

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

EL EFECTO DE LAS PROSTAGLANDINAS EN EL  
PROCESO INFLAMATORIO Y SU CORRELACION  
CON LA ENFERMEDAD PARADONTAL

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE  
CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A

MARIA TERESA ARTEAGA SOTO



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

### INTRODUCCION.

### CAPITULO 1

#### I.-ANATOMIA E HISTOLOGIA DEL PERIODONTO

- 1.- Características microscópicas de la encía normal.
  - a) Epitelio Escamoso Estratificado
  - b) Lámina Basal
  - c) Vascularización, Linfáticos y nervios
  - d) Lámina Propia
- 2.- Características clínicas normales de la encía.
  - a) Encía Marginal
  - b) Surco Gingival
  - c) Encía Insertada
  - d) Encía Interdentaria
- 3.- Correlación de las características clínicas y microscópicas normales.
  - a) Forma
  - b) Tamaño
  - c) Contorno
  - d) Consistencia
  - e) Textura
  - f) Queratinización
  - g) Posición
- 4.- Constitución Histológica de las células de la porción gingival.
  - a) Fibroblastos
  - b) Células cebadas o Mastocitos
  - c) Osteoblastos.
- 5.- Ligamento Periodontal.
  - a) Fibras Parodontales
  - b) Funciones del ligamento periodontal
  - c) Riego sanguíneo e inervación
  - d) Metabolismo

6.- Hueso Alveolar

- a) topografía
- b) estructura

7.- Cemento

- a) Distribución y tipo de cementos
- b) Características físicas
- c) Composición
- d) Entidades estructurales del cemento
- e) Caracteres típicos del cemento acelular
- f) Caracteres típicos del cemento celular
- g) Cementogénesis
- h) Funciones del cemento

CAPITULO II

2.- CLASIFICACION CLINICA DE LAS PARODONTOPATIAS.

A.- Crónicas

- a) Parodontitis
- b) Gingivitis
- c) Absceso parodontal crónico

B.- Agudas

- a) G U N A
- b) Gingivitis Estreptococcica
- c) Gingivoestomatitis viral herpética.
- d) Absceso parodontal agudo
- e) Absceso gingival agudo
- f) Gingivoestomatitis gonorréica
- g) Pericoronitis

CAPITULO III

3.- Inflamación y Reparación

- a) Definición y función
- b) Fisiología de la inflamación
- c) Signos clínicos de la inflamación

- d) Triple respuesta de Lewis
- e) Reflejo axón
- f) Reacciones inmunes
- g) Mediadores químicos
- h) Componentes celulares
- i) Inflamación aguda y crónica
- j) Regeneración parenquimatosa
- k) Reparación por tejido conectivo
- l) Cicatrización por unión primaria
- m) Cicatrización por unión secundaria
- n) Mecanismos de control en la curación de heridas
- ñ) Colágeno
- o) Factores que modifican la reparación y cicatrización
- p) Factores locales

#### CAPITULO IV

##### 4.- PROSTAGLANDINAS

- a) Introducción
- b) Definición
- c) Acción
- d) Bioquímica e interacciones
- e) Usos clínicos
- f) Datos de investigación sobre la acción de las prostaglandinas a nivel farmacológico y su efecto tanto a -- nivel sistémico como en cavidad oral.

#### CAPITULO V

##### CONCLUSIONES.

## - INTRODUCCION-

Tomando en cuenta el papel fundamental que la parodoncia representa en el estudio de la odontología, es necesario tomar muy en cuenta y al mismo tiempo profundizar en todas las posibles enfermedades que pueden afectar al parodonto. Hacer una clasificación adecuada de cada una de ellas, para llevar a cabo un diagnóstico adecuado de su sintomatología y tratamiento específico en cada caso particular.

Dichas enfermedades tienen diferente etiología, algunas ya estudiadas profundamente, como es el caso de la placa dentobacteriana y --- otros que comienzan a ser investigadas ya que a últimas fechas se ha visto que afectan la salud del parodonto, como ejemplo las prostaglandinas.

Por medio de este trabajo quisiera aportar a mis compañeros y personas que consulten , algunos de los conceptos más importantes de la parodoncia, ya que dicho trabajo, en si, contiene datos de investigación sobre las prostaglandinas, recopilacion de varios autores, la -- experiencia de los profesores, y la que adquirí durante mi formación.

Es necesario que el cirujano dentista , adquiera una responsabilidad social y una ética profesional para el desarrollo de un buen --- diagnóstico, un adecuado tratamiento y por lo consiguiente obtener resultados óptimos , ya que las enfermedades parodontales sin tratamiento, siguen avanzando tan rapidamente, que muchas veces se llega-- a la pérdida total de los dientes y del hueso alveolar ,debido a que la mayoría de las personas se preocupan más por sus dientes que por - su parodonto, pues desconocen la importantísima función que este tiene y solo ponen atención en el aspecto estético de sus dientes y se-- cundariamente en la función.

Por lo tanto este trabajo se enfoca a uno de los aspectos más importantes y al que no se le presta la atención debida como lo es El efecto de las prostaglandinas en el proceso inflamatorio . Ya que hasta hace poco tiempo no estaban suficientemente investigadas. Más hoy en día son motivo de un intenso proceso de investigación del cual, el presente sería una recopilación de los artículos a este respecto aparecidos a últimas fechas.

CAPITULO I

## ANATOMIA E HISTOLOGIA NORMAL DEL PARODONTO

PERIODONTO: es la unidad anatómica y funcional, estando constituido por:

- a) Encía.
- b) Ligamento Periodontal.
- c) Hueso alveolar.
- d) Cemento.

Estas estructuras forman parte de los tejidos de soporte del soporte del diente.

