



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA ERUPCIÓN
DENTAL.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ROSA NICTÉ-HA GUZMÁN HERNÁNDEZ

TUTORA: C.D. BLANCA ESTELA HERNÁNDEZ RAMÍREZ



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.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por ser mi fortaleza en todo momento, y por haberme dado el regalo más grande, mis padres.

A mis padres, quienes sin escatimar esfuerzo alguno, han sacrificado gran parte de su vida para formarme y educarme. Gracias a su cariño y guía he llegado a realizar uno de los anhelos más grandes de mi vida, fruto del inmenso amor y confianza que en mi se depositó y con los cuales he logrado terminar mis estudios profesionales que constituyen el legado más grande que pudiera recibir y por lo cual les viviré eternamente agradecida.

A mis hermanas Ana y Melina, con gratitud por el apoyo incondicional, esperando que la presente les sirva como ejemplo y motivación en su preparación, tanto personal como profesional. Deseo de todo corazón superen cualquier objetivo y logro alcanzado por mí. ¡Las amo!.

A toda mi familia, en especial a mis primas Abi, Gabi y Viri, sabiendo que jamás existirá una forma de agradecer en esta vida de lucha y superación constante. Deseo expresarles que mis ideales, esfuerzos y logros han sido también suyos, constituye el legado más grande que pudiera recibir. Gracias por compartir esta alegría y por el apoyo brindado en todo momento.

A la C.D Blanca E. Hernández Ramírez por haberme asesorado en la elaboración de este trabajo, por su paciencia y comprensión, gracias por el apoyo brindado.

A la UNAM por ser la institución que da garantía a la educación pública.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	2
ANTECEDENTES	2
1. ERUPCIÓN DENTAL	6
1.1 Definición	7
1.2 Teorías de la erupción dental	9
2. FACTORES DETERMINANTES EN LA ERUPCIÓN DENTARIA	12
2.1 CELULAR	12
2.1.1 Monocito	12
2.1.2 Osteoblasto	13
2.1.3 Osteoclasto	16
2.1.4 Folículo dental	17
2.2 MOLECULAR	20
2.2.1 Citocinas	21
2.2.1.1 Interleucina 1(IL-1)	22
2.2.1.2 Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF)	24
2.2.1.3 Factor Estimulador de Colonias (CSF-1)	25
2.2.1.4 Factor de Crecimiento Transformante beta (TGF-β)	26
2.2.1.5 Factor nuclear kappa-B (NFκB)	27
2.2.1.6 Receptor Activador del Factor Nuclear Kappa-B (RANK/RANKL)	28
2.2.1.7 Proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1)	29
2.2.1.8 Osteoprotegerina (OPG)	30
2.2.2 Proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP)	30
2.3 LOCALIZACIÓN Y CRONOLOGÍA DE LAS MOLÉCULAS DE ERUPCIÓN	32
2.4 RESORCIÓN ÓSEA	36
2.5 GENÉTICO	40
CONCLUSIONES	42
GLOSARIO	43
BIBLIOGRAFÍA	45



INTRODUCCIÓN

A lo largo de los años se han planteado numerosas hipótesis para explicar el fenómeno de la erupción dental, como por ejemplo: el crecimiento de la raíz, presión pulpar, proliferación celular, aumento de vascularización, incremento de la formación del hueso alrededor de los órganos dentarios, influencias endocrinas y degradación enzimática. Con toda probabilidad, todos estos factores tienen un papel influyente y no son necesariamente independientes entre sí.

A través de múltiples investigaciones y apoyadas en la experimentación animal, se ha llegado a comprender que la erupción dental, es un proceso programado y localizado, que se da gracias a la serie de interacciones entre la señalización de células ubicadas principalmente en el folículo dental y retículo estrellado, así como los alrededores del alvéolo, asociado de igual forma al crecimiento y desarrollo biológico.

Esta revisión recopila información sobre los factores que interviene en dicho proceso, desde el punto de vista de la biología oral. Es esencial que el odontólogo tenga conocimiento sobre los mecanismos moleculares básicos, involucrados en dicho proceso, ya que es un fenómeno importante en la evaluación de la maduración somática de su paciente.



ANTECEDENTES

La literatura refiere que la erupción dentaria ha sido considerada en distintas culturas antiguas y contemporáneas como un rito mágico, predestino humano, hecho biológico vinculado a la nutrición ó a determinados factores exógenos presentes en el desarrollo infantil.

Por ejemplo, en la antigua Mesopotamia se consideraba un presagio diabólico el que los incisivos superiores aparecieran antes que los inferiores, y el hecho de que una mujer diera a luz a un niño nacido con dientes hacía prever futuros infortunios a ambos. ¹

Hipócrates nacido en Cos (460-377 a.C.), practicó y enseñó la medicina durante toda su vida. Fue el primer médico en desarrollar un sistema racional basado en la observación y la experiencia para el estudio de las enfermedades, cuyas causas atribuía a fenómenos naturales y no a intervenciones de los dioses o del tipo mágico-religioso, razón por la cual es considerado unánimemente el padre de la medicina. Una de sus obras es el libro “Sobre la dentición”, en el cuál refiere abundantes datos en forma de sentencias populares, sobre las creencias de la erupción de los dientes: describe igualmente la irritación en las encías, fiebres, convulsiones y diarreas, que precedían o acompañaban a la erupción dental; así como a las anomalías en la posición de los dientes. Sus terapéuticas se resumían en cauterizaciones de la encía, extracción de dientes y uso de gargarismos. ²

El famoso historiador romano Tito Livio, en su libro XLI de “Historia romana”, cita el caso de una niña nacida con dientes natales, lo que en la sociedad romana se consideraba como signo de prosperidad.

¹ Canut José A. “Ortodoncia clínica y terapéutica”. Ed. Masson, 2ª ed., España, 2001; pág.25

² www.biografiasyvidas.com/biografia/h/hipocrates.htm



Por otra parte Geopfre relata que en Europa Oriental y Central, el niño nacido con dientes era asimilado como un ser diabólico o vampiro, en Alemania era considerado como un ser frágil, precozmente senil y anunciador de la muerte, mientras que en Inglaterra, el diente natal era símbolo de fuerza de carácter e inteligencia en el recién nacido, estando predispuesto a un destino excepcional.

Asimismo Shakespeare, considerado el escritor más importante en lengua inglesa y uno de los más célebres de la literatura universal, en su obra Enrique VI y Ricardo III, atribuía ciertas connotaciones malignas en el carácter de uno de los personajes por el hecho de haber venido al mundo con dientes. La precoz presencia de los dientes, alerta a la sociedad como si el papel agresivo que tiene la dentición en ciertos mamíferos hubiera penetrado en el sentimiento colectivo y creara una conciencia de rechazo hacia el avance cronológico en la salida del órgano agresor.³

En Francia, la odontología conoció un esplendor particular con Pierre Fauchard (1678-1791), considerado el padre de la odontología moderna, en su libro “El cirujano dentista o el tratado de sus dientes”, publicado en 1728, ofrece una descripción de la dentición temporal, demostrando que poseían raíces desarrolladas y que debajo de éstas se encontraban los gérmenes permanentes.

El padre de la odontopediatría moderna, Robert Bunon en una de sus obras menciona la importancia de la nutrición, decía que la leche de la madre ejercía una gran influencia sobre los gérmenes y en la erupción de los dientes, por lo tanto la mujer embarazada debía cuidarse con una buena alimentación, para que los dientes de su hijo estén bien formados.⁴

³ Canut, Op. cit.

⁴ Boj Juan R., et.al. “Odontopediatría”, Ed.Masson, España, 2004, págs.2-6.



Análogamente Harris, en 1839, justificaba el fenómeno eruptivo como resultado de la modificación de la alimentación por seno materno, a alimento de consistencia más sólida, por medio del cual la naturaleza, consciente de los cambios en el tipo de alimentación, pone en marcha ciertos agentes mediante los cuales los pequeños gérmenes dentarios van emergiendo lenta y gradualmente.

Por otra parte el catalán José Boniquet, médico cirujano, en 1898 publicó “Higiene razonada de la boca”, en su primera parte aborda la dentición caduca desde su formación en la vida fetal hasta la época del recambio dentario, haciendo énfasis en la patología que puede sobrevenir.⁵

En 1937, Karnosky y Cronkite fueron los primeros en reportar que la erupción dental era controlada por hormonas tiroideas y que la tasa de erupción se aceleraba marcadamente con la inyección de tiroxina. De igual forma Baume, Becks y Evans dicen que hay evidencias de que la erupción de los dientes está influida por la hormona hipofisaria del crecimiento y la hormona tiroidea.

En otro orden de ideas, Sicher propuso que el movimiento axial de un diente en crecimiento continuo, representa la expresión de su crecimiento longitudinal. El factor más importante para determinar que el diente se mueve en sentido oclusal, es la elongación de la pulpa como resultado del crecimiento de ésta, en la zona de proliferación en su extremo basal. Dicha zona está separada del tejido periapical por una vaina epitelial replegada (vaina de Hertwig), denominada diafragma epitelial. Se considera que el crecimiento de la pulpa, es simultáneo e igual a la elongación de la vaina de Hertwig. En el extremo basal del diente, se encuentra un ligamento que también actúa directamente sobre el crecimiento del diente. Sicher sugirió que los cambios continuos de este ligamento, estimulado por la expansión de

⁵ Ib.



la pulpa, constituye una parte integral del proceso de erupción. Estos cambios ocurren en la capa intermedia de la membrana periodontal, la cual está formada por un plexo de fibras precolágenas.

Algunos otros autores como Shumaker y Hadary observaron en un estudio radiológico, que cada diente empieza a moverse hacia la oclusión más o menos en la fecha en que se ha completado la formación de la corona.

Por su parte Gron realizó un estudio con 874 niños de Boston, y observó que la salida de los dientes se relacionaba más con el estadio de formación de la raíz que con la edad ósea o cronología del niño. Así, en el momento de la erupción clínica del diente, se había formado más o menos tres cuartos de la raíz. Los dientes alcanzan la fase de oclusión antes de que termine el desarrollo completo de la raíz.

Los resultados de la mayoría de los estudios clínicos de Darling y Levers, sugieren que los dientes de las niñas erupcionan un poco antes que los niños, estos investigadores comprobaron la existencia de cinco estadios de calcificación.⁶

En biología, la erupción dentaria es observada como punto de referencia para medir el desarrollo orgánico, edad y el proceso de maduración del individuo. En los últimos años, el conocimiento de la erupción dental desde sus aspectos biológicos ha aumentado considerablemente, razón por la que se están conociendo las interacciones entre elementos como los osteoblastos, osteoclastos y folículo dental, así como de genes reguladores que codifican diversos factores de transcripción, proto-oncogenes y factores solubles.

