

31441

3



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

CAMPUS IZTACALA

“AGRANDAMIENTO GINGIVAL INDUCIDO EN
LA TERAPÉUTICA DE PÉRDIDA DE TEJIDO”.

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA
DE: ESPECIALIZACIÓN EN
ENDOPERIODONTOLOGÍA.

P R E S E N T A:
ANGELINA CAROLINA VEGA
NAVARRO

A S E S O R:
Dr. Salvador Arroniz Padilla.

S I N O D A L E S:
Dr. Eduardo Llamosas Hernández.
C.D. Cesar Redondo Caballero
C.D. Javier Garzón Trinidad.
C.D. Juan Angel Martínez Loza.
C.D. Alberto Furuya Meguro.

México D. F. 2/ mayo/2000.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA
SALA
NO
DEBE
SER
USADA
PARA
NADA

ÍNDICE.

- 1 Antecedentes y estado actual del problema.
 - 1.1.1 Tejido conectivo.
 - 1.1.2 Fibroblasto.
 - 1.1.3 Colágeno.
 - 1.1.4 Elastina, oxitalan y fibras de reticulina.
 - 1.1.5 Sustancia fundamental.
 - 1.2 Medicamentos.
 - 1.2.1 Fenitoína.
 - 1.2.2 Bloqueadores de calcio (nifedipina).
 - 1.2.3 Cicloporina.
 - 1.3 Inflamación.
 - 1.4 Restitución de tejidos.
 - 1.5 El calcio.
 - 1.6 Sistema Inmunológico.
 - 1.7 Citocinas.
 - 1.8 Interleucina- 1.
 - 1.9 Factor de crecimiento de fibroblastos 2 o básico (FGF-2, bFGF).
- 2 Justificación.
 - 3 Detección, delimitación y planteamiento del problema.
 - 4 Objetivos de la investigación.
 - 5 Hipótesis alterna.
 - 6 Hipótesis nula.

AGRANDAMIENTO GINGIVAL INDUCIDO EN LA TERAPÉUTICA DE PÉRDIDA DE TEJIDO.

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA.

Existen infinidad de causas por las que se puede interrumpir la continuidad o cantidad normal del tejido gingival, por ejemplo las recesiones, GUNA, úlceras etc., las cuales, en ocasiones resultan molestas para el paciente; aunque algunas de éstas sanan en un determinado tiempo hay otras en las que se requiere un tratamiento más complejo, con un mayor requerimiento de tiempo y en ocasiones no con el éxito requeridos.

Por mencionar una patología caracterizada por la pérdida de tejido se encuentra la recesión gingival, alteración de la arquitectura de la encía que puede dar lugar a diferentes anomalías que involucran desde la estética hasta la funcionalidad, por eso, la importancia de esta alteración ha dado lugar a diversas clasificaciones (Sullivan y Atkins en 1968 y Miller en 1985), e igualmente al planteamiento de tratamientos, los cuales desafortunadamente no siempre se alcanza un 100% de éxito.

La GUNA, que apareció durante la segunda guerra mundial y en la actualidad su frecuencia se ha incrementado notablemente, tanto por el estilo de vida como por el surgimiento de nuevas epidemias. Padecimientos similares, caracterizados por la pérdida de tejido gingival, como la gingivitis relacionada con el VIH-1 han reportado una prevalencia de 0.09 hasta un 22%, mientras en periodontitis va de 0 a un 43%, aunque hay autores para los cuales la frecuencia se relaciona con la evolución de la enfermedad

(Barr 1995), si tomamos en cuenta que el VIH es considerado un síndrome que afecta un gran número de la población mundial, entonces las lesiones en encía resultan ser muy comunes.

En contraste desde hace varios años se han empleado diversos medicamentos, que causan agrandamiento gingival. La bibliografía reporta como drogas que predisponen al agrandamiento gingival principalmente a la fenitoína, la ciclosporina y a la nifedipina, de las cuales no se ha encontrado un efecto en común que lleve a tal respuesta.

Primeramente hay que tener clara la diferencia entre la hipertrofia (incremento del tamaño de las células individuales sin división celular y en consecuencia del órgano correspondiente (Philip, 1990)), y la hiperplasia (aumento en la actividad formadora o productora de las células, es decir, un aumento en el número de células de un tejido u órgano) que en el ámbito periodontal suele referirse a la hiperplasia y al agrandamiento gingival indistintamente (Grant et al 1988).

La hiperplasia gingival consiste en un aumento de los elementos fibrosos del tejido, la cual no es resultado de inflamación, aunque casi siempre aparecen ambos; produciendo agrandamiento gingival (Grant et al 1988), por tanto, la hiperplasia gingival puede ser consecuencia de un cambio inflamatorio (placa), o no inflamatorio (medicamentos, características familiares, respiración bucal, neoplasias, hormonas, la pubertad, el embarazo, leucemia, discracias sanguíneas y otras condiciones sistémicas) o ambos (Philip, 1990, Dongari et al 1993, Grant et al 1988).

El agrandamiento gingival consiste fundamentalmente en aumento de fibras de colágeno y de proteínas como glucosaminoglucanos y proteoglucanos, aunque también afecta al número de fibroblastos, en los cuales la mitosis se ve incrementada, células inflamatorias y epiteliales. En diversos estudios se ha determinado que la cantidad de

fibroblastos y/o fibras de colágeno por unidad de tejido es normal, pero el crecimiento es descontrolado, por lo tanto, se habla de sobrecrecimiento gingival (Lindhe, 1992). En la hiperplasia gingival hay un aumento de fibras colágenas tortuosas, no orientadas, con diferencia bioquímica de dos veces más colágeno tipo III y menos colágeno tipo I (Narayanan y Hassell, 1985; citados en Genco, 1993), un aumento de matriz no colágena y sustancia fundamental (Bernstern y Hassell, 1987; citados en Genco, 1993), cambios respaldados por el aumento de proteoglucanos y glucosaminoglucanos en cortes gingivales y células en cultivo de hiperplasia gingival (Kanter y Hassel, 1985 y Dahollç y col. 1986; en Genco 1993).

El agrandamiento gingival conduce a la acumulación de placa, cálculo y posteriormente a caries, gingivitis y periodontitis (Hassell, 1994 y Philip, 1990).

En consecuencia es importante hacer una minuciosa revisión a lo referente al tejido conectivo, con el propósito de comprender los cambios provocados por los diferentes medicamentos que han sido relacionados con el agrandamiento gingival, para poder establecer posteriormente una relación entre estas drogas.

EL TEJIDO CONECTIVO.

El periodonto es el único órgano que consiste en dos tipos de tejido conectivo blando (encia y ligamento periodontal) y dos duros (cemento y hueso alveolar), por lo que posee una composición muy particular, especialmente en lo referente a sus componentes de la matriz extracelular, de los cuales depende su capacidad de reparación y regeneración (Narayanan y Bartold, 1996).

FIBROBLASTO.

Es la principal célula del tejido conectivo, responsable de la producción de fibras colágenas, elásticas y de oxitalan, así como, de la sustancia intersticial amorfa de dicho tejido. Normalmente el fibroblasto se encuentra rodeado por fibras colágenas y sustancia fundamental; en el microscopio, se observan orientadas paralelamente a los fascículos de fibras colágenas (Bhaskar 1986, Schluger 1981, Ten Cate 1986).

Los fibroblastos son grandes células fusiformes con prolongaciones de diversos tamaños (Provenza, 1979). Estos pasan por dos etapas; una donde producen activamente sustancias intercelulares, presentando bajo al microscopio óptico una forma ahusada con amplios procesos citoplasmáticos basofílicos, y un núcleo débilmente teñido más grande (Cormack, 1987, Ten Cate 1986), y por micrografía electrónica se observan numerosas fibrillas y orgánoides citoplasmáticos exagerados (varios complejos de Golgi, retículo endoplasmático rugoso, mitocondrias y vesículas secretorias), además, mediante tinción se observa un sistema tubular y filamentoso (Bhaskar, 1986, Ten Cate 1986). Sus nucleolos, por lo general son prominentes, lo que indica síntesis proteínica activa (Cormack 1987); sus núcleos son de forma oval y se localizan en el centro de la célula (Bhaskar, 1986; Arey, 1972). El fibroblasto en reposo, bajo el microscopio óptico posee un núcleo chato y ovoide, oscuramente teñido y pequeño, su cromatina se encuentra mucho más condensada, mientras su citoplasma es escaso y menos basofílico, en este estado ocasionalmente es llamado fibrocito (Ten Cate 1986, Cormack 1987), además, se perciben numerosas mitocondrias y el aparato de Golgi y el diplosoma (centríolo doble) radica en las inmediaciones del núcleo (Bargmann, 1964).

Se ha descubierto que los fibrocitos adultos todavía pueden absorber prolina marcada, un precursor de la colágena, por tanto, es probable que continúen secretando

pequeñas cantidades de sustancias intercelulares a lo largo de toda su vida. Aparentemente, los fibrocitos son incapaces de dividirse; por ello la restitución del tejido conectivo se efectúa mediante el crecimiento de fibroblastos jóvenes derivados principalmente de los pericitos (Cormack, 1987).

Cuando los fibroblastos entran en contacto entre sí sus membranas pueden desarrollar complejos de unión de hendidura e intermedias (Ten Cate 1986). Durante la mitosis los fibrocitos pierden sus relaciones con las células vecinas y adoptan una forma redondeada. Una vez terminada se expanden nuevamente las prolongaciones (Bargmann, 1964). Ya que los fibroblastos son células relativamente primitivas, es muy posible que retengan la posibilidad de entrar en mitosis y producir otros fibroblastos por fibriologénesis (formación de fibrillas) más en procesos de reparación (Provenza, 1979).

El fibroblasto secreta los precursores de la colágena, la reticulina y la oxitalan en forma de moléculas de precolágena (tropocolágena) en el espacio intercelular (Bhaskar, 1986), los fibroblastos pueden desdoblar la colágena, incluyendo la colágena residual que queda cuando la matriz del hueso es resorbida; por lo que es posible que la colágena este presente dentro de los fibroblastos, pero siempre confinado a los fagosomas o lisosomas secundarios y no encontrándose dentro de los organelos secretorios. Así, los fibroblastos son capaces de producir nueva colágena y desdoblar la ya existente al mismo tiempo (Cormack, 1987; Davis, 1988).

Aunque las células de un tejido parecan todas iguales, pueden poseer diferentes propiedades químicas y fisiológicas; prueba de esto son los diversos estudios sobre el comportamiento de fibroblastos cultivados que datan desde 1960 (Castor et al 1960, Mitsui y Schneider 1976, Elias y col. 1987, Brody y col 1985 en Phipps 1997), en laencia se cree que existen varias poblaciones de fibroblastos fenotípicamente diferentes

(Ten Cate 1986), esta heterogeneidad da como resultado diferentes conductas subpoblacionales individuales del tejido conectivo gingival (Newell y Chris 1997).

En el organismo infinidad de sustancias pueden interferir con la producción y crecimiento de los fibroblastos, por ejemplo, estas células gingivales responden en un 50% ante la producción de prostaglandina E₂ (PGE₂) (Ko et al 1984 en Phipps 1997), dando como resultado un eventual crecimiento que no es observado in vitro (Korn et al 1984 y 1985 en Phipps 1997). Todos estos efectos se llevan a cabo por los marcadores de superficie de los cuales aún se sabe poco, con respecto a dichos receptores recientemente se ha detectado la expresión del antígeno CD40 (exhibido por los linfocitos T, sobre los cuales se observa proliferación y aumento en la producción de citocinas durante la inflamación), CD4 y CD60, la presencia de estos y otros receptores puede ser la causa de la heterogeneidad de los fibroblastos (Phipps 1997).

La función del fibroblasto puede desequilibrarse, por ejemplo, en lesiones inflamatorias crónicas (enfermedad periodontal crónica) y la fibrosis (Schiuger 1981).

COLÁGENO.

El colágeno es el componente más abundante en la piel y el hueso, constituyendo el 25 % total de la masa de proteica de los animales mamíferos (Albert et al 1994). La estructura del colágeno es constante y definida, sobre esta se pueden presentar ciertas variaciones; consta de 20 aminoácidos, principalmente (glicina, alanina, prolina e hidroxiprolina (dos tercios de la molécula)), es la única proteína que contiene hidroxilisina, además, posee pequeñas cantidades de glucosa y galactosa (menos del 1% en peso), por tanto, es considerada una glucoproteína (Ten Cate 1986).

Cada molécula de colágeno consta de tres cadenas polipeptídicas unidas entre sí formando una superhélice, llamada cadena α . Se han identificado cerca de 25 cadenas de colágeno α , teniendo cada una un gen diferente, por lo que la combinación de estos da tipos de colágeno genéticamente distintos. Algunos tipos de colágeno y sus propiedades se enuncian a continuación:

-Forman fibrillas:

Tipo I, localizada en hueso, piel, tendón, ligamentos, cornea y órganos internos, forma aproximadamente el 90% de la colágena del cuerpo.

Tipo II, localizada en cartílago, disco intravertebral, notocorda y en el humor vítreo de los ojos.

Tipo III, localizada en piel vasos sanguíneos y órganos internos.

Tipo V, igual a tipo I.

Tipo XI, igual a tipo II.

-Fibrillas asociadas:

Tipo IX, localizada en cartílago.

Tipo XII, localizada en tendón, ligamentos y algunos otros tejidos.

-Formadores de cadena:

Tipo IV, localizada en lámina basal.

Tipo VII, localizada por debajo del epitelio escamoso estratificado.