### I) HISTOLOGIA NORMAL DEL PARODONTO

Características Histológicas de la encía normal.

I) EPITELIO ESCAMOSO ESTRATIFICADO: La encía insertada y la encía marginal, se hallan cubiertas de epitelio escamoso estratificado queratinizado. Dicho epitelio consta de cuatro capas ó estratos:

- a) Estrato Basal (compuesto de células cuboidales).
- b) Estrato Espinoso (compuesto de células cuboidales).
- c) Estrato Granuloso (compuesto de capas múltiples de células aplanadas con gránulos de queratohialina, basófilos prominentes en el citoplasma y núcleos hipocrónicos contraídos).
- d) Estrato corneo o Queratinizado, Paraqueratinizada o ambas.

#### II) LAMINA BASAL.

La lámina basal se compone de la lámina lúcida y la lámina densa. Esta es sintetizada por las células epiteliales basales y se compone de un complejo POLISACARIDOS PROTEINICO Y FIBRAS COLAGENAS Y DE RETICULINA INCLUIDAS.

La lámina basal es permeable a los líquidos, pero actúa como una barrera ante partículas.

#### III) VASCULARIZACION, LINFATICOS Y NERVIOS.

Hay tres fuentes de vascularización de la encía:

- a) Arteriolas suprapariosteicas a lo largo de la superficie vestibular y lingual del hueso alveolar, desde las cuales se extienden capilares hacia el epitelio del surco y entre los brotes epiteliales de la superficie gingival externa.

b) Vasos del ligamento periodontal que se extienden hacia la encía y se anastomosan con los capilares en la zona del surco.

c) Arteriolas que emergen de la cresta del tabique interdentario y se extiende en sentido paralelo a la cresta ósea para anastomosarse con vasos del ligamento periodontal, con capilares del área del surco gingival y con vasos que corren sobre la cresta alveolar.

EL DRENAJE LINFÁTICO de la encía comienza en los linfáticos de las papilas del tejido conectivo. Avanza hacia la red colectora, externa del periostio del proceso alveolar, y después hacia los nódulos linfáticos regionales ( particularmente el grupo submaxilar ). Además, los linfáticos epiteliales, se extienden hacia el ligamento periodontal y acompaña a los vasos sanguíneos.

LA INERVACION GINGIVAL: deriva de fibras que nacen en nervios del ligamento periodontal y de los nervios labial, bucal y palatino. Las siguientes estructuras nerviosas están presentes en el tejido conectivo; y una red de fibras argirofilas terminales, algunas de las cuales se extienden dentro del epitelio; CORPUSCULOS TACTILES DEL TIPO DE MEISSNER: BULBOS TERMINALES DEL TIPO DE KRAUSE, que son termorreceptores y HUSOS, ENCAPSULADOS.

#### VI) LAMINA PROPIA.

El tejido conectivo de la encía es conocido como Lámina Propia. Es densamente colágena, con pocas fibras elásticas.

La lámina propia está formada por dos capas:

a) Una capa papilar subyacente al epitelio, que compone de proyecciones papilares entre los brotes epiteliales.

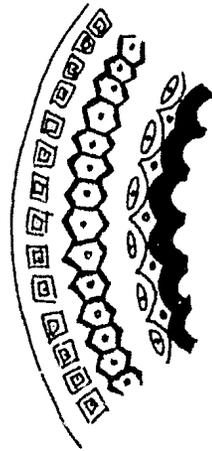
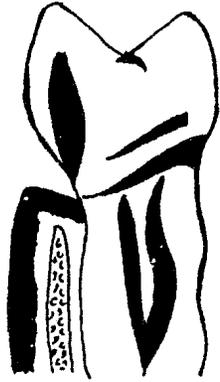
b) Una capa reticular contigua al periostio del hueso alveolar, por consiguiente la lámina propia de la encía consiste en un tejido conectivo densamente fibroso que se fija de una manera firme en el periostio del hueso alveolar.

Las fibras gingivales están funcionalmente ordenadas en los siguientes grupos:

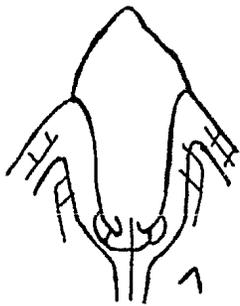
1) Fibras dentogingivales ó gingivo dentales; se fijan en la encía con el cemento.

2) Fibras dento-periostales; van desde el periostio de la región ósea de la cresta alveolar hasta el cemento.

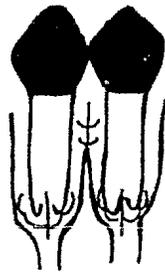
3) Fibras transeptales; conectan los dientes adyacente en sentido general a la cresta alveolar.



ESQUEMA QUE MUESTRA LOS DIFERENTES ESTRATOS DEL EPITELIO.  
 La capa profunda del epitelio es basal, siguiendo la espi-  
 nosa, granulosa y córnea.



B.



A.

RIEGO ARTERIAL DE LA ENCIA Y DEL LIGAMENTO PERIODONTAL.

A)sección vestibulo-lingual

B)sección mesio- distal

4) Fibras alveolo gingivales; unen la encía con la cresta alveolar.

5) Fibras circulares: (el ligamento marginal) que circunscribe al diente.

Los elementos celulares más importantes del tejido conectivo gingival son:

a) FIBROBLASTOS: se encuentran en gran cantidad entre las fibras colágenas

b) CELULAS CEBADAS: son muy numerosas, contienen histamina, heparina, proteasa y otras sustancias metabólicamente activas.

