

# ESTEROIDES SEXUALES DEL EMBARAZO Y SENSIBILIDAD TISULAR A LOS IRRITANTES LOCALES EN EL PERIODONTO.

BEATRIZ HELENA QUINCHÍA R.<sup>1</sup>, BERNARDO AGUDELO J.<sup>2</sup>, JESÚS ALFREDO BERDUGO<sup>3</sup>,  
JORGE ELIÉCER OSSA L.<sup>4</sup>

RESUMEN: QUINCHÍA R. BEATRIZ H., BERNARDO AGUDELO J., JESÚS A. BERDUGO Y JORGE E. OSSA L. Esteroides sexuales del embarazo y sensibilidad tisular a los irritantes locales en el periodonto. Rev Fac Odont Univ Ant, 10(1): 48-56, 1998.

*Las manifestaciones orales de las variaciones hormonales normales, durante diversas etapas en el desarrollo del individuo, constituyen una evidencia de que el periodonto es uno de los órganos blanco para la acción de hormonas esteroides en el organismo. Los Andrógenos, estrógenos y progestágenos son los tres grupos mayores de hormonas esteroides sexuales, necesarios para la expresión de las características sexuales secundarias que definen el desarrollo del individuo y posibilitan los procesos reproductivos. El incremento de las concentraciones hormonales circulantes puede afectar las funciones metabólicas de otros órganos y tejidos. La respuesta directa de los fibroblastos a los estímulos hormonales, como principal célula constitutiva de los tejidos periodontales, ha sido pobremente estudiada; éste es justamente el tema central del presente artículo, donde se concluye que el estado hormonal propio del embarazo sensibiliza los tejidos periodontales a la injuria bacteriana. Se desconoce si la respuesta de los fibroblastos periodontales a los lipopolisacáridos bacterianos se ve afectada por el ambiente hormonal, lo cual podría ser una explicación de la vulnerabilidad del tejido a presentar cambios inflamatorios durante la gestación.*

**Palabras claves:** Hormonas esteroides sexuales, lipopolisacárido, *Prevotella intermedia*, Interleukina-1 $\beta$ , fibroblastos.

**ABSTRACT:** QUINCHÍA R. BEATRIZ H., BERNARDO AGUDELO J., JESÚS A. BERDUGO & JORGE E. OSSA L., Sexual Steroids in Pregnancy and Sensitivity to Local Irritation in Periodontal Tissues, Rev Fac Odont Univ Ant, 10(1): 48-56, 1998.

*The aim of this review is to argue that the oral manifestations associated to hormonal variations during the reproductive cycle, in humans, indicate that the periodontum is a target tissue for hormonal influence. The sex steroid hormones: Estradiol, Progesterone and Androgens have important functions on the expression of secondary sexual characteristics, defined the sexual development of the individual and the reproductive processes. The increase in circulating hormones could affect the metabolic functioning of other organs and tissues. Fibroblasts are the main cell in cytoarchitecture of the periodontum, but the direct response of these cells to hormonal stimuli has not been studied deeply. The objective of this essay is to review the literature on this subject and we conclude that the hormonal status of pregnancy sensitizes the periodontal tissues to bacterial insult. It is unknown how the hormonal environment of pregnancy may affect the response of periodontal fibroblasts; this would partially explain the incidence of periodontitis during gestation.*

**Key words:** Sex steroid hormones, lipopolysaccharide, *Prevotella intermedia*, Interleukin-1 $\beta$ , fibroblasts.

## INTRODUCCIÓN

Por más de un siglo se han reportado los efectos de las hormonas esteroides sexuales en el periodonto (Carranza F, 1994; Loe H, Silness J, 1965; Rose LF, 1993; Lindhe J, 1989). Existe abundante evidencia clínica en la literatura, que hace referencia a las fluctuaciones de los niveles hormonales en los tejidos de sostén de los dientes o Periodonto, aun en condiciones de higiene oral aceptable. Se han reportado:

- Ulceraciones epiteliales, aftas o tendencia al sangrado, exacerbación del edema gingival, aumento en la secreción del fluido crevicular gingival, durante el período menstrual (Carranza F, 1994)
- Respuestas inflamatorias exageradas de los tejidos a la irritación local durante la pubertad, en hombres y mujeres. (Carranza F, 1994)
- Hiperplasias gingivales en sujetos tratados con hormonas sexuales masculinas. (Michaelides PL, 1981).

- 1 Odontóloga, Docente Ocasional de medio tiempo Facultad de Odontología U. de A., Investigadora Asociada al Grupo Interdisciplinario para la Investigación Científica, BIOGÉNESIS.
- 2 Ginecobstetra, Endocrinólogo, Profesor ocasional de medio tiempo, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.
- 3 Médico Veterinario, MSc. Genética Humana, Profesor de Cátedra, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad de Antioquia.
- 4 Médico Veterinario, MS. Virología, PhD. Microbiología, Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.



- Pérdida en la densidad del hueso alveolar posterior, en mujeres con historia de periodontitis y con deficiencias en los niveles séricos de estradiol, en la menopausia (Payne JB, 1997).
- Patologías relacionadas con atrofia de la mucosa, posterior a la menopausia (Mariotti A. 1994).
- Hiperplasias y gingivitis durante el embarazo. (Kinby B, *et al.*, 1996). Fig. 1.