⁶ Mc Donald R. Avery. "Odontología pediátrica y del adolescente", Ed. Harcourt Brace, 6ª ed., Buenos Aires, 1998; págs.182-183.

1. ERUPCIÓN DENTAL

El ciclo vital del órgano dentario tiene su punto inicial en la sexta semana de vida intrauterina (cuarenta y cinco días aproximadamente) y se prolonga por el resto de la vida del diente, irrumpe normalmente en la cavidad oral entre los 5 y 24 meses de vida posnatal. Cuando el niño nace, tiene dentro de su maxilar y mandíbula los brotes de los 20 dientes que componen su dentición temporal o de “leche” y las células diferenciadas que darán origen a los 32 dientes de la dentición permanente (Fig.1).

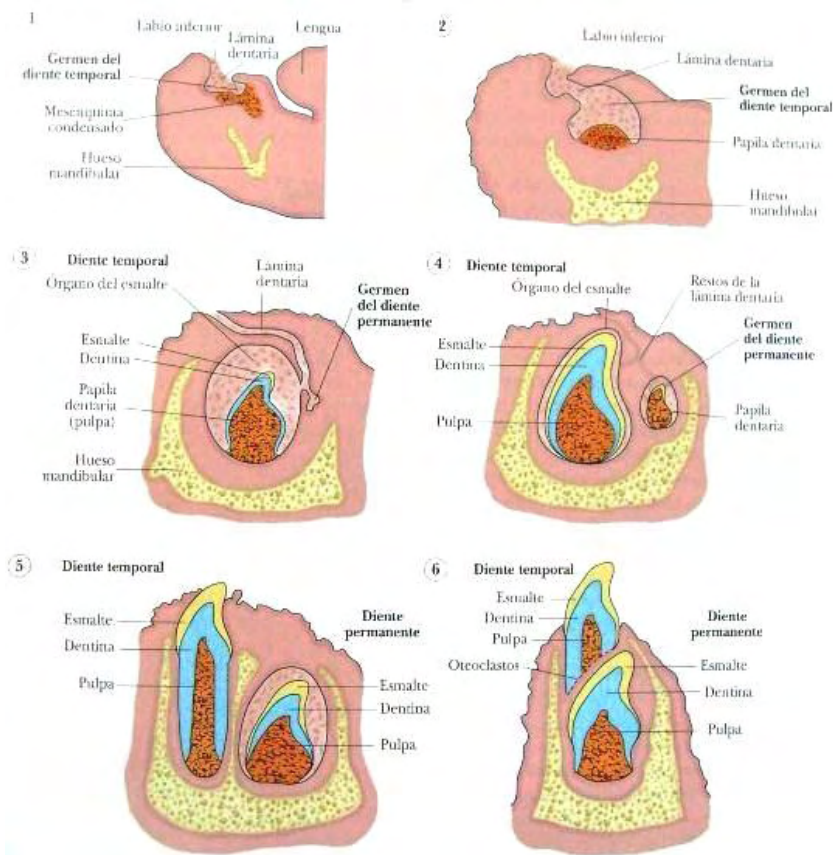


Figura 1 .Odontogénesis y erupción de un diente temporal y su sucesor. ¹

¹ Varela Margarita, et. al. “Problemas bucodentales en odontopediatría”. Ed. Ergón, Madrid, 1998, pág.12

1.1 DEFINICIÓN

La palabra erupción, es el acto de brotar, aparecer o hacerse visible. Hablando en término biológico, es la salida de un órgano desde el interior hacia el medio ambiente externo². En odontología, se considera un proceso por el cual el diente se desplaza a través del hueso alveolar hacia la cavidad oral (Fig. 2).

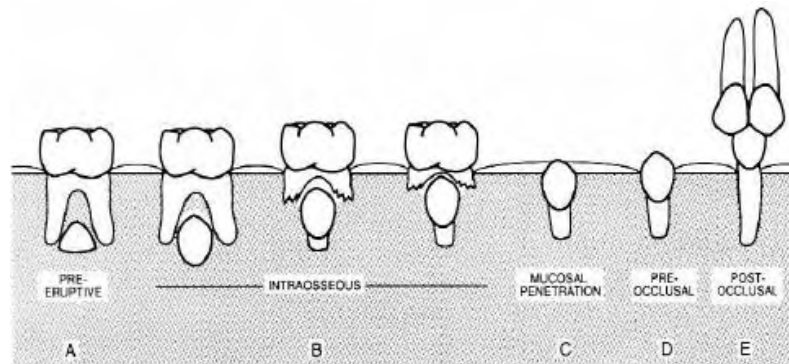


Figura 2. Erupción dental.³

Canut menciona que aplicado al sistema estomatognático, se refiere al movimiento axial dentario desde la profundidad del hueso hasta la encía que recubre los maxilares.⁴

Diamond por su parte refiere que es un término que se aplica al movimiento de los dientes desde los tejidos que lo rodean hasta la cavidad bucal. Este movimiento, en gran parte vertical, comienza dentro del hueso maxilar después de que se ha formado la corona del diente, ha madurado el esmalte e iniciado la formación de la raíz. La fase del movimiento vertical del diente, ocurre dentro del hueso maxilar, recibe el nombre de erupción

² Diccionario Breve de Medicina. Blakiston. Ediciones científicas, la Prensa Médica Mexicana, 5ª reimpresión, México, 2004.

³ Marks Sandy C. Jr., Jeffrey P. Gorski y Gary E. Wise. "The mechanisms and mediators of tooth eruption-Models for developmental biologists". Int. J. Dev. Biol. (1995) 39, 224.

⁴ Canut, Op. cit.,pág.28



preclínica y el movimiento vertical del diente en la cavidad bucal se llama erupción clínica.⁵

Major M. Ash y Stanlej dicen que es el movimiento continuo del diente desde la fase del germen hasta que consigue el contacto oclusal. La erupción dental constituye un proceso largo por el que el diente migra desde el lugar de formación hasta hacer contacto con el antagonista. Aunque el germen tiene movimientos dentro del hueso, el crecimiento axial o erupción propiamente dicha, se inicia una vez formada la corona.⁶

Asunción Mendoza, menciona que es el momento en el que el diente aparece en la boca. Representa una serie de fenómenos mediante los cuales el diente migra desde su sitio de desarrollo en el interior de los maxilares, hasta su situación funcional en la cavidad bucal.⁷

Moyers (1981) expone tres etapas: una, en la cual el diente emerge de su cripta ósea, denominada erupción alveolar. Esta erupción lo hace llegar hasta las encías, dónde inicia su segunda etapa o erupción gingival, el diente rompe la encía y se hace visible en la boca. Aquí comienza la tercera etapa, en la que el diente avanza para encontrar su posición de oclusión con el diente antagonista, situación denominada erupción oclusal. En esta posición el diente desarrolla su actividad fisiológica hasta que por razones naturales (recambio dental) o patológicas (caries, periodontopatías, traumas, etc.) el diente sale de boca.⁸

De los conceptos mencionados anteriormente podemos aludir que es un proceso complejo y fascinante, que inicia desde la odontogénesis (formación del germen dentario) hasta que esté sale de los confines de su cripta ósea, y

⁵ Diamond, D.D.S. "Anatomía dental, con la anatomía de cabeza y cuello". Ed. Limusa, México, 2007. Pág.49

⁶ Major M. Ash y Stanlej, J. Nelson. "Anatomía, fisiología y oclusión dental". Ed. Elsevier, 8ª ed., Pág.35

⁷ A. Mendoza en Boj, Op. cit., pág.80

⁸ Escobar Muñoz Fernando. "Odontología Pediátrica". Ed. Medicas odontológicas, México, 2004. Pág.372



se encuentra fuertemente regulado, involucrando a células del órgano dentario y alrededor del alveolo, moléculas y factores genéticos.

Se han propuesto diversas teorías sobre los factores responsables de este proceso, entre las que encontramos:

1.2 TEORÍAS DE LA ERUPCIÓN DENTAL

a) El crecimiento radicular.

Se ha sugerido que el crecimiento dentario sería la fuerza responsable de la erupción, el crecimiento axial del diente lo empujaría sobre el fondo del alvéolo y provoca la propulsión por medio del ligamento periodontal, generando el desplazamiento vertical del diente. La proliferación hística en el extremo apical de la raíz actuaría como un resorte que expulsará al diente del interior del alvéolo. Se ha comprobado la actividad mitótica en la base radicular coincidiendo con la erupción, y se ha intentado valorar si es el crecimiento de la raíz lo que permite que el diente salga o si la raíz se adapta a la erupción creciendo longitudinalmente.

b) La proliferación de la vaina epitelial radicular de Hertwig.

Ésta será la que determinará el tamaño y la forma de la raíz, influyendo en la erupción.

c) Las fuerzas ejercidas por los tejidos vasculares alrededor y debajo de la raíz.

Se ha expresado la contribución de la presión vascular intragerminal al crecimiento dentario; el diente hace erupción porque la presión vascular intradentaria es mayor que la de los líquidos que la rodean. Al aumentar la presión intrapulpar a lo largo del proceso formativo, llegaría a un punto en



que sobrepasaría la presión pericoronar y el diente haría erupción por el mismo principio por el que sale un balín de una pistola de aire comprimido.⁹

d) El crecimiento del hueso alveolar y fenómenos de aposición en el fondo.

Se decía que el remodelado óseo con aposición de hueso en el fondo del alveolo, desplazaba al diente y provocaba que brotara.

e) El crecimiento de la dentina, la constricción pulpar y el crecimiento de la membrana periodontal por la maduración del colágeno en el ligamento.

Dentro de esta teoría encontramos planteado la importancia del ligamento como foco principal de la fuerza eruptiva. Así, como en las dos hipótesis anteriores se consideraba a la presión como la fuerza impulsiva de la erupción, también la tensión o tracción de las fibras colágenas periodontales ha sido acreditada como un factor promotor del brote dentario; la tensión de las fibras colágenas tiraría del diente haciendo tracción de él hacia el exterior del alvéolo. La tensión, a su vez, podría estar condicionada por unas circunstancias hipotéticas que apoyarían el papel de la tracción ligamentosa en la erupción dentaria.

f) Presiones por la acción muscular que envuelve la dentadura.

Se refiere a la tensión muscular tanto por lingual como por labial que se ejerce al momento de la erupción del órgano dentario.

g) La reabsorción de la cresta alveolar y el desarrollo de los tabiques alveolares.

Menciona que cuando la longitud de la raíz es de 1-2 mm, se inicia el crecimiento de los tabiques alveolares, estos forman una “canastilla” que

⁹ Canut, Op. cit., págs. 29-31



sostienen a cada uno de los gérmenes dentarios y es simultáneo al crecimiento radicular y desarrollo del ligamento periodontal.¹⁰

¹⁰ Boj, Op.cit., pág. 61



2. FACTORES DETERMINANTES EN LA ERUPCIÓN DENTARIA.

Debemos mencionar que existen muchos factores que influyen en la erupción dental y entre ellos se encuentran el genético, grado nutricional del niño, edad, tamaño de los dientes con respecto a los maxilares, elementos propios del ambiente, entre otros. En donde los que abordaremos principalmente serán los biológicos, basándonos en el aspecto celular, molecular y genético.