Al secretarse al espacio extracelular las moléculas de colágeno se unen para formar un conglomerado de 280 nm de longitud y un diámetro de 1.35 nm, la fibrilla de colágeno, que es la unidad mínima reconocible en el microscopio electrónico, presenta un patrón de bandas característico que se repiten cada 64 nm. Las fibrillas se agregan habitualmente para formar pequeños haces, los cuales al exceder los 0.2 μ m de diámetro,

se conoce como fibra colágena, que al microscopio óptico aparecen como fibras de grosor y orientación variables que ocupan el espacio extracelular; el diámetro de la fibra varía según el tejido, y va de 0.3 a 0.25 μm (Ten Cate 1986, Albert 1994).

El colágeno es sintetizado por los fibroblastos, dentro de los cuales, los aminoácidos individuales se ensamblan en los sitios polisómicos para formar largas cadenas polipeptídicas, principalmente contienen prolina y lisina que deben hidroxilarse para formar la superhélice de la molécula de colágeno definitiva. La vitamina C (ácido ascórbico) es necesaria para llevar a cabo la hidroxilación. Con la superhélice se forma una macromolécula, llamada procolágeno, que posee un ensamble terminal de aminoácidos llamado región telopéptica que evita el agregado y la formación de fibrillas de colágeno. Las moléculas de procolágeno pasan al aparato de Golgi, siguiendo la vía de las cisternas del retículo endoplasmático rugoso, donde se le agregan componentes hidrocarbonados por glucosilación; el procolágeno se transporta a la superficie celular por medio de vesículas y es segregado. Excretado, pierde sus telopéptidos terminales por la acción enzimática de la procolágeno peptidasa; quedando así formada la molécula de colágeno que se segrega rápidamente para formar la fibrilla colágena, donde se desarrollan entrecruzamientos químicos entre las moléculas, por lo que resulta ser muy estable, es esto lo que permite su persistencia en los tejidos por mucho tiempo o su rápido recambio (Ten Cate 1986).

El fibroblasto puede sintetizar y degradar colágeno de manera controlada y ordenada, logrando la remodelación del tejido. Para la ruptura de la fibrilla de colágeno se requiere de la colagenasa que produce la liberación de un pequeño segmento de fibrilla de colágeno que es ingerida por el fibroblasto por fagocitosis uniéndose el sistema lisosomal, creando el fagolisosoma, donde se da la degradación final de la fibrilla

colágena (Ten cate 1986). La placa bacteriana afecta a los fibroblastos gingivales dando como resultante la pérdida de colágeno del tejido conectivo gingival (Ten Cate 1986).

En el periodonto se presenta un complejo heterotípico de fibras colágenas, donde la más abundante es la colágena tipo I. En la encía las fibras colágenas están ordenadas como densos paquetes largos y sólo se aprecian algunos patrones de cortas y delgadas fibras finas reticulares entremezcladas. La principal composición está dada por fibras colágenas tipo I y III, aunque se han identificado varios tipos de colágena, que incluyen tipo IV, V, VI, XII y XIV. La colágena tipo I se distribuye en forma generalizada fuera de la lámina propia, mientras que, la colágena tipo III tiene una localización difusa y son preferentemente localizadas entre las fibras reticulares, en la interfase del tejido conectivo y epitelial; en contraste, las fibras colágenas tipo V poseen un patrón que cubre paralelamente las fibras de colágena tipo I y III; la colágena tipo IV, se presenta de forma microfibrilar difusa en el tejido conectivo gingival, y cerca de la membrana basal en rata pero no en marmosets (mono pequeño del sur de América). La encía, en la membrana basal, en la unión con el epitelio y el cemento, en los clavos epiteliales, así como cerca de vasos sanguíneos y nervios, contienen colágena tipo IV, laminina y proteoglucanos heparina sulfatada (Narayanan y Bartold 1996).

ELASTINA, OXITALAN Y FIBRAS DE RETICULINA.

Las fibras elásticas y de oxitalan poseen características histológicas similares, al microscopio óptico, se observan como un trayecto recto con ramificaciones frecuentes; a nivel ultraestructural las fibras elásticas presentan una parte central amorfa con la proteína elastina, rodeada de una vaina de microfibrillas tubulares glucoproteicas de unos 10 nm de diámetro, las fibras de oxitalan presentan las características de la elastina

inmadura. Las fibras reticulares son pequeñas fibras colágenas rodeadas por bastante sustancia intercelular o fundamental (Ten Cate 1986).

SUSTANCIA FUNDAMENTAL.

Los tejidos no son sólo células entre estas hay un espacio intracelular compuesto de una variedad de proteínas y polisacáridos que son secretados localmente. La matriz extracelular en el tejido conectivo, es abundante y determina sus propiedades físicas, la variedad de este tejido depende de los diferentes tipos de macromoléculas de la matriz, ya que deben adaptarse a los requerimientos funcionales; por tanto, la matriz puede ser calcificada (huesos y dientes), transparente (cornea), parecida a una trenza (tendón), además, forma la lámina basal. La matriz juega una actividad compleja en la regulación de la conducta de las células (migración, proliferación, forma y función) (Albert et al 1994).

Las macromoléculas de la matriz extracelular son secretadas por fibroblastos, a los cuales en tejido conectivo especializado se les dan nombres específicos (condroblastos, osteoblastos etc.). Las proteínas adhesivas ayudan a la unión celular y dan propiedades a la matriz extracelular (la fibronectina promueve la unión de fibroblastos y de estos con otras células; la laminina promueve la unión de células epiteliales con la membrana basal) (Albert et al 1994)

El tejido conectivo laxo contiene una cantidad relativamente abundante de sustancia intersticial amorfa, este componente constituye un gel semisólido bioquímicamente complejo y altamente hidratado. El contenido orgánico macromolecular de este gel se encuentra en cantidades muy bajas. Un punto relevante es que la proporción

relativa de la sustancia intersticial amorfa en el tejido conectivo disminuye con la edad (Cormack, 1987).

El componente amorfo del tejido conectivo tiene una clase de compuestos macromoleculares, llamados glucosaminoglucanos (GAG's), que consisten en una cadena lineal de polisacáridos, compuesta por una repetición de disacáridos, cada uno de los cuales contiene un ácido uránico, unido a un residuo de hexosamina (amino-azúcar). A su vez algunos glucosaminoglucanos complementados con proteínas, como los proteoglucanos, son de tamaño molecular sustancialmente mayor y presentan dos tipos de proteínas fibrosas estructural (colágeno y elasteos) y adhesiva (fibronectina y laminina). (Cormack, 1987, Albert et al 1994).

Los GAG's y proteoglucanos forman un "gel" en donde son embebidas fibras y proteínas; este gel proporciona resistencia a las fuerzas compresivas sobre la matriz, la fase acuosa del gel permite la rápida difusión de nutrientes, metabolitos y hormonas entre la sangre y las células de los tejidos, las fibras colágenas ayudan a organizar, ayudan a soportar las fuerzas tensionales y dan fuerza a la matriz y las fibras de elastina dan resistencia (Albert et al 1994).

Los GAG's es el mayor componente en el tejido conectivo gingival; en donde se han establecido cuatro tipos: dermatan sulfatado, condroitín sulfatado, heparina sulfatada y el ácido hialurónico (Newell y Chris 1997). El más abundante en el tejido conectivo gingival es el dermatan sulfatado, asociado con las fibras colágenas y en la interfase entre el tejido conectivo y el epitelial; mientras que en el epitelio es más abundante la heparina sulfatada, que prevalece en la membrana basal del epitelio y el endotelio de los capilares, aunque otros GAG's y proteoglucanos han sido identificados usando anticuerpos y pruebas de cDNA en los tejidos gingivales, mostrando todos ellos una gran

heterogeneidad de acuerdo a su rango molecular que va desde 15 kDa para la heparina sulfatada y 340 kDa para el ácido hialurónico (Nayaranan y Bartold 1996).

La fibronectina esta ampliamente distribuida en el tejido conectivo gingival y se localiza sobre las fibras colágenas, además, estas poseen osteonectina, vitronectina y elastina, esta última es mínima en el tejido conectivo gingival pero es más abundante en la mucosa alveolar (movilidad y flexibilidad). La tenacina esta presente difusamente en el tejido conectivo gingival y predominan cerca de la membrana basal subepitelial en lo más elevado del tejido conectivo y capilares de los vasos sanguíneos (Nayaranan y Bartold 1996).

Receptores de superficie celular para integrinas y en general para proteínas y moléculas de la matriz han sido identificadas en la encía, dentro de estas están B₁, B₄ y α₆ en el epitelio y lámina basal y en fibroblastos α₁, α₂, α₃, α_x, α_y y B₃ de los cuales probablemente hayan más (Nayaranan y Bartold 1996).

En conclusión los fibroblastos son las células encargadas de modular el recambio de la matriz extracelular, la cual va a proporcionar las características de cada tejido; pero un punto notable a tocarse es que estas células rigen su producción por la interacción con otras células y factores solubles que se localizan localmente, estimulantes que encontramos en mayores concentraciones durante la inflamación.

MEDICAMENTOS.

El agrandamiento gingival fue observado en pacientes que tomaban anticonvulsivos, el más involucrado fue la fenitoína, el primer reporte de agrandamiento gingival por fenitoína fue hecho por Kimball en 1939, muchos estudios clínicos e investigaciones han sido hechas para determinar la patogénesis de este

describen (Nishikawa, 1996 y Fu, 1998). Más tarde alrededor de los años 80's muchas drogas que pueden causar agrandamiento gingival fueron introducidas, como son los bloqueadores de los canales de calcio y la ciclosporina (Dongari et al 1993).

FENITOÍNA

La fenitoína (5,5-difenilhidantoína (DPH), Dilantin, Epanutin), usada desde hace aproximadamente 40 años y que ha sido reemplazada en los últimos 10 años por Carbamacepina (Lindhe, 1992). Se ha empleado como anticonvulsivo en tratamiento para epilepsia, control de convulsiones en postraumatismos craneales, síndrome de Reyer, para el dolor neurítico, desrritmia ventricular, arritmias cardiacas y neuralgia del trigémimo, entre otras.

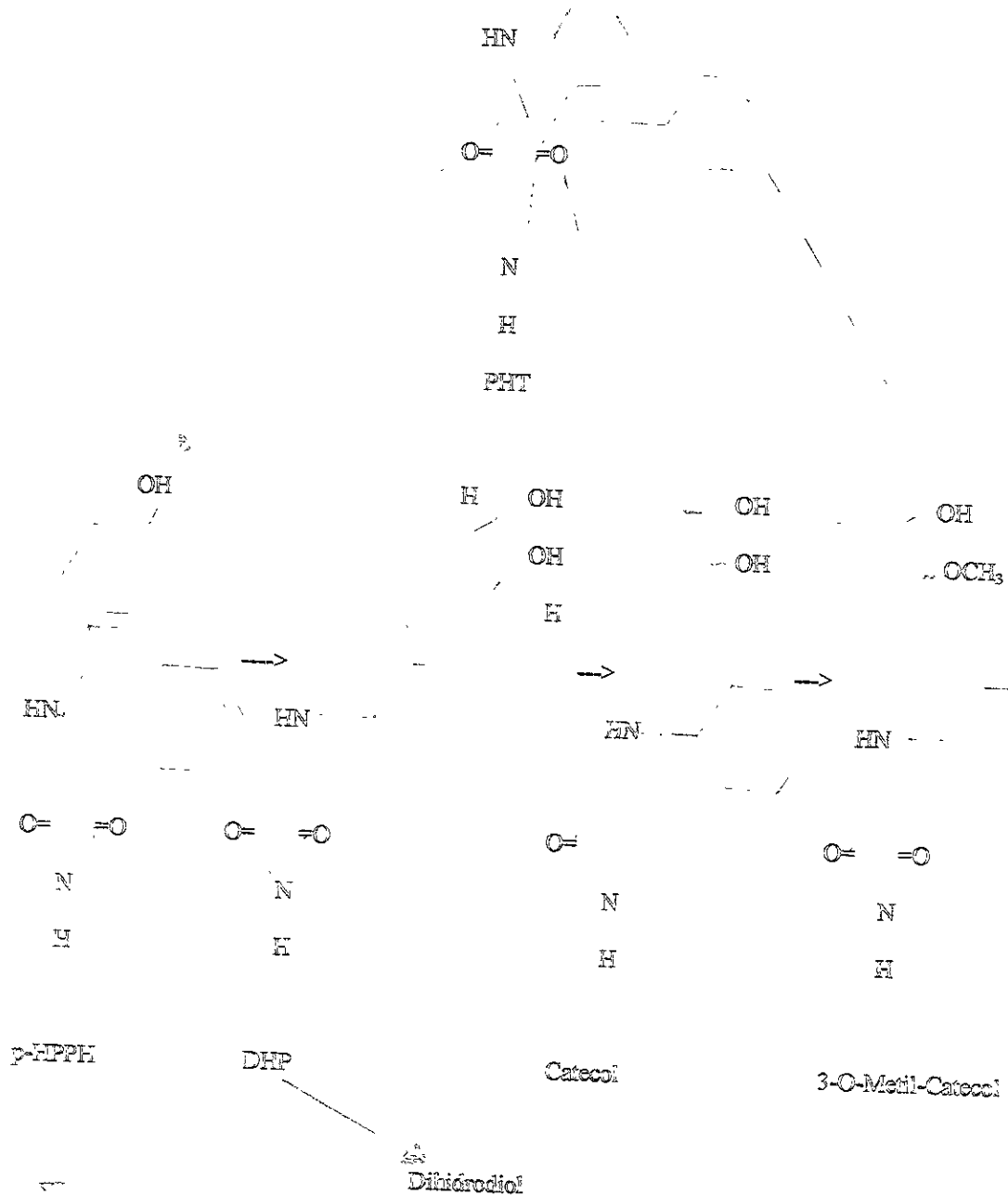
Entre sus efectos colaterales, se encuentran las perturbaciones del sistema nervioso, de los tejidos hematopoyéticos, hueso, piel, hígado, glándulas endocrinas, sistema inmunitario y agrandamiento gingival (Lindhe 1991). Este último se ha observado aún en combinación con otros antiepilépticos.

