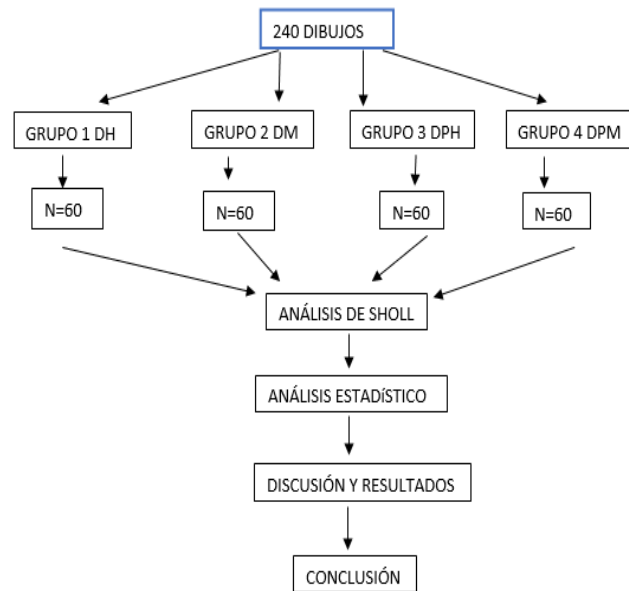
10.7 PROCEDIMIENTOS, TÉCNICAS Y FUENTES DE RECOLECCIÓN.

Análisis de Sholl

Es un método de evaluación cuantitativa que permite el análisis de la morfología neuronal mediante imagen. Se obtiene contando el número de ramas dendríticas a una distancia dada del soma y es una medida clave de la complejidad dendrítica. Se usará una plantilla transparente con anillos concéntricos equidistantes (10 μm) que será centrada sobre los trazados del árbol dendrítico, manteniendo en el centro al soma. Se contará el número de intersecciones dendríticas en los círculos concéntricos para estimar la arborización, será contabilizado para cada orden que se aleje del soma. La longitud dendrítica total se estimará por el número de círculos que intercepte cada dendrita (35,36).

El perfil de intersección de Sholl cuenta el número de veces que una dendrita se cruza con una esfera imaginaria de un radio dado centrado en el soma; por lo tanto, da una representación unidimensional de la complejidad de la dendrita tridimensional. Esta reducción en la dimensionalidad permite comparaciones intuitivas de densidades complejas de las estructuras dendríticas ((35,36).

10.8 DIAGRAMA DE FLUJO



10.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron procesados mediante los paquetes estadísticos SPSS versión 22 y Statgraphics Centurion, se utilizará estadística descriptiva para variables numéricas por medio de medidas de tendencia central y de dispersión, medidas de posición y de forma.

Para evaluar los cambios morfológicos de arborización dendrítica, longitud detrítica y longitud dendrítica total de las neuronas de la capa cinco de la corteza somatosensorial, los datos obtenidos se expresaron como la diferencia y se evaluaron con el programa Graph Pad Prism 8.01 mediante el ANOVA de un factor. Para identificar las diferencias entre grupos se utilizó Tukey's test de múltiples comparaciones. Se considerará como significativo un valor de $p < 0.05$.

10.10 LOGÍSTICA

10.10.1 RECURSOS HUMANOS

Un tesista de licenciatura, un director de tesis y metodológico.

10.10.2 RECURSOS MATERIALES

Papel, lápiz, computadora.

10.10.3 RECURSOS FINANCIEROS

Será financiado con recurso del responsable del proyecto.

10.11 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Jul-Ago 2021	Sep-Oct 2021	Nov- Dic 2021	Enero - Feb 2022
Revisión bibliográfica	■	■	■	■
Estructuración de la metodología y escritura del protocolo. Registro del protocolo ante el CIFE	■			
Obtención de los resultados. Análisis estadístico	■	■	■	■
Discusión y conclusión			■	
Escritura de la tesis			■	■

11.- ÉTICA Y BIOSEGURIDAD

No aplica

12.-RESULTADOS

El estudio evaluó la morfología de las neuronas piramidales de la capa V de la corteza somatosensorial bilateral en ratas diabéticas macho y hembra de la cepa Zucker con y sin periodontitis. A través del análisis de Sholl se cuantificó la arborización y longitud dendrítica, así como la longitud total de los distintos grupos de estudio.

En la figura 4 se muestra una sección coronal del Atlas del cerebro de rata de Watson y Paxinos, indica la zona de la CS (área sombreada) de la cual se realizaron los cortes de tejido que se utilizaron para el análisis de la morfología neuronal.

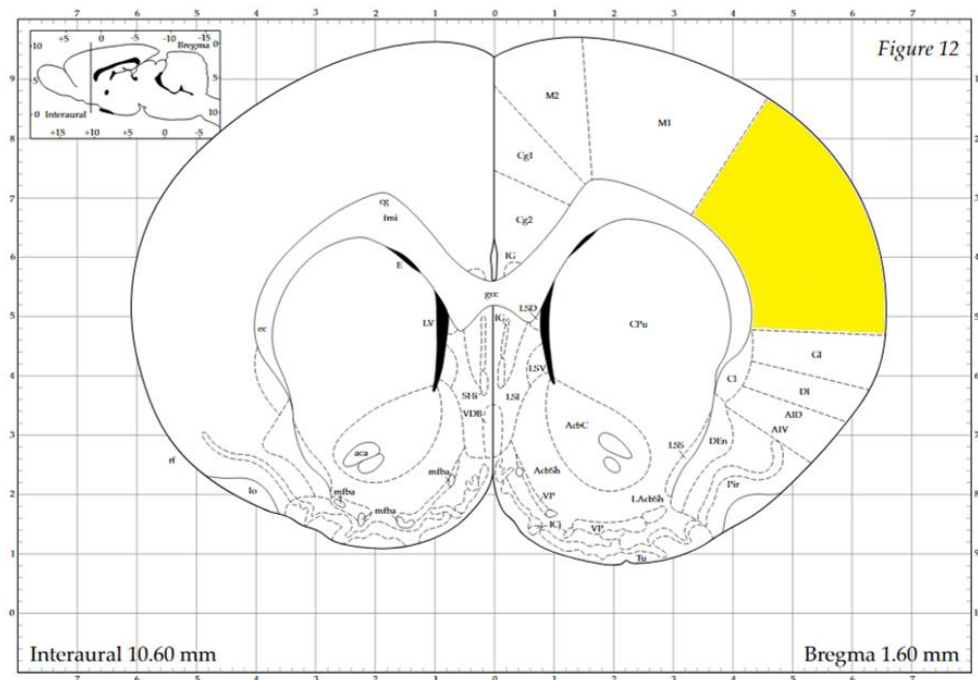


Figura 4. Corteza somatosensorial. Sección coronal del Atlas: The Mouse Brain en coordenadas estereotáxicas, de Paxinos y Franklin, 2019 (37)

En la figura 5 se muestran imágenes de neuronas de la capa V de la corteza somatosensorial, se observa el árbol basolateral de cada neurona.

