



01421  
243

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**USO DE LA CICLOSPORINA EN TRASPLANTES  
Y SU REPERCUSIÓN SOBRE TEJIDO  
PERIODONTAL EN POBLACIÓN INFANTIL.**

**T E S I S A**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**CIRUJANA DENTISTA**

**P R E S E N T A :**

**CLAUDIA ORTIZ ARIAS**

**DIRECTORA: C.D. ALINNE HERNÁNDEZ AYALA**

MÉXICO, D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

NOVIEMBRE 2003

A



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.

autoriza a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico o impreso el contenido de mi trabajo intelectual.

Nombre: Claudia Ortiz Arias

Fecha: 15 - Octubre - 2003

Firma: [Firma manuscrita]

*"Nuestra recompensa se encuentra  
en el esfuerzo y no en el resultado.  
Un esfuerzo total es una victoria completa"*

*Mahatma Gandhi*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

B



*Agradecimientos:*

*A la Universidad Autónoma de México y académicos por la formación que me brindaron, por hacerme ver que aún existe algo adelante y por apoyar siempre la superación.*

*A toda mi familia por su apoyo y consejo, por enseñarme que los hombres inteligentes quieren aprender y los demás enseñar.*

*A las personas que consideran que el mérito consiste en no quedarse en el intento.*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

*Claudia Ortiz Arias*



# ÍNDICE

## INTRODUCCIÓN

### CAPITULO 1

#### **ANTECEDENTES HISTORICOS DEL TRASPLANTE**

1.1 Antecedentes históricos. ....	3
1.2 Aspectos legales en tratamientos con trasplante.....	7

### CAPITULO 2

#### **TRASPLANTE**

2.1 Concepto.....	11
2.2 Tipos.....	12
2.3 Por situación anatómica.....	13
2.4 Órganos trasplantables.....	13
2.5 Requisitos de donación.....	13
2.6 Conservación del órgano. ....	14
2.7 Requisitos del paciente receptor. ....	14
2.8 Perspectiva de vida.....	15

### CAPITULO 3

#### **INMUNOLOGÍA**

3.1 Inmunidad en trasplantes. ....	19
3.2 Antígenos de histocompatibilidad. ....	19
3.2.1 Complejo principal de histocompatibilidad. ....	19
3.2.2 Antígeno de Forssman. ....	20
3.2.3 Antígenos de Paul-Bunell. ....	20
3.2.4 Isoantígenos. ....	21



3.2.5 Antígenos de Leucocitos Humanos.....	21
3.3 Mecanismo de rechazo del órgano. ....	22
3.3.1 En trasplante de piel. ....	22
3.3.2 En trasplante de órganos. ....	23
3.3.3 Reacciones Injerto contra Huésped. ....	24
3.3.4 Tipificación tisular.....	24
3.3.5 Reacción de leucocitos mixtos. ....	25
3.3.6 Injertos en sitios privilegiados. ....	25
3.3.7 Supresión clínica del rechazo al injerto heterólogo. ....	26
3.4 Métodos de inmunosupresión. ....	26

**CAPITULO 4**

**TERAPIA INMUNOSUPRESORA**

4.1 Indicaciones para utilizar terapia inmunosupresora. ....	28
4.2 Efectos adversos de la inmunosupresión. ....	29
4.3 Inmunosupresores específicos. ....	30
4.3.1 Ciclosporina. ....	30
4.3.2 Tacrolimus. ....	30
4.3.3 Esteroides corticosuprarrenales. ....	31
4.3.4 Azatioprina. ....	32
4.3.5 Mofetil micofenolato. ....	33
4.3.6 Ciclofosfamida. ....	33
4.3.7 Anticuerpos específicos. ....	34
4.3.8 Metoxaleno. ....	35
4.3.9 Talidomida. ....	36
4.3.10 Rayos X.....	36



**CAPITULO 5**

**CICLOSPORINA**

5.1 Propiedades. ....	37
5.2 Farmacocinética. ....	38
5.3 Mecanismo de acción. ....	38
5.4 Embriogenicidad/teratogenicidad. ....	40
5.5 Indicaciones de. ....	40
5.5.1 Trasplantes. ....	40
5.5.2 Trasplantes de médula ósea. ....	40
5.5.3 Enfermedades autoinmunes. ....	40
5.6 Contraindicaciones. ....	41
5.7 Precauciones. ....	41
5.8 Interacciones medicamentosas. ....	42
5.9 Efectos colaterales. ....	43

**CAPITULO 6**

**PERIODONTO INFANTIL**

6.1 Características normales del periodonto infantil. ....	45
6.1.1 Ligamento periodontal. ....	49
6.1.2 Cemento radicular. ....	49
6.1.3 Hueso alveolar. ....	49
6.2 Cambios fisiológicos asociados a erupción dental. ....	50

**CAPITULO 7**

**GINGIVITIS**

7.1 Etiología. ....	51
7.2 Etapas. ....	53
7.2.1 Lesión inicial. ....	53
7.2.2 Lesión Temprana. ....	53



7.2.3 Lesión establecida. ....	54
7.2.4 Lesión avanzada. ....	55
7.3 Reacciones inmunitarias en la inflamación gingival. ....	55
7.4 Acción local y sistémica de fármacos. ....	58

**CAPITULO 8**

**HIPERPLASIA GINGIVAL MEDICAMENTOSA**

8.1 Factores etiológicos.....	59
8.2 Hiperplasia gingival medicamentosa. ....	60
8.2.1 Características clínicas. ....	61
8.2.2 Histopatología. ....	61
8.2.3 Etiología. ....	62
8.2.4 Implicaciones nutricionales. ....	62
8.2.5 Diagnóstico.....	62
8.2.6 Pronóstico.....	62
8.2.7 Tratamiento.....	63
8.3 Mecanismos por los que se desarrolla la hiperplasia gingival .....	63

**CAPITULO 9**

**EFFECTOS DE LA CICLOSPORINA EN TEJIDO PERIODONTAL**

9.1 Mecanismos de acción de la ciclosporina .....	67
9.2 Hiperplasia en pacientes tratados con ciclosporina .....	72
9.2.1 Cuidados previos al trasplante.....	72
9.2.2 Cuidados posteriores al trasplante.....	73
9.3 Educación al paciente.....	74





**CONCLUSIONES.....75**

**FUENTES DE INFORMACIÓN.....77**



## INTRODUCCIÓN

La importancia del trasplante como tratamiento médico ha sido relevante en la actualidad por la gran cantidad de pacientes que han mejorado su calidad de vida gracias a ello. Esto no sería posible sin el conocimiento previo de las respuestas inmunológicas que el organismo puede presentar así como las continuas investigaciones que sobre el tema continúan aclarándose.

La introducción de drogas inmunosupresivas vino a cambiar la perspectiva de vida de los trasplantes en todo el mundo, una de las mejores y que aún no han logrado desplazar, ha sido la Ciclosporina. La creación de nuevos medicamentos inmunosupresores, que al parecer son mucho más eficaces para prevenir los rechazos de los órganos no cuentan con estudios farmacológicos profundos, por lo que aún se encuentran en fase experimental en México además de las valoraciones para las adecuaciones de las dosis en la población mexicana.

Una de las principales acciones de la Ciclosporina es la depresión del sistema inmunológico del receptor, esta inhibición es multifactorial aunque cada una de estas respuestas actué sobre algún paso de la respuesta inmune. Esa falta de especificidad es responsable, en parte, de los efectos indeseables del medicamento.

Uno de los efectos adversos de la ciclosporina, en lo que a odontología concierne, es la hiperplasia gingival que ocasiona. También podemos encontrar enfermedades periodontales, infecciones pulpares y úlceras bucales que pueden ocasionar bacteriemias debido a la depresión que causa sobre el sistema inmunológico.

Al parecer la respuesta de la ciclosporina se asocia con la respuesta de macrófagos que modifican las señales que favorecen la multiplicación de fibras y células que generan agrandamiento. Esto depende directamente de



la capacidad del huésped, el cual genéticamente se encuentra determinada para comportarse metabólicamente por tiempos prolongados ante la ingesta de medicamentos administrados. La respuesta de los tejidos gingivales a estos medicamentos y las condiciones en los tejidos preexistentes pueden variar entre diferentes individuos, esto se ha comprobado pero al parecer se encuentra directamente relacionado con los niveles de ciclosporina a nivel sanguíneo.

Se ha encontrado que en los pacientes con deficientes técnicas de higiene oral, los sobrecrecimientos se exacerban significativamente por los factores locales que se agregan a la placa dentobacteriana, lo cual implica un proceso inflamatorio que favorece el aumento gingival.

La población infantil presenta hiperplasia de una forma marcada, debido a diversos factores como, la respuesta inmunológica, la higiene oral que debe ser supervisada o realizada por las personas que se encuentren al cuidado del pequeño. Se conoce que la poca investigación realizada en pediatría se demuestra que es una de las poblaciones más desprotegidas. Por lo cual la educación debe ser un factor muy importante en el tratamiento del paciente.



## **CAPITULO 1 TRASPLANTE**

### **1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS:**

El intento de salvar la vida de muchos seres humanos ha sido uno de los problemas que se ha planteado la ciencia médica desde tiempos remotos. El ingenio del espíritu humano le ha permitido descubrir e inventar y ha favorecido la idea de conservación del individuo por más años de vida y con mejor calidad de la existencia.

En relatos bíblicos que aluden a la creación del hombre encontramos algunos ejemplos como la costilla de Adán extraída para dar origen a una nueva vida, en otras culturas como la egipcia, la grecolatina, la hindú y la azteca, hay manifestaciones artísticas de cuerpos a los que se les han cambiado partes por las de otros seres (animales o humanos).<sup>(1)</sup>

El hombre imaginó cambios en la estructura y la función de su cuerpo, como hombres con torso de caballo, mujeres con cuerpo de pescado, minotauros, que satisfacían la concepción de seres no existentes con mayores habilidades que las del humano.

En el cristianismo existió la idea de que el trasplante se encuentra presente en el milagro de San Cosme y San Damián, donde se reemplaza la pierna de un paciente con cáncer por una pierna de una persona fallecida.



El trasplante de órganos y tejidos es uno de los avances terapéuticos más importante que se ha logrado en el siglo XX, producto de la inquietud de los seres humanos.<sup>(3)</sup>

Hace casi cien años Alexis Carrel describe las suturas, lo cual abre nuevas posibilidades técnicas y quirúrgicas para realizar un trasplante de órgano. Sin embargo allí comienza un largo proceso. Aunado a ello, el factor de rechazo pone a los investigadores a buscar y explicar el motivo y fue hasta principios de este siglo cuando se plantea la posible existencia de un **rechazo inmunológico**.

Fue en plena segunda guerra mundial y debido a la frecuencia con que tenían quemaduras en la cara los pilotos aviadores que se les encomendó a Peter Medawar y Thomas Gibson el perfeccionamiento de los trasplantes de piel descubriéndose la naturaleza inmunológica del rechazo y la tolerancia inmunológica.

A mediados del siglo XX, el saber y la tecnología médica estarían en condiciones de poder controlar el proceso inmunológico de rechazo y derribar esta segunda gran barrera; los médicos comenzaron a investigar y desarrollaron estudios muy complejos y costosos, descubrieron el grado de identidad entre el donante y el receptor: la **histocompatibilidad**. Esto indujo al desarrollo de drogas para evitar el rechazo del órgano o del tejido implantado.

En la década de los 80's se produce un gran auge del trasplante en el mundo incrementándose notablemente la cantidad que se realizaba cada año.

En 1981, el grupo del Dr. Norman Shumway en Stanford publica sus primeras experiencias con el uso de la ciclosporina A, iniciando con ello



protocolos de **Inmunosupresión** los cuales aumentaron la sobrevida al controlar mejor el fenómeno de rechazo. El trasplante en los últimos años ha evolucionado progresivamente, desde ser considerado un arriesgado procedimiento experimental hasta ser estimado en la actualidad como un tratamiento convencional que es universalmente aceptado para el manejo de los enfermos en fase terminal y que no tienen otra opción de tratamiento.

La aparición de estas drogas en 1976, abre una nueva etapa que significa el fin de los trasplantes experimentales y el comienzo de una nueva era de trasplantes exitosos.

Los pacientes con tratamiento a base de ciclosporina hoy en día han mejorado en mucho las cifras de supervivencia de los órganos trasplantados y es posible alcanzar una cifra superior al 80% al año con una mortalidad del receptor inferior al 2% en este periodo de tiempo. Con donadores cadavéricos la supervivencia del órgano trasplantado al año es de 87.2%, a los dos años del 82%, de los receptores. A los 5 años se puede alcanzar una supervivencia de los órganos trasplantados del 72%.

En la década de los 90's los trasplantes disminuyen debido fundamentalmente al crecimiento en la indicación de trasplantes por sus buenos resultados, pero el insumo básico (órganos) era mínimo.

En 1954 se realizó el primer trasplante renal exitoso en humanos en Boston EEUU por el Dr. David Hume. En 1963, el Dr. Hardy de Jackson, realizó el primer trasplante pulmonar y Starzi Thomas el primer trasplante de hígado; más tarde en 1967 Bernard Christian efectuó el primer trasplante de corazón en Sudáfrica. El primer trasplante de páncreas fue realizado por el Dr. Richard C. Lilehey en Minneapolis.<sup>(3)</sup>



En México el primer trasplante renal se realizó en 1963 en el IMSS, desde entonces se han abierto 85 centros de trasplante renal y más de 75 de trasplante de córneas. En la actualidad existen centros de trasplante en 26 de los 32 estados de la República Mexicana.

En México los primeros estudios de histocompatibilidad fueron publicados en 1972, los cuales estaban diseñados para población mestiza e indígena. En 1974, se crea e implementa el programa de trasplantes en el ISSSTE y el Hospital Infantil de México inicia los primeros trasplantes pediátricos en 1967.

La escasez de órganos es motivo de preocupación hoy en todo el mundo. Es así que a nivel mundial se han impulsado distintas acciones de información y concientización acerca de la donación de órganos para generar en la población una actitud positiva respecto del tema. En un inicio los órganos de donadores vivos tuvieron un papel muy importante, hoy en día se busca el incremento de donaciones cadavéricas. En países europeos hasta la fecha los trasplantes de donante vivo sólo representan del 15 al 20% del total, el resto son donadores cadavéricos.

En la actualidad los órganos extraídos de cadáveres han alcanzado tales niveles de supervivencia en pacientes que ya no es necesario en muchos casos tener un donador vivo. Aunque el número de donadores de este tipo es muy limitado y la demanda es tan grande que es completamente imposible cubrir las necesidades de la población. Por otro lado se debe tomar en consideración que un donante vivo es una persona completamente sana que se somete a una serie de riesgos y posibilidades de desarrollar algún tipo de alteración funcional. <sup>(4)</sup>



## **1.2 ASPECTOS LEGALES EN TRASPLANTES**

Actualmente existen programas de trasplantes en cerca de 180 hospitales de 23 entidades federativas en México. El marco jurídico por el que se rige proviene de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, la Ley General de Salud, el Reglamento en materia de control sanitario de la disposición de órganos, tejidos y cadáveres de seres humanos y las normas técnicas expedidas por la secretaria de Salud.

La Ley General de Salud expedida en 1984 y reformada en 1986 y 1991 contiene el título XIV correspondiente a la disposición de órganos y tejidos con fines terapéuticos y tiene al efecto el Registro Nacional de Trasplantes el cual se encuentra dentro del Centro Nacional de Trasplantes.<sup>(6)</sup>

Todos aquellos pacientes afectados que son candidatos a recibir un trasplante figuran en el Registro Nacional de Trasplante (RNT), este usa un sistema computarizado para asignar a los donadores de los órganos con aquellos candidatos para ser trasplantados. El RNT sondea a todos los posibles candidatos y busca que sean compatibles con el tamaño y el tipo de sangre, toma además en cuenta el estado de salud en general y el tiempo que tiene en espera de acuerdo al órgano requerido. Cuando se dispone de un donador los equipos de Inmunología y de la especialidad adecuada analizarán su grupo sanguíneo y sistema inmunológico y lo comparan con los de todos los posibles pacientes receptores que se encuentran en la lista de espera, eligiendo aquél cuya compatibilidad sea mayor.

Este programa es una organización no lucrativa en la que participan los hospitales de todo el país en coordinación con los centros autorizados que practican trasplantes.