La fenitoína se administra por vía bucal y posee una absorción variable, las concentraciones plasmáticas máximas ocurren entre 13 y 12 hrs después de su ingestión. En el plasma, la mayor parte de la droga se fija a las proteínas (70 a 95%), lo que contribuye a sus efectos de acumulación. Se metaboliza principalmente en hígado (Ciancio, 1990), por citocromos hepáticos.

Vías metabólicas:

- Metabolismo mayor, (p-HPPH) 65% de la dosis diaria, es hidroxilado en posición para en uno de los anillos aromáticos.

- Metabolismo menor, el dihidrodíol (DHD), forma por la acción enzimática directa sobre compuesto base por vía de un óxido areno intermedio (se cree que es muy teratógeno) El DHD se metaboliza aún más en catecol y 3-O-metil-catecol, que son metabolitos menores de fenitoína. Todos los metabolitos tienen efectos directos en fibroblastos gingivales in vitro, p-HPPH produce agrandamiento gingival en animales



5-para-hidroxifenil-5-fenilhidantoina

(presente en: sangre, saliva y tejido gingival)

La incidencia de agrandamiento gingival varía del 3 al 62% sin preferencia por la raza o sexo, pero sí es mayor en adolescentes y adultos jóvenes (Lindae 1992; Genco et al 1993). En niños la frecuencia varía de 25 a 62%, con una media de 50%. No todos los pacientes desarrollan agrandamiento gingival la morbilidad promedio es de un 50% (Grant et al 1988, Dongari et al 1993), del 50% que presenta agrandamiento gingival, un 66% es leve, 26% moderado y un 6% severa (Grant et al 1988), para otros el rango de incidencia oscila entre el 0% y 84.5% (Dangari et al 1993), la predisposición hacia la hiperplasia tiene gran variabilidad en cantidad y localización, siendo más marcada en dientes anteriores, sobre todo sobre las superficies vestibulares y presentándose más en maxilar que en mandíbula (Grant et al 1988). En pacientes hospitalizados la prevalencia de agrandamiento gingival inducida por fenitoína es del 60% (Hasell et al 1994). El agrandamiento se ha observado ocasionalmente en pacientes edéntulos a los cuales se les han colocado implantes de titanio (Mealey 1996).

Otros anticonvulsivos tal como barbitúricos (fenobarbital) luminal, mefobarbital (mebaral), primadone (Mysoline) y ácido valproico (Depakene) han sido relacionados con ligero agrandamiento gingival (Dongari et al 1993).

Fármaco	% de Agrandamiento Gingival.
Fenitoína	52%
Fenitoína y Nalproato de sodio	56%
Fenitoína y carbamazepina	71%
Fenitoína y carbamazepina y fenobarbital	83%
Fenitoína y polifarmacia	88% (Genco 1993).

Entre los factores locales que favorecen el agrandamiento gingival se encuentra la placa dental e irritantes, aunque hay personas con buena higiene que la presentan, por lo

que se habla de susceptibilidad genética (Hassell et al 1994). Diversas investigaciones han sugerido que la eliminación de la gingivitis antes o inmediatamente después de iniciada la terapéutica con fenitoína, podría evitar la hiperplasia, y se ha visto que el agrandamiento gingival guarda relación con la placa existente. (Ciancio y Bourgault 1990). No hay una placa bacteriana específica en el agrandamiento gingival, aunque en la saliva de pacientes con este padecimiento tienen disminuida la capacidad de agregación de los estreptococos sanguis además de estar alterados otros parámetros, aunque no se ha determinado una placa dental marginal específica (Grant et al 1988).

Las características histológicas de la lesión incluyen aumento de tejido fibroso (proliferación de fibroblastos y un aumento en la formación de fibras colágenas así como proteínas no colágenas como glucosaminoglucanos). Se presenta un crecimiento del epitelio con acantosis y aumento de la longitud de los clavos epiteliales (Grant et al 1988 Dongari et al 1993, Lindhe 1992). Igualmente han establecido que el cambio de los fibroblastos a miofibroblastos, es similar al que ocurre en un proceso de reparación (forma fusiforme y elongado, citoplasma con abundante retículo endoplasmático rugoso y polirribosomas, numerosos microfilamentos densos) (Russell et al 1997).

Clínicamente el agrandamiento gingival se encuentra en relación con la dosis y es más visible por vestibular de anteriores (Lindhe 1992), en general se presenta de la siguiente forma:

Dos a tres semanas de tomar el medicamento, hay dolor y sensibilidad en las encías; después de 6 a 9 meses es evidente el agrandamiento en papilas, pueden ser móviles o firmes de color rosa; de 1 a 2 años agrandamiento de las papilas mesial y distal que llegan a unirse, desarrollándose un festón a media luna marginal que reduce la longitud de la corona clínica. Es raro que exista migración del epitelio de unión, por lo

tanto, se habla de pseudobolsas (Genco et al 1993). Clínicamente el agrandamiento gingival se observa de 2 a 3 meses después de iniciada la administración con fenitoína con rangos de máxima gravedad de 12 a 18 meses, los primeros signos se presentan en las papilas dejando un margen gingival poco o no afectado; gradualmente se extiende el agrandamiento vestibulolingual hacia coronal hasta cubrir parte o toda la corona del diente, el abultamiento típicamente desciende al acercarse a la unión mucogingival. El tejido es denso, resistente y puede ser punteado, pero estas características pueden variar dependiendo de la presencia de inflamación secundaria (Grant et al 1988, Dongari et al 1993).

El agrandamiento gingival es más grave cuando los niveles de fenitoína en los tejidos gingivales son altos (Dongari et al 1993). No se sabe si el efecto sobre la encía es resultado del nivel de fenitoína en plasma, saliva o surco (la fenitoína es secretada por el surco gingival). Sin embargo, la concentración de fenitoína está aumentada en los tejidos hiperplásicos y se cree que la circulación de fenitoína en el fluido crevicular actúe como fuente secundaria y, por tanto, la hiperplasia sea resultado de la droga o de un metabolito intermedio.

También la concentración de IgA puede estar disminuida en el surco, lo que predispone a una mayor inflamación gingival, aunque, se ha reportado incremento de los niveles de IgG.

La acción farmacológica de la fenitoína es mediada a través de la depresión de la corteza del sistema nervioso central y motor, efectos significativos sobre las regiones sensoriales, en la célula la fenitoína se piensa que actúa suprimiendo la bomba de sodio potasio ATPasa, de este modo disminuye la hiperexcitabilidad de las neuronas afectadas en la corteza motora, además, se ha reportado que la fenitoína bloquea canales de calcio

intracelular con ATPasa dependiente (Dongari et al 1993). Se cree que al bloquear iones de calcio, la permeabilidad de la membrana disminuye y en el fibroblasto se observa proliferación y síntesis de colágena.

Otros investigadores sugieren que la inmunología juega un papel importante, ya que la Nifedipina puede actuar sobre leucocitos mononucleares, principalmente el linfocito T, como sucede con la fenitoína, que se cree estimula al macrófago, incrementando la producción del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF), dando como resultado crecimiento y reparación del tejido conectivo, ya que sobreproducción de esta citocina puede llevar a un sobrecrecimiento hístico. Otros autores afirman que al estimular la producción de interleucina 2 por células T o metabolitos de testosterona por fibroblastos gingivales, podrían promover proliferación celular y síntesis (Nery et al 1995).

Estudios moleculares de la fenitoína han demostrado que los efectos de esta droga sobre los tejidos normales son debidos a los cambios que se producen en el fenotipo de los macrófagos, provocando un aumento de polipéptidos esenciales como es el PDGF (determinado a través de genes de expresión) (Russell et al 1997).

Algunos otros mecanismos que explican la presencia del agrandamiento gingival se han propuesto la estimulación directa de la droga sobre los fibroblastos gingivales o sobre mastocitos con involucración secundaria a fibroblastos (producción de colagenasa inactivas por los fibroblastos, ocasionando una disminución en el cambio de colágena). Además, se ha reportado que la fenitoína inhibe la ingesta intracelular de calcio, la ATPasa es dependiente, aunado a una significativa disminución de Ig en saliva, que aumenta la susceptibilidad a la inflamación gingival. Por autorradiografía se ha demostrado un aumento en la actividad mitótica de fibroblasto inducido por la fenitoína,

la cual se redujo por influencia del ácido ascórbico. Mientras los cambios degenerativos en el epitelio del surco, que exacerbaban la respuesta inflamatoria, se deben a una deficiencia de ácido fólico producida por la fenitoína. (Hasell et al 1994, Dongari et al 1993).

BLOQUEADORES DE CALCIO (NIFEDIPINA).

Los bloqueadores de calcio fueron introducidos en el mercado desde 1976 y se ha empleado para trastornos cardiovasculares como angina de pecho, angina derivada de espasmo coronario, hipertensión y taquicardia supraventricular aguda, reportándose el primer caso de agrandamiento gingival por esta droga hasta 1984 (Fu, 1998).

Estos medicamentos actúan inhibiendo los iones de calcio en las células del miocardio y células del músculo liso evitando que la ATPasa se rompa en ATP, provocando que el corazón trabaje con menos energía y cantidad de oxígeno (Stern y Levy, 1981; en Genco et al 1993). En la periferia, bloquea el flujo de calcio en las células musculares lisas, resultando disminución de la contractilidad y vasodilatación arterial (Dongari et al 1993).

Entre los bloqueadores de calcio se encuentran la nifedipina, diltrazem, velapamil, nitrendipine, felodipine y oxipidine (Saito et al, 1996). El Clorhidrato de Varopamil (Colan) es estructuralmente parecido a las dihidropirinas (Nifedipina y Nitrendipina), pero esta no guarda relación con el agrandamiento gingival o fibrosis en alguna otra parte del cuerpo (Genco, 1993). Hay tres fármacos en este grupo, los cuales se han vinculado con agrandamiento gingival; diltiazem, el nifedipino y el varapamilo, aunque todos los antagonistas del calcio pertenecen al mismo grupo farmacológico, son compuestos heterogéneos con estructura química distinta y diferencias en la potencia con que

bloquean los procesos cardiovasculares mediados por los canales lentos del calcio. (Beyzow et al 1994).

La nifedipina se absorbe rápidamente en el tubo digestivo tras su administración por vía oral, donde es metabolizada resultando una biodisponibilidad del 50%. Su vida media plasmática es de 3-4 hrs. La acción inicial al cabo de 20 min., mientras, el pico de efectos se alcanza 30 min. después de su administración.

La prevalencia del agrandamiento gingival en pacientes que consumen Nifedipina varia Salvin & Taylor 51%, Fattore 83%, Barat et al 15%, Barclay et al 21% (Nery et al 1995), Fu varia de 15 a 83% y este es menor con otros bloqueadores de calcio (Fu et al 1998). La incidencia del agrandamiento gingival con otros bloqueadores de calcio son diltiazem y verapamil 20% (Mealey 1996).

El mecanismo que induce el agrandamiento gingival por nifedipina no es bien conocido. Se cree que al bloquear iones de calcio la permeabilidad de la membrana disminuye y en el fibroblasto se observa proliferación y síntesis de colágena. Hay estudios in vitro donde se ha demostrado que la nifedipina no tiene efectos directos sobre el tejido o por un metabolito del fármaco (Dongari et al 1993); apoyando indirectamente se encuentran los datos de Fu y col. han detectado nifedipina en fluido crevicular en pacientes con concentraciones de 14 a 90 veces mayor que en plasma (Fu et al 1998). Otros investigadores sugieren que la inmunología esta altamente involucrada (incrementa la producción el macrófago del PDGF o efectos sobre la IL-2) (Nery et al 1995 y Fu et al 1998). Un efecto opuesto de la nifedipina es que reduce la síntesis total de proteínas y de colágena, pero se contrarresta con una deficiente lisis por parte de los fibroblastos de esta última, es decir, interfiere con la colagenasa (Fu et al 1998).

Histológicamente hay componentes diferente de colágena (como glucoproteína, más la fibronectina) e igualmente se ve alterada su distribución en la matriz extracelular del tejido conectivo, la cual es muy abundante (Romanos et al 1993, Dongari et al 1993, Lucas y col. 1985). El epitelio escamoso estratificado presenta engrosamiento, con una superficie irregular que muestra áreas ocasionales de paraqueratosis y profundas papilas digitiformes hacia el tejido conectivo (Ramon y col. 1984; en Genco et al 1993, Lambertenghi et al 1986); Nelí reporta que el epitelio aparece mínimamente hiperplásico (Nelí 1996). Los fibroblastos son abundantes (Ramon y col. 1984; en Genco et al 1993).

Bokenkamp et al, observaron que cuando se prescriben antagonistas del calcio junto con cicloporinas las concentraciones plasmáticas de este último se elevan significativamente por lo que pueden desencadenar efectos indeseables (Mealey 1996)

Clínicamente no hay diferencias el agrandamiento gingival inducido por fenitoína (Dongari et al 1993). Histológicamente el agrandamiento gingival presenta gran infiltración de células plasmáticas, las cuales en algún tiempo pueden aparentemente ocasionar neoplasias. Estas células presentan diversos grados de maduración con núcleo y citoplasma anormales (parecidos a los del mieloma múltiple), además, presentan signos de actividad de producción de Ig, por tanto, un retículo endoplasmático muy amplio al igual que un aparato de Golgi con estructuras granulares que se presume sean acumulaciones de inmunoglobulinas. En pacientes con una higiene oral adecuada, histológicamente no se observa un infiltrado de neutrófilos (Lambertenghi et al 1986).

CICLOSPORINA.