### MASTOCITOS O CELULAS CEBADAS

Los mastocitos, que están distribuidos por todo el organismo, son numerosos en el tejido conectivo de la mucosa y una variedad de SUBSTANCIAS BIOLÓGICAMENTE ACTIVAS, como HISTAMINA, ENZIMAS PROTEOLÍTICAS-ESTEROLÍTICAS- "sustancias de reacción lenta" y lipocitinas que pueden intervenir en la generación y evolución de la inflamación gingival y heparina, que es un factor de la reabsorción ósea.

Otros productos como la SERCTONINA, ácidos grasos no saturados y la B-glucuronidasa parecen ser de menor importancia, mientras que la función del ácido ascórbico de los mastocitos y de la fosfatasa no está clara.

Aunque algunos disientan, hay un consenso en que los mastocitos aumentan en la inflamación gingival crónica, excepto en áreas de infiltración leucocitaria densa y úlceras.

Las sustancias químicas activas son liberadas por degranulación de los mastocitos, posiblemente mediante productos enzimáticos de la placa dental bacteriana, ó mediante una reacción local de antígeno-anticuerpo.

### FIBROBLASTOS

Los fibroblastos los vamos a considerar como elementos celulares del tejido conectivo y del ligamento periodontal junto con células endoteliales, cementoblastos, osteoblastos, macrófagos de los tejidos y cordones de células epiteliales denominadas "Restos Epiteliales de MALE---SSEZ" ó "Células Epiteliales en Reposo" ya que el ligamento, es una continuación del tejido conectivo de la encía y se comunica con los espacios medulares a través de canales vasculares del hueso

Los fibroblastos forman las fibras colágenas y también pueden evo

lucionar hacia osteoblastos y cementoblastos. El ritmo de formación y - diferenciación de los fibroblastos afecta el ritmo de formación de cemento y hueso.

### LA UNION DENTO-GINGIVAL

Topografía: la unión entre la encía y el diente se denomina BANDA-GINGIVAL. Esta unión depende de la adhesividad del epitelio a la superficie del esmalte y la turgencia producida por la presión sanguínea y las fibras del tejido conectivo de la encía libre.

Histologicamente el epitelio de la banda gingival consta de dos - regiones:

- a) Porción coronaria
- b) Extremo apical

### EPITELIO DEL SACO GINGIVAL

Consta de una capa basal y un estado espinoso, no tiene capas de - células granulosas y no está queratinizado. Las células son aplastadas. Los medios de unión celular son principalmente desmosomas ó interdigita - ciones celulares que se encajan mutuamente.

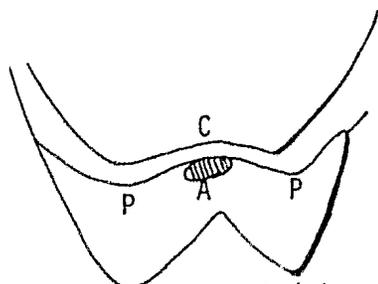
### SURCO GINGIVAL

La pared blanda del surco gingival la constituye la encía marginal ésta se encuentra unida al diente en la base del surco por la adheren - cia epitelial. El epitelio es muy importante, debido a que actúa como - una membrana semipermeable; los productos bacterianos lesivos la atravie - san, por lo cual pasan hacia la encía, igualmente los líquidos tisula - res de la encía se filtran en el surco.

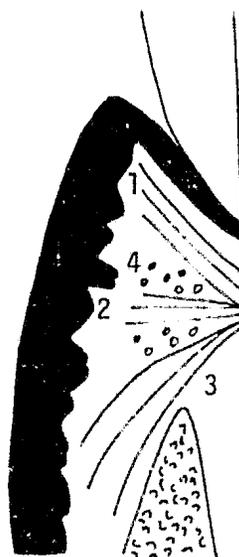
### ADHERENCIA O INSERCIÓN EPITELIAL

Es una prolongación apical del epitelio del surco gingival que no está separado de la superficie del diente, sino que esta realmente fija a él. Su espesor presenta unas pocas capas celulares. Su morfología es una banda que asemeja un collar de epitelio escamoso estratificado. Su -- longitud oscila entre 0.25 a 1.35 mm. la lámina basal (membrana basal), sirve de unión entre la adherencia epitelial y el esmalte. La lámina ba - sal está formada por una lámina densa (junto al esmalte) y una lámina lú - cida, es aquí donde se adhieren los hemidesmosomas.

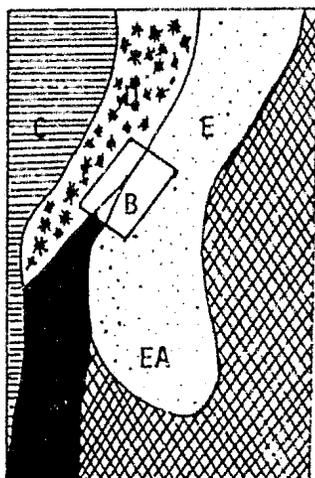
Las células epiteliales se fijan a la superficie adamantina por - medio de una lámina ó cutícula que tiene un espesor desde 0.1 a varios



Papila interdentaria(P)  
 Col(C),y relación con el  
 área de contacto(A)en la  
 superficie mesial.