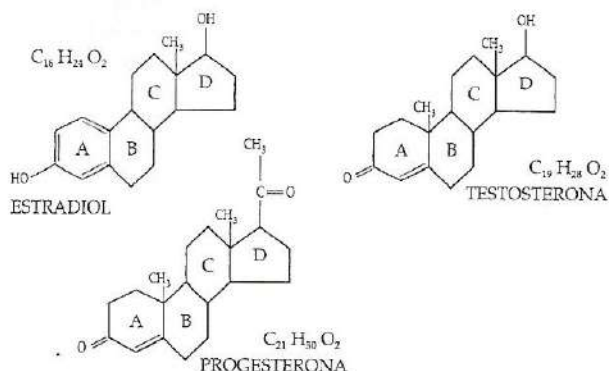
Desde 1950 se ha venido investigando acerca de los efectos causados por las variaciones de las hormonas esteroides sexuales en los diversos estadios de el desarrollo humano, y su influencia en los trastornos inflamatorios periodontales, lo cual constituye el tema central de este artículo.

## Efecto sistémico de las hormonas

La homeostasis de los seres vivos se logra por constantes interacciones entre los diferentes sistemas orgánicos para mantener el balance vital. El sistema neuro-inmuno-endocrino controla las funciones vitales en un refinado equilibrio de mensajeros celulares e intercelulares (Mariotti A. 1994).

Las hormonas tienen acciones tan diversas como: mediar la reproducción, el crecimiento y el desarrollo; mantener el ambiente interno, producir energía, modular su propia utilización y almacenamiento. De esta forma, son moduladores de funciones entre diversos sistemas actuando de forma independiente o en conjunto para producir un efecto particular en un grupo de tejidos. Esto es evidente durante la influencia, predominantemente estrogénica, de la gestación sobre el crecimiento y la capacitación de la glándula mamaria para regular la lactancia, en lo cual los estrógenos intervienen en coordinación con otras hormonas como la prolactina.

Los esteroides sexuales se clasifican en tres grupos básicos, progestágenos (progesterona y pregnenolona), andrógenos (deshidroepiandrosterona, androstenodiona, testosterona) y estrógenos (estradiol, estrona y estriol).



La especialización de las glándulas sexuales permite establecer una diferencia en la síntesis de cada uno de estos esteroides, aunque potencialmente poseen la maquinaria metabólica que les permitiría sintetizar cualquiera de ellos. Así, en las células de Ledyg, del testículo, se sintetiza la testosterona, pero ésta también es producida en menores cantidades por las células de la teca, en la unidad folicular del ovario y por la glándula suprarrenal; la androstenodiona es sintetizada en mayor cantidad en la teca folicular donde sirve como precursor para la formación de estrógenos por medio de la aromatización (cambio químico y estructural que concede anillos aromáticos a sus moléculas). Por todo lo anterior es posible concebir que en células de otros tejidos, a distancia de los órganos sexuales, como los fibroblastos gingivales, las hormonas puedan ser metabolizadas (convertidas a metabolitos menos activos) o interconvertidas de andrógenos a estrógenos o de estrógenos a progestágenos, según la capacidad enzimática que éstos posean.

La androstenodiona y la testosterona forman a su vez el depósito precursor para la síntesis de estrógenos. Los estrógenos se sintetizan en las células de la granulosa de la unidad folicular, en la placenta, así como en algunos órganos (hígado y cerebro) y tejidos (tejido celular subcutáneo). Aunque estos son los principales tejidos encargados de la síntesis, las hormonas pueden viajar libres (activas) o unidas a proteínas transportadoras para ejercer sus acciones en órganos a distancia.

Los progestágenos son los precursores hormonales inmediatos, ya que, la pregnenolona es el precursor de todos los esteroides y la progesterona es el sustrato para la producción de andrógenos en las gónadas y de los mineralocorticoides y glucocorticoides en la suprarrenal.

Los estrógenos son, por su parte, los responsables en la maduración de los órganos sexuales femeninos y de su preparación para los eventos reproductivos, además de poseer importantes actividades en la preparación de las células para la respuesta a otros factores (Factor de crecimiento epidérmico-EFG-, Factor de crecimiento de fibroblastos básico-bFGF-, Factor de crecimiento insulinoide-IGFs-) y a otras hormonas (progestágenos, andrógenos, Hormona del crecimiento-GH-, Tiroidea-T3).

La progesterona es el compuesto biológicamente activo en el grupo de los progestágenos, ejerce sus funciones en el ciclo reproductivo como transformadora del endometrio para facilitar la implantación del blastocisto (etapa inicial de formación embrionaria), como reguladora del efecto estrogénico. Además, induce a un estado relativo de



inmunosupresión que permite la aceptación del embrión a pesar de que las células del nuevo individuo son diferentes antigénicamente a las células maternas.

Las modificaciones de la función endocrina durante el embarazo, representan un fenómeno adaptativo en los sistemas biológicos y no una alteración del estado sistémico saludable. La placenta a su vez, asumida como un órgano endocrino, modifica el metabolismo materno por medio de su producción hormonal, ofreciendo las condiciones para el desarrollo del nuevo individuo.

Durante el embarazo, las concentraciones de las hormonas esteroides presentan un aumento significativo. Los Estrógenos, andrógenos y progestágenos cumplen importantes funciones desde la implantación del óvulo fecundado hasta el parto, son producidos y metabolizados siguiendo un complejo patrón que involucra al feto, la placenta y la madre (Yen SSC, 1994).

La concentración de progesterona circulante en la gestante aumenta desde 40ng/mL en el primer trimestre a 160ng/mL en el tercer trimestre, al final del embarazo la placenta produce aproximadamente 250 ng de progesterona al día y el 90% es secretado a la circulación materna (Yen SSC, 1994). El cuerpo lúteo es la mayor fuente de estrógenos gestacionales hasta la novena semana de gestación, posteriormente el trofoblasto placentario se convierte en la fuente principal hasta el parto. El nivel de estrógeno aumenta a lo largo del embarazo hasta su terminación y puede alcanzar una concentración de 20 a 30 ng/mL (Tulchinsky et al., 1990). El nivel de 17-β betaestradiol excede a la estrona y el estriol a pesar de que la producción de estos sea mayor que la de estradiol; es decir, la concentración en sangre periférica es mayor que la de otros estrógenos aunque se produzca en menor proporción en los tejidos sintetizadores, debido a que es fuente de progestágenos y a que existen otros mecanismos reguladores. (Ver fig. 2)

Los andrógenos circulantes durante la gestación provienen de la glándula adrenal fetal y de la madre (en forma de sulfato de deshidroepiandrosterona), son transformados (mediante hidroxilación), para luego ser convertidos a estriol, en la placenta, por medio de la enzima aromatasa placentaria. Los andrógenos totales, aunque aumentan 2 a 3 veces en la gestación, con respecto a los niveles normales de la mujer no gestante, no producen un cambio en los niveles de andrógenos libres (metabólicamente activos), debido a que también aumentan los niveles sanguíneos de globulinas transportadoras de los esteroides sexuales y la albúmina, como otro efecto mediado por estrógenos. Por esta razón puede balancearse el aumento en la producción de andrógenos sin que

se produzca androgenización (en un sentido metabólico: masculinización) de la mujer o del feto.

Durante el embarazo se ha definido un estado de inmunosupresión sistémica transitoria atribuido a varios factores. Entre ellos se postula que las células embrionarias inician una reacción que estimula una respuesta supresora tipo Th2 - inmunidad humoral- que contribuyen a aumentar la sensibilidad para desarrollar inflamación gingival.

Se ha reportado durante la gestación una hiporrespuesta de linfocitos de sangre periférica contra preparaciones de *Prevotella intermedia*; además, se ha encontrado evidencia de disminución en el número de células CD4+, en sangre periférica, en comparación con el período post-parto. Raber-Durlacher (1993) postula una posible respuesta inmune local disminuida, lo cual constituye otro factor en el aumento de la sensibilidad para presentar respuestas inflamatorias modificadas frente al reto bacteriano durante este estado hormonal característico.

### Acciones hormonales en el periodonto

En condiciones de no embarazo, las hormonas sexuales existen en bajas concentraciones en el torrente sanguíneo (en el rango de fento [ $10^{-15}$  moles] a nanomoles [ $10^{-9}$  moles]); no obstante, son capaces de regular la diferenciación y el crecimiento en tejidos específicos, distantes del sitio de secreción. Es así como los andrógenos, estrógenos y progestágenos están directa o indirectamente relacionados con la regulación funcional de diversos tejidos como el cerebro, el corazón, el riñón, el hígado y los tejidos de sostén, entre los cuales, cabe resaltar el periodonto.

*El periodonto.* Es la unidad de soporte de los dientes, está compuesto por dos tejidos conectivos fibrosos: la encía (gingiva) y el ligamento periodontal; dos tejidos mineralizados: el cemento y el hueso alveolar, y una barrera epitelial.

El tejido conectivo de encía y ligamento periodontal está formado por fibroblastos como principal componente celular (Ver figs. 3 y 4). Los fibroblastos presentan la capacidad de ser activados, proliferar, migrar en la reparación de lesiones, sintetizar la matriz extracelular y el colágeno. Además, fagocitan las fibras colágenas viejas y las degradan para restaurar la arquitectura del tejido del cual forman parte (Giannopoulou C y Cimasoni G, 1996).

Aunque no se han demostrado diferencias morfológicas entre los fibroblastos de encía y los de ligamento periodontal (Mariotti A, 1990, Oshima et al., 1988; Somerman et al., 1988, Hou y Yaeger,



1993), funcionalmente sí se han reportado diferencias en el contenido de marcadores bioquímicos, como el nivel de fosfatasa alcalina, marcador enzimático de monocitos y células óseas, el cual es mayor en los fibroblastos provenientes de ligamento periodontal (esto sugiere diferenciación y actividad osteoclástica), también se han reportado diferentes propiedades de unión a fibronectina, cemento y dentina.

En cultivo, los fibroblastos poseen la capacidad de diferenciación en subtipos bioquímicos, esto corresponde a las modulaciones ya observadas *in vivo* (Giannopoulou C y Cimasoni G, 1996). Las hipótesis actuales soportan la idea de que los fibroblastos pueden funcionar incluso como células inmunes accesorias mediante la producción de citoquinas como la Interleuquina-1 $\beta$ , que pueden actuar de una manera autocrina y paracrina, es decir, autoestimulando a la célula productora o a las células adyacentes, sean estas somáticas o inmunes (Wakabayashi, et al., 1997, Okamatsu et al., 1996), lo cual influye en la evolución de las alteraciones inflamatorias periodontales.

Las hormonas sexuales ejercen considerable influencia tanto directa como indirectamente en la diferenciación, proliferación y crecimiento celular en el tejido periodontal, los reportes se relacionan con las acciones de las hormonas esteroides en las células del epitelio (tipo queratinocito), la matriz extracelular y los fibroblastos (Mariotti A, 1994), tal como se verá a continuación.

Los fibroblastos son el principal tipo celular de la gingiva, según reportaron Narayanan y Page en 1983. Estudios contemporáneos demuestran que los fibroblastos gingivales son afectados por las hormonas esteroides sexuales. Fekuda (1971) y Willershausen *et al.* (1986), encontraron inhibición en la proliferación y reducción significativa en la síntesis de DNA inducida por la progesterona: a una concentración de 20 $\mu$ g/mL y a 40 $\mu$ g/mL se redujo la síntesis de proteínas hasta en un 50%. Por el contrario, los estrógenos parecen ser estimuladores de la proliferación de fibroblastos desde el 50 al 310% por encima de los valores control, *in vitro* (Mariotti, 1991). Se sabe que las células del tejido periodontal metabolizan estas hormonas y poseen sus receptores

Otras interacciones documentadas son las siguientes: la progesterona puede ser convertida en un rango de productos hidroxilados y los estrógenos son metabolizados mediante 17 $\beta$ -óxido-reducción e hidroxilación; la tasa de conversión en estos productos se muestra 3 veces más alta en el tejido gingival inflamado y los cambios metabólicos pueden ser indicativos del grado de inflamación presente (Sooriyaamoorthy M y Gwer DB, 1989). Además, se ha comprobado que la

progesterona causa modulación en la producción de IL-6 en los fibroblastos gingivales de una forma dependiente de la dosis, disminuyendo así la resistencia de la encía a los cambios inflamatorios producidos por bacterias (Lapp CA, et al., 1995).

Los fibroblastos orales han sido estudiados recientemente con gran intensidad a raíz del auge en las técnicas moleculares, y de esta forma se han podido conocer funciones diferentes a las estructurales, es decir, que son parte de la arquitectura del tejido, las cuales resultan muy interesantes si se piensa en los tejidos periodontales como un órgano blanco de la acción hormonal. Los fibroblastos orales pueden producir citoquinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, por ejemplo) al ser estimulados con Lipopolisacáridos (LPS) de bacterias gram negativas, (Wakabayashi RC, et al., 1997; Wilson M, et al., 1996; Havemose-Poulsen A, 1997; Dongari-Bagtzoglou AI, 1996; Reddi K, 1996), por lo cual, no parece aventurado proponer la hipótesis de que el estímulo hormonal en el periodonto pudiese modular la acción ayudadora de la respuesta inmune de los fibroblastos periodontales en su producción de citoquinas o sustancias inflamatorias.

### Acción de las Toxinas Bacterianas en el Periodonto

Las toxinas bacterianas se han considerado, junto con los microorganismos, como uno de los más importantes agentes causales de desequilibrio en el proceso salud-enfermedad del periodonto. Resulta interesante establecer cómo ejercen sus efectos y cuál es su relación con la sensibilidad aumentada de los tejidos periodontales ante estos estímulos, lo cual se evidencia durante la gestación y otros estados hormonales.

Las bacterias periodontopatógenas presentan, en su estructura, varios componentes y productos metabólicos que inducen la producción de citoquinas; para su estudio éstos pueden dividirse en dos grupos:

- Los que afectan adversamente los tejidos del huésped en una forma directa, como las enzimas y los productos finales del metabolismo y,
- Aquellos que estimulan la liberación de mediadores inflamatorios provenientes de las células del huésped, produciendo una autodestrucción del tejido.

Las bacterias invaden en bajo número el tejido periodontal inflamado, pero sus componentes solubles o sus productos metabólicos interactúan con el tejido hospedero para inducir la transcripción genética y la producción de citoquinas (Socransky SS y Haffajee AD, 1991).



Los lipopolisacáridos de las paredes bacterianas no pueden ser clasificados dentro de los factores de virulencia, ya que ellos mismos no causan destrucción directa del tejido sino que ésta es una consecuencia de su efecto pro-inflamatorio. Su actividad consiste en afectar la liberación de citoquinas y otras sustancias inflamatorias en las células del huésped por interacción directa con moléculas de la membrana celular (Wilson M, 1996; Henderson B, 1995).

Los lipopolisacáridos son productos bacterianos libres de proteínas, a diferencia de las endotoxinas que son una preparación cruda con grandes cantidades de proteínas de la membrana exterior. (Wilson M, 1996). Estos lipopolisacáridos son considerados el componente clave para inducir la expresión genética de citoquinas proinflamatorias en fibroblastos o macrófagos del huésped, los cuales pueden jugar un papel muy importante en la patología de las enfermedades periodontales en general (Takada H., et al., 1991; Ito HO, 1996), inclinando la balanza hacia los procesos de inflamación o de destrucción.

El receptor responsable de la señal intracelular que produce el lipopolisacárido aún no ha sido descubierto, pero se propone que el lipopolisacárido libre debe unirse a la molécula CD14 soluble en el suero (sCD14) o sobre la superficie celular (mCD14), y en la fase aguda, a las Proteínas de Unión a los Lipopolisacáridos (LBP) para formar un complejo capaz de estimular al receptor propio y de esta manera inducir una señal intracelular que regule la transcripción génica de citoquinas (Wilson M. et al., 1996).

### Cambios Periodontales durante la gestación.

Durante el embarazo el significativo incremento de las hormonas esteroides produce un efecto sensibilizador sobre el periodonto, de tal manera que la cantidad de placa presente no está en relación directa con la sintomatología del proceso inflamatorio (Raber-Durlacher JE, 1994).

La *gingivitis del embarazo* es entonces, la expresión del aumento en la susceptibilidad a la enfermedad inflamatoria periodontal, desencadenada por fluctuaciones hormonales (Ojanotko-Harri AO, 1991). Los signos característicos son edema, eritema, sangrado espontáneo o al menor estímulo y con frecuencia dolor (Moramatsu-Y, 1994; Raber-Durlacher JE, 1993) Ver fig. 5.

Esta gingivitis puede presentarse en gestantes con buenos hábitos de higiene oral, y es muy significativo el hecho de que los mismos hábitos de higiene oral practicados antes del embarazo no

resultan suficientes para mantener la salud periodontal en la gestación. Esto podría interpretarse como un incremento en la susceptibilidad gingival a la presencia de la placa, sinergizado por el aumento en la cantidad de microorganismos periodontopatógenos (bacilos gram negativos pigmentados de negro), capaces de utilizar las hormonas esteroides como sustrato para su metabolismo. Es por esto que los cambios hiperplásicos menores e inflamatorios pueden controlarse mediante un régimen exquisito de control de placa.

Es así como la gingivitis del embarazo no puede ser sólo atribuida a un incremento en la cantidad de placa local durante el embarazo, tal como lo revela el estudio de Raber-Durlacher (1994), donde establece que la cantidad de placa, el grado de inflamación gingival, el eritema, el sangrado al sondaje y la profundidad del surco se encuentran aumentados durante el embarazo, comparados con los niveles de estos indicadores post-parto, después de haber realizado un programa intensivo de higiene oral, tanto durante el primer trimestre del embarazo como después del parto.

El cuadro microscópico de la gingivitis incluye proliferación celular, aumento en la vascularización y disminución de las fibras colágenas gingivales. Se han correlacionado los signos clínicos de la gingivitis con el aumento en las unidades formadoras de colonias (u.f.c.) de *Prevotella intermedia*, y *Porfirromona gingivalis* (Moramatsu Y, 1994), las cuales son capaces de utilizar hormonas esteroides, secretadas al ecosistema oral a través del fluido crevicular y la saliva, como sustrato para su metabolismo, por sustitución de la naftoquinona, uno de los requerimientos nutricionales para la proliferación de estas especies, gracias a la similitud de la estructura química con los anillos de las hormonas esteroides sexuales (Sooriyamaorthy M y Gewer DB, 1989; Mariotti A, 1994; Inpijn AL, 1996).

De esta manera, las elevadas proporciones de *Prevotella intermedia* se correlacionan positivamente con un agravamiento de la gingivitis y aumento en los niveles séricos de estrógeno y progesterona (Kornman y Loesche, 1980; Sooriyamahorthy 1989, Mariotti 1994; Raber-Durlacher, et al., 1994).

### Acciones de la interleuquina-1 $\beta$ en las células del periodonto

La interleuquina-1 $\beta$  es un importante mediador inflamatorio ampliamente estudiado en enfermedad periodontal, debido a su capacidad para estimular diferentes tipos celulares (células inmunes o somáticas) para su activación o para la



producción de otras sustancias que intervienen en la cascada inflamatoria, tales como las prostaglandinas (Yoshimura A, 1997). La producción de IL-1 $\beta$  puede estimularse mediante la interacción de estas células (monocitos/macrófagos, leucocitos polimorfonucleares) con lipopolisacáridos bacterianos o con otras citoquinas. Así que pueden ser un indicador útil de la respuesta celular a los irritantes bacterianos en condiciones hormonales especiales como la gestación. (Havemose-Poulsen A, 1997; Kornman KS, 1997).

Entre las acciones de la IL-1 $\beta$  en los tejidos periodontales es posible destacar:

- Mediación del metabolismo del colágeno; de esta manera influye en la arquitectura gingival, que puede apreciarse firme en condiciones de salud o friable en procesos inflamatorios,
- Co-estimulación de la proliferación celular,
- Efectos pro-inflamatorios en la activación de células constitutivas del tejido y del sistema inmune,
- Está presente en niveles aumentados durante períodos destructivos periodontales y en sitios de enfermedad activa, y disminuye marcadamente posterior al tratamiento periodontal, (Stashenko P, 1991; Tsai C, 1995)
- Regulación en la producción de colagenasas,
- Junto con el Factor de Necrosis Tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) modifica la permeabilidad vascular e induce la reabsorción ósea (Yoshimura A, 1997).

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La gingivitis del embarazo tiene una prevalencia entre el 35 y el 100% (Hilming 1950, Hasson 1960, Løe & Silness 1963, Raber-Durlacher JE, 1994 y 1993, López-P R 1996). El cuadro clínico se acentúa entre el segundo y el tercer mes de gestación aunque la cantidad de placa (irritante local) no varíe (Raber-Durlacher JE, 1994; Inpijn AL, 1996). Esto ocurre posterior al primer pico hormonal de estrógenos (Loriaux DL, 1972) y progesterona (Tulchinsky D, 1990; Buster JE et al., 1979) hasta el octavo mes y disminuye alrededor del parto, lo cual sugiere que las variantes hormonales por las que atraviesa la gestante, crean un ambiente que favorece el aumento en la respuesta inflamatoria (Kinby B, 1996; Ojanotko-Harri AO, 1991).

En la fisiopatología de la gingivitis las citoquinas median la reacción inflamatoria, la destrucción (Vanderzee E, 1997), la cicatrización y la regeneración tisular (Soory M, 1997), su producción puede ser modulada por diferentes estímulos locales; entre ellas la IL-1 $\beta$  presenta un papel protagónico de los eventos inflamatorios, ésta es producida por diferentes poblaciones celulares (Yoshimura A,

1997; Kanda-Nakamura C, 1996; Ben-Baruch A, 1995), como los fibroblastos gingivales y del ligamento periodontal (Wakabayashi RC, 1997).

Las citoquinas pueden, además, modular *in situ*, la respuesta inflamatoria. Un ejemplo de esto se presenta con la IL-6, que es secretada en respuesta a cambios inflamatorios; su producción puede ser modulada negativamente por la progesterona en fibroblastos orales (Lapp CA, et al., 1995), lo cual parece inducir una disminución de la resistencia tisular a la irritación bacteriana local producida por un efecto hormonal directo sobre las células.

La IL-1 $\beta$ , es un pirógeno endógeno y un factor activador de linfocitos, de esta manera, existe una compleja relación entre la capacidad de producir una respuesta inflamatoria y la capacidad de secretar citoquinas para mediar la respuesta inmune celular, en un equilibrio capaz de contrarrestar los factores irritativos y de restablecer la homeostasis del tejido. Es así como, un desbalance en la producción de IL-1 $\beta$  puede inducir y perpetuar la enfermedad gingival inflamatoria durante el embarazo. Debemos insistir en que la gingivitis no es causada por el embarazo, sino que, el metabolismo del tejido modificado por este estado hormonal muestra una acentuada reacción inflamatoria a los irritantes locales.

Los efectos de las hormonas esteroides sexuales sobre cada uno de los tejidos periodontales han generado un gran interés para definir las relaciones específicas entre andrógenos, estrógenos y progestágenos en la enfermedad, en los procesos de cicatrización, y en la función normal en el periodonto.

Los fenómenos clínicos observados durante los períodos de fluctuación de los niveles hormonales, la retención y el metabolismo de las hormonas esteroides sexuales en los tejidos periodontales, así como la identificación de receptores esteroides en fibroblastos, son una importante evidencia de que el periodonto es un órgano blanco para las hormonas sexuales.

Los mecanismos celulares o moleculares que median estos eventos, aún no han sido esclarecidos. Es esencial una mayor comprensión de los efectos de las hormonas esteroides sexuales sobre los fibroblastos y sobre otras células transeúntes o constitutivas del periodonto, de esta forma, podría abordarse la prevención o tratamiento de los trastornos causados, más allá de lo paliativo en la práctica odontológica.

Las técnicas de investigación molecular ofrecen la posibilidad para el esclarecimiento de estos eventos desde la estimulación celular externa hasta la regulación de productos génicos. Esto contribuiría a sacar de su presente estado de infancia a la investigación básica odontológica.



## CORRESPONDENCIA

e-mail: beatrizquinchia@eudoramail.com.  
Cra. 51D # 62-29  
Facultad de Medicina  
Laboratorio de Virología  
Medellín  
Fax: (574) 510 60 62

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ben-Baruch A, Michel DF, Oppenheim JJ. Minireview. Signals and Receptors Involved in Recruitment of Inflammatory Cells, *J Biological Chemistry*, 1995, 270: 11703-11706.
2. Buster JE, Chang RJ, Preston DL, Elashoff RM, Cousins LM, Abraham GE, Hobel CJ, Marshall JR. Interrelationships of Circulating Maternal Steroid Concentrations in third Trimester Pregnancies. II. C18 y C19 Steroids: Estradiol, Estriol, Dehidroepiandrosterona, Dehidroepiandrosterona Sulfato, 4 - Androstenediol, 4 - Androstenediona, Testosterona y Dihidrotestosterona, *J Clin Endocrinol Metab*, 1979, 48: 139-
3. Carranza FA, *Periodontología Clínica de Glickman. Influencias endocrinas sobre el periodonto. Cap 30, Séptima edición. Ed. Panamericana. 1994, pp.*
4. Carranza FA. *Periodontología Clínica de Glickman. Agrandamiento gingival. Cap. 10, Séptima edición. Ed. Panamericana. 1994 pp.*
5. Dongari-Batzoglou AI, Ebersole JL. Production of Inflammatory Mediators and Citokines by Human Gingival Fibroblasts Following Bacterial Challenge. *J Periodont Res*, 1996, 31: 90-98.
6. Giannopoulou C, Cimasoni G. Functional Characteristics of Gingival and Periodontal Ligament Fibroblast. *J Dent Res*, 1996, 75: 895-902.
7. Hasson E. Pregnancy Gingivitis. *Harefua* 1960, 58: 224-226. (En: Raber-Durlacher JE, 1994.)
8. Havemose-Poulsen A, Holmstrup P. Factors affecting IL-1-Mediated Collagen Metabolism by Fibroblasts and the Pathogenesis of Periodontal Disease: a Review of the Literature. *Crit Rev Oral Biol Med*, 1997, 8: 217-236.
9. Henderson B, Wilson M. A new class of cytokine-inducing, proinflammatory bacterial virulence factor. *Inflamm Res* 1995; 44: 187-197.
10. Hilming 1950, Hasson 1960, Loe & Silness 1963. EN: Raber-Durlacher JE, van Steenberghe TJM, van der Velden U, de Graaff J, Abraham-Inpijn L. Experimental Gingivitis During Regnancy and Post-Partum: Clinical Endocrinological, and Microbiological Aspects. *J Clin Periodontol*, 1994; 21: 549-558.
11. Hou LT, Yaeger JA. Cloning and Characterization of Human Gingival and Periodontal Ligament Fibroblasts. *J Periodontol*, 1993, 64: 1209-1218.
12. Inpijn AL, Polsacheva OV, Raber-Durlacher JE, The Significance of Endocrine Factors and Microorganisms in the Development of Gingivitis in Pregnant Women. *Stomatologia Mosk*, 1996 75: 15-18.
13. Ito H-O, Shuto T, Takada H, Koga T, Aida Y, Hirata M. Lipopolisaccharide from Porphyromona Gingivalis, Prevotella Intermedia, and Actinobacillus Actinomycetemcomitans Promote Osteoclastic Differentiation in vitro. *Archs Oral Biol* 1996, 41: 439-444.
14. Kanda-Nakamura C, Izumi Y, Sueda T. Increased Expression of IL-1 Receptors on Fibroblast Derived from Inflamed Gingiva *J Periodontol*, 1996; 67: 1267-1273.
15. Kinnby B, Matsson L, Astedt B, Aggravation of Gingival Inflammatory Symptoms During Pregnancy Associated with the Concentration of Plasminogen Activator Inhibitor type II (PAI-2) in Gingival Fluid. *J Periodont Res*, 1996, 31: 271-277.
16. Korman KS, Loesche WJ, The Subgingival Microbial Flora During Pregnancy, *J Periodont Res*, 1980, 15: 111-122.
17. Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovoni FS, Newman MG, Pirk FW, Wilson Jr TG, Higginbottom FL, Duff GW. The IL-1 genotype as a Severity Factor in Adult Periodontal Lisis, *J Clin Periodontol*, 1997, 24: 72-77.
18. Lapp CA, Thomas ME, Lewis JB, Modulation by Progesterone of Interleukin-6 Production by Gingival Fibroblast. *J Periodontol*, 1995, 66: 279-284.
19. Lindhe J, *Periodontología Clínica, Segunda ed. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, 1989. pp: 260-262.*
20. Loe H, Silness J, Periodontal Disease in Pregnancy (I). Prevalence and Severity. *Acta Odontológica Escandinavia* 1963, 21: 553-551.
21. Loe H. Silness J, Periodontal Disease in Pregnancy. I Prevalence and Severity. *J Periodontol* 1965, 36: 177-
22. López-Pérez R, Díaz-Romero RM, Barranco-Jaubert A, Borges-Yáñez A, Avila-Rosas H. Prevalencia de caries dental, gingivitis y enfermedad periodontal en la paciente gestante diabética. *Salud Pública de México*, 1996; 38: 101-109.
23. Loriaux DL, Rudder JH, Knab DR, Lipsett MB. Estrone Sulfate, Estrone, Estradiol and Estriol Plasma Levels in Human Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1972, 35: 8-87.
24. Mariotti A, Cochran LD. Characterization of Fibroblasts Derived from Human Periodontal Ligament and Gingiva. *J Periodontol*, 1990, 61: 103-11.
25. Mariotti A. The Effects of Estrogen on Gingival Fibroblast Proliferation. *J Dent Res*, 1991 70: 352-
26. Mariotti Angelo. Sex Steroid Hormones and Cell Dynamics in the Periodontium. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, 1994, 5: 27-53.
27. Michaelides PL. Treatment of Periodontal Disease in a Patient with Turner Syndrome (A Case Report). *J Periodontol*, 1981, 52: 386-389.
28. Moramatsu-Y, Takaesu Y. Oral Health Status Related to Subgingival Bacterial Flora and Sex Hormones in Saliva during Pregnancy. *Bull Tokyo Dent Coll* 1994, 35: 139-151.
29. Narayanan AS, Page RC. Connective Tissues of the Periodontum: A Summary of Current Work. *Collagen Rel Res*, 1983, 3: 33-64.



30. Ojanotko-Harri AO, Harri MP, Hurtia HM, Sewon LA. Altered Tissue Metabolism of Progesterone in Pregnancy Gingivitis and Granuloma. *J Clin Periodontol*, 1991, 18: 262-266.
31. Oshima M, Kuwata F, Otsuka K, Saito R, Sato K, Shioji S, *et al.* Alkaline Phosphatase Activities of Cultured Human Periodontal Ligament Cells. *J Nihon Univ Sch Dent*, 1988, 30: 208-217.
32. Okamatsu Y, Kobayashi M, Noshihara T, Hasegawa K. Interleukin-1( Produced in Human Gingival Fibroblast Induces Several Activities Related to the Progression of Periodontitis by Direct contact. *J Periodont Res*, 1996, 31: 355-364.
33. Payne JB, Zachs NR, Reinhardt RA, Numnikoski PV, Patill K. The Association Between Estrogen Status and Alveolar bone Density changes in Postmenopausal Women with a History of Periodontitis. *J Periodontol*, 199, 68: 24-31.
34. Raber-Durlacher JE, Leene W, Palmer-Bouva CCR, Raber J, Abraham Inpijn L. Experimental Gingivitis During Pregnancy and Post-Partum: Immunohistochemical aspects. *J Periodontol*, 1993, 64: 211-218.
35. Raber-Durlacher JE, van Steenbergem TJM. Van der Velden U, Graaff J. Abraham-Inpijn L. Experimental Gingivitis during Pregnancy and Post-Partum: Clinical, Endocrinological, and Microbiological aspects. *J Clin Periodontol*, 1994, 21: 549-558.
36. Reddi K, Wilson M, Nair S, Poole S, Henderson B. Comparison of the Pro-Inflammatory Cytokine-Stimulating activity of the Surface Associated Proteins of Periodontopathic Bacteria. *J Periodont Res*, 1996, 31: 120-130.
37. Rose LF. Desequilibrio de hormonas sexuales, manifestaciones bucales y tratamiento dental. Capítulo 17. En: Genco RJ, *et al.* Periodoncia. Nueva Editorial Panamericana S. A. 1993, México DF. Págs: 233-239.
38. Socransky SS, Haffajee AD. Microbial Mechanims in the pathogenesis of destructive periodontal disease: A Critical assessment. *J Periodont Res*, 1991; 26: 195-212.
39. Somerman MJ, Archer SY, Imm GR, Foster RA. A Comparative Study of Human Periodontal Ligament Cells in Vitro. *J Dent Res*, 1988, 67: 66-69.
40. Soory M, Kasasa SC. The effects of Epidermal Growth factor, IL-1 and Phenytoin, Alone and in Convination on C19 Steroid conversions in Fibroblasts. *J Periodontol*, 1997, 68: 819-826.
41. Sooriyamoorthy M, Gwer DB. Hormonal influences on Gingival Tissue: Relationship to Periodontal Disease. *J Clin Periodontol*, 1989, 16: 201-208.
42. Stashenko P, Jandinski JJ, Fujiyoshi P, Rynar J, Socransky SS. Tissue levels of bone Resorptive Cytokines in Periodontal Disease. *J Periodontol*, 1997, 62: 504-509.
43. Takada H, Mihara J, Morisaki I, Hamada S. Induction of Interleukin-1 and -6 in Human Gingival Fibroblast Cultures stimulated with Bacteroides Lipopolysaccharides. *Infect Immun*, 1991, 59: 295-301.
44. Tsai C, Ho Y, Chen C. Levels of IL-1 $\beta$  and IL-8 in Gingival Crevicular Fluids in Adult Periodontitis. *J Periodontol*, 1995, 66: 862-859.
45. Tulchinsky D, Little A. *Maternal Fetal Endocrinology*. 2<sup>a</sup> ed. Philadelphia, 1990, 34:
46. Vanderzee E, Everts V, Beertsen W. Cytokines modulate routes of collagen breakdown review with special emphasis on mechanisms of collagen degradation in the periodontum and the burst hypothesis of Periodontal Disease Progresion (Review). *J Clin Periodontol*, 1997, 24: 297-305.
47. Wakabayashi RC, Iha DK, Niu JJ, Johnson PW. Citokine production by Cells Adherent to Regenerative Membranes. *J Periodont Res*, 1997, 32: 215-224.
48. Wilson M. Reddi K, Henderson B. Citokine-Inducing components of Periodontopathic Bacteria. *J Periodont Res*, 1996, 31: 393-407.
49. Yen, S.S.C. Endocrinology or Pregnancy. IN: Creasy RK and Resnik R. *Maternal Fetal Medicine Principles and Practice*. WB Sander Co, Philadelphia, 1994. p: 382-412.
50. Yoshimura A, Hara Y, Kaneko T, Kato I. Secretion of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8 and IL-1ra by Human Polymorphonuclear Leukocytes in response to Lipopolysaccharides from Periodontopathic Bacteria. *J Periodont Res*, 1997, 32: 279-286.



FIG 1.

Granuloma del embarazo, cubriendo las coronas de 42 y 43. Cortesía del Dr. Fabio Becerra Santos (Odont. Periodoncista)



FIG. 2.

Concentraciones de Estrógenos y Progestágenos durante la gestación (Tulchinsky D, 1990)

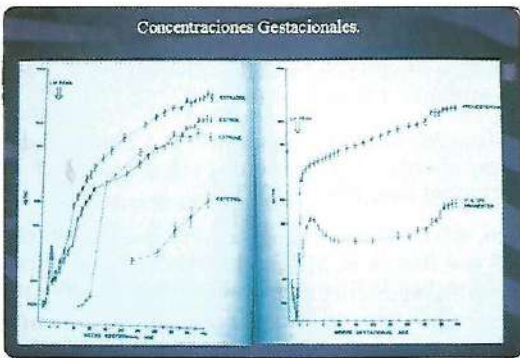


FIG. 3.

Cultivo Primario de Fibroblastos Humanos. (Realizados en el laboratorio de Virología, Facultad de Medicina U. de A.)

Fibroblastos Gingivales Subconfluentes



FIG. 4.

Cultivos Primarios de Ligamento Periodontal Humano. (Realizados en el laboratorio de Virología, Facultad de Medicina U. de A.)

Monocapa de Fibroblastos de Ligamento Periodontal Humano

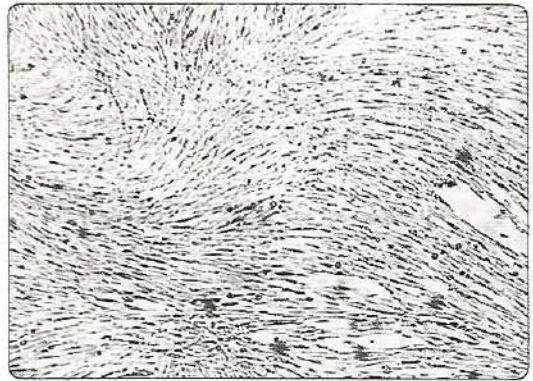


FIG. 5.

Gingivitis del embarazo. Cortesía del Dr. Fabio Becerra Santos (Odont. Periodoncista)