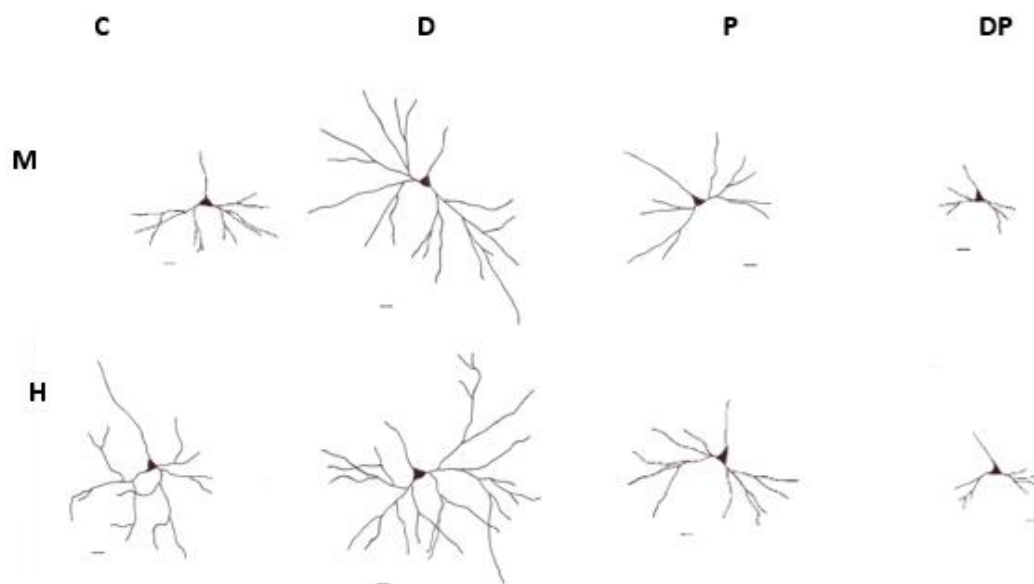


Figura 5. Neuronas examinadas en la capa V de la corteza somatosensorial, (c) grupo control, (D) diabetes, (P) periodontitis, (DP) diabetes-periodontitis, (M) machos, (H) hembras. Barra: 10 μ m.

12.1 MORFOLOGÍA NEURONAL DE LA CORTEZA SOMATOSENSORIAL EN LA RATA MACHO.

ARBORIZACIÓN DENDRÍTICA

Para el caso de la arborización dendrítica en los machos se encontró que en el hemisferio derecho existen diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de estudio, específicamente un aumento de la arborización del grupo diabético y un decremento en el grupo de diabetes-periodontitis en comparación del grupo control ($p=0.001$) (ANOVA de 1 vía). Posteriormente se realizó la prueba post hoc Tukey de comparaciones múltiples para identificar las diferencias específicas entre grupos. Las diferencias son las siguientes: aumento de la arborización dendrítica en el grupo de diabetes vs control a las 80 μ m ($p<0.001$), 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150 y 160 μ m ($p<0.0001$), y en comparación del grupo de periodontitis vs control a las 70 μ m ($p<0.017$) 80 μ m ($p<0.015$) 90 μ m ($p<0.0007$). Se encontró disminución de la arborización dendrítica del grupo de diabetes-periodontitis vs control a las 60 y 70 μ m ($p<0.0001$). También se

observa un aumento en la arborización dendrítica del grupo de diabetes vs periodontitis a las 70 μm ($p < 0.0195$) 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150 y 160 μm ($p < 0.0001$). Por otro lado, se observa la disminución en los grupos de diabetes-periodontitis vs diabetes y vs periodontitis a las 60 y 70 μm ($p < 0.0001$) (fig.6A).

En el hemisferio izquierdo, se observa que existe aumento de la arborización dendrítica en el grupo de diabetes vs el control a las 60 μm ($p < 0.0025$), 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150 y 160 μm ($p < 0.0001$) y 170 μm ($p < 0.0052$). Aumento del grupo de diabetes en comparación del grupo de periodontitis a las 60 μm ($p < 0.0005$), 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150 y 160 μm ($p < 0.0001$) y 170 μm ($p < 0.0003$). Por el contrario, se observa una disminución de la arborización dendrítica en el grupo de diabetes-periodontitis vs el control, vs periodontitis y vs diabetes a las 60, 70 y 80 μm ($p < 0.0001$) (fig.6B).

A) Hemisferio derecho

B) Hemisferio izquierdo

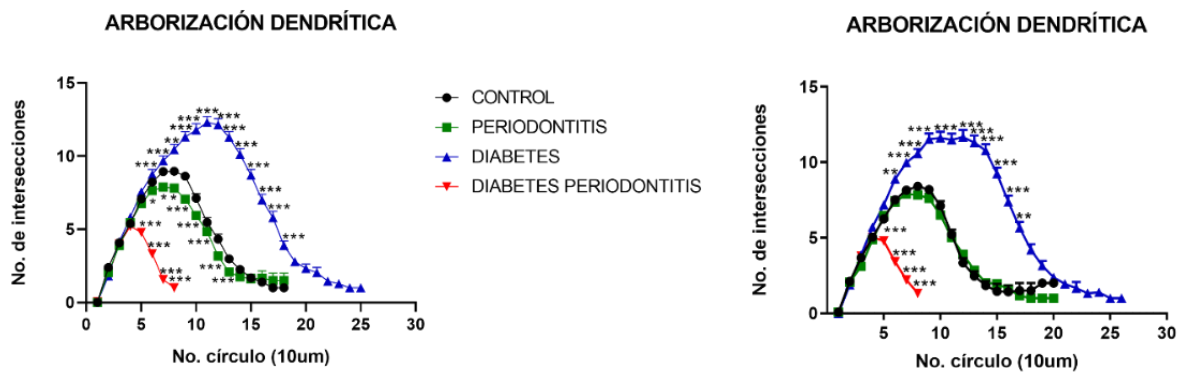


Figura.6 Arborización dendrítica de las neuronas de la capa V de los hemisferios A) derecho y B) izquierdo de la corteza somatosensorial de ratas macho. $n=5$ ratas por grupo. Prueba de ANOVA de 1 vía y post hoc Tukey de comparaciones múltiples, $*p < 0.05$, $**p < 0.001$ y $***p < 0.0001$.

ARBORIZACIÓN TOTAL

Se observan diferencias estadísticamente significativas de la arborización total del hemisferio derecho en los grupos de machos estudiados en comparación con el de control (ANOVA de 1 vía, $p=0.0001$). Al realizar la post hoc de Tukey de comparaciones múltiples

se identificaron las diferencias específicas entre los grupos; se observa que existe aumento en la arborización total entre el grupo de diabetes vs control ($p < 0.0001$), y disminuye significativamente en los grupos de diabetes-periodontitis vs control, vs periodontitis y vs diabetes; y periodontitis vs diabetes ($p < 0.0001$) (fig.7A).

En el hemisferio izquierdo observamos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados en comparación con el de control (ANOVA de 1 vía, $p = 0.0011$). Se encontró aumento de la arborización total en el grupo de diabetes vs control ($p < 0.0180$), y por el contrario disminución significativa en los grupos de periodontitis vs diabetes ($p < 0.0174$) y diabetes vs diabetes-periodontitis ($p < 0.0011$) (Prueba post hoc Tukey de múltiples comparaciones) (fig.7B).