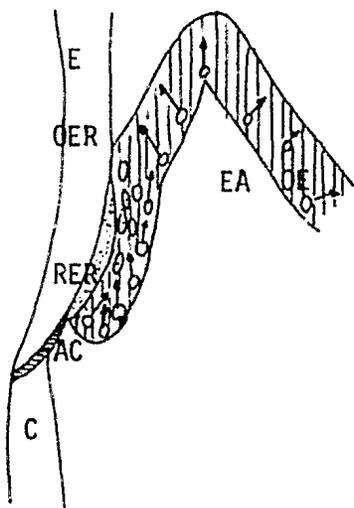
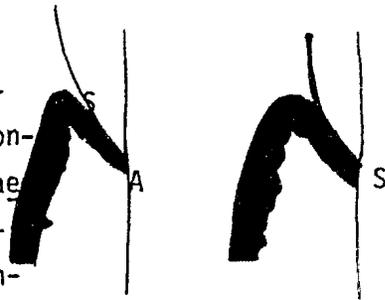


Fibras gingivales que se ex-  
 tienden desde el cemento(1)  
 hacia la cresta de la encía  
 (2), hacia la sup, externa  
 (3) y hacia la parte exter-  
 na del periostio de la tabla  
 vestibular.Las fibras circu-  
 lares(4) se ven en cortes --  
 transversales.



Unión dentogingival(EA), adheren-  
 cia epitelial(E),Esmalte(D),Denti-  
 na(C), Cemento(AC), Cemento afi-  
 brilar

Adherencia epitelial ancha y el surco gingival somero(S). La base del surco esta en la parte más superficial del epitelio adherido(concepto de Gottlieb). Concepto de Waerhaug de un manguito epitelial ancho, no adherido, con un surco gingival profundo(S), con su base en el nivel más apical del epitelio.



La adherencia epitelial emigra sobre el diente. La adherencia epitelial(EA), formado por la unión del epitelio bucal y el reticulo estrellado del epitelio reducido del esmalte(OER), prolifera a lo largo del esmalte(E) en dirección a la flecha simple, reemplazando a la capa ameloblástica remanente del epitelio reducido del esmalte(REF). Cemento radicular(C). epitelio bucal externo(OE).

micrómetros, a menudo se le conoce como Lámina de Inserción Epitelial.

### LIQUIDO GINGIVAL (Líquido crevicular)

Este líquido se filtra a través del surco gingival desde el tejido conectivo gingival.

Las principales funciones del líquido gingival son:

- a) Limpia el material del surco.
- b) Mejora la adhesión de la adherencia epitelial del diente, debido a que contiene proteínas plasmáticas adhesivas.
- c) Posee propiedades antimicrobianas.
- d) Puede tener actividad de anticuerpo en defensa de la encía.

El líquido gingival indica, que es un producto de filtración fisiológica de los vasos sanguíneos; ya que se produce en mínimas cantidades en los surcos de la encía normal, éste se modifica a medida que se va filtrando a través del epitelio del surco.

La cantidad de líquido aumenta con la inflamación, esto va de acuerdo con el grado de inflamación existente, también aumenta con la masticación de alimentos duros, cepillado dentario, masaje, ovulación y con anticuerpos hormonales.

COMPOSICION: se ha observado que tiene una similitud con el suero sanguíneo a excepción en las proporciones de algunos de sus componentes. Contiene electrolitos (potasio, sodio, calcio), aminoácidos, proteínas plasmáticas, factores fibrinolíticos, gammaglobulina M (inmunoglobulina, albumina y lizozina) fibrinogeno y fosfatasa ácida. Igualmente encontramos microorganismos, células epiteliales descamadas, leucocitos PMN, -- linfocitos y monocitos a través del epitelio del surco.

### LIGAMENTO PERIODONTAL

Topografía: es el tejido conectivo que fija los dientes al hueso alveolar.

La encía se continúa con el tejido conjuntivo, y a través de canales vasculares en el hueso se comunican con los espacios de la médula ósea. En el conducto radicular se continúa con la pulpa dentaria.

CONTIENE fibras, substancia fundamental y células como cualquier otro tejido conectivo.

Las fibras colágenas que se extienden de un lado a otro del ligamento, están incluidas profundamente en el cemento y en el hueso alveo-

lar en forma de las Fibras de SHARPEY, por lo tanto, el ligamento actúa como un ligamento suspensorio del diente.

Las fibras parodontales son el principal componente estructural - del ligamento periodontal y están constituidos de tejido conjuntivo y - son de naturaleza colágena.

Los haces fibrilares están orientados de forma ordenada y topográficamente de la región cervical a la apical se distribuyen de la siguiente manera:

a) Grupo de la cresta alveolar.

b) Grupo de cemento de la región cervical hasta la cresta Alveolar

El curso que sigue es en forma horizontal, estas fibras predominan a nivel del tercio cervical del ligamento.

c) Grupo oblicuo: estas fibras tienen una dirección más especial - ya que se fijan al cemento más apicalmente de lo que están insertadas - con respecto al hueso (es decir van de arriba a bajo) y resisten a las - fuerzas axiales de la masticación.

d) Grupo apical. Este grupo de fibras se irradia en todas direcciones en la región apical del diente y van del cemento a toda la región del periápice a manera de un abanico.

Las fibras dentogingivales, fibras alveolo-dentales y fibras transseptales descritas ya, también contribuyen en dar apoyo al diente.

Cada fibra periodontal se compone de un número de fibrillas de colágeno de 50-80 nm de diámetro y con una longitud indefinida.