La revolución de la biología molecular y celular ha afectado a todos los ámbitos de la investigación biomédica. En el campo odontológico ha resuelto algunas interrogantes como: ¿Qué células y tejidos son requeridos para la erupción?, ¿Qué molécula(s) inician la señalización para que el diente escape de su cripta ósea?, ¿En qué cronología del período de desarrollo ocurre esta señalización?. Cada vez aportan más evidencias con respuestas a nuestras preguntas como profesionales de la salud bucal.

2.1 CELULAR

La erupción dental es un evento localizado que requiere tejidos, células y moléculas específicas:

2.1.1 Monocito

El monocito es un leucocito del tipo agranulocito, es una célula grande con diámetro promedio de 9 a 12 μm , se caracteriza por presentar un núcleo en forma de riñón y expresa el antígeno CD14. Circulan por la sangre aproximadamente de 1-3 días, tras los cuales pasan a los tejidos en un

proceso conocido como extravasación (Fig.3). La extravasación ocurre gracias a la capacidad que tiene de reconocer a las células endoteliales y unirse a ellas. Su unión se produce gracias a las moléculas de adhesión ICAM-1 (Molécula de Adhesión Intercelular 1) expresadas en las células endoteliales y la LFA-1 (Función de Linfocito Antígeno 1) presentes en los monocitos. Una vez que están en los tejidos, los monocitos se convierten en macrófagos para llevar a cabo la función de fagocitosis y la presentación antigénica.¹

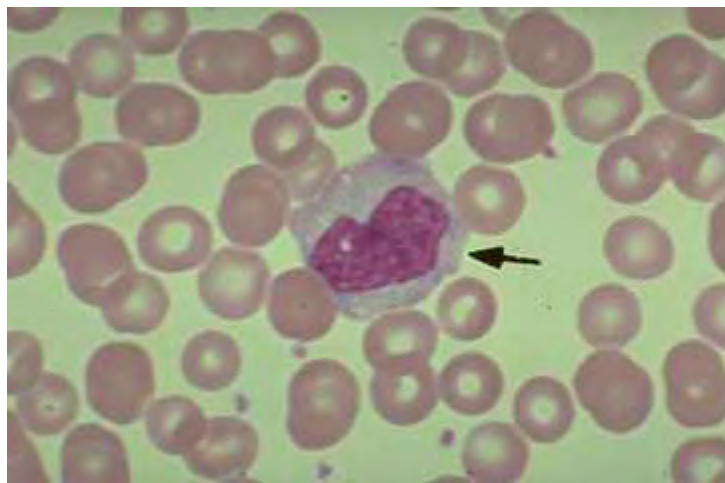


Figura 3. Monocito normal. Coloración: May Grünwald – Giemsa. 400x.²

2.1.2 Osteoblasto

El osteoblasto es una célula del hueso, por lo que están involucradas en el crecimiento y desarrollo de los huesos, éste se ve influenciado por distintos factores que estimulan su formación como la hormona paratiroidea y la vitamina D. Tiene una forma cuboide mononucleada, su núcleo es prominente, yace hacia la porción basal de la célula, poseen un complejo de Golgi muy desarrollado y un prominente retículo endoplásmico rugoso,

¹ Lesson S. Thomas. "Texto-atlas de Histología". Ed. Interamericana McGraw-Hill, 1ª ed., México, 1988, págs. 201-203

² www.forobioquimico.com.ar/a_h_foto6.jpg

numerosas mitocondrias que están diseminadas por todo el citoplasma (Fig.4). En la matriz mitocondrial se localizan gránulos de fosfato de calcio, que están relacionados con el papel que juegan las mitocondrias en la regulación de los niveles de calcio y fosfato en el citosol. Se encuentran microtúbulos y microfilamentos, estos últimos, son particularmente prominentes por debajo de la membrana secretora de la célula.³

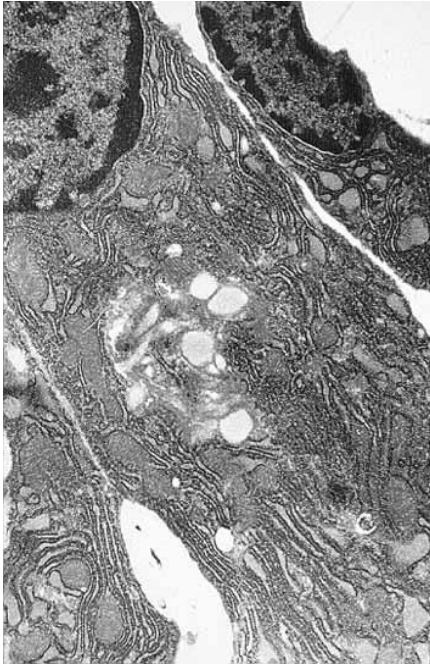


Figura 4. Osteoblasto. En el extremo superior se observa un segmento del núcleo. Cercano al núcleo, se observan las vesículas dilatadas del aparato de Golgi de contenido gris claro. El resto del citoplasma está ocupado por abundantes cisternas de retículo endoplásmico rugoso (Microscopía electrónica 9100x).⁴

Entre sus funciones destaca que es el encargado de la síntesis, secreción y mineralización de la matriz orgánica. Tapiza las superficies óseas creando una capa epitelioide de células conectadas entre sí (Fig. 5). En las zonas con actividad osteogénica, el osteoblasto se encuentra separado de la matriz ósea calcificada por una zona de matriz no mineralizada, denominada sustancia osteoide.⁵

³ Gartner P. Leslie. "Histología, texto y atlas". Ed. MacGraw-Hill Interamericana, 1ª ed., México, 1997, págs. 121-123.

⁴ <http://www.conganat.org/iicongreso/conf/018/osteobl.htm>

⁵ Lesson, Op. cit., pág.171



Figura 5. Odontoblastos creando una capa epiteloide.⁶

El osteoblasto, procede de células osteoprogenitoras provenientes del periostio y en la médula ósea que son inducidos a la diferenciación a través distintos factores de crecimiento, particularmente como proteínas morfogenéticas del hueso. Las células osteoprogenitoras expresan el factor Cbfa1/Runx2. Una vez que los osteoprogenitores inician la diferenciación, comienzan a expresar una gama de otros componentes del hueso incluyendo colágeno, fosfatasa alcalina, osteocalcina, osteonectina entre otros.⁷

⁶ Boya Vegue. "Atlas de Histología y organografía microscópica" .Ed. Panamericana, 2ª. ed; España, 2004, pág.45

⁷ Gartner, Op. cit.

2.1.3 Osteoclasto

El osteoclasto es una célula grande multinucleada, de 20 a 100um de diámetro, es un tipo de macrófago, se desarrolla a partir de los monocitos que se originan en el tejido hematopoyético, contiene numerosas mitocondrias con gránulos electrodensos de fosfato de calcio. La abundancia de mitocondrias es la responsable de la acidofilia citoplasmática. Liberan ácidos orgánicos y enzimas hidráulicas lisosomales hacia el espacio extracelular, lo que causa la degradación tanto de la parte mineral, como de los componentes orgánicos de la matriz ósea. A medida que se produce la resorción u osteólisis, los osteoblastos van excavando la superficie del tejido óseo, formando unas cavidades que se conocen como lagunas de Howship (Fig.6).⁸

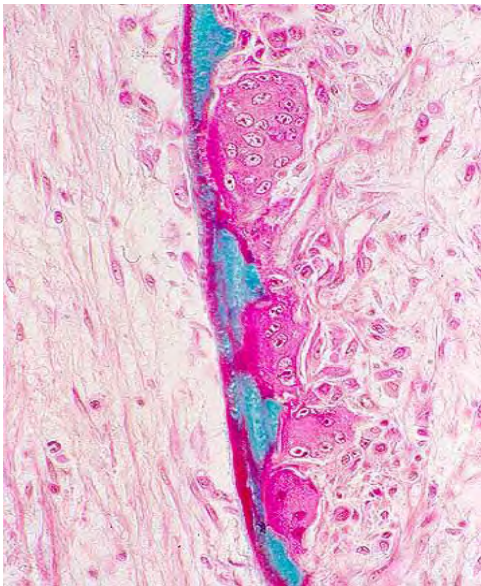


Figura 6. Osteoclastos reabsorbiendo hueso. Obsérvese, la multinucleación de estas células y el aspecto ondulado que por acción de los osteoclastos, adquiere la superficie ósea adyacente (Tricrómico de Goldner x 500)⁹

Encargado de degradar la matriz (producir la resorción ósea), puede encontrarse en cualquier área superficial del tejido óseo alveolar, en la superficie periodontal, perióstica o de las trabéculas. Siempre se encuentra adosado a la matriz calcificada por lo que se cree que de haber osteoide,

⁸ Lesson, Op.cit., págs.172-173.

⁹ www.escuela.med.puc.cl/.../fotosSmall/c95CK311.gif

este es removido previamente, por acción de los osteoblastos previamente estimulados por la parathormona.¹⁰

2.1.4 Folículo dental

“El cual es una capa de tejido conjuntivo laxo, altamente vascularizado que rodea al órgano dentario del esmalte y la papila dental, separándolos del hueso alveolar” (Fig. 7).¹¹

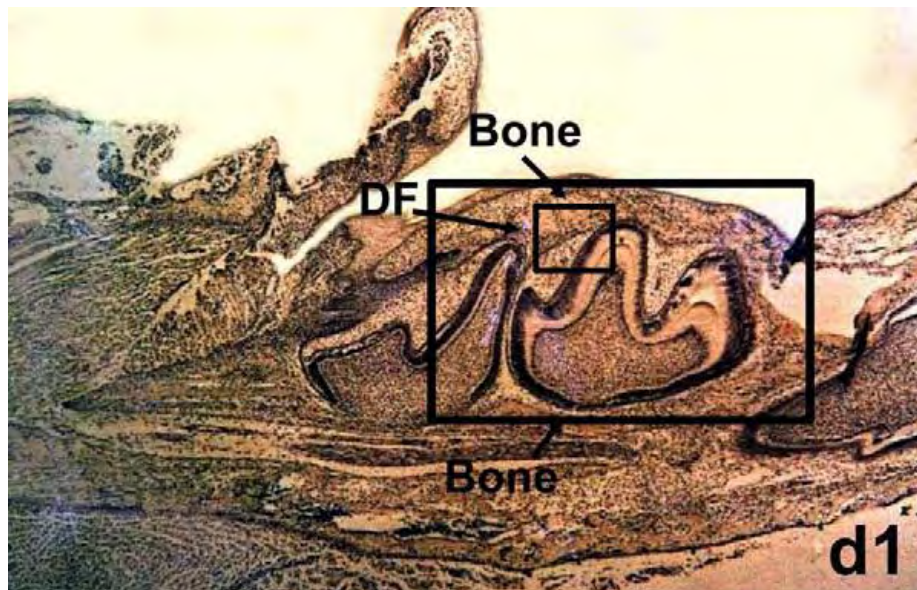


Figura 7. FD, folículo dental.¹²

Este da lugar a tres entidades importantes: cementoblastos, osteoblastos y fibroblastos. Los primeros producen el cemento del diente, los segundos forman el hueso alveolar alrededor de la raíz y los fibroblastos

¹⁰ Wise Gary E., Shaomian Yao, Quiyang Zhang, Yi Ren. “Inhibition of osteoclastogenesis by the secretion of osteoprotegerin in vitro by rat dental follicle cells and its implications for tooth eruption”. Archives of Oral Biology .(2002) 47 ,247-254.