Fármaco derivado de un hongo, empleado desde 1980 como inmunosupresor en trasplantes, al igual que en diversas enfermedades de origen inmunológico como:

diabetes mellitus tipo I, diabetes sacarina, enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, malaria, sarcoidosis, cirrosis biliar primaria, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn's, etc. Su efecto se da por la supresión selectiva de subpoblaciones específicas de linfocitos T, especialmente inhibiendo las fases G0 y G1 de las células T auxiliaadoras, e interfiere en la producción de linfocinas, interferon e interleucinas 1 y 2 (Bunge's y col., 1981 y Koponen y col. 1985, en Genco, 1993, Nell, et al. 1996). Por estas razones se ven disminuidas las actividades de las células T-auxiliadoras y células asesinas citotóxicas; aunado a esto se ha observado que la ciclosporina A interfiere con la ingesta intercelular de calcio iónico de las células T, dejando intactas las células B (Whei-Lin et al 1995, Dongari et al 1993, Lamberteghi et al 1986, Nell et al 1996).

Entre los efectos colaterales, en tratamientos a largo plazo, se encuentra la fibrosis pulmonar y renal (Janin y col., 1985; en Genco, 1993), nefrotoxicidad y hepatotoxicidad, predisposición a linfoma, neuropatía, hirsutismo, temblor ligero, hipertensión, parestesia peribucal, y riesgo a tumores malignos (Dongari et al 1993, Whei-Lin et al 1995, Lamberteghi et al 1986, Nell et al 1996, James et al 1998).

La incidencia del agrandamiento gingival varia del 10 al 70% (Fu et al 1995), aunque se ha observado una gran variabilidad individual (Mealey 1996). Se ha encontrado correlación entre la duración de la terapéutica con ciclosporina A y las condiciones periodontales (Montebugnot et al 1996).

El agrandamiento gingival por ciclosporina puede ser resultado de interacción entre la droga y/o metabolitos y las células de la encía. En varios estudios se ha observado que a 250 mg/ml no se producen efectos significativos, pero de 400 a 500 mg/ml se estimula la proliferación celular, aunque hay quienes pueden responder a

concentraciones más bajas o altas (Fu et al 1995, Dongari et al 1993). McGaw et al establecieron relación entre el agrandamiento gingival con las concentraciones de ciclosporina en saliva, aunque en otros estudios se ha observado que los niveles salivales y suero del medicamento, los cuales siempre son menores que en sangre, no tienen relación con la lesión gingival y al parecer estos dos fluidos suelen afectar más a niños que adultos. (Mealey 1996, Dongari et al 1993).

Experimentalmente las ciclosporinas causan efectos directos en los fibroblastos gingivales, en los que provocan un aumento en la producción de macromoléculas de la matriz celular (Genco et al 1993).

Otra postura que explica el agrandamiento gingival es enfocada a la disminución significativa de la síntesis de prostaglandina E_2 provocando un aumento en la mitosis y en actividad proliferativa, esto ha sido demostrado tanto in vitro como in vivo. Dentro de este punto ha surgido controversia acerca de la nifedipina, que por el contrario, incrementa la producción de PGE_2 en los tejidos vasculares, una explicación a esta contradicción se basa en que los bloqueadores de calcio inducen el aumento de producción de PGE_2 , pero disminuyen los receptores específicos de superficie, por lo que los tejidos son poco susceptibles a la acción de estos componentes. Los bajos niveles de PGE_2 producen disminución de los niveles de cAMP y subsecuentemente de la actividad mitótica, de la proliferación celular y producción de matriz extracelular. Dentro de este punto también se explica la acción de los antiinflamatorios no esteroides, que ejercen un control sobre la inflamación periodontal, resultado paralelo a la inhibición de las ciclogenasas y, por tanto, de la disminución de la síntesis de PGE_2 en los tejidos (Nell et al 1996).

Existe controversia entre la relación con la inflamación gingival causada por placa dental y la el desarrollo de esta condición, ya que se ha reportado que pacientes con una adecuada higiene bucal no presentan infiltrados con elementos neutrofilos, pero se han marcado mínimos infiltrados de células plasmáticas que puede verse favorecida por sujetos hipersensibles a la depresión de ciertos linfocitos T por la Ciclosporina (Lambertenghi et al 1986, James et al 1998, Dongari et al 1993).

histológicamente en el tejido conectivo hay incremento en la vascularización, variable aumento de fibroblastos y fibras colágenas, componentes de la matriz extracelular como los GAGs, áreas focales de cambios mixomatosos y focos de células infiltrativas inflamatorias. (Fu et al 1995; Dongari et al 1993; Nell et al 1996, Newell y Chris 1997). Fu y col., en un estudio observaron un característico tejido granulomatoso fibrovascular encajándose al diente y al tejido gingival que se unía al ligamento periodontal (Fu et al 1995); Yamasaki et al, en 1987, observó 5 multiplicaciones de fibroblastos modificados, pareciendo miofibroblastos (Neil et al 1996). El agrandamiento gingival presenta una gran infiltración de células plasmáticas, las cuales en algún tiempo pueden aparentemente ocasionar neoplasias. Estas células presentan diversos grados de maduración con núcleo y citoplasma anormales (parecidos a los del mieloma múltiple), además, presentan signos de activa producción de Ig, por tanto, un retículo endoplasmático muy amplio y el aparato de Golgi con estructuras granulares que se presume que son acumulaciones de inmunoglobulinas (Lambertenghi et al 1986). El epitelio escamoso estratificado presenta una superficie irregular con áreas ocasionales de paraqueratosis y profundas penetraciones al tejido subepitelial (Lambertenghi et al 1986); el epitelio aparece mínimamente hiperplásico (Neil et al 1996).

Muchos casos han reportado un retorno parcial o total de la encía a un estado normal después de la eliminación del medicamento o/y establecimiento de una adecuada fase I, pero a diferencia de la encía, el cemento también presenta que persisten por un largo tiempo después de haber eliminado la ciclosporina A, crecimiento que sí puede tener relación con la edad (Ayanoglou y Lesty 1997).

Los otros efectos periodontales inducidos por la administración de Ciclosporina A, en ratas, están relacionados con la formación de nuevo cemento adyacente (con un incremento de líneas irregulares y cuerpos globulares, con infrecuente presencia de líneas de incremento), localizando las mayores proporciones en el tercio cervical, resultando independiente la formación de cemento a la superficie expuesta, dientes, edad y tiempo de administración del medicamento; por lo que se cree que la ciclosporina posiblemente estimula a las células progenitoras perivasculares o formación de osteopontina (Ayanoglou et al 1998, Ayanoglou 1997).

En relación con la pulpa, se han realizado estudios en los molares inferiores de ratas, a los cuales se les hace una comunicación, que se deja expuesta, dichos animales son sacrificados a los 7, 14, 21 y 28 días, la muestra consistió en 20 sujetos tanto en el grupo control como los tratados con la ciclosporina A, la inmunosupresión no mostró diferencias alguna con referencia a la evolución del proceso inflamatorio, el que se caracterizó histológicamente por tejido necrótico con áreas subyacentes de intenso infiltrado neutrofilo, seguido de una región de fibrosis (pocas células con abundantes fibrillas colágenas hialinizadas), y ocasionalmente dentina de reparación sobre la superficie interna de la raíz. Un dato importante es que no fue evidente el papel de las interleucinas, en especial la IL-2 en el mecanismo de defensa de la pulpa, en la que en estado de normalidad abundan las células T auxiliaoras, linfocitos citotóxicos y

macrófagos, con escasos linfocitos B. Los resultados de este estudio indican que la ciclosporina A no modifica los mecanismos de defensa en la pulpa (Ajudarte 1997).

INFLAMACION.

La inflamación es una respuesta fisiológica del cuerpo ante una lesión, provocada por factores externos y ocasionalmente por el propio organismo (Trowbridge 1989), por lo tanto, consiste en una serie compleja de eventos con el fin primordial de proteger, reparar o regenerar el sitio de la injuria (Bellanti 1985). Para una mejor comprensión se ha clasificado en aguda (reacción exudativa, caracterizada por extravasación de leucocitos, proteínas séricas y líquido) y crónica (respuesta proliferativa, caracterizada por la presencia de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos), y algunos otros han incluido la subaguda; las cuales difieren por el tiempo de evolución, la aguda es de corta duración, y puede progresar a una inflamación crónica, de mayor tiempo de evolución, la cual, puede presentarse sin antecederle la inflamación aguda (como en el caso de condiciones sistémicas) (Trowbridge 1989).

La Inflamación periodontal no difiere de la de otros tejidos, pero sí posee ciertas características por lo que se ha relacionados los eventos de la enfermedad periodontal en estadios:

-Lesión inicial. En general se caracteriza por una vasculitis clásica de vasos bajo el epitelio de unión, exudación del líquido del surco gingival, aumento de la migración de leucocitos hacia el epitelio de unión y surco gingival, presencia de proteínas séricas especialmente fibrina extravascular, alteración de la porción más coronaria del epitelio de unión y pérdida de colágeno perivascular.

-Lesión temprana. Se acentúan las características de la lesión inicial, además, se presenta una acumulación de células linfoides inmediatamente por debajo del epitelio de unión en el sitio de la inflamación aguda, alteraciones citopáticas en fibroblastos residentes posiblemente asociado con interacciones de células linfoides, mayor pérdida de la red de las colágenas que apoyan la encía marginal y comienzo de la proliferación de células basales del epitelio de unión.

-Lesión establecida. Persisten las manifestaciones de la inflamación aguda, predominio de las células plasmáticas pero sin pérdida ósea apreciable, presencia de inmunoglobulinas extravasculares en los tejidos conectivos y en el epitelio de unión, pérdida continua de la sustancia del tejido conectivo observada en la lesión incipiente y proliferación, migración y extensión lateral del epitelio de unión, por lo que la formación temprana de bolsa puede o no existir.

-Lesión avanzada. Persisten las características de la lesión establecida, aunado a una extensión de la lesión hacia el hueso alveolar y ligamento periodontal con pérdida importante de hueso, pérdida continua del colágeno bajo el epitelio de la bolsa, fibrosis en sitios más distantes, presencia de células plasmáticas alteradas patológicamente, formación de bolsas periodontales, periodos de remisión y exacerbación, conversión de la médula ósea a la lesión en tejido conectivo fibroso y manifestaciones generales de reacciones histicas inflamatorias e inmunopatológicas (Page y Schroeder 1976 en Schluger 1981).

Los cambios producidos en la matriz extracelular durante el proceso de inflamación son un incremento de la colágena tipo V que puede exceder al tipo III y nueva colágena tipo I esta presente de forma ordenada, en general, no hay cambios en la distribución y localización de la colágena. Con relación a los proteoglicanos existen

pocos cambios, disminuye el dermatan sulfatado e incrementa el condroitil sulfatado, debido, a la producción y secreción de las células inflamatorias (Narayanan y Bartold 1996).

Recientes estudios enfocados a la expresión de integrinas y moléculas de adhesión en la interfase entre el tejido conectivo y epitelial en el desarrollo de la periodontitis, han establecido que los principales cambios se dan en la distribución de la colágena tipo VII, laminina 5, fibronectina, tenacina e integrinas B1 (Narayanan y Bartold 1996).

Igualmente importantes han resultado la metaloproteinasas de la matriz (MMP) durante el desarrollo de la gingivitis y la periodontitis crónica, se cree que en la encía estas enzimas son producidas por los fibroblastos, células epiteliales y endoteliales durante la gingivitis, mientras que en la periodontitis son producidas por fibroblastos, queratinocitos, macrófagos y células endoteliales, todas ellas estimuladas por citocinas (Interleucina-1 (IL-1), Factor de necrosis tumoral α (TNF α), cadena adenosin 5-monofosforico (cadena de adenosina) (cAMP), Factor de crecimiento transformante-B (TGF-B), Interferon γ (IFN- γ) y prostaglandina E 2 A (PGE₂A)), productos de la placa bacteriana y por la misma degradación de la matriz. Las MMP más frecuentemente localizadas son la MMP-8, MMP-9, MMP-2 y MMP-3 (o estromeliysina-1) (Narayanan y Bartold 1996).

En este estudio lo que se plantea es lograr recuperar el tejido gingival perdido y el conocimiento de la enfermedad periodontal es de gran ayuda, ya que, durante este proceso existe un balance entre la fase de destrucción y el proceso de reparación que se dan simultáneamente, secretándose una variedad de sustancias que afectan el funcionamiento del fibroblasto.

RESTITUCIÓN DE TEJIDOS.

La mucosa bucal tiene muchas similitudes con la piel, no forma cicatrices con facilidad, su remodelación es muy rápida para lograr restaurar la estructura normal, como en el ligamento periodontal (24 horas en ratas) (Ten Cate 1986); por lo que para comprender como se efectúa la remodelación de la mucosa se tomará a la piel como base.

En la piel al ocurrir una lesión simple, sin complicaciones de infección, en el epitelio se observa una movilización y migración de las células epiteliales en el margen de la herida, por lo cual estas pierden su firme adosamiento. Histológicamente hay un ensanchamiento de los espacios intercelulares y un aumento en la cantidad de citoplasma de las células epiteliales, que permiten el desarrollo de perfiles de retículo endoplasmático rugoso y el metabolismo de las células pasa del ciclo de Krebs al de las pentosas. Las células epiteliales basales adyacentes a la herida muestran una actividad mitótica aumentada. En una herida incisa limpia, la epitelización puede producirse en unas 24 horas(Ten Cate 1986).