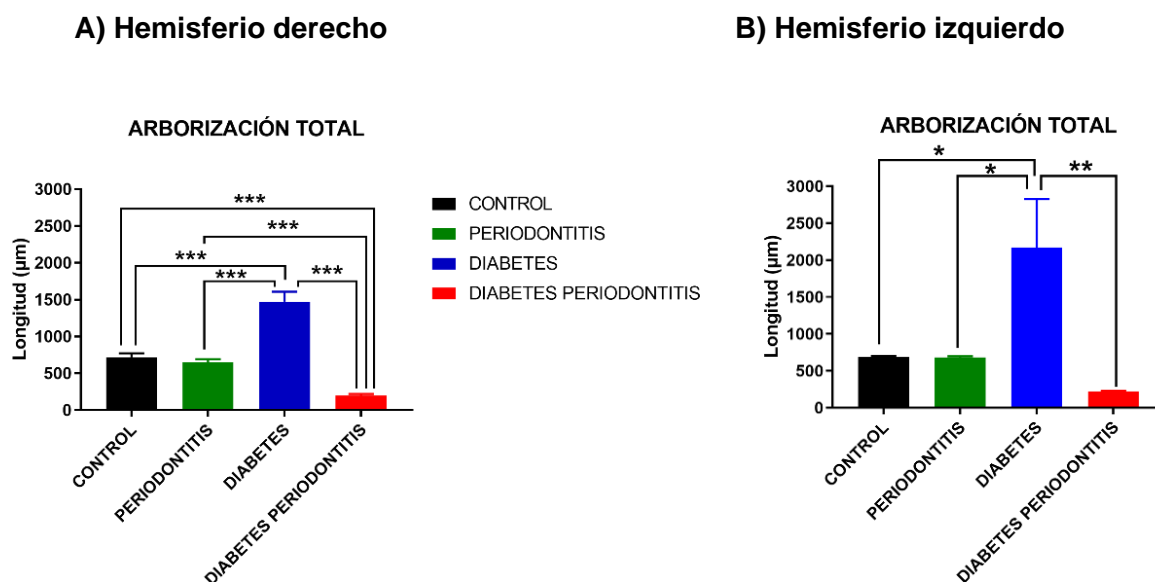


Figura 7. Longitud dendrítica total de las neuronas de la capa V de los hemisferios A) derecho y B) izquierdo de la corteza somatosensorial de ratas macho. $n = 5$ ratas por grupo. Prueba de ANOVA de 1 vía y post hoc Tukey de comparaciones múltiples, * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ y *** $p < 0.0001$.

LONGITUD DENDRÍTICA

La longitud dendrítica de las neuronas piramidales del hemisferio derecho se observa aumentada en los grupos diabetes vs control, disminuida en el grupo de diabetes-periodontitis vs control, vs periodontitis y vs diabetes a las 30, 40, 50 µm

($p < 0.0001$). De la misma manera esta disminuida en el grupo de periodontitis vs diabetes a las 30,40,50 μm ($p < 0.0001$) (Prueba post hoc Tukey de comparaciones múltiples) (fig.8A).

En el hemisferio izquierdo las diferencias específicas entre los grupos son las siguientes: se observa que existe aumento de la longitud dendrítica del grupo de diabetes vs control a las 30,40,50 μm ($p < 0.0001$), y disminuida en los grupos de diabetes-periodontitis vs control a las 30 μm ($p < 0.0001$) y 40 μm ($p < 0.0079$). Esta disminuida en el grupo de periodontitis vs diabetes a las 30,40,50 μm ($p < 0.0001$), también en el grupo de diabetes-periodontitis vs diabetes a las 30,40 μm ($p < 0.0001$) y 50 μm ($p < 0.0416$) y vs periodontitis a las 30 μm ($p < 0.0001$) y 40 μm ($p < 0.0168$) (fig. 8B).

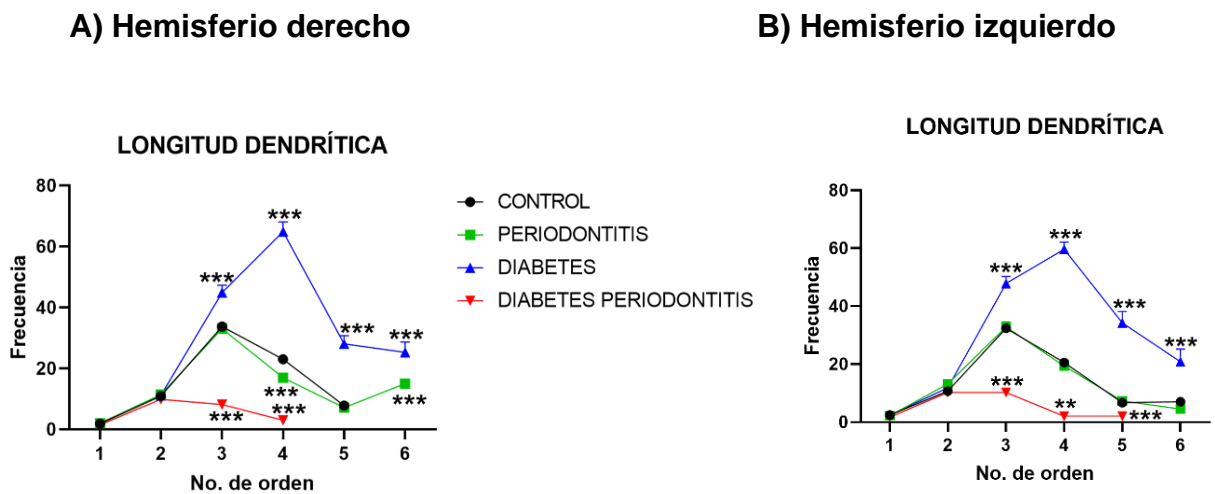


Figura 8. Longitud dendrítica de las neuronas piramidales de la capa V de los hemisferios A) derecho y B) izquierdo de la corteza somatosensorial de ratas macho n=5 ratas por grupo. Prueba de ANOVA de 1 vía y post hoc Tukey de comparaciones múltiples, * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ y *** $p < 0.0001$.

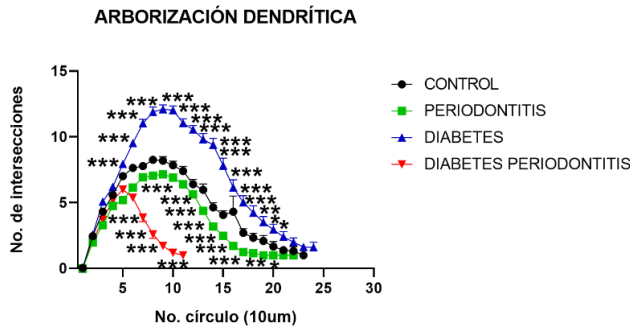
12.2 MORFOLOGÍA NEURONAL DE LA CORTEZA SOMATOSENSORIAL EN RATA HEMBRA.

ARBORIZACIÓN DENDRÍTICA

La arborización dendrítica de las neuronas piramidales del hemisferio derecho de los grupos de hembras estudiados son las siguientes: aumento significativo en el grupo de diabetes vs control a las 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140 y 150 μm ($p < 0.0001$), 170 μm ($p < 0.0002$) y 180 μm ($p < 0.0214$), se observa disminuida en el grupo de periodontitis vs diabetes a las 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150 ($p < 0.0001$), 160 μm ($p < 0.0007$), 170 μm ($p < 0.0001$), 180 μm ($p < 0.0008$), 190 μm ($p < 0.0062$) y 200 μm ($p < 0.0281$). Del mismo modo la arborización dendrítica disminuyó en el grupo de periodontitis vs control a las 60 μm ($p < 0.0001$), 80 μm ($p < 0.0117$), 90 μm ($p < 0.0394$) 130 μm ($p < 0.0151$), 140 μm ($p < 0.0185$) y 150 μm ($p < 0.0133$). Sin embargo, la disminución es más notoria en los grupos de diabetes-periodontitis vs control, vs diabetes y vs periodontitis a las 60, 70, 80, 90, 100 μm ($p < 0.0001$) (fig.9A).