¹¹ Marks, Sandy C. Jr., Jeffrey P.Gorski y Gary E. Wise. “The mechanisms and mediators of tooth eruption-Models for developmental biologists”. Int. J. Dev. Biol. (1995) 39: 224

¹² Heinrich, J., et. al. “CSF-1, RANKL and OPG regulate osteoclastogénesis during murine tooth eruption”. Archives of Oral Biology. (2005) 50, 902.



conducen a la aparición del ligamento periodontal que conecta el diente con el hueso alveolar a través del cemento.

Algunas de las funciones del folículo dental en la erupción dental, son las siguientes: servir como tejido diana para atraer a células mononucleares, como depósito de monocitos, proporcionando un entorno en el que estas células pueden fusionarse para formar osteoclastos. Y no solo puede comunicar e influir en las células del hueso alveolar, sino que también está en condiciones de recibir señales del diente. Como por ejemplo, la señalización paracrina que surge del retículo estrellado del órgano del esmalte del diente. Debido a su posición, es idóneo para regular la ubicación de los eventos celulares de la erupción.¹³

Lo anterior reportado en la literatura, fue comprobado por experimentos pioneros de Marks y Cahill, quienes establecieron que el folículo dental (FD) es un tejido requerido para la erupción. Esto lo fundamentan a través de estudios realizados en perros, en los que quirúrgicamente se les realizó la supresión del FD de premolares antes del comienzo de su erupción, impidiendo la erupción de los órganos dentarios (Cahill y Marks, 1980). En contraste, en un estudio subsecuente, dejaron intacto el FD, pero eliminaron el órgano dentario e insertaron en su lugar una réplica artificial de diente, elaborado con amalgama dental, obteniendo como resultado la erupción de dicho diente artificial (Marks y Cahill, 1984).¹⁴

Por otra parte, en otros estudios realizados en primates, también se demostró la importancia del folículo dental (Kristerson y Andreasen) y que la formación de hueso se produce excéntricamente, proporcionando un

¹³ Wise G.E, S. Frazier-Bowers, R.N. D'Souza. "Cellular, molecular and genetic determinants of tooth eruption". Crit. Rev. Oral Biol. Med., (2002).13, 4: 324-325

¹⁴ Wise G. E. y F. Lin. "The molecular Biology of initiation of tooth eruption". J Dent Res 1995 74(1): 303.



mecanismo de cambio en la dirección de erupción (Schroeder et al., 1992). La formación de raíces y hueso actúan recíprocamente para mover los dientes a través de una vía de erupción, que se forma gracias a la resorción del hueso (Bosshardt, 1989).¹⁵

De igual forma se ha demostrado que las raíces de los dientes no son necesarias para la erupción, porque dientes sin una formación radicular erupcionan en niños. Un derivado del FD, el ligamento periodontal, que parece desempeñar un papel en la continua erupción de los incisivos en roedores. Por ejemplo en otros trabajos de experimentación en los incisivos mandibulares de conejos (Berkovitz y Thomas, 1969) y ratas (Moxham y Berkovitz, 1974), se les realizó la transección de sus raíces, seguida por la inserción de una barrera impermeable, encontrando como resultado que la porción distal continuaba su erupción. Estos experimentos desacreditan las teorías anteriores de mecanismos de erupción, tales como: la elongación de las raíces, proliferación celular de la pulpa, deposición de hueso, presión de fluidos y tejidos.¹⁶

Es entonces así como se ha comprobado que la erupción se produce en dientes sin raíz, sin gubernaculum dentis e incluso sin corona dental. Sin embargo es de suma importancia que esté presente el folículo dental.

Con lo que respecta a cómo el nivel celular interviene en la erupción dental, encontramos estudios realizados en el tercer premolar del perro. Se observó que hay un aumento de células mononucleares (monocitos) en el folículo dental, a partir de la semana 14, después del nacimiento y este incremento llega a su pico a la semana 16, que es cuando inicia la erupción activa (Marks y Wise, 1985). Entonces el número de monocitos disminuye, esto coincide con el aumento de monocitos y el incremento en el número de

¹⁵ Marks, Art. cit.

¹⁶ Wise G, "Cellular, molecular and genetic determinants of tooth eruption". Art. Cit.



osteoclastos en la porción coronal de la cripta ósea, seguido de un descenso paralelo en la disminución de los monocitos.¹⁷

Resultados semejantes se reportan en trabajos realizados por Wisen y Fan, en molares inferiores de ratas, el incremento máximo de monocitos dentro del FD y el aumento simultáneo de los osteoclastos en la cripta ósea, se producen a partir del tercer día posnatal, seguido de una disminución tanto de monocitos como osteoclastos.¹⁸

En conjunto estos estudios sugieren que la abundancia de monocitos contribuye a la formación de los osteoclastos para la resorción del hueso alveolar y el órgano dentario escape de su cripta ósea.

2.2 MOLECULAR

Como ya se mencionó, la erupción es un evento que requiere la expresión de ciertas moléculas en el tiempo preciso, para regular la resorción y formación de hueso. Todo debe encajar en el contexto de que cada diente tiene una erupción independiente, en otras palabras la erupción dental es un evento localizado en vez de uno sistémico.

La señalización mediante moléculas extracelulares solubles, puede clasificarse en tres tipos: endocrina, paracrina ó autocrina; sobre la base de la distancia en la que actúa la señal. Además, ciertas proteínas fijadas a la membrana actúan como señales. Las investigaciones emplean diversos enfoques y sistemas experimentales para identificar y estudiar la función de las moléculas de señalización extra e intracelular en la erupción dental.¹⁹

¹⁷ Wise G. E. y F. Lin. "[The molecular Biology of initiation of tooth eruption](#)". Art. cit.

¹⁸ Wise G, "[Cellular, molecular and genetic determinants of tooth eruption](#)". Art. Cit.

¹⁹ Ib.



Los experimentos para definir el potencial de las moléculas que inician la erupción dental, se basan principalmente en la inyección de diferentes moléculas y la observación de sus efectos sobre la erupción. Por lo general se utilizan técnicas in vivo, incluyendo hibridación in situ, transcripción-inversa/reacción en cadena polimerasa (RT-PCR) e inmunohistoquímica, que han sido usados para determinar si un gen de erupción es transcrito y traducido, así como el momento de su expresión (Wise 1998).²⁰

Muchas de estas técnicas fueron también aplicadas in vitro para cultivos de células del folículo dental, esta combinación de estudios ha demostrado que se tienen genes de erupción y que sus productos son principalmente localizados en el FD y retículo estrellado (RE).

Existen tres clases de mediadores que van a participar y desencadenar este proceso: citocinas, factores de crecimiento y hormonas. Los tres son factores solubles secretados que ejercen sus efectos biológicos a concentraciones por unión a receptores en células blanco.

2.2.1 Citocinas

Son un grupo de proteínas o glucoproteínas secretadas, de bajo peso molecular (por lo general menos de 30 kDa). Aunque existen muchos tipos de células productoras de citoquinas, dentro del sistema inmune natural, los macrófagos son las células más comprometidas en la síntesis de citoquinas, ayudan a regular el desarrollo de células inmunitarias efectores y algunas otras citocinas poseen funciones efectoras directas propias.

Se unen a receptores específicos de la membrana de las células donde van a ejercer su función, iniciando una cascada de transducción de señal que

²⁰ Ib.

al final altera el patrón de expresión génica, de modo que esas células diana producen una determinada respuesta biológica.

La producción de las citoquinas suele ser breve (transitoria), limitada al lapso de tiempo que dura el estímulo (es decir, el agente extraño) En muchos casos ello se debe a que los correspondientes ARNm tienen una corta vida media.

Muchas citoquinas se llaman interlucinas porque algunos leucocitos las secretan y pueden actuar sobre otros leucocitos, se han identificado hasta 25 interlucinas. Han sido clasificadas en cuatro grupos de familias: hematopoyetina, interferón, quimiocina o factor de necrosis tumoral.²¹

2.2.1.1 Interlucina 1 (IL-1)

Ésta citocina es producida por múltiples estirpes celulares, principalmente por macrófagos activados. Se produce en grandes cantidades como respuesta a infecciones, cualquier tipo de lesión o estrés (Fig.8). Codificada en el cromosoma 2, históricamente fue una de las primeras citocinas descubiertas, es liberada por los macrófagos, monocitos y células dendríticas en respuesta al factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).²²

Figura 8. Modelo molecular de IL-1 α ²³



²¹ Goldsby Richard A. "Inmunología". Ed. McGraw Hill Interamericana, 5ª.ed, México, 2004, págs.293-299.

²² Ib.

²³ <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:IL-1a.png>



Está presente en el retículo estrellado, su receptor se encuentra en el folículo dental adyacente. La IL-1 alfa estimula al factor nuclear kappa-B así como a la secreción del MCP-1 por las células del FD.²⁴

Por otra parte, los factores de crecimiento comprenden una familia de proteínas, señal de que estimulan hacia la proliferación celular. Por lo general estos factores son sintetizados en forma de largas moléculas precursoras que posteriormente son procesadas por enzimas para dar lugar a una molécula madura, están presentes en una gran variedad de tejidos, tanto embrionarios como adultos.

La función de los factores de crecimiento no sólo es la de estimular la proliferación celular mediante la regulación del ciclo celular iniciando la mitosis, sino también el mantener la supervivencia celular, estimular la migración celular, la diferenciación celular e incluso la apoptosis. Desempeñan su función a muy baja concentración en los líquidos corporales, por lo tanto las respuestas que provocan son típicamente lentas. Actúan uniéndose a receptores celulares situados en la membrana celular que transmiten la señal del exterior al interior de la célula, mediante el acoplamiento de diferentes proteínquinas que se fosforilan y que activan una cascada de señales que acaba con la activación de uno o varios genes (transducción de señales).²⁵

²⁴ Wise G. E. y L. Zhao. "Immunostaining and transcriptional enhancement of interleukin-1 receptor type I in the rat dental follicle". Archives Oral Biology. (1997) 42, 5: 339-344.