Los fibroblastos son importantes en la restauración de la estructura y la función después de alguna lesión o agresión. En una herida en piel no complicada, los fibroblastos se desplazan hacia el sitio a los 4 o 5 días después de la herida y la producción de colágeno y otras sustancias de tejidos conectivos comienza a los 5 o 7 días, de 2 a 3 semanas los tejidos conectivos han sido remplazados, salvo una aumentada vascularidad transitoria que se resuelve gradualmente. Schluger (1981), menciona que es posible que entre los fibroblastos, leucocitos y células linfoides exista alguna interacción, sobre lo que hay muy poca o ninguna información. (Schluger 1981). Ten Cate (1986) divide este evento en estadios:

-Hemostasia: hay hemorragia dentro del tejido, con agregación de plaquetas y formación de un coágulo.

-Inflamación: los neutrófilos son las primeras células en invadir la herida en pocas horas, alcanzando su máximo a las 24 hrs., estos poseen una vida corta y durante su degradación liberan enzimas que dañan el tejido. Los macrófagos llegan a la herida después de 48 horas y es la célula predominante a los 5 días y su función es eliminar materiales extraños y dañados, además de segregar una variedad de proteínas biológicamente activas o péptidos que incluyen un mitógeno específico para fibroblastos. En ausencia de macrófagos, menos fibroblastos son estimulados durante la curación, frenando la velocidad de reparación y la cantidad de tejido de reparación disminuye.

-Proliferación y síntesis: la reparación de las heridas deriva de dos fuentes, por proliferación de fibroblastos no dañados de la periferia de la herida y por la diferenciación y proliferación de las células perivasculares no diferenciadas.

Para lograr una reparación o regeneración es indispensable contar con el proceso inflamatorio; las células específicas (en el tejido conectivo gingival a los fibroblastos); y, factores de crecimiento (citocinas y otros mediadores solubles). Dentro de estos últimos se han detectado varios polipéptidos que han sido fuertemente asociados con la cicatrización, como son el PDGF, TGF- β , PGE $_2$, IFN- γ , TNF- α e IL-1; y en tejidos periodontales como es el cemento se han podido establecer, además de varios factores de crecimiento, ciertas proteínas de adhesión como la OPN, BSP-II y una molécula nueva de 56 kDa (Narayanan y Bartold 1996).

EL CALCIO.

Es el ion más abundante del cuerpo (concentración sérica normal de 4.6 a 5.5 miliequivalentes por litro); casi el 98% del calcio en el adulto se encuentra en la matriz ósea y dientes, el resto en el líquido extracelular y dentro de las células en diversos tejidos, en especial en el músculo. El calcio participa en la coagulación sanguínea, liberación de neurotransmisores, conducción neuromuscular, mantenimiento del tono muscular, excitabilidad del tejido nervioso y muscular, mantenimiento del ritmo cardíaco, para la producción de leche, en algunas acciones hormonales, etc. (Tortora y col., 1993. Ciancio y col., 1990. Martínez et al 1992).

La hormona paratiroidea y la calcitonina se encarga de la mayor parte del control de la concentración sanguínea de calcio (Tortora, 1993).

Las citocinas y factores de crecimiento al entrar en contacto con receptores de superficie específicos logran la activación de varios eventos, dentro de los cuales se encuentra la movilización del Ca, fosforilación de receptores, activación de la proteína C, kinina, hidrólisis del fosfato inositol y fosforilación de la enzima tirosina, lo que da como resultado que la célula migre, adhiera, y sintetice DNA entre otras funciones (Narayanan y Bartold 1996).

In vitro, el sistema citosólico de los canales de calcio se ha visto que es un segundo mensajero en el crecimiento celular (Fiesketh et al 1983), varios grupos han sido condicionados para demostrar un incremento en el calcio intracelular seguido de una estimulación de IL-1 del linaje de células T (Abraham et al 1987, Mukaida et al 1987, Didier et al 1988, Freedman et al 1988, Rosoff et al 1988 en Luger et al 1998) y neutrofilos (Georgilis et al 1987 en Luger et al 1998). Cuando se inhibe la IL-1 también el calcio extracelular y con esto se asocia el crecimiento celular (Ikeda et al 1991). La

glucosa bloquee los canales del calcio en los islotes de Langerhans, esto es sólo inhibido por la IL-1 (Woif et al 1989) pero la IL-1 aumenta el calcio citosolico en fibroblastos dérmicos (Bouchelouche et al 1988 en Luger et al 1998).

Otro dato importante que nos hace descartar al calcio como estimulador del agrandamiento gingival es que este depende de los canales de potasio, el cual a su vez se ve afectada por la temperatura, aunque los fibroblastos gingivales suelen ser muy resistentes a esta última variable (no presentan cambios en un rango de 36 a 7° C) (Takahashi 1995).

SISTEMA INMUNOLÓGICO

Desde principios del siglo XIX, varios autores basándose en la observación establecieron que la enfermedad no es homogénea, sino un proceso que afecta tanto factores locales como sistémicos, implicados estos dentro de la etiología. En la actualidad el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad periodontal se basa sobre el estado clínico de los tejidos, faltándonos una mayor comprensión sobre los aspectos de la inflamación y las reacciones inmunológicas, las cuales podríamos "manipular" para obtener mayores beneficios (Schiuger et al 1981).

Por lo expuesto anteriormente quizás el sistema inmunológico juegue un papel importante en el desarrollo del agrandamiento gingival por medicamentos y en algunas otras, como en la fibromatosis gingival hereditaria (pocos fibroblastos fenotípicamente diferentes a los de la encía normal con un aumento de las macromoléculas de la matriz extracelular y algunos focos de células inflamatorias) (Tipton 1997), y en particular el manejo de alguna citocina proporcionaría lograr la estimulación de los fibroblastos

gingivales para una reparación o aumentar la cantidad de tejido gingival en determinadas áreas.

La susceptibilidad a ciertas infecciones o reacciones pueden estar genéticamente determinada. Se ha demostrado que la patogenicidad de ciertos organismos para una especie en particular depende, en algunos casos, de la presencia de receptores en las células del huésped. Aunque en la cavidad bucal se presentan algunas células de defensa, así como sus productos, a nivel molecular y celular los macrófagos han sido reconocidos como el mayor mediador del retorno, mantenimiento y reparación del tejido conectivo (Russell et al 1997).

CITOCINAS.

En los últimos 25 años se han detectado, caracterizado y purificado un grupo de mediadores peptídicos, los cuales se han llamado citocinas, estas por lo general no están presentes en el suero (Stites et al 1993). Las citocinas son péptidos, polipéptidos, proteínas o glucoproteínas sintetizados o secretados, distintas a las inmunoglobulinas, que regulan las respuestas inmunológicas, inflamatorias y reparadoras de la lesión, ya que funcionan como señales intercelulares y ocasionalmente sistémicas.

Las citocinas son secretadas los linfocitos (linfocinas) monocitos y macrófagos (monocinas), queratinocitos y líneas celulares de fibroblastos, la mayoría de estas líneas celulares deben estimularse para producir citocinas, aunque pueden ser secretadas, en medio de cultivo, por células en reposo. Las citocinas no tienen especificidad antigénica y son mediadores tan potentes que actúan en concentraciones de 10^{-10} a 10^{-15} mol/L para estimular funciones en las células blanco después de interacciones específicas entre ligando y receptor. Las citocinas habitualmente actúan uniéndose a sus receptores

específicos presentes en la superficie celular ya sea parácrinamente (cerca de las células que las producen) o autócrinamente (sobre la célula que la produce) (Stites et al 1993, Merck 1994).

Las citocinas pueden dividirse en varios grupos: interferon beta, alfa y gama (IFN B, α , y γ), el factor de necrosis tumoral (TNF α y B); interleucinas (IL) de la 1 a la 13, los factores transformadores del crecimiento (TGF) y los factores estimulantes de colonias hematopoyéticas (CSF) (Merck 1994). Aunque por lo general las diversas citocinas existentes y sus efectos se agrupan por separado, al igual que las células que las producen, actúan de forma conjunta o bien contradictoriamente en una respuesta inmunitaria determinada, además, una sola citocina puede tener efectos múltiples sobre el crecimiento y diferenciación de muchos tipos celulares, o por el contrario, diferentes citocinas tener efectos similares (Stites et al 1993, Merck 1994).

A continuación se anuncian las generalidades de las citocinas que más han sido estudiadas:

Interleucina 1 (IL-1): producida por diversas células, incluyendo monocitos, macrófagos y células endoteliales. Dentro de sus efectos es quimiotáctico para monocitos y neutrófilos, estimula la producción de GM-CSF (Factor estimulante de colonias de monocitos granulares), induce fiebre y otros signos de la respuesta aguda, estimula resorción ósea por osteoclastos, promueve que las células endoteliales retengan leucocitos e induce proliferación de los fibroblastos.

Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α): producido por monocitos y macrófagos, comparte muchos efectos con la IL-1, además, es citotóxico para muchas células tumorales.

Factor de Necrosis Tumoral B (TNF-B): producido por células T CD4+ activadas, induce a proteínas de la fase aguda de la inflamación, está involucrado en la fibroplasia, inmunosupresión, cicatrización de heridas y remodelación de hueso y activa a células fagocíticas.

Interleucina 2 (IL-2): producida por células T activadas y linfocitos granulares grandes (LGL), dentro de sus efectos incrementa la mitosis y actividad de células T y B, activa y promueve el crecimiento de células NK (asesinas naturales), activa monocitos, en el linfocito T origina que produzca otras linfocinas como son IFN- γ , linfoxina, factores de crecimiento, IL-4, IL-6, BCGF (factor de crecimiento de células B), BCDF (factor de diferenciación de células B), IL-3, IL-5, GM-CSF y TGF- β , además, aumenta la citotoxicidad de las células que activa, eleva los niveles séricos de la ACTH (hormona adrenocorticotropa) y cortisol (provocando inmunosupresión).

Interleucina 3 (IL-3): producida por células T activadas y mastocitos, mantiene el crecimiento de células hematopoyéticas pluripotenciales.

Interleucina 4 (IL-4): producida por células T CD4+, mastocitos, médula ósea roja. Sus efectos son factor de crecimiento y diferenciación de células T y B activadas, promueve la diferenciación de células Th2, factor de crecimiento para mastocitos e incrementa la expresión de antígenos HLA (antígeno de leucocito humano), clave para el antígeno del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II sobre células B, promueve reacciones IgE y crecimiento de células cebadas.

Interleucina 5 (IL-5): producidas por células T CD4+ y mastocitos, induce la diferenciación de células B y la producción de anticuerpos, estimula eosinófilos.

Interleucina 6 (IL-6): producida por células T CD4+, mastocitos, fibroblastos, macrófagos y células endoteliales; estimula la maduración y activación de células B y T,

del crecimiento de células hematopoyéticas progenitoras (incluyendo preosteoclastos) e inhibe el crecimiento de los fibroblastos, incrementa la inflamación, estimula la producción de inmunoglobulina policlonal por parte de las células B.

Interleucina 7 (IL-7): producida por células de la médula ósea roja. Sus efectos son la proliferación de precélulas B, células T CD4+ y CD8+, además, activa la maduración de las células T.

Interleucina 8 (IL-8): producida por los monocitos, es quimiotáctica y activa a los PMN (leucocitos polimorfonucleares), células T y osteoclastos.

Interleucina 12 (IL-12): producida por fagocitos, es un potente inductor de producción de citocinas, particularmente de INF- γ en células T y NK, y actúa como factor de crecimiento de las células T y NK preactivadas.

Interleucina 13 (IL-13): producida por células T, sus funciones son similares a las de la IL-4, regula la producción de IL-12 e influye en el tiempo de vida de la IL-4, puede favorecer el desarrollo de los Th2, sirve como coestimulador de las células B, modula la función de monocitos y macrófagos, incluyendo la inhibición de producción de citocinas.

Interferon- α (IFN- α): producido por leucocitos, induce HLA clase I sirve como factor activador de macrófagos (MAF) y como inhibidor de la migración de monocitos (MIF), aumenta las funciones de células accesorias y es un antiproliferativo.

Interferon- β (IFN- β): producido por fibroblastos, posee una actividad antiviral e induce la activación de células NK y macrófagos, antiproliferativo e inmunomodulador.

Interferon- γ (IFN- γ): producido por células T activadas. Dentro de sus efectos esta la activación de macrófagos, incrementa la expresión de moléculas clase II sobre macrófagos y muchas otras células, activa células endoteliales, tiene una actividad antiviral e estimula la activación de células NK.

Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF): existen 2 tipos de genes diferentes que da por resultado el PDGF-A, PDGF-AB y PDGF-B, es sintetizado por muchas células del suero como las plaquetas, así como osteoblastos, macrófagos y células epiteliales. Dentro de sus efectos está la estimulación de mitogénesis en los fibroblastos, estimula síntesis y replicación del DNA de los osteoblastos e incrementa la síntesis de colágena ósea, y es quimiotáctico para todos los PMN, monocitos y fibroblastos.

Factor del Crecimiento Transformante (TGF): existen 2 tipos el α , relacionado con la resorción ósea y probablemente juegue un papel en el desarrollo de la hipocalcemia. El TGF-B producido por plaquetas, macrófagos y osteoblastos, dentro de sus efectos inhibe la síntesis de colagenasa por parte de las células periodontales, estimula la replicación de células pre-osteoblasticas y de la actividad de la fosfatasa alcalina, es un mediador inflamatorio multifuncional, capaz de regular la proliferación celular y diferenciación, como su activación directa sobre el gen de expresión para la síntesis de los componentes de la matriz extracelular, incluyendo proteínas colágenas. Esta citocina ha sido implicada en diversas condiciones de fibrosis humanas como glomerulonefritis, escleroderma y formación queloide, además, un estudio de Saito et al de 1996, encontraron un aumento de TGF- B en agrandamiento gingival inducido por nifedipina y fenitoína.

Factores de Crecimiento de Fibroblastos (FGF): dentro de este grupo se enmarca un número diverso de factores de crecimiento, que en general son secretados por casi todas las células y tienen efectos múltiples, incluyendo a los fibroblastos.

(Trowbridge 1989, Stites 1993, Gemmell 1997, Armitage 1996, Schwartz et al. 1997, Nayaranan y Bartold 1996, James 1998).

En general todas las citocinas inician la producción de un infiltrado inflamatorio y algunas de ellas activan fibroblastos, los que proliferan y producen colágeno aún en estados de salud (Luger et al 1998).

En la periodoncia se han estudiado algunas citocinas con el propósito de ser utilizadas como marcadores de la enfermedad periodontal, en el fluido crevicular se han observado la IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 y el TNF α (Armitage 1996).

Las citocinas juegan un papel importante en la inflamación gingival y en la reparación del tejido, resultando de interés y de un amplio estudio cada una de ellas. Irwin et al (1994) consideraron que tienen mayor efecto sobre fibroblastos son el EGF, PDGF, TGF- β y la IL-1 β , por lo que para el propósito de inducir un agrandamiento gingival me parece más conveniente profundizar sobre la IL-1 y dentro de los Factores de Crecimiento el más específico para fibroblastos, el Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGF).

INTERLEUCINA -I.

La IL-I, consiste en dos clases diferentes genes, pero poseen características y receptores comunes, y en general son polipéptidos que intervienen en la regulación de la respuesta inmune, inflamatoria y de reparación, los cuales guardan mucha similitud con el TNF- α y la IL-6 (Luger et al 1998, Stites et al 1993).

Los productos de los macrófagos han sido estudiados por muchos años bajo diferentes nombres. Un granulocito pirógeno (GP) fue inicialmente descrito como una proteína soluble que aumentaba por activación del exudado de células peritoneales (Bennet y Beeson 1953 en Luger et al 1998); esta actividad fue después caracterizada como pirogenos endógenos (Atkins, 1960 en Luger et al 1998). Un factor activador de

linfocitos (LAF) extraído de macrófagos peritoneales del ratón aumentan la producción de linfocitos en respuesta a dosis subóptimas de antígenos o mitógenos tal como "phytohemmagglutinin" (Gery y Waksman 1972 en Luger et al 1998). Una sustancia similar fue aislada de varios grupos de queratinocitos y fue llamado factor activador de timocitos epidermoide (ETAF) (Luger et al 1981, Sauder, 1982). Estudios subsecuentes revelaron que el ETAF era una mezcla de IL-1 α , IL-1 β y probablemente TNF- α e IL-6 (Sauder et al 1984b, Kupper 1990). Otros factores con estructura y características similares han sido observados, por ejemplo: mediador endogeno de leucocitos (LEM) (Merriman et al 1977), factor de células mononucleares (MCF) (Krane et al 1985), hemopoiétin-1 (HP-1) (Moore y Warren 1987), y factor activador de células B (BAF). En el Workshop Internacional de Linfocinas en 1979 fue propuesto el término interleucina-1 (IL-1) remplazando los demás que existían (Aarden et al 1979 en Luger et al 1998).

La IL-1 es una citocina primaria derivada de 11 tipos de macrófagos, sin importar su origen histico, aunque también es producida por otras células (queratinocitos, células endoteliales, fibroblastos, células dendríticas, células de la microglia, astrocitos, neutrófilos, células del músculo liso, células B y T), además, factores parecidos a la IL-1 se producen por cualquier tipo de célula nucleada. Su producción es estimulada por agentes como lipopolisacrido (LPS) y el muramilo dipéptido (MDP), radiación ultravioleta lesionante, partículas de látex, urato o silicato, hidróxido de aluminio y microorganismos, además, por contacto entre células (linfocitos con macrófagos), que se encuentran genéticamente controlados por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II, o por la producción de linfocinas como TNF, CSF, o IFN- γ , aunque siempre la naturaleza del estimulante determinara si la IL-1 se libera (extracelular) o acumula (intracelular) (Luger et al 1998, Stites et al 1993).

Existen dos formas de IL-1 que son inicialmente trasladados como precursores 31 Kd (pro IL-1) los cuales pierden su terminación carboxila por efecto de las proteasas teniendo la IL-1 α de 17.5 Kd con 159 aminoácidos, y la IL-1 β con 17.3 Kd con 153 aminoácidos (Beuscher et al 1988, Kobayashi et al 1988, Bursten et al 1988, Young et al 1988, Boraschi et al 1988 en Luger et al 1998).

Virtualmente todas las células son capaces de producir IL-1 o moléculas con actividades biológicas similares. Las células del linaje de monocitos fagocíticos son los que más producen IL, predominando la IL-1 β (March et al 1985, Gray et al 1986, di Giovine et al 1991 en Luger et al 1998), mientras en los queratinocitos humanos predomina la IL-1 α , aunque también hay producción de IL-1 β (Kupper et al 1989, Romero et al 1989, Camp et al 1990, Anitilla et al 1990 en Luger et al 1998), además, pueden convertir la pro-IL-1 β en activa por una enzima convertasa (Mizutani et al 1989 en Luger et al).

En algunos tejidos se encuentra IL-1 aún en ausencia de estímulos nocivos (líquido amniótico y orina) y en determinados momentos (fase lútea del ciclo menstrual y ejercicio extenuante) se elevan sus niveles en plasma y la expresión y producción del RNAm de IL-1 β se presenta en el cerebro del adulto y en piel (Stites et al 1993). La epidermis contiene altos niveles de IL-1 α , mientras los fibroblastos en piel y células de músculo liso contienen gran cantidad de pro-IL-1 β (Elias et al 1989, Mizutani et al 1991 en Luger et al 1998), en los cuales durante procesos de trauma o infección, activan a las células inflamatorias que por una serie de proteasas que pueden activar la IL-1 β (Luger et al 1998).

Muchos tipos de células incluyendo las células T, células B, fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales presentan sobre su superficie receptores de la IL-1

(IL-1R) Schmidt y Tocci 1990 en Luger et al 1998), subsecuentemente receptores de 30, 68, 80, 105 y 220 Kd fueron observados (Bird y Saklatvala 1986, Resch et al 1986, Bird et al 1987, Kroggel et al 1988, en Luger et al 1998), esto hace suponer que hay dos tipos de receptores el receptor para IL-1 tipo 1 (IL-1R1) con 80 Kd de glucoproteínas que ha sido clonado para ratones y humanos sobre células T, fibroblastos, queratinocitos, células endoteliales, células de linaje sinovial, condrocitos y hepatocitos (Slims et al 1988 en Luger et al 1998), este receptor es internalizado y es aparentemente no degradado, ya que puede ser detectable en el núcleo varias horas después de colocarlo. El receptor tipo 2 para IL-1 (IL-1R2) de 68 Kd es fijado sobre linaje de células B, neutrofilos y células de médula ósea (Luger et al 1998).

La distribución de los receptores de la IL-1 sobre cultivos de fibroblastos de piel han sido estudiados usando "radiolabeled", los receptores para la IL-1B fueron localizados en procesos intercelulares y están en aposición a la matriz extracelular, esta observación es relevante por los efectos que tiene la IL-1 sobre la matriz extracelular en interacción con las células inmersas en la matriz (Qwarnstrom et al 1988 en Luger et al 1998).

La IL-1 estimula la producción del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) por fibroblastos (Raines et al 1989 en Luger et al 1998), aumentando así la mitosis en fibroblastos (Schmidt et al 1982 en Luger et al 1998), además, incrementa la expresión de receptores de IL-1 sobre fibroblastos (Bonin et al 1988, Dower et al 1990 en Luger 1998), así como células endoteliales y vasos sanguíneos, característica compartida con el TNF- α .

Las células muertas del estrato corneo contienen altos niveles de IL-1 como respuesta de los queratinocitos, esta IL aumenta por la exposición a trauma o radiación

UV (Kupper et al 1987), lo que estimula la reepitelialización y la inflamación. La IL-1 α en cultivos resulta quimiotáctico y mitógeno para queratinocitos y sólo estimula la producción de GM-CSF, IL-6, e interferon- β (IFN- β) (Kupper 1988, Kupper et al 1989 en Luger 1998).

La IL-1 en sus dos formas (α /beta) tienen efectos sobre casi todas las células, por lo que, clínicamente entre sus beneficios clínicos y su toxicidad en el humano van muy de la mano, aunque en la actualidad la disminución o aumento de esta sustancia tiene un impacto en la medicina clínica, y especialmente de la IL-1 β por los receptores de superficie que posee (Dinarello 1997).

La producción de la matriz extracelular, producida por fibroblastos y otras células, es regulada por citocinas incluyendo IL-1 y TNF- α (Wahl 1985, Freundlich et al 1986, Larrick y Kunkel 1988, Mauviel et al 1991 en Luger et al 1998). Bodo et al (1988), en diversos estudios en fibroblastos cultivados reportaron que las proteínas neosintetizadas y su secreción es modulada por el tratamiento de la IL-1 e IL-6 solamente durante los primeros 7 días, durante los cuales la IL-1 favorece la acumulación celular y acumulación de fibronectina en los compartimentos celulares, mientras, la IL-6 promueve el aumento de secreción, además, la IL-1 y el TGF inducen un efecto inhibitorio sobre glucosaminoglucanos y producción de colágena (Bodo et al 1998).

La colágena/glucosaminoglucanos (GAG) de la matriz son continuamente remodelados en estado de salud (Bronson et al 1987), por lo que en este estado la IL-1 incrementa la producción de ácido hialurónico y proteoglucanos por fibroblastos gingivales o de piel (Bartold 1988). La IL-1 suprime la expresión de colágena tipo II y IV por condrocitos e incrementa la producción de colágena tipo I y III (Mauviel et al 1991). La IL-1 sola estimula los fibroblastos de piel a producir colagenasa y estromelisin, con

bajo rompimiento de la matriz extracelular (Postlethwaite et al 1983, Saus et al 1988 en Luger et al 1998) involucrada probablemente en el proceso de remodelación.

La IL-1B y el TNF α son dos citocinas pluripotenciales muy similares, y dentro de sus funciones esta la estimulación de la resorción ósea y la proliferación de los fibroblastos, por lo que se presentan en la enfermedad periodontal, (aumenta la cantidad en fluido crevicular, producidas por células circundantes y por monocitos cercanos a los vasos); Galbraith (1997) estableció la relación de estas citocinas con la enfermedad periodontal, concluyendo que los hombres tiene una mayor producción de IL-1B en comparación a las mujeres, las cuales presentan un aumento en producción de esta citocina después de la menopausia (Galbraith et al 1997). Otros estudios han establecido la relación de la IL-1 α y la IL-1B, en diversas enfermedades periodontales, por ejemplo, en la periodontitis de adulto se aumentan los porcentajes de IL-1B un 87% y la IL-1 α un 56%, datos estadísticamente significativos en comparación a los porcentajes presentados en salud; así también, se ha estudiado la relación del nivel de la IL-1B en el fluido crevicular en la progresión de la periodontitis refractaria (Armitage 1996), y ha podido ser detectada la IL-1 en sinergismo con el TNF α , los que tienen un efecto de resorción ósea al estimular a los fibroblastos a producir colagenasa en pacientes con periodontitis juvenil localizada (Ohshima et al. 1994), Jandinski et al. (1991) detectaron células positivas a la IL-1B en la lámina propia tres veces mayor en enfermedad periodontal en comparación al tejido sano, y Matsuki et al en 1993 reportó que se expresaba IL-1 en la inflamación gingival (Ohshima et al 1994).

La IL-1, que aún en salud ha sido identificada con altos niveles en encía y fluido crevicular, resultando ser un potente mediador que estimula la síntesis de prostaglandina (PG) E₂, la secreción de proteinasas, como la colagenasa y otras citocinas para la

oncogenes *hst* (Sarcoma de Kaposi) de 45% y con *int-2* (cáncer de vejiga en el humano) del 30% (Habenicht 1990).

Los factores de crecimiento y macromoléculas de la matriz extracelular regulan la proliferación y diferenciación celular durante el desarrollo embriológico, además, las interleucinas y el factor transformante del crecimiento están involucradas en el desarrollo fisiológico, en el cual, las dosis guardan relación con la cantidad de macromoléculas de la matriz extracelular (Bodo 1998). Los proteoglucanos juegan un gran papel en el señalamiento químico entre células y entre estas con las proteínas, como son los factores de crecimiento, los cuales pueden potencializar o inhibir, por ejemplo los FGF para estimular la proliferación de varios tipos de células se unen a cadenas de heparina sulfatada, que para algunas células parecen ser un paso para la activación de receptores de superficie para el FGF (Albert et al 1994).

En 1974, Denis Gospodarowicz descubrió un pituitario mitógeno en cerebro y pudo estimular la proliferación de células 3T3 y estabilizó el linaje celular de los fibroblastos de ratones, hasta 1984 con el desarrollo de la tecnología se logró purificar el bFGF y relacionarse con los factores de crecimiento (Shing et al 1984 en Habenicht 1990), en 1985 Esch et al establecieron la estructura primaria de la proteína del bFGF, y en 1986 Abraham y col. determinaron el gen del FGF-2, además, afirmaron que la estructura de este péptido se ha conservado a través de la evolución, por ejemplo el bFGF del humano y bovino difiere sólo en dos aminoácidos de 155 (Abraham et al 1986 en Habenicht 1990).

El bFGF ha lo largo del tiempo ha sido llamado de diferente forma como: factor de crecimiento astrogliial 2, factor de crecimiento derivado del hueso 1.7, factor de crecimiento derivado del cartilago, factor de crecimiento condrosarcoma, factor

angiogénico derivado de riñón embriogénico 2, factor de crecimiento endotelial, factor de crecimiento derivado del ojo 1, factor de crecimiento ligado a la heparina clase II, factor de crecimiento tumoral de hígado, factor de crecimiento miogénico, factor de crecimiento pituitario derivado de condrocitos, factor de crecimiento prostático, y factor tumoral angiogénico (Habenicht 1990).