En el hemisferio izquierdo las diferencias identificadas, aunque mínimas son estadísticamente significativas ($p = 0.0011$) (ANOVA de 1 vía) entre los distintos grupos en comparación del control. El aumento más notorio de la arborización dendrítica se observa en el grupo de diabetes vs control a las 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170 μm ($p < 0.0001$) 180 μm ($p < 0.0012$) 190 μm ($p < 0.0003$) y 200 μm ($p < 0.0149$). cabe mencionar que la disminución se observa en el grupo de diabetes-periodontitis vs control, vs periodontitis y vs diabetes a las 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170 μm ($p < 0.0001$). Pero con menor significancia en los grupos de periodontitis vs diabetes a las 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170 μm ($p < 0.0001$) 180 μm ($p < 0.0165$) y 190 μm ($p < 0.0067$) (fig.9B).

A) Hemisferio derecho



B) Hemisferio izquierdo

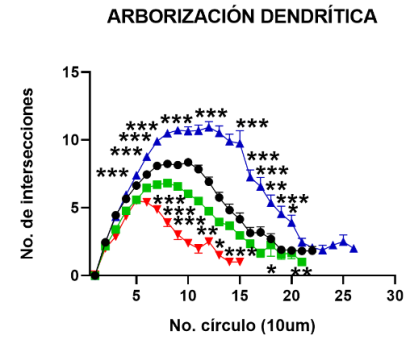


Figura 9. Arborización dendrítica de las neuronas piramidales de la capa 5 de los hemisferios A) derecho y B) izquierdo de la corteza somatosensorial de ratas hembra n=5 ratas por grupo. Prueba de ANOVA de 1 vía y post hoc Tukey de comparaciones múltiples, * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ y *** $p < 0.0001$.

ARBORIZACIÓN TOTAL

En ambos hemisferios de los grupos de hembras estudiados se identificaron diferencias estadísticamente significativas de la arborización total (ANOVA de 1 vía, $p = 0.0001$). Al evaluar las diferencias específicas entre los grupos se observa que en el hemisferio derecho la arborización total del grupo de diabetes aumento en comparación con el control ($p < 0.0001$). En contraste con lo anterior, disminuyó en el grupo de periodontitis vs control ($p < 0.0003$). También disminuyó en el grupo de diabetes-periodontitis vs control, vs diabetes y vs periodontitis ($p < 0.0001$). Al igual que los grupos anteriores disminuyo en el grupo de periodontitis vs diabetes ($p < 0.0001$) (prueba post hoc de Tukey de comparaciones múltiples) (fig.10A).

En el hemisferio izquierdo se identificó aumento de la arborización total en el grupo de diabetes vs control ($p < 0.0001$). Disminución en los grupos de diabetes-periodontitis vs control, vs periodontitis y vs diabetes ($p < 0.0001$). Dicha disminución también se observa en el grupo de periodontitis vs diabetes ($p < 0.0001$) y vs control ($p < 0.0002$) prueba post hoc de Tukey de comparaciones múltiples) (fig.10B).

A) Hemisferio derecho

B) Hemisferio izquierdo

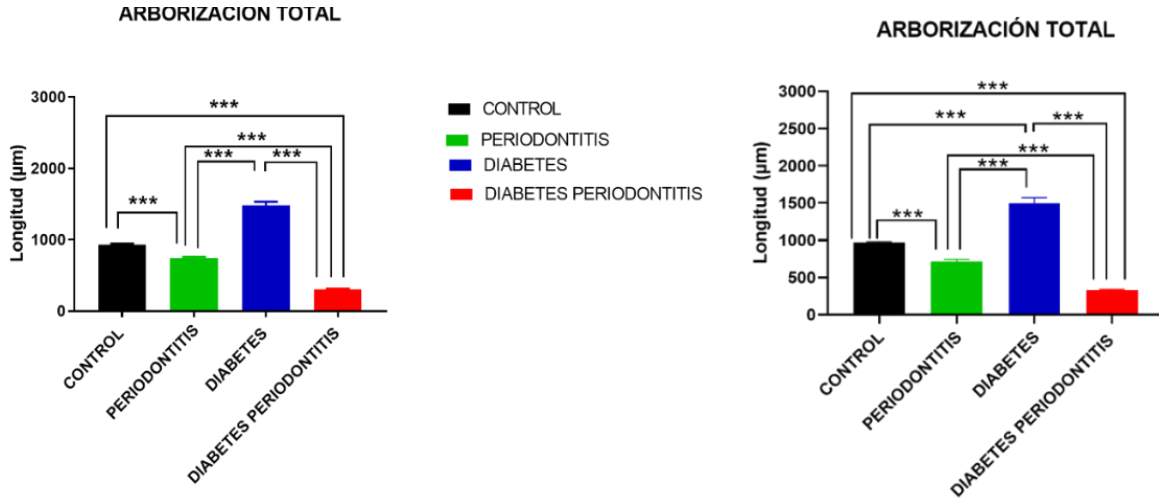


Figura 10. Arborización total de las neuronas de la capa 5 de los hemisferios A) derecho y B) izquierdo de la corteza somatosensorial de ratas hembra n=5 ratas por grupo. Prueba de ANOVA de 1 vía y post hocTukey de comparaciones múltiples, * $p<0.05$, ** $p<0.001$ y *** $p<0.0001$.

LONGITUD DENDRÍTICA

En el hemisferio derecho aumentó la longitud dendrítica de las neuronas piramidales del grupo de diabetes vs control a las 40 y 50 μm ($p<0.0001$). Por el contrario, disminuyó en el grupo de periodontitis vs diabetes a las 40 μm ($p<0.0001$) 50 μm ($p<0.0249$); en el grupo de diabetes-periodontitis vs control 40 y 50 μm ($p<0.0001$), vs periodontitis 30 μm ($p<0.0001$) y vs diabetes 30 y 40 μm ($p<0.0001$) 50 μm ($p<0.0056$) (Prueba post hoc Tukey de comparaciones múltiples) (fig. 11A).

En el hemisferio izquierdo la longitud dendrítica de las neuronas piramidales aumentó en el grupo de diabetes vs control 30 μm ($p<0.0037$) 40 μm ($p<0.0001$) y en el grupo de periodontitis vs control 40 μm ($p<0.0038$). Por el contrario, disminuyó en los grupos de diabetes-periodontitis vs control 50 μm ($p<0.0001$) vs diabetes a las 30 y 40 μm ($p<0.0001$) y vs periodontitis 30 μm ($p<0.0001$) 40 μm ($p<0.0034$). Esto mismo se

encuentra en el grupo de periodontitis vs diabetes 30 y 40 μm ($p < 0.0001$) (prueba post hoc de Tukey de comparaciones múltiples) (fig.11B).