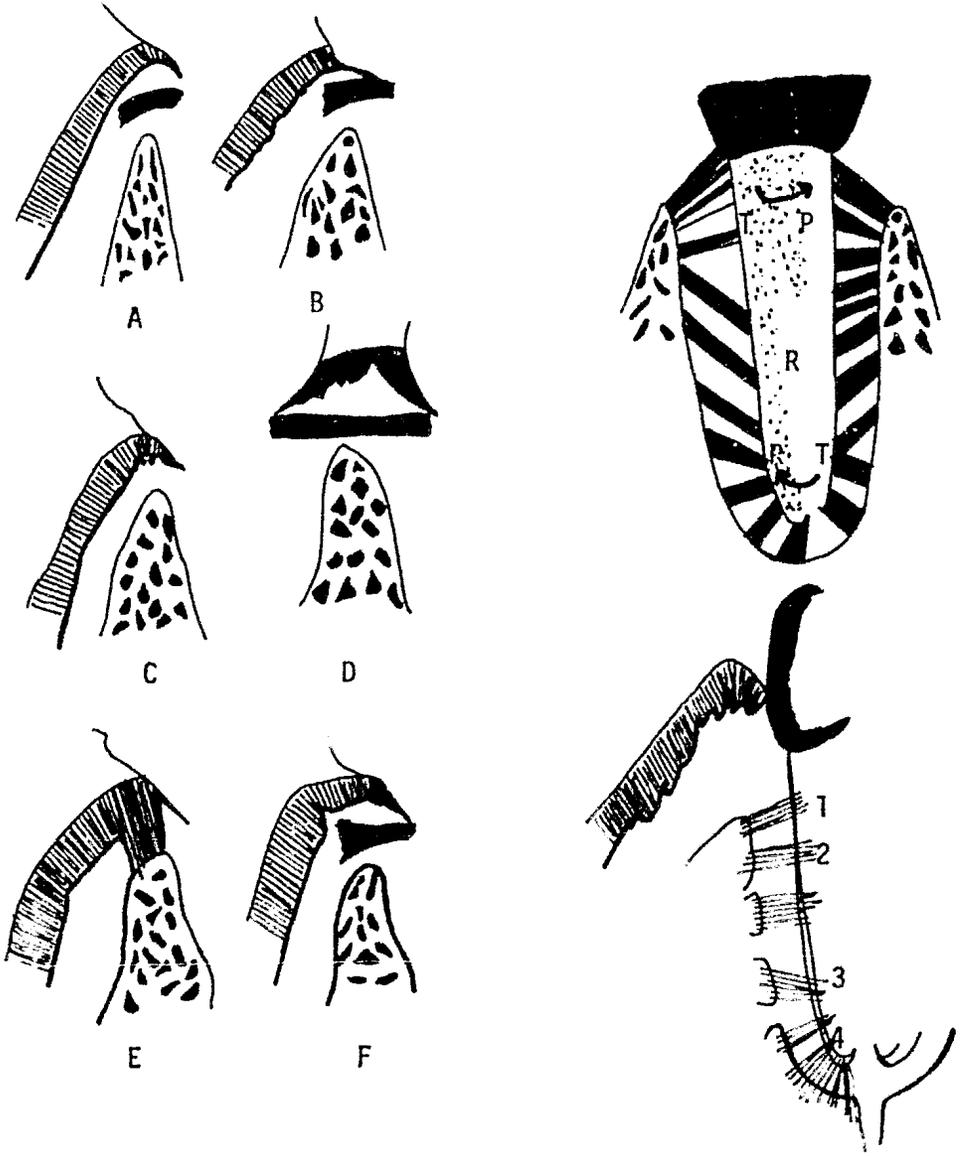
En el seno de cada fibrilla las moléculas de tropocolágena se disponen longitudinalmente en forma zigzagueante y entrelazada.

Las moléculas se mantienen unidas gracias a enlaces intermoleculares que van aumentando en número a medida que aumenta la edad de la fibra.

El ligamento periodontal contiene escasas fibras elásticas, y cuando están presentes van asociadas con los vasos sanguíneos y no intervienen en la suspensión del diente.

Dentro de éste complejo de fibras existen también las llamadas fibras "OXITALAMICAS", que sólo se pueden mostrar con técnicas especiales. Se encuentran en la encía y en el ligamento periodontal, entrelazadas - con las fibras colágenas y en zonas sometidas a frecuentes esfuerzos, - su función y significancia permanece desconocida.

CELULARIDAD: El tipo celular que se presenta en el ligamento es - el FIBROBLASTO, su principal función consiste en el mantenimiento de --



---

Distribución de las fuerzas vestibulo-linguales (flecha) alrededor del eje de rotación (R) en un premolar inferior. Las fibras del ligamento periodontal están comprimidas en las áreas de presión (P) y estiradas en las áreas de retención (R).

- A-B Fibras dentogingivales.
- C- Fibras circulares.
- D- Fibras transeptales.
- E- Fibras alveologingivales
- F- Fibras dentoperiostales.

Diagrama de las fibras del ligamento periodontal

- 1.- Fibras de la cresta alveolar.
- 2.- Fibras horizontales .
- 3.- Fibras oblicuas .
- 4.- Fibras apicales.

las fibras colágenas y de otros elementos del tejido conectivo.

El ligamento periodontal normal contiene osteoclastos en las zonas de resorción ósea. Presenta también macrófagos ó histiocitos. Pueden verse células cebadas en número variable, pero su función es desconocida dentro del ligamento.

#### FUNCIONES DEL LIGAMENTO PARODONTAL

1) Función Mecánica de Sostén.

2) Función Biológica.

a) Formativa

b) Nutritiva

c) Sensorial

3) Función Amortiguadora

1.- Función Mecánica: los haces y manojos de fibras se agrupan y forman un ligamento diferenciado que proporciona la función de sostén y se dispone en cuatro grupos (ya mencionados anteriormente).

2.- Función Biológica:

a) Formativa: gracias a la presencia de elementos diferenciados (fibroblastos, cementoblastos y osteoblastos) los cuales en turno forman cemento, hueso y fibras del ligamento periodontal, este tejido está capacitado para asegurar la adaptación funcional del parodonto a los esfuerzos mecánicos a los que está sometido.

b) Nutritiva: El abundante riego sanguíneo procede de vasos que nacen de la arteria interdental que nace de la alveolar y se extiende hacia la cresta perforando el hueso alveolar y penetrando en la membrana; y de la arteria dental que da ramas antes de que entre al conducto pulpar e inerve la membrana.