El bFGF esta ampliamente distribuida, se localiza en membrana basal y en células origen mesodérmico y neuroectodérmico (Luger et al 1998) y en la matriz extracelular (Vlodavsky et al 1987b, Baird y Ling, 1987). Se ha observado que sobre la superficie de muchas células abundan los receptores para FGF (Luger et al 1998).

El FGF-1 y FGF-2 se han caracterizado por tener una fuerte interacción con las pequeñas moléculas de heparina (Shing et al 1984, Maciag et al 1984 en Luger et al 1998), el FGF-2 más fuertemente involucrado con la inmovilización de heparina. Además, la heparina fijada a FGF-1 y FGF-2 la protege del calor, ácido y degradación proteolítica (Brem y Klagsburn 1989, Gospodarowicz y Cheng 1986, Sommer y Rifkin 1989, Rosengart et al 1998, Saksela et al 1988 en Luger 1998), esto a dado lugar a observaciones sobre su importancia biológica, en donde se forma un fuerte complejo de FGF-HSPG (proteoglucano heparina sulfatada).

El bFGF se relaciona con el aFGF, el primero es de 50 a 100 veces más potente, poseyendo ambos los mismos receptores de superficie celular (Gospodarowicz et al 1987 en Habenicht 1990), en su estructura poseen una secuencia proteica idéntica de cerca del 55%, es decir, los dos son de cadena simple que poseen polipéptidos no glucosados y comparten 154 aminoácidos (Clark 1996).

Por lo anterior los efectos *in vitro* de aFGF y bFGF son similares y muy complejos; son mitogénicos para células mesenquimatosas, neuronales, y de origen

epidermoide, es quimiotáctico para las células endoteliales vasculares in vitro, promueven la supervivencia y diferenciación de clases específicas de neuronas, son potencialmente angiogénicas, y aumenta la migración e invasión endotelial y células epiteliales. Otras funciones del bFGF son que induce al desarrollo mesodérmico en "Xenopus", previene la diferenciación de mioblastos esqueléticos y ayuda en la hemopoiesis, estimula la activación del plasminógeno activo de la colagenasa, en células endoteliales se ha sugerido que facilita el desprendimiento de la membrana basal y la migración de células endoteliales hacia el estroma (un recambio más rápido), además, su acción se presenta tanto en la sanación de la herida como durante la inflamación (Luger et al 1998; Clark 1996). El bFGF en la piel estimula la proliferación de queratinocitos, fibroblastos, melanocitos y células endoteliales. En piel de puerco la aplicación de una combinación de bFGF humano acelera el proceso de epitelización en un 20% (Hebda et al 1990 en Luger 1998). En la reepitelización se ha sugerido que son mitogénicos para queratinocitos, resultando más potente el FGF-1 (Shibley et al 1989; O'Keefe et al 1988 en Clark 1998).

In vitro el FGF-1 y el FGF-2 son mitogénicos para fibroblastos. Este tipo de células provenientes de tejido de granulación de reparación cultivadas responden quimiotácticamente al FGF-2 (Buckley-Sturrock et al 1989 en Clark 1996), además, estimula la migración de los fibroblastos a los bordes de la herida (Schreier et al 1993), la producción de tejido de granulación y a los fibroblastos a producir colagenasa, tiene el FGF-2 un gran potencial para catalizar colagenasa durante la reparación de la herida con colágena (Buckley-Sturrock et al 1989 en Clark 1996).

El FGF-1 y FGF-2 son sintetizados por una gran cantidad de células durante el proceso de sanación de una herida, incluyendo células inflamatorias como

monocitos/macrófagos (Baird et al 1985) , linfocitos T (CD4+ y CD8+) (Blotnik et al 1994), células endoteliales vasculares (Vlodavsky et al 1987^a; Schweigerer et al 1987) y fibroblastos dérmicos (Kandel et al 1991), pero estos péptidos no son secretados por células en cultivo (Clark 1996).

Estudios recientes han demostrado que la aplicación tópica de bFGF exógeno acelera los procesos de cicatrización de úlcera duodenal, inflamación crónica por presión y fracturas óseas, y al igual que el PDGF y el KGF se han observado efectos benéficos en la restitución de la dermis y epidermis, debido a la estimulación que tienen sobre fibroblastos (Takayama et al 1997, Werner et al 1992). En el ámbito periodontal la aplicación tópica de bFGF en defectos óseos alveolares de perros beagle mejora significativamente la regeneración periodontal, proceso aún no bien definido (Takayama et al 1997, Werner et al 1992), aunque se ha publicado que el bFGF posee una gran capacidad incrementar la proliferación de células osteoprogenitoras (Pitaru y col. 1995). De igual forma se investigan los efectos de los factores de crecimiento entre ellos el bFGF sobre las células pulpares durante la reparación, donde se han notificado cambios en la síntesis de DNA (se incrementa, utilizaron en este experimento diferentes dosis, 0.01, 0.1, 0.5, 1, 5 y 50 ng/ml, con esta última presento un aumento de síntesis de DNA de 3.1%), proteoglucanos (aumenta en un 42%) y la actividad de la fosfatasa alcalina (inhibe en un 65 – 40%) (Nakashima 1991).

Entre los efectos secundarios del bFGF, su prolongada inducción puede causar un incontrolado crecimiento celular que da como resultado la formación de tumores patológicos (Wener et al 1992), es el principal factor que estimula a los melanocitos ocasionando lesiones melanocíticas. En general la familia del FGF se han relacionado e identificado como oncogenes (Luger et al 1998).

JUSTIFICACIÓN.

Día con día en la práctica profesional nos encontramos con pacientes que padecen de alguna pérdida de tejido gingival, como es el caso de recesiones, úlceras y cráteres de diferente etiología, entre otras, más infrecuentemente se presentan alteraciones como la GUNA, gingivitis y periodontitis asociada al VIH, penfigo, lupus eritematoso, alergias por contacto, reacciones a medicamentos, enfermedades micóticas profundas, herpes simple y zoster, etc.; muchos de los cuales provocan un desequilibrio funcional (dolor, alteración fonética, dificultad para ingerir alimentos y estéticos), por lo que la restitución del tejido en un periodo de tiempo más corto o una mayor ganancia de este resultaría beneficiosa para nuestros pacientes.

Las recesiones son un claro ejemplo de la importancia y el giro que ha logrado emprender en el campo de la periodoncia con la aparición y rápida evolución de la cirugía mucogingival, la cual tiene el objetivo primordial de restituir el tejido gingival perdido o mantenerlo en equilibrio con el resto de la mucosa.

Las recesiones gingivales son una alteración en la estructura de la encía, que afecta a un número elevado de personas, por lo que diversos autores han mostrado interés desde el hecho de buscar la causa, establecer una clasificación, proponer terapéuticas y publicar infinidad de artículos sobre los resultados y avances de esta alteración (Sullivan y Atkins 1968, Hall 1984, Miller 1985, Minek en 1973, Hawley y Staffilino 1970, Ward 1974, Holbrook y Ochsenbein 1983, Ibbott y col. 1985, Bertrand y Dunlap 1988, Borghetti y Gardella 1990, Tolmie 1991, Cortellini y col. 1991, Tinti y col. 1992, Mc Guire 1992 y Prato y col. 1992). En la actualidad la cirugía mucogingival ofrece una gama

de procedimientos para lograr la cobertura radicular (Cohen 1994), la que posteriormente requerirá un estricto control o un procedimiento de regeneración guiada de tejidos (RTG), y/o en muchas ocasiones resulta indispensable una gingivoplastia esto habla de por lo menos de dos a tres actos quirúrgicos. Si se logra un agrandamiento gingival a través de la estimulación de fibroblastos por medio del factor de crecimiento de los fibroblastos, se lograría aumentar la encía hasta en zonas donde los tratamientos de injertos no se pueden realizar o tienen mal pronóstico y solamente se necesitaría de uno a dos procedimientos quirúrgicos (RTG o gingivoplastia).

La inducción del tejido se basa en el agrandamiento gingival que se produce, con prevalencia variable, como efecto secundario de algunos medicamentos (dilantii, nifedipina y ciclosporina A), analizando la forma en que actúan estas drogas resultan estar muy involucradas con mediadores de la respuesta inmune que estimulan a fibroblastos, el mayormente involucrado al parecer es el FGF-b, se podrá lograr un crecimiento del tejido gingival, que aunque resulte exagerado permitiría realizar otros procedimientos como la gingivoplastia o una RTG, evitando así una cirugía que representa un mayor costo y molestias postoperatorias para el paciente así como disminución de tensión quirúrgica para el operador, logrando un tratamiento más manipulable y predecible. El uso del bFGF también permitiría una restitución hística en un menor tiempo, disminuyendo así las posibilidades de infecciones secundarias y el dolor que acompaña a la pérdida de tejido.

DETECCIÓN, DELIMITACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La pérdida de tejido gingival es una alteración que afecta aún considerado número de personas, y desafortunadamente en muchos casos, el tratamiento no es tan satisfactorio como deseáramos, basándose principalmente en procedimientos quirúrgicos o solamente paliativo; por lo que desde esta perspectiva el inducir un agrandamiento del tejido gingival resultaría ser muy ventajosa, disminuyendo las molestias para el paciente o un resultado final más fructífero. En la actualidad se abre el gran mundo de las citocinas y en especial el factor de crecimiento de fibroblastos básico, que representa una respuesta para la terapéutica de la pérdida de tejido. Por tanto ¿la aplicación del FGF-b producirá agrandamiento gingival para restituir tejido perdido?

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.

-Objetivo general:

Conocer si el factor de crecimiento de fibroblasto induce el crecimiento gingival.

-Objetivos específicos:

Detectar la presencia del bFGF en la proliferación de los fibroblastos gingivales

Establecer la cantidad del factor de crecimiento de fibroblasto requerida para lograr un agrandamiento gingival.

Deteminar a que dosis se provoca efectos secundarios.

HIPÓTESIS ALTERNA.

Si el FGF-2 (FGF-b) tienen efectos sobre los fibroblastos relacionados con el incremento en la mitogénesis y en el aumento de producción de matriz extracelular, entonces provocará un agrandamiento del tejido gingival in vitro e in vivo.

HIPÓTESIS NULA.

Si el FGF-2 no tiene efecto sobre el incremento de mitogénesis y producción de los fibroblastos, entonces no provocará agrandamiento gingival in vitro ni in vivo.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se obtendrán fibroblastos de un linaje ya establecido o en determinado caso se ceará uno. Los fibroblastos se mantendrán en 10 ml de medio de cultivo RPMI 1640 suplementado con 5% de suero fetal bovino, 0.05 mg/ml de penicilina, 0.05 mg/ml de estreptomicina, 0.10 mg/ml de neomicina y 2.5 mg/ml de anfotericina B, incubándolos a 37°C, en una atmósfera húmeda de 95% de aire y 5% de CO₂ durante 48 horas.

Se verificará en el microscopio que las células se encuentren en un estado confluyente, de no ser así se cambiará el suero y dejará 48 horas más.

Al tener células confluentes se proseguirá con el lavado con PBS (buffer salino fosfato) pH 7.4. Se eliminará el medio con suero y se colocaran 15 ml de PBS pH 7.4 con

el propósito de que cubra toda la superficie que contengan a las células, la operación se repetirá 3 veces y con el último PBS se dejará incubar por 5 min.

Se retirará el PBS y se colocaran 10 ml de medio condicionado completo, con el que se dejará en las mismas de condiciones incubamiento durante 48 horas.

Tripsinización de las células. Se pondran 2.5 ml de solución de tripsina (0.05% de tripsina-0.53 mM con ácido ethildiaminotetraacetico (EDTA)), que se dejará incubar por 3 min. a 37° C con una atmósfera húmeda de 5% de CO₂, se desprenderan con golpeteos las células aún adheridas verificando en el microscopio electrónico.

Se determinará la cantidad de células por ml., por conteo bajo microscopio, con el portaobjetos para conteo de células teñidas con azul bromuro.

Se colocaran 10⁴ células con 20 ul de la timidina tritiada, previamente preparada (diluir 5 ml de 1 mCi/ml (3H) timidina en 95 ml de RPMI libre de suero a 50 uCi/ml final), en cada pozo de las placas microtiter de 96 pozos.

Los pozos de la placa microtiter serán distribuidos de la siguiente forma:

- Una hilera de pozos corresponderá al grupo control, la cual contendrá sólo solución salina, y
- A las otras hileras se les colocará diferentes concentraciones de FGF- β : (0.1, 1, 10, 100 y 1000 ng/ml).

Se harán 5 placas microtiter, para observar cada una de estas a las 24 horas, 2 días, 4 días, 6 días y 8 días.

Pasado el tiempo señalado las placas se lavaran con PBS para eliminar la timidina no incorporada al DNA y se colocaran en el contador de centilleo, así tendremos las cuentas por minuto (cpm) y se podrá establecer la cantidad de proliferación en cada grupo.

Los resultados obtenidos por el contador de centilleo serán graficados y analizados por la prueba estadística de análisis de varianza (ANOVA), para lograr establecer los efectos significativos del bFGF sobre los fibroblastos gingivales.

CRONOGRAMA.

Tiempo	Actividad
Enero de 1999- diciembre de 1999	Recolección de datos. Elaboración del protocolo de investigación. Obtención del linaje de fibroblastos.
1° al 31 de Enero del 2000	Desarrollo experimental.
1° febrero- 15 marzo del 2000	Análisis de resultados. Elaboración del informe de la investigación. Publicación.

ANEXOS.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Tabla de cpm por cada placa microtiter.