En México el RNT de la Secretaría de Salud, tiene una lista de espera computarizada con más de 3000 receptores aproximadamente esperando un órgano. Los órganos y tejidos son inmediatamente reportados al RNT y se trasplantan al receptor que llene ciertos requisitos. El donador no puede elegir al receptor, esa es una decisión del RNT.

Para la disposición de los órganos el artículo 316 señala que los receptores pueden ser los familiares directos del donador o bien las autoridades sanitarias. El artículo 317 señala los elementos necesarios para certificar la pérdida de vida. En el artículo 318, se menciona que para la disposición con fines terapéuticos se puede certificar la pérdida de la vida en función de los signos de muerte cerebral o encefálica para lo que se requiere la persistencia por 6 horas de los mismos, así como realizar electroencefalograma que no muestre actividad cerebral, constatado y firmado por médico neurólogo, haciéndose necesario que el certificado de muerte sea firmado por dos médicos que no pertenezcan al grupo que realiza los trasplantes.

Para que se pueda realizar la donación de órganos y tejidos se ha de morir en un hospital, ya que el cuerpo puede ser mantenido artificialmente desde el momento de la muerte hasta que se realice la remoción de los órganos. Por lo que se refiere a las córneas, no importa el lugar donde se produzca la muerte, pero es necesario avisar al banco de ojos para que un profesional se desplace a realizar la remoción.

Ni el RNT ni los familiares del donador pueden cobrar por la donación, esto se considera un delito. El personal del RNT evalúa, habla con los familiares, obtiene un historial médico y social del donador y se encargan de organizar la llegada del equipo de trasplante.



El artículo 365 menciona que para ser donador es necesario de que en vida se haga saber la decisión a los familiares o amigos más cercanos; o puede solicitarse una tarjeta de donación la cual se encuentra amparada por el reglamento de la ley general de salud en materia de disposición de órganos, tejidos y cadáveres de seres humanos, cuando se ordena la autopsia de ley, no se requiere de consentimiento y se da a la autoridad sanitaria la oportunidad de disponer de los órganos y tejidos para fines de trasplante

Cualquier persona sana puede ser donador, sin discriminación por razones de edad, sexo o raza; en el caso de donadores cadavéricos, estos son donadores potenciales siempre y cuando en vida se haya manifestado a favor de la donación. Las condiciones médicas en el momento de la muerte determinarán que órganos y tejidos son válidos para el trasplante. Se explica detalladamente a los familiares la posibilidad de donación como alternativa absolutamente voluntaria.<sup>(5)</sup>

Finalmente el artículo 336 establece que los cuerpos de seres humanos no son sujetos de propiedad y deben ser tratados con respeto y consideración.

Existen diversas asociaciones las cuales ofrecen ayuda, orientación e información escrita a familiares y pacientes que requieren de un trasplante.

En promedio cada 3 horas, alguien muere por falta de un órgano disponible, cada 18 minutos se añade el nombre de otra persona a la lista nacional de trasplantes de los miles que ya esperan para mejorar su vida.<sup>(6)</sup>

Gracias a las recientes modificaciones a la ley General de Salud en materia de trasplantes, el panorama ha cambiado a nivel nacional y se incrementan las esperanzas para la población infantil de los casi dos mil menores en espera de un órgano o tejido.



En México aproximadamente 29 mil personas requieren de un trasplante de ellos de 10 a 15% son niños los cuales necesitan de 1,500 a 2,000 riñones, 600 hígados, 500 córneas y 500 corazones.

El 50% de los menores que requieren un órgano fallecen antes del primer año de edad y 90% antes de los dos años de edad. Los tratamientos para mantenerlos hasta la espera de un órgano son más costosos que un trasplante.

Para cualquier órgano la mortalidad en la lista de espera es mucho mayor para los niños y más difícil de conseguir un donador compatible. Por otra parte entre más rápido se consiga un órgano para el paciente se tiene menor deterioro en su salud y mejor pronóstico de evolución. Si se trasplanta a estos niños, ellos tendrán una expectativa de vida normal y de excelente calidad.<sup>(7)</sup>



## **CAPITULO 2 TRASPLANTE**

### **2.1 CONCEPTO:**

Un trasplante es la transferencia de un órgano o tejido de una persona a otra o de una zona del cuerpo a otra; con el objetivo de reemplazar una estructura enferma o de restaurar una función orgánica.<sup>(12)</sup>

Se opta por un trasplante cuando existe una enfermedad aguda o crónica, progresiva, que amenaza la vida o que no responde al tratamiento. Se ha visto que los mejores resultados se obtienen en aquellos candidatos que se encuentran en una fase avanzada, pero aún estables de su enfermedad, o sea aquellos que están viviendo en casa fuera del hospital. Los candidatos son niños y adultos afectados por enfermedades graves e irreversibles para las que no existen o se han agotado los métodos terapéuticos médicos o quirúrgicos alternativos, siempre y cuando no existan contraindicaciones.

Un injerto es un órgano o tejido que se toma de un lugar o persona y se inserta en otra localización o persona con la finalidad de reparar un defecto estructural. Puede ser temporal o permanente en cuyo caso se pretende que el tejido injertado forme parte del organismo receptor al crecer. Pueden injertarse piel, hueso, cartílago, vasos sanguíneos, etc.

Un implante son sustancias radiactivas encapsuladas que se colocan en los tejidos como tratamientos, estos pueden ser en forma de varillas, sellos, prótesis, marcapasos, etc.<sup>(9)</sup>



## **2.2 TIPOS:**

Pueden identificarse 5 tipos de injertos según la relación entre donador y receptor:

- **Autógeno:** es el tomado de una persona y trasplantada a la misma, por ejemplo la piel en los casos de quemaduras graves, por lo regular estos procedimientos no son rechazados ya que provienen del propio receptor.
- **Heterólogo u homólogo:** es aquel que se obtiene de individuos de la misma especie pero genéticamente distintos.
- **Isotrasplante o singénico:** es el que se obtiene de gemelos idénticos, los cuales tienen la misma codificación genética.
- **Xenoinjerto:** en los cuales los donadores son de diferente especie. Por lo general estos trasplantes suelen ser rechazados rápidamente.
- **Aloplástico:** es de materiales sintéticos utilizados como tejidos blandos o duros para reemplazar partes anatómicas que se han perdido o dañado.<sup>(10)</sup>

## **2.3 Por situación anatómica se dividen en:**

- **Ortotópico:** el órgano original es extraído y en su lugar se coloca el donado en la misma situación anatómica.
- **Heterotópico o auxiliar:** consiste en la implantación del órgano donado en una localización ectópica sin extirpar el órgano original enfermo (existen dificultades por el espacio).
- **Células:** se trasplantan células aisladas, esta técnica se encuentra todavía en desarrollo.<sup>(11)</sup>



## **2.4 ÓRGANOS TRASPLANTABLES:**

Estos han aumentado con el paso de los años, en la actualidad se pueden donar cerca de 25 diferentes órganos y/o tejidos. Se puede trasplantar: riñón, corazón, hígado, páncreas, corazón-pulmón, hueso, piel, válvulas cardíacas, vasos sanguíneos y corneas.

## **2.5 REQUISITOS DE DONACIÓN:**

*Si el donador es vivo:*

- Encontrarse en un estado de salud óptimo.
- Evaluar una serie de estudios exhaustivos en donde se le haya catalogado como óptimo donador.
- Estar psicológicamente bien convencido de la donación que va a realizar.

Los órganos que puede donar son: riñón, un lóbulo hepático, piel, hueso y médula ósea. Al final de la cirugía de donación, se procura que el paciente donador lleve una vida completamente sana y normal.

*En el caso de donadores cadavéricos:*

- Evaluaciones médicas. Las cuales avalan el completo estado de salud y el beneficio de que sea donador.
- Consentimiento de la familiares. La mayoría de estos donadores se encuentran en centros hospitalarios, son aquellos con muerte cerebral.
- Encontrarse con apoyo ventilatorio y monitorizados sistémicamente hasta el momento que se realice la remoción de los órganos.
- El donador debe ser menor de 65 años.
- Evaluaciones para determinar que no hayan procesos patológicos ni malignos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



En este caso el paciente puede donar corazón, válvulas cardíacas, páncreas, hígado, intestino delgado, piel, ojos, corneas, pulmones, hueso, médula ósea y riñones.

Cuando el paciente ha fallecido y no cuenta con apoyo ventilatorio, son aceptados como donadores de cornea, cartílago, piel y hueso. <sup>(12)</sup>

### **2.6 CONSERVACIÓN DEL ÓRGANO:**

Los órganos obtenidos se mantienen en una solución estéril, son irrigados y perfundidos con soluciones especiales de preservación y manejados en una hielera a 4 grados centígrados para evitar que la acción de la temperatura ambiente los destruya. Los órganos que son extraídos se trasplantan lo más pronto posible para evitar el deterioro del órgano, en el caso de corazón, pulmón e hígado estos órganos tienen un periodo de isquemia fría de 12 horas, en el caso de riñón, el órgano se puede mantener hasta por 48 horas en lo que se busca al receptor adecuado. En el caso de piel, hueso y córneas se dispone de mayor tiempo.

### **2.7 LOS REQUISITOS DEL PACIENTE RECEPTOR SON:**

- Pruebas de histocompatibilidad con el donador (MHC).
- Pruebas cruzadas con más de un suero altamente reactivo.
- Verificar que el tipo de sangre sea igual al del donador.
- Valorar el tamaño del órgano con el posible receptor (principalmente en población infantil).
- Especificidades de anticuerpo previamente analizadas.
- Completo estado de salud, excluyendo el problema sistémico por el cual la función se encuentra deteriorada.



- Se prefiere que el receptor sea menor de 60 años. Debido al envejecimiento que conduce a una disminución de percepción sensorial, sequedad y adelgazamiento de los tejidos, disminución de síntesis de vitamina D, disminución de células de langerhans (alteran la respuesta inmunitaria), aumenta el riesgo de infecciones y cáncer en piel además disminuye la capacidad de cicatrización. <sup>(17)</sup>
- En los niños la edad no es muy valorable, pero se sugiere que sean niños que alcancen un peso mayor de 10 Kg. Cuando las alteraciones se presentan desde recién nacidos, se llevan tratamientos con el departamento de nutrición para que rápidamente alcance su peso ideal y pueda realizarse el trasplante.

Aún cuando un órgano sea compatible con una persona, si éste se encuentra con algún problema infeccioso o cualquier otro que en ese momento comprometa la vida y la función del órgano no se realiza el trasplante y se busca al receptor más cercano.

Para algunos trasplantes se restringe la opción a aquellos enfermos que tienen mayor necesidad y que pueden obtener el mayor beneficio del procedimiento, por lo que la selección del receptor debe ser hecha por un comité multidisciplinario propio de cada institución y que se apegue a las leyes vigentes.

## **2.8 PERSPECTIVA DE VIDA:**

La sobrevivencia posterior al trasplante se ha incrementado a través de los años gracias a una selección más cuidadosa de los enfermos, el refinamiento de las técnicas quirúrgicas los progresos en los cuidados postoperatorios, la llegada trascendental de los nuevos inmunosupresores dentro de los cuales la ciclosporina ha tenido un papel de suma importancia así como los avances en la identificación y tratamiento oportuno de las complicaciones.





En muchos casos estos tratamientos pueden fallar y no son definitivos ya que se debe de continuar con una terapia medicamentosa por muchos años, basada principalmente en inmunosupresores los cuales con el paso del tiempo se disminuirán. La terapia medicamentosa es uno de los principales problemas que enfrenta la terapia post-trasplante ya que la alta incidencia de abandono de tratamientos conlleva a la presencia de rechazos agudos o crónicos y a una pérdida del órgano.

En la mayoría de los pacientes que sobreviven después de los primeros meses del trasplante y que no son víctimas de rechazo crónico o de infecciones incontrolables, se logra una rehabilitación completa. El 85% de los pacientes regresa a su trabajo habitual; los niños trasplantados tienen un desarrollo corporal e intelectual similar al resto de la población, existen mujeres trasplantadas que se han embarazado dando productos normales. En el mundo se tienen ya pacientes trasplantados con una sobrevivencia de 20 años. Actualmente la tasa de supervivencia a 5 años se aproxima al 60%. <sup>(13)</sup>





### CAPITULO 3 INMUNOLOGÍA

La competencia inmunitaria, o sea, la capacidad de desarrollar la inmunidad bajo una estimulación apropiada, es una característica única de los animales vertebrados; ningún otro tipo de organismo posee esta extraordinaria capacidad de reconocer bioquímicamente una variedad aparentemente ilimitada de sustancias extrínsecas. Un reconocimiento tal de los materiales extrínsecos hace que el sistema inmunitario proporcione un mecanismo muy poderoso para la supervivencia, protegiéndolos del incesante ataque de los parásitos invasores. Ciertamente la primera función de la respuesta inmunitaria parece ser la de mantener la integridad del cuerpo en cualquier momento. Esto es importante tanto para el individuo como para la especie; pero hay circunstancias en las que una respuesta inmunitaria puede actuar como un mecanismo patógeno y no como una reacción defensiva. Así las respuestas inmunitarias conjuntamente con muchos otros mecanismos homeostáticos importantes del cuerpo, poseen la capacidad de dañar y proteger al individuo.<sup>(14)</sup>

Este sistema ha elaborado mecanismos para repeler y destruir a los invasores de origen extrínseco. No obstante cada vez hay mayor razón para creer que cuando menos, parte del sistema inmunitario puede haberse formado para combatir a un tipo de parásito mucho más insidioso, cuyo origen se encuentra dentro del mismo organismo, o sea la célula neoplásica. Sin embargo es bastante razonable el suponer que existen poderosos mecanismos de vigilancia inmunitaria, que son capaces de lograr el reconocimiento y la destrucción del tejido neoplásico.<sup>(15)</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



La inmunidad específica ha evolucionado hasta convertirse en un mecanismo de defensa extraordinariamente complejo en organismos superiores. En el ser humano la respuesta inmunitaria está compuesta de dos mecanismos: la inmunidad mediada por células y la inmunidad humoral. Ambas respuestas poseen un alto nivel de especificidad orientado a antígenos expresados en componentes moleculares de agentes infecciosos, células heterólogas (de trasplante) o transformadas (cancerosas), e incluso de células autólogas (autoinmunidad).

Las poblaciones celulares que participan liberan diversos factores de crecimiento y activación de (citocinas), las cuales intervienen en el inicio y la regulación de estas respuestas inmunitarias.

Las citocinas comparten efectos similares o sinérgicos que actúan en la respuesta inmunitaria en muy diversos mensajes moleculares que controlan dichas células individuales que componen a la respuesta.

Las células especiales de presentación de antígeno son células dendríticas, macrófagos y células B activadas.

Los linfocitos T activan la célula CD4 para que prolifere y libere linfocinas, estas median la hipersensibilidad tardía (reacción inflamatoria), la cual es una condición necesaria para que se originen los otros dos componentes de la respuesta inmunitaria que son los linfocitos T citolíticos y la respuesta de anticuerpos. Las células CD4 han sido llamadas auxiliares.

El componente peptídico MHC clase II deriva de proteínas endógenas sintetizadas dentro de las células (como infecciones virales, transformación maligna o antígenos de trasplante).

Las linfocinas de las células auxiliares CD4 hacen que se produzcan células T citolíticas capaces de hacer lisis directa de las células predeterminadas o células objetivo, si estas últimas poseen en su superficie el complejo péptido MHC.



La respuesta inmunitaria humoral es mediada por linfocitos B y sus receptores de superficie que son inmunoglobulinas de membrana. La generación de una respuesta de anticuerpos necesita de la activación de las células T auxiliares CD4. Si se produce esta respuesta coordinada, las células B proliferan a plasmocitos y secretan moléculas de anticuerpo que se ligan a antígenos en las superficies de las moléculas proteicas.

La respuesta inmunitaria inicial (primaria) evoluciona en un lapso de 8 a 14 días, se generan linfocitos B y T anamnésicos que permiten contar con un sistema a largo plazo para una respuesta inmunitaria rápida con la nueva exposición al antígeno (respuesta secundaria); esto permite que se originen células T inmunitarias y anticuerpos en término de uno a 3 días de exposición al antígeno para control rápido o destrucción del estímulo inmunitario.<sup>(16)</sup>

### **3.1 INMUNIDAD EN TRASPLANTES**

El estudio del rechazo de trasplantes ha dado lugar al desarrollo y conocimiento de los mecanismos del rechazo mismo, con las complicaciones medico-biológicas evidentes. Otra ha sido la relación que se encuentra entre los genes de histocompatibilidad y la susceptibilidad o resistencia del individuo a diversas enfermedades. Aunque no se han establecido aún todas las bases de esta asociación, es un valioso elemento para la prevención y diagnóstico temprano de las enfermedades en que se presenta.

### **3.2 ANTÍGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD:**

- 3.2.1 Uno de los más importantes se conoce como ***complejo principal de histocompatibilidad (MHC)***, en este se encuentra un gran número de genes cuyos productos están presentes en la superficie celular, dirigiendo las interacciones celulares. Las moléculas



codificadas en el MHC se han denominado como de clase I, II y III. Las moléculas de clase III pertenecen al sistema del complemento, en tanto que las de la clase I se encuentran presentes en todas las células del organismo mientras que las moléculas de clase II sólo se encuentran en la superficie de macrófagos y en ciertas circunstancias, en linfocitos B y en otras células. Esta diferente distribución determina el tipo de respuesta que se desarrolle frente a un antígeno determinado.

En el caso de trasplante de órganos los antígenos heterogénicos o heterófilos, son antígenos idénticos o que presentan reacciones cruzadas, comunes en organismos de especie diferente. Algunos de ellos son clínicamente importantes, entre ellos encontramos:

- **3.2.2 Antígeno de Forssman:** El cual es un hapteno peculiar amplia y erráticamente distribuido en la naturaleza, en los vertebrados puede hallarse en sus tejidos o en sus eritrocitos; se encuentran solo en algunos de ellos. En los eritrocitos humanos se encuentra en tipos sanguíneos A y AB pero no en los otros tipos.
- **3.2.3 Antígenos de Paul-Bunell** (para mononucleosis infecciosa): los pacientes con mononucleosis infecciosa producen anticuerpos que provocan aglutinación de los glóbulos rojos, pero que no se dirigen contra el antígeno de Forssman.

Cada especie de antígenos de los diferentes organismos tiene un complemento exclusivo de los antígenos de sus tejidos, el cual existe en todos los individuos de esa especie. La reactividad cruzada entre los antígenos tisulares es máxima entre las especies íntimamente emparentadas y disminuye al aumentar la separación evolutiva. No obstante ciertos componentes tisulares primitivos (como el colágeno), poseen estructura antigénica semejante aún en especies ampliamente separadas.



La mayoría de los órganos contiene múltiples antígenos, muchos de ellos existen también en otros tejidos, pero algunos son específicos de cada órgano en particular.

- **3.2.4 Isoantígenos:** son las diferencias antigénicas entre individuos de una especie, estos son importancia en el rechazo de injertos. En el ser humano los *isoantígenos tisulares* más importantes están determinados por un locus genético que contiene dos grupos de alelomorfos íntimamente relacionados, los cuales reciben el nombre de sistemas *antígenos de leucocitos humanos*.
- **3.2.5 Antígenos de leucocitos humanos (A-LH),** estos son compartidos por casi todas las células nucleadas del cuerpo. Los antígenos de ambos subloci son heredados de forma estrictamente mendeliana y existe la posibilidad aproximada de 1.4 a que 2 hermanos dicigóticos posean fenotipos histocompatibles en ambos de estos subloci.

La complejidad de los isoantígenos tisulares humanos es poco sorprendente, en vista de los sistemas poligénicos, multialelomorfos que determinan al complemento total de los isoantígenos en el hombre.

Pro tal razón los injertos heterólogos tisulares entre un donador y un receptor no relacionados se acompañan habitualmente por la aparición de fenómenos de rechazo. La única excepción de esta regla es el caso en que el donador y el receptor sean gemelos monocigotos (idénticos); estos gemelos tienen idéntica estructura genética (genotipo) e igual conjunto de antígenos en los tejidos (fenotipos) ya que han iniciado su vida constituyendo inicialmente un solo individuo.



### **3.3 MECANISMO DE RECHAZO DEL ÓRGANO**

#### **3.3.1 En trasplante de piel:**

*Rechazo de primer contacto:* es un rechazo inicial, se encuentran linfocitos sensibilizados en los ganglios linfáticos que drenan a la región del injerto, estos linfocitos aparecen de seis a diez días después de haberse colocado el injerto en su lugar. La aparición de los mismos depende de que los antígenos de la piel injertada entren en los linfáticos y estimulen una respuesta inmunitaria en los ganglios linfáticos regionales, que crecen y sufren ciertos cambios característicos.

Los primeros signos clínicos del rechazo aparecen un poco después, habitualmente entre los 10 y 14 días. Para ese entonces los ganglios linfáticos regionales estimulados liberan hacia la circulación un número creciente de linfocitos sensibilizados, los cuales son los principales mediadores de los rechazos de primer contacto de los injertos heterólogos. Los linfocitos se infiltran en el lecho del injerto donde se les encuentra en gran número. La destrucción del injerto se debe a daño vascular, que origina trombosis.

*Rechazo de segundo contacto:* si se aplica al receptor un segundo injerto de piel del mismo donador, después de haber sido rechazado el primer injerto, ocurre una acelerada destrucción del injerto debido a que el receptor se ha sensibilizado a los antígenos de esa piel durante la primera exposición. En este momento suelen encontrarse elevadas concentraciones de anticuerpos citotóxicos circulantes contra los antígenos de dicho injerto. Estos anticuerpos citotóxicos no intervienen para nada en el rechazo de primer contacto, pero son capaces de ejercer sus efectos citotóxicos inmediatamente sobre los injertos subsiguientes, en presencia del complemento. El rechazo de segundo contacto puede ocurrir tan rápidamente que no llegan a vascularizarse los injertos; por tal razón a menudo se les denomina "injertos blancos".



### **3.3.2 Trasplante de órganos:**

En los trasplantes de órganos se lleva a cabo una anastomosis vascular; el contacto entre las células del donador y las del receptor tiene lugar inmediatamente. Esto representa la principal diferencia entre los injertos de piel y los de órganos; en los de piel, la vascularización reclama varios días para establecerse.

Los órganos trasplantados al sufrir un primer contacto, quedan infiltrados por células mononucleares que según se cree representan a las células sensibilizadas producidas por el receptor como resultado de la estimulación del sistema linfóide del receptor, por parte de los antígenos liberados por el tejido trasplantado.

Los espacios vasculares situados alrededor de las venulas postcapilares quedan intensamente infiltrados por grandes células mononucleares, muchas de las cuales presentan mitosis y signos de una activa síntesis de proteínas, aparecen células plasmáticas. El órgano se vuelve bofo y edematoso, haciéndose evidente el daño del endotelio de las venulas, el cual activa los factores de la coagulación, provocando trombosis intravascular y necrosis isquémica del injerto. Por lo tanto el rechazo de primer contacto de un riñón trasplantado depende de mecanismos inmunitarios celulares (y no de los humorales), no obstante cuando el receptor se ha sensibilizado a isoantígenos del injerto por injertos anteriores o por múltiples transfusiones de sangre, pueden estar presentes los anticuerpos citotóxicos circulantes, activadores del complemento, los cuales, son capaces de causar daño inmediato al injerto. La evidencia clínica de rechazo puede ocurrir en minutos u horas. A este fenómeno se le conoce como **rechazo hiperagudo**. Es preciso excluir la presencia de esos anticuerpos citotóxicos en los probables receptores, antes de intentarse el trasplante de órganos realizando cuidadosamente pruebas cruzadas con la sangre del donador y del receptor.





***Rechazo crónico:***

El uso prudente de inmunosupresores puede retardar o prevenir muchos fenómenos del rechazo agudo de injertos. Sin embargo, a pesar de su empleo continuo es posible que meses después de un funcionamiento adecuado del injerto aparezcan signos de afección del trasplante. El rechazo crónico tratándose de riñón se manifiesta generalmente como una pérdida gradual de la función renal, la biopsia renal muestra glomérulos escleróticos, leves infiltrados perivasculares linfoides y notable engrosamiento fibroso de la íntima de las arterias pequeñas. En los trasplantes de corazón se ha observado fibrosis de la íntima de las coronarias. Estos cambios constituyen evidencia de rechazo que desintegra al injerto, modificado por el empleo de agentes inmunosupresores.

**3.3.3 Reacciones injerto contra el huésped (ICH)**

En el trasplante de tejidos inmunocompetentes se debe considerar cuidadosamente la inmunocompetencia del tejido del donador y la del tejido receptor. En otras palabras no sólo puede el huésped rechazar al injerto sino también el injerto rechazar al huésped. En estos casos el paciente receptor presenta anemia, leucopenia, trombocitopenia, anorexia, caquexia, diarrea, alopecia y dermatitis.

**3.3.4 Tipificación tisular**

Con el fin de disminuir la respuesta inmunitaria a los tejidos trasplantados se han ideado y desarrollado varias pruebas para tipificar con la mayor precisión posible, los antígenos tisulares del donador y receptor. La tipificación se inicia con la determinación de los antígenos ABO y Rh. Después el donador en prospecto es tipificado al igual que el receptor para el sistema de los anticuerpos linfocitarios humanos (A-HL), ya que cada individuo tiene de dos a cuatro antígenos -LH y existe una multitud de antígenos en la población



humana, que es muy difícil hallar un donador y un receptor que tengan iguales los cuatro antígenos. Cuando se ha determinado el par donador-receptor más idóneo se ejecuta una prueba cruzada directa, usando el suero del receptor potencial y los linfocitos del donador para detectar cualquier anticuerpo citotóxico circulante para las células del donador en el receptor.

### **3.3.5 Reacción de leucocitos mixtos**

Se realiza la mezcla en un cultivo de tejidos de los linfocitos de la sangre periférica de dos personas diferentes, cierto número de ellos se transformará en blastocitos y sufrirá mitosis. Esta es una reacción inmunitaria que depende de las diferencias isoantigénicas que hay en la superficie de los linfocitos de cada individuo.

### **3.3.6 Injertos en sitios privilegiados**

Ciertas regiones parecen ser extraordinariamente privilegiadas en cuanto a que allí crecen con bastante facilidad los injertos de tejidos. En el caso de los ojos de cadáveres humanos almacenados a bajas temperaturas durante periodos hasta de varios días, se pueden utilizar como fuente de tejido corneal para trasplante en algunos ciegos. La córnea se extrae del ojo del donador cadavérico y se injerta en un paciente ciego que tenga opacificación corneal.

Los trasplantes de córnea pueden producir la recuperación espectacular de la vista en los receptores adecuadamente seleccionados; además, raramente se presenta rechazo.

La principal razón es la relativa avascularidad de la córnea; por consiguiente, es probable que los isoantígenos corneales lleguen al sistema linfático del receptor, como ocurre en cambio con isoantígenos tisulares semejantes injertados en regiones vascularizadas del cuerpo.



Por otro lado como la inmunidad celular está involucrada íntimamente en el rechazo de un injerto, podría sospecharse que una alteración de dicha inmunidad provocaría alteraciones del rechazo de injerto. Por ejemplo en los pacientes que presentan enfermedad de Hodgkin (afecta gravemente el funcionamiento de la división celular de células T del sistema linfóide), rechazan los injertos de forma casi insignificante.

### **3.3.7 Supresión clínica del rechazo al injerto heterólogo**

Es importante la comparación de los tejidos de los donadores y receptores de injertos tan meticulosamente como sea posible y reducir así la posibilidad de que haya respuestas inmunitarias contra el tejido injertado. Desgraciadamente rara vez es posible establecer una verdadera compatibilidad. Por lo tanto es preciso suprimir al sistema inmunitario del receptor para evitar el rechazo de los injertos. <sup>(17)</sup>

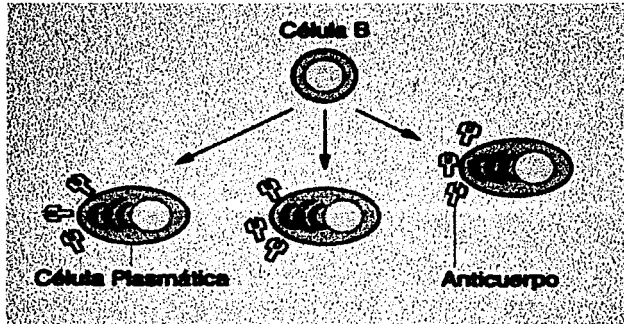
## **3.4 MÉTODOS DE INMUNOSUPRESIÓN**

La inmunosupresión clínica se logra actualmente por 3 métodos diferentes:

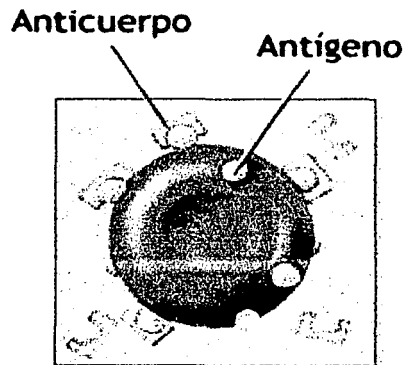
- o La aplicación de antimetabolitos y agentes alquilizantes.
- o Corticoides adrenales.
- o Sueros antilinfocíticos.

En los tratamientos para inmunosupresión ninguno de los agentes inmunosupresores es específico en su actuación para los isoantígenos tisulares del injerto y de las respuestas inmunitarias contra ellos, resultan muchos efectos indeseables como consecuencia del tratamiento con estas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Producción de anticuerpos.



**Glóbulo rojo**

Anticuerpos presentes en los glóbulos rojos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## CAPITULO 4

### TERAPIA INMUNOSUPRESORA

La terapia inmunosupresora amortigua la respuesta inmunitaria por medio de agentes químicos inmunosupresores.

La descripción de la respuesta inmunitaria permite tener idea de los sitios que es posible manipular para obtener inmunosupresión; se pueden delimitar las fases o etapas particulares de la respuesta inmunitaria.

#### ***Inmunosupresión:***

- Las respuestas inmunitarias iniciales se pueden suprimir con mayor facilidad y eficacia que las secundarias. El procesamiento antigénico, la proliferación celular, la síntesis de linfocina y su diferenciación son más sensibles a la terapia inmunosupresora. En cambio una vez que se establece la memoria inmunitaria, el tratamiento inmunosupresor tendrá en términos generales, sólo efectos modestos.
- Los agentes inmunosupresores no tienen el mismo efecto en todas las respuestas inmunitarias.
- Hay mayor probabilidad de que la respuesta inmunitaria se inhiba cuando la terapia inmunosupresora se comienza antes de la exposición al inmunógeno en vez de después ocurrida ésta. Casi todas las enfermedades experimentales humanas se tratan después de ocurrida la exposición, es decir, después de que la autoinmunidad se estableció y es clínicamente evidente o después de colocar los injertos.<sup>(18)</sup>



#### **4.1 Indicaciones para utilizar terapia inmunosupresora:**

Las principales indicaciones para la inmunosupresión incluyen: trasplantes de órganos, reacción de enfermedad hemolítica del Rh en el neonato y el tratamiento de trastornos autoinmunitarios.

##### **Trasplantes de órganos:**

Para trasplantar tejidos de una persona a otra se necesita suprimir la respuesta inmunitaria normal en el receptor a fin de evitar rechazo del tejido "heterólogo" donado.

Las sustancias citotóxicas inespecíficas logran su efecto inmunosupresor por inhibición de la proliferación linfocítica, pero también producen un efecto tóxico indeseable en otras células en etapa de proliferación rápida, como las de la médula ósea y de las vías gastrointestinales. Ello puede ocasionar efectos adversos graves que incluyen supresión de la médula e infecciones.

Cuando se agregan corticosteroides se incrementa todavía más el peligro de infecciones graves y de otras complicaciones. Hasta la fecha con la ciclosporina y el tacrolimus se han evitado muchos de los efectos tóxicos señalados.

Los regímenes actuales utilizados para el trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmones, páncreas y médula ósea incluyen ciclosporina y prednisona.

La azatioprina se empleó en combinación con ambos agentes, en particular en trasplantes renales y de corazón. En el caso de rechazo agudo son eficaces las globulinas inmunitarias linfocíticas y antitímocítica (equina) y los anticuerpos monoclonales (CD3). En el trasplante de médula ósea ha sido útil la ciclofosfamida para el tratamiento inicial.



### **Inmunosupresión selectiva:**

Uno de los tratamientos inmunosupresores más eficaces y específicos con que se cuenta, es el régimen para evitar la enfermedad hemolítica del Rh en el neonato; en la cual se controla selectivamente la respuesta inmunitaria que surge cuando en una mujer Rh negativo se sensibiliza al antígeno D en los eritrocitos de su feto Rh positivo en el momento de nacer. En esta situación, la base de la inmunosupresión es el hecho de que la respuesta primaria de anticuerpos a este antígeno heterólogo puede bloquearse si se administra en forma pasiva anticuerpos contra el antígeno D en el momento de exposición al antígeno. Este método terapéutico ha permitido evitar la enfermedad hemolítica del neonato en múltiples embarazos.