²⁵ Bruce, Alberts, et. al. "Biología Molecular de la célula". Ed. Ediciones Omega, México, 2006, 4ª. ed., págs. 871-874.

2.2.1.2 Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF)

Descrito por primera vez por Stanley Cohen en 1962, a partir de la glándula submaxilar del ratón, su peso molecular es de 6 KDa y contiene 53 aminoácidos (Fig. 9). Es conocido también con el nombre de urogastrona y actualmente está disponible como EGF recombinante. Aunque la producción de esta molécula es sistémica, se ha encontrado que se acumula en las glándulas submaxilares de ratones y en fluidos corporales humanos como la orina y las lágrimas.²⁶



Figura 9. Modelo molecular del EGF.²⁷

Se descubrió que su inyección en roedores acelera la erupción dental, por medio de estudios in vitro se llegó a la conclusión de que EGF y su receptor se expresan en la parte coronal del FD en períodos específicos del desarrollo del órgano dentario y su erupción, que aumenta la expresión del ARNm del Factor de Crecimiento Transformante- beta uno en las células del retículo estrellado.²⁸

²⁶ Bruce, Op. cit.

²⁷ http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/15/PDB_3egf_EBI.jpg

²⁸ Wise G. E. y F. Lin. "The molecular Biology of initiation of tooth eruption". Art. cit., pág. 304

2.2.1.3 Factor Estimulador de Colonias (CSF-1)

Es producido por macrófagos, células endoteliales y fibroblastos (Fig. 10).

Entre sus funciones encontramos que:

- Estimula la formación de colonias de macrófagos in vitro.
- Actúa en forma sinérgica con otros factores de crecimiento para la formación de colonias.
- Aumenta la actividad antitumoral de macrófagos.

Siendo segregada por las células del folículo dental, inhibe la expresión de OPG en las células de éste, observándose una reducción cuando erupciona el primer molar mandibular en rata; esta reducción de OPG podría permitir el incremento de la osteoclastogénesis, permitiendo así la reabsorción ósea alveolar para la erupción dental.²⁹

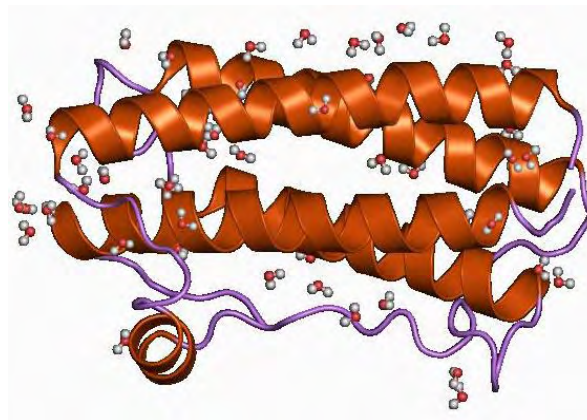


Figura 10. Modelo molecular CSF-1³⁰

²⁹ Bsoul, G. Terezhalmay, et.al. "PDGF BB and bFGF stimulate DNA synthesis and upregulate CSF-1 and MCP-1 gene expression in dental follicle cells." Archives of Oral Biology (2003) 48,459-465.

³⁰ http://commons.wikimedia.org/wiki/File:PDB_1bgd_EBI.jpg

2.2.1.4 Factor de Crecimiento Transformante beta (TGF- β)

Es una familia de proteínas que incluye al TGF- β , activinas y a la proteína morfogénica de hueso (BMP, por sus siglas en inglés. Fig. 11). Los miembros de la familia del TGF- β , regula diferentes funciones celulares como proliferación, apoptosis, diferenciación, migración y tienen un papel clave en el desarrollo del organismo, está implicado en varias patologías humanas, incluyendo desórdenes autoinmunes y vasculares, así como enfermedades fibróticas y cáncer. La activación del receptor del TGF- β propicia su fosforilación en residuos de serina/treonina, dispara la fosforilación de proteínas efectoras intracelulares (smad), que una vez activas se translocan al núcleo para inducir la transcripción de genes blanco, así regular procesos, funciones celulares. ³¹

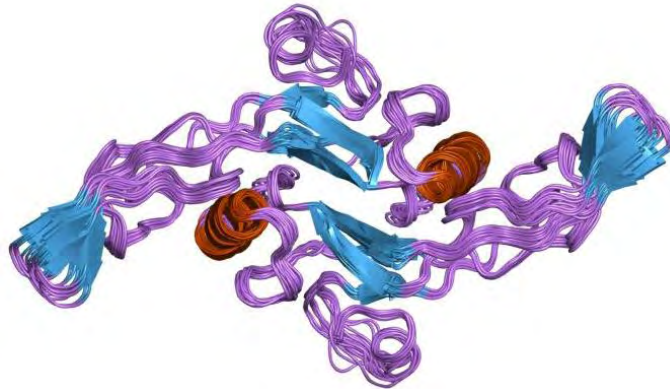


Figura 11. Modelo molecular del TGF- β .³²

Está presente en los tejidos periodontales (células y matriz extracelular), durante la formación de las raíces de molares en erupción y en raíces totalmente formadas de molares erupcionados funcionales.

³¹ Bruce, Op. Cit., págs. 887-888

³² http://commons.wikimedia.org/wiki/File:PDB_1kla_EBI.jpg

2.2.1.5 Factor nuclear kappa B (NFkB)

Las proteínas NFkB, son una familia de factores de transcripción expresados universalmente que juegan un rol esencial en muchas respuestas inflamatorias y en la protección de las células contra la apoptosis (Fig. 12). También, tienen un papel importante en la señalización intercelular durante el desarrollo normal de los vertebrados, aunque las señales extracelulares que activan NF-kB en estas circunstancias no son completamente conocidas.³³

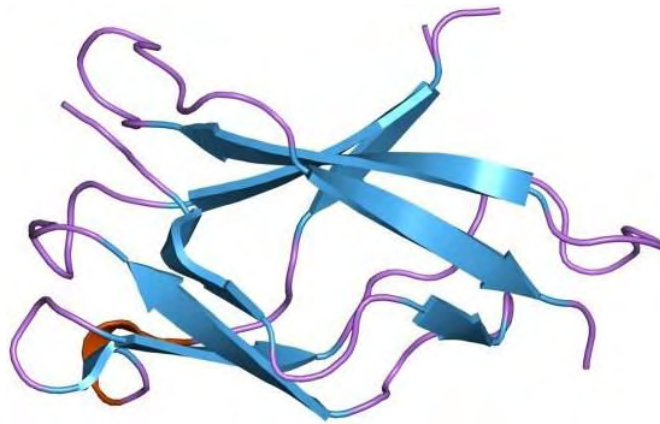


Figura 12. Modelo molecular de NF-kB.³⁴

Ésta molécula aumenta la expresión monocítica quimiotáctica, de forma contraria, si se carece de él se tiene como resultado un defecto en la diferenciación osteoclástica y los dientes por consiguiente no erupcionan, la presencia de MCP-1 es nula y por tanto no hay reclutamiento de moléculas para el FD.³⁵

³³ Bruce, Op. cit., pág.898

³⁴ http://commons.wikimedia.org/wiki/File:PDB_1my7_EBl.jpg

³⁵ Benito G. Que, Art. cit

2.2.1.6 Receptor Activador del Factor Nuclear Kappa-B (RANK/RANKL)

Codificado por un gen del cromosoma 18q22.1 y cuyo ARNm, se expresa en osteoclastos maduros y en sus progenitores aislados de médula ósea, es un péptido de 616 aas que se encuentra principalmente en células de la estirpe monocítica-macrófaga, preosteoclastos, células T y B, células dendríticas y fibroblastos (Fig. 13). Su activación conlleva no sólo una reorganización en el citoesqueleto del osteoclasto y cambios fundamentales para su activación, movilidad y establecimiento en la superficie ósea a resorber, sino que desencadena una señal de supervivencia en el osteoclasto maduro.³⁶

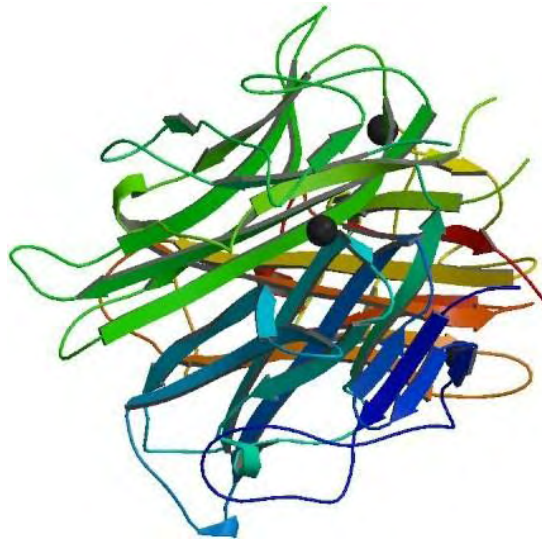


Figura 13. Modelo molecular del RANKL.³⁷

Un estudio realizado en dientes temporales humanos concluye que durante la reabsorción radicular, las células del ligamento periodontal expresan RANKL y disminuye la expresión de osteoprotegerina.³⁸

³⁶ Ferrer Cañabate J., Tovar I. Martínez P. "Osteoprotegerina y sistema RANKL/RANK: ¿el futuro del metabolismo óseo?". An. Med. Interna. (2002) 19, 8,385-388.

³⁷ http://en.wikipedia.org/wiki/File:PBB_Protein_TNFSF11_image.jpg

³⁸ Shaomian Yao, Sherry Ring, William G. Henk, Gary E. Wise. "In vivo expression of RANKL in the rat dental follicle as determined by laser capture microdissection". Archives of oral biology (2004) 49, 451-453.

2.2.1.7 Proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1)

Es una quimioquina, su función principal es atraer monocitos, induce la expresión de integrinas y tiene función quimiotáctica para linfocitos T, linfocitos B, basófilos y células asesinas naturales NK (Fig. 14).