A través de este abasto vascular provee los requeridos nutrientes para mantener el hueso, cemento, fibras y células en salud.

c) Sensorial: el ligamento parodontal tiene terminaciones sensitivas como las de KRAUSE y MEISSNER, además de poseer propioceptivos que son terminaciones especializadas por medio de las cuales dan la sensación de localización de los estímulos en lo que se refiere a su consistencia.

A través de estas terminaciones nerviosas provee sentido palpable para los dientes.

3.- Función amortiguadora: El líquido intravascular y el líquido-

intersticial que se encuentran en la membrana parodontal no son comprensibles y no pasan sino muy lentamente bajo la influencia de presiones ejercidas sobre los elementos del espacio del ligamento; por ésto la membrana parodontal funciona como FRENO HIDRAULICO, pués toda presión que actúe sobre la parte coronaria de un diente no se traduce simplemente por estiramiento de una parte de las fibras sino que es amortiguada por el conjunto de elementos de la membrana que desempeñan el papel de "ALMOHADILLA HIDRAULICA"

Para que esto se cumpla, el líquido contenido en la membrana no debe encontrar fácil salida, que le permita escapar rápidamente en el caso de un aumento de la presión registrada en la superficie coronaria, y transmitido en profundidad vemos aquí que la condición necesaria para el mantenimiento de los dientes en sus alveolos reposa en gran parte, sobre un cierre relativamente hermético del espacio de la membrana y no por la elasticidad de las fibras del ligamento pués las únicas fibras elásticas se encuentran en la pared de algunos vasos.

La función amortiguadora esta facilitada, poroue en condiciones normales, los conductos nutricios entre la membrana y los espacios medulares del alveolo son muy estrechos sobre la mayor parte de la pared alveolar y frecuentemente poco numerosos; la sangre se encuentra obligada a pasar bajo la influencia de la presión mecánica ejercida sobre el diente hacia el fondo del alveolo ó en dirección de la cresta alveolar.

#### RIEGO SANGUINEO E INERVACION

Las arterias y venas de mayor calibre se encuentran en los espacios intersticiales entre los haces de fibras colágenas y se encuentran en la porción periférica del ligamento periodontal, la red capilar está más desarrollada cerca del hueso alveolar que cerca de la porción radicular.

El recorrido que siguen los vasos linfáticos es igual al de los vasos sanguíneos.

El riego sanguíneo arterial se lleva a cabo fundamentalmente a través de ramas de la arteria alveolar, es decir, por ramas de las arterias dentarias.

Durante el trayecto intraóseo la arteria dentaria antes de llegar al ligamento, da rama para irrigación de las partes interdentes del proceso alveolar. Estas arterias interdentes o interradiculares irrigan la porción media y cervical del ligamento por medio de unas per-

foraciones (canales de Volkman) del hueso alveolar.

La inervación sensitiva del ligamento está a cargo de las ramas alveolares del nervio trigémino.

### M E T A B O L I S M O

Aunque el ciclo vital molecular del colágeno es lento la reconstrucción de las FIBRAS DE SOSTEN se produce, a nivel histológico por medio de la degradación de las fibras existentes y las síntesis de nuevas fibras colágenas.

La síntesis del colágena se realiza, en los fibroblastos, osteoblastos y los cementoblastos, en tanto que los macrófagos, histiocitos y osteoclastos son los encargados de las funciones catabólicas.

La formación de colágena se lleva a cabo en todo el ligamento pero en forma más intensa cerca de la superficie ósea que en la del cemento.

### HUESO ALVEOLAR

Topografía: la prominencia o proceso alveolar es la parte de los maxilares superiores e inferior en la que se alojan los dientes, los alveolos dentarios se encuentran dentro del proceso alveolar y el hueso que reviste internamente estos alveolos se denomina HUESO ALVEOLAR ó LA MINA ALVEOLAR, ó LAMINA DURA.

El hueso alveolar esta perforado por un gran número de vasos sanguíneos, es por consiguiente, que el hueso alveolar se denomina PLACA ó LAMINA CRIBIFORME.

El proceso alveolar está recubierto en su parte interna por hueso cortical o compacto. El hueso esponjoso ó reticulado se halla interpuesto entre la lámina cortical y el hueso alveolar.

Se conoce con el nombre de CRESTA ALVEOLAR a la zona de unión entre la lámina cortical de los procesos alveolares con el hueso alveolar.

ESTRUCTURA: La estructura del hueso alveolar es igual a la de cualquier hueso. Es vascularizado.

En él se encuentran fibras, sustancias fundamental y células. El colágeno representa un 90% de la materia orgánica ósea en componente fibroso.

Entre sus elementos celulares estan los osteocitos, dentro de las lagunas y canaliculos de la matriz mineralizada. Tanto las fibras colágenas como la sustancia fundamental están mineralizadas; durante la os

togénesis el hueso está revestido por una capa de osteoide.

Entre los osteocitos y las paredes de las lagunas óseas se encuentra un espacio pericelular. En éste espacio se llevan a cabo muchas funciones tales como:

- Cambios tisulares del hueso.
- Formación del colágeno.
- La resorción de las sales minerales y de la matriz, fenómeno que se conoce como osteolisis.

El osteoclasto, aunque encargado de la destrucción del hueso, -- pertenece a la población celular normal del tejido óseo.

El hueso contiene numerosas fibras de SHARPEY, las cuales son las prolongaciones de las fibras periodontales hacia el interior del hueso alveolar. Estas fibras forman parte integrante de la matriz ósea.