A) Hemisferio derecho

B) Hemisferio izquierdo

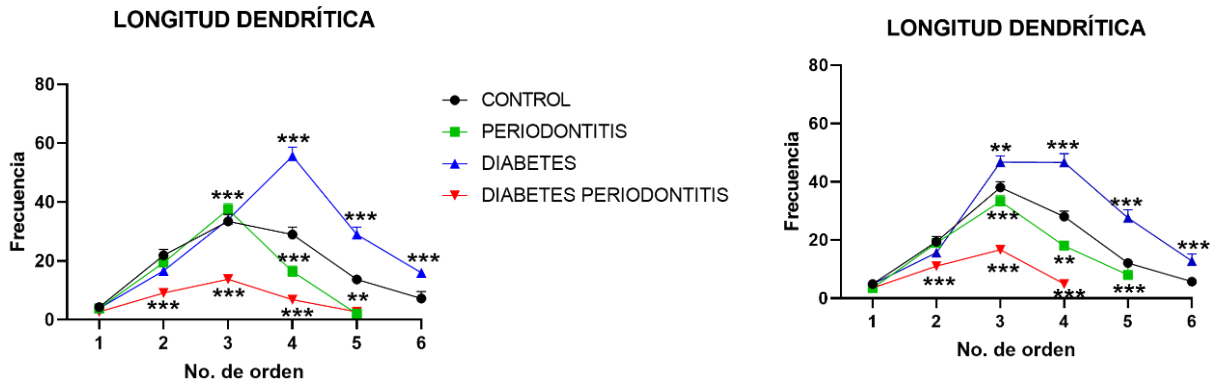


Figura 11. Longitud dendrítica de las neuronas de la capa 5 de los hemisferios A) derecho y B) izquierdo de la corteza somatosensorial de ratas hembra n=5 ratas por grupo. Prueba de ANOVA de 1 vía y post hoc Tukey de comparaciones múltiples, * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ y *** $p < 0.0001$.

13.- DISCUSIÓN

En el presente estudio se analizó el efecto de la diabetes y la periodontitis sobre la morfología dendrítica: a) arborización dendrítica, b) longitud dendrítica y c) la longitud dendrítica total de las neuronas piramidales de los hemisferios derecho e izquierdo de la corteza somatosensorial de ratas macho y hembra de la cepa Zucker con y sin periodontitis, con la finalidad de conocer las consecuencias de la asociación de estas 2 patologías sobre esta zona cerebral.

El tratamiento de las enfermedades bucodentales en todo el mundo exhibe un gran impacto socioeconómico. Los datos obtenidos en 2015 del sistema de vigilancia epidemiológica de Patologías bucales (SIVEPAB), muestran que en México de 115,248 personas de edad adulta sólo el 43,2 % presentó un periodonto sano (2). La periodontitis es una enfermedad inflamatoria multifactorial crónica asociada con la acumulación de placa dental, y caracterizada por la destrucción progresiva del aparato de soporte de los dientes, incluidos el ligamento periodontal y el hueso alveolar (38). En nuestro grupo de ratas con inducción de periodontitis se observó que disminuyó la arborización dendrítica, la longitud dendrítica y la longitud dendrítica total en el grupo de hembras, en ambos hemisferios. En los machos solo disminuyó la arborización dendrítica y la longitud dendrítica del hemisferio derecho. Se tiene evidencia que la periodontitis tiene efectos sistémicos similares a la DM y a la obesidad que en conjunto contribuyen a cambios patológicos en el hipocampo (39). Flores-Tochihuitl et al. en 2021 al realizar estudios en este mismo modelo reportaron que la periodontitis juega un papel importante en la remodelación de las neuronas del subnúcleo *oralis* (NO) porque redujo la longitud dendrítica total en ratas macho, mientras que en el VPL no hubo cambios (34). Por lo que se observa que las diferencias se encuentran no solo entre las neuronas de la vía trigémino-talámica, sino también en la corteza somatosensorial como se reporta en nuestro estudio; en donde principalmente las hembras mostraron los cambios en la geometría neuronal, este resultado pudo haber sido influenciado por los estrógenos.

Varios estudios han evidenciado el efecto del estradiol en la modulación del tejido nervioso ante una lesión, además participa en la reorganización del tejido nervioso

denervado (40). Dicha afirmación se refuerza con análisis enfocados en la salud de las mujeres que han revelado dimorfismos sexuales en muchas enfermedades de la salud oral. Ejemplo de enfermedades que son más comunes en mujeres que en hombres son: el trastorno de la articulación temporomandibular (TMD), la gingivitis relacionada con el embarazo y la pérdida ósea alveolar relacionada con la edad (41). Se sabe que el periodonto es un tejido diana para las hormonas esteroideas sexuales (42), de manera que se han propuesto como consecuencias de esta relación, cambios específicos en el microbioma periodontal, alteraciones vasculares, efectos sobre la inmunorregulación y la modulación de fibroblastos y células epiteliales (43). Fisiológicamente, los estrógenos son encontrados en tres formas: estradiol, estrona y estriol en la mujer (44) y en la rata como estradiol (45). En las mujeres el estradiol es el más potente y abundante (44). La estrona, es un estrógeno de menor potencia, se asocia con problemas cognitivos tanto en humanos como en roedores (46). Algo semejante ocurre con la progesterona, estudios de Littlejohn et al. (2020) (47) reportan la presencia de receptores de progesterona en la membrana del hipotálamo, esto evidencia que en algunas zonas del cerebro esta hormona desencadena mecanismos de acción que participan en la regulación de diversos procesos. Es importante tener en cuenta que los estrógenos no funcionan de forma aislada. Por ejemplo, la ovariectomía provoca disminuciones de la progesterona y aumento de la hormona luteinizante, así como alteraciones en el eje suprarrenal pituitario hipotalámico, y cualquiera de estos factores también podría influir en los efectos de los estrógenos sobre la neuroplasticidad y la cognición (46).

Las complicaciones de la DM a nivel del sistema nervioso incluyen axonopatías, enfermedades neurodegenerativas, neurovasculares y discapacidad cognitiva general (48). Nuestros resultados muestran que en las ratas diabéticas incrementó la longitud dendrítica, la arborización dendrítica y la longitud dendrítica total en ambos sexos y en ambos hemisferios cerebrales en comparación con el grupo control. En el caso de las ratas diabéticas Zucker se ha reportado el incremento de la microglia como respuesta al incremento de la interleucina 1β y al interferón γ dentro del hipocampo (49) y los astrocitos en el hipocampo y la corteza prefrontal (30). Nosotros creemos que estos cambios observados en la microglia atribuidos a estas citocinas proinflamatorias pueden

presentarse también en zonas cerebrales como el NO, el VPL y la corteza somatosensorial.

Evidencia adicional son los estudios realizados por Kobayashi et al; en 2018 (50), quienes observaron en modelos animales de polineuropatía diabética el desarrollo de atrofia neuronal en el ganglio de la raíz dorsal, encontraron una serie de cambios en el ácido ribonucleico mensajero (ARNm) relacionados con la disminución de proteínas estructurales tales como neurofilamentos y tubulina β III, aumento en la proteína de choque térmico 27 (HSP27), aumento en el receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE) y disminución en las proteínas de crecimiento como la proteína 43 asociada al crecimiento. En el mismo sentido, investigaciones previas realizadas en humanos indican que la población diabética es más susceptible al deterioro cognitivo; el grupo de Mairet- Coello, et al. en 2013 (51) realizaron estudios *in vitro* donde observaron que la aplicación de la metformina activó a la proteína quinasa activada por Adenosina monofosfato cíclico (AMPK), lo cual indujo la pérdida de las espinas dendrítica en las neuronas del hipocampo. Sumado a lo anterior estudios previos de nuestro grupo de investigación (Flores-Tochihuitl, et al. 2021) realizados en este mismo modelo de diabetes-periodontitis muestran que la diabetes no indujo cambios en la arborización dendrítica, pero si la disminución de la longitud dendrítica total de las neuronas del VPL en ambos sexos. Mientras que, en las neuronas del NO, no se observaron cambios en la arborización dendrítica del mismo modo que en la longitud dendrítica total (34).

La plasticidad dependiente de la experiencia (EDP) es una propiedad del cerebro que permite a las neuronas refinar patrones de conexiones durante el desarrollo, codificar y almacenar información, y ajustar la actividad de las neuronas en situaciones en las que su actividad promedio se reduce o aumenta sustancialmente (52). Esta se pudo evidenciar por los incrementos encontrados en la geometría neuronal de las neuronas evaluadas, importantes porque en ellas se realiza la percepción de la información sensitiva que en este caso se recibe del ligamento periodontal. El desarrollo de la neuroplasticidad central es complejo, involucra una variedad de diferentes receptores que afectan los mecanismos celulares que alteran la expresión génica y la activación de receptores, como es el caso de CGRP, que es un neuropéptido multifuncional identificado

en distintas regiones del sistema nervioso periférico y del SNC (denominado péptido relacionado con el gen de calcitonina) que está altamente implicado en este proceso. En concreto, en el ganglio trigeminal, el CGRP actúa mediante mecanismos autocrinos y paracrinos para activar las proteínas quinasas activadas por mitógenos que inducen los factores de transcripción implicados en la cascada inflamatoria (citocinas e interleucinas) (53). Es así como nuestro estudio aporta información relevante acerca de los cambios neuronales inducidos por la diabetes a través de la vía trigeminal hacia la corteza somatosensorial, pero no tenemos claro los mecanismos posibles que expliquen este resultado, de manera que es importante realizar estudios bioquímicos y conductuales que nos permitan describir específicamente los mecanismos de plasticidad neuronal.

Es importante enfatizar que sumado a estas alteraciones periféricas la DM puede afectar numerosos procesos en el SNC, incluidos la activación de la respuesta inflamatoria, la activación de los astrocitos y la microglía, el incremento del estrés oxidativo, la activación de la apoptosis, así como la reducción de los factores neurotróficos (54) Todas estas acciones llevan al remodelado neuronal en áreas corticales e hipocampales observado en modelos animales de diabetes. Por ejemplo, la diabetes inducida por estreptozotocina en ratas macho diabéticas reduce la arborización dendrítica y el número de espinas dendríticas en la corteza prefrontal y el hipocampo (55). Similar a lo anterior, estudios realizados en el ratón macho db/db diabético tipo II mostraron la reducción del número de espinas dendríticas (56).

El grupo de las ratas diabéticas con periodontitis muestra disminución de la longitud dendrítica, de la arborización dendrítica y de la longitud dendrítica total en ambos sexos y hemisferios evaluados en comparación con el grupo control. La diabetes y la periodontitis son enfermedades con una relación bidireccional (57) pero desafortunadamente ha sido poco estudiada la relación de ambas respecto al estrés oxidativo y su repercusión sobre el sistema nervioso central. El efecto de las infecciones periodontales en la DM se explica potencialmente por el aumento resultante en los niveles de mediadores proinflamatorios sistémicos, lo que exacerba la resistencia a la insulina (58). Astolphi et al. en 2015 (59) reportaron que las citocinas inflamatorias séricas derivadas de la inflamación oral se asocian con la disminución de la señalización de

insulina y resistencia a la insulina, que es un factor de riesgo importante para la DM tipo 2. Sin embargo, la DM se considera un factor de riesgo para la enfermedad periodontal según la Organización Mundial de la Salud (60); debido a la disminución de la expresión de Malondialdehído (MDA) y al aumento de la expresión de glutatión (GSH) en el tejido periodontal (61). La PKC es una enzima expresada de forma ubicua que participa en una amplia gama de señalizaciones intracelulares. La actividad de isoformas particulares de PKC está regulada al alza en el tejido vascular en la diabetes y se asocia con el desarrollo de complicaciones microvasculares. La activación de PKC- α y PKC- δ en fibroblastos gingivales humanos estimula la secreción de citoquinas proinflamatorias, factor de necrosis tumoral (TNF)- α e interleucina (IL)-1 β , al inducir la vía del receptor 2 tipo toll; por lo tanto, la PKC participa en el mantenimiento de la inflamación crónica en el periodonto. Por otra parte, la evidencia de estudios clínicos y preclínicos del síndrome de ovario poliquístico y los efectos de la diabetes gestacional en el metabolismo y el desarrollo muestran que existen diferencias sexuales probables en el papel fisiológico de la insulina en la neuroplasticidad (62). Todas estas observaciones se relacionan con los resultados de Flores-Tochihuitl et. al. 2021 (34) donde también evidenciaron que en el NO de ratas hembra con diabetes y periodontitis no hubo consecuencias en relación a la arborización dendrítica ni en la longitud dendrítica total, mientras tanto en ratas macho disminuyó la arborización dendrítica, pero en la longitud dendrítica total no revela cambios. En cambio, las ratas macho no modificaron la arborización dendrítica ni la longitud dendrítica total en los núcleos talámicos laterales posteriores ventrales (VPL).

En las ratas hembra, la arborización dendrítica y la longitud dendrítica total aumentó con diabetes y periodontitis a niveles superiores a los de los animales de control. Esto evidencia resultados dependientes del sexo, por lo contrario, en nuestro estudio los resultados no son influidos por el sexo. Esto es contrario a lo reportado por Duboc et al. en 2015 (63); debido a que los hemisferios se caracterizan por una gran variabilidad entre individuos, los hemisferios izquierdo y derecho de nuestro cerebro muestran asimetrías anatómicas y moleculares izquierda-derecha que se correlacionan con su especialización funcional en procesos cognitivos particulares. La especialización hemisférica para una función cognitiva refleja diferencias en los circuitos neuronales de cada hemisferio y se

correlaciona con la asimetría en la materia gris y blanca del lado izquierdo y derecho del cerebro.

Los presentes resultados sugieren plasticidad neuronal en los grupos de diabetes, periodontitis y diabetes-periodontitis, los mecanismos de plasticidad son diversos y se expresa de varias maneras, desde modificaciones diversas en la geometría del árbol dendrítico, la regeneración de axones, la generación de nuevas sinapsis y cambios moleculares (64). Basado en lo anterior, la diabetes induce cambios de plasticidad más marcados que la periodontitis, con base en Dąbrowski et al. en 2019 (65), se deduce que se logra mediante la mejora de la comunicación en las conexiones sinápticas entre las neuronas existentes y es fundamental para retener las redes neuronales. En el caso de la periodontitis la disminución puede deberse a las citoquinas proinflamatorias, moléculas clásicamente asociadas con el sistema inmune periférico, porque están involucradas en la modulación de la plasticidad sináptica homeostática. Por tal motivo la inflamación, un proceso adaptativo bien conocido, deja de ser beneficiosa cuando las citocinas proinflamatorias, junto con otros mediadores de la inflamación, se acumulan en exceso (66). Con respecto al grupo de machos con periodontitis se estima que pudo haber una recuperación en tan solo 14 días que es lo que duró la ligadura colocada en el primer molar más rápida que en el grupo de hembras, por lo que es importante profundizar en conocer con más detalle las consecuencias asociadas al sexo. Resulta de interés para futuras investigación el análisis de la densidad de espinas dendríticas y su tipificación, estos pueden ser útiles para comprender los mecanismos asociados a la comunicación neuronal.

14.- CONCLUSIONES

La diabetes y periodontitis provocan disminución drástica en la arborización dendrítica, longitud dendrítica y longitud dendrítica de las neuronas de capa V de la CS del hemisferio derecho e izquierdo de las ratas hembra y macho.

La diabetes aumentó la arborización dendrítica, la longitud dendrítica y la longitud dendrítica de las neuronas de la capa V de la CS del hemisferio derecho e izquierdo de ratas hembras y machos, lo que sugiere que esta enfermedad desencadena de manera rápida los mecanismos compensatorios neuronales a nivel de la CS.

La periodontitis provoca cambios mínimos en la arborización dendrítica, la longitud dendrítica y la longitud dendrítica total, como lo es en el grupo de machos donde solo disminuyó la arborización dendrítica y la longitud dendrítica del hemisferio derecho.

15.- BIBLIOGRAFÍA

1. Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J, et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomedical Journal. Elsevier B.V.*; 2019. 42:27–35.
2. Resultados del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales (SIVEPAB) 2015.
3. Lecka-Czernik B, Fowlkes JL. *Diabetic Bone Disease: Basic and Translational Research and Clinical Applications*. Suiza; 2016.
4. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus—Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019). *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2019 May 1; 131:6–15.
5. Etienne CF, Organización Panamericana de la Salud. *Diabetes*. 2016.
6. Genco RJ, Borgnakke WS. Diabetes as a potential risk for periodontitis: association studies. *Periodontology 2000*. 2020;83:40-45.
7. Purnamasari D, Khumaedi AI, Soeroso Y, Marhamah S. The influence of diabetes and or periodontitis on inflammation and adiponectin level. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2019 May 1;13(3):2176–82.
8. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018 Feb 1;45(2):138–49.
9. Al-Awar A, Kupai K, Veszelka M, Szucs G, Attieh Z, Murlasits Z, et al. *Experimental Diabetes Mellitus in Different Animal Models*. *Journal of Diabetes Research*. Hindawi Limited; 2016.

10. Brito-Casillas Y, Melián C, Wägner AM. Estudio de la patogénesis y tratamiento de la diabetes mellitus a través de modelos animales. *Endocrinología y Nutrición*. Elsevier Doyma; 2016. 63:45–53.
11. Acharjee S, Ghosh B, Al-Dhubiab BE, Nair AB. Understanding type 1 diabetes: Etiology and models. *Canadian Journal of Diabetes*. 2013;37(4):269–76.
12. Kantarci A, Hasturk H, Van-Dyke TE. Animal models for periodontal regeneration and peri-implant responses. *Periodontology 2000*. 2015;68: 66–82.
13. Marchesan J, Girnary MS, Jing L, Miao MZ, Zhang S, Sun L, et al. An experimental murine model to study periodontitis. *Nature Protocols*. 2018 Oct 1;13(10):2247–67.
14. De Molon RS, Park CH, Jin Q, Sugai J, Cirelli JA. Characterization of ligature-induced experimental periodontitis. *Microscopy Research and Technique*. 2018 Dec 1;81(12):1412–21.
15. Miki K, Honma S, Ebara S, Kumamoto K, Murakami S, Wakisaka S. Changes in the distribution of periodontal nerve fibers during dentition transition in the cat. *PLoS ONE*. 2015 Jun 17;10(6).
16. Diogenes A. Trigeminal Sensory Neurons and Pulp Regeneration. *Journal of Endodontics*. 2020 Sep 1;46(9):S71–80.
17. Moayedi M, Hodaie M. Trigeminal nerve and white matter brain abnormalities in chronic orofacial pain disorders. *PAIN Reports*. 2019 Jul;4(4):755.
18. Lapi D. The Trigeminal Nerve and the Autonomous Nerve System: Physiological Considerations. In: *Trigemino-cardiac Reflex*. Elsevier Inc.; 2015. 37–49.
19. Mendoza E John. Somatosensory Cortex. In: Kreutzer S Jeffrey John DeLuca, Caplan Bruce John DeLuca, editors. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. 2nd ed. USA: Springer; 2018. p. 3216–23.

20. Kumar A, Kothari M, Grigoriadis A, Trulsson M, Svensson P. Bite or brain: Implication of sensorimotor regulation and neuroplasticity in oral rehabilitation procedures. Vol. 45, *Journal of Oral Rehabilitation*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 323–33.
21. Dorantes M, Pérez ME, Reyes YC, Lazalde AR. La morfología diferencial de las neuronas piramidales.
22. Fernandez-Gonzalez P, Benavides-Piccione R, Leguey I, Bielza C, Larrañaga P, DeFelipe J. Dendritic-branching angles of pyramidal neurons of the human cerebral cortex. *Brain Structure and Function*. 2017 May 1;222(4):1847–59.
23. Leguey I, Benavides-Piccione R, Rojo C, Larrañaga P, Bielza C, DeFelipe J. Patterns of dendritic basal field orientation of pyramidal neurons in the rat somatosensory cortex. *eNeuro*. 2018 Nov 1;5(6).
24. Spruston N. Pyramidal neurons: Dendritic structure and synaptic integration. Vol. 9, *Nature Reviews Neuroscience*. 2008. 206–21.
25. Benavides-Piccione R, Regalado-Reyes M, Fernaud-Espinosa I, Kastanauskaite A, Tapia-González S, León-Espinosa G, et al. Differential Structure of Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons in the Human and Mouse. *Cerebral Cortex*. 2020 Mar 21;30(2):730–52.
26. Garcés-vieira MV, Camilo Suárez-escudero J. Neuroplasticidad: aspectos bioquímicos y neurofisiológicos Neuroplasticity: Biochemical and neurophysiological aspects. *Rev CES Med*. 2014. 119-131.
27. Bernhardt R, Bernhardt L, Eugén J. What is neural plasticity? In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer New York LLC; 2017. 1–15.
28. Tien NW, Kerschensteiner D. Homeostatic plasticity in neural development. Vol. 13, *Neural Development*. 2018.13:9.
29. Nishiyama J. Plasticity of dendritic spines: Molecular function and dysfunction in neurodevelopmental disorders *PCN Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2019; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pcn.12899/full>

30. Shirao T, González-Billault C. Actin filaments and microtubules in dendritic spines. *Journal of Neurochemistry*. 2013. 126; 155–64.
31. Minoda A, Mizoguchi N, Kobayashi M, Suda N, Muramoto K. Intracortical signal processing of periodontal ligament sensations in rat. *Neuroscience*. 2017 Jul 4;355:212–24.
32. Horinuki E, Shinoda M, Shimizu N, Koshikawa N, Kobayashi M. Orthodontic force facilitates cortical responses to periodontal stimulation. *Journal of Dental Research*. 2015 Aug 25;94(8):1158–66.
33. Kaneko M, Fujita S, Shimizu N, Motoyoshi M, Kobayashi M. Experimental tooth movement temporally changes neural excitation and topographical map in rat somatosensory cortex. *Brain Research*. 2018 Nov 1;1698:62–9.
34. Flores-Tochihuitl J, Márquez Villegas B, Peral Lemus AC, Andraca Hernández CJ, Flores G, Morales-Medina JC. Periodontitis and diabetes reshape neuronal dendritic arborization in the thalamus and nucleus oralis in the rat. *Synapse*. 2021 Mar 1;75(3).
35. Morales-Medina JC, Juarez I, Iannitti T, Flores G. Olfactory bulbectomy induces neuronal rearrangement in the entorhinal cortex in the rat. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 2013 Sep;52: 80–6.
36. Bird AD, Cuntz H. Dissecting Sholl Analysis into Its Functional Components. *Cell Reports*. 2019 Jun 4;27(10):3081-3096.e5.
37. Paxinos G, Franklin K. Paxinos y Franklin's the Mouse Brain en coordenadas estereotáxicas. 5th ed. 2019.
38. Kwon TH, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. Vol. 71, *International Dental Journal*. Elsevier Inc.; 2021. 462–76.
39. Kose O, Altin A, Kurt Bayrakdar S, Bostan SA, Mercantepe T, Akyildiz K, et al. Influences of periodontitis on hippocampal inflammation, oxidative stress, and apoptosis in rats. *Journal of Periodontal Research*. 2021 Dec 1;56(6):1154–62.

40. Garcia-Segura LM, Azcoitia I, DonCarlos Lydia L. Neuroprotection by estradiol. Vol. 63, Progress in Neurobiology. Elsevier Inc.;2001. 29-60.
41. Robinson JL, Johnson PM, Kister K, Yin MT, Chen J, Wadhwa S. Estrogen signaling impacts temporomandibular joint and periodontal disease pathology. *Odontology*. Springer; 2020. 108; 153–65.
42. Mariotti A, Mawhinney M. Endocrinology of sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Periodontology 2000*, 2013.61; 69–88.
43. Carrillo-De-Albornoz A, Figuero E, Herrera D, Bascones-Martínez A. Gingival changes during pregnancy: II. Influence of hormonal variations on the subgingival biofilm. *Journal of Clinical Periodontology*. 2010 Mar;37(3):230–40.
44. Robinson JL, Johnson PM, Kister K, Yin MT, Chen J, Wadhwa S. Estrogen signaling impacts temporomandibular joint and periodontal disease pathology. *Odontology*. Springer; 2020. 108: 153–65.
45. Finney CA, Proschogo NW, Snepvangers A, Holmes NM, Westbrook RF, Clemens KJ. The effect of standard laboratory diets on estrogen signaling and spatial memory in male and female rats. *Physiology and Behavior*. 2020 Mar 1;215.
46. Barha CK, Galea LAM. Influence of different estrogens on neuroplasticity and cognition in the hippocampus. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*. 2010. 1800: 1056–67.
47. Littlejohn EL, Fedorchak S, Boychuk CR. Sex steroid-dependent plasticity of brainstem autonomic circuits. *Journals physiology*. 2020.
48. Luna R, Talanki Manjunatha R, Bollu B, Jhaveri S, Avanthika C, Reddy N, et al. A Comprehensive Review of Neuronal Changes in Diabetics. *Cureus*. 2021 Oct 30; 13(10).
49. Yun KH, Lim JH, Hwang KB, Woo SH, Jeong JW, Kim YC, et al. Effect of high dose rosuvastatin loading before percutaneous coronary intervention on

- contrast-induced nephropathy. *Korean Circulation Journal*. 2014 Sep 1;44(5):301–6.
50. Kobayashi M, Zochodne DW. Diabetic neuropathy and the sensory neuron: New aspects of pathogenesis and their treatment implications. *Journal of Diabetes Investigation*. Blackwell Publishing; 2018. 9:1239–54.
 51. Mairet-Coello G, Courchet J, Pieraut S, Courchet V, Maximov A, Polleux F. The CAMKK2-AMPK Kinase Pathway Mediates the Synaptotoxic Effects of A β Oligomers through Tau Phosphorylation. *Neuron*. 2013 Apr 10;78(1):94–108.
 52. Sims RE, Butcher JB, Parri HR, Glazewski S. Astrocyte and Neuronal Plasticity in the Somatosensory System. *Neural Plasticity*. Hindawi Publishing Corporation; 2015;2015.
 53. Dlel RJ, Mehra Di, Kardon R, Buse DC, Moulton E, Galor A. Photophobia: Shared pathophysiology underlying dry eye disease, migraine and traumatic brain injury leading to central neuroplasticity of the trigeminothalamic pathway. *British Journal of Ophthalmology*. BMJ Publishing Group; 2021.105: 751–60.
 54. Martínez-Tellez R, Gómez-Villalobos MDJ, Flores G. Alteration in dendritic morphology of cortical neurons in rats with diabetes mellitus induced by streptozotocin. *Brain Research*. 2005 Jun 28;1048(1–2):108–15.
 55. Flores-Gómez AA, de Jesús Gomez-Villalobos M, Flores G. Consequences of diabetes mellitus on neuronal connectivity in limbic regions. *Synapse*. John Wiley and Sons Inc.; 2019. 73.
 56. Chen J, Liang L, Zhan L, Zhou Y, Zheng L, Sun X, et al. ZiBuPiYin recipe protects db/db mice from diabetes-associated cognitive decline through improving multiple pathological changes. *PLoS ONE*. 2014 Apr 10;9(3).
 57. Chen M, Cai W, Zhao S, Shi L, Chen Y, Li X, et al. Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic

- periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*. Blackwell Munksgaard; 2019. 46: 608–22.
58. Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: A tale of two common interrelated diseases. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011. 7:738–48.
 59. Astolpho RD, Curbete MM, Chiba FY, Cintra LTA, Ervolino E, da Mota MSDO, et al. Periapical Lesions Decrease Insulin Signaling in Rat Skeletal Muscle. *Journal of Endodontics*. 2015 Aug 1;41(8):1305–10.
 60. Li X, Sun X, Zhang X, Mao Y, Ji Y, Shi L, et al. Enhanced oxidative damage and Nrf2 downregulation contribute to the aggravation of periodontitis by diabetes mellitus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018;2018.
 61. Monea A, Mezei T, Popsor S, Monea M. Oxidative stress: A link between diabetes mellitus and periodontal disease. *International Journal of Endocrinology*. 2014;2014.
 62. Ferrario CR, Reagan LP. Insulin-mediated synaptic plasticity in the CNS: Anatomical, functional and temporal contexts. *Neuropharmacology*. Elsevier Ltd; 2018. 136: 182–91.
 63. Duboc V, Dufourcq P, Blader P, Roussigné M. Asymmetry of the Brain: Development and Implications. *Annual Review of Genetics*. 2015 Nov 23;49:647–72.
 64. Zucker RS, Regehr WG. Short-term synaptic plasticity. *Annual Review of Physiology*. 2002. 64:355–405.
 65. Dąbrowski J, Czajka A, Zielińska-Turek J, Jaroszyński J, Furtak-Niczyporuk M, Mela A, et al. Brain Functional Reserve in the Context of Neuroplasticity after Stroke. *Neural Plasticity*. Hindawi Limited; 2019;2019.
 66. Gulyaeva N v. Molecular mechanisms of neuroplasticity: An expanding universe. *Biochemistry (Moscow)*. 2017 Mar 1;82(3):237–42.

16.- ANEXOS

1.- Tabla para registrar análisis de sholl.

PROYECTO																														
CLAVE																														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
1°																														
2°																														
3°																														
4°																														
5°																														
6°																														