



# Inmunomoduladores y enfermedades bucodentales

Gustavo Acosta Altamirano,\* María Guadalupe Frías De León,\*\*  
María del Rocío Reyes-Montes,\*\* Patricia Solís,\*\*\* María del Rocío Acosta Reyes\*

## RESUMEN

Dentro de la cavidad oral existen factores de resistencia contra las infecciones bucales, tanto específicos como inespecíficos, que contribuyen a mantener el equilibrio de la población de microorganismos que constituyen la flora normal de la boca. Las enfermedades bucodentales más frecuentes (gingivitis, periodontitis, úlcera aftosa recurrente y candidiasis) están asociadas a un desequilibrio de la población de microorganismos comensales de la boca, así como a una respuesta inmune deficiente del huésped, causada principalmente por la infección de VIH. El tratamiento convencional de estas enfermedades bucales frecuentemente resulta ineficaz, debido al estado de inmunodeficiencia de los pacientes, por lo que actualmente el tratamiento se complementa con inmunomoduladores. Los inmunomoduladores más empleados son el lisado leucocitario (LL) y la hormona tímica sintética (pidotimod). El uso de estos inmunomoduladores tiene gran potencial para estimular los mecanismos de defensa, tanto a nivel profiláctico como terapéutico, en diferentes enfermedades bucodentales. La caracterización y síntesis de nuevos inmunomoduladores es un área de investigación biomédica de gran interés para el odontólogo en general.

**Palabras clave:** Enfermedades periodontales, úlcera recurrente, candidiasis oral, inmunomoduladores.

## ABSTRACT

Within the oral cavity there are factors of resistance to oral infections, both specific and nonspecific, which help maintain the balance of the population of microorganisms that constitute the normal flora of the mouth. The most common oral diseases (gingivitis, periodontitis, candidiasis, recurrent ulcer disease) are associated with an imbalance of the population of commensal microorganisms in the mouth, and a poor host immune response, mainly caused by HIV infection. Conventional treatment of these diseases is based on the administration of corticosteroids and antibiotics, but often ineffective due to immunocompromised of the host, therefore the patients are treated additionally with immunostimulants. The immunomodulator more used are the leukocyte lysate (LL) and the synthetic thymic hormone (pidotimod). The use of these immunomodulators has great potential to stimulate the defense mechanisms, both prophylactic and therapeutic in various oral diseases. The characterization and synthesis of novel immunomodulators is an area of biomedical research of great interest to the general dentist.

**Key words:** Periodontal disease, recurrent aphthous ulcers, oral candidiasis, immunomodulators.

## INTRODUCCIÓN

La cavidad oral contiene microbiota de tipo mixto; es decir, una asociación de bacterias aerobias y anaerobias que colonizan los dientes, lengua, mucosa yugal o el surco periodontal. Las bacterias que se adhieren a la superficie dental en forma permanente lo hacen por diferentes polímeros de origen bacteriano como dextranos y levanos, sintetizados a partir de hidratos de carbono de la dieta. La

cantidad de bacterias anaerobias es máxima en el surco gingival. La colonización bacteriana en la superficie dentaria es un factor etiológico común a la destrucción de los cristales de hidroxilapatita del esmalte y a los cambios inflamatorios que dañan las estructuras de soporte del órgano dentario.<sup>1</sup>

La mucosa de la cavidad oral constituye la primera barrera de protección contra diferentes sustancias y microorganismos, debido a su característica de ser impermeable, a la continua descamación de su epitelio y la secreción constante de saliva. La saliva cumple diferentes funciones: ayuda a la digestión de los alimentos, actúa de manera inespecífica sobre diferentes agentes microbianos mediante la acción de la lisozima, el pH y el arrastre mecánico produ-

\* Dirección de Investigación y Enseñanza, Hospital Juárez de México.

\*\* Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

\*\*\* Departamento de Área Clínica, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional.

cido por la masticación y deglución, con lo que se eliminan bacterias y restos de comida. Además, la saliva contiene el anticuerpo IgA de secreción, que constituye la primera línea de defensa específica a nivel de las mucosas porque puede inhibir la adherencia de los microorganismos a los dientes y a la mucosa que recubre la cavidad bucal.<sup>2,3</sup>

Las amígdalas linguales y las palatinas, al igual que el tejido linfóide en las glándulas salivales parótidas y submandibulares, son los principales tejidos linfoides asociados con la mucosa bucal. Las amígdalas no tienen linfáticos aferentes, por lo que no pueden captar material antigénico. El epitelio que recubre las amígdalas muestra criptas profundas que contienen células M, asociadas con la captación de antígenos, la mayor parte de la IgA producida en las amígdalas es monomérica. El poco tejido linfóide inductor limita el potencial para que los precursores de la respuesta inmunitaria secretoria interactúen con el antígeno en la misma mucosa bucal.<sup>4</sup>

La segunda línea de defensa de la cavidad oral es dada por la respuesta humoral y celular, donde participan fagocitos, linfocitos, polimorfonucleares, monolitos monocitos y macrófagos. La cavidad oral es un lugar poblado de linfocitos T y B, y por células presentadoras de antígenos que participan de manera activa para disminuir o eliminar sustancias potencialmente antigénicas.<sup>1</sup>

Varias de las enfermedades bucales más importantes (entre ellas las caries, las formas más comunes de enfermedades gingivales y periodontales, infecciones bucales por virus del herpes simple o *Candida*, y las manifestaciones bucales de inmunodeficiencia primaria y secundaria [en especial SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida)] se deben al desequilibrio entre la microbiota bucal y la respuesta inmune del huésped.<sup>5-7</sup>

Los mecanismos inmunitarios tumorales de las enfermedades bucodentales son tal vez importantes, pero deben considerarse en el contexto de otros factores que incluyen virus oncógenos y carcinógenos químicos.<sup>8</sup>

### ENFERMEDADES INFLAMATORIAS PERIODONTALES: GINGIVITIS Y PERIODONTITIS

La periodontitis es un proceso inflamatorio producido por ciertas bacterias con actividad periodontopatógena proveniente de la placa subgingival. Esta interrelación entre las bacterias y los mecanismos de respuesta inmune del huésped es la base del mecanismo inmunopatológico.<sup>5</sup> Las bacterias y sus productos estimulan a las células del huésped para que liberen mediadores inflamatorios, tales como las citoquinas y prostaglandinas. Las enfermedades periodontales constituyen un grupo de enfermedades infec-

ciosas causadas por diferentes microorganismos de la placa bacteriana que se localizan en el surco gingivodental.<sup>6,7</sup>

Las bacterias causan la destrucción tisular activando diversos componentes del sistema inmune del paciente (éste participa no sólo en la defensa del huésped), dando como resultado la destrucción en las diferentes etapas inflamatorias de la enfermedad.<sup>9</sup>

Las respuestas locales del huésped son insuficientes para eliminar las bacterias (las cuales continúan adheridas a la superficie del diente) incluyen activación del complemento, infiltración de leucocitos, liberación de enzimas lisosomales y de citocinas, así como la producción importante de exudado de la hendidura gingival. Los productos inflamatorios en respuesta a las bacterias y las reacciones inmunopatológicas del huésped ocasionan gingivitis y periodontitis. Si la defensa es adecuada se presentará una gingivitis y una enfermedad limitada, de lo contrario habrá una penetración bacteriana a nivel sistémico y ocasionará periodontitis que pasará por diversas etapas y grados de severidad.<sup>9</sup>

Los individuos con gingivitis leve tienen infiltrado con polimorfonucleares (PMN) y escasos linfocitos T. Sin embargo, aquéllos con gingivitis prolongada y con periodontitis graves tienen influjo compuesto sobre todo de linfocitos B y células plasmáticas con la resultante producción de anticuerpos IgG.<sup>10</sup>

Las endotoxinas y peptidoglicanos de las bacterias gramnegativas y grampositivas, respectivamente, activan la vía alterna del complemento, así como la vía clásica por anticuerpos IgG e IgM dirigidos contra antígenos de la placa subgingival. La activación del complemento produce primero la liberación de C3 y C5a, los cuales causan edema e incrementan el flujo del líquido de la hendidura y posteriormente la quimiotaxis de leucocitos PMN.<sup>10</sup>

La inmunidad mediada por células también desempeña una función en la progresión de la enfermedad periodontal. Algunos estudios revelan que los individuos con enfermedad periodontal muestran una mayor reactividad de los linfocitos T de sangre periférica hacia los antígenos de la placa. La enfermedad periodontal grave se relaciona con la infección de VIH<sup>10</sup> y el manejo odontológico.

En la periodontitis severa (antes conocida como periodontosis) el tratamiento periodontal convencional es ineficaz, probablemente debido a defectos en la función de granulocitos o monolitos.<sup>11</sup>

### ÚLCERAS ORALES RECURRENTES

Después de la caries y de la enfermedad periodontal crónica, la ulceración bucal representa probablemente la lesión más frecuente de la mucosa oral: la estomatitis aftosa.<sup>12</sup> El



origen de estas lesiones no es completamente conocida, pero se sabe que intervienen múltiples factores (genéticos, alimentarios, infecciosos, alérgicos, medicamentosos, traumáticos e inmunológicos).

Este trastorno puede ocurrir sólo una o dos veces al año, o puede ser tan frecuente que un nuevo brote de úlceras se traslape con el brote previo. La ulceración aftosa recurrente grave puede observarse en relación con infección por VIH.<sup>13,14</sup>

La posible participación del virus herpes simple tipo 1 ha surgido de la observación de que parte del genoma de dicho virus se presenta en las células mononucleares de sangre periférica infectadas de pacientes con aftas recurrentes y enfermedad de Behcet. De manera similar, algunos estudios implican al virus de varicela-zoster, *Helicobacter* y al herpes virus humano 8 (HVH8), agente causal del sarcoma de Kaposi. Una posible participación de *Streptococcus sanguis* se sugiere en virtud de que dicho microorganismo se ha aislado de las úlceras de pacientes que muestran reacciones de hipersensibilidad tardía a este microorganismo.<sup>4</sup>

En la etapa más temprana de la lesión hay infiltración de linfocitos. En algunos pacientes hay anticuerpos circulares contra microorganismos bucales, los cuales pueden presentar reacción cruzada con microorganismos de la mucosa bucal. Se ha reportado una mayor susceptibilidad entre las enfermedades bucodentales con el antígeno HLA-B12; asimismo, en la ulceración bucal recurrente hay datos de incremento en la frecuencia de HLA-B12.

Los pacientes con ulceraciones recurrentes tienen linfocitos contra antígenos de la mucosa bucal, por lo que los linfocitos de algunos pacientes son citotóxicos a las células del epitelio bucal, dando como resultado incrementos en la producción de factor de necrosis tumoral (TNF) y de otras citocinas por los linfocitos periféricos de pacientes con ulceración recurrente.<sup>1</sup> Por otro lado, se ha observado una respuesta favorable a la administración tópica o sistémica de corticosteroides. Los cambios histológicos más tempranos en la ulceración aftosa recurrente involucran infiltrado de linfocitos.

Para el grupo no complicado por enfermedades sistémicas conocidas se dispone de varios tratamientos que incluyen el uso de corticosteroides tópicos, antibióticos e inmunostimulantes como lisado leucocitario (LL) e inmunoférón.<sup>15-18</sup>

## CANDIDIASIS ORAL

Las infecciones micóticas producidas por las levaduras del género *Candida* (especialmente por *C. albicans*) son complicaciones importantes en los pacientes inmunosu-

primidos. *C. albicans* es una levadura comensal en las membranas mucosas de la cavidad oral, pero puede ser patógena, dependiendo de los mecanismos inmunes del huésped y de los factores de virulencia del hongo.<sup>19</sup> *C. albicans* coloniza la mucosa oral entre 5-50% de los individuos sanos.<sup>20</sup> El uso de corticosteroides predispone a padecer una candidiasis oral y ésta es mucho más frecuente en pacientes que reciben quimioterapia por padecer linfoma y enfermedades hematológicas malignas, los que han recibido un trasplante y los que tienen SIDA.<sup>21</sup>

El diagnóstico de candidiasis pseudomembranosa (algodoncillo) se basa en el aspecto clínico y el interrogatorio, así como en el aislamiento del patógeno en casos especiales.

El tratamiento de la candidiasis bucal localizada consiste en la eliminación de factores predisponentes, cuando estos se conocen, y en la administración de antimicótico tópico en combinación con inmunomoduladores.<sup>22</sup>

Los individuos inmunocompetentes rara vez presentan candidiasis en la cavidad oral, debido a la participación de la respuesta inmune innata (particularmente de los neutrófilos y macrófagos) que previene la colonización por *Candida*.

## Terapia inmunomoduladora

En la actualidad, millones de personas en el mundo padecen enfermedades tales como cáncer, diabetes y SIDA, que conducen a una alteración en el sistema inmunológico ocasionando un estado inmune vulnerable frente a otras infecciones, entre ellas las bucodentales. En estos casos, además del tratamiento odontológico convencional, es necesario implementar agentes inmunomoduladores con el propósito de regular la respuesta inmune de los pacientes.

La inmunomodulación es la manipulación a diferentes niveles del sistema inmunológico, ya sea con agentes químicos o biológicos para ayudar a que su funcionamiento sea eficaz. Los inmunomoduladores inhiben o aumentan las poblaciones celulares que participan en la respuesta inmune; por ejemplo, en infecciones crónicas o agudas los inmunomoduladores incrementan la intensidad de la respuesta inmune; mientras que en los casos de enfermedades autoinmunes y alergias disminuyen la intensidad de la respuesta. Los inmunomoduladores se clasifican en tres grupos con base en su origen:

- Microbianos (BCG, *Parapoxvirus ovis*, *Propionibacterium acnes*).
- Fisiológicos (hormonas tiroideas, inmunoglobulinas; LL, también llamado factor de transferencia).
- Sintéticos (pidotimod, cimetidina, levamisol, inmunoférón).

La aplicación de inmunomoduladores ha dado resultados satisfactorios en el tratamiento de diferentes enfermedades como el SIDA,<sup>23</sup> por lo que constituyen una de las estrategias inmunoterapéuticas más usadas y estudiadas.

### **Pidotimod**

Las hormonas tímicas presentan un efecto inmunomodulador en el tratamiento de inmunodeficiencias, cáncer y otras enfermedades;<sup>24</sup> no obstante, también se ha demostrado que la producción natural de estas hormonas decrece con el tiempo, por lo que se ha optado por obtener hormonas tímicas sintéticas como el pidotimod, que es un dipéptido (ácido (R)-3[(S)-(5-oxo-2-pirrolinidil)carbonil]-tiazolidin-4 carboxílico) que induce la proliferación y maduración de los linfocitos T, incrementa la migración de los macrófagos que participan en la fagocitosis; además, inhibe la apoptosis de los timocitos.<sup>25</sup> El pidotimod se utiliza en infecciones bacterianas y en patologías ocasionadas por alteraciones en la maduración de los linfocitos T.<sup>26</sup>

### **Lisado leucocitario**

El LL, conocido como factor de transferencia, es el material que se obtiene de la lisis y diálisis de células linfoides humanas, contiene alrededor de 200 moléculas que se dividen en dos fracciones: la antígeno específica y la antígeno inespecífica. La fracción antígeno específica está integrada por moléculas dializables con un peso molecular entre 3.5 y 5 kDa, caracterizadas por la capacidad de transferir la inmunidad celular, desde donadores inmunizados hasta receptores no inmunizados.<sup>27</sup> La capacidad del LL para transferir la inmunidad celular ha motivado el trabajo de muchos investigadores para tratar de definir la estructura química de la molécula o moléculas encargadas de dicha transferencia. No obstante que se han secuenciado parcialmente algunos oligopéptidos presentes en la fracción antígeno específica,<sup>28</sup> aún se desconoce la estructura química y función biológica de la mayoría de las moléculas que forman el LL.

La fracción antígeno inespecífica contiene todas las moléculas con un peso molecular < 3.5 y > 5 kDa que no transfieren inmunidad, pero favorecen el funcionamiento óptimo del sistema inmunológico, tales como prostaglandinas, nicotinamida, ácido ascórbico, histamina, serotonina, timosina, quimioatrayentes para monocitos y factores inmovilizadores de neutrófilo.<sup>28</sup>

La fuente de obtención del LL son los linfocitos humanos procedentes de sangre periférica, ganglios linfáticos, bazo o placenta. El proceso de obtención de una unidad de

LL se obtiene a partir de la lisis del paquete de leucocitos, con ciclos de congelación y descongelación, de una unidad de sangre para donación (450 mL) o de células linfoides de bazo. Para retener y concentrar la fracción que contiene los oligopéptidos con actividad biológica, el lisado se somete a un proceso de diálisis y ultrafiltración usando membranas con poro de 10 y 1 kDa de corte, respectivamente. La recolección de leucocitos se realiza mediante leucoféresis; este proceso consiste en conectar al donador, por vía venosa, a una máquina separadora de células, mediante un equipo de bolsas y tubos de recolección estériles. La sangre llega al separador celular, donde se seleccionan los leucocitos y los demás componentes sanguíneos regresan al donador.<sup>29</sup>

En México, el LL (Leucoferón®) se obtiene a partir de sangre de bovino empleando un sistema de ultrafiltración con todos los controles necesarios de sanidad para garantizar la calidad del producto. Otra fuente para obtener el LL, y que aún no ha sido explotada, es el calostro humano y de otros mamíferos, ya que contiene lípidos, vitaminas hidrosolubles y liposolubles, nucleótidos, proteínas, inmunoglobulinas, lactoferrina, linfocitos, macrófagos, oligosacáridos, citocinas, etc. Los linfocitos T de calostro son predominantemente supresores, lo que sugiere su participación en la protección del sistema inmune del lactante en contra de complejos antigénicos formados por proteínas de la dieta.<sup>30</sup> Los linfocitos de calostro presentan respuesta proliferativa a concavalina A, antígeno KI de *E. coli* y a algunos virus como el del sarampión y rubéola. La mayoría de estos antígenos producen una respuesta proliferativa menor en comparación con los linfocitos de sangre periférica.<sup>31</sup> En la Clínica de Inmunodiagnóstico México se trabaja en la obtención del LL a partir de calostro bovino, así como en generar LL específico para cáncer, en donde se pretende inmunizar bovinos con células cancerosas antes de obtener el LL.

Otra característica importante del LL es la capacidad de actuar de una manera inter-especie, es decir, el LL obtenido de linfocitos de cerdo, ratón, rata, pato, ganso y cocodrilo, actúa en las células humanas de la misma manera que el LL derivado de humanos y sin presentar reacciones adversas.<sup>32</sup>

## **CONCLUSIONES**

Con base en los planteamientos anteriores, los inmunomoduladores tienen gran potencial para estimular los mecanismos de defensa, tanto a nivel profiláctico como terapéutico, contra diferentes infecciones y enfermedades odontológicas. Un gran avance sería obtener la estructura química y función biológica de otros inmunomoduladores.



res, lo que permitiría hacer uso de tecnología genética recombinante para llevar a cabo la síntesis de ellos a mayor escala. Este hecho, sin lugar a dudas, ampliará el impacto y aplicación clínica de los inmunomoduladores, entre ellos el LL y pidotimod.

## REFERENCIAS

1. Sistig S, Cekic-Arambasin A, Rabatic S, Vucicevic-Boras V, Kleinheinz J, Piffko J. Natural immunity in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 275-80.
2. Sistig S, Vucicevic-Boras V, Lukac J, Kusic Z. Salivary IgA and IgG subclasses in oral mucosal diseases. *Oral Dis* 2002; 8: 282-6.
3. Acosta-Altamirano G, Cruz A. Inmunología de las mucosas. México, D.F.: Distribuidora y Editorial Mexicana (DEMESA); 1992.
4. Sugawara S, Uehara A, Tamai R, Takada. Innate immune responses in oral mucosa. *J Endotoxin Res* 2002; 8: 465-8.
5. Leao JC, Ribeiro C, Carvalho A, Frezzini C, Porter S. Oral complications of HIV disease. *Clinics* 2009; 64: 459-70.
6. Frezzini C, Leao JC, Porter S. Current trends of HIV disease of the mouth. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 513-31.
7. Coogan MM, Greenspan J, Challacombe SJ. Oral lesions in infection with human immunodeficiency virus. *Bull World Health Organ* 2005; 83: 700-6.
8. Meurman JH, Uttamo J. Oral micro-organisms in the etiology of cancer. *Acta Odontol Scandinavica* 2008; 66: 321-6.
9. Bascones A, González Moles MA. Mecanismos inmunológicos de las enfermedades periodontales y periimplantarias. *Av Periodon Implantol* 2003; 15: 121-38.
10. Kornman K, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: Assembling the players. *Periodontology* 2000; 14: 33-53.
11. Robinson PG. The significance and management of periodontal lesions in HIV infection. *Oral Dis* 2002; 8(Suppl. 2): 91-7.
12. Riena-Ras P, Ras-Monteón RM. Estomatitis aftosa: una consulta frecuente en atención primaria. *Semerger* 2000; 26: 186-91.
13. Porter S, Scully C. Aphthous ulcers (recurrent). *Clin Evid* 2005; 13: 1687-94.
14. Bascones-Martinez A, Figuero-Ruiz E, Esparza-Gomez GC. Oral ulcers. *Med Clin* 2005; 125: 590-7.
15. Castillo-Castillo A, Pérez-Borrego A, Guntiñas-Zamora MV. Uso del Inmunoféron en el tratamiento de la estomatitis aftosa recurrente en niños. *Rev Cubana Estomatol* 2006; 43(3).
16. Greenberg MS, Pinto A. Etiology and management of recurrent aphthous stomatitis. *Curr Infect Dis Rep* 2003; 5: 194-8.
17. Casiglia JM. Recurrent aphthous stomatitis: etiology, diagnosis, and treatment. *Gen Dent* 2002; 50: 157-66.
18. Berrón-Pérez R, Chávez-Sánchez R, Estrada-García I, et al. Indications, usage, and dosage of the transfer factor. *Rev Alerg Mex* 2007; 54: 134-9.
19. Richardson M, Rautemaa R. How the host fights against *Candida* infections. *Front Biosci* 2009; 14: 4363-75.
20. Akpan A, Morgan R. Oral candidosis. *Postgrad Med J* 2002; 78: 455-9.
21. Panizo M, Reviakina V. *Candida albicans* y su efecto patógeno sobre las mucosas. *Rev Soc Ven Microbiol* 2001; 21: 38-45.
22. Scully C, El-Kabir M. *Candida* and oral candidosis: A Review. *Crit Rev Oral Biol Med* 1994; 5: 125-57.
23. De la Peña H, Madrigal JA. Inmunoterapia celular contra el cáncer. *Gamo* 2006; 5: 61-4.
24. Bodey B, Bodey B Jr, Siegel SE, Kaiser HE. Review of thymic hormones in cancer diagnosis and treatment. *Int J Immunopharmacol* 2000; 22: 261-73.
25. Alagona G, Ghio C, Villani V. Basis set, level, and continuum solvation effects on the stability of a synthetic dipeptide: PIDOTIMOD. *J Phys Chem A* 1999; 103: 5823-32.
26. Mantia IL, Grillo C, Mattina T, Zaccone P, Xiang M, Di Mauro M, Meroni PL, Nicoletti F. Prophylaxis with the novel immunomodulator pidotimod reduces the frequency and severity of upper respiratory tract infections in children with Down's syndrome. *J Chemother* 1999; 11: 126-30.
27. Lawrence HS. Transfer factor. *Adv Immunol* 1969; 11: 195-266.
28. Kirkpatrick CH. Transfer factors: Identification of conserved sequences in transfer factors molecules. *Mol Med* 2000; 6: 332-41.
29. Bravo-Lindero AG. Actualidades en aféresis terapéutica. *Rev Hemo Trombo* 2007; 1: 25-9.
30. Acosta G, Ortiz J, Barragán L, Torres S, Santos JL. Linfocitos T CD4 y CD8 en calostro y sangre autóloga de mujeres mexicanas. *Inmunología* 1994; 13: 118-21.
31. Acosta-Altamirano G, Reyes-Montes MR, Hernández-Rodríguez M, Nava-Martínez LE, Pinacho FO. Inmunomoduladores y Afrodita. *Rev Hosp Jua Mex* 2006; 72: 22-7.
32. Correa-Meza BE, García-Estrada T, Vargas-Pérez A, Sánchez-Cordero V, Acosta-Ríos P, De León F, et al. En: 1er. Encuentro Internacional sobre Factor de Transferencia. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional. 2006.

### Solicitud de sobretiros:

Dr. Gustavo Acosta Altamirano  
 Dirección de Investigación y Enseñanza  
 Av. Instituto Politécnico Nacional, Núm. 5160  
 Col. Magdalena de la Salinas  
 C.P. 07760, Del. Gustavo A. Madero  
 Tel.: 5747-7560 al 69, Ext. 74725747-7560  
 Correo electrónico:  
 gustavo.acosta@salud.gob.mx