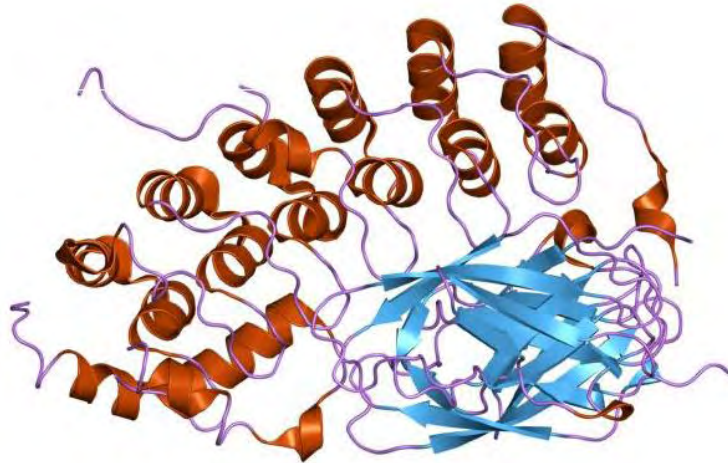


Figura 14. Modelo molecular de MCP-1 ³⁹

Se localiza en el citoplasma de las células del folículo dental, por lo general en la región perinuclear, es secretado por el FD, estas moléculas reclutan monocitos que a su vez se fusionan para formar osteoclastos, si se secretan en concentraciones elevadas su capacidad quimiotáctica se ve reducida.⁴⁰

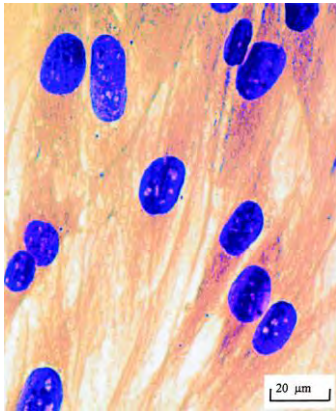
³⁹ http://commons.wikimedia.org/wiki/File:PDB_1k3z_EBI.jpg

⁴⁰ Heinrich J., et al. "CSF-1, RANKL and OPG regulate osteoclastogenesis during murine tooth eruption". Archives of Oral Biology. (2005) 50: 897-908.

2.2.1.8 Osteoprotegerina (OPG)

También conocida como factor de inhibición de la osteoclastogénesis (OCIF) o como TNFRSF11B. Es un nuevo miembro de la superfamilia de los receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR), que a diferencia de todos sus parientes, no permanece tras su síntesis como una proteína transmembrana con el cometido de elaborar señales de transducción entre distintas células, sino que es secretada y no permanece anclada en membrana. Codificada por un gen situado en el cromosoma 8q23-24, las células responsables de la producción de esta molécula son los osteoblastos. El ARNm de la OPG se expresa en numerosos tejidos humanos.⁴¹

2.2.2 Proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP)



Es un factor generador que aumenta la sobreexpresión de quimiocinas para el desarrollo del componente inflamatorio prefibrosis, es un modulador del remodelado óseo. Se expresa en las células del retículo estrellado, mientras que su receptor lo hace en las células del FD (Fig.15).

Figura 15. Inmunotinción para el receptor de PTHrP, receptor en los cultivos de células del foliculo dental; la mancha marrón indica inmunoperoxidasa en cada celda, 600x .⁴²

⁴¹ Ferrer Cañabate J., Tovar I. Martínez P. "Osteoprotegerina y sistema RANKL/RANK: ¿el futuro del metabolismo óseo?". An. Med. Interna. (2002)19, 8,385-388.

⁴² Wise Gary E., Benito G. Que, et. al., "Enhancement of gene expression in rat dental follicle cells by parathyroid hormone-related protein". Archives of Oral Biology (2002) 47, pág.907.



Los efectos de la PTHrP sobre las funciones celulares son los siguientes:

- Las células del FD segregan un mediador capaz de inducir la reabsorción ósea, el cual podría estar relacionado con ODF.
- Inhibe la expresión de OPG en las células de FD.
- Aumenta la expresión del gen de MCP-1 y CSF-1 en las células del FD.
- La expresión del gen para el receptor de PTHrP se ve aumentada cuando se incuba con IL-1 α .
- Actúa sobre los cementoblastos reduciendo los niveles de OPG.
- Promueve el desarrollo de osteoclastos TRAPpositivos.

Se ha reportado en la literatura, que las células del ligamento periodontal del germen dentario controla la regulación de la expresión del RANKL/OPG, dirigiendo la reabsorción de las raíces de los temporales y permitiendo una erupción exitosa de los dientes permanentes.⁴³

⁴³ Ib. págs.903-909.



2.3 LOCALIZACIÓN Y CRONOLOGÍA DE LAS MOLÉCULAS DE ERUPCIÓN

Inicialmente la determinación de qué moléculas podían ser requeridas para este proceso, comenzó a partir de la isolación del factor de crecimiento epidérmico (EGF), ésta observación dio pie a que se continuaran investigaciones con el fin de determinar las moléculas que estaban implicadas y su función en este proceso. Los trabajos experimentales que se han hecho generalmente son llevados a cabo en animales, por lo que todavía resulta más difícil extrapolarlos al ser humano.

Como resultado de la combinación de diversos estudios *in vitro*, *in vivo*, etc., se ha demostrado que los genes de erupción y sus productos son localizados principalmente en el FD y RE. La mayoría de las moléculas potenciales en la erupción son producidas en el folículo dental y el resto en el retículo estrellado, que se localiza adyacente a él (Tabla 1).⁴⁴

Molecula	DF	SR	Animal	References
EGF	+		Rat, Mouse, Dog, Human	Thesleff <i>et al.</i> , 1987; Topham <i>et al.</i> , 1987; Marks <i>et al.</i> , 1988; Wise <i>et al.</i> , 1992b; Shroff <i>et al.</i> , 1996
EGF-R	+		Rat, Mouse	Wise <i>et al.</i> , 1992b; Lin <i>et al.</i> , 1996; Shroff <i>et al.</i> , 1996
CSF-1*		+	Rat, Mouse	Wise and Lin, 1994; Wise <i>et al.</i> , 1995a, 1996
CSF-1R	+		Rat	Wise <i>et al.</i> , 1995a, 1997
IL-1 α	+		Rat	Wise <i>et al.</i> , 1994, 1995b
IL-1R*	+		Rat	Wise <i>et al.</i> , 1995b; Wise and Zhao, 1997
c-Fos*	+		Rat, Mouse	Wise <i>et al.</i> , 1996, 1999b
NF κ B*	+		Rat, Mouse	Que <i>et al.</i> , 1999; Wise <i>et al.</i> , 1999b
MCP-1	+		Rat, Mouse	Que and Wise, 1997, 1998; Wise <i>et al.</i> , 1999a,b
TGF- β ₁		+	Rat	D'Souza <i>et al.</i> , 1990; Wise and Fan, 1991; Lin and Wise, 1993
PTHrP**		+	Mouse	Philbrick <i>et al.</i> , 1998
Cbfa1	+		Mouse	D'Souza <i>et al.</i> , 1999; Bronckers <i>et al.</i> , 2001
OPG/OCIF	+		Rat, Mouse	Wise <i>et al.</i> , 2000b
RANKL*	+?		Mouse	Kong <i>et al.</i> , 1999; Nakchbandi <i>et al.</i> , 2000

* Knockout or spontaneous mutants show phenotype of a delay or failure in tooth eruption.

** PTHrP null mutant partially rescued through genetic backcrosses with col II-PTHrP transgenic mouse shows an arrest in tooth eruption.

Tabla 1. Localización de las diferentes moléculas que actúan en la erupción dental.⁴⁵

⁴⁴ G.E Wise, "Cellular, molecular and genetic determinants of tooth eruption". Art. Cit., pág.326.

⁴⁵ Ib.

Entonces el folículo dental, produce una molécula, el factor estimulador de colonias-1 (CSF-1), que acelera el aumento de eventos celulares para que ocurra y de inicio al proceso normal de erupción (Fig. 16).

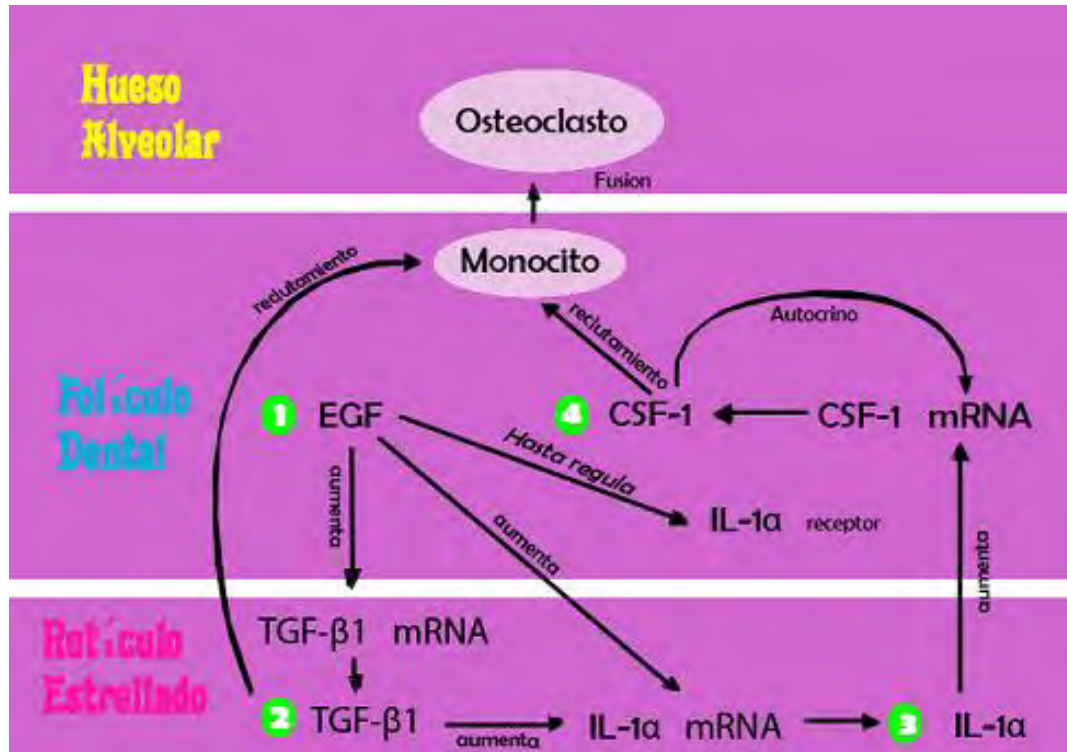


Figura 16. Cascada de señalización molecular en la erupción dental.⁴⁶

La presencia del receptor del EGF en el FD permite a la IL-1α actuar y provocar un aumento en el gen de expresión CSF-1. Además la IL-1α de igual forma aumenta el gen de expresión MCP-1, así como su síntesis y secreción en el FD, recientemente se demostró que la IL-1α intensifica el gen de expresión NFκB y su traslación para el núcleo.

Otro factor de crecimiento también participa, es el factor de crecimiento transformante alfa (TGF-α), ya que utilizan el mismo receptor, no nos

⁴⁶ Wise, "The Molecular Biology of Initiation of Tooth Eruption". Art. cit., pág. 304.



sorprende que ambas moléculas pudieran tener el mismo efecto en la erupción.

Investigaciones efectuadas en ratones con osteopetrosis, han proveído del mismo modo información acerca de las moléculas que son requeridas para este proceso, ya que carecen de la actividad del CSF-1. Las inyecciones de dicho factor, inducen la erupción dental en ratas sin dientes, permite recuperar la resorción ósea y la erupción.

Después de un tiempo, un nuevo análisis del efecto de EGF y CSF-1, sugiere que estos dos factores, pueden tener diferentes acciones en la erupción de incisivos y molares, del mismo modo un estudio comparó los efectos directos en la erupción, el EGF acelera la erupción del incisivo pero no la del molar, mientras que el CSF-1 causa lo opuesto. En adición, el EGF no aumento el número de osteoclastos alrededor del hueso alveolar de los molares, en contraste con el incremento inducido por CSF-1 (Cielinski, et al., 1995).

En años recientes, por medio de otros experimentos se ha agregado que en ratones carentes del gen factor de transcripción (c-fos) o la transcripción de genes NFkB1 y NFkB2, tiene como consecuencia la carencia de osteoclastos, por todo eso el diente no lleva a cabo una erupción (Franzozo,1997).⁴⁷

Recientemente ha sido demostrado que ratones knockout carecen del gen factor de diferenciación del osteoclasto (ODF), un gen que es requerido para la formación y activación de osteoclastos (Kong, et al., 1999). La erupción de los dientes va a depender fundamentalmente de la creación de una vía de erupción a través del hueso alveolar, este tipo de células es esencial para el éxito de la erupción del diente.

⁴⁷ Ib.



Este último pone de manifiesto que el tejido requerido para la erupción es el folículo dental, que éste produce la mayoría del potencial de moléculas de erupción, el resto de las moléculas reside en el retículo estrellado, adyacente al folículo dental. La señalización paracrina de las moléculas en el RE afecta el gen de expresión de las moléculas en el FD.

Por lo tanto, los genes activados por estos factores, son necesarios para la fusión de las células mononucleares y así dan origen a la formación de osteoclastos. Conceptos actuales de la formación de los osteoclastos asignan a ésta función a tres moléculas: el activador del receptor de factor nuclear-kappa B ligando (RANKL), osteoprotegerina (OPG) y MCA-1.

El RANKL induce la formación y activación de los osteoclastos a partir de células precursoras (Yasuda et. al., 1998), quien inhiben la acción de dicha molécula es la osteoprotegerina (OPG), desempeña la función de bloquear la diferenciación de los osteoclastos a partir de células precursoras (Simonet et. al., 1997).⁴⁸

⁴⁸ Ib.



2.4 RESORCIÓN ÓSEA

Puesto que el órgano dental sin erupcionar se encuentra rodeado de hueso alveolar, para que éste erupcione y llegue a su lugar hasta alcanzar la línea oclusal, es necesario que se forme una vía de erupción, con el fin de que permita al órgano dentario escapar de su cripta.

Como ya se mencionó anteriormente, una de las funciones principales del folículo dental es reclutar monocitos para que se lleve a cabo la osteoclastogénesis. La proliferación y diferenciación de los osteoclastos progenitores requiere del CSF-1, una vez que las células progenitoras se formaron, el CSF-1 es indispensable para la formación de los osteoclastos, en contraste la OPG actúa como una trampa y bloquea la actividad osteoclástica por activación de RANKL.

Los osteoclastos se adhieren a la superficie del hueso mediante moléculas de adhesión, una vez adherido a la matriz, el osteoclasto desarrolla proyecciones de la membrana plasmática (ribete en cepillo-ruffled border). Dichas células reabsorben el hueso en dos fases, primero solubilizan el mineral y luego digieren la matriz orgánica. El mineral se solubiliza, acidificando el microambiente, creado entre la matriz ósea y el ribete en cepillo, la acidificación con un pH4, resulta del bombeo hacia el hueso de iones de hidrogeno, los componentes orgánicos de la matriz, principalmente el colágeno, son degradados por metaloproteinasas y captasinas secretadas por el osteoclasto. Cuando este proceso se ha completado los osteoclastos mueren por apoptosis.⁴⁹

⁴⁹ Blair Harry C., Lisa J. Robinson, Mone Zaidi. "Osteoclast signalling pathways". BBRC. 328(2005) 728-738.

Una relación causal directa entre la resorción de hueso alveolar, por los osteoclastos y la erupción del diente se ha demostrado en estudios en el que el pamidronato, medicamento encargado de reducir la resorción ósea por los osteoclastos, fue inyectado en ratas (Grier y Wise, 1998) y como resultado se obtuvo que la erupción de los primeros molares mandibulares y maxilares, junto con los incisivos mandibulares, se retrasó por 8, 1.6, y 2.5 días, respectivamente. El efecto citológico de este tratamiento es aumentar el tamaño de los osteoclastos, incluyendo su número de núcleos, lo que sugiere que los osteoclastos podrían estar aumentando en tamaño para compensar su disminución en la capacidad de resorción.⁵⁰

Como en toda formación ósea, en el hueso alveolar están presentes células osteoprogenitoras, osteoblastos que depositan matriz ósea e inducen a su calcificación, osteoclastos que participan en la resorción ósea (Fig. 17) y osteocitos que quedan incluidos en la matriz mineralizada. Todas estas células tienen una influencia decisiva en el hueso alveolar, ya que permiten el crecimiento por aposición, resorción, y neoformación de tejido óseo.

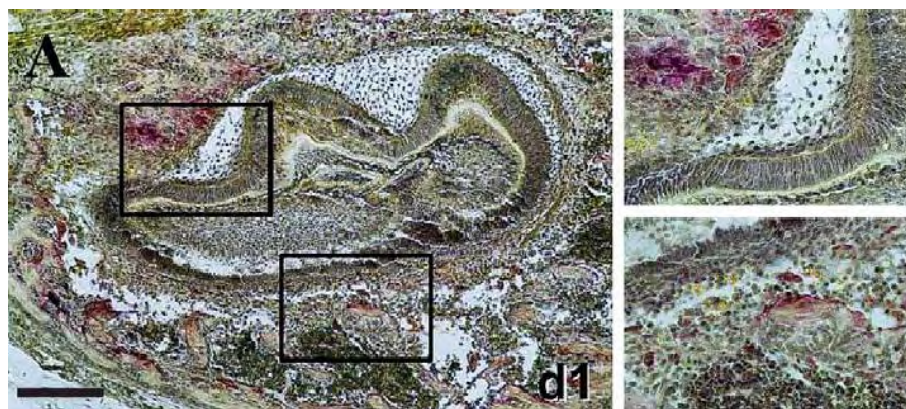


Figura 17. Localización de osteoclastos TRAP-positivos, en el recuadro se observa el área de actividad osteoclástica, estudio realizado en molares de rata, quinto día posnatal.⁵¹

⁵⁰ Ib.

⁵¹ Heinrich J., et al. "CSF-1, RANKL and OPG regulate osteoclastogenesis during murine tooth eruption". Archives of Oral Biology. (2005) 50: 897-908.



La hormona paratiroidea o parathormona (PTH), funciona como el mayor mediador de remodelación ósea y es un regulador esencial de la homeostasis del calcio. Además de los efectos catabólicos establecidos (activación de resorción ósea) de la parathormona, ahora se reconoce que la administración intermitente de parathormona tiene efectos anabólicos (promoción de formación de hueso).

Varias acciones de la parathormona en células de linaje osteoblástico, afectan el proceso de remodelamiento. La parathormona modula la morfología celular, proliferación y la expresión de matriz gen/proteica. Estos efectos de la parathormona en el metabolismo óseo están mediados por su unión a receptores proteico apareados "G" (GPCR) en células osteoblásticas.⁵²

En la primera dentición, esta vía de erupción sigue un camino conocido como "canal gubernacular" (Fig. 18). Dicho canal, tiene un cordón que lo atraviesa y ambos pueden tener influencia sobre el movimiento dentario eruptivo, el gérmen del diente de la segunda dentición, se sitúa apicalmente y es rodeado completamente por hueso, con excepción del canal que es ocupado por tejido conectivo y contiene a menudo restos de la lámina dentaria. La reabsorción del hueso amplía este canal y permite el movimiento de la corona a través de éste y la salida del hueso alveolar.

⁵² Kongkwan Mekaapiruk, et.al. "The influence of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) on tooth-germ development and osteoclastogenesis in alveolar bone of PTHrP-Knock out and wild-type mice in vitro". Archives of Oral Biology. 47(2002) 665-672.

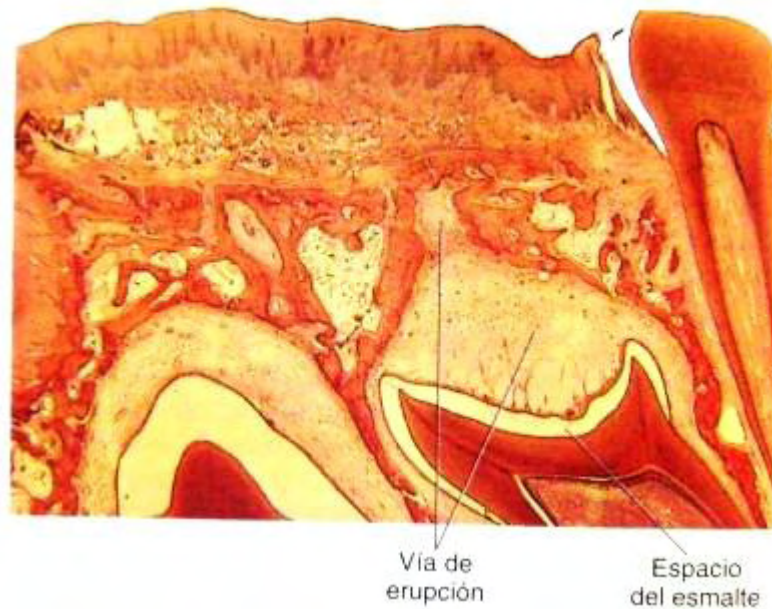


Fig. 18 .Histología de un diente en erupción prefuncional, obsérvese la aparición de la vía de erupción sobre la corona.⁵³

El epitelio del órgano dental toma contacto con la mucosa bucal, esto causa el estiramiento y adelgazamiento de la membrana bucal, provocando una ruptura y penetración por el diente. Sólo una delgada cutícula del desarrollo cubre entonces el órgano dental, a medida que éste va emergiendo hacia la cavidad oral, se expone más corona y se produce el contacto clínico con el antagonista, de modo que la unión epitelial se traslada hacia el área cervical.

Clínicamente, la erupción del diente es visible como un área blanquecina de la mucosa, esta condición puede persistir durante varios días, ya que el proceso eruptivo no es rápido ni continuo, con movimientos eruptivos sucesivos, el área del epitelio fusionado se sitúa más baja sobre la corona clínica.⁵⁴

⁵³ Avery James K., Chiego Daniel J. "Principios de histología y embriología bucal, con orientación clínica". Ed. Elsevier Mosby, 3ª ed., España, 2007, pág.84.

⁵⁴ Ib., pág.87



2.5 GENÉTICO

Se han documentado muchos factores de diferente etiología asociados al retraso de la erupción dental, como por ejemplo: dientes supernumerarios, anquilosis, quistes, erupción ectópica, tumores odontógenicos/no odontogénicos, deficiencias nutricionales, infección por VIH, síndrome como el de Gardner, osteopetrosis, etc.

Sin embargo, hay niños sanos que presentan también retraso en la erupción sin asociarse a ninguna de las causas conocidas. En estos casos la etiología podría deberse a alguna alteración en la regulación del proceso de erupción a nivel de la traducción de genes.⁵⁵

Cuando el proceso de erupción se ve alterado, se nos presenta una situación clínica que es difícil de diagnosticar y tratar. La perspectiva de un mejor control sobre el proceso eruptivo y la mejora de la salud general de la dentición, es una razón obvia para avanzar en esta área de la biología oral.

Conforme siga avanzando la investigación, será previsible que las futuras modalidades de tratamiento puedan incluir terapias que consistan en volver a crear los eventos de erupción, valiéndonos de herramientas de diagnóstico que pueden positivamente distinguir entre los diferentes tipos de defectos de la erupción del diente, esto eliminaría muchas de las necesidades actuales del tratamiento quirúrgico y ortodóncico, tan frecuentes en nuestro medio.

Claramente, sería ventajoso si el cirujano dentista pudiera hacer uso de tecnologías, que proporcionan una mejor comprensión del propio proceso de erupción, ya que en la actualidad hay equipos de biólogos trabajando en la modificación genética en animales transgénicos. La disponibilidad de

⁵⁵ G.E Wise, "Cellular, molecular and genetic determinants of tooth eruption". Art. Cit., pág.329.



modelos, así como los últimos avances en el proyecto del genoma humano ofrecen una mirada optimista a cabo para la identificación de los genes y las mutaciones asociadas con las fallas de erupción primaria y síndromes que impliquen el fracaso de dicho proceso.



CONCLUSIONES

La erupción dental es un proceso programado y localizado por el que el diente erupciona en un tiempo determinado. El órgano dental se forma dentro del folículo dental y se presenta rodeado de hueso. Gracias a los experimentos realizados se ha comprobado que el folículo dental desempeña un papel primordial, es el encargado de recluir células mononucleares para la osteoclastogénesis, por lo tanto, los osteoclastos forman una vía de erupción, que permite al órgano dental escapar de su cripta ósea por resorción del hueso alveolar situado en la parte coronal y por depósito de hueso en apical de las raíces en desarrollo. La osteoclastogénesis es principalmente regulada por el RANKL, CSF-1 y OPG.

Los genes de la erupción y sus productos se localizan principalmente en el FD y en el retículo estrellado. El FD podría controlar la resorción y formación ósea necesaria para la erupción mediante la expresión de los genes en diferentes zonas de dicho tejido. Algunas de las moléculas, que se han identificado y están implicadas en la cascada de señalización son el CSF-1 y MCP-1, que son las encargadas de activar a los monocitos, que a su vez con la presencia de los genes c-fos y NFkB, logran su unión para dar lugar a la presencia de osteoclastos que causan la resorción en el hueso y formar así una vía, por otra parte existen células osteoblásticas, que van regenerando el hueso para cerrar esta vía. Es importante resaltar que estos factores biológicos son indispensables, ya que sin su presencia e interacción el proceso de erupción dental se ve alterado.

De igual forma, es de suma importancia que investigaciones como las realizadas continúen, con el fin de seguir determinando las moléculas implicadas en la erupción y su papel en dicho proceso, implementando la biología molecular como posible tratamiento en la consulta odontológica.



GLOSARIO

Genética: Rama de la biología que trata de los fenómenos de la herencia y sus variaciones. Su función es la de comprender las causas de las semejanzas y las diferencias que existen entre los padres y su progenie.

Gen: Factor hereditario, unidad que transmite las características hereditarias, capaz de auto reproducirse y que por lo general, ocupa un sitio definido en el cromosoma, aunque algunos genes no son cromosómicos.

Genoma: Conjunto de información genética. Está compuesto por aproximadamente miles de nucleótidos unidos y cuyo orden determina las características genéticas del ser vivo al que pertenecen.

Molécula: Parte más pequeña que puede separarse de una sustancia pura sin que la sustancia pierda sus propiedades.

ADN: La información genética de todo el individuo se encuentra almacenada en éste, dentro del núcleo de las células humanas. Esto es posible gracias a la secuencia de nucleótidos, que a base de cuatro posibilidades: Adenina (A), Citosina (C), Guanina (G) y Timina (T) "escribe" la información necesaria que se hereda de generación en generación.

ARN: (ácido ribonucleico) es un ácido nucleico de cadena sencilla compuesto por los nucleótidos Adenina (A), Uracilo (U), Guanina(G) y Citosina (C). En las células sirve como intermediario de la información genética ya que copia ésta del ADN y en el citoplasma dirige la síntesis de proteínas según su secuencia de nucleótidos



ARN mensajero (ARNm): es el ARN que transporta la información genética presente en los genes hasta los ribosomas, en el citoplasma, donde se realiza la traducción de esa información a proteína.

Factor de crecimiento: hormona del crecimiento. Sustancia, ya sea genética o extrínseca, que afecta el crecimiento.



BIBLIOGRAFÍA

- Avery James K., Chiego Daniel J. “Principios de histología y embriología bucal, con orientación clínica”. Ed. Elsevier Mosby, 3ª ed., España, 2007, pág.84.
- Benito G. Que, Steven J. Lumpkin, Gary E. Wise. “Implications for tooth eruption of the effect of interleukin-1a on nuclear factor-kB gene expression in the rat dental follicle”. Archives Oral Biology. (1999) 44: 961-967.
- Blair Harry C., Lisa J. Robinson, Mone Zaidi. “Osteoclast signalling pathways”. BBRC. (2005) 328: 728-738.
- Boj Juan R., et.al. “Odontopediatría”, Ed. Masson, España, 2004, pp. 515.
- Boya Vegue. “Atlas de Histología y organografía microscópica” .Ed. Panamericana, 2ª. ed; España, 2004, pp. 646.
- Bruce Alberts, et. al. “Biología Molecular de la célula”. Ed. Ediciones Omega, 4ª ed., México, 2006, pp1463.
- Bsoul S., et. al. “PDGF BB and bFGF stimulate DNA synthesis and upregulate CSF-1 and MCP-1 gene expression in dental follicle cells”. Archives of Oral Biology (2003) 48: 459-465.
- Canut José A. “Ortodoncia clínica y terapéutica”. Ed. Masson, 2ª.edición, España, 2001, pp. 698.
- Diamond D.D.S. “Anatomía dental, con la anatomía de cabeza y cuello”. Ed. Limusa. México, pp. 2007.
- Diccionario Breve de Medicina. Blakiston. Ediciones científicas, la Prensa médica mexicana, 5ª. reimpresión , México, 2004.
- Escobar Muñoz Fernando. “Odontología Pediátrica”. Ed. Médicas odontológicas, México, pp.475.
- Ferrer Cañabate J., Tovar I.Martínez P. “Osteoprotegerina y sistema RANKL/RANK: ¿el futuro del metabolismo óseo?”. An. Med. Interna. (2002)19, 8: 385-388.
- Gartner P. Leslie. “Histología, texto y atlas”. Ed. MacGraw-Hill Interamericana, 1ª ed., México, 1997, pp 506.



Goldsby Richard A. "Inmunología". Ed. McGraw Hill Interamericana, 5ª.ed, México, 2004, pp.639.

Heinrich J., et.al. "CSF-1, RANKL and OPG regulate osteoclastogenesis during murine tooth eruption". Archives of Oral Biology. (2005) 50: 897-908.

<http://en.wikipedia.org>

<http://jdr.sagepub.com/cgi/content/figsonly/83/3/241>

<http://www.conganat.org/iicongreso/conf/018/osteobl.htm>

Kongkwan Mekaapiruk, et. al. "The influence of parathyroid hormone-.related protein (PTHrP) on tooth-germ development and osteoclastogenesis in alveolar bone of PTHrP-Knock out and wild-type mice in vitro". Archives of Oral Biology. (2002) 47: 665-672.

Lesson S. Thomas. "Texto-atlas de Histología". Ed. Interamericana McGraw-Hill, 1ª ed., México, 1988, pp. 741.

Major, M. Ash y StanleJ, J. Nelson. "Anatomía, fisiología y oclusión dental". Ed.Elsevier, 8ª ed., México, 2000, pp.265

Marks Sandy C. Jr., Jeffrey P.Gorski y Gary E. Wise. "The mechanisms and mediators of tooth eruption-Models for developmental biologists". Int. J. Dev. Biol. (1995) 39: 223-230.

Mc Donald,R. Avery. "Odontología pediátrica y del adolescente", Ed.Harcourt Brace, 6ª.ed., Buenos Aires, 1998, pp.865.

Shaomian Yao, et. al. "In vivo expression of RANKL in the rat dental follicle as determined by laser capture microdissection". Archives of Oral biology (2004) 49: 451-456.

Varela Margarita, et. al. "Problemas bucodentales en odontopediatría". Ed. Ergón, Madrid, 1998, pp. 265.

Wise G. E. y F. Lin. "The molecular Biology of initiation of tooth eruption". J Dent Res 1995 74(1): 303-306.

Wise G. E. y L. Zhao. "Inmunostaining and transcriptional enhancement of interleukin-1 receptor type I in the rat dental follicle". Archives Oral Biology. (1997) 42, 5: 339-344.



Wise G.E, S. Frazier-Bowers, R.N. D'Souza. "Cellular, molecular and genetic determinants of tooth eruption". Crit. Rev. Oral Biol. Med., (2002).13, 4: 323-335.

Wise Gary E., Benito G. Que, et. al., "Enhancement of gene expression in rat dental follicle cells by parathyroid hormone-related protein". Archives of Oral Biology (2002) 47: 903-909.

Wise Gary E., Shaomian Yao, Quiyang Zhang, Yi Ren. "Inhibition of osteoclastogenesis by the secretion of osteoprotegerin in vitro by rat dental follicle cells and its implications for tooth eruption". Archives of Oral Biology .(2002) 47: 247-254.

www.biografiasyvidas.com/biografia/h/hipocrates.htm

www.escuela.med.puc.cl

www.forobioquimica.com.ar/ah.foto6.jpg