### **Tratamiento de trastornos autoinmunitarios:**

Surgen cuando el sistema inmunitario es sensibilizado por proteínas endógenas que son reconocidas como antígenos "heterólogos"; con ello se forman anticuerpos o células T inmunitarias que reaccionan con dichos antígenos, presentes en los tejidos para ocasionar cambios destructivos.

La eficacia de la terapia inmunosupresora en enfermedades inmunitarias ha sido variable, en términos generales no ha sido tan fructífera como en el caso del trasplante de órganos o el tratamiento de cuadros inmunitarios específicos.<sup>(19)</sup>

## **4.2 EFECTOS ADVERSOS DE LA INMUNOSUPRESIÓN:**

El mayor peligro son infecciones que abarcan no sólo los patógenos bacterianos, virales y micóticos usuales, sino también las causadas por oportunistas poco comunes. Las infecciones constituyen la principal causa de muerte en los pacientes con tratamientos prolongados con inmunosupresores, ya que pueden presentar alteraciones incluso por la propia flora bacteriana del paciente.



La segunda limitación es el mayor peligro de linfomas y el desarrollo de cáncer, tal vez por la alteración de los mecanismos de vigilancia inmunitaria, en la supresión de los linfocitos T los cuales sirven para detener las formaciones neoplásicas.

### **4.3 Inmunosupresores específicos:**

Ciclosporina y tacrolimus.

Corticosteroides suprarrenales.

Agentes citotóxicos.

Anticuerpos específicos.<sup>(20)</sup>

#### **4.3.1 Ciclosporina:**

*Mecanismo de acción:* la ciclosporina posee un efecto inhibitor altamente selectivo en los linfocitos T y suprime la respuesta celular temprana a estímulos antigénicos y reguladores.

*Aplicaciones terapéuticas:* Se emplea en los injertos de riñones, corazón, hígado y con frecuencia creciente en el trasplante de otros órganos, como médula ósea, pulmón, corazón- pulmón y páncreas. Se le ha considerado el motor de los principales adelantos en el trasplante renal, al grado de que se logra una supervivencia de dichos órganos, después de 36 meses, en casi el 80% de los pacientes.

La orientación respecto a la dosis se basa en su toxicidad renal juzgándola por la depuración de creatinina.<sup>(21)</sup>

#### **4.3.2 Tacrolimus:**

Es un inmunosupresor relativamente nuevo, es más potente que la ciclosporina y quizá adquiera mayor trascendencia en los próximos años.

Es un antibiótico extraído del caldo de fermentación del microorganismo de los suelos *Streptomyces tsukubaensis*.





*Mecanismo de acción:* inhibe la activación de las células T al ligarse a una proteína citosólica FKBP, esta se asocia de manera estable a la calcineurina e inhibe la actividad de fosfatasa de serina/treonina de esta enzima que depende de calcio y por consiguiente, inhibe la activación de la expresión de linfocinas que dependen de calcineurina y con ello la apoptosis y la desgranulación.

La dosis para adultos varía de 150 a 200  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  y para niños va de 200 a 300  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ .

Esté medicamento parece metabolizarse ampliamente en el hígado y se sabe que menos del 1% del fármaco se excreta sin modificaciones.<sup>(22)</sup>

#### **4.3.3 Esteroides corticosuprarrenales:**

*Mecanismo de acción:* producen una disminución rápida y transitoria de los leucocitos en sangre periférica, después de la administración de dosis grandes, después de 24 horas el número de estas células suele volver a la normalidad. Estudios recientes sugieren que pueden inhibir la proliferación de células T, la inmunidad que depende de dichas células y la expresión de genes que codifican las citocinas.

La unión del complejo al elemento de respuesta del glucocorticoide bloquea la transcripción del gen de IL-2. Los compuestos de este tipo producen efectos antiinflamatorios inespecíficos, así como otros contra la adherencia (evitan el desplazamiento de células de inflamación de la circulación hacia los tejidos). Lo cual puede contribuir todavía más a la inmunosupresión.

*Aplicaciones terapéuticas:* son utilizados para la reversión del rechazo agudo lo cual puede obligar a usar dosis extraordinariamente grandes de corticosteroides durante varios días. Se utilizan para llevar al mínimo las reacciones alérgicas que a veces surgen con el empleo de globulina antilinfocítica o anticuerpos monoclonales, también se utiliza para el tratamiento de algunas enfermedades autoinmunitarias.



*Toxicidad:* la administración prolongada puede producir peligro de infecciones, úlceras, hiperglucemia y osteoporosis.

#### **4.3.4 Azatioprina.**

Es un citotóxico el cual impide la expansión clonal de los linfocitos T y B.

*Mecanismo de acción:* Después de la exposición a varios nucleófilos la azatioprina se desdobra en la forma de 6-mercaptopurina y se transforma en nucleótido 6-mercaptopurina, culmina en la inhibición de la síntesis de purina de novo o anabolismo. Interfiere en la vía de recuperación de fragmentos en la síntesis de purina, todo lo cual culmina en daño de DNA. Por lo cual suprime la médula ósea.

*Biotransformación y farmacocinética:* La vía oral se absorbe adecuadamente y alcanza niveles máximos en plasma en una o dos horas y su excreción es por la orina.

*Interacciones farmacológicas:* con el alopurinol la azatioprina intensifica la toxicidad debido a que el alopurinol inhibe la xantina oxidasa una enzima de suma importancia en el catabolismo de varias purinas, por lo cual la dosis de azatioprina debe disminuirse en un 65 a 75%.

*Aplicaciones terapéuticas:* en combinación con ciclosporina y prednisona. La administración profiláctica de azatioprina suele iniciarse con dosis diarias de 3 a 10 mg/kg/día uno o dos días antes del trasplante, posteriormente la dosis de sostén es de 1 a 3 mg/kg/día.

Se ha utilizado también para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias como artritis reumatoide grave y refractaria.

*Toxicidad:* afecta rápidamente células en proliferación que incluyen médula ósea y de vías gastrointestinales, lo que da lugar a leucopenia, trombocitopenia, anemia, efectos tóxicos gastrointestinales y efectos hepatotóxicos (colestasis), además se han reportados datos de mutagenicidad y posible carcinogenicidad.



#### **4.3.5 Mofetil micofenolato:**

*Propiedades químicas:* es un inhibidor potente de la deshidrogenasa de monofosfato de inosina, enzima de importancia decisiva para la síntesis de novo de purina. Suprime la proliferación de linfocitos y la formación de anticuerpos por las células B; también puede inhibir el reclutamiento de linfocitos en sitios de inflamación. Es eficaz para inhibir el rechazo del trasplante, prolongar la aceptación del órgano trasplantado y disminuir el rechazo agudo y el crónico.

*Biotransformación y farmacocinética:* se absorbe rápidamente por la vía oral y se une a albúmina plasmática.

*Interacciones con medicamentos:* Al unirse con el aciclovir y ganciclovir se elevan las concentraciones de ácido glucurónico, con el hidróxido de magnesio y aluminio se disminuye la absorción del fármaco, por lo cual se debe modificar la dosis.

*Aplicaciones terapéuticas:* se debe de administrar después de 72 horas de colocado el trasplante se recomienda dar una dosis de 1g dos veces al día en combinación con ciclosporina y corticosteroides.

#### **4.3.6 Ciclofosfamida:**

*Mecanismo de acción:* es un agente alquilante del DNA particularmente en células en proliferación con lo cual interfiere en la síntesis y en la función de DNA y los linfocitos B y T son afectados, por lo tanto suprime la inmunidad humoral.

*Aplicaciones terapéuticas:* Se utiliza en pacientes que van a ser intervenidos para trasplante de médula ósea en dosis menores. La ciclofosfamida es útil para tratar diversos cuadros autoinmunitarios.

*Toxicidad:* ocasiona cistitis hemorrágica, cardiotoxicidad y pancitopenia intensa.



#### **4.3.7 Anticuerpos específicos:**

Muchos de los anticuerpos que se preparaban en épocas pasadas se obtenían en la forma de antisueros contra un estímulo antigénico, la globulina antilinfocítica se preparaba como un antisuero contra linfocitos o por timocitos por inyección. Surge el riesgo notable de que ocurra una respuesta de anticuerpos y reacciones alérgicas a estas proteínas heterólogas, incluso en personas con inmunodeficiencia.

#### **Globulina antitimocítica:**

*Mecanismo de acción:* La globulina antitimocítica se liga a la superficie de los linfocitos T que están en la circulación y como consecuencia surge linfopenia y disminución de las respuestas inmunitarias de células T.

*Aplicaciones terapéuticas:* se utiliza en el rechazo agudo en trasplante de riñón, corazón y en otros tipos de injertos de órganos sólidos.

*Toxicidad:* la toxicidad principal es la consecuencia de la globulina antitimocítica sea reconocida como una proteína heteróloga o extraña, con lo cual surge la enfermedad del suero y nefritis, escalofríos y fiebre, leucopenia, trombocitopenia, erupciones cutáneas y en raras ocasiones aparece anafilaxia.

#### **Anticuerpo monoclonal muromonab-CD3.**

*Mecanismo de acción:* genera una respuesta supresora de la inmunidad más conciente y preside por ejemplo en anticuerpos policlonales como la globulina antitimocítica. La glucoproteína CD3 en los linfocitos T esta muy cerca del complejo de reconocimiento de antígeno. Cuando muromonab-CD3 se liga a la glucoproteína mencionada se bloquea el antígeno y no puede ligarse al complejo de reconocimiento antigénico muromonab-CD3, también se liga a linfocitos T lo cual hace que se libere citocina, por la activación de dichas células como consecuencia de esas acciones, se inhibe la



participación de los linfocitos T en la respuesta inmunitaria y este efecto es rápido, hay depresión total de los linfocitos T circulantes de la sangre en términos de minutos después de la aplicación de muromonab-CD3. Al reaparecer las células mencionadas faltan CD3 y el complejo de reconocimiento antigénico. Los efectos anteriores impiden el rechazo de un de órgano.

*Aplicaciones terapéuticas.* Es utilizado para evitar el rechazo agudo de riñones, hígado y corazón trasplantados. Elimina células T de la médula ósea de donantes antes de trasplantarla.

*Toxicidad:* se puede presentar el síndrome de liberación de citocinas, reacciones anafilácticas y efectos adversos en el sistema nervioso central por supresión del sistema inmunitario. El síndrome de liberación de citocina guarda relación cronológica y temporal con la administración de la dosis inicial de muromonab-CD3, estas guardan un cuadro similar al resfriado hasta una reacción similar al choque que puede ser mortal. Estas reacciones adversas se llevan al mínimo con tratamiento previo que incluya grandes dosis de esteroides, las reacciones anafilácticas reflejan un síndrome de liberación que ocurre de una a cuatro horas después de administrarse. Los efectos en el sistema nervioso central incluyen convulsiones, encefalopatía, edema cerebral, meningitis aséptica y cefalalgia.

### **Inmunoglobulina anti-Rh:**

Es una solución de IgG humana que contiene un alto título de anticuerpos contra el antígeno Rh de los eritrocitos. Dicho anticuerpo se prepara por fraccionamiento alcohólico del plasma de donadores, en quienes se ha identificado la ausencia de virus de hepatitis B.

### **4.3.8 Metoxaleno:**

Se ha utilizado para tratar la fase eritrodérmica del linfoma cutáneo de células T. Los efectos fotoquímicos del metoxaleno pueden contribuir a la



inhibición de la función de células T. Se piensa que la fotosensibilización de los linfocitos T cancerosos producida por el metoxaleno facilita todavía más una reacción inmunitaria contra células T malignas en el cuerpo.

#### **4.3.9 Talidomida**

Se obtuvo inicialmente como sedante y posteriormente se detuvo su uso por los efectos teratogénicos conocidos. Pero en fecha reciente se ha revalorado por sus efectos inmunosupresores en pacientes de trasplante de médula ósea (1993).

#### **4.3.10 Rayos X**

la aplicación de rayos X impide la síntesis de DNA en los linfocitos y en sus precursores lo que impide que estas se repliquen. Esto se realiza a nivel hospitalario y con cálculos de dosis terapéuticas.<sup>(23)</sup>



## CAPITULO 5 CICLOSPORINA

La ciclosporina (también conocida como ciclosporina A), es el fármaco más utilizado para inducir inmunosupresión, aparece por primera vez en la década de los 80's. Es un inmunosupresor potente y específico eficaz que prolonga la supervivencia de transplantes alogénicos.

Se obtiene del hongo *Tolupocladium inflatum*; es un polipéptido cíclico que contiene 11 aminoácidos, soluble sólo en grasas y solventes orgánicos.

Deprime tanto la inmunidad humoral como la mediada por células mediante la inhibición de la interleucina 2.<sup>(24)</sup>

### **5.1 Propiedades:**

Diversos estudios sugieren que la ciclosporina inhibe el desarrollo de las reacciones mediadas por células, incluyendo la inmunidad a aloinjertos, la hipersensibilidad cutánea tardía, encefalomiелitis alérgica experimental, artritis por adyuvante de Freund, la reacción injerto versus huésped (GVHD) y también la producción de anticuerpos timodependientes. A nivel celular inhibe la producción y la liberación de linfocinas incluyendo la interleucina 2 (factor de crecimiento de células T, TCGF).

A lo que parece, la ciclosporina bloquea los linfocitos durante la fase G0 o la fase G1 del ciclo celular e inhibe la liberación de linfoquinas desencadenadas por antígenos y por las células T activadas. Todas las evidencias muestran que la ciclosporina actúa específicamente y de manera reversible en los linfocitos. Al contrario de los agentes citostáticos, la ciclosporina no deprime la hematopoyesis y no tiene ningún efecto sobre las células fagocitarias.

Los pacientes tratados con ciclosporina son menos propensos a infecciones que aquellos tratados con otro tipo de terapia inmunosupresora. Se ha



utilizado en trasplantes para prevenir y tratar el rechazo. Efectos benéficos también se han observado de la terapia con ciclosporina en diversas afecciones de origen autoinmune.

### ***5.2 Farmacocinética***

La ciclosporina, reduce la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos y proporciona linealidad entre la dosis y la exposición a la ciclosporina, aunque su biodisponibilidad es baja y variable, se retrasa con alimentos grasos, o en la presencia de agua, tanto en la forma de bebida como en el fluido gástrico. Se absorbe rápidamente y mantiene un pico de concentración plasmática entre 1 a 6 horas. Su distribución es amplia en el organismo fuera del volumen sanguíneo; en la sangre, de un 33% a 47% está presente en el plasma, del 4% a 9% en los linfocitos, del 5% a 12% en los granulocitos y del 41% a 58% en los eritrocitos. En el plasma, aproximadamente un 90% se encuentra unido a proteínas, principalmente lipoproteínas. La ciclosporina es extensivamente biotransformada en aproximadamente 15 metabolitos, no existiendo una vía metabólica principal única. La eliminación es principalmente biliar y solamente un 6% de la dosis oral es excretada en la orina; solamente un 0,1% es excretado en la orina en la forma original. Existe alta variabilidad de datos registrados sobre la vida media terminal de la ciclosporina que oscila entre 6.3 y 20.4 horas.

### ***5.3 Mecanismo de acción:***

La ciclosporina posee un efecto inhibitor altamente selectivo en los linfocitos T y suprime la respuesta celular temprana a estímulos antigénicos y reguladores. Su efecto inmunosupresor aparece después de que se forma un complejo heterodimérico que consiste en ciclosporina ligada a una proteína receptora citoplasmática, la ciclofilina. El compuesto se liga a calcineurina e inhibe la actividad de fosfatasa de serina/treonina para la desfosforilación de proteínas reguladoras citosólicas, después de eliminar el fosfato son





translocadas al núcleo para servir como subunidades del complejo de factor de transcripción.

La activación de células T intensifica la transcripción de diversos genes de dichas células, que codifican citocinas específicas, en particular interleucina 2 (IL-2) y algunos protooncogenes en receptores de citocina escogidos. La unión de ciclosporina con su receptor ciclofilina es la inhibición de la actividad de la calcineurina y la supresión de los fenómenos estimulados por esta última atenúa la producción de IL-2, por una mayor expresión del factor transformante de crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), que es un inhibidor potente de la proliferación de células T estimuladas por IL-2 y la generación de linfocitos T citotóxicos con especificidad de antígenos. TGF- $\beta$  puede contribuir al efecto inmunosupresor global producido por la ciclosporina (Fig. 1).<sup>(25)</sup>

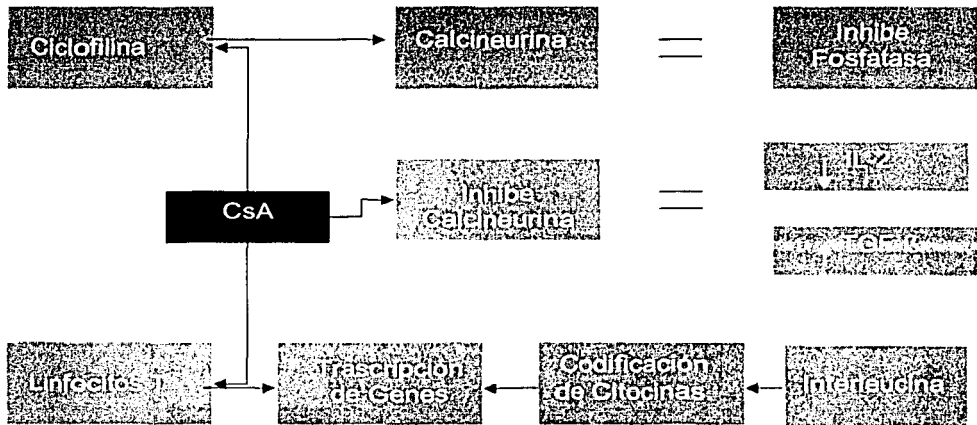


Fig. 1 Mecanismo de acción de la ciclosporina.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



#### **5.4 Embriogenicidad/teratogenicidad**

La ciclosporina no presenta evidencias mutagénicas y teratogénicas. Sólo dosis acumuladas presentan efectos adversos en los estudios de reproducción de ratas como: la incidencia de adenomas de islotes pancreáticos, aberraciones de cromosomas en la médula ósea, un aumento en la incidencia de neoplasias, la cual es una de las complicaciones de la inmunosupresión en receptores de órganos transplantados. La forma más común de las neoplasias son los linfomas no-Hodgkinianos y el carcinoma de piel. El riesgo de la neoplasia durante el tratamiento con la ciclosporina es muy alto. También se mostró que la reducción o interrupción de la terapia inmunosupresora puede ocasionar la regresión de las lesiones. Solamente debe ser utilizada en el embarazo si el beneficio esperado justificara el riesgo potencial para el feto.

*Uso en lactantes:* la ciclosporina pasa a la leche materna, por lo cual las mujeres que están en tratamiento no deben amamantar.

#### **5.5 INDICACIONES**

##### **5.5.1 Trasplantes**

- Profilaxis del rechazo de órganos, en trasplantes alogénicos de riñón, hígado, corazón, corazón-pulmón combinadamente, pulmón o páncreas.
- Tratamiento del rechazo de trasplantes en pacientes que recibieron anteriormente otros agentes inmunosupresores.

##### **5.5.2 Trasplantes de médula ósea**

- Prevención del rechazo del injerto después del transplante de la médula ósea.
- Prevención o tratamiento de la reacción injerto versus huésped (GVHD).

##### **5.5.3 Enfermedades autoinmunes**

- Uveítis intermedia o posterior activa que amenace la visión, de



etiología no infecciosa, cuando la terapia convencional no diera resultado o causara efectos colaterales inaceptables.

- Uveitis de Behcet con crisis inflamatorias repetidas involucrando a la retina.
- Síndrome nefrótico esteroide dependiente y esteroide resistente, en adultos y niños, puede ser causada por enfermedades glomerulares, como nefropatía de lesiones mínimas, glomeruloesclerosis segmentaria y focal o glomerulonefritis membranosa.

Artritis reumatoide.

Soriasis.

Dermatitis atópica.

## **5.6 CONTRAINDICACIONES**

Se encuentra contraindicado en casos de hipersensibilidad conocida a la ciclosporina y a los demás componentes de la fórmula.

## **5.7 PRECAUCIONES**

Sólo debe ser recetado por el médico con experiencia en la terapia inmunosupresora, se necesita de un seguimiento adecuado y es necesario, inclusive el examen físico completo regular, medición de la presión arterial y control de los parámetros de seguridad de laboratorio. Cuando la ciclosporina sea utilizada con otros agentes inmunosupresores hay riesgo de inmunosupresión excesiva, que puede llevar al aumento de la susceptibilidad a infecciones y a un posible desarrollo de linfomas.

Como complicación frecuente y potencialmente seria, puede ocurrir un aumento de creatinina y urea séricas durante las primeras semanas de tratamiento. Esas alteraciones funcionales son dosis-dependientes y reversibles, respondiendo en general a la reducción de la dosis.

Dentro de los efectos locales encontramos: el desarrollo de algunas alteraciones estructurales en los riñones (por ejemplo, fibrosis intersticial)



que en pacientes de trasplante renal, deben ser diferenciadas de las alteraciones causadas por el rechazo crónico, puede también causar aumentos dosis-dependientes, reversibles, de la bilirrubina sérica y ocasionalmente, de las enzimas hepáticas. El monitoreo cuidadoso de los parámetros adecuados para evaluar las funciones hepáticas y renal es necesario.

Por otro lado induce un leve aumento reversible de los lípidos sanguíneos, se aconseja que se lleven a cabo determinaciones de lípidos antes del tratamiento y después del primer mes de terapia. Se debe evitar la ingestión de dietas con alto contenido de potasio ya que en los primeros días tienden a elevarse los niveles y no deben ser tratados con medicamentos que contengan potasio o diuréticos ahorradores de potasio. Durante el tratamiento la vacunación puede ser menos eficaz; por eso se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas.

La administración oral de ciclosporina debe iniciarse de 4 a 24 horas antes del trasplante con una dosis de 15 mg/kg; por una o dos semanas después del trasplante y se disminuye hasta llegar a una dosis de sostén de 3 a 10 mg/kg/día. La orientación respecto a la dosis se basa en su toxicidad renal juzgándola por la depuración de creatinina.

### ***5.8 Interacciones medicamentosas***

Se debe tener cuidado al usarse junto con compuestos reconocidamente nefrotóxicos, tales como aminoglucósidos, la anfotericina B disminuye la depuración de la ciclosporina, la ciprofloxacina, el melfalano. Al igual que los AINE's pueden por si solos tener efecto adverso sobre la función renal, el agregado de estas drogas a la terapia con ciclosporina o el aumento de su posología debe ser inicialmente acompañado por controles rigurosos de la función renal. Si durante la terapia se iniciara el uso de diclofenaco, este debe usarse inicialmente con una dosis próxima a la dosis inferior de los



límites terapéuticos. La ciclosporina puede acentuar el potencial de la lovastatina y de la colchicina de inducir toxicidad muscular, inclusive dolor muscular y debilidad. El uso simultáneo de esas drogas debe ser cuidadosamente considerado. Se sabe que varios agentes aumentan o disminuyen las concentraciones plasmáticas o sanguíneas de la ciclosporina por inhibición competitiva o inducción de enzimas hepáticas involucradas en el metabolismo y en la excreción de la ciclosporina particularmente el citocromo P450.

Los agentes que aumentan las concentraciones plasmáticas o sanguíneas de la ciclosporina comprenden el Ketoconazol, algunos antibióticos macrólidos, como la eritromicina y la josamicina, la doxicilina, los anticonceptivos orales, la propafenona y algunos bloqueadores de los canales de calcio, como el diltiazem, la nicardipina y el verapamil. Como la nifedipina puede causar hiperplasia gingival, se recomienda evitar esta última en los pacientes que desarrollaron hiperplasia gingival bajo el tratamiento con ciclosporina.

Las sustancias que disminuyen la concentración sérica o sanguínea de la ciclosporina son los barbitúricos, la carbamazepina, la fenitoína, el metamizol, la rifampicina, la nafcilina y la sulfadimidina y el trimetoprim por vía intravenosa (no por vía oral).

La ciclosporina reduce la depuración de la prednisolona y las dosis altas de metilprednisolona aumentan las concentraciones sanguíneas de la ciclosporina.

### ***5.9 Efectos colaterales***

Los efectos secundarios que aparecen se pueden clasificar como generales y localizados, dentro de las generales la más frecuente y precoz es la sensación de quemazón en los dedos de manos y pies, temblor de manos y alteraciones gastrointestinales tales como pérdida de apetito, náuseas y vómito, la ciclosporina se acumula en piel y mucosas por lo cual aparece



hipertricosis e hiperplasia gingival, la primera se presenta en el 60% de los pacientes especialmente en los primeros 6 meses y posteriormente disminuye considerablemente. Es más notoria en personas morenas con cierta predisposición a formar vello y se localiza principalmente en cara, espalda y miembros superiores.

La hiperplasia gingival aparece en el 30% de los casos y suele comenzar precozmente aunque es a partir de los 3 a los 6 meses cuando es más visible, va precedida de una sensación de hinchazón en las encías, inicialmente se localiza en las papilas interdentes anteriores; posteriormente se puede extender al resto de la encía. La mala higiene dental favorece su desarrollo. Su tratamiento consiste en un procedimiento quirúrgico con gingivectomía que da magníficos resultados.

Dentro de los efectos locales encontramos: trastornos de la función renal hipertensión (particularmente en pacientes con trasplante cardíaco), disfunción hepática. Ocasionalmente pueden ocurrir cefaleas, erupciones cutáneas de origen posiblemente alérgico, anemia leve, hipercalemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, aumento de peso, edema, pancreatitis, parestesia, convulsiones, dismenorrea o amenorrea reversibles. Hay relatos de calambres musculares, debilidad muscular o miopatía. Especialmente en pacientes con trasplantes de hígado, se describen señales de encefalopatía, perturbaciones de la visión, del movimiento y deterioro de la conciencia.

Queda por establecer si esas alteraciones son causadas por la ciclosporina, por la enfermedad subyacente o por otras afecciones. En casos raros trombocitopenia, asociada en algunos pacientes a anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal (síndrome hemolítica urémica). Se han desarrollado malignidad y disturbios linfoproliferativos, pero su incidencia y distribución son las parecidas a las que ocurren en pacientes en terapia inmunosupresora convencional.<sup>(26)</sup>



## CAPITULO 6 PERIODONTO INFANTIL

El periodonto es la unidad anatómica y funcional que protege y da soporte a los dientes.

### **6.1 Características normales del periodonto infantil:**

Se encuentra constituido por: encía, la cual forma el llamado periodonto de protección; el ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar, estas estructuras forman el periodonto de inserción. Estas estructuras se encuentran con cambios muy marcados dependiendo la edad del paciente y las distintas etapas de dentición.

#### **Encía:**

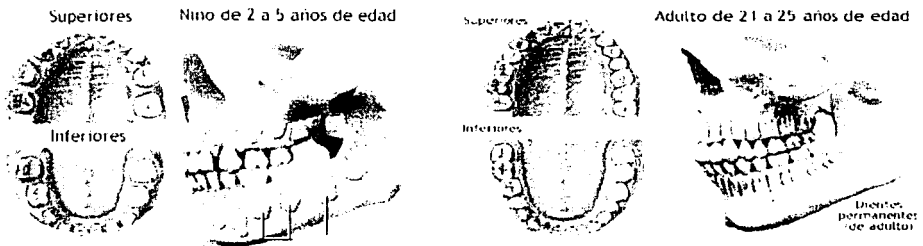
Es la porción de la mucosa bucal que recubre y protege los procesos alveolares tanto de la mandíbula como la maxila y cuello de los dientes, en ella se distinguen dos porciones: la encía libre o marginal y la encía insertada o adherida; ambas se encuentran diferenciadas por características especiales.





- **Encía libre o marginal:** es la parte de la mucosa bucal que recubre el cuello de los dientes sin adherirse a ellos. Forma la parte blanda del surco gingival. El surco gingival presenta una profundidad variada en las diferentes etapas de desarrollo del niño. En la dentición primaria la profundidad del surco es mayor que en la dentición permanente. La encía marginal en los niños tiene una forma abultada y redondeada lo cual permite llenar la constricción cervical de la corona del diente temporal, permitiendo la continuidad entre la superficie bucal, lingual e interproximal.
- **Encía adherida o insertada:** presenta mayor grosor y es de color más pálido que la encía libre, es firme, se encuentra unida estrechamente al cemento y al hueso alveolar subyacente. Su función es de amortiguación. Su espesor es variable, siendo más ancho en la parte anterior y más reducida en la zona de los molares. En la etapa de erupción temprana hay una reducción significativa de la encía adherida. Esta disminución de altura se ha relacionado con un aumento de la profundidad del surco del diente permanente recién erupcionado.

**Cambios fisiológicos con la edad:**



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN





**Color:**

La coloración de la encía sufre cambios de acuerdo con el tipo de dentición. En la *dentición temporal* la encía presenta una coloración más rojiza, por que es más delgado el epitelio, menos queratinizada y más vascularizada que en el adulto. Sin embargo esto depende del espesor del tejido y del grado de vascularización, en la *dentición mixta* la encía presenta un color más rojizo por que posee un epitelio de revestimiento delgado y poco queratinizado, aunado a ello los cambios producidos por la erupción dental, donde hay aumento de la vascularización. En la *dentición permanente* el color de la encía varía según el grado de irrigación, pigmentación y espesor del epitelio; por lo general, la encía es más pálida en los *adultos jóvenes* porque hay un aumento en la producción de queratina en el del tejido conectivo. Las pigmentaciones de melanina son comunes en los niños de piel oscura.

**Contorno:**

En la *dentición temporal* el contorno de la encía es voluminoso y llena completamente el espacio interproximal. En la *dentición mixta* los bordes de la encía son redondeados y gruesos debido al edema que se produce durante el proceso de erupción dentaria. En la *dentición permanente* el contorno de la encía presenta bordes delgados y las papilas terminan en forma puntiaguda.

**Textura:**

En la *dentición temporal* la encía presenta una textura lisa y aterciopelada y hasta los 2 ó 3 años, existe una ausencia de puntilleo, debido a que las prolongaciones del tejido conjuntivo son aplanadas y cortas. Después de esta edad comienza a aparecer el puntilleo, pero menos marcado que en la dentición permanente. En la *dentición mixta* el puntilleo presenta un espesor variado y puede extenderse hacia la mucosa adherida. En la *dentición permanente* se observa una amplia zona de puntilleo.



**Consistencia:**

En la *dentición temporal* la consistencia de la encía es blanda, por la mayor cantidad de sustancia fundamental con respecto a las fibras colágenas del tejido conjuntivo subyacente. En las *denticiones mixtas* y *permanentes* esta consistencia se va haciendo más firme.

• **Encía interdientaria:**

La encía interdientaria es la que ocupa el nicho que se encuentra entre un diente y otro. En el niño esta zona presenta una apariencia variada. En la *dentición temporal* la forma de la papila está determinada por la presencia o ausencia de espacios entre los dientes primarios. Cuando los diastemas están presentes en la zona anterior, la encía toma la forma de silla de montar. Si están presentes en la zona posterior y debido a la forma alargada de la zona de contacto, la encía interdientaria tiene la forma de una depresión central e irregular limitada por las papilas vestibular y lingual, que se conoce con el nombre de col dentario.

Si los diastemas están ausentes, la papila conforma la anatomía del espacio interproximal y aparece en forma puntiaguda, como se ve en la *dentición permanente*.

**Papilas retrocaninas:**

Las papilas retrocaninas son estructuras anatómicas bilaterales, que se presentan como prominencias circunscritas entre la encía marginal y la unión mucogingival, sobre la zona lingual de los caninos inferiores. Son comunes en los niños mayores de 4 años y en los adolescentes. No deben de confundirse con abscesos.



### **6.1.1 LIGAMENTO PERIODONTAL:**

El ligamento periodontal es un tejido conjuntivo denso y fibroso que rodea la raíz del diente. El ligamento se inserta, por un lado al cemento radicular y por el otro al hueso alveolar, manteniendo al diente suspendido en el alvéolo. Contiene terminaciones nerviosas propioceptivas que son sensibles a la presión, lo que permite a la persona adaptar las fuerzas de la masticación de tal forma que no rebase el límite de tolerancia de las estructuras de soporte. La anchura del ligamento periodontal varía según la edad, *en la dentición temporal*, el ligamento periodontal es más ancho pues los haces de fibras son más densos y con una mayor irrigación sanguínea y linfática. En la *dentición permanente*, este espacio es menor.

**6.1.2 CEMENTO RADICULAR:** El cemento radicular es un tejido conjuntivo mineralizado, que recubre la porción anatómica de las raíces de los dientes. Se inicia en la unión cemento-esmalte y aumenta su espesor a medida que avanza hacia apical. El cemento presenta un parte celular que se encuentra localizada hacia apical y en la zona de la furcación y una parte acelular, que se localiza en cervical. En los *niños* el cemento es más delgado y menos denso que en el *adulto*.

**6.1.3 HUESO ALVEOLAR:** El hueso alveolar es una porción de la apófisis alveolar que forma los alvéolos dentarios. Esta estructura alveolar se forma con el proceso de erupción dentaria. Radiogáficamente y comparándolo con el adulto, el hueso alveolar del *niño* presenta una cortical alveolar o lámina dura más delgada, con menos trabeculado óseo y espacios medulares más amplios, por que posee un mayor aporte linfático y sanguíneo. En la *dentición mixta*, en la región posterior, las crestas dan la impresión de que se presenta un defecto óseo angular; esto es normal y se debe a la discrepancia entre el tamaño de las coronas de los dientes temporales y la de los permanentes.



## **6.2 Cambios periodontales fisiológicos asociados a la erupción dentaria:**

Durante el periodo de transición dentaria, el proceso de erupción se acompaña a menudo de ciertos cambios característicos del periodonto, que son fisiológicos. Ellos son:

1. **Abultamiento pre-eruptivo:** es un aumento localizado, firme blanquecino de la encía, el cual toma la forma de la corona del diente próximo a erupcionar.
2. **Formación del margen gingival:** durante el proceso de erupción del diente, la encía presenta un margen redondeado, edematoso y ligeramente rojizo; esto se debe al proceso de erupción en sí y a medida que ésta ocurre, se van formando el margen y el surco gingival.
3. **Agrandamiento marginal fisiológico:** una característica notable durante el proceso de erupción dentaria, es el agrandamiento marginal de la encía vestibular de los dientes anteriores, pues como el tercio medio de las coronas es más prominente que la raíz, la superposición de la encía en esta zona le da un aspecto abultado al margen gingival.

El tamaño, la forma y el espaciamiento que los tejidos presentan pueden favorecer la salud periodontal en los niños ya que estos pequeños diastemas permiten zonas más accesibles para la limpieza.<sup>(27) (28)</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## **CAPITULO 7**

### **GINGIVITIS**

La gingivitis es una reacción inflamatoria e inmunitaria de los tejidos de la encía ocasionada por placa y sus productos que ocasiona una alteración del tejido periodontal. Se encuentra con una amplia distribución en la población.<sup>(37) (38)</sup>

En la mayoría de las personas los signos se establecen en 10 o 20 días de acumulación de placa aunque esto varía en individuos intrínsecamente resistentes y otros más propensos a la gingivitis. En el paciente se presenta como un enrojecimiento de las encías, tumefacción que incrementa la profundidad del surco y tendencia del tejido blando a sangrar ante un leve estímulo.



Factor irritativo local aunado a gingivitis

#### **7.1 Etiología**

La causa más frecuente es la higiene deficiente, caracterizada por la presencia de placa bacteriana, aunado a ello los factores locales como las malposiciones dentales, cálculo, impactación de alimentos, restauraciones defectuosas y respiración bucal, factores que desempeñan papeles

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



importantes. También puede presentarse asociada a diversos factores como:

- Alteraciones endocrinas, las cuales se presentan en los cambios hormonales (en la pubertad y embarazo) o durante el periodo premenstrual. En estos casos la severidad de la inflamación tiene una relación directa con el incremento de hormonas sexuales circulantes.
- Los trastornos sistémicos como en la diabetes mellitus en la cual los pacientes presentan una respuesta exagerada a los irritantes. En la leucemia, la reducción de la resistencia tisular a la presencia de infiltrados en los tejidos periodontales es debido a los trastornos de la coagulación característicos, aunado a ello el incremento de microorganismos ocasiona lesiones severas a nivel de encía.
- Ciertos fármacos pueden producir hiperplasia gingival fibrótica, el proceso puede evolucionar hasta que la totalidad de las encías se encuentren afectadas. El tejido hiperplásico es firme y presenta menos propensión a sangrar que en otras formas de gingivitis.
- La hipoavitaminosis, principalmente por la deficiencia de vitamina C, niacina, tiamina y riboflavina ocasiona una propensión a infecciones secundarias.
- Procesos infecciosos.

Los tejidos gingivales clínicamente sanos, siempre presentan un número reducido de células inflamatorias, como resultado de la exposición continua a la flora bacteriana comensal bucal. También están presentes neutrófilos, macrófagos, linfocitos y células plasmáticas, así como productos bacterianos, varios antígenos originados en cavidad bucal, son capaces de penetrar la barrera epitelial y crear una reacción compleja en el tejido conectivo adyacente.



## **7.2 ETAPAS**

### **7.2.1 Lesión inicial:**

La respuesta inflamatoria aguda en el tejido conectivo de la base del surco gingival ocurre en 2 a 4 días si la placa bacteriana se sigue acumulando en contacto con el epitelio gingival, esta respuesta se detecta histológicamente antes que cualquier signo clínico de la gingivitis sea evidente. Aparece un gran número de neutrófilos extravasculares como respuesta a la generación de sustancias quimiotácticas por la placa bacteriana; el exudado seroso y de proteínas séricas conducen a la formación de espacios edematosos y deposición de fibrina en el tejido conectivo.

En esta etapa, en el epitelio de unión la fracción de volumen de leucocitos se incrementa de 2 a 3% a 6 a 7% en una encía sana. Al principio la mayor parte de estas células son neutrófilos, linfocitos y otras células mononucleares. Los espacios intercelulares se dilatan mientras las células epiteliales se mantienen en contacto con sus uniones desmosómicas; los leucocitos en el epitelio carecen de estas para rodear las células epiteliales.

### **7.2.2 Lesión temprana:**

Con la continua acumulación de placa las alteraciones son más extensas, se desarrolla de 4 a 7 días. Se forma un infiltrado celular denso en el epitelio del surco, en el que predominan linfocitos, algunas células plasmáticas y macrófagos. Su carácter linfoide es producto de la reacción inmunológica mediada por células que se inicia en este estadio, además persisten los signos de inflamación aguda.

La densidad de células se incrementa, la cantidad de colágeno se disminuye, los fibroblastos muestran alteraciones citotóxicas característicos como son, alargamiento y dilatación de mitocondrias, tumefacción y vacuolización del retículoendoplásmico rugoso, disminuye la densidad de la cromatina nuclear e incrementa 3 veces el tamaño celular.



En el epitelio de unión y del surco, se incrementan los neutrófilos y varios leucocitos mononucleares, la continuidad de las células epiteliales se pierde y la integridad de la barrera se altera, los neutrófilos migran a través del epitelio hacia el surco gingival donde llevan a cabo su función de fagocitar bacterias.

Ante la presencia de factores irritativos, persiste la acumulación de células inflamatorias, lo que ocasiona un infiltrado celular, en forma lateral y apical, hasta el establecimiento de un equilibrio entre la intensidad quimiotáctica y el estímulo antigénico.

### **7.2.3 Lesión establecida:**

Aunque la gingivitis crónica muestra rasgos característicos de inflamación crónica, la presencia continua del agente infeccioso trae como consecuencia la persistencia de los signos de inflamación aguda superpuestos con la reacción crónica.

Se demuestra la naturaleza crónica de la lesión, por el gran número de células plasmáticas que predominan y que constituyen más del 90% del total del infiltrado celular; muestran un aparato de Golgi distinto y un orden regular de las laminillas del retículo endoplásmico rugoso. Existe una migración de leucocitos hacia los tejidos. Clínicamente existe tumefacción edematosa.

Continúan presentes un pequeño número de macrófagos y mastocitos, la degranulación de estos últimos da por resultado liberación de histamina, proteasas y otras sustancias que aumentan la reacción inflamatoria.

La colágena se encuentra ausente en el espesor del infiltrado de la lesión. Otras partes del tejido conectivo infiltrado muestran espacios intercelulares, amplios, que contienen grandes cantidades de cuerpos lisosomales libres y otras partículas granulares y membranosos como evidencia de la degradación y muerte celular.





En particular los neutrófilos tienen un periodo de vida muy corto después de la desgranulación y las células terminales, contribuyen a la acumulación de grandes cantidades de residuos celulares.

#### **7.2.4 Lesión avanzada:**

Las alteraciones epiteliales vinculadas con la lesión inflamatoria de la gingivitis crónica producen un incremento de la cantidad total del epitelio presente. Las áreas de proliferación epitelial alternan con aquellas donde el revestimiento es más delgado o incluso discontinuo.

En áreas localizadas, se presenta agregación bacteriana en contacto directo con la superficie epitelial, las bacterias junto con células epiteliales en degeneración invaden el espacio intercelular.

La membrana basal del epitelio de unión y del surco, por lo general muestran alteraciones localizadas que abarcan interrupciones, adelgazamiento, o bien engrosamiento, duplicación y la presencia de materia de lámina basal detectable en el tejido conectivo subyacente. Existe ya pérdida de hueso alveolar.

### **7.3 REACCIONES INMUNITARIAS EN LA INFLAMACIÓN GINGIVAL:**

La mayor parte de las sustancias producidas y liberadas por los microorganismos de la placa son antigénicas y generan reacciones inmunitarias medidas por células y anticuerpos.

Muchos pacientes tienen presentes linfocitos sensibilizados contra distintas bacterias de la placa (respuesta inmunitaria sistémica) y dentro de las lesiones gingivales (respuesta inmunitaria local). En la respuesta inmunitaria muchos de estos microorganismos contribuyen a la defensa del huésped contra la flora microbiana de la placa.



La síntesis de anticuerpos es activada en respuesta a los antígenos de la placa; la síntesis de anticuerpos locales por las células linfoides es más importante en la respuesta gingival que la respuesta inmunitaria sistémica dado que el exudado gingival suele contener altas concentraciones de anticuerpos contra microorganismos específicos de la placa que el suero.

- ❖ El huésped debe reconocer al microorganismo como ajeno para crear una respuesta inmunitaria contra el invasor, algunos microorganismos no son identificados por el sistema inmune ya que su estructura antigénica es similar o muy parecida a la del huésped, por eso, ciertos microorganismos de la placa suelen escapar a su detección.

- ❖ Algunos microorganismos pueden suprimir la respuesta inmunitaria, esta puede ser modulada por factores inmunosupresores elaborados por bacterias de la placa. Algunos destruyen monocitos, linfocitos T y activan los factores no citotóxicos.

- ❖ Algunas bacterias pueden neutralizar o degradar anticuerpos por una producción de enzimas proteolíticas que inactivan a los anticuerpos.

- ❖ Algunas bacterias de la placa pueden presentar variación antigénica (sufren mutación).

- ❖ El huésped es infectado continuamente por bacterias periodontopáticas. Reflejan sucesivas contribuciones de diversos vectores etiológicos.

La lesión tisular por la respuesta inmunitaria a los microorganismos de la placa puede provocar lesiones en la encía y al periodonto. En realidad una respuesta inmunitaria especialmente vigorosa o exagerada puede causar más daño que beneficio.



En este contexto las respuestas inmunitarias lesionan al huésped por uno o más de los siguientes mecanismos:

- 1.- Complejo inmune.
- 2.- Citotóxico inmune.
- 3.- Citotóxicidad celular dependiente de anticuerpos.
- 4.- Anafiláctico.
- 5.- Hipersensibilidad mediada por células.

**Lesiones inflamatorias mediadas por complejos inmunes:**

Los complejos inmunitarios compuestos por anticuerpos IgG o IgM activan el sistema de permeabilidad vascular y atraen polimorfonucleares. A medida que se acumulan los polimorfonucleares en esas áreas, fagocitan complejos antígeno-anticuerpos y en este proceso liberan radicales oxígeno, prostaglandinas y productos lisosómicos, con lo cual provocan daño a las células y estructuras circundantes.

**Lesión inflamatoria citotóxica inmunitaria:**

Las reacciones citotóxicas inmunitarias dan por resultado la destrucción de las células blanco del huésped como consecuencia de la activación del complemento, en este caso se producen los anticuerpos IgG o IgM, desencadenando la cascada del complemento.

Numerosos trastornos sistémicos influyen de manera notable en las alteraciones gingivales. La gingivitis que se relaciona con otras alteraciones sistémicas, es relativamente rara en comparación con la gingivitis común que se puede presentar en individuos sanos. Existen anomalías sanguíneas que a menudo representan el primer indicio de enfermedades sistémicas.<sup>(29)</sup>



## 7.4 ACCIÓN LOCAL Y SISTÉMICA DE FÁRMACOS

La encía es muy sensible a ciertos fármacos, en ocasiones reacciona con agrandamientos y sobrecrecimiento; a veces tan excesivos que alcanzan a cubrir coronas dentales, entorpece la masticación o causan desplazamiento dental.

Existen agrandamientos gingivales, sobre todo en la región de papilas cuya etiología no es la placa bacteriana, ni infecciones específicas ni cambios hormonales.

Algunos medicamentos y agentes terapéuticos pueden ocasionar cambios patológicos en los tejidos periodontales, sobre todo en encía. Estos agentes se clasifican como:

- Medicamentos sistémicos con efectos colaterales periodontales.
- Compuestos que se aplican de manera tópica con efectos locales adversos directos en tejidos periodontales.
- Metales pesados.

La ciclosporina se usa en estados unidos desde 1984, para prevenir los fenómenos de rechazo que siguen al trasplante de órganos y médula ósea.

Este fármaco ejerce su efecto mediante la supresión selectiva de subpoblaciones específicas de linfocitos T, lo cual interfiere en la producción de linfocinas e interleucinas 1 y 2, se une a diversas vías enzimáticas afectando algunas de ellas. Altera también el factor  $\beta$  de crecimiento el cual induce la deposición de glicosaminoglicanos, proteoglicanos y fibras en la matriz extracelular. La acumulación excesiva de tejido conectivo es uno de los efectos del tratamiento con ciclosporina a largo plazo; se cuenta con referencias de fibrosis pulmonar, pericardial, renal así como la inducción de neoplasias. También se observa agrandamiento gingival inducido por ciclosporina en cerca del 30% de los pacientes trasplantados que la ingieren.<sup>(30)</sup>



## **CAPITULO 8**

### **HIPERPLASIA GINGIVAL MEDICAMENTOSA**

La hiperplasia gingival o el aumento de volumen de los tejidos de la encía se encuentra asociado a diversos factores.

#### **8.1 Factores etiológicos:**

- Inflamación inducida por placa bacteriana.
- Cambios hormonales inducidos por la pubertad, embarazo ó ingesta de hormonas.
- Discrasias sanguíneas.
- Medicamentos (fenitoína, ciclosporina, nifedipina, diltiazem).
- Características heredofamiliares.
- Respiración bucal.
- Neoplasias.



Zonas de hiperplasia.

La hiperplasia gingival es consecuencia de cambios inflamatorios, no inflamatorios o una combinación de ambos. En caso de inflamación, el aumento de tamaño de la encía se debe a la infiltración de líquidos y células



del exudado inflamatorio al tejido conjuntivo. A medida que la lesión se vuelve crónica, se incrementa la cantidad de fibras de colágeno de la encía, lo cual determina la hiperplasia.

Este crecimiento de volumen puede exacerbarse por algunas circunstancias como la pubertad, el embarazo, los pacientes respiradores bucales, ciertas discrasias sanguíneas así como algunos medicamentos como la fenitoína, la ciclosporina, nifedipina y el diltiazem.

La hiperplasia gingival no inflamatoria suele asociarse al uso de medicamentos, factores familiares o lesiones neoplásicas. Aunque el proceso puede agravarse en presencia de elevados niveles de placa dentobacteriana.

### **8.2 HIPERPLASIA GINGIVAL MEDICAMENTOSA**

Algunos de los medicamentos que ocasionan hiperplasia son: la fenitoína, utilizada para crisis convulsivas, la ciclosporina, el cual es un fármaco inmunosupresor que contribuye a evitar el rechazo de los trasplantes de órganos y ha sido utilizado en el tratamiento de algunas enfermedades autoinmunes y sistémicas. La nifedipina y el diltiazem son bloqueadores de los canales de calcio que se utilizan para tratar la angina de pecho, enfermedades cardíacas así como el control de la hipertensión arterial. El efecto adverso de estos medicamentos en lo que a odontología concierne son los crecimientos gingivales que causan.

Se ha visto que en la mayoría de los pacientes trasplantados presentan hipertensión arterial, esto atribuido al trasplante o al tipo de medicamentos inmunosupresores con que se manejan, para poden controlar la tensión arterial es necesario en muchas ocasiones la administración de medicamentos bloqueadores de los canales de calcio como la nifedipina y



verapamil entre otros, los cuales al ser administrados potencializan la hiperplasia. Es por ello que en años recientes se ha introducido al mercado el uso del Tacrolimus como inmunosupresor, el cual no presenta éste tipo de efectos adversos, aunque también utilizado con nifedipina la hiperplasia gingival se desarrolla y disminuye al suspender su uso.

### ***8.2.1 Características clínicas:***

Se produce un aumento de tamaño en la encía insertada, marginal e interdental, que determina un incremento en la profundidad del surco. Este estado se conoce como pseudobolsa y se debe al aumento de tamaño coronario de la encía. Por lo regular la hiperplasia suele afectar la porción vestibular y lingual de ambas arcadas aunque puede limitarse a una de ellas. El tejido es de color rosado, de consistencia firme, resilente, globular y fibrosa, por lo regular no muestra tendencia al sangrado.

El tejido hiperplásico puede extenderse a tal grado de ocultar por completo la superficie coronaria de los dientes y puede interferir en la oclusión.

Cuando se encuentran presentes factores irritantes locales el tejido puede observarse aumentado de tamaño, con una coloración rojiza o rojiza azulada y la tendencia al sangrado aumenta.

### ***8.2.2 Histopatología y patogenia:***

La hiperplasia es un aumento de tamaño de un órgano o de cualquiera de sus partes, provocado por un incremento de sus células.

Consiste fundamentalmente en un aumento en el número de fibras de colágeno, aunque también afecta al número de fibroblastos, células inflamatorias y epiteliales.

Este tipo de incremento no es hipertrófico, porque no se produce un aumento del tamaño, sino de número de células.



### **8.2.3 Etiología:**

La hiperplasia crea un ambiente dentogingival que favorece la acumulación de la placa bacteriana y de otros depósitos blandos. El tejido hiperplásico impide una higiene bucal adecuada. Los factores locales provocan la reacción inflamatoria, por lo cual la hiperplasia gingival puede atribuirse a la utilización de los medicamentos bien de forma aislada o en combinación con los irritantes locales que ocasionan agrandamientos gingivales.

### **8.2.4 Implicaciones nutricionales:**

Las deficiencias nutricionales modifican la respuesta del tejido gingival a los factores irritantes locales, por lo que conviene mantener una dieta equilibrada para conservar la salud y reparar el tejido bucal.

### **8.2.5 Diagnóstico:**

El diagnóstico se establece ya avanzada la hiperplasia, en estos casos la alteración ya es visible, al realizar el sondeo encontramos pseudobolsas profundas, y sitios en donde el tejido cubre completamente la corona clínica de los dientes; en la mayoría de los casos se encuentra factores irritativos locales aunados a la hiperplasia. Se pueden observar signos de alteración periodontal ligado a ello.

Radiológicamente: no se observan cambios específicos ya que sólo se encuentran alterados tejidos blandos.

### **8.2.6 Pronóstico:**

Si se suspende el fármaco, la hiperplasia suele remitir. Si la hiperplasia se asocia a inflamación, el pronóstico depende del resultado de las medidas preventivas y el control de los factores locales.





### **8.2.7 Tratamiento:**

- El único método para eliminar la hiperplasia y la posibilidad de recidiva consiste en suspender el tratamiento con el fármaco, la hiperplasia suele remitir por completo al cabo de 1 o 2 meses si es que la fibrosis no es demasiada. Pero esto no es posible por las alteraciones sistémicas que se podrían presentar en el paciente.
- Valorar si los medicamentos pueden ser sustituidos, de no ser así está indicada la gingivectomía y/o gingivoplastia para eliminar el tejido hiperplásico, mejorando así el control de placa.
- Se efectúa un control disciplinado de la placa para eliminar las fuentes de irritación local.
- En los pacientes infantiles se deja la responsabilidad del aseo bucal a la persona que se encuentra a cargo del pequeño.
- Las recidivas deben controlarse mediante raspado y curetajes periódicos.
- Control riguroso de placa dentobacteriana por parte del paciente, el cual debe de conocer que se va a prevenir el aumento de tamaño causado por el proceso inflamatorio. Pero no el ocasionado por los medicamentos.

### **8.3 MECANISMOS POR LOS QUE SE DESARROLLA LA HIPERPLASIA GINGIVAL:**

Muchos investigadores están de acuerdo en que el crecimiento que se presenta en los pacientes trasplantados con terapia inmunosupresora a base de ciclosporina, se debe a:

- Un incremento en los **elementos de la colágena de la matriz** del tejido conectivo sin un crecimiento en los fibroblastos.



- Otros creen que la abundancia del tejido se debe a una **acantosis epitelial** y a una acumulación de sustancia extracelular.

En estos pacientes es difícil determinar el porqué de la hiperplasia ya que todos ellos se encuentran recibiendo múltiples drogas y se encuentran expuestos a diversos factores irritantes que quizás alteren también el crecimiento de la encía. (Michael S. Williamson, 1994). <sup>(31)</sup>

- Sebastian G. Cancio (1996), determino que **ciertos medicamentos** son factores de riesgo para la enfermedad periodontal, muchos de ellos son utilizados para el beneficio de la salud pero como efecto adverso ocasionan ciertas alteraciones en tejidos periodontales en los pacientes que presentan o tienen un mayor riesgo de presentar gingivitis o periodontitis. Estos se clasifican en seis categorías:

- *Alteración conductual:* Es ocasionada por aquellos medicamentos que tienen un efecto sedante o depresivo del sistema nervioso central, por lo que la práctica de la higiene oral comienza a ser deficiente y por consiguiente la tendencia a la formación de placa es mayor. Estos medicamentos incluyen sedantes (benzodiazepinas), antimetabolitos. Es por ello que se han buscado las opciones de medicamentos que disminuyan estos efectos. Por lo cual las actitudes de los pacientes deben de comprenderse y tratar de adecuar los planes de tratamiento y control adecuados que mejoren la efectividad de la higiene oral.
- *Alteración en la composición de la placa:* algunos medicamentos alteran las condiciones normales de la cavidad oral por su composición, el pH de la fórmula, la dosificación, las altas concentraciones de azúcar y las preparaciones espesas las cuales son de fácil adherencia. Como se sabe el pH oral es transitorio,



cambia rápidamente por la acción de enzimas salivales, por otro lado los azúcares metabolizados por bacterias y sus productos ácidos finales también la alteran.

- o *Efectos en los tejidos de la encía:* Algunos medicamentos como la difenilhidantoina (Kimball, 1939) ocasionan agrandamientos gingivales, estudios realizados desde 1963 han demostrado que si se establece un estricto programa de higiene oral durante los primeros 10 días de iniciación del tratamiento, la hipertrofia gingival se puede minimizar. Aunque se sabe que la hiperplasia es ocasionada por los medicamentos, los mecanismos celulares y moleculares son inciertos. La administración de antihipertensivos como nifedipina, verapamil, diltiazem y la oxidipina, ha presentado agrandamientos en el 5% de los pacientes bajo tratamiento. Estos reemplazan las células inflamatorias por fibras de colágeno en el tejido conectivo, se sugiere que estas alteraciones aunadas a factores inflamatorios locales ocasionan el aumento de volumen gingival. Otro de los medicamentos es la ciclosporina (se introduce como terapia en 1978) que afecta a un 25% de los pacientes bajo terapia con esta droga, se encuentra alteración en la actividad de los fibroblastos a través de los efectos en una variedad de citocinas como las interleucinas.
- o *Efectos en el hueso alveolar:* las tetraciclinas, fenitoínas y los AINE's inhiben la actividad degradatoria del hueso lo cual disminuye la pérdida de hueso periodontal.
- o *Efectos en el fluido crevicular:* al incrementarse el fluido la formación de placa y la agregación bacteriana se incrementa por la precipitación de las proteínas salivales.<sup>(32)</sup>



## **CAPITULO 9**

### **EFEECTO DE LA CICLOSPORINA EN TEJIDO PERIODONTAL**

En la población infantil el desarrollo y el manejo de terapia de trasplante ha sido muy poco estudiado, un ejemplo de ello son las técnicas quirúrgicas, las cuales con el tiempo se han ido adaptando de las técnicas de cirugía del adulto, el manejo de la terapia inmunosupresora y la baja cantidad de donadores.

Por otro lado la mayoría de los pacientes en México se diagnostican en una fase muy tardía de la enfermedad, por lo que los tratamientos de trasplantes no son realizados en el momento oportuno.

En la población infantil se dice que es conveniente el trasplante de órganos en una etapa temprana antes de los 3 años de edad ya que durante este periodo aún no se encuentra desarrollado en su totalidad el sistema inmune, por lo que la cantidad de rechazos de los órganos disminuyen y la terapia inmunosupresora es mucho más eficaz.

De los 3 a los 5 años el sistema inmunológico se encuentra totalmente desarrollado y en esta etapa se van a presentar una gran cantidad de rechazos y pérdida de los órganos trasplantados, así también es mucho más factible que los efectos colaterales de la terapia inmunosupresora se presenten.

Se ha encontrado que los pacientes pediátricos y adolescentes son los más susceptibles al agrandamiento gingival, aunque se ha reportado que la erupción dental es totalmente normal.



### 9.1 MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA CICLOSPORINA

- La ciclosporina activa el **leucotrieno B<sub>4</sub>** el cual es un mediador formado por la vía del ácido araquidónico y la senda 5-lipooxigenasa, posee una variedad de acciones biológicas durante la respuesta inflamatoria. El leucotrieno B<sub>4</sub> activa la quimiotaxis, la agregación y adherencia a las células endoteliales, la liberación de enzimas lisosómicas y la producción de superóxido; aumenta la permeabilidad vascular y regula la actividad de los fibroblastos en el proceso de reparación y en la producción de tejido conectivo, estimula el interferón gamma por lo tanto la producción de interleucina-2 de los linfocitos T y el aumento en la síntesis de interleucina-1. Cuando las células T supresoras/citotóxicas se incrementan, la proliferación de las células T ayudadoras son inhibidas por el leucotrieno B<sub>4</sub>.

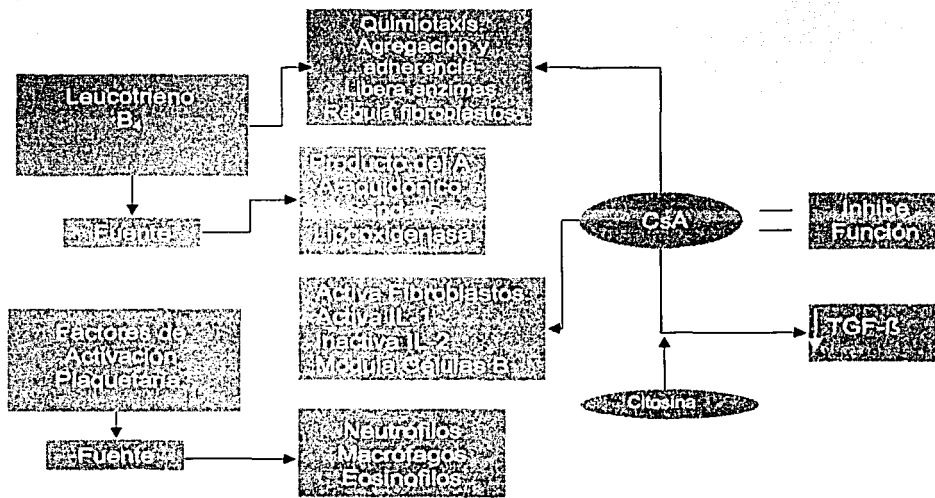


Fig. 2 Efecto de la ciclosporina sobre el Leucotrieno B<sub>4</sub> y los factores de activación plaquetaria.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



## ***Efectos de la ciclosporina en tejido periodontal***

- La ciclosporina estimula al **factor activador plaquetario**, el cual es un mediador fosfolípido biológicamente activo. Puede ejercer respuestas inflamatorias, sus principales fuentes son los neutrófilos, macrófagos, eosinófilos y las células epiteliales. Se enlaza a muchas respuestas inflamatorias e inmunes y puede causar activación y aumento en la producción de los fibroblastos. Activa a la interleucina-1 producida por los monocitos e inhibe la interleucina-2 sintetizada por los linfocitos T y modula la función de las células B. De esta manera el factor de activación plaquetaria contribuye a los mediadores responsables de enfermedades periodonales junto con otros mediadores derivados del huésped.

Tanto el leucotrieno B<sub>4</sub> y el factor de activación plaquetaria han sido detectados en el fluido cervical en pacientes con problemas periodontales y con terapia inmunosupresora a base de ciclosporina.

Los mecanismos de hipertrofia gingival no son bien conocidos pero esto depende del incremento en la producción de la matriz extracelular. Recientemente se ha demostrado que la ciclosporina aparte de bloquear al sistema inmune, a través de la inhibición de las células T (las cuales previenen la producción de citocinas); provoca transformación del factor  $\beta$  de crecimiento (esta citocina es responsable de la regulación de la producción de matriz extracelular) y puede estar involucrado en el mecanismo de la hiperplasia. Las citocinas estimulan una respuesta inmune en el huésped.

El cuadro histopatológico del agrandamiento gingival inducido por ciclosporina es parecido a la hiperplasia por fenitoína, en la que se presenta aparente fibrosis, elementos colágenos redundantes, engrosamiento epitelial y manifestaciones secundarias de inflamación.



## Efectos de la ciclosporina en tejido periodontal

Recientemente se ha demostrado que la ciclosporina ejerce efectos directos sobre los fibroblastos gingivales del ser humano, lo cual causa un aumento en la producción de macromoléculas de matriz.

El agrandamiento gingival no es debido a una hipertrofia ni a una hiperplasia de fibroblastos y/o fibras de colágeno. La cantidad de estos elementos por unidad de tejido es normal, pero el crecimiento es descontrolado, de ahí que también se hable de sobrecrecimiento gingival no habiendo predilección por sexo.

Hay una correlación entre el grado de agrandamiento gingival y:

- o Dosis diaria medicamentosa.
- o Higiene bucal.
- o Irritantes locales.

Con lo cual la incidencia de agrandamientos es mayor entre los jóvenes, aunque el aumento de volumen afecta por igual las encías vestibular y la lingual o palatina, las alteraciones son más acentuadas en la zona vestibular, es inexplicable la definida predilección por la encía anterior. Es característico que no se produzca sobrecrecimiento fibroso en el reborde alveolar edéntulo.

Si estos factores son controlados se puede generar un pequeño aumento de volumen gingival en el segmento anterior dentro de los primeros 6 meses, situación que no se agrava en los meses siguientes (Gulnur Emingil e Isil Coker 2000).<sup>(46)</sup>

Stabellini y Caricini (2001) analizaron los efectos de la ciclosporina y la **transformación del factor  $\beta$  de crecimiento** en la variación de **glicosaminoglicanos** y el citoesqueleto derivado del cultivo de fibroblastos en tejidos gingivales humanos.

- La ciclosporina provoca la transformación del factor  $\beta$  de crecimiento (esta es una citosina responsable de la regulación de la producción de matriz extracelular) e incrementa la secreción de glicosaminoglicanos



## Efectos de la ciclosporina en tejido periodontal

en los fibroblastos gingivales humanos. Por lo cual la ciclosporina y las citocinas son incapaces de modificar el fenotipo de los fibroblastos de encías normales o hipertróficas y se ha demostrado que la ciclosporina no ocasiona conversión de células benignas a cancerígenas. La teoría es que la transformación del factor  $\beta$  de crecimiento es más propenso de tener un efecto de convertir las células de una neoplasia a un estado de metástasis, posiblemente por la inmunosupresión en la que se encuentra el paciente lo cual facilita la pérdida de control de probables clones tumorales y la transformación del factor  $\beta$  de crecimiento promueve la infiltración y metástasis de células tumorales a través de cambios en la matriz extracelular.

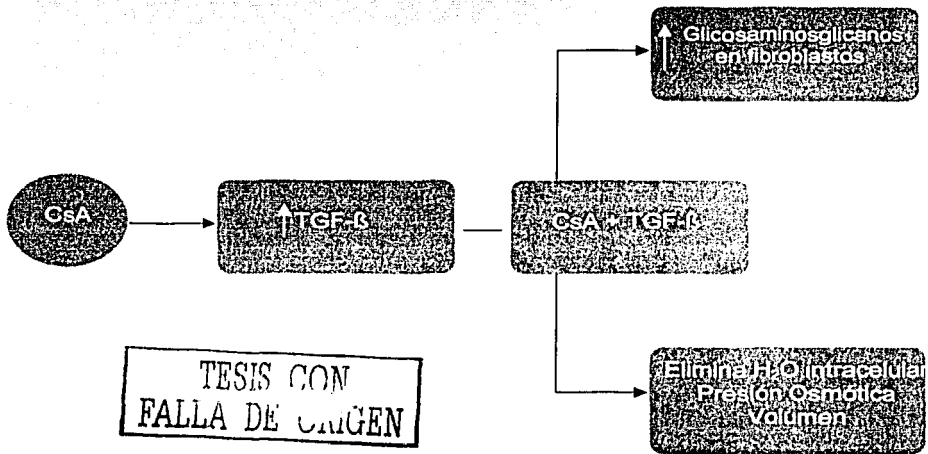


Fig. 3 Efecto de la ciclosporina en la TGF- $\beta$  sobre tejido periodontal.

- Los **glicosaminoglicanos** extracelulares inducen a una alta densidad de cargas negativas, estas atraen una nube osmóticamente activa de cationes semejantes al sodio quitando naturalmente una gran cantidad de agua intracelular ligada, por lo que se da un aumento de volumen e





## Efectos de la ciclosporina en tejido periodontal

incremento en la presión osmótica en la matriz extracelular. La hidratación de la matriz extracelular forma unos poros de gel los cuales favorecen la migración celular.

Esto demuestra que la transformación del factor  $\beta$  de crecimiento tiene mayor efecto que la ciclosporina en la excreción de glicosaminoglicanos los cuales nos hacen creer que son los responsables de la alteración de la matriz extracelular y sus efectos consecuentes.<sup>(33)(34)</sup>

Gary J. Nabel (1999) reportan que:

- La ciclosporina suprime el sistema inmunológico, pero no ocasiona desorden neoplásico, si no que el organismo por la misma Inmunosupresión no las reconoce y continúan su desarrollo evolucionando a células tumorales.<sup>(35)</sup>

Gülay Tüter (2002) menciona que la matriz de la metaloproteinasas (MMP), es responsable de la remodelación de la matriz extracelular de los tejidos periodontales tanto en situaciones fisiológicas como en patológicas. En estos tejidos se encuentra en altas concentraciones especialmente en regiones gingivales inflamadas y con enfermedad periodontal (Fig. 4).

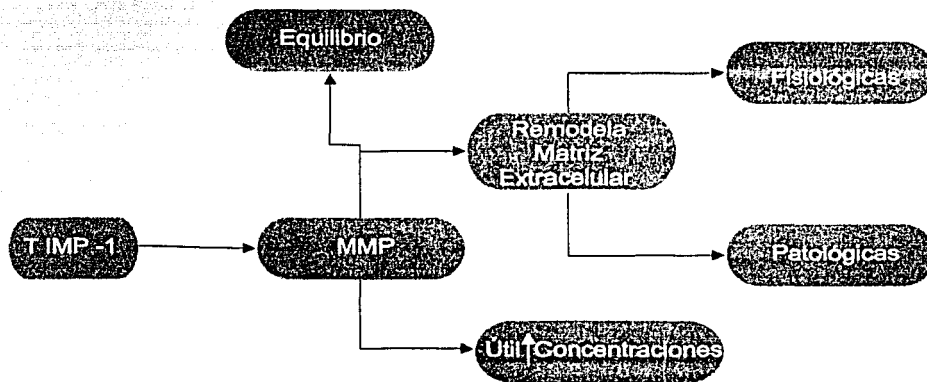


Fig. 4 Mecanismo de acción de la MMP y TIMP-1 en tejido periodontal.



La sustancia inhibidora de la metaloproteínasa (TIMP-1), mantiene un equilibrio con la MMP para la degradación de la matriz del tejido conectivo.

- Los fibroblastos gingivales sintetizan MMP y TIMP-1 y cuando un paciente se encuentra con tratamiento a base de ciclosporina se inhibe la actividad de la colagenasa del fibroblasto, monocitos y también se disminuye la liberación de MMP, estas bajas concentraciones de matriz de metaloproteínasa ocasionan que los tejidos no se degraden de forma natural por lo que el aumento gingival es evidente (Fig. 5).<sup>(36)</sup>

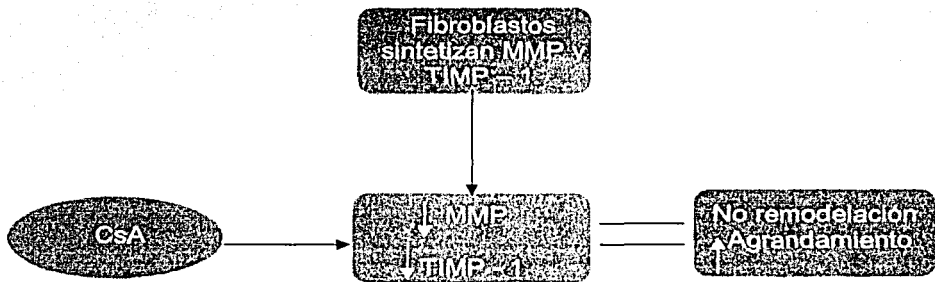


Fig. 5 Efecto de la ciclosporina sobre MMP y TIMP-1 en tejido periodontal

## 9.2 Hiperplasia en pacientes tratados con ciclosporina:

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 9.2.1 Cuidados previos al trasplante

- Se debe emplear un programa en la etapa previa al trasplante como medida preventiva el cual tome en cuenta las alteraciones sistémicas del paciente y las medidas preventivas que requiere, así como la estimulación del paciente y los familiares acerca de los beneficios que



se pueden obtener y comunicar los problemas de los tejidos orales que se pueden presentar posterior al trasplante.

- Programar visitas regulares de atención dental.
- Uso de compuestos de flúor.
- Uso de colutorios bucales antisépticos.
- Siempre que sea posible los pacientes con patologías dentales activas deben recibir cuidado dental previo al trasplante.
- Se deben realizar extracciones de dientes no rehabilitables.
- Realizar tratamientos endodóncicos si es necesario.
- Realizar modificaciones en la dieta.
- Insistir en las medidas de higiene bucal.
- Antes de realizar procedimientos invasivos se debe consultar con el médico tratante el cual valore la disfunción orgánica así como las necesidades de antibiótico profiláctico.
- Si es posible solicitar exámenes de laboratorio, principalmente la valoración de los tiempos de sangrado y coagulación.
- Se deben evitar los fármacos que se metabolizan en los órganos afectados o disminuir las dosis para evitar niveles elevados o efectos no esperados.

### **9.2.2 Cuidados posteriores al trasplante:**

*En el periodo de trasplante inmediato:*

- Se deben dar cuidados dentales rutinarios.
- Sólo se deberán atender urgencias y estas no deben atenderse con técnicas invasivas.

*En el periodo del injerto estable:*

- Se pueden realizar tratamientos dentales si cumplen la primera fase del programa.
- Tratamiento de nuevas alteraciones.
- Realizar el tratamiento utilizando las precauciones universales.



- Se debe de tomar en cuenta los signos de hipertensión en pacientes con tratamiento de ciclosporina y prednisona.

*Periodo de rechazo crónico:*

- Se debe de proporcionar tratamiento dental inmediato o de urgencia. Los hallazgos orales se comienzan a presentar como al inicio de su padecimiento sistémico.

**9.3 Educación del paciente:**

El paciente debe de conocer la naturaleza y progresión de la enfermedad, así como los factores irritantes locales. Esto debe de explicarse de acuerdo a la edad del paciente, en caso de pacientes pequeños, los familiares más cercanos o quienes se encuentren a cargo serán los encargados de vigilar que se lleve a cabo la higiene bucal adecuada.

Los métodos para un riguroso control de la placa comprenden de:

- Técnica de cepillado correcta.
- Uso de hilo dental se utilizará siempre y cuando la hiperplasia no impida su correcto empleo.
- Utilización de limpiadores interdentes y técnicas de estimulación.
- Uso de dispositivos de irrigación bucal son útiles en casos de hiperplasia extrema (opcional).<sup>(37)</sup>



## **CONCLUSIONES**

Los adelantos científicos así como la perseverante investigación han permitido el desarrollo de medicamentos que mejoren la calidad de vida de los individuos que presentan alteraciones inmunológicas o afección de órganos en fase terminal, como es el desarrollo de la ciclosporina la cual ha facilitado la inmunosupresión del organismo siendo esta uno de los pocos inmunosupresores específicos, aunque los efectos colaterales no han podido ser eliminados. En la actualidad la búsqueda de mejores medicamentos mucho más específicos ha permitido la disminución de la dosis de ciclosporina para el tratamiento de los pacientes trasplantados.

Por otro lado se debe de tomar en cuenta la tolerancia de cada uno de los individuos para desarrollar una respuesta específica para cada antígeno ya que de ello depende la reacción individual que cada organismo exprese como respuesta inmunológica.

Ciertamente la comprensión de los mecanismos de tolerancia es impredecible para los inmunólogos. No obstante en un futuro se espera que estas incógnitas sean aclaradas y se pueda manipular al sistema inmunológico de tal manera que sólo se supriman determinadas respuestas. Con ello se evitarían múltiples rechazos y pérdida de los órganos trasplantados mientras que por otro lado se podrían evitar los efectos adversos que se presentan.

La hiperplasia gingival que se presenta en pacientes tratados con ciclosporina aún se encuentra en estudio y se han reportado múltiples factores causales y agregados los cuales favorecen su aparición, como la



erupción, el cambio que se precede al cambio de dentición, edad, dosis y técnicas de higiene deficientes. Por otro lado en realidad no existe un monitoreo de los pacientes a nivel hospitalario; la atención que se recibe por lo general es posterior al trasplante y es de una forma curativa mas no preventiva para mantener los tejidos periodontales en un completo estado de salud y evitar posibles implicaciones quirúrgicas.

Se ha mencionado que la respuesta inmunológica se puede inducir con mayor facilidad en personas inmaduras que en adultos, pero los efectos colaterales se presentan ya sea en organismos inmaduros o no. En la población infantil se presentan las complicaciones con alta frecuencia, en muchas ocasiones los diagnósticos no son realizados en forma oportuna por consiguiente los pacientes reciben atención en fase terminal cuyo tratamiento suele ser complicado y desgastante tanto para el paciente como para la familia.



**FUENTES DE INFORMACIÓN**

1. <http://www.trasplanterenal.com/es/noticias/manuals/art009.renalhoja001.html>. Manual de trasplante renal.
2. <http://www.lanusmunicipio.com.ar/historia/trasplante.html>. Historia del trasplante.
3. <http://www.inbiomed.com.mx/circuruj/ccv67n5/español/wcc95-02.html>.
4. CASTELLANOS C. *Los Trasplantes de Órganos y Tejidos en los Albores del Siglo XXI*. Editorial del ISSSTE. México 1997. Pp. 13-81.
5. MELNICK A. *Manual de trasplantes*. Wolfe. Europa 1992. Pp 64-83.
6. *Gaceta Parlamentaria*. Diario Oficial de la Federación. Año 2002. No. 63. Pag. 27.
7. <http://www.hospitalinfantilmx/.com>. Departamento de cirugía de trasplantes.
8. KIMBALL J. *Biología*. 4ª Edición. Addison-Wesley. U:S:A: 1982 Pp. 580-584.
9. GRUPO MILANEAST. *Manual médico*. Mosby. Barcelona 1983. Pp. 713-715.
10. BERKOW R. *El Manual Merck*. 9ª edición. Océano/Centrum. España 1994. Pp 2743-2746.



11. HARRISON. *Principios de Medicina Interna* Vol. I y II. 13ª Edición. Interamericana McGraw-Hill. 1994. Pp. 828-834, 1477-1485, 1726-1730, 1776-1790, 2066-2070.
12. [http://www.geocities.com/schwebel\\_rene/paginadrene.html](http://www.geocities.com/schwebel_rene/paginadrene.html).
13. GOODMAN G. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Tomo I y II. 9ª Edición. Interamericana. México 1996. Pp. 436-454, 1371-1386.
14. FUNDEMBERG. *Inmunología Clínica*. Manual Moderno. Estados Unidos. 1978 Pp. 25-32.
15. KIRKWOOD E. *Inmunología Médica Básica*., 2ª edición. Interamericana. España. 1986 Pp 2144, 80-82, 99-104, 173-176.
16. *Manual de Laboratorio de Inmunología*. Instituto Politécnico Nacional. ENCB. México, DF. 1998. Pp. 112-143.
17. BENJAMÍN L. *Lo esencial de la Inmunología*.. 2ª Edición. Manual Moderno. 1975. Pp.1-3, 172-186.
18. DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y TERAPÉUTICA. *Fármacos Inmunorreguladores*. Facultad de Medicina. Madrid. 1999. Pp 761-764.
19. KRUTZFELD W. *Vademécum Farmacéutico*. 2ª edición. Quintessence Publishing Company. 1993. Pp. 1353-1356.





20. DANOVICH M. *Handbook of Kidney Trasplantation*. 3ª Edición. Lippincott Williams and Wilkins. Estados Unidos. 2000. Pp. 62-108, 332-362.
21. [http://www.pdq.cnb.uam.es/docBiollInfo/CD\\_practicas/csa/FK506](http://www.pdq.cnb.uam.es/docBiollInfo/CD_practicas/csa/FK506).
22. CARRANZA A. *Periodontología Clínica de Glickman*.. 6ª Edición. Interamericana. México, 1986. Pp. 78-86, 109-121.
23. SOYBE R. GARCIA A. *Odontología pediátrica*. Disinlimited C.A. Venezuela 1996. Pp.425-431.
24. PINKHAM J. CASAMASSIMO F. *Odontología pediátrica*. McGraw-Hill Interamericana. U.S.A. 1994. Pp 362-366,428-429, 578-585.
25. GENCO R. *Periodoncia*. Interamericana McGraw-Hill. México 1993. Pp. 83, 93, 283-289,
26. LINDHE J. et al. *Periodontología clínica e implantología*. al. 3ª Edición. España 2000. Panamericana. Pp. 140, 197, 400, 419.
27. PHILIP M. *Fundamentos de Periodoncia*. Mosby. Inglaterra 1992. Pp.62-67.
28. CANCIO S. Medications as risk factors for periodontal disease. *Journal of Periodontology* 1996;67;10:1055-1058.
29. RAMFJORD S., ASH M. *Periodontología y Parodoncia*. Panamericana. 1982. Pp 365, 396.



30. MOHAMED M., ROBERTSON H. TGF- $\beta$  Expression in renal transplant biopsies. *Trasplantation*. 2000;69;5:1002-1005.
31. EMINGIL G., COKER I. Levels of leukotriene B<sub>4</sub> and platelet activating factor in gingival crevicular fluid in renal transplant patients receiving cyclosporine A. *Journal of Periodontology*. 2000;71;1:50-55.
32. STABELLINI G. CARICINCI F. Cyclosporin a and transforming growth factor  $\beta$  modify the pattern of extracellular glycosaminoglycans without causing cytoskeletal changes in human gingival fibroblast. *Trasplantation*. 2002;73;10:1676-1679.
33. NABEL G. A transformed view of cyclosporine. *Nature*. 1999;397;5:471-472.
34. TÜTER g., SERDAR M. Evaluation of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in gingival fibroblasts of cyclosporin A-treated patients. *Journal of Periodontology*. 2002;73;11:1273-1277.
35. CEBECI I., KANTARCI A. The effect of verapamil on the prevalence and severity of cyclosporine-induced gingival overgrowth in renal allograft recipients. *Journal of Periodontology*. 1996;67;11:6.
36. SOMACARRERA M. HERNÁNDEZ G. Factors related to the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival overgrowth in trasplant patients. *Journal of Periodontology*. 1994;5;7:671-675.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



37. BARBER T., SAVAGE N. The effect of cyclosporin and lipopolysaccharide on fibroblasts: implications for cyclosporin-induced gingival overgrowth. *Journal of Periodontology*. 1992;63;5:397-403.
38. NISHIKAWA S., NAGATA T. Pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. A review of studies in the rat model. *Journal of Periodontology*. 1996;67;5:463-470
39. MURRAY J. *Atención dental en pacientes con enfermedades sistémicas*. Quintessence Publishing Company. 1998. Pp. 287-293, 463-470, 546-553.