El componente mineral está compuesto, como todos los tejidos mineralizados, por hidroxapatita. Cada cristal está constituido por unidades básicas. Los cristales son, tanto en forma como en tamaño, similares a los del cemento.

OSTEOBLASTOS: intervienen en la formación y el desarrollo del hueso, tiene una forma más o menos cuboidal y pueden encontrarse dispuestos en una sola capa asemejando al endotelio monoestratificado cuboidal.

Estas células se observan al nivel de la superficie ósea, siendo más numerosas en los huesos en vías de desarrollo y crecimiento.

### C E M E N T O

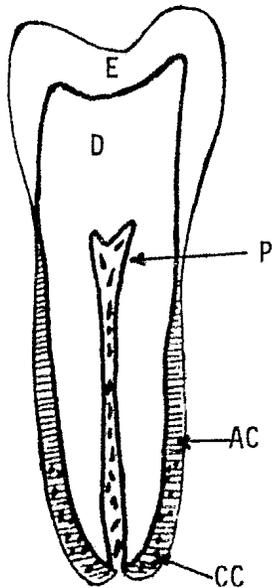
Es un tejido conectivo especializado calcificado mesodermico que tiene estructuras similares con el hueso compacto, pero van a diferenciarse en algo muy importante: el hueso es vascularizado y el cemento - avascular.

El cemento forma parte del aparato de sustentación de los dientes y aporta un medio para asegurar las fibras parodontales al diente que - se insertan de manera similar a como se insertan estas al hueso alveolar.

### TIPOS DE CEMENTO

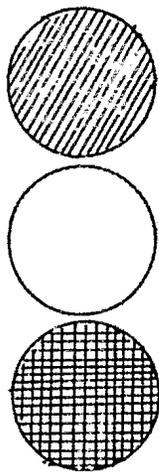
Hay dos clases de cemento:

- a) Cemento celular (si contiene células).
- b) Cemento acelular (no contiene células)



CORTE LONGITUDINAL DE UN DIENTE  
 MOSTRANDO LA LOCALIZACION DEL -  
 CEMENTO SOBRE LA SUPERFICIE DE-  
 LA RAIZ.

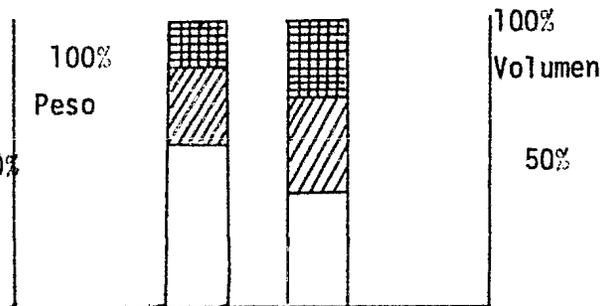
- E- Esmalte
- D- Dentina
- P- Pulpa
- AC- Cemento acelular
- CC- Cemento celular



Materia  
 Orgánica

Materia 50%  
 Inorgánica

Aqua



## CARACTERISTICAS FISICAS

La dureza del cemento adulto ó completamente formado, es menor que la de la dentina. Es de color amarillo claro y se distingue fácilmente del esmalte por su falta de brillo y tono más oscuro. Es ligeramente más claro que la dentina. El cemento es permeable.

## COMPOSICION

El contenido mineral (esta compuesto de calcio y de fosfato bajo la forma de cristales de hidroxiapatita, además encontramos fluoruro, especialmente en sus capas externas), representa aproximadamente 65% de su peso en fresco; la parte orgánica supone 23%, y el 12% de agua, el 90% de las proteínas de la matriz corresponden al colágeno. La sustancia fundamental forma el resto del componente orgánico y consiste en -- complejos de proteínas, polisacáridos y mucopolisacáridos.

## ENTIDADES ESTRUCTURALES DEL CEMENTO

**FIBRAS DE SHARPEY:** Son estructuras que están dispuestas radialmente que parece que penetran al cemento. Estas son, cuando las fibras periodontales, que son las que conectan al diente con el hueso son incorporadas por esté a base de la aposición continua del cemento.

Estas fibras son producidas por los fibroblastos en la membrana periodontal.

**FIBRAS DE LA MATRIZ:** tienen ejes largos y orientados paralelamente a la superficie de la raíz. Son producidas por los cementoblastos y su función es asegurar las fibras de Sharpey dentro del cemento.

**LINEAS DE CRECIMIENTO:** El cemento exhibe láminas a su alrededor -- que son consecuencia de depósitos que se suceden rítmicamente tienen un contenido más elevado de sustancia fundamental y de minerales, y una cantidad menor de colágena que en las demás partes del cemento.

## CEMENTOBLASTOS

Son encargados de producir las fibras de la matriz, así como la sustancia fundamental, y tiene los típicos caracteres propios de las células productoras de proteínas.

Antes de formarse el cemento, las células del tejido conjuntivo laxo en contacto con la superficie radicular se diferencian hacia células cuboidales, los cementoblastos producen cemento en dos fases consecutivas: En la primera se deposita tejido cementoide, y en la segunda-

éste se transforma en cemento calcificado, similar a los procesos de formación del hueso y la dentina.

### CEMENTOCITOS

Están alojados en las lagunas de cemento y los canalículos contendrán sus prolongaciones celulares.

### CEMENTO ACELULAR

Se encuentra en la mitad coronaria de la raíz, es la parte del cemento que cubre a la dentina radicular desde la unión cemento-esmáltica, hasta el vertice, pero a menudo falta en el tercio apical de la raíz.

El cemento acelular parece constituir únicamente de la substancia intercelular calcificada y contiene las fibras de Sharpey Incluidas, -- porque sus células limitan su superficie. La substancia intercelular está formada por dos elementos: las fibrillas colágenas y la substancia fundamental calcificada.