GRUPOS	Control	0.1 ng/ml de FGF-b	1 ng/ml de FGF-b	10 ng/ml de FGF-b	100 ng/ml de FGF-b	1000ng/ml de FGF-b
Pozo 1						
Pozo 2						
Pozo 3						
Pozo 4						
Pozo 5						
Pozo 6						
Pozo 7						
Pozo 8						
Pozo 9						
Promedio:						

ANEXOS.

Hoja de recolección de datos:

Grupos: control 0.1 ng/ml 1 ng/ml 10 ng/ml 100 ng/ml 1000ng/ml

Pozo 1:

2

3...

Promedio:

Gráfica :

Proliferación de fibroblastos gingivales en X tiempo.

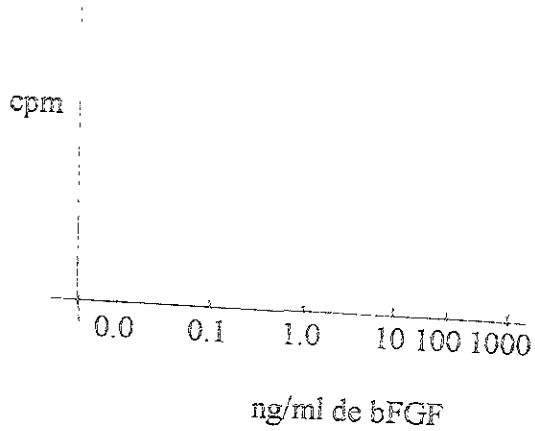


Tabla de cpm en relación al tiempo.

GRUPOS:	Control	0.1 ng/ml de FGF-b	1 ng/ml de FGF-b	10 ng/ml de FGF-b	100 ng/ml de FGF-b	1000ng/ml de FGF-b
1er. día						
2° día						
4° día						
6° día						
8° día						

REFERENCIAS.

Agarwal S. et al. "Synthesis of Proinflammatory Cytokines by Human Gingival Fibroblasts in Response to Lipopolysaccharides and Interleukin-1B". J. Perodont Res. 1995; 30: 382-389.

Ajudarte L. M., et al. "Pulpa Lesion in Normal and Cyclosporin A Treated Rats". Journal of Endodontics. Vol.23 No. 1 Enero 1997. P. 52-53.

Albert Brece et al. Molecular Biology of the Cell. 3ª ed. E.E.U.U. Ed. Karia Published, 1994.

Arey Brainerd Lezlie, Histología humana. Un libro de texto en formato sinóptico Trad. José Perez Sasian, 3a. edición, Mex. D.F., La prensa médica mexicana, 1972. p.379.

Ayanoglou C. M. "Evidence that Cyclosporin A Administration Induces the Formation of New Cementum-like Islets Inside the Gingival Connective Tissue. J. Periodontol Res. 1998 33:166-171.

Ayanoglou C. M. y Lesty C. "Maintenance of New Cementum Formed during ciclosporin A Administration after Suspension of the treatment" J. Periodont Res. 1997; 32:614-618.

Ayanogiou C. M. y Lesty C. "New Cementum Formation Induced by Cyclosporin A: a Histological, Ultrastructural and Histomorphometric Study in the Rat". J. Periodont Res. 1997; 32:543-55.

Bargmann W., Histología y anatomía microscópicas humanas, Trad. Julio G. Sánchez-Lucas, 2a. edición, Barcelona, Editorial Labor, 1964, p. 11.

Barr C. E. "Periodontal Problems Related to HVI-1 Infection". Adv. Dent Res. 9(2): 147-151 Julio 1995.

Bellanti A. Joseph. Inmunología III. Canada. Ed. Interamericana. 1985. p.598.

Berkow, Robert, et al. El manual Merck. 9a. edición, Barcelona, Ed Mosby/Doyma libros, 1994, p. 3122.

Bhaskar et al. Histología y embriología bucal de Orban, Trad. Oscar S. Bonal, 9a. edición, Argentina, Editorial Ateneo, 1986, p.511.

Bodo M., et al. "Role of Growth Factors on Extracellular Matrix Production by Chick Embrio Fibroblasts in vitro. Antagonist Effect of TGF-beta Through The Control of IL-1 and IL-1Ra Secretion. Cytokine 10(5):353-360, Mayo 1985, USA.

Broadley K. N, et al."Brief Communication. Monospecific Antibodies Implicate Basic Fibroblast Growth Factor in Normal Wound Repair" Laboratory Investigation. Vol. 61 No.5 p. 571-575; 1989.

Ciancio G. S y Bourgault C. P. Farmacología Clínica para Odontólogos. 3ª ed. Trad. Jorge Orizaga Samperio. México D.F., Ed. Manual Moderno, 1990.p. 474.

Clark A. F. Richard (Ed). The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair. 2ª ed. Plenum Press. New York 1998.

Cormack H. David, Histología de Ham., 9a. edición, México, D.F., Haria, 1987, p.892.

Culigen E. John et al. Current Protocols in Immunology Wiley Interscience. Natural Institute J. F. Health. 1992.

Davis Waltier, Histología y embriología bucal, Trad. Carlos Hernández Zamora, México, D.F., Interamericana, Mc. Graw Hill, p. 238.

Dienhart M. Charlotte, Anatomía y fisiología humana, Trad. Santiago Sapiña Renard, 3a. Edición, México D.F., Interamericana, 1985, p.303.

Dinallero CA. "Interleukina-1 (Review)". Citokine and Growth Factor Reviews. 8(4):253-65 Diciembre, 1997.

Dongari A., et al. "Drug-induced gingival overgrowth". Oral Surgery, Oral Medical and Oral Pathology, Octubre 1993, Vol. 76, No.4, p. 543-548.

Fu Earl, et al. "Dose Dependent Gingival Overgrowth Induced by Cyclosporin in Rats", J Periodontol, Vol, 66 No. 7, Julio de 1995, p. 594-599.

Fu Earl, et al. "Nifedipine-induce Gingival Overgrowth in rats: Brief Review and Experimental Study", J. Periodontol Vol 69 No.7, Julio 1998, p765-771.

Galbraith G. M. P., et al. "Cytokine Production by Oral and Peripheral Blood Neutrophils in Adult Periodontitis" J. Periodontol. 1997; 68 832:838.

Genco J. Robert et. al. , Periodoncia, Trad. Claudia P. Cervera, et. al., México,D.F. Interamericana Mc. Graw Hill, 1993.

Grant A. Daniel et al. Periodontics in the Tradition of Gottlieb and Orban. 6ª ed. E.E.U.U., Ed.Mosby, 1988. P1154.

Guy S. C., et al "In Vitro Attachment of Human Gingival Fibroblasts to Endosseous Implant Materials". J. Periodontol. 1993; 64:542-546.

Habenicht (Ed) Growth Factors, Differentiation Factors, and Cytokines. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1990.

Hassell M. Thomas et. al. "Oral Problems and Genetic Aspects of Individuals with Epilepsy". Periodontology 2000, Vol. 6, 1994, p. 68-78.

Irwin et al. "Effects of Cytokines on Gingival Fibroblasts in Vitro are Modulated by the Extracellular Matrix". J. Periodontal Res. 1994: 29. 309-317.

James J. A., Irwin C. R., y Linden G. J. "Gingival Fibroblast Response to Cyclosporin A and Transforming Growth Factor B₁". J. Periodont Res. 1998, 33: 40-48, p.40-49.

Jeffrey M. D., et al "Accelerated Wound Repair, Cell Proliferation, and Collagen Accumulation Are Produced by a Cartilage-derived Growth Factor". The Journal of Cell Biology. Vol. 100 Abril 1985, p. 1219-1227.

Kornman K. S. y Di Giovine S. F. "Genetic Variations in Cytokine Expression: A Risk Factor for Severity of Adult Periodontitis". Medical Science Systems. Vol.3 No.1 Julio 1998, 327-338.

Lambertenghi D. G., et al. "Light and Electron Microscopic Study of Cyclosporin A-Induced Gingival Hyperplasia". J. Periodontol. December 1986 Vol.57, No.12 771-775.

Lertchirakarn V., Birner R., y Messer HH." Effects of interleukin-1 beta on human pulpal fibroblast proliferation and collagen synthesis". Journal of Endodontics.24 (6):409-134 junio 1998.

Lindhe Jan, Periodontología Clínica, 2a. edición, Argentina, Panamericana 1992.

Luger A. Thomas et al. Epidermal Growth Factors and Citokines. New York 1998.

Matsura M. et al "Immunohistochemical Expression of Extracellular Matrix Components of Normal and Healing Periodontal Tissues in the Beagle Dog". J. Periodontol. Vol 66, No.7, Julio 1995, p.579-593.

Miealey. "Review: Periodontal Implications: Medically Compromised Patients". Annals of Periodontology. Vol 1 No.1 Nov. 1996 300-321.

Montebugnoli L. et al. "Cyclosporin-a-induced gingival overgrowth in heart transplant patients". J. Clin Periodontol. 1996, Dental Abstracts, Vol. 38. No. 2.

Montebugnoli L., et al. "Cyclosporine-induced gingival overgrowth examined in heart transplant patients". J. Clin. Periodontol. Vol 23 p.868-872, 1996.

Nakashima M. "The Effects of Growth Factors on DNA Synthesis, Proteoglycan Synthesis and Alkaline Phosphatase Activity in Bovine Dental Pulp Cells". Archs Oral Biol. Vol. 57, No.3 pp. 231-236, 1992.

Narayanan A. S. y Bartold M. P. "Biochemistry of Periodontal Connective Tissues and Their Regeneration: A Current Prespective." OPA. Abril 1996, Vol 34 (3), p. 191-201.

Neil A., et al "Evidencie that Cyclosporine Inhibits Periodontal Prostaglandin I₂ Synthesis". J. Periodontol Res. 1996; 31: 131-134.

Nery B. Edmundo et al. "Prevalence of Nifedipine-Induced Gingival Hiperplasia". J. Periodontol, Vol 66. No 7 Julio 1995, p. 572-579.

Newell J. Y Chris R. I. "Comparative Effects of Cyclosporin on Glycosaminoglycanan Synthesis by Gingival Fibroblasts". J. Periodontol. 1997; 68:443-447.

Nishikawa S., et al. "Pathogenesis of Drug-Induced Gingival Overgrowth. A Review of Studies in the Rat Model". J. Periodontol. Mayo 1996; Vol. 67: p.463-471.

Ohshima M. et al. "Interleukina-1B Stimulates Collagenase Production by Cultured Human Periodontal Ligament Fibroblasts". J. Periodontol Res. 1994; 29:421-429.

Pan W., et al. "Primary Extramedullary Plasmacytoma in Cyclosporine-Induced Gingival Overgrowth. A Case Report". J. Periodontol. 1995; 66:804-807.

Philip M. Hoag et al. Fundamentos de Periodoncia, 4a. edición, España. Editorial Mosloy, 1990.

Phipps R. P. et al. "Fibroblast Heterogeneity in the Periodontium and Other Tissues". J. Periodont Res. 1997; 32: 159-165.

Pitaru S. et al. "Effect of Age on the Expression of Mineralized Tissue Progenitors in the Periodontium – the Effect of bFGF". J. Periodont Res. 1997; 32: 179-182.

Provenza Vincent Histología y embriología Odontológicas Trad. Georgina Guerrero, México D. F., Editorial Interamericana, 1979, p.272.

Romanos G.E. et al. "Estracellular matrix analysis of nifedipine-induced gingival overgrowth, immunohistochemical distribution of different collagen types as well as the glycoprotein fibronectin". J. Periodontology Res, 1993, p. 28, 10-16.

Rose, William. Microbiología bucal y clínica. Méx. D.F., Ed. Científica, 1990, p.172.

Russell E. et al. "Myofibroblasts in Phenytoin-Induced Hyperplastic Connective Tissue in the Rat and in Human Gingival Overgrowth" J. Periodontol. 1997; 68:375-380.

Saito K. M., et al. "Immunohistochemical localization of Transforming Growth Factor and Heparan Sulphate Glycosaminoglycan in Gingival Hyperplasia Induced by Nifedipine and Phenytoin". J. Periodontol Res. 1996; 31: 545-555.

Schluger Saul, et al. Enfermedad Periodontal. Fenómenos Básicos. Manejo clínico e Interacciones Oclusales y Restauradoras. Méx. D.F. Ed. Continental, 1981. P.789.

Schwartz Zvi et al. "Mechanisms of Alveolar Bone Destruction in Periodontitis" Periodontology 2000. Vol.14, 1997, 158-172.

Shimizu N. et al. "Cyclic-tension Force Stimulates Interleukin-1 β Production by Human Periodontal Ligament Cell". J. Periodont Res. 1994; 29: 328-33

Stites D. P. y Terr A. L. Inmunología Básica y Clínica Trad. José Antonio ramírez Almaraz. Méx. D. F., Ed. El Manual Moderno, 1993. p.1055.

Takayama S. et al "Effects of basic fibroblast growth factor on human periodontal ligament cells" J. Periodont Res. Agosto de 1997, 32. 667-675.

Takahashi A. Et al. "Properties of Ca²⁺ -Dependent K⁺ Chennels of Human Gingival Fibroblasts". J. Dent Res. 74 (8): 1507-1512, 1995.

Tipton A. D., et al. "Increased Proliferation, Collagen, and Fibronectin Production by Hereditary Gingival Fibromatosis Fibroblasts". J. Periodontol. 1997; 68:524-530.

Tortora J. Gerard, et al. Principios de anatomía y fisiología Trad. Martha Castilleja. 6a. edición, México, D.F., Haria, 1993. p.1206.

Trowbridge O. H. Y Emiling C. R. Inflammation. A Review of the Process. 4^a ed. USA, Quintessence Publishing Co, Inc. 1993.p.172.

ESTAMPADO EN
MÉXICO
EN
MÉXICO
EN
MÉXICO