

01461

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**



---

---

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**DETERMINACIÓN DE SEROTONINA EN LA  
SUTURA MEDIA PALATINA DURANTE LA  
DISYUNCIÓN EN CONEJOS**

**TESIS**  
PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRÍA EN ODONTOLOGÍA

**P R E S E N T A**  
**C.D. LAURA MENDOZA OROPEZA**

**TUTOR**  
**DR. FRANCISCO MARICHI RODRÍGUEZ**



MEXICO, D.F

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.



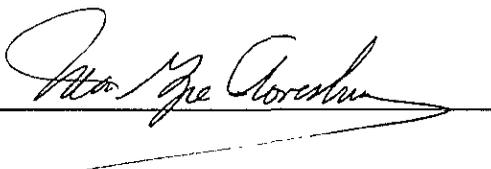
# DETERMINACIÓN DE SEROTONINA EN LA SUTURA MEDIA PALATINA DURANTE LA DISYUNCIÓN EN CONEJOS

## TESIS DE MAESTRÍA

**Aprobado por:**

Dra. María Guadalupe Flores Luna.

Asesora



Dr. Francisco Marichi Rodríguez

Director de Tesis



## **RECONOCIMIENTOS**

Agradezco el invaluable apoyo de:

El Maestro José Antonio Vela Cadevilla, al Biólogo Víctor Romero, al C.D. Daniel Quesada Rivera, y demás personas que colaboraron desinteresadamente ya que sin su ayuda no hubiera podido concluir satisfactoriamente este trabajo.

# ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
ANTECEDENTES	4
Disyunción	4
Inflamación	7
Serotonina	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
JUSTIFICACIÓN	18
OBJETIVO GENERAL	19
Objetivos específicos	19
MATERIALES Y MÉTODOS	20
Inmunohistoquímica	23
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN	36
CONCLUSIONES	39
PROPUESTAS	40
REFERENCIAS	41
CURRICULUM VITAE	44

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Principales mediadores inflamatorios	8
Tabla 2. Tipos y localización de receptores serotoninérgicos.	16
Tabla 3. Animales de experimentación y controles	20

## INDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Representación de la inflamación aguda	12
Esquema 2. Síntesis y liberación de la serotonina en el Sistema Nervioso Central ( <i>neurona</i> )	14
Esquema 3. Síntesis de la serotonina en las células enterocromafines	15
Esquema 4. Reconocimiento del antígeno-anticuerpo	26
Esquema 5. Reconocimiento del anticuerpo primario con el secundario	27
Esquema 6. Sistema de detección	27

## ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

Fotografía 1. Fotografía mostrando técnica de toma de radiografías	21
Fotografía 3. Conejo con el aparato ortodoncico <i>in situ</i>	23
Fotografía 4. Corte del tejido en tres segmentos	24
Fotografía 5. Radiografías del grupo control y experimental	29
Fotografía 6. Fotomicrografías de cortes histológicos del conejo control	30
Fotografía 7. Fotomicrografías de cortes histológicos del grupo A7E	31
Fotografía 8. Fotomicrografías de cortes histológicos B7E	32
Fotografía 9. Fotomicrografías de cortes histológicos A14E y B14E	33
Fotografía 10. Fotomicrografías de cortes histológicos A21E	34
Fotografía 11. Fotomicrografías de cortes histológicos del tejido testigo y grupo experimental	35

## RESUMEN

El propósito del presente estudio fue determinar la presencia de la serotonina en la sutura media palatina durante el proceso inflamatorio agudo causado por la disyunción de la sutura media palatina, por medio de fuerzas mecánicas. La serotonina juega un papel importante como mediador químico en el proceso inflamatorio, especialmente en la permeabilidad vascular y producción del dolor durante la aplicación de fuerzas ortopédicas que generan una respuesta inflamatoria al nivel de la sutura media palatina.

La disyunción induce la separación física de los maxilares, con la aplicación de técnicas que utilizan fuerzas que excedan el límite óptimo para el movimiento ortodóncico, lo cual conduce a una respuesta ortopédica. Esta técnica se emplea en pacientes donde se requiere de un aumento en el plano transversal de la arcada superior durante la dentición primaria, mixta y permanente, involucrando modificaciones en la sutura media palatina y otras estructuras esqueléticas craneofaciales.

En el presente estudio se utilizaron 24 conejos jóvenes machos de la cepa Nueva Zelanda a los cuales se les colocó un disyuntor modificado. Se disecó el maxilar a los 7, 14 y 21 días después de colocada la aparatología. Se obtuvieron cortes histológicos de estos conejos en donde se realizó la técnica inmunohistoquímica indirecta con anticuerpo monoclonal de ratón con el propósito de determinar la presencia de la serotonina en la sutura media palatina. En todos los grupos experimentales no se encontró positividad para serotonina.

Palabras clave: Disyunción, serotonina, inflamación e inmunohistoquímica.

## ABSTRACT

The object of the present study was determined the presence of serotonin in the middle palatal suture during the inflammatory process caused by the rapid maxillary expansion produced by mechanical forces. Serotonin plays an important role as an inflammatory mediator in the inflammatory process, especially in the vascular permeability and the production of pain during the application of orthopedic forces which is generated as inflammatory response in the middle palatal suture. Rapid maxillary expansion induces the physic maxillary separation, with the application of techniques, which use forces that exceed the optimal limit to get orthodontic movements, which produce an orthopedic response. This technique is used in patients who need a bigger increase in the transversal plane of the maxillary, during the deciduous, mixed and permanent dentition; involving modification in the middle palatal suture and other skeletal craneofacial structure.

Twenty-four male young rabbits of the New Zealand stock were included in the present study, and a modified expansor was applied to the animals. The maxillary was cut at the days 7, 14 y 21 after the appliance was applies into the rabbit mouths. Histological slides were prepared for indirect immunohistochemical technique was made using a monoclonal mouse antibody with the purpose to determine the serotonin presence in the middle maxillary suture. Serotonin was not detected in any of the experimental groups.

Key word: Rapid maxillary expansion, inflammatory, serotonin and imunohistochemistry.

# I. INTRODUCCIÓN

El propósito del presente estudio fue determinar la presencia de la serotonina en la sutura media palatina durante el proceso inflamatorio agudo causado por la disyunción de la sutura media palatina, ocasionada por fuerzas mecánicas. Después de la histamina la serotonina es el segundo mediador químico que se activa en el proceso inflamatorio, la cuál produce aumento en la permeabilidad vascular y producción de dolor durante la aplicación de fuerzas ortopédicas que se generan en la sutura media palatina.

La disyunción, producto de la aplicación de fuerzas ortopédicas aplicadas en la sutura media palatina, consiste en la separación física de los maxilares como resultado de fuerzas que excedan el límite óptimo para el movimiento ortodóncico. Esta técnica se emplea en pacientes donde se requiere de un aumento en el plano transversal de la arcada superior durante la dentición primaria, mixta y permanente, involucrando modificaciones en la sutura media palatina y otras estructuras esqueléticas craneofaciales.

## II. ANTECEDENTES

### Disyunción

La disyunción maxilar es un procedimiento ortopédico diseñado para inducir una separación física de los maxilares en su totalidad (maxilar derecho, maxilar izquierdo) <sup>1,2</sup> mecanismo basado principalmente por la desarticulación de la sutura palatina. <sup>3</sup>

La expansión rápida del maxilar fue descrita en la literatura americana por Angell en 1860, hasta mediados de este siglo fue cuando se reinició su utilización. En la literatura americana se conoce a la expansión rápida del maxilar como la separación ortopédica de los maxilares, además a este procedimiento se le conoce con el nombre de disyunción maxilar.

El tratamiento mediante disyunción ha sido desarrollado por Haas <sup>2-4</sup> como un método preferente para la corrección de la constricción maxilar.

En la década de los años ochentas, Haas describió las siguientes cinco indicaciones para la disyunción maxilar: 1) deficiencia maxilar mordida cruzada posterior, 2) maloclusión clase III dependiente del maxilar, 3) estenosis nasal, 4) pacientes con fisura palatina (adultos) y 5) problemas en la longitud de la arcada superior, con patrones esqueléticos de clase I en el tratamiento sin extracciones. <sup>5</sup> En años recientes se ha popularizado el uso de este procedimiento para solucionar la constricción maxilar en pacientes con problemas a nivel de vías respiratorias. <sup>6-8</sup>

Actualmente con este procedimiento se ha encontrado una solución para evitar la extracción de dientes permanentes, además se emplea con el objeto de resolver problemas de longitud de la arcada en pacientes en dentición primaria, mixta y permanente.<sup>9-11</sup>

También se utiliza en la corrección temprana de mordidas cruzadas posteriores unilaterales y bilaterales que requieren disyunción maxilar, esta técnica ha sido defendida para conseguir un desarrollo con una mayor armonía de la arcada superior<sup>10</sup> y eliminar las restricciones en el movimiento de los cóndilos, así como los patrones asimétricos del cierre mandibular.

Otra de las ventajas, es lograr cambios positivos dentoalveolares durante períodos de crecimiento que reduzcan el tiempo y la complejidad del tratamiento.<sup>6, 8,12,13</sup>

En la activación paralela de las dos conchas maxilares se observan efectos evidentes cuando la sutura es desarticulada. La aplicación transversal de las fuerzas tienen como primer cambio la inclinación de los dientes posteriores, divergiendo hacia oclusal, iniciando así el proceso de hialinización al nivel de la unidad dentoalveolar. Esta divergencia hacia oclusal se presenta por la compresión y estiramiento de los tejidos,<sup>14-16</sup> dicha respuesta es notoria en la primera semana de activación. Si la magnitud de la fuerza es suficiente para conseguir la respuesta de hialinización y estimular las suturas, ocurre la separación ortopédica de los segmentos maxilares; mientras está ocurriendo esta separación al mismo tiempo se está llevando a cabo el proceso inflamatorio.<sup>10</sup>

La separación de la sutura produce un diastema entre los incisivos centrales superiores. Durante el siguiente período los incisivos superiores se inclinan en sentido

mesial y vestibular divergiendo las coronas hacia oclusal, la separación y reposición de los segmentos continúa hasta que la distribución de la fuerza se transmita al complejo sutural<sup>6,18</sup>. La reorganización y remodelación del tejido conectivo sutural y los tejidos esqueléticos entran en una etapa de estabilización de la disyunción maxilar.<sup>3,9-11</sup>

Existe una tendencia a la expansión asimétrica de los segmentos en sentido lineal y angular.<sup>12,13</sup> La expansión asimétrica ha sido atribuida a variaciones en la rigidez de las diferentes articulaciones del maxilar y del tiempo en el cual cada una de ellas responde.

Estructuralmente se observan dos movimientos de expansión triangular: en el maxilar en sentido vertical, teniendo como vértice la sutura frontonasal y su base en la bóveda palatina; la arcada se expande teniendo su vértice en la sutura maxilopalatina y su base en la zona incisiva.<sup>14-17</sup>

Histológicamente se han observado numerosas microfracturas, con una alta desorganización del tejido conectivo y procesos de osificación de tejido óseo inmaduro con zonas de inflamación o respuesta inflamatoria.<sup>16,18-21</sup>

En expansiones lentas se han observado incremento de la actividad osteogénica de la sutura palatina, dando como resultado expansiones menos traumáticas y de mayor estabilidad por la aplicación de fuerzas ligeras (2 libras).<sup>22-28</sup> Las fuerzas aplicadas para la disyunción maxilar son aproximadamente de diez onzas.

Existen diferentes diseños para la fabricación del aparato de disyunción, unos con banda a premolares y molares mientras que otros están diseñados con pistas de acrílico que cubren completamente la superficie oclusal. Además los fabricantes

ofrecen tres tipos básicos de tornillo: mini-expansor, el tipo "hyrax", y el tornillo de expansión común en paralelo, apoyado de soportes palatinos de acrílico tipo Haas. La modificación de Mcnamara es, festoneando con alambre 0.036", las hemiarquadas en los segmentos posteriores para soldar un expansor tipo hyrax y posteriormente fabricar dos pistas de acrílico que liberen la oclusión.<sup>24-28</sup>

La activación de estos tornillos para conseguir la disyunción maxilar es dando dos vueltas a la cruceta, una por la mañana y otra en la noche, el resultado de esta activación es de 0.022 mm. Después de la fase de activación, el aparato permanece en su lugar por lo menos de cuatro a cinco meses para permitir la organización de la sutura media palatina.<sup>29-31</sup>

## **Inflamación**

La inflamación es la respuesta de defensa del organismo ante una agresión o estímulo que puede desencadenarse por diferentes vías: 1) a través de una cascada de procesos biológicos controlados por mediadores químicos como son: histamina, serotonina, factor activador de las plaquetas, los derivados del ácido araquidónico (leucotrienos, prostaglandinas), cininas, bradicininas e interleucinas, 2) por medio del sistema inmunitario y 3) la activación de la cascada del complemento (Tabla 1).

Las características principales son: aumento del flujo sanguíneo hacia la zona infectada, (producción de eritema y calor), aumento de la permeabilidad capilar debido a la retracción de las células endoteliales permitiendo el escape del líquido a los tejidos afectados (edema) y migración leucocitaria. En la fase temprana son

abundantes los neutrófilos, posteriormente macrófagos y linfocitos. <sup>32</sup>

<b>Mediador</b>	<b>Procedencia</b>	<b>Efecto</b>
Histamina	Mastocitos, basófilos	Aumento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso, quimioquinesis
5HT-serotonina 5-hidroxitriptamina	Plaquetas, mastocitos (roedores)	Aumento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso
Factor activador de las plaquetas (PAF)	Basófilos, neutrófilos, macrófagos	Liberación de mediadores a partir de las plaquetas, aumento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso, activación de neutrófilos
IL-8	Monocitos y linfocitos	Localización de poliformonucleares y monocitos
C3a	Componente C3 del complemento	Degranulación de los mastocitos, contracción del músculo liso
C5a	Componente C5 del complemento	Degranulación de los mastocitos quimiotaxis de neutrófilos y macrófagos, activación de los neutrófilos, contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad capilar
Bradicinina	Sistema de la cinina (cininógeno)	Vasodilatación, contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad capilar, dolor
Fibrinopéptidos y productos de degradación de la fibrina	Sistema de coagulación	Aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis de neutrófilos y macrófagos
Prostaglandina E <sub>2</sub> (PGE <sub>2</sub> )	Vía de la ciclooxigenasa	Vasodilatación, potenciación del aumento de la permeabilidad vascular inducido por la histamina y la bradicinina
Leucotrieno B <sub>4</sub> (LTB <sub>4</sub> )	Vía de la lipooxigenasa	Quimiotaxis de neutrófilos, sinergia con PGE <sub>2</sub> en el aumento de la permeabilidad capilar
Leucotrieno D <sub>4</sub> (LTD <sub>4</sub> )	Vía de la lipooxigenasa	Contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad vascular
Factor quimiotáctico de neutrófilos (NCF)	mastocitos	Quimiotaxis de neutrófilos

Tabla 1. Principales mediadores inflamatorios citado en Brostoff J, Male D, Roitt I. Inmunología. 4ª ed. Madrid España: Editorial Harcourt Bracc, 1997:14.8

Histológicamente se presenta una vasoconstricción primaria, seguida de vasodilatación, aumento de la corriente sanguínea, migración de leucocitos, exudado de líquido y la fase de cicatrización.

La inflamación la podemos dividir en inflamación aguda y crónica. Para que este mecanismo se lleve a cabo es necesario la producción de proteínas modificadoras en respuesta al daño tisular; a su vez estas proteínas liberan a la histamina como primer mediador químico liberado en la inflamación aguda no inmune. La secuencia de liberación de dichos mediadores es la misma para la histamina, como para la 5-hidroxitriptamina, cininas y prostaglandinas, pero la velocidad de liberación puede variar.

En la inflamación aguda existe un estímulo que puede permitir la modificación del tejido colágeno por la activación de las proteasas, particularmente de la colagenasa, produciendo un incremento en la permeabilidad vascular para crear espacios entre las células endoteliales vasculares o dañando físicamente a estas células cuya respuesta, probablemente sirva como un mecanismo de activación celular.

La cascada del complemento es activada por la liberación de la histamina produciendo la activación de componentes del complemento C3 y C5.

Podemos comprobar la presencia de la histamina, logrando su inhibición en la fase más temprana de la inflamación por medio de la utilización de antihistamínicos y suprimiendo la activación de ésta.

Al mismo tiempo esta activación forma el fibrinógeno el cual se convierte en fibrina cuya función es la activación del plasminógeno denominada por Astrup como citofibrinoquinasas. Estudios recientes han demostrado que la fibrina tiene un factor

quimiotáctico para polimorfonucleares y leucocitos, también el factor del sistema de la coagulación para la activación de la agregación y desintegración de las plaquetas.

Durante el proceso inflamatorio es liberada la serotonina (5-HT, 5-hidroxitriptamina), al ser activadas las plaquetas, descargando sus gránulos en el sitio del daño tisular.

Este es el segundo mediador, demostrado por Humphey y Jaques en un experimento *in vitro* realizando reacciones inmunológicas con la liberación de histamina y 5-HT de las plaquetas. Además otros autores mencionan que las plaquetas tienen gran afinidad para la serotonina. En ciertas especies también la podemos encontrar almacenada en grandes cantidades en las células denominadas mastocitos.

El producto de la liberación en la primera fase es la histamina, posteriormente la serotonina produciendo un aumento en la permeabilidad vascular de la membrana. En la fase siguiente se activan las cininas las cuales se presentan durante un período corto y son las productoras del edema tisular.<sup>32</sup>

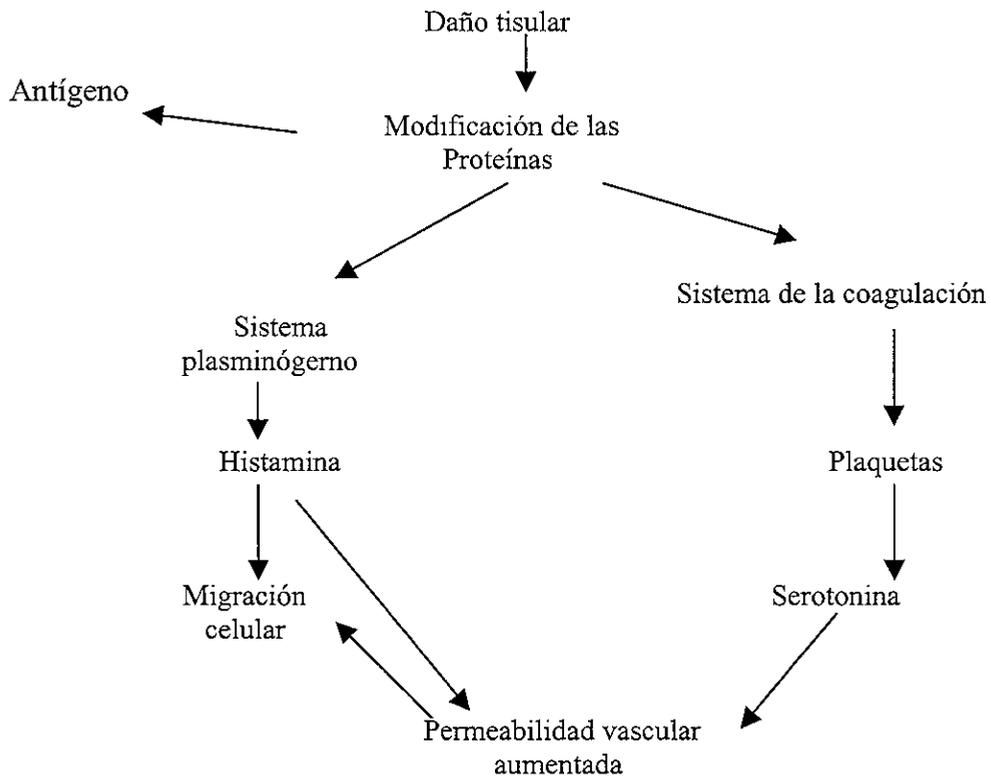
En la inflamación aguda se observa un incremento en las cininas las cuales aumentan la permeabilidad vascular permitiendo la entrada del plasma para ponerse éstas en contacto con las proteínas modificadoras. Estas cininas se pueden formar por la acción de dos diferentes enzimas, el plasminógeno y el fibrinógeno. Las encontramos en su forma inactiva en el plasma en condiciones normales y su síntesis puede desencadenarse por el factor Hageman.<sup>33,34</sup>

Posteriormente a esta activación se entrará en la fase final de la inflamación aguda. Después de la fase de formación de las cininas se activarán unos de los mediadores terminales de la respuesta aguda, siendo este grupo de sustancias las denominadas prostaglandinas, que también contribuye a la migración celular para la formación de

ellas *in vivo*. Estas sustancias tienen la habilidad de incrementar la permeabilidad vascular, y la formación del edema. Sin embargo para que esta activación se pueda llevar a cabo se requiere de la activación del sistema del complemento. Por último la mayoría de los leucocitos y polimorfonucleares se encuentran marginalmente en los vasos y emigran por medio del mecanismo de quimiotáctico.<sup>33</sup>

El dolor es una serie de sensaciones, que según su localización y carácter presenta enormes diferencias, puede ser irradiado, diferido, pulsátil, provocado, intenso, reflejo. Además puede tener diferentes niveles según su intensidad, se presenta desde leve hasta intenso.<sup>35</sup>

La principal función de las plaquetas es participar en la coagulación de la sangre, también almacenan y pueden liberar sustancias mediadoras que tienen efectos proinflamatorios importantes<sup>36</sup> (Esquema 1). Estas sustancias presentan reacciones sensitivas resultando de la interacción del antígeno-anticuerpo. La síntesis de estos mediadores durante el curso de la inflamación puede contribuir a los estados de inflamación crónica<sup>32</sup>.



Esquema 1 modificado. Representación de la inflamación aguda. Citado en Willoughby AD, Di rosa M. A unifying concept for inflammation. London: <sup>33</sup>

## Serotonina

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) es un mediador químico que se encuentran en las plaquetas, no es sintetizada por ellas pero es captada a través de la circulación sanguínea en todas las especies de mamíferos. La fuente de síntesis son las neuronas del Sistema Nervioso Central y las células enterocromafines del tracto gastrointestinal. Es captada a través de gránulos secretorios en las células cebadas o mastocitos y plaquetas por el mecanismo de transporte activo y su almacenamiento depende de la energía que toma del ATP citoplasmático, al que incorpora en forma no

difusible a los gránulos y posteriormente se libera por éstas células al torrente sanguíneo. Se sintetiza en cantidades significativas como una amina vasoactiva en los tejidos periféricos, su tiempo de recambio varía de una a 17 horas, se elimina a través de la orina por medio del metabolito 5-hidroxiindolacetato (5-HIA), con una excreción diaria de 2 a 10 mg.<sup>37</sup>

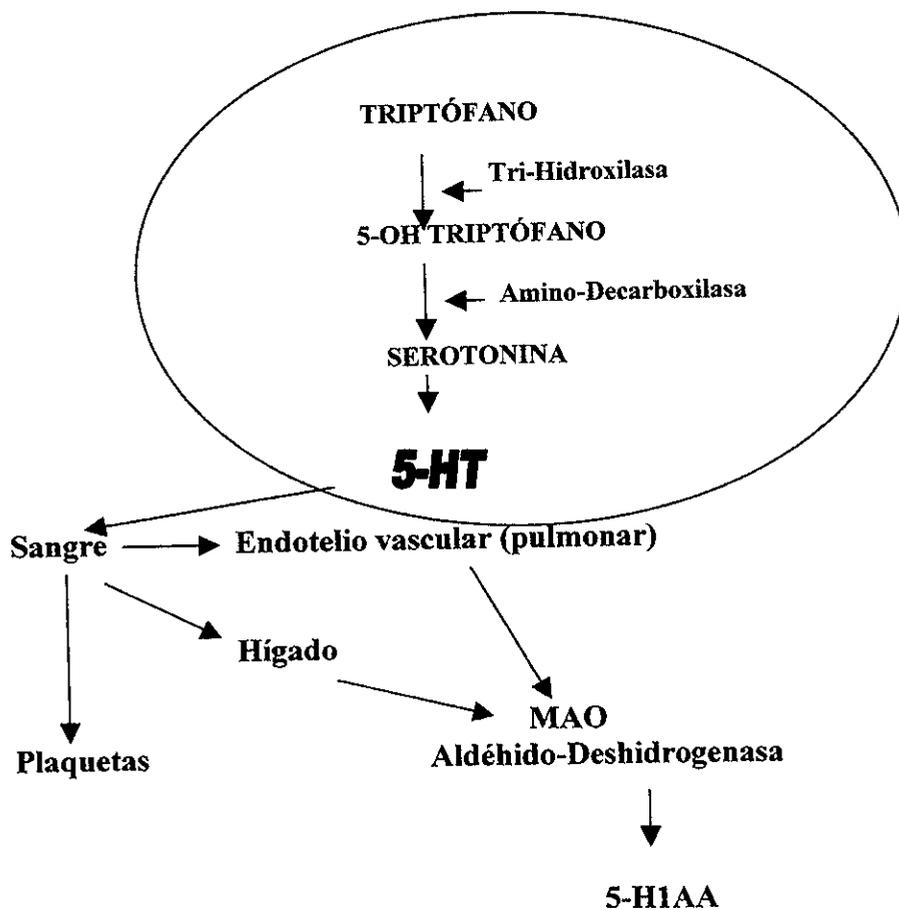
Regula ciertas funciones localmente en el lugar de síntesis, su vida media es breve y sus funciones fisiológicas son poco conocidas, tiene un papel importante en los procesos patológicos y fisiológicos con poca aplicación terapéutica.

La serotonina es soluble en agua, etanol al 95%, es insoluble en acetona, piridina, cloroformo, etil acetato, éster, benceno. En soluciones acuosas se encuentra estable con un pH de 2-6.4, su peso molecular es de 176.21.<sup>37-40</sup> La serotonina funciona como neurotransmisor en el sistema nervioso central y periférico y tiene un efecto complejo sobre la circulación. Es liberada en las terminaciones nerviosas *in situ* por despolarización y entrada de  $Ca^{2+}$ , en la terminación sináptica una parte actúa sobre receptores mientras la otra se difunde al espacio extracelular y el restante es captada por la propia terminación nerviosa. Además por administración intravenosa tiende a producir dolor en el sitio de la inyección.<sup>38</sup>

La serotonina se sintetiza en las neuronas, pero el principal lugar de síntesis es fuera del Sistema Nervioso Central, aproximadamente el 80% es sintetizada en las células enterocromafines de la mucosa intestinal. Esta se sintetiza a través del L-triptófano por medio de dos procesos enzimáticos, catalizándose primero por el triptófano e hidrolizándose a 5-hidoxitriptófano, el cual se descarboxila a un ácido L-amino no específico a la forma 5-HT o 5-hidoxitriptamina<sup>37</sup> (Esquema 2).



La mayor parte de la degradación de la serotonina de las plaquetas ocurre en las células endoteliales por oxidación de la monoamina oxidasa (MAO) la cual se encuentra unida a ATP y cationes divalentes <sup>37-40</sup> (Esquema 3).



Esquema 3 modificado. Metabolismo de la serotonina en las células enterocromafines.  
Citado en <http://www.urg.es/%7Ersaucedo/temas/autoco2/sld001.htm>

<b>Tipo</b>	<b>Agonistas</b>	<b>Antagonista</b>	<b>Localización</b>	<b>Mecanismo posreceptor</b>
5-HT <sub>1a</sub>	8-OH-DPAT	Way 100135	Núcleo del rafe, hipocampo	
5-HT <sub>1B</sub>	_____	_____	Subiculum, sustancia nigra	Inhibición de la adenilciclase
5-HT <sub>1D</sub>	Sumatriptán	_____	Vasos sanguíneos craneales	
5-HT <sub>1E</sub>	_____	_____	Corteza , stratum	Inhibición Adenilciclase
5-HT <sub>2A</sub>	2-Metil-5- HT,DOI	Ketanserina	plaquetas, músculo liso, corteza cerebral	Activación fosfolipasa
5-HT <sub>2B</sub>	2-Metil-5- HT,DOI	LY53857	Fondo de estómago	Activación fosfolipasa
5-HT <sub>2C</sub>	2-Metil-5- HT,DOI	LY53857	Plexo coroideo	Activación fosfolipasa
5-HT <sub>3</sub>	2-Metil-5-HT	Ondansetrona Tropisetron	Nervios periféricos postrema	Canal para cationes
5-HT <sub>4</sub>	Renzapride	GR113808	Hipocampo tracto gastrointestinal	Activación Adenilciclase
5-HT <sub>5A</sub>	_____	_____	Hipocampo	Desconocida
5-HT <sub>5B</sub>	_____	_____		Desconocida
5-HT <sub>6</sub>	_____	_____	Striatum	Activación de la AC
5-HT <sub>7</sub>	_____	_____	Hipotálamo e intestino	Activación de la AC

Tabla 2 modificada. Tipos y localización de receptores serotoninérgicos citada en Goodman and Gillman. Sanders-Bush E. Mayer E S. The Pharmacological basis of therapeutics. 9ª ed. New York: McGraw-Hill 1996; 11:251.

Entre las funciones que encontramos involucradas con la serotonina son:

En el sistema cardiovascular, produce vasoconstricción en las arterias y venas del cerebro, viseras y la piel. Tiene la capacidad de potenciar la acción vasoconstrictora de la noradrenalina y otros agentes que contraen al músculo liso, disminuye la presión arterial, promueve el sueño y la depresión, afecta la temperatura corporal. En los órganos no vasculares produce fenómenos de contracción y de relajación muscular debido a la estimulación directa de receptores 5-HT<sub>2</sub> y la estimulación de terminaciones nerviosas a través de receptores 5-HT<sub>3</sub> y 5-HT<sub>4</sub> (Tabla 1) Además,

provoca agregación plaquetaria primaria reversible sin inducir reacción de liberación, por activación de receptores 5-HT.<sup>37-40</sup> Sin embargo, es importante conocer el mecanismo de acción de la serotonina ya que se desconoce el papel de la 5-HT en la biología ósea y en la inflamación.

El interés de este estudio fue determinar la presencia de la serotonina en la sutura media palatina, la cual se presenta como mediador en el proceso inflamatorio ocasionado por fuerzas mecánicas ejercidas para efectuar la disyunción.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La disyunción de la sutura media palatina plantea incógnitas con relación al mecanismo de inflamación y reparación que no han sido resueltos hoy en día, entre ellos se encuentra la presencia de la serotonina como mediador químico. Actualmente no se conocen con exactitud los mecanismos biológicos que se presentan durante la disyunción de la sutura media palatina con relación al proceso inflamatorio que se genera a través de la aplicación de fuerzas mecánicas, y la posible variación que se presenta con las diferentes edades.

#### **JUSTIFICACIÓN**

La disyunción palatina es un fenómeno que se presenta provocado por la aplicación de fuerzas mecánicas en la sutura media palatina. Esta técnica ortopédica se utiliza como una alternativa terapéutica en pacientes que presentan deficiencia del maxilar.

A consecuencia de la aplicación de estas fuerzas ortopédicas, se desencadena una respuesta inflamatoria aguda, participando en ella activamente mediadores químicos.

Actualmente no se ha realizado ningún estudio sobre la presencia de serotonina como mediador químico del proceso inflamatorio agudo en la disyunción palatina.

Es nuestro interés el determinar si existe la presencia de serotonina, así como variaciones de la misma durante este procedimiento ortopédico, utilizando como modelo experimental a conejos jóvenes y adultos.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar cualitativamente los niveles de serotonina en la sutura media palatina al efectuar la disyunción en conejos.

## **Objetivos específicos**

1. Realizar la disyunción en conejos colocando un aparato bihelix construido con alambre TMA.
2. Determinar la presencia de la serotonina en la sutura media palatina, utilizando anticuerpo monoclonal, por medio de la aplicación de la técnica de inmunohistoquímica indirecta.

## **Variable dependiente**

Serotonina.

## **Variable independiente**

Disyunción a los 7, 14 y 21 días.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se formaron dos grupos de conejos machos: grupo A con 18 conejos, de 7 semanas de edad y un peso corporal de 1 a 1.5 Kg. Con un subgrupo de acuerdo al tiempo que permanecería el disyuntor en la boca, se distribuyó en 7, 14 y 21 días. El grupo B con 4 conejos cuya edad era de 20 semanas y de peso entre 3.0-4.0 Kg. Este grupo se dividió de la misma manera que el grupo anterior, es decir: B7, B14 y B21. Para cada grupo se incluyó un animal adicional que sirvió como control (Tabla 3).

Grupo	Tiempo de colocación (días)	Animal Control	Animal Experimental	Animal Control	Edad semanas	Peso kilos	Total
A Jóvenes	A7E	A7C	4	2	5-7	1.0-1.5	18
	A14E	A14C	4	2	5-7	1.0-1.5	
	A21E	A21C	4	2	5-7	1.0-1.5	
B Adultos	B7E	B7C	1	1	20	3.1-4.1	6
	B14E	B14C	1	1	20	3.1-4.1	
	B21E	B21C	1	1	20	3.1-4.1	

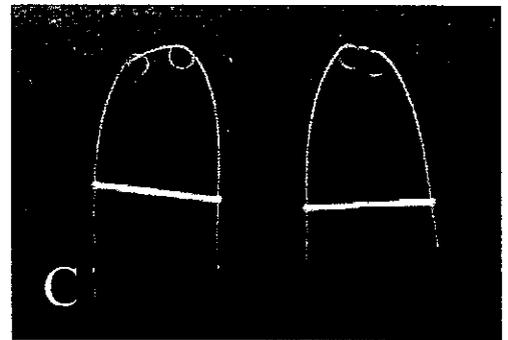
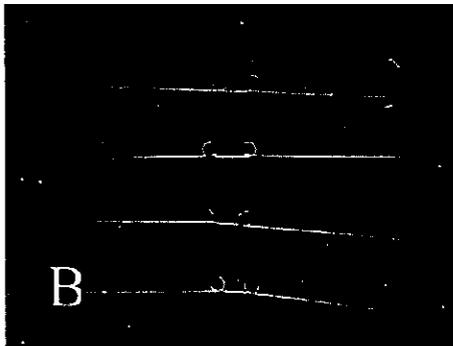
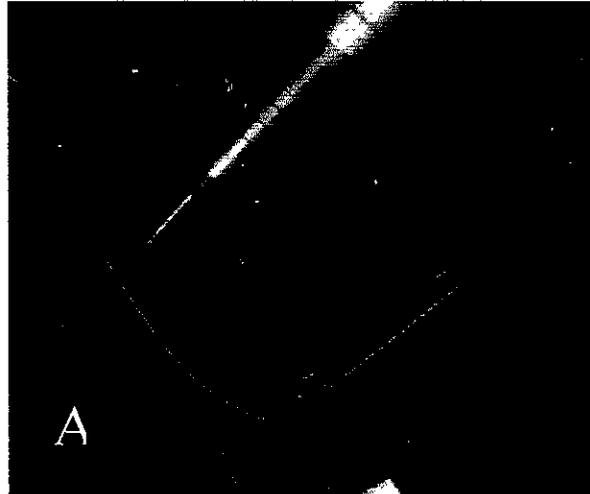
Tabla 3. Animales de experimentación y controles

A los animales de experimentación se les efectuaron los siguientes registros: radiografías oclusales (antes y después) y fotografía clínica (Fotografía 1).<sup>41</sup> Para este procedimiento se anestesiaron vía intramuscular.



Fotografía 1 Técnica de toma de radiografías.

Para conseguir la disyunción maxilar se utilizaron quince animales de experimentación, conejos jóvenes machos de la cepa Nueva Zelanda con diferentes edades entre 5 y 7 semanas, y de 20 semanas que corresponde a los conejos adultos, a los cuales se les tomó impresiones para elaborar un portaimpresiones individual de acrílico. El aparato intrabucal fue elaborado con alambre TMA 0.018" redondo (Ormco), teniendo como diseño un bihelix.<sup>25,41,42</sup> El aparato se fabricó con TMA, el cual fue colocado a los dientes anteriores superiores. Este tipo de aparato se colocó activado con 4 onzas de fuerza (120 g), durante el período experimental (Fotografía 2).

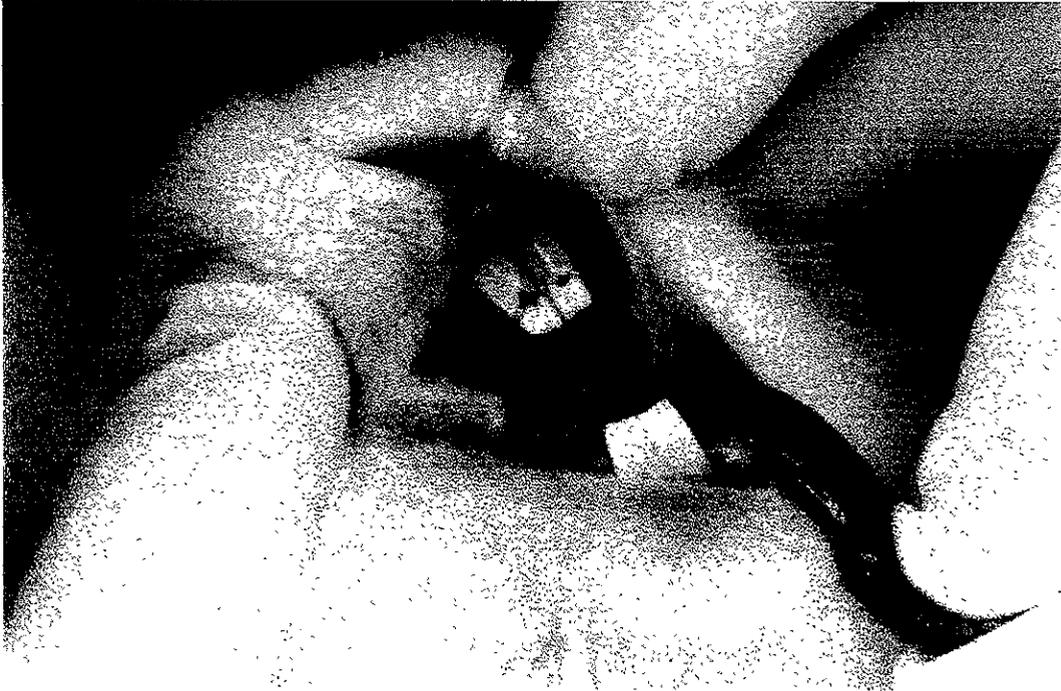


Fotografía 2. Diferentes aparatos utilizados en los conejos. A, medición de la fuerza del aparato con un donrix. B, aparato en su forma inactiva. C, aparato antes de colocarse.

La fijación del aparato se realizó de la siguiente manera: se anestesiaron previamente los conejos, infiltrando en la vena marginal de la oreja con pentobarbital sódico intravenoso (Sedalphorte 50 mg/Kg. peso), diluido en suero fisiológico 1:1. Con una fresa de diamante de punta de lápiz se realizó una perforación en el tercio medio de los incisivos superiores.

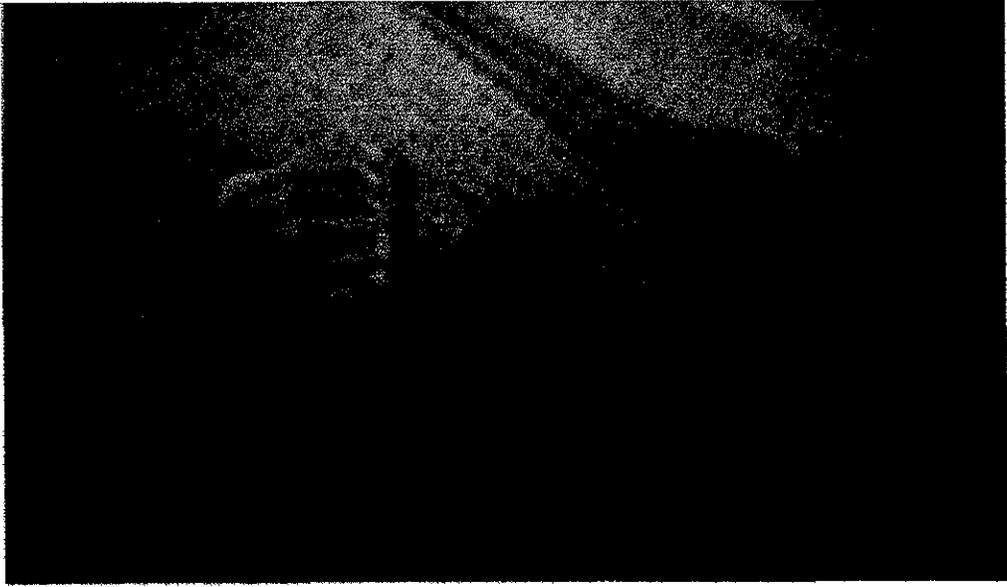
Se colocó el aparato de TMA previamente fabricado y activado con 4 onzas de fuerza

por lado, medidas con un dontrix (Unitek Corporation), pasándolo por el orificio realizado de palatino hacia vestibular, por último se doblaron las terminaciones del alambre para impedir la salida del mismo (Fotografía 3).



Fotografía 3 Conejo con el aparato ortodóncico *in situ*

Todos los conejos se sacrificaron por asfixia en una cámara con éter, efectuándose la disección del maxilar, cortándose en tres segmentos: anterior, medio y posterior. El corte se realizó abarcando desde los incisivos superiores hasta la cara mesial de los molares (Fotografía 4).



Fotografía 4 Corte macroscópico del tejido en tres segmentos: anterior, medio y posterior

Posteriormente se tomó una radiografía oclusal para corroborar la disyunción de la sutura media palatina.

Los especímenes se fijaron en solución de formalina al 10% diluida en solución salina amortiguadora de fosfatos (0.02 M PBS pH 7.6) a temperatura ambiente, durante 24 horas. Dichas muestras se descalcificaron con sal disódica del ácido etilenditrilo tetracético (EDTA al 12.5%, a 4° C, pH 7.0) por un período de diez a doce semanas, con agitación constante. Se deshidrataron en una serie de alcoholes en grado progresivo hasta incluirlos en Paraplast (56°C temperatura de fusión). Se realizaron cortes de 5  $\mu$ m de grosor <sup>41</sup>, con el objeto de realizar la tinción de Hematoxilina y Eosina, así como la técnica de inmunohistoquímica. <sup>43</sup>

## **Inmunohistoquímica**

La técnica inmunohistoquímica se efectuó para determinar cualitativamente la presencia de 5-HT según su nivel de intensidad en la sutura media palatina.

Se utilizó un anticuerpo monoclonal purificado de suero de ratón anti-serotonina 5HT-H209 (Dakopatts), diluido en 0.05M Tris-HCl buffer (pH 7.6), en una concentración de 1:10. Dicho anticuerpo primario fue una pan-serotonina, es decir reconoce un epítipo homólogo presente en todas las isoformas de este autocoide. El sistema de detección que se utilizó fue el método indirecto Streptavidina-Biotina conjugada con peroxidasa (LSAB Dakopatts).

Los cortes tisulares se desparafinaron a 60° durante 24 horas en una estufa y posteriormente se colocaron en 3 cambios de xilol, de 10 a 15 minutos cada uno.

Inmediatamente se bañaron en acetona durante 3 minutos para poder eliminar la resina que contiene la parafina. Los cortes se rehidrataron en una serie de alcoholes en grado descendiente.

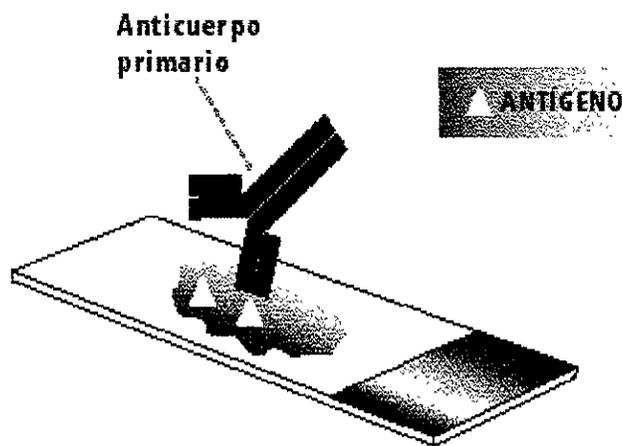
Para bloquear la actividad endógena de la peroxidasa se sumergieron en una solución de metanol absoluto y peróxido de hidrógeno al 0.3%, a temperatura ambiente durante 30 minutos y posteriormente se lavaron con agua destilada.

A continuación se efectuó la predigestión enzimática con el objeto de desenmascarar los antígenos en el tejido, según las especificaciones del fabricante del anticuerpo.

Para tal motivo se utilizó una solución de Tripsina al 0.1%, con un pH 7.6 diluida en PBS, incubando los cortes a 4°C durante 15 minutos. Los cortes ya hidratados y lavados se equilibraron con PBS efectuando varios cambios durante tres minutos. Se adicionó suero de bovino diluido en PBS 1:50, incubándolos durante 30 minutos con

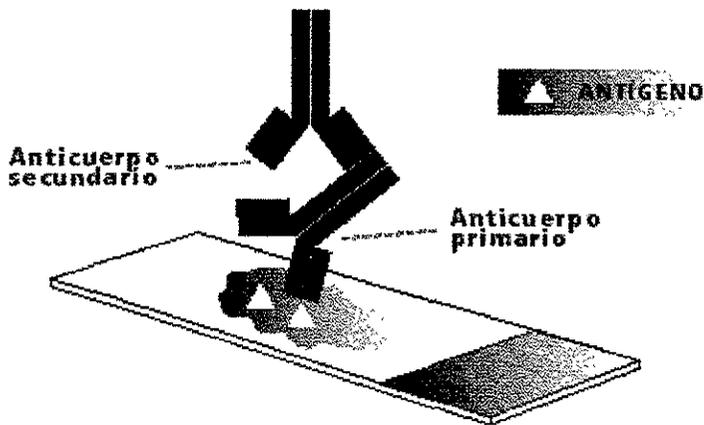
el objeto de bloquear los antígenos inespecíficos del tejido.

A continuación se incubó el tejido con el anticuerpo primario anti-serotonina de ratón, diluido a una concentración de 1:10, a 4°C durante 16 horas. Después el tejido se lavó de 2 a 3 veces con PBS para eliminar el excedente del anticuerpo primario (Esquema 4).



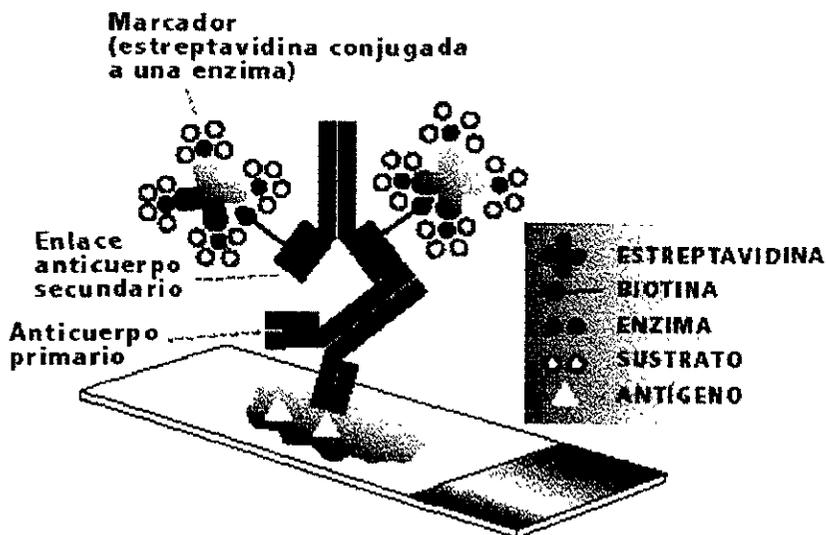
Esquema 4. Reconocimiento del antígeno-anticuerpo

Se aplicó el anticuerpo secundario marcado con Streptavidina-biotina, incubándose durante 30 minutos a temperatura ambiente (Esquema 5).



Esquema 5 Reconocimiento del anticuerpo primario con el secundario

El tejido se lavó con solución PBS, aplicando posteriormente el complejo de enlace de peroxidasa LSAB 1:400 (streptavidina-biotina conjugada), incubándolo a temperatura ambiente durante 30 minutos (Esquema 6). Nuevamente se lavo con PBS.



Esquema 6 Sistema de detección

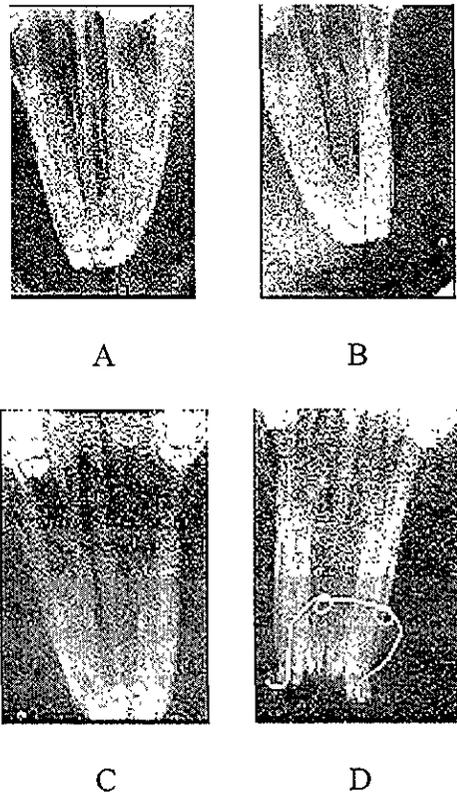
Se preparó previamente la solución reveladora de diaminobencidina (DAB), a una concentración de 1 mg/ml en PBS pH 7.6, adicionando a esta solución 0.02% de agua oxigenada. Se incubó el tejido con la solución reveladora durante 5 a 10 minutos. Se interrumpió el revelado sumergiendo el tejido en agua destilada, por último los cortes se contratiñeron empleando la solución de Hematoxilina de Gill (con carbonato de litio) durante 10 a 15 segundos, removiendo el excedente con agua corriente.

Nuevamente el tejido se deshidrató en una serie de alcoholes en grado ascendente, a continuación se sumergió en dos cambios de xilol, para poder realizar el montaje del cubreobjetos.<sup>43-47</sup>

La observación microscópica se realizó en un estudio ciego sencillo, el parámetro que se utilizó para la valoración cualitativa fue el siguiente: 0= negativo, 1= leve, 2= moderado y 3= intenso.

## RESULTADOS

Se comprobó la disyunción palatina en las imágenes radiográficas correspondientes a los grupos A7E, A14E y A21E (Fotografía 5).



Fotografía 5. Radiografías del grupo control y experimental. A, antes y B, después del grupo control. C, antes y D, después de la disyunción palatina del grupo experimental.

Debido a las características de la aparatología empleada en este estudio, la disyunción que se obtuvo fue fundamentalmente en la parte anterior de la sutura palatina por tal razón las muestras que se obtuvieron para realizar las pruebas inmunohistoquímicas

correspondieron a dicha zona, es decir a la parte anterior de la sutura palatina.

Los hallazgos histológicos encontrados en los cortes teñidos con Hematoxilina y Eosina

fueron las siguientes:

### **Grupo control**

La sutura media palatina se encontró constituida por tejido conjuntivo y los procesos maxilares, los cuales se observaron con trabeculado óseo. El tejido conjuntivo se encontró bien organizado con escasa vascularidad con la presencia del serpenteo característico de la sutura media palatina (Fotografía 6).



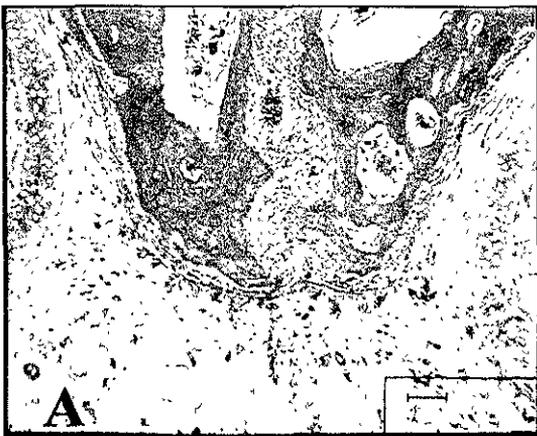
Fotografía 6. Fotomicrografía de un corte histológico del conojo control. H y E (100x) Se observa la sutura media palatina normal

### **Grupo 7 días**

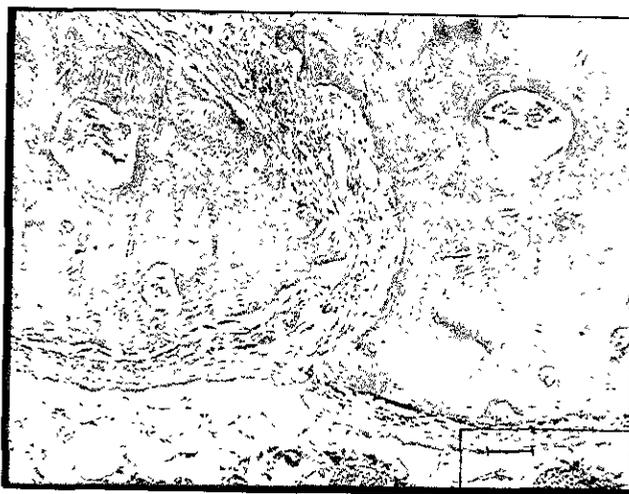
En los conejos jóvenes se observó permeabilidad vascular, edema tisular moderado, leve infiltrado inflamatorio agudo, desorganización del tejido conjuntivo localizado

en la sutura palatina. En el plano transversal, la sutura media palatina se encontró separada en la parte anterior en forma de una "delta" griega, orientándose la base hacia la región frontal y el vértice hacia la región dorsal. Además, hubo presencia de dilatación de los espacios trabeculares preexistentes en los procesos maxilares. No se observaron áreas hemorrágicas (Fotografía 7).

En los conejos adultos, histológicamente no se detectó la separación de la sutura media, presentando ligera desorganización del tejido conjuntivo, ausencia de infiltrado inflamatorio y edema (Fotografía 8).



Fotografía 7. Fotomicrografías de cortes histológicos del grupo A7E. A, 100x B, 200x. (I/E). Se observa la disyunción de la sutura en forma de delta griega, con presencia de infiltrado inflamatorio agudo, leve y edema tisular.

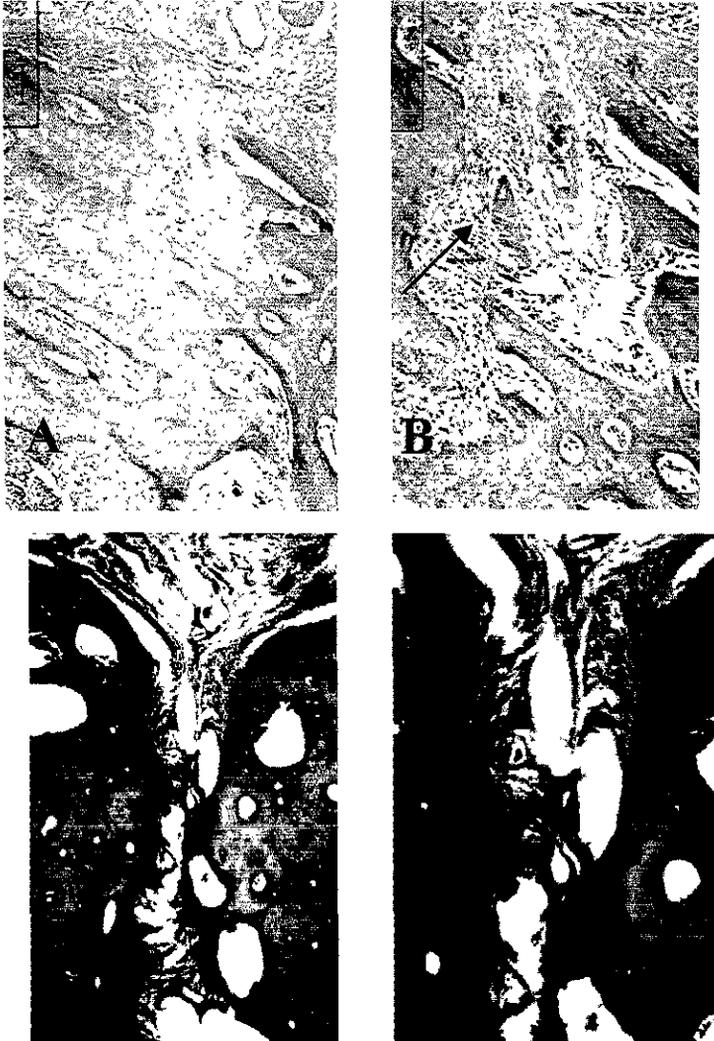


Fotografía 8. Fotomicrografía de corte histológico del grupo B7E, 200x, H y E  
Se observa leve desorganización del tejido conjuntivo

### **Grupo 14 días**

En los conejos jóvenes se encontró aumento de células inflamatorias de tipo linfocitario, aumento de permeabilidad vascular asociada con presencia de edema tisular y desorganización del tejido conjuntivo en la zona correspondiente a la sutura media palatina. Los bordes óseos que conforman la sutura media presentaron resorción ósea, manifestándose ésta como ligera pérdida del trabeculado asociado con desorganización del serpenteo característico de la sutura media, presencia de escasos osteoclastos, fragmentos de hueso libre con microfracturas. No se observaron áreas hemorrágicas.

En los conejos adultos hubo ausencia de la separación de la sutura media palatina. No se observó edema e infiltrado inflamatorio, exclusivamente una moderada desorganización del tejido conjuntivo (Fotografía 9).



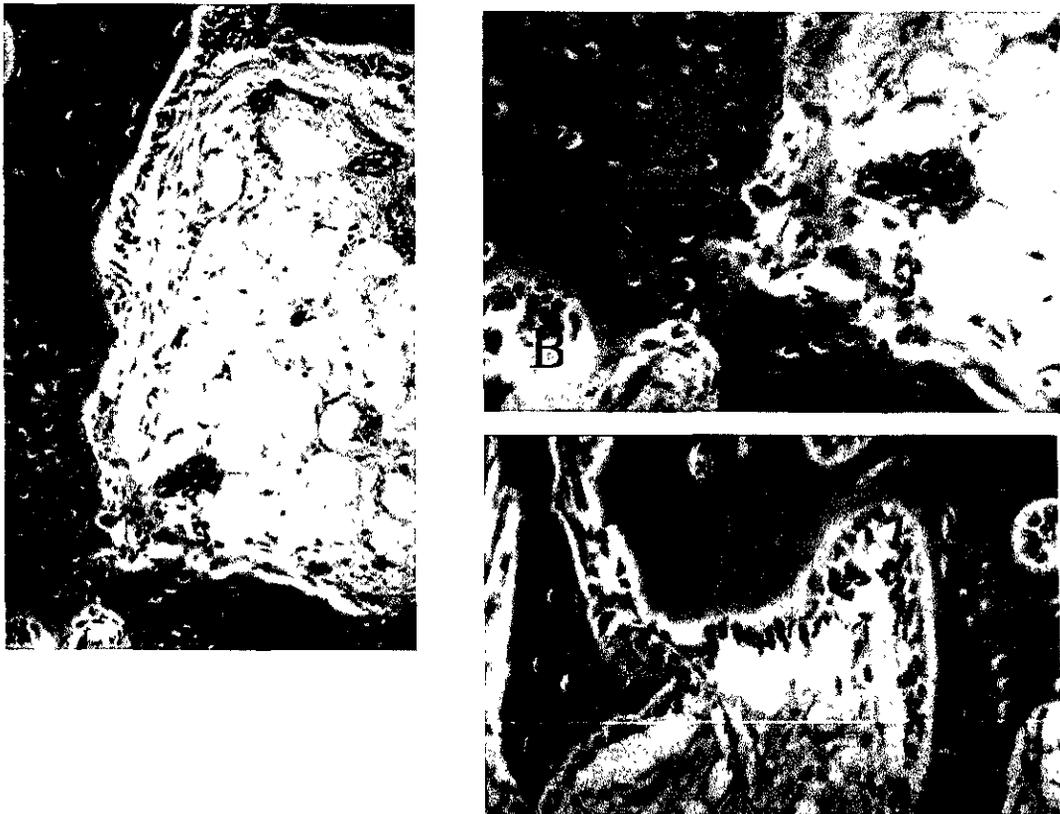
fotografía 9 Fotomicrografías de cortes histológicos del grupo A14E, (A y B 100x, 200x). Se observa desorganización del tejido conjuntivo, células inflamatorias y (flecha) microfracturas del tejido óseo. Grupo B14E (C y D 100x y 200x). Se observa ruptura de las fibras del tejido conjuntivo (flecha delgada).

### Grupo 21 días

El infiltrado inflamatorio disminuyó con respecto a los grupos experimentales 7 y 14

días. Se observó un ribete de osteoblastos activos en íntimo contacto con los bordes óseos de la sutura palatina y una línea aposicional de tejido osteoide. Además, escasos osteoclastos estuvieron presentes en el tejido óseo trabecular de la sutura palatina. No se observó presencia de áreas hemorrágicas (Fotografía 10).

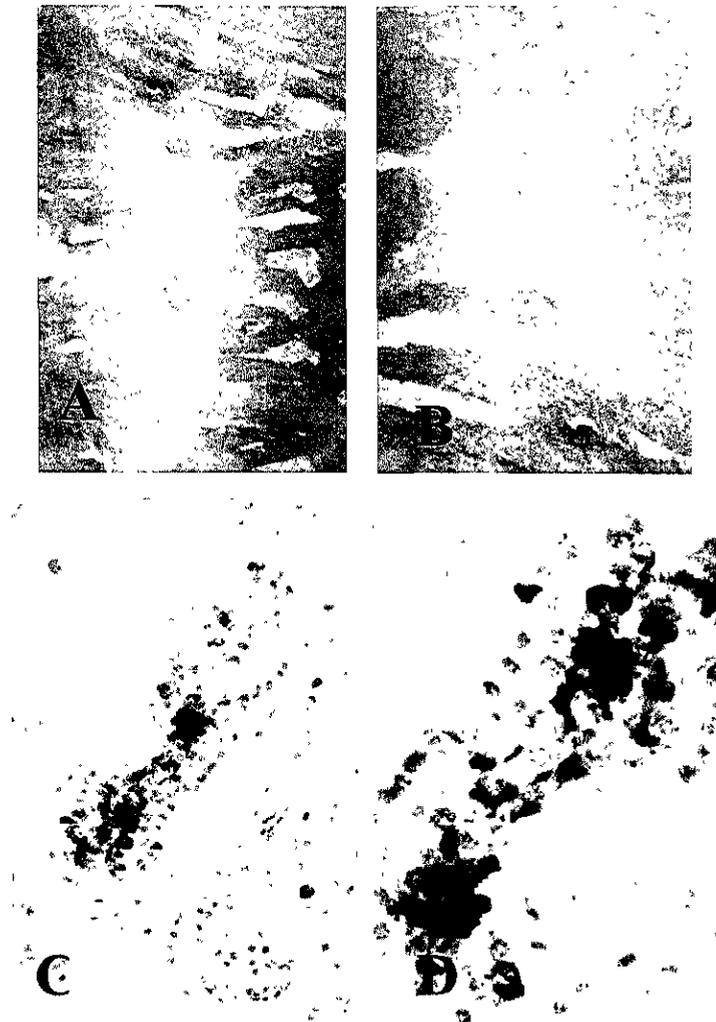
Con relación al número de vasos sanguíneos, no hubo diferencia significativa entre los tres grupos de experimentación.



Fotografía.10 Fotomicrografías de cortes histológicos del grupo A21E. A, 100x y B, 200x, H y E. Se observa anillo osteoblástico (flecha delgada) y presencia de osteoclastos (flecha gruesa).

## Inmunohistoquímica

Los resultados observados de la técnica de inmunohistoquímica no fueron positivos a serotonina en ninguno de los grupos experimentales, con relación al tejido testigo que se utilizó en este experimento (estómago de conejo), por consiguiente no aplica ningún análisis estadístico. Se empleó como control positivo, tejido de fondo de estómago de conejo ya que se conoce que las células enterocromafines sintetizan la serotonina (Fotografía 11).



Fotografía 11. Fotomicrografías de cortes histológicos del grupo experimental A14E, (A y B). No se observa positividad para serotonina (100x y 200x). Tejido testigo (C, 400x y D, 1000x) estómago de conejo. Existe positividad en el citoplasma de las células enterocromafines del fondo de estómago de conejo.

## DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio no fue posible determinar la presencia de serotonina en la sutura media palatina al efectuar la disyunción. Algunos factores que pudieron haber influido en estos resultados, son los siguientes:

El recambio de la serotonina que es de 1 a 72 horas eliminándose a través de la orina por medio de su metabolito 5-HIAA.<sup>37</sup>

En primera instancia, las aminas tales como la serotonina (5-HT) requieren de fijación para prevenir su remoción de los tejidos durante la técnica de inmunohistoquímica. Sin embargo, cuando se efectúa la fijación con formaldehído, existe una transformación de dichas aminas en componentes tisulares insolubles, por lo que el proceso de fijación puede alterar la antigenicidad. El formaldehído puede inducir enlaces covalentes de la 5-HT con las proteínas acarreadoras. Es decir las indoleaminas reaccionan rápidamente con el formaldehído formando 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro- $\beta$ -carbolina (OH-TH $\beta$ C). En el estudio realizado por Schipper, para la inmunolocalización de 5-HT en el tejido neuronal, ellos partieron de la hipótesis de que el anticuerpo que utilizaron producía primariamente reconocimiento contra OH-TH $\beta$ C. Sin embargo, este componente no pudo ser detectado en el tejido cerebral. En forma similar, cabe la posibilidad que el anticuerpo monoclonal utilizado en el presente estudio haya fallado en su especificidad para detectar al metabolito de la serotonina presente en los tejidos de la sutura palatina o falta de diseño experimental.<sup>48</sup>

Milstein en un estudio utilizando cajas para inmunoensayo, realizaron pruebas de reactividad cruzada de un anticuerpo monoclonal contra serotonina, en el cual obtuvieron que los sitios mejores de enlace fueron aquellos que se formaron después del tratamiento con paraformaldehído. Sus resultados sugieren que cuando los tejidos son fijados con paraformaldehído, la serotonina presenta enlaces cruzados con estos tejidos, así como, la 5-HT reacciona para adquirir otra configuración que es reconocida por el anticuerpo monoclonal.<sup>49</sup>

Existen escasos estudios realizados de la expansión rápida palatina sobre la determinación de mediadores de la inflamación aguda. Tzannetou en su estudio demostró que se encontraban mediadores inflamatorios presentes en el fluido crevicular gingival como la interleucina (IL-1 $\beta$ ), en niños a los cuales se les realizó la expansión rápida palatina. Además también encontró que existía un aumento en los niveles de IL-1 $\beta$  de acuerdo a la aplicación de una fuerza mayor.<sup>50</sup>

Por otro lado, Kanekawa investigó los cambios en la regeneración ósea de acuerdo a la edad del paciente durante la expansión rápida de la sutura media palatina, realizando un análisis histomorfométrico en donde encontró que a mayor edad del paciente hubo mayor resistencia a la expansión rápida. Estos resultados sugieren que es necesario incrementar la fuerza y la duración para que se pueda llevar a cabo la separación.<sup>51</sup> En el presente estudio, en forma similar, también se presentó exclusivamente expansión dentoalveolar en los animales adultos de experimentación. Estos resultados sugieren que la sutura maxilar se encuentra hialinizada dificultándose la separación de los procesos maxilares en el plano transversal.

La osteogénesis por distracción es un proceso de neoformación ósea provocado por fuerzas mecánicas en el tejido óseo vascularizado preexistente. La osteogénesis por distracción se ha usado exitosamente para alargar la maxila en el plano transversal, liberando así el apiñamiento dentario y las discrepancias transversas existentes entre las arcadas dentarias. Esta técnica, en el lado de tensión, provoca una distracción y por lo tanto deposición de tejido óseo neoformado (osteogénesis).<sup>52</sup> En el presente estudio, se observó que en los animales jóvenes de experimentación, hubo presencia de tejido osteoide depositándose en la superficie externa de la sutura palatina, sugiriendo el inicio de neoformación de tejido biom mineralizado. Otro hallazgo

adicional fue la presencia de osteoclastos en los espacios trabeculares de los procesos maxilares, sugiriendo que en estos sitios hubo resorción ósea, provocada por las fuerzas de distracción y por lo tanto se promovió el inicio de remodelación ósea de la sutura media palatina.

En el presente estudio se utilizó un aparato bihelix fabricado con TMA, el cuál fue colocado en los dientes anteriores superiores, durante toda la fase experimental, no pudiéndose corroborar la fuerza de activación del aparato. Recientemente, Jein-Wein.<sup>52</sup> utilizó un expansor ortodóncico maxilar, al cuál activaba un mm por día, obteniendo neoformación ósea. Estos resultados sugieren que es conveniente colocar un expansor maxilar fijo (tipo Orthodesign), con el cuál se pueda controlar la fuerza por aplicar.

## CONCLUSIONES

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

- En ninguno de los grupos experimentales se detectó la presencia de serotonina en la sutura media palatina, en dichos resultados posiblemente influyó la vida media breve de la serotonina y la pérdida de antigenicidad por los medios de fijación y descalcificación aplicados al tejido. Por lo tanto se sugiere fijar los tejidos por congelación para evitar la pérdida de los antígenos de este autoide.
- En los conejos jóvenes, después de aplicar fuerzas mecánicas se observó una respuesta inflamatoria localizada en la sutura media palatina y remodelación ósea en los procesos maxilares.
- Los hallazgos histológicos encontrados en los conejos adultos corroboran que después de hialinizarse la sutura media palatina, el movimiento ortopédico esperado de la maxila no se llevó a cabo, resultando solamente la presencia de movimiento ortodóncico.
- Los resultados obtenidos durante los tiempos observados (7, 14 y 21 días) en conejos adultos sugieren la posibilidad de incrementar la fuerza mecánica y el período de aplicación para así poder obtener la disyunción palatina.

## PROPUESTAS

Se propone diseñar proyectos de investigación que aborden las interrogantes surgidas de la presente tesis de maestría y/o modificar algunos aspectos de la metodología:

- Realizar la determinación de otros mediadores inflamatorios utilizando distintos anticuerpos contra algunos autacoides (histamina, IL-1 $\beta$ , prostaglandinas, etc.).
- Realizar la determinación de la serotonina empleando la técnica de congelación por medio del método de detección indirecto con la técnica de inmunohistoquímica.
- Poner un tornillo expansor modificado fijado con alambre de acero inoxidable sobre una previa osteotomía.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Haas A. The treatment of the maxillary deficiency by opening the midpalatal suture. *Angle Orthod* 1965; 35(3): 200-217.
2. Haas AJ. Palatal expansion: Just the beginning of dentofacial orthopedic. *Am J Orthod* 1970; (3): 219-257.
3. Wetz R. Skeletal and dental changes accompanying rapid midpalatal suture opening. *Am J Orthod* 1970; 58: 41-61.
4. Haas AJ. Long term treatment of rapid palatal expansion. *Angle Orthod* 1980; 50: 89-218.
5. Schneidman E, Wilson S, Erkis R. Two-point rapid palatal expansion: an alternate approach to traditional treatment. *Pediat Dentist* 1990; 12(2): 92-96
6. Isaacson R, Murphy T. Some effects of rapid maxillary expansion in cleft lip and palate patients. *Angle Orthod* 1964; 34(3): 143-154.
7. Haas A. Rapid expansion of the maxillary dental arch and nasal cavity by opening the mid palatal suture. *Angle Orthod* 1961; 31(2): 73-90.
8. Wertz R. Change in nasal airway insident to rapid maxillary expansion. *Angle Orthod* 1968; 38: 1-9.
9. Hershey H, Stewart L, Warren W. Changes in nasal airway resistance associated with rapid maxillary expansion. *Am J Orthod* 1966; 69(3): 274-284.
10. Harberson A, Myers D. Midpalatal suture opening during functional posterior cross-bite correction. *Am J Orthod* 1978; 74(3): 310-313.
11. Baones F. The early expansion of deciduos arches and it's effects on the developing of permanent dentition. *Am J Orthod* 1982; 81: 32-37.
12. Da Silva O, Boas M, Capelozza L. Rapid maxillary expansion in the primary and mixed dentition: A cephalometric evaluation. *Am J Orthod* 1991; 100(2): 171-179.
13. Timms D. A study of basal movement with rapid maxillary expansion. *Am J Orthod* 1980; 50: 500-507.
14. Bell R. A review of maxillary expansion in relation to rate of expansion and patient's age. *Am J Orthod* 1982; 81: 32-37.
15. McNamara J, Brudom L. Tratamiento ortodóntico y ortopédico en la dentición mixta. 2ª ed. USA: Needham press, 1995; 135-137.
16. Sandikcioglu M, Hazar S. Skeletal and dental changes after maxillary expansion in the mixed dentition. *Am J Orthod* 1997; 11: 321-327.
17. Isaacson R, Murphy T. Some effects of rapid maxillary expansion in cleft lip and palate patients. *Angle Orthod* 1964; 34(3): 143-154.
18. Bejarano E. Variaciones de posición maxilar ocasionados por la expansión rápida de la sutura palatina media. *Rev Española Ortod* 1977; VII: 151-163.
19. Adkins M, Nanda R. Arch perimeter changes on rapid palatal expansion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1990; 97: 194-99.
20. Moss J. Rapid expansion of the maxillary Arch Part I. *JCO* 1969; Apr 165-171.
21. Ekström C, Henrikson C, Jensen R. Mineralization in the midpalatal suture after orthodontic expansion. *Am J Orthod* 1977; 71(4): 449-455.
22. Cleall J, Bayne D, Posen J, Subtelny, J. Daniel. Expansion of the mildpalatal suture in the monkey. *Angle Orthod* 1965; 35(1): 23-35.
23. Droschi L. The effect of heavy orthopedic forces on maxilla. *Am J Orthod* 1973; 449-461.
24. Spolyar J. The design fabrication, and use of a full coverage bonded rapid maxillary expansion appliance. *Am J Orthod* 1984; 86: 136-145.
25. Cate , Freeman, Dickinson J. Sutural development: Structure and its response to rapid expansion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1977; 622-636.
26. Reed N, Nanda R. Comparacion becomes with banden and bonded RPM appliance. *Am J Orthd Dentofacial Ortop* 1990; 116: 31-40.

27. Bell R, Lecomte E. The effects of maxillary expansion using a quad-helix appliance during the deciduous and mixed dentitions. *Am J Orthod* 1981; 79: 152-161.
28. Henry R. Slow maxillary expansion: a review of quad-helix therapy during the transitional dentition. *J Dentist Child* 1993; 408-413.
29. Muguerza O, Shapiro P. Palatal mucoperiostomy: An attempt to reduce relapse after slow maxillary expansion. *Am J Orthod* 1980; 78(5): 548-558.
30. Chang JY, McNamara JA, Herberger A. A Longitudinal study of skeletal side effects induced by rapid maxillary expansion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1997; 112(3): 330-307.
31. Velázquez P, Bravo LA. Rapid maxillary expansion. A study of the long-term effects. *Am J Ortho Dentofacial Orthop* 1997; 109(4): 361-367.
32. Brosojj J, Male D, Roit I. *Inmunología*. 4ª ed. Madrid España: Ed. Harcourt Brace, 1997: 14.7-14.9
33. Willoughby AD, Di Rosa M. A unifying concept for inflammation: A new appraisal of some old mediators. London United Kingdom. :28-34.
34. Russell S, Quentin N, Nancy N. *Fundamental of immunology for students of medicine and related sciencies*. October 1969: 187-202.
35. Prescott A, White VM, Kalimer AM. *Basis principles and clinical correlates*. 2ª ed. New York: Edited by J.I. Gallin, I.M Goldstein, and R. Snyderman Published by Raven Press Ltd, 1992: 193-208.
36. Abba T, Tristram P. *Inmunología básica y clínica. Inflamación*. México D.F: Editorial el manual moderno, 1996; 11: 173-189.
37. Goodman Gilman's. *The Pharmacological basis of therapeutics*. 9a ed. New York: Editorial Mc. Graw-Hill, 1996: 249-263.
38. Lüllmann H, Mohe K, Ziegler A. *Atlas de Farmacología*. Ediciones científicas y técnicas Barcelona España: Masson- Salvat, 1992: 86-180.
39. Budavari S, J. O'Neil M. *The Merck Index. An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*. 9a ed. USA: Merck & co, 1989: 1095.
40. Flores J. *Farmacología humana*. 2a edición. Ediciones Científicas y Técnicas. Barcelona: Editorial Masson- Salvat, 1992: 279-288.
41. Vardimon A, Brosh T. Rapid palatal expansion: Part 1. Minealization pattern of the midpalatal suture in cats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1998; 113(4): 371-378.
42. Darendeliler MA, Kusy R. The effects of sanarium-cobalt magnets and pulsed electromagnetic fields on tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1995; 107(6): 578-87.
43. Bancroft JD, Page K, Stevens SA, Lowe J, Turner D. *Theory and practice of histological techniques*. 3ª ed. Gran Bretaña: Editorial Churchill livingstone, 1990: 309-340
44. Lippincott JB. *Diagnostic cytology and its histopatologic bases*. Vol 2(34): 1532-1545.
45. True LD. *J. Atlas of diagnostic inmunohistopathology*. 4ª ed. Philadelphia: Editorial Gover medical, 1990: 1.7-2.17.
46. Taylor RC. *Inmunoperoxidase techniques*. *Arch Pathol Lab Med* 1978; 102: 113-121
47. Flores-Luna MG. *Inmunohistochemical localization of tipe I, II and IX colagens in pleomorphic adenoma of human salivary glands*. *J Stomat Jpn Society* 1996; 63(1): 122-130.
48. Schipper J, Tilders F. A new Technique for studying specificity of Immunocytochemical procedures: Specificity of Serotonin Immunostaining. *J Histochem Cytochem* 1983; 31(1): 12-18.
49. Milstein C, Wright B, Cuello C. The discrepancy between the cross-reactivity of a monoclonal antibody to serotonin and its immunohistochemical specificity. *Molecular Immunology* 1983; 20(1): 113-123.
50. Tzannetou S, Efstratadis S, Nicolay O, Grbic J, Lamster I. Interleukin-1 $\beta$  and B-Glucuronidase in gingival crevicular fluid from molars during rapid palatal expansion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1998; 115(6): 668-696.
51. Kanekawa M, Shimizu N. Age-related changes on bone regeneration in midpalatal suture during maxillary expansion in the rat. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1998; 114(6): 646-653.

52. Jein-Wein LE, Figueoa A, Polley J. Rapid orthodontic tooth movement into newly distracted bone after mandibular distraction osteogenesis in a canine model. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2000; 117(4): 391-398.

# CURRICULUM VITAE

## **Datos personales:**

NOMBRE: Laura Mendoza Oropeza

FECHA DE NACIMIENTO: 29 de Octubre de 1958

LUGAR DE NACIMIENTO: México D.F.

NACIONALIDAD: Mexicana

EDO. CIVIL: Casada

DIRECCIÓN PARTICULAR: Bélgica #613 casa 2

DIRECCIÓN CONSULTORIO: Bulgaria 513

RFC: MEOL 58-10-29 4R8

CÉDULA PROFESIONAL: 846847

REGISTRO S.S.A 27756

## **Escolaridad:**

LICENCIATURA.

Cirujana Dentista. Facultad de Odontología. Universidad Nacional Autónoma de México

Servicio Social: 21 de Septiembre al 23 de Marzo 1982

Fecha de titulación: 12 de Agosto de 1983

Especialidad en Ortodoncia. Facultad de Odontología. Universidad Nacional Autónoma de México

Examen general de conocimientos de Ortodoncia: 29 Marzo 1985

Maestría en Ciencias 1997-1998

Idiomas: Inglés: habla 80%, traduce y escribe 70%. Francés: habla 20%, traduce y escribe 60%

**Practica privada:**

Desde 1984 – 2000

Participaciones académicas

Participación en Cartel en el Curso-Simposio Reproducción en Vertebrados, con el tema “Inhibición de la contracción del miometrio humano aislado a término por pregnanolona”. Armando Juárez Bengoa, Ricardo Hernández, Laura Mendoza y Mercedes Perusquía. 28 de Febrero de 1997. Qrto, Qrto.