### CEMENTO CELULAR

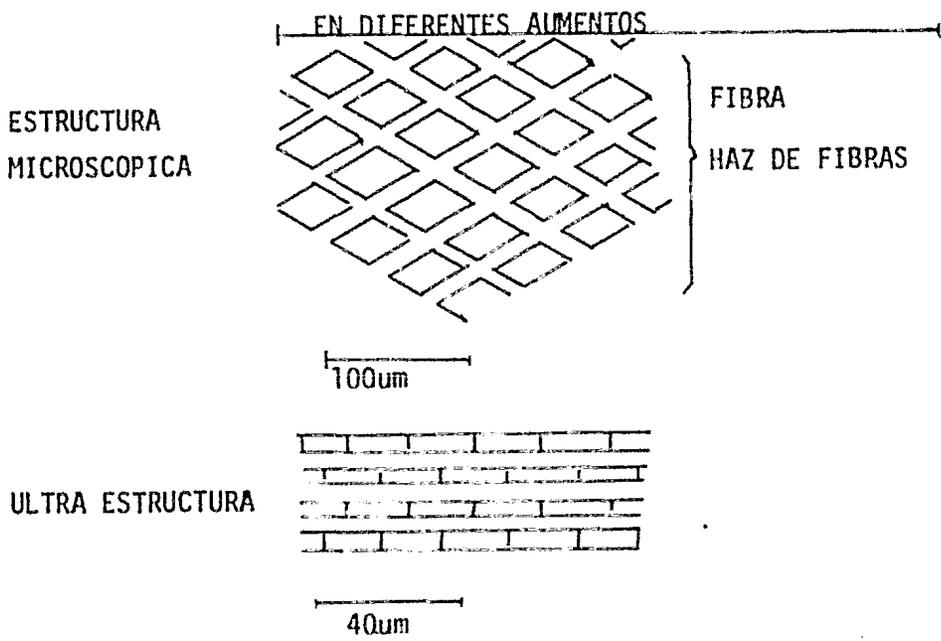
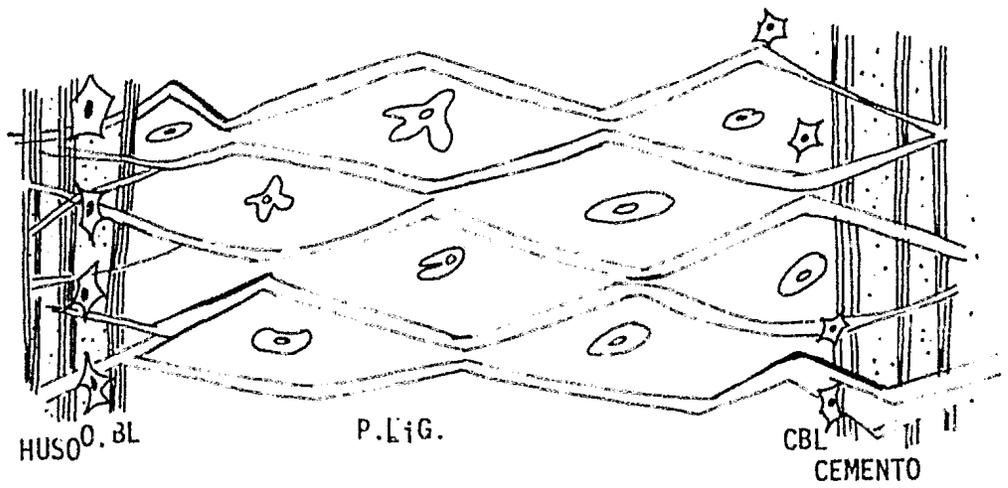
Se encuentra en la parte apical, está menos calcificado que el acelular. Las fibras de Sharpey ocupan una porción menor de cemento celular y están separados por otras fibras que son paralelas a la superficie radicular ó se distribuyen al azar.

La distribución del cemento acelular y celular varía. La mitad coronaria de la raíz se encuentra por lo general, cubierta por el tejido acelular, y el cemento celular, es más común en la mitad apical.

### CEMENTOGENESIS

En el momento en que la dentina radicular ha comenzado a formarse bajo la influencia organizadora de la vaina radicular epitelial, se encuentra separada del tejido conjuntivo vecino por epitelio. Sin embargo, rápidamente se rompe la continuidad de la vaina, ya sea por degeneración parcial del epitelio o por proliferación activa del tejido conjuntivo y se establece contacto entre el tejido conjuntivo y la superficie de la dentina.

La vaina epitelial persiste como una malla de Bandas Epiteliales, muy cercana a la superficie radicular. Los residuos de la vaina epitelial se conocen como RESTOS EPITELIALES de MALESSEZ. Al realizarse la separación del epitelio, desde la superficie de la dentina radicular, las células del tejido conjuntivo periodontal, ahora ya en contacto con esa superficie, forman cemento.



ORGANIZACION ESTRUCTURAL DEL COLAGENO.

---

SISTEMA DE FIJACION PERIODON  
TAL. LAS FIBRAS QUE SE INSER  
TAN EN EL HUESO SON MAS GRUE  
SAS Y MENOS ABUNDANTES QUE -  
LAS QUE LO HACEN EN EL CEMEN  
TO.

O.BL-Osteoblastos

P.LIG- Ligamento periodontal

C.CL- Cementoblastos

ORGANIZACION ESTRUCTURAL DEL  
COLAGENO.

## FUNCION DEL CEMENTO

1.- Mantener el diente implantado en su alveolo, al favorecer la inserción de las fibras parodontales.

2.- Permitir la continua reacomodación de las fibras principales de la membrana parodontal.

3.- Consiste en compensar en parte la pérdida del esmalte, ocasionