



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**EFFECTOS CLÍNICOS Y MOLECULARES DE LA FENITOÍNA SOBRE LOS  
FIBROBLASTOS GINGIVALES.**

**TESINA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**CIRUJANO DENTISTA**

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

**ANGELO EMMANUEL GALÁN MEJÍA**

**TUTOR: DR. LUIS FERNANDO JACINTO ALEMAN**

**MÉXICO, D.F.**

**2013**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.



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.

1. Introducción	5
2. Fenitoína	6
2.1 Formula y generalidades	6
2.2 Farmacocinética	7
2.2.1 Absorción	7
2.2.2 Distribución	8
2.2.3 Metabolismo	8
2.2.4 Excreción	10
2.3 Farmacodinamia	10
2.4 Farmacogenética	11
2.5 Usos terapéuticos	11
2.6 Patologías Implicadas	12
2.6.1 Epilepsia	12
2.7 Fisiopatología	14
3. Periodonto	15
3.1. Generalidades	15
3.2. Encía	18
3.2.1 Morfología	18
3.2.1.1 Encía marginal	20
3.2.1.2 Encía adherida	21
3.2.1.3 Encía interdental	21
3.2.2 Histología	22
3.2.2.1 Epitelio gingival	22
3.2.2.2 Epitelio del surco	23
3.2.2.3 Epitelio de unión	23
3.2.2.4 Fibroblasto gingival	24
3.2.2.5 Fibras gingivales	26
3.2.3 Sustancia fundamental	28
3.2.4 Liquido crevicular	27
3.3. Ligamento Periodontal	28
3.3.1 Fibroblasto del ligamento periodontal	29

3.4. Cemento	30
3.5. Hueso Alveolar	31
3.6. Clasificación de la enfermedad Periodontal	32
3.7. Agrandamiento Gingival	33
3.7.1 Clasificación del Agrandamiento gingival	35
3.7.2 Agrandamiento Gingival inducido por fármacos	36
4. Efectos moleculares de la fenitoína en los fibroblastos	38
4.1. Factores de crecimiento y mediadores inflamatorios	39
4.2. Síntesis y degradación de colágeno tipo I	40
4.3 Papel de la fenitoína en la función de las integrinas y canales de calcio en la fagocitosis de colágeno	41
5. Conclusiones	43
6. Referencias	44

## **Agradecimientos**

En primer lugar quiero agradecer a mis padres, que me dieron el apoyo necesario para llegar a esta instancia, ya que sin la educación y el amor que ellos me brindaron no habría sido posible, a mi hermano por estar a mi lado y darme grandes enseñanzas, a mis abuelos por sus consejos y a todos mis tíos por hacerme sentir orgulloso de mi familia.

Quiero darle las gracias a Cuauhtémoc y Mauricio por todos los momentos que vivimos durante la carrera, apoyándonos en los momentos en los que más nos necesitamos porque más que compañeros los considero mis amigos. Y en especial a Mariana por su compañía, cariño y apoyo incondicional durante mi último año de estudio en la clínica periférica.

## 1. Introducción

La fenitoína es uno de los fármacos antiepilépticos más prescrito en la actualidad. Se tiene conocimiento que este medicamento puede provocar diversos efectos adversos debido a su consumo, de los cuales el que se presenta con mayor frecuencia es el agrandamiento gingival.

El agrandamiento gingival, es una afección caracterizada por el aumento de volumen en la encía, el cual puede ser ocasionado por la presencia aumentada o mayor tamaño de las fibras de colágeno, lo cual se puede asociar a una inflamación de los tejidos.

Si bien es cierto que se han reportado estudios sobre el mecanismo o mecanismos por los cuales la fenitoína provoca este padecimiento, aún se desconoce a ciencia cierta cuál es la causa. Los factores extrínsecos como la inflamación gingival es considerada importante, sin embargo, recientemente investigaciones consideran la importancia de factores moleculares, como los factores de crecimiento, el papel de las integrinas y las prostaglandinas sobre la función del fibroblasto gingival en el agrandamiento gingival. El objetivo de este trabajo es reportar los avances bibliográficos más recientes relacionados a la fenitoína y el agrandamiento gingival, considerando el enfoque molecular en la patogenia de esta enfermedad.

## 2. Fenitoína

### 2.1 Formula y generalidades

La fenitoína es un fármaco que pertenece a la familia de las hidantoínas, presenta una estructura química similar a la de los barbitúricos (ácido 5-fenil-5-etilbarbitúrico).<sup>1</sup>

La preparación de este compuesto se realiza por el tratamiento de benzaldehído con una solución de cianuro sódico. Dos moles de benzaldehído se condensan (condensación benzoínica) en un mol de benzoína, la que luego se oxida a bencilo con ácido nítrico o sulfato de cobre para así obtener este compuesto (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).<sup>2</sup> (Figura 1)

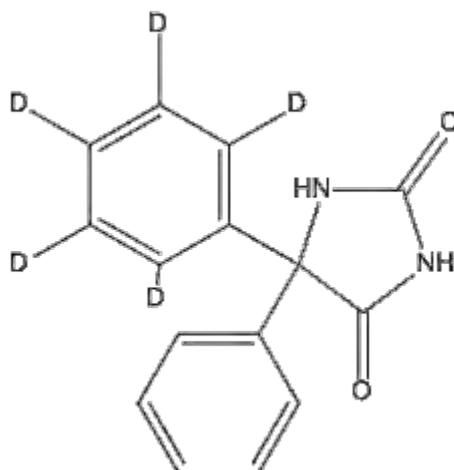


Figura 1. Estructura de la Fenitoína. Tomada de <http://www.chemspecial.com/es/product/116145.html>

Actualmente, la fenitoína es considerada la droga antiepiléptica (DAE) más prescrita en los Estados Unidos de América, representando aproximadamente el 52% de las prescripciones de las DAE, en comparación con el ácido valproico que representa el 19%, las carbamazepinas representan el 11% y el fenobarbital el 7%. Este fármaco tiene un rango terapéutico estrecho y amplia variabilidad interindividual en su aclaramiento fisiológico, lo cual ha despertado el interés en su investigación y vigilancia. Los efectos adversos de la fenitoína van desde padecimientos menores como una hiperplasia gingival hasta efectos graves y potencialmente mortales como por ejemplo el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), al igual que efectos teratogénicos.<sup>3</sup>

Las presentaciones farmacéuticas más frecuentes en las que se puede encontrar este medicamento, son las cápsulas de administración oral de 30 y 100 mg, así como en solución estéril para uso parenteral de 50 mg/ml. Existen diferencias significativas de biodisponibilidad entre los diferentes preparados de fenitoína.<sup>4</sup>

La Dosis recomendada sin monitorización es de: 300-400 mg/día, en 2-3 dosis. Y en niños es de 5 mg/kg/día en 2-3 dosis iguales, máx. 300 mg/día.<sup>5</sup>

## **2.2 Farmacocinética**

### **2.2.1 Absorción**

La Fenitoína es insoluble al pH ácido del estómago y se absorbe a nivel del duodeno. Tras la administración de preparaciones orales, puede unirse a algunas sustancias de los alimentos, reduciéndose la absorción de la misma. Cuando es imposible separar la toma del fármaco de las comidas o incluso si se desea evitar la irritación gástrica que produce por su administración, se deben controlar las dosis con el fin de evitar posibles convulsiones por la baja biodisponibilidad del fármaco. Se han descrito en la práctica clínica ciertas interacciones entre la Fenitoína y la alimentación enteral por sonda nasogástrica, donde la disminución de la absorción del fármaco es muy marcada. Se debe evitar consumir bebidas alcohólicas durante el tratamiento con este fármaco debido a que los niveles séricos de Fenitoína pueden aumentar o disminuir con la ingesta de alcohol.<sup>5</sup>

El fármaco presenta una biodisponibilidad del 95% en plasma, y alcanza los niveles máximos entre las 4-12 horas cuando la ingesta fue por vía oral. No debe administrarse por vía intramuscular, pues se precipita y puede causar necrosis tisular. Por vía intravenosa se debe administrar muy lentamente, de forma directa o diluida en suero salino.<sup>1</sup>

Los niveles plasmáticos terapéuticos recomendados varían entre 10 y 20 µg/ml en adultos y entre 5 y 20 µg/ml en los niños. Los niveles tóxicos considerados también presentan variación entre 30 y 50 µg/ml y el nivel letal es aproximadamente de 100 µg/ml.<sup>2</sup>

### **2.2.2 Distribución**

La fenitoína atraviesa la barrera hematoencefálica y se distribuye en el líquido cefalorraquídeo (LCR), la saliva, el semen, la bilis y los fluidos gastrointestinales.<sup>5</sup>

El transportador mayormente asociado a la fenitoína se codifica en el gen ABCB1 o MDR1, que genera una glicoproteína transportadora de fármacos, que se expresan tanto en hígado, intestino y riñón; este transportador es el primero en interactuar con el medicamento, también ha sido relacionado con la respuesta a este fármaco. Se ha demostrado in vitro, que ABCB1 realiza el transporte de fenitoína a través de un gradiente de líneas celulares de tipo, nervioso. La participación del transportador ABCB1 en la barrera hematoencefálica ha sido sugerida como un mecanismo de resistencia a los antiepilépticos como la fenitoína. Varios estudios han analizado el papel de las variantes de ABCB1 sobre la resistencia. ABCB1 ha demostrado que se sobre expresa en el cerebro epiléptico. Inhibidores de la COX-2 han mostrado disminuir la regulación positiva relacionada con la epilepsia de ABCB1 y mejorar el transporte al cerebro de fenitoína para la prevención de la resistencia en modelos animales. Experimentos en ratas sugieren un papel de ABCC2 en el transporte de fenitoína a través de la barrera hematoencefálica, sin embargo, estudios de líneas celulares in vitro no apoyan que el transporte de la fenitoína sea a través de los transportadores ABCC1, ABCC2 o ABCC5.<sup>3</sup>

### **2.2.3. Metabolismo**

La fenitoína se metaboliza a nivel hepático principalmente hacia la hidroxifenitoína inactiva 5-(4'-hidroxifenil)-5-fenilhidantoína (p-HPPH). Hasta el 90 % de la fenitoína es metabolizada a la p-HPPH y luego glucuronizado para excretarse por la orina.<sup>3</sup>

Dos estereoisómeros de p-HPPH pueden ser formados: (R)-p-HPPH y (S)-p-HPPH. Estos estereoisómeros presentan una considerable variación interindividual en cuanto a las cantidades relativas. Cuando la reacción se cataliza mediante la enzima CYP2C19, la relación de los dos isómeros es de aproximadamente 1:1. Sin embargo, cuando la reacción es catalizada por

CYP2C9, la relación favorece la formación del isómero S en una tasa de aproximadamente 40:1.<sup>3</sup>

La formación de p-HPPH se considera que procede a través de un reactivo intermedio de óxido de areno, y la "hipótesis de óxido de areno" ha sido el mecanismo predominante citado por la mayoría de los autores en casos de reacciones de hipersensibilidad a fenitoína (SSJ / NET), hepatotoxicidad y otros informes de toxicidad idiosincrásica. El óxido de areno también puede inclinar la conversión de la fenitoína en dihidrodiol través de la epoxido hidrolasa. La formación de dihidrodiol ha demostrado también ser catalizada por los citocromos CYP1A2, CYP2C19, CYP2E1, CYP2A6, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 in vitro.<sup>3</sup>

La hidroxifenitoína y el metabolito dihidrodiol también se puede convertir en un catecol (3'-4'-diHPPH) por varias enzimas P450. Se encontró que la CYP2C19 es el catalizador más eficaz de la formación de catecol, sin embargo, CYP2C9 y CYP3A4 pueden ser los responsables de la mayoría de la transformación debido a su predominio relativo en el hígado.<sup>3</sup>

El catecol se oxida espontáneamente para formar una quinona, metabolito reactivo que puede ser metabolizado de nuevo a catecol por la NQO1. El catecol también se puede metabolizar a metilcatecol por la COMT, que se elimina a continuación en la orina.<sup>3</sup>

La hidroxifenitoína es glucuronizada por uridina 5'-difosfato-glucuronosiltransferasa (UGT), en concreto las UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6 y UGT1A9. Se ha propuesto que esta glucuronidación evita una conversión mediada por la peroxidasa de hidroxifenitoína a un metabolito reactivo tóxico que puede oxidar proteínas, lípidos y ADN. La glucuronidación de pHPPH es estereoselectiva con la UGT1A1 glucuronidiza el isómero S y preferentemente las UGT1A9 y UGT2B15 que actúan sobre el isómero R.<sup>3</sup>

Las reacciones adversas a fármacos (RAF) a la fenitoína generalmente se dividen en dos categorías: efectos tóxicos dependientes de la dosis (o dependientes de la concentración) y reacciones de hipersensibilidad que son idiosincrásicas en la naturaleza. Las RAF dependientes de la concentración están asociadas con una alteración de hidroxilación y la acumulación excesiva de la fenitoína.<sup>3</sup>

Todavía hay un debate acerca de qué formas de la droga y sus metabolitos son más a menudo implicados en la generación de reacciones de hipersensibilidad.

La Fenitoína y p-HPPH han mostrado formar aductos con una variedad de enzimas endógenas, lo cual requiere investigación para determinar que otros efectos en el metabolismo pueden ser generados.<sup>3</sup>

#### **2.2.4 Excreción**

Menos de 5% de la fenitoína se excreta de forma intacta por la orina, el resto se metaboliza principalmente por hígado, convirtiéndose en un metabolito inactivo.<sup>6</sup> Este 95% restante que se elimina de forma completa por vía hepática, es mediante el sistema enzimático P-450 (CYP2C9, CYP2C10 Y CYP2C19) que la fenitoína se convierte en un metabolito de catecol para que posteriormente este sea excretado por la orina.<sup>3</sup>

### **2.3 Farmacodinamia**

La fenitoína actúa sobre los canales de sodio dependientes de voltaje en el cerebro. Los canales de sodio activados por voltaje son complejos heteroméricos que consisten en una subunidad grande  $\alpha$  glicosilada (aproximadamente 260 kD) y dos subunidades  $\beta$  más pequeñas (33-39 kD)<sup>3</sup>

Los canales de sodio dependientes de voltaje están codificados por una familia de genes SCN la cual tiene miembros que se expresan en el músculo cardíaco y esquelético, así como en el sistema nervioso periférico y central.<sup>3</sup>

Los genes SCN1A, SCN2A y SCN3A codifican para las subunidades  $\alpha$  expresadas en el cerebro. Las mutaciones del gen SCN1A están asociadas con la epilepsia, más de 500 variantes han sido reportadas, incluyendo aquellas asociadas con el síndrome de Dravet también conocido como epilepsia mioclónica grave de la infancia. También se han reportado variantes asociadas a la epilepsia para el SCN2A y algunas variantes de SCN3A también han sido documentadas.<sup>3</sup>

La fenitoína se une preferentemente al canal de SCN2A cuando se encuentra en la formación abierta. Se piensa que la fenitoína bloquea a los canales de sodio a tasas de disparo lentas, lo que permite la actividad normal del cerebro, esto suprime la alta frecuencia repetitiva característica del disparo de convulsiones. Por lo tanto, las variantes en los canales de sodio podrían afectar la eficacia de la fenitoína.<sup>3</sup>

La inhibición de la de las corrientes de Na<sup>+</sup> inducida por la fenitoína depende del voltaje y la frecuencia, y en esto es similar a la acción de los anestésicos locales. Como resultado le fenitoína suprime los episodios de descarga neuronal repetitiva que son inducidos por pasaje de una corriente intracelular.

Cuando las concentraciones plasmáticas de la fenitoína llegan a un nivel terapéutico, esta retarda la activación de las corrientes de K<sup>+</sup> hacia el exterior durante los potenciales de acción de los nervios, lo cual lleva a un período refractario mayor en la neurona, disminuyendo la frecuencia de sus potenciales de acción.<sup>7</sup>

## **2.4 Farmacogenética**

Actualmente se ha considerado la asociación entre la variación genómica de los individuos con la dosis, las tasas metabólicas o los niveles del fármaco en el plasma; relativamente pocos han explorado su papel en la resistencia a las drogas y RAF. La mayoría ha examinado el papel de CYP2C9, junto a un número pequeño de otras enzimas que metabolizan y transportan al fármaco así como otros genes candidatos asociados a la farmacodinamia, no obstante, esto aún permanece bajo investigación constante.<sup>3</sup>

## **2.5 Usos Terapéuticos**

El uso de este medicamento está indicado para el manejo de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas conocida como el “gran mal”, las convulsiones parciales complejas (del lóbulo temporal: psicomotoras) y las convulsiones parciales simples (focales y jacksonianas).<sup>2</sup>

La administración de este medicamento por vía intravenosa puede tener otros efectos terapéuticos además del tratamiento de la epilepsia, pues ha demostrado ser útil para el tratamiento de la taquicardia auricular paroxística, la taquicardia ventricular y las arritmias cardíacas inducidas.<sup>2</sup>

En dosis altas por vía oral también puede ser benéfica en el tratamiento de neuralgia del trigémino y en este último trastorno ha demostrado ser mucho menos eficaz que la carbamazepina, lo cual limita su uso.<sup>2</sup>

## 2.6 Patologías Implicadas

### 2.6.1 Epilepsia

El término epilepsia es una designación general para un grupo de trastornos del sistema nervioso central (SNC) que tienen en común la repetición de episodios súbitos y transitorios (crisis) de fenómenos anormales de origen motor (convulsiones), sensorial, autónomo o psíquico. Las crisis casi siempre están correlacionadas con descargas anormales y excesivas en el cerebro que pueden ser registradas en un electroencefalograma (EEG).<sup>7</sup>

La epilepsia puede tener muchas causas. Puede tener origen en lesiones cerebrales de cualquier tipo ya sean traumatismos craneales, secuelas de meningitis o tumores, pero en muchos casos no hay ninguna lesión, sino únicamente una predisposición de origen genético a padecer las crisis. Cuando no hay una causa genética o traumática identificada se le llama como epilepsia idiopática.<sup>7</sup>

Para los fines del tratamiento farmacológico es más útil clasificar a los pacientes según el tipo de crisis que presentan (Ver Cuadro 1).

Cuadro1. Clasificación de las crisis epilépticas		
	<i>Tipo de crisis</i>	<i>Características</i>
<b>1 Crisis parciales</b> (focales, locales)	A. Convulsiones parciales simples.	Manifestaciones varias, sin alteración de la conciencia, incluyendo convulsiones circunscriptas a un solo miembro o grupo muscular.
	B. Convulsiones parciales complejas.	Accesos de confusión, con alteración de la conciencia y una amplia variedad de manifestaciones clínicas, junto con actividad EEG general atípica durante la crisis.
	C. Convulsiones generalizadas secundarias de tipo parciales.	

<p><b>Crisis generalizadas</b></p>	<p>A. Crisis de ausencia.</p> <p>B. Crisis de ausencia atípicas.</p> <p>C. Convulsiones miclónicas.</p> <p>D. Convulsiones clónicas.</p> <p>E. Convulsiones tónicas.</p> <p>F. Convulsiones tonicoclónicas (gran mal)</p> <p>G. Convulsiones atónicas.</p>	<p>Perdida de la conciencia repentina y breve asociada con un trazado EEG de picos y ondas de alto voltaje, por lo general con cierto grado de actividad motora clónica simétrica que va desde un parpadeo hasta sacudidas de todo el cuerpo.</p> <p>Accesos de comienzo y cesación más lentos que lo habitual en las crisis de ausencia, asociados con un EEG más heterogéneo.</p> <p>Sacudidas clónicas aisladas asociadas con breves descargas de picos múltiples en el EEG.</p> <p>Contracciones clónicas rítmicas de todos los músculos, pérdida de la conciencia y manifestaciones autonómicas pronunciadas.</p> <p>Opistótonos, pérdida de la conciencia y manifestaciones autonómicas pronunciadas.</p> <p>Convulsiones mayores, por lo general en una secuencia de espasmo tónico máximo de todos los músculos del cuerpo seguido por sacudidas clónicas sincrónicas y una depresión prolongada de todas las funciones centrales.</p> <p>Pérdida del tono postural, con caída total, o de la cabeza solamente.</p>
<p>Tomado de Godman 1991</p>		

## 2.7 Fisiopatología de la Fenitoína

Los efectos adversos generados por la fenitoína son numerosos; algunos se presentan con concentraciones plasmáticas terapéuticas después del consumo prolongado, mientras que otros son manifestaciones de toxicidad por sobredosis.

En concentraciones plasmáticas elevadas:

- a) Manifestaciones cerebelosas y vestibulares: la ataxia, el vértigo, la diplopía y el nistagmo son los rasgos más característicos.
- b) Somnolencia, alteraciones de la conducta, confusión mental y alucinaciones.
- c) Epigastralgia, náuseas y vómitos.

En dosis terapéuticas:

- a) Hirsutismo, rasgos faciales toscos (un problema en las niñas), acné.
- b) Las reacciones alérgicas consisten en eritemas, lupus eritematoso discoide y linfadenopatías; la neutropenia es excepcional pero requiere la interrupción del tratamiento.
- c) Anemia megaloblástica: la fenitoína disminuye la absorción de folato y aumenta su excreción.
- d) Osteomalacia.
- e) Si se usa durante el embarazo puede producir el síndrome hidantoínico fetal (falanges hipoplásicas, fisura palatina, labio hendido, microcefalia).
- f) Si se usa en el embarazo puede producir el síndrome hidantoínico fetal (falanges hipoplásicas, fisura palatina, labio hendido, microcefalia).
- g) Hiperplasia Gingival: la más frecuente (incidencia del 20%), mayor en los pacientes más jóvenes y se debe al crecimiento excesivo de las fibras de colágeno gingivales. Puede reducirse con el mantenimiento de la higiene bucal apropiada. En algunos casos puede ser tan masiva que requiere cirugía.<sup>8</sup>

### 3 Periodonto

#### 3.1 Generalidades

Es fundamental conocer el tejido periodontal en condiciones de salud para entender su comportamiento en presencia de enfermedad.

El periodonto está compuesto por las siguientes estructuras, dos tejidos blandos y dos duros:

- Encía
- Ligamento periodontal
- Cemento radicular
- Hueso Alveolar

La función principal del periodonto consiste en unir el diente al tejido óseo de los maxilares y en mantener la integridad en la superficie de la mucosa masticatoria de la cavidad bucal. El periodonto, también llamado “aparato de inserción” o “tejido de sostén de los dientes”, constituye una unidad de desarrollo, biológica y funcional, que experimenta determinados cambios con la edad y que además está sometida a modificaciones morfológicas relacionadas con alteraciones funcionales y de la microflora bucal.<sup>9</sup> (Figura 2)

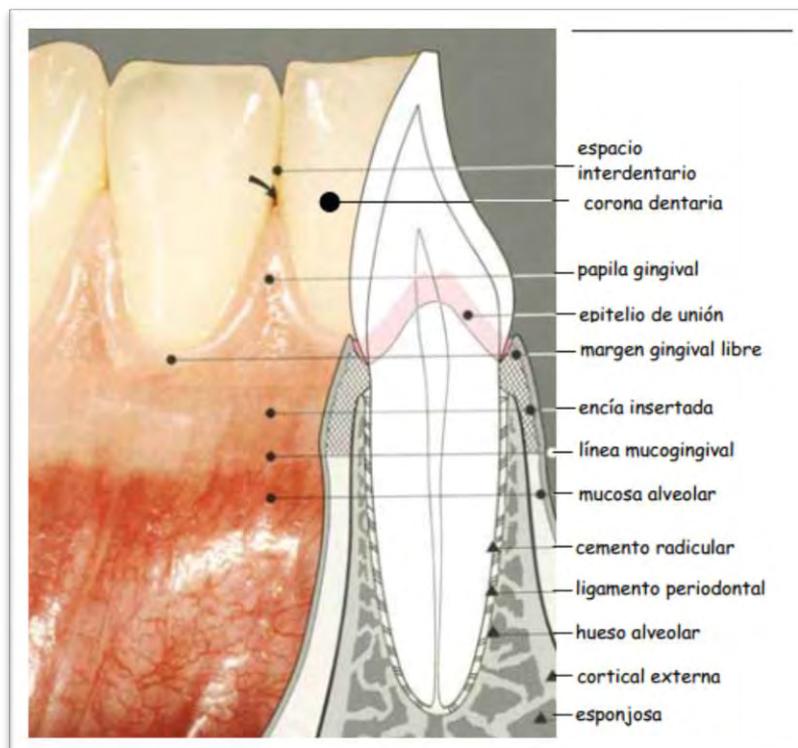


Figura 2: Periodonto y sus elementos constitutivos. Tomado de Rateitschak, 1991.

El desarrollo de los tejidos periodontales se produce durante la formación y desarrollo de los dientes. Este proceso comienza temprano en la fase embrionaria, cuando las células de la cresta neural (del tubo neural del embrión) migran al interior del primer arco branquial. En esta posición, las células de la cresta neural forman una banda de ectomesénquima por debajo del epitelio del estomodeo (la cavidad oral primitiva). Después de que las células de la cresta neural no diferenciadas arriban a su ubicación en los maxilares, el epitelio del estomodeo libera factores que inician interacciones epitelio-ectomesénquima. Una vez producidas estas interacciones, el ectomesénquima adopta papel dominante en el desarrollo futuro. Después de la formación de la lámina dental, se inicia una serie de procesos (estadio de brote o germen dentario, estadio de casquete, estadio de campana con desarrollo radicular) que dan por resultado la formación de un diente y de los tejidos periodontales que lo circundan, incluido el hueso alveolar propiamente dicho. Durante el estadio de casquete se produce una condensación de células ectomesenquimáticas en relación con el epitelio dental y se forma la papila dental que da origen a la dentina y la pulpa, y el folículo dental que origina los tejidos de sostén periodontales.<sup>9</sup>

Si un diente en formación en estadio de campana es resecado y trasplantado a un sitio ectópico en el mismo individuo (p.ej. el tejido conjuntivo de la cámara anterior del ojo), el proceso de formación dentaria continúa. Se forman la corona y la raíz y también se desarrollan las estructuras de sostén, es decir, cemento, ligamento periodontal y una lámina delgada de hueso alveolar propiamente dicho. Estos experimentos documentan que toda la información necesaria para la formación de un diente y de su aparato de inserción reside dentro de los tejidos del órgano dental y del ectomesénquima que lo rodea.<sup>9</sup>

El desarrollo de la raíz y de los tejidos periodontales de sostén es ulterior al de la corona. Las células de los epitelios externos e interno (del órgano del esmalte dental) proliferan en dirección apical, y forman una doble capa de células denominada vaina radicular epitelial de Hertwig (VREH). Los odontoblastos (OB) que forman la dentina de la raíz se diferencian de las células ectomesenquimáticas de la papila dental por el efecto inductor de las células del epitelio interno.<sup>9</sup>

La dentina continúa formándose en dirección apical, dando origen a la estructura de la raíz. Durante la formación de la raíz se desarrollan los tejidos periodontales de sostén, incluido el cemento acelular. Si bien algunos de los fenómenos de la cementogénesis aún no están claros; al iniciarse la formación de la dentina, las células interiores de la VREH sintetizan y segregan proteínas relacionadas con el esmalte, probablemente pertenecientes a la familia de la amelogenina. Al final de este periodo, se desarrollan fenestraciones en la VREH y a través de ellas ingresan células ectomesenquimáticas del folículo dental, que contactan con la superficie radicular. Las células ectomesenquimáticas en contacto con las proteínas relacionadas con el esmalte se diferencian en cementoblastos y empiezan a formar cementoide. Este cementoide representa la matriz orgánica del cemento y se compone de una sustancia rica en glucosaminoglucanos (sustancia fundamental) y fibras colágenas, las que se entremezclan con fibras colágenas de la capa externa de la dentina, todavía no mineralizada por completo. Se supone que el cemento se une fuertemente a la dentina por medio de esta interacción de las fibras. La formación del cemento celular, que recubre el tercio apical de las raíces dentales, difiere de la del cemento acelular dentro del cual algunos cementoblastos quedan incluidos.<sup>9</sup> (Figura 3)

Las partes restantes del periodonto provienen de las células del ectomesénquima del folículo dental que rodean al cemento. Algunas de estas células se diferencian a fibroblastos periodontales, formadores de las fibras del ligamento periodontal, mientras que otras se transforman en osteoblastos productores de hueso alveolar propiamente dicho, en el que quedan ancladas las fibras periodontales. En otras palabras, la pared primaria del alvéolo es también producto del ectomesénquima.<sup>9</sup>

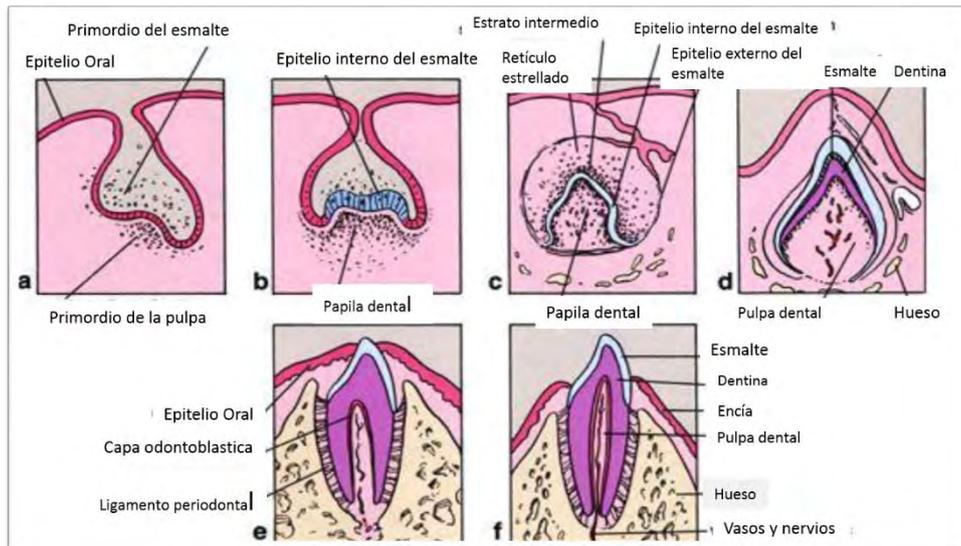


Figura 3 Odontogénesis Tomada de <http://portalembriologico.blogspot.mx/2012/02/odontogenesis.html>

## 3.2 Encía

### 3.2.1 Morfología de la encía

La encía es la parte de la mucosa bucal que rodea al diente y cubre el hueso alveolar. Forma parte de los tejidos de soporte periodontal y al formar una conexión con el diente a través del surco gingival, protege a los tejidos de soporte subyacentes frente al entorno bucal. Puesto que dependen de los dientes, cuando éstos se extraen las encías desaparecen.<sup>10</sup>

Como todos los tejidos vitales, la encía puede adaptarse a los cambios de su entorno, y la boca, que es la primera parte del tubo digestivo y el lugar de preparación inicial de la comida en la digestión puede considerarse un entorno relativamente hostil. Los tejidos bucales están expuestos a un amplio número de estímulos. La temperatura y la consistencia de alimentos y bebidas, su composición química, acidez y alcalinidad varían considerablemente. Existe un gran número de especies bacterianas en la boca y su variedad no se conoce con exactitud. A esto hay que añadir los trastornos e irritaciones de las manipulaciones dentales y podemos más que impresionarnos por la total resistencia de la mucosa bucal y la eficacia de los mecanismos de defensa gingivales, entre los que se incluye:

- El flujo salival y el contenido de la saliva.
- El recambio celular y la descamación de la superficie.
- La actividad de los mecanismos inmunitarios.

La encía sana es de color rosa coral, firme, de márgenes finos y con forma festoneada que le permite ajustarse al contorno de los dientes. Su color puede variar según la cantidad de pigmentación por melanina en el epitelio, el grado de queratinización del mismo, la vascularización y naturaleza fibrosa del tejido conjuntivo subyacente.<sup>10</sup>

En individuos caucásicos, la pigmentación es mínima; en pacientes de origen africano o asiático, puede haber zonas de color marrón o azul-negro que cubran una gran parte de la encía; en individuos de origen mediterráneo, se encuentran parches ocasionales de pigmentación. Es importante distinguir la pigmentación fisiológica de la que aparece en algunas enfermedades y por la contaminación de metales.<sup>10</sup>

La encía se divide en 3 zonas: la encía marginal, la encía insertada y la encía interdental. (Figura 4)



Figura 4: Morfología de la encía. Tomada de <http://odontored.wordpress.com/2011/08/11/%C2%BF-que-es-la-encia>

### **3.2.1.1 Encía marginal o encía libre**

La encía marginal forma un manguito de 1-2mm de ancho alrededor del cuello del diente y es la pared externa del surco gingival, de 0-2mm de profundidad. La encía marginal puede separarse del diente mediante la manipulación cuidadosa con una sonda roma. Entre los dientes, la encía forma una papila en forma de cono, cuya superficie labial a menudo está indentada por una hendidura. La papila llena el espacio interdental apical al punto de contacto y su forma vestibulo-lingual se ajusta a la curvatura de la unión cemento-esmalte para formar el col interdental.<sup>10</sup>

La superficie del margen gingival es lisa, a diferencia del de la encía insertada, de la que queda delimitada por una indentación llamada surco gingival libre.

### **3.2.1.2 Encía insertada o adherida**

La encía insertada o “mucosa funcional” se extiende desde el surco gingival hasta la unión mucogingival, donde se encuentra con la mucosa alveolar. La encía insertada es un mucoperiostio firmemente unido al hueso alveolar subyacente.<sup>10</sup>

La superficie de la encía insertada es punteada, como piel de naranja, este punteado varía considerablemente. Es más prominente en las superficies faciales y, a menudo desaparece con la edad.<sup>10</sup>

La encía insertada puede medir entre 0 y 9mm de anchura. Suele ser más ancha en la región de los incisivos (3-5mm) y más estrecha en los caninos y premolares inferiores. Se ha considerado que se requiere cierta cantidad de encía insertada para mantener la salud del margen gingival, por la separación que aporta la encía insertada entre el margen gingival y mucosa alveolar.<sup>10</sup>

### 3.2.1.3 Encía interdental

El epitelio de la encía interdental o “col” es muy fino, no queratinizado y se forma por sólo unas capas de células. Su estructura probablemente refleja que es un tejido protegido del medio exterior. La región interdental tiene una importancia especial porque es el lugar de mayor depósito de bacterias y su estructura la hace especialmente vulnerable.<sup>10</sup> (Figura 5)

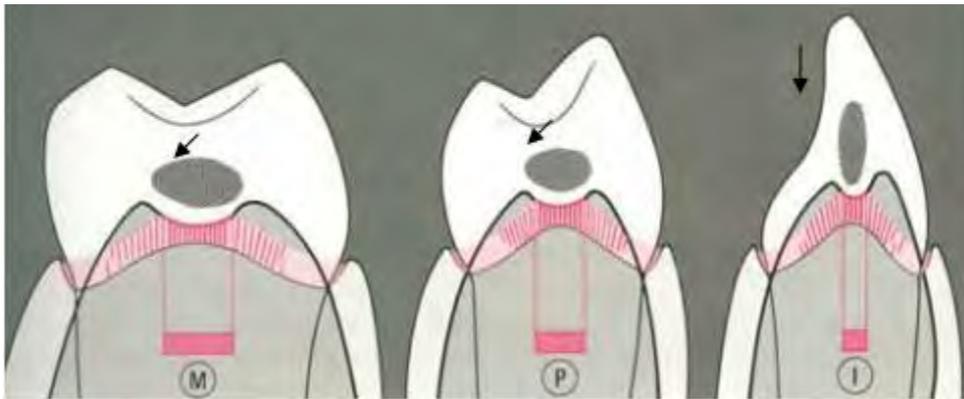


Figura 5 Aspecto de la encía interdental. I- Incisivo; P- Premolar; M- Molar. Tomada de Rateitschak, 1991.

### 3.2.2 Histología de la encía

Se compone de un epitelio, con diferentes características según la zona anatómica, y de un tejido conectivo. Se distinguen:

- Epitelio Gingival
- Epitelio del surco gingival
- Epitelio de unión o adherencia.<sup>9</sup>

#### 3.2.2.1 Epitelio gingival

Cubre la superficie del margen gingival, que consta de un centro de tejido conjuntivo fibroso cubierto de epitelio escamoso estratificado que, igual que todos los epitelios escamosos, sufre una renovación constante por reproducción continua de células en las capas más profundas y desprendimiento de las capas

superficiales. Las dos actividades se equilibran para que el grosor del epitelio se mantenga constante.<sup>10</sup>

Consta de las capas características del epitelio escamoso:

- Capas de células formativas o basales de células columnares o cuboideas.
- Capa de células espinosas o capa espinosa (estrato espinoso) de células poligonales.
- Capa granulosa (estrato granuloso), cuyas células son más planas y contienen numerosas partículas de queratohialina.
- Capa queratinizada (estrato córneo), cuyas células se han vuelto planas y retraídas y queratinizadas o paraqueratinizadas.

El epitelio de la superficie externa u oral del margen gingival está queratinizado o paraqueratinizado, mientras que el epitelio de la superficie interna o crevicular es más fino y no queratinizado. El epitelio intacto es una barrera eficaz contra microorganismos que pueden romper muchas sustancias más pequeñas, como las moléculas de antisépticos cutáneos, anestésicos y vasodilatadores tópicos, como el trinitrato de glicerilo.<sup>10</sup>

El tejido conjuntivo gingival consta de una malla de haces de fibras de colágeno que circulan por una sustancia fundamental que contiene vasos sanguíneos y nervios, además de fibroblastos, macrófagos, mastocitos, linfocitos, células plasmáticas y otras células del sistema de defensa, que son más numerosas cerca del epitelio de unión, donde la actividad inmunitaria es continua. En común con otros tejidos conjuntivos, las fibras del tejido conjuntivo gingival están formadas por una célula fibroblástica especializada y una red fibrosa colágena insertadas en una matriz extracelular compuesta de proteoglicanos y otras glucoproteínas de la matriz.<sup>10</sup> Su La función del tejido conjuntivo es la remodelación constante de los componentes de la matriz y depende de interacciones entre células y las moléculas de la matriz en su entorno.

### **3.2.2.2 Epitelio del surco**

El epitelio que tapiza el surco gingival es de tipo plano estratificado no queratinizado. En el epitelio del surco no es posible encontrar el estrato granuloso aunque, ocasionalmente, pueden encontrarse algunos gránulos de querathiolina y queratinosomas o cuerpos de Odland. Las características morfológicas del epitelio del surco están determinadas por las propiedades inductivas de la lámina propia o corion subyacente. El epitelio del surco es semejante al epitelio de unión. Aunque las células del epitelio del surco están más próximas unas a otras y los espacios son, sin embargo, más anchos que en el epitelio de la encía libre. Las células superficiales pueden presentar una degeneración intracelular considerable, antes de ser descamadas hacia la hendidura. En estas células se han descrito gránulos densos que se interpretan como lisosomas o como una variante de los queratinosomas.<sup>1</sup>

### **3.2.2.3 Epitelio de Unión**

Se localiza en la base del surco y funciona como la conexión entre la encía y el diente.<sup>11</sup> En condiciones de salud, el epitelio de unión se une al esmalte y se extiende hacia la unión cemento-esmalte. Si hay una recesión gingival, el epitelio de unión se encuentra sobre el cemento. Por tanto la base del surco gingival es la superficie libre del epitelio de unión. Se dice que, en un estado de salud perfecto, la profundidad del surco es de cero, de forma que no hay epitelio crevicular y, por tanto, el epitelio oral se fusiona directamente en el epitelio de unión. El epitelio de unión en los adultos mide aproximadamente unas 40 células de largo del ápice a la superficie crevicular, pero varía entre 0,25 y 1,35mm y un grosor de 10-20 células.; en el joven, mide de 3-4 células.<sup>11</sup> (figura 6)

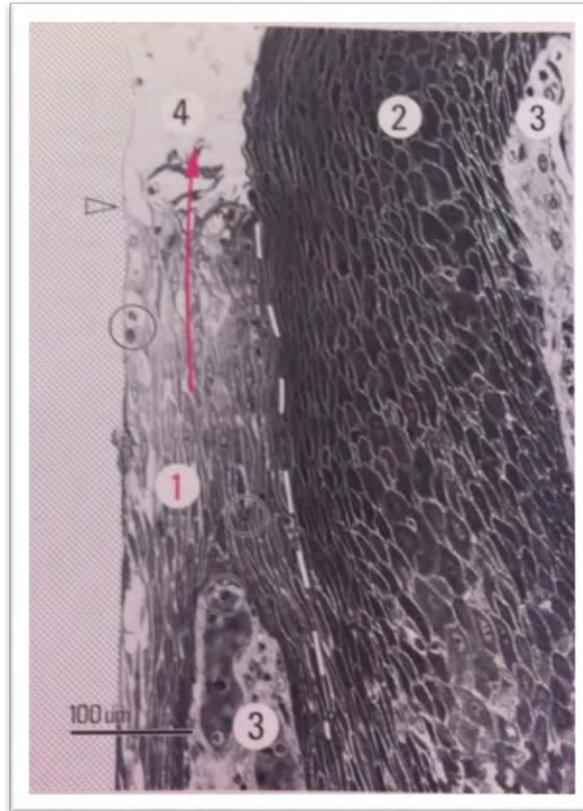


Figura 6: Diferentes epitelios: 1- Epitelio de Union; 2- Epitelio del surco; 3- Tejido conjuntivo; 4- Surco Gingival. Tomada del Rateitchak 1999

### 3.2.2.4 Fibroblasto gingival (FG)

Los FG son las células de origen mesénquimal predominantes en el tejido conectivo gingival y periodontal; están comprometidos en el funcionamiento normal y anormal de los tejidos periodontales en su desarrollo, mantenimiento, reparación y defensa.<sup>12</sup>

Es el encargado de construir el tejido conectivo blando que rodea el hueso alveolar (encía). Estos fibroblastos producen y mantienen los componentes extracelulares que proveen la integridad del tejido.<sup>12</sup>

De igual manera desempeñan un papel importante durante los procesos de cicatrización y regeneración periodontal, por medio de una respuesta proliferativa activa, además de otros fenómenos celulares y moleculares. Esta respuesta proliferativa es inducida por diferentes factores de crecimiento presentes en el plasma y en los gránulos plaquetarios.<sup>13</sup>

El fibroblasto gingival posee una tarea menos compleja que el los fibroblastos del ligamento periodontal (FLP) pero igualmente importante, tal como es la producción y mantenimiento de la lámina propia del tejido gingival blando.<sup>14</sup>

El fibroblasto en reposo posee un núcleo pequeño, achatado, con un citoplasma escaso, mientras un fibroblasto activo posee un complemento usual de organelos citoplasmáticos en mayor cantidad, con varios complejos de Golgi y muchos perfiles de retículo endoplásmico rugoso, mitocondrias y vesículas secretorias, indicando esto la función activa del fibroblasto de tipo secretorio y sintetizador. Existe un sistema tubular y filamentos o dentro del citoplasma cuya función se asocia al mantenimiento de la forma de la célula, al transporte de metabolitos celulares, al posicionamiento de sus estructuras intracelulares y al contacto con células adyacentes.<sup>15</sup>

Su citoesqueleto se halla normalmente organizado en haces largos y rectos de microfilamentos laxamente unidos, y filamentos individuales que forman una red tridimensional entrecruzada. Los microtúbulos son estructuras proteicas, largas, cilíndricas, con ligeras curvaturas, la proteína principal se llama tubulina y posee estrechas similitudes con la proteína muscular actina; se pueden distinguir dos tipos de filamentos sobre la base de su diámetro: microfilamentos y microtúbulos compuestos por actina, miosina y vimentina.<sup>15</sup> (Figura 7)

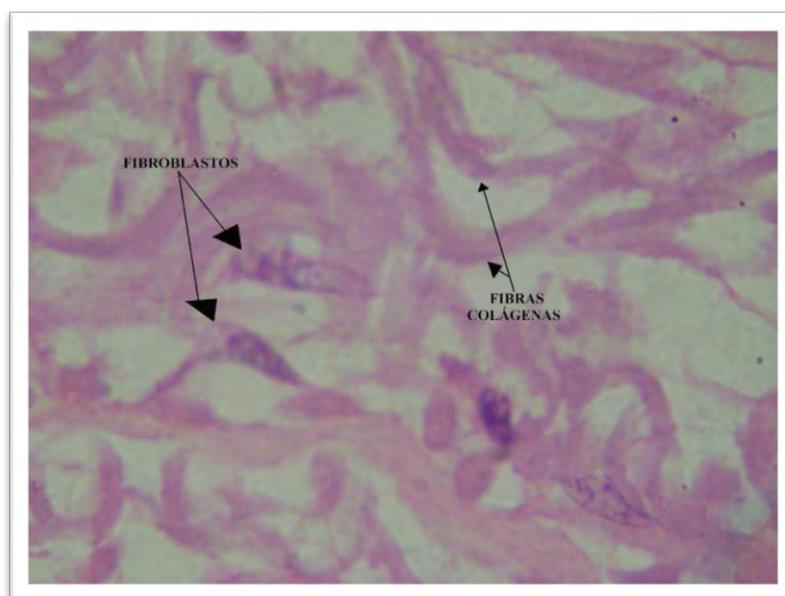


Figura 7 Fibroblasto. Tomada de <http://www.fotosimágenes.org/fibroblasto>

Se cree que en las encías existen varias poblaciones de fibroblastos fenotípicamente diferentes. Hakkinene y Larjava encontraron 3 morfotipos distintos en fibroblastos clonados de tejido sano e inflamado. En tejido sano, las células revelaron formas de espiral, epitelializadas y estrelladas.

En contraste, sólo células estrelladas elongadas fueron observadas a partir del tejido de granulación. En estos fibroblastos también se han encontrado diferencias en su matriz extracelular y en la tasa de proliferación, revelando un aumento en el contenido de mRNA para colágeno tipo I. Estos autores encontraron que los fibroblastos de cada capa presentaban diferencias entre ellos, donde los fibroblastos de la porción papilar revelaron una forma más estrellada y más pequeña en comparación con aquellos de la porción reticular, los cuales lucían más separados y un poco más grandes.<sup>14</sup>

#### **3.2.2.5 Fibras gingivales**

El tejido conjuntivo de la encía, se organiza para mantener el margen gingival unido al diente alrededor del cuello y para mantener la integridad de la inserción dentogingival.

La disposición de estas fibras es complicada, pero se han descrito como divididas en varios grupos de haces de fibras de colágeno:

1. Fibras dentogingivales o gingivales libres, que se insertan en el cemento y se abren en abanico en la encía y sobre el margen gingival.
2. Fibras alveologingivales o de la cresta alveolar de donde nacen y discurren coronalmente hacia la encía.
3. Fibras interdentes o interpapilares, conectan las papilas bucal y lingual.
4. Fibras longitudinales inter y transgingivales, de larga longitud dispuestas en la encía marginal.
5. Fibras circulares, que rodean el diente.
6. Fibras dentoperiostales, van de la superficie radicular al periostio.
7. Fibras transeptales, que circulan de diente a diente coronalmente a la cresta alveolar.
8. Fibras periostioingivales, van del periostio a la encía.<sup>11 16</sup> (Figura 8)

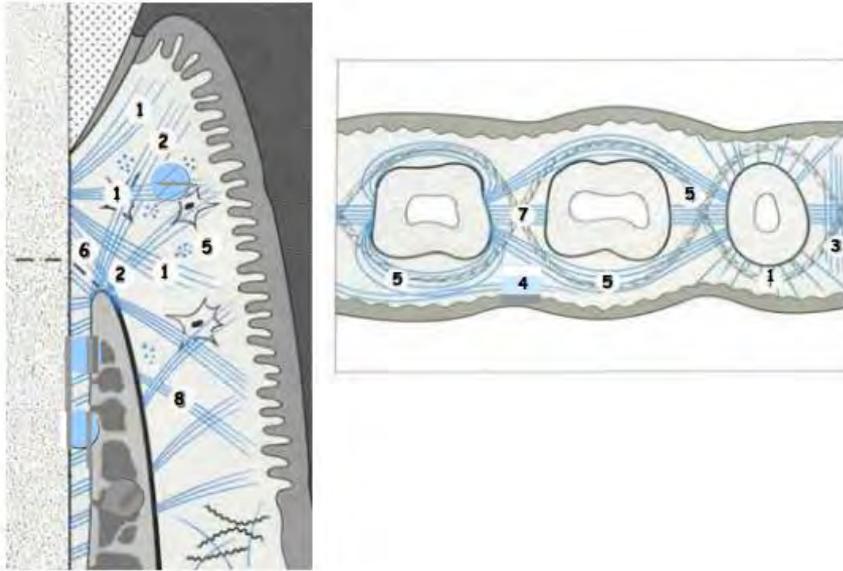


Figura 8 Disposición de las fibras gingivales. Tomada del Rateitschak 1999

El colágeno es sintetizado por los fibroblastos y se agrega de forma inactiva, en forma de procolágeno, que luego se convierte en tropocolágeno. En el espacio extracelular, el tropocólageno se polimeriza en fibrillas de colágeno que luego se agregan en haces de colágeno para formar entrecruzamientos. La forma más común encontrada en la encía es el colágeno tipo I, que forma los haces de fibras mayores y las fibras de colágeno laxo. También se encuentra algunos colágenos tipo III y V y se encuentra colágeno de tipo VI en las membranas basales de los vasos sanguíneos y el epitelio suprayacente.<sup>11</sup>

### 3.2.3 Sustancia fundamental

Las células y fibras del tejido conjuntivo, además de los vasos sanguíneos y nervios, están insertados dentro de una matriz amorfa y acelular formada por glucosaminoglucanos (GAG), proteoglucanos y glucoproteínas. Todos los componentes de la matriz son sintetizados y segregados por los fibroblastos. El GAG más común es el ácido hialurónico (hialuronano), presente en grandes cantidades en la encía. Los proteoglucanos constan de un núcleo central proteico al que se unen un número variable de cadenas de GAG altamente aniónicas.<sup>10</sup>

Estos proteoglucanos contribuyen, significativamente, a la viscosidad de la matriz intercelular de la pulpa y dan a la misma un carácter gelatinoso. Esta propiedad, más el refuerzo fibrilar, es lo que permite extraer la pulpa sin que se rompa durante los tratamientos endodónticos.<sup>11</sup>

### **3.2.4 Líquido crevicular**

Se trata de un líquido formado por el plasma extravasado y componentes de naturaleza extracelular. En su composición destacan proteínas séricas, componentes del sistema del complemento, enzimas como colagenasa y elastasa, anticuerpos dirigidos contra la placa bacteriana, moléculas de adhesión celular. Interleucinas y prostaglandinas.<sup>10</sup>

El líquido crevicular tiene las siguientes funciones:

1. Limpia el surco gingival llevándose las células epiteliales desprendidas, leucocitos bacterias y otros restos.
2. Las proteínas plasmáticas pueden influir en la inserción epitelial del diente.
3. Contiene antimicrobianos.
4. Transporta leucocitos polimorfonucleares y macrófagos, que pueden fagocitar bacterias. También transporta inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM y otros factores del sistema inmunitario.<sup>10</sup>

### **3.3 Ligamento periodontal**

El ligamento periodontal es una delgada capa de tejido conectivo fibroso, que por medio de sus fibras, une el elemento dentario al hueso alveolar que lo aloja. Sus fibras principales se insertan, por un lado, en el cemento y por otro, en la placa cribosa del hueso alveolar.<sup>11</sup>

Las funciones primordiales del ligamento son, mantener al diente suspendido en su alveolo, soportar y resistir las fuerzas empleadas durante la masticación y actuar como receptor sensorial propioceptivo. El ligamento periodontal, como todo tejido conectivo denso, está constituido por células, fibras, y sustancia fundamental amorfa. Además, posee vasos sanguíneos y nervios.<sup>11</sup>

Aunque es un tejido conjuntivo fibrilar, presenta una alta densidad celular. Los elementos celulares que lo forman son muy heterogéneos, aunque predominan los fibroblastos que representan el 20% del total. Desde el punto de vista funcional podemos distinguir los siguientes tipos de células:

- a) Células formadoras: fibroblastos, osteoblastos y cementoblastos.
- b) Células resorptivas: osteoclastos y cementoclastos.
- c) Células defensivas: macrófagos y mastocitos.
- d) Células epiteliales de Malassez.
- e) Células madres ectomesenquimáticas.

### **3.3.1. Fibroblasto del ligamento periodontal**

Los fibroblastos, son el tipo de células más abundante del ligamento periodontal y se alinean a lo largo y entre las fibras de colágeno. Es posible que los fibroblastos del ligamento periodontal sean células contráctiles móviles capaces de generar una fuerza para la erupción de los dientes.<sup>14</sup>

Este tipo de células producen la sustancia que conforma el tejido conectivo, incluido el colágeno, los proteoglicanos y la elastina. La importancia de este tipo celular, además de su elevado porcentaje, se debe al alto grado de recambio que experimenta en el tejido periodontal, pues los haces de colágeno que forman se remodelan, eliminan y remplazan de modo constante.<sup>11</sup>

A diferencia de lo que ocurre en el tejido óseo, la síntesis y la degradación del colágeno en el ligamento se lleva a cabo por un solo tipo celular, fibroblasto y fibroclasto, según el momento funcional en que se encuentre. A veces estas dos funciones se realizan simultáneamente.<sup>11</sup>

La síntesis implica la participación del Retículo Endoplasmico Rugoso (RER) y del complejo de Golgi en la producción y liberación de moléculas de tropocolágeno, las cuales se polimerizan extracelularmente para formar microfibrillas y luego las fibras de colágeno.<sup>11</sup>

La degradación tiene dos fases: 1) síntesis y posterior liberación de colagenasa (enzima que digiere el colágeno y lo fragmenta en pequeñas porciones); y fagocitosis por parte de los fibroclastos de los restos de colágeno degradados que son digeridos por medio de sus lisosomas.<sup>11</sup>

Estudios han comprobado que existe un equilibrio fisiológico entre la elaboración y degradación de las fibras de colágeno, cuya función es conservar la estructura normal del ligamento. Este equilibrio suele alterarse con la edad, aunque el fibroblasto todavía conserva un grado de actividad elevado en individuos adultos.<sup>11</sup>

Entre los fibroblastos del ligamento periodontal, se observan uniones muy simples, estos sistemas de unión solo se observan en fibroblastos de tejido conectivo fetal, en cultivos y en los miofibroblastos de las heridas. Los fibroblastos se disponen paralelos a los haces de fibras y, en apariencia, sus prolongaciones envuelven a las mismas. Su adherencia a las fibras se debe a la presencia de una glucoproteína: la fibronectina. Se ha establecido que cada fibroblasto tiene más de cien receptores de fibronectina en su superficie. Esta disposición permite que durante los movimientos fisiológicos del diente, u movimientos ortodónticos, los fibroblastos remodelen los haces de fibras colágenas del ligamento.<sup>11</sup>

Algunos factores de crecimiento ejercen sobre el fibroblasto del ligamento periodontal efectos muy importantes. Concretamente, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) tiene un efecto mitógeno y estimulante de la síntesis de colágeno; y el factor de crecimiento transformante (TGF-B) un efecto estimulante de la síntesis de colágeno y estabilizante de la matriz extracelular al controlar la disminución de la síntesis de secreción de colagenasa y de otras enzimas proteolíticas.<sup>11</sup>

### **3.4 Cemento**

El cemento es el tejido conjuntivo calcificado que cubre la dentina de la raíz y en el que se insertan los haces de fibras del ligamento periodontal. Puede considerarse como un “hueso de anclaje” y es el único tejido dental específico del periodonto. Es de color amarillo pálido y más blando que la dentina. Su relación con el borde del esmalte varía, puede ser contiguo o sobreponerse al esmalte, e incluso puede estar separado del esmalte por una fina banda de dentina expuesta. El grosor del cemento es muy variable y el tercio coronal puede medir solo 16-60um.<sup>10</sup>

Cuando queda expuesto por recesión gingival o formación de una bolsa periodontal, es muy fácil eliminar esta fina capa de cemento cervical con el cepillado o mediante instrumentación desarrollada por el odontólogo, de forma que la dentina, que es muy sensible, queda expuesta. En cambio, el tercio apical puede tener un grosor de 200um o incluso mayor.<sup>10</sup>

El cemento se forma lentamente durante la vida y es resistente a la resorción. Los cementoblastos depositan una capa de matriz no calcificada llamada “pre cemento”, antes de la calcificación y siempre existe una capa de esta matriz no calcificada en su superficie dentro del periodonto por lo que es responsable de su resistencia a la resorción.<sup>10</sup>

Es un tejido avascular y que no está innervado, con características particulares como su mayor permeabilidad en comparación con la dentina, permeabilidad que disminuye con la edad y al igual que otros tejidos calcificados, consta de fibras de colágeno incrustadas en una matriz orgánica calcificada. Dentro de su estructura contiene un 65% de materia inorgánica, principalmente hidroxapatita, un 23% de materia orgánica y un 12% de agua.<sup>10</sup>

Existen dos tipos de cemento: celular y acelular. El primero contiene cementocitos en lagunas que igual que los osteocitos del hueso, se comunican entre sí por una red de canalículos. El cemento acelular forma una capa superficial delgada, limitada a menudo por las porciones cervicales de la raíz. No contiene cementocitos en su sustancia, pero ya que los cementoblastos ocupan su superficie, el término “acelular” quizás no es totalmente adecuado.<sup>10</sup>

### **3.5 Hueso alveolar**

Las apófisis alveolares, denominadas también procesos alveolares y bordes alveolares, forman parte de los huesos maxilares superior y de la mandíbula; no existe un límite anatómico preciso entre la porción basal del cuerpo del maxilar y los procesos alveolares propiamente dichos, aunque existen diferencias en cuanto al origen y la funcionalidad de ambas estructuras.<sup>11</sup>

Los procesos alveolares corresponden a las porciones de los huesos maxilares que rodean y contienen los receptáculos o alveolos dentarios. Estos alveolos son cavidades cónicas que alojan las raíces de los dientes.<sup>11</sup>

Además de alojar los dientes, el hueso alveolar también tiene la función de inserción de los músculos, como almacén a la médula ósea y actúa como reservorio de iones, en concreto de calcio. El hueso alveolar depende de la presencia de los dientes para su desarrollo y mantenimiento, por lo tanto después de realizar una extracción este órgano se atrofia.<sup>10</sup>

El tejido óseo que forma las láminas compactas o corticales de los procesos alveolares tiene un doble origen: la capa más periférica de la compacta periodontica es de origen periodontal, es decir, crece por aposición a partir de las regiones osteogénicas del ligamento periodontal. La zona más interna, por su parte es de origen medular, ya que se forma a expensas de los osteoblastos del tejido medular adyacente. La compacta periostica también está formada por una capa externa de origen perióstico y una más profunda de origen medular.<sup>10</sup>

### **3.6 Clasificación de las enfermedades periodontales**

Las enfermedades periodontales inducidas por placa han sido tradicionalmente divididas en tres categorías generales: salud, gingivitis o periodontitis. En este contexto, el diagnóstico de salud implica ausencia de enfermedad periodontal inducida por placa. La gingivitis inducida por placa es la presencia de inflamación gingival sin pérdida de inserción del tejido conectivo. La periodontitis inducida por placa es la presencia de inflamación gingival en los sitios en los que se ha producido de una migración de la inserción epitelial a las superficies radiculares, acompañada de una pérdida de tejido conectivo y hueso alveolar. En la mayoría de los pacientes el aumento en la profundidad del sondaje o la formación de bolsas periodontales acompaña al desarrollo de la periodontitis. Las gingivitis y las periodontitis inducidas por placa son las más frecuentes de todas las formas de enfermedad periodontal. Sin embargo, no son las únicas posibilidades diagnósticas.<sup>17</sup>

En la clasificación de 1999 de las enfermedades y procesos periodontales se listan 40 enfermedades gingivales diferentes (Cuadro 2). En algunas de las lesiones gingivales que no son inducidas por placa se producen pérdida de inserción y destrucción del hueso alveolar. Además se consideraron siete categorías mayores de enfermedades periodontales destructivas:

- Periodontitis crónica.
- Periodontitis agresiva localizada.
- Periodontitis agresiva generalizada.
- Periodontitis como manifestación de una enfermedad sistémica.
- Periodontitis/gingivitis necrotizante ulcerativa.
- Abscesos del periodonto.
- Lesiones combinadas endodóncicas y periodontales.

La periodontitis puede ser una manifestación de al menos 16 enfermedades sistémicas. En la mayoría de estas enfermedades sistémicas hay tanto una disminución en la resistencia del huésped a las infecciones, como alteraciones del tejido conectivo gingival que aumentan la susceptibilidad a la degradación de causa inflamatoria.<sup>17</sup>

### **3.7 Agrandamiento gingival**

Durante años se ha definido el agrandamiento gingival de manera equivocada asimilándolo con términos como hipertrofia e hiperplasia gingival. Aunque estos conceptos aluden al aumento de tamaño en relación con el incremento del volumen celular o el número de células, respectivamente, la evidencia demuestra que estos fenómenos no siempre aparecen como substrato de dichas alteraciones, y su uso es incorrecto. En definición, el agrandamiento gingival es el aumento de volumen gingival, a expensas del crecimiento de la porción de encía libre, o de la encía insertada, en relación con un diente que ha erupcionado correctamente.<sup>18</sup>

Cuadro 2. Lista parcial de posibles diagnósticos para las enfermedades gingivales (clasificación de 1999)

<b>Lesiones Inducidas por placa dental:</b>	<b>Lesiones gingivales no inducidas por placa:</b>
<p>Gingivitis inducida por placa (sin otros factores locales contribuyentes)</p> <p>Gingivitis inducida por placa con factores locales contribuyentes</p> <p>Gingivitis ulcerativa necrotisante</p> <p>Gingivitis asociada a la pubertad</p> <p>Gingivitis asociada al ciclo menstrual</p> <p>Gingivitis asociada al embarazo</p> <p>Granuloma piógeno asociado al embarazo</p> <p>Gingivitis asociada a diabetes mellitus</p> <p>Gingivitis asociada a leucemia</p> <p><b>Agrandamiento gingival inducido por fármacos</b></p> <p>Gingivitis asociada a los anticonceptivos orales</p> <p>Gingivitis por déficit de ácido ascórbico</p>	<p>Lesiones asociadas a Neisseria gonorrhoea</p> <p>Lesiones asociadas a Treponema pallidum</p> <p>Lesiones asociadas a estreptococos</p> <p>Lesiones asociadas a Mycobacterium tuberculosis</p> <p>Angiomatosis bacilar</p> <p>Gingivoestomatitis herpética primaria</p> <p>Herpes oral recurrente</p> <p>Infecciones por varicela-zoster</p> <p>Candidiasis gingival generalizada</p> <p>Eritema lineal gingival</p> <p>Histoplasmosis</p> <p>Fibromatosis gingival hereditaria</p> <p>Manifestaciones gingivales de Liquen plano</p> <p>Penfigoide de las mucosas</p> <p>Pénfigo vulgar</p> <p>Eritema multiforme</p> <p>Lupus eritematoso</p> <p>Dermatosis de IgA lineal</p> <p>Granulomatosis de Wegener</p> <p>Psoriasis</p> <p>Reacciones alérgicas de la encía a materiales restauradores (mercurio, níquel, acrílico)</p> <p>Pastas dentífricas</p> <p>Colutorios</p> <p>Aditivos de los chicles o goma de mascar</p> <p>Alimentos y aditivos alimentarios</p> <p>Lesiones traumáticas de la encía</p> <p>Lesiones químicas</p> <p>Lesiones físicas</p> <p>Lesiones térmicas</p>

Tabla tomada de Gary C. 2005

### 3.7.1 Clasificación del (AG)

La clasificación de agrandamiento gingival atiende diferentes criterios, unos de índole semiológica, donde priman los aspectos descriptivos-topográficos de la lesión y otros más esencialistas como la relación con la etiología de esta alteración. Los primeros tienen cierta utilidad clínica en términos puramente descriptivos, ya que no existe una relación estrecha con la causa que los produce, e incluyen las formas generalizadas/circunscritas, según afecten a toda la encía o sólo a la correspondiente a uno o dos dientes, el tipo difuso, que implica a la encía libre y adherida, y el agrandamiento localizado, bien sea papilar o marginal.<sup>18</sup>

La clasificación es la siguiente:

1. Agrandamientos gingivales inflamatorios:
  - Gingivitis
  - Absceso gingival/periodontal
2. Agrandamientos gingivales medicamentosos:
  - Fenitoína
  - Ciclasporina A
  - Nifedipino
3. Agrandamientos gingivales reactivos:
  - Déficit de vitamina C
  - Embarazo
  - Granuloma de células gigantes
  - Granuloma piógeno
4. Agrandamientos gingivales tumorales:
  - Tumores benignos
  - Leucemias
  - Linfomas
5. Tumores malignos

### 3.7.2 Agrandamiento gingival inducido por fármacos

Durante el pasado siglo una gran variedad de medicaciones utilizadas para el alivio de las enfermedades condujo a la aparición de efectos adversos en la cavidad oral. Las principales afecciones se encuentran en tejidos los gingivales, causando básicamente un aumento de la inflamación, aumento de volumen gingival o ambas. Este efecto adverso está asociado principalmente con los siguientes fármacos:

- Anticonvulsivantes (ej. Fenitoína)
- Inmunosupresores (ej. Ciclosporina)
- Bloqueadores de los canales de calcio (ej. Nifedipino)

Las características clínicas comunes del agrandamiento gingival inducido por fármacos son:

- Variación en el patrón interpaciente e intrapaciente
- Predilección por la encía del sector anterior
- Mayor prevalencia en los niños
- Comienzo dentro de los 3 meses de iniciada la medicación
- Cambios en el contorno gingival
- Iniciación del crecimiento gingival en la papila interdientaria
- Incremento del exudado gingival
- Se puede encontrar en la encía con pérdida de hueso o sin ella pero se asocia con pérdida de inserción
- Respuesta inflamatoria pronunciada de la encía a la presencia de placa bacteriana
- La reducción de la placa bacteriana puede limitar la gravedad de la lesión<sup>9</sup>



*Ilustración 1 Agrandamiento gingival inducido por fármacos. Tomada de <http://www.monografias.com/trabajos905/agrandamiento-gingival-testosterona/agrandamiento-gingival-testosterona.shtml>*

La primera descripción de un medicamento que causó agrandamiento gingival fue informada en 1939 y se asoció con el uso de fenitoína. La fenitoína, que se utiliza en un régimen crónico para el control de las crisis comiciales, induce agrandamiento gingival en el 50% de los pacientes que la utilizan. Una teoría sobre la etiología de los agrandamientos gingivales inducidos por la fenitoína sugiere que la acumulación de tejido conjuntivo como consecuencia de una reducción de catabolismo de la molécula de colágeno. <sup>9</sup>

Los bloqueantes de los canales de calcio también han sido identificados como agentes causantes de agrandamiento gingival. Estos fármacos ejercen sus efectos principalmente sobre los canales dependientes de  $\text{Ca}^{+}$  localizados en la membrana citoplasmática y generalmente son prescritos como antihipertensivos, antiarrítmicos y agentes antianginosos. En 1984 los bloqueantes de los canales de calcio fueron relacionados por primera vez con los agrandamientos gingivales y la prevalencia de lesiones de la encía asociada con estos agentes de ha estimado en un 20%, con la nifedipina como el principal bloqueante de los canales del calcio asociado con el agrandamiento gingival. <sup>9</sup>

El último tipo de fármaco que ha sido asociado con esta patología es la ciclosporina 1 (CsA), un poderoso inmunoregulador usado principalmente para la prevención del rechazo de órganos trasplantados. Existen diversas hipótesis

para explicar por qué este fármaco compromete la encía pero la más aceptada es la que sugiere que el principal metabolito de la ciclosporina A, la hidroxiciclosporina (M-17), en conjunción con un compuesto emparentado, estimula la proliferación de los fibroblastos. Se ha postulado que este incremento del número de células acompañado por una reducción de la degradación del tejido conectivo gingival podría considerarse la causa de la acumulación excesiva de matriz extracelular en los con agrandamiento gingival asociado con la ciclosporina A.<sup>9</sup>

#### **4 Efectos moleculares de la fenitoína en los fibroblastos**

En la actualidad existe un acuerdo general de que todas las lesiones de agrandamiento gingival se constituyen por un tejido conectivo fibrótico o elevados niveles de inflamación y un epitelio gingival agrandado. Los grados de inflamación, fibrosis y celularidad dependen de la duración, dosis, la identidad de la droga, de la calidad de la higiene oral y de la susceptibilidad individual que se deriva de factores genéticos y ambientales.<sup>19</sup>

El mecanismo o mecanismos por los cuales la fenitoína induce el agrandamiento gingival (AG) aún no se conoce, pero ciertas investigaciones se han centrado en el papel de los factores de crecimiento.<sup>20</sup> Los factores de crecimiento son un conjunto de sustancias, la mayoría de naturaleza proteica, que desempeñan una importante función en la comunicación intercelular, control del ciclo celular, diferenciación y supervivencia. Estos también regulan una amplia gama de procesos celulares esenciales incluyendo la síntesis de proteínas matriz extracelular (MEC), situación que los hace sumamente relevantes en la patogénesis molecular del AG. Otras hipótesis y teorías sobre el AG por fenitoína incluyen la participación de integrinas, la inflamación, deficiencia de colagenasas y fagocitosis, y alteración en los canales iónicos de calcio.<sup>19</sup>

Los tejidos gingivales en general se encuentran en un estado de lesión y reparación continua que implica ciclos repetitivos de la producción de factores quimiotácticos, el reclutamiento de células inflamatorias y el recambio, sustitución y remodelación del tejido. El recambio de colágeno y MEC es inusualmente alto en los tejidos periodontales, la cicatrización de heridas y el

recambio de tejido conectivo están controlados en gran parte por citocinas y quimiocinas secretadas por las células inflamatorias como los macrófagos y los linfocitos y, en menor grado, por los fibroblastos que inician cascadas de señalización mediadas por receptores específicos. Los elementos de la MEC interactúan con los receptores de la superficie de dichas células, que incluyen a las integrinas, las cuales inician o modulan cascadas de señalización.<sup>19</sup>

#### **4.1 Factores de crecimiento y mediadores inflamatorios**

Estudios recientes han demostrado niveles anormalmente altos de citocinas específicas y factores de crecimiento en los tejidos gingivales con crecimiento excesivo o AG inducido por fármacos. Estos resultados son de gran interés, y sugieren que estas moléculas causan el agrandamiento gingival, a través de la alteración del equilibrio normal de estos mediadores. Las citocinas y factores de crecimiento que se encuentran elevados en la AG inducido por fármacos incluyen a: interleucina 6 (IL-6), IL-1b, factor de crecimiento derivado de plaquetas  $\beta$  (PDGF-  $\beta$ ), factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF-2), factor de crecimiento transformante (TGF –  $\beta$ 1) y el factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF).<sup>19</sup> El factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF-  $\beta$ 1) es sintetizado por muchas estirpes celulares como linfocitos, macrófagos y células dendríticas.<sup>21</sup> Su función básica es estimular la proliferación y diferenciación celular, así como promover la producción de componentes MEC. Ha sido implicado en varias enfermedades fibróticas asociadas con la acumulación de MEC. Una elevada expresión de TGF-  $\beta$ 1 ha sido reportada en la lámina propia del AG causado por fenitoína.<sup>20</sup> La fenitoína ha demostrado regular el aumento del factor de crecimiento derivado de plaquetas  $\beta$  (PDGF), un importante mitógeno y quimiotáctico para los fibroblastos, al igual que el factor de crecimiento de fibroblastos básico (FGF-  $\beta$ ), el cual se ha asociado con el aumento de la proliferación de los fibroblastos gingivales en pacientes que reciben fenitoína.<sup>20</sup>

La acumulación severa de la MEC en el tejido conjuntivo gingival, puede deberse a diversos grados de inflamación, lo que causa el aumento de la producción de citocinas inflamatorias, tales como la IL-1b, que se conoce como un estimulante de la proliferación del fibroblasto gingival y tiene una influencia potencial en el metabolismo del colágeno de los fibroblasto, generando una acumulación

excesiva de colágeno de tipo I en el tejido conjuntivo gingival, lo cual ha sido demostrado a través de un análisis inmunohistoquímico, lo cual puede ser considerado causante de la fibrosis en el tejido conjuntivo gingival.<sup>22</sup>

Otra molécula implicada en el desarrollo de AG es el factor de crecimiento del tejido conjuntivo (CTGF). El cual se asocia a la producción y presencia del TGF- $\beta$ 1 para la producción de MEC y acumulación de colágeno en cultivos de fibroblastos gingivales. El CTGF se encuentra elevado en el AG inducido por fenitoína, incluso cuando existe control del factor inflamatorio. Los mecanismos por los que CTGF promueve la fibrosis están siendo investigados por varios laboratorios. Aun no hay evidencia de que solo sea una vía de señalización asociada al CTGF la encargada de alterar el metabolismo de la MEC.<sup>19</sup>

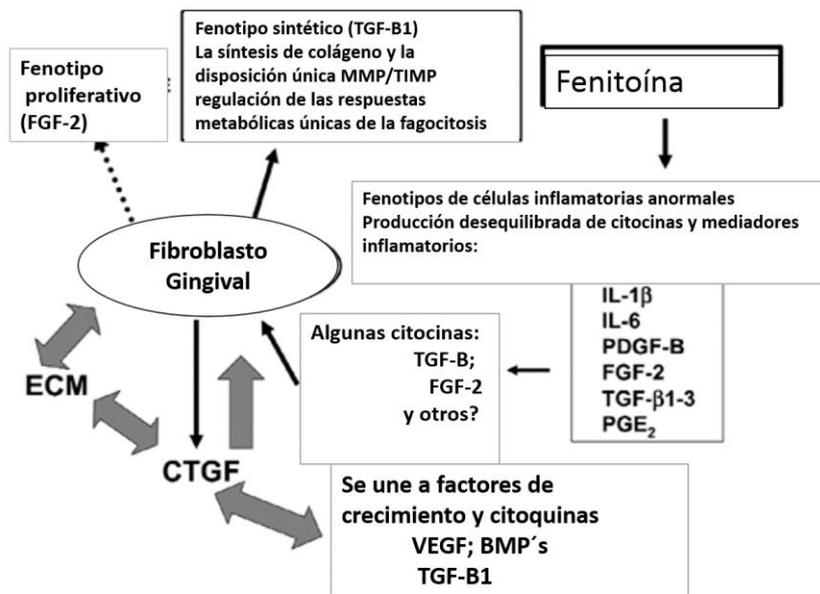
La fenitoína estimula la producción de prostaglandinas E2 (PGE2) por los fibroblastos gingivales,<sup>23</sup> lo cual se ve reflejado en la acumulación significativa de prostaglandinas en los tejidos gingivales.<sup>24</sup> Estas prostaglandinas son una familia de lípidos oxidados e insaturados, se derivan de la oxidación del ácido araquidónico, la cual es catalizada por las enzimas ciclooxigenasas. Su principal función es actuar como moléculas de señalización de vida media corta, que actúan como mensajeros autocrinos y paracrinos.<sup>25</sup> El hecho de que la concentración de CTGF se encuentra elevada en el AG, así como la existencia de mayor presencia de PGE2, es un hallazgo que considera una alteración metabólica del MEC. Los efectos de PGE2 en los fibroblastos están mediados principalmente por cuatro receptores, EP1 - EP4.<sup>26</sup> La PGE2 estimula los niveles de AMPc mediante el receptor de EP2.

#### **4.2 Síntesis y degradación de colágeno tipo I**

El metabolismo del colágeno, la proteína más abundante en mamíferos, está equilibrado con precisión por síntesis y la degradación para mantener el volumen de tejido. En general, la fibrosis es causada por la pérdida de la homeostasis de la síntesis y la degradación de las fibras, especialmente colágeno de tipo I, que resulta en la acumulación excesiva. La proliferación celular y las tasas de síntesis de colágeno de los fibroblastos gingivales humanos aislados de pacientes que consumen fenitoína fueron mayores que la de los fibroblastos gingivales aislados de pacientes que no consumían fenitoína.<sup>22</sup>

### **4.3 Papel de la fenitoína en la función de las integrinas y canales de calcio en la fagocitosis de colágeno**

Las integrinas son una gran familia de receptores heterodiméricos transmembranales, que permiten la interacción de la célula con la MEC. Cada heterodímero consiste en una subunidad a y una subunidad b. Hay aproximadamente 17 subunidades tipo a y 8 subunidades tipo b en los mamíferos, y por medio de diferentes combinaciones, pueden formar aproximadamente las 40 diferentes combinaciones únicas, las subunidades de las integrinas determinan qué moléculas de la matriz extracelular serán reconocidas por una célula. Tanto  $\alpha 1\beta 1$  y  $\alpha 2\beta 1$  son receptores de superficie celular para colágenos, y células que expresan la integrina  $\alpha 1\beta 1$  preferentemente se adhieren a colágeno tipo IV, mientras que las células que expresan  $\alpha 2\beta 1$  preferentemente se adhieren a colágeno de tipo I, y en integrinas A2B1 se ha demostrado servir como receptores específicos de colágeno tipo I en los fibroblastos. Se reconoce que la etapa de unión inicial de la fagocitosis por colágeno depende de la interacción adhesiva entre fibroblastos y colágeno, y de que la integrina  $\alpha 2$  desempeña un papel crítico en la regulación fagocítica de colágeno. Esto nos sugiere que uno de los factores etiológicos del AG es la inhibición de la fagocitosis del colágeno mediante la reducción de la expresión de la integrina  $\alpha 2$  o bien por la reducción en la afinidad de la integrina  $\alpha 2\beta 1$  en la fagocitosis, causada por la alteración en el flujo del calcio intracelular.<sup>22</sup>



Tomado y modificado de Trackman P. C. 2004

Esta última opción se relaciona al hecho de la afección de una proteína importante en la señalización de las integrinas, esta es la gelsolina (Gsn), una proteína dependiente de calcio, asociada a la polimerización y despolimerización de los filamentos de actina. Se ha demostrado que ante el cambio de electrolitos intracelulares, principalmente el calcio intracelular, la afinidad de la integrina  $\alpha 2\beta 1$  afecta su unión a colágeno.<sup>27</sup>

## 5. Conclusiones

La fenitoína es un fármaco de principal elección para el tratamiento de pacientes epilépticos. Este fármaco cuenta con gran variabilidad en su farmacocinética y farmacodinamia, lo cual depende de su vía de administración y principalmente de la variabilidad genética de cada individuo. El periodonto como estructura de sostén del órgano dentario, cuenta con características y funciones tales como la irrigación, inervación y recambio celular, entre otras. Estas propiedades se pueden ver afectadas por condiciones y patológicas sistémicas, tal como los es el consumo de fármacos. Este el caso de la encía, se puede alterar cuando el paciente ingiere fenitoína y cuenta con otros factores que favorecen el desarrollo del agrandamiento gingival. Patología que ha sido definida como en el volumen del tejido gingival a causa de la acumulación excesiva de colágeno dentro de la encía. Esta acumulación puede obedecer a diversos cambios en el metabolismo del fibroblasto inducidos por el consumo de dicho fármaco. Actualmente, se sabe que la fenitoína altera a los factores de crecimiento, mediadores inflamatorios, integrinas y el metabolismo del calcio. Estas alteraciones moleculares aun no son confirmadas en su totalidad, la investigación sobre cual o cuales son los mecanismos moleculares involucrados debe trascender en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de un pacientes con agrandamiento gingival por fenitoína. La calidad de atención de este tipo de pacientes mejorara en relación a la información que el cirujano dentista sea capaz de brindar. Entre mayor conocimiento se tenga sobre la etiología y patogenia del agrandamiento gingival, se podrá manejar de mejor manera esta patología. El conocimiento de la salud periodontal, dental y sistémica del paciente, más allá de su atención restauradora o meramente estética, es necesaria para el cirujano dentista, debido a que estos permiten una atención integral del paciente.

## 6. Referencias

- 1- Velázquez L. Farmacología Básica y Clínica. 18° edición Buenos Aires: Madrid. Medica Panamericana 2008. Pp. 251-253
- 2- Gennaro A. Remington Farmacia. 20ª edición. Buenos Aires. Medica Panamericana, 2003 Pp. 1694-1695
- 3- Thorn C, Whirl-Carrillo M, Steven J, Kleina T, Altmana R. Phenytoin Pathway. PharmGKB. 2012; 22(6): 466–470.
- 4- Calderón M., Varona, Espina L. Monitorización de niveles plasmáticos de fenitoína, 2013, Madrid.
- 5- Rodríguez R. Vademécum Académico del Medicamento. 4ª edición. México. McGraw Hill 2004. Pp. 234
- 6- S.S.A. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general. Fenitoína. Facultad de Medicina UNAM. Hallado en [www.facmed.unam.mx/bmnd/gi\\_2k8/prods/PRODS/81.HTM](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/81.HTM)
- 7- Goodman A, Rall T, Nies A, Taylor P. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 8ª edición. México D.F. Medica Panamericana 1994. Pp. 436-440.
- 8- Tripathi KD. Farmacología En Odontología: Fundamentos. 1ª edición. Buenos Aires. Medica Panamericana. 2005. Pp. 149- 150.
- 9- Lindhe J. Periodontología Clínica e Implantología Odontológica. 5ª edición. Buenos Aires. Medica Panamericana. 2009. Pp 3-40
- 10-Barry M, Sorry M, Manson J. Periodoncia. 6ª edición. Barcelona. Editorial Elsevier 2012. Pp 1-17
- 11-Gómez E. Muñoz C. Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental. 3ª edición. México. Medica Panamericana 2009. Pp. 333-355
- 12-Roger M A. Oscar T, Armando C. Apoptosis de fibroblastos gingivales en periodontitis. Colombia Medica. 2007 Julio-Septiembre; 28 (3): 297-209.
- 13-Madrid MA, Mahecha LC, Oviedo VA, Chaves M, Roa NS, García DA, Moreno GC. Efecto de la Calendula officinalis en la proliferación del fibroblasto gingival humano. Universitas Odontológica. 2010; 29(63): 107-112,

- 14-Acosta-Gómez A. El fibroblasto: su origen, estructura, funciones y heterogeneidad dentro del periodonto. *Universitas Odontológica*. 2006; 25: 26-33.
- 15-Soto Franco J. Cultivo y caracterización in vitro de una línea celular de fibroblastos gingivales humanos. *Revista Estomatología*. 2000; 9(1): 27-32.
- 16-Rateitschak E, Wolf H. Atlas de Periodoncia. 2ª edición. Editorial Salvat. 1999. Pp. 1-10
- 17-Armitage GC. Diagnóstico y Clasificación de las enfermedades Periodontales. *Periodontology 2000 (Ed Esp)*. 2005; 9: 9-21.
- 18-Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración. Manual SEPA de Periodoncia y Terapéutica en Implantes. Madrid. Medica Panamericana. 2005. Pp. 2-8
- 19-Trankman PC, Kantarci A. Connective Tissue Metabolism and Gingival Overgrowth. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 2004. 4 de Mayo, 15: 165.
- 20-Kuru L, Yilmaz S, Kuru B, Köse K N, Noyan Ü. Expression of growth factors in the gingival crevice fluid of patients with phenytoin-induced gingival enlargement. *Archives of Oral Biology*. 2004 26 de Abril; 49: 945—950.
- 21-Oscar PZ, Lagunas M, Vicente MM. Factor de crecimiento transformante beta-1: estructura, función y mecanismos de regulación en cáncer. *Salud Pública México*. 2001; 43: 340-351.
- 22-Masatoshi K, Junichi K, Yasuo S, Toshihiko N. Drug-Induced Gingival Overgrowth. *Biol. Pharm. Bull*. 2005; 28(10): 1817—1821.
- 23-Modéer T, Anduren I, Lerner U H. Enhanced prostaglandin biosynthesis in human gingival fibroblasts isolated from patients treated with phenytoin. *J Oral Pathol Med*. 1992; 21: 251-255.
- 24-Arai H, Nomura Y, Kinoshita M, Shimizu H, Ono K, Goto H. Response of human gingival fibroblasts to prostaglandins. *J Periodontal Res*. 1995; 30: 303-311.
- 25-Martínez A., Rivas S. Funciones de las Prostaglandinas en el Sistema Nervioso Central. Hallado en <http://www.ejournal.unam.mx/rfm/no48-5/RFM48509.pdf>

- 26-Coleman RA, Smith WL, Narumiya S. International Union of Pharmacology classification of prostanoid receptors: properties, distribution, and structure of the receptors and their subtypes. *Pharmacol Rev.* 1994; 46: 205-229.
- 27-Arora P D, Glogauer M, Kapus A, Kwiatkowski D J, McCulloch C A, Mol. Biol. Cell. 2004; 15: 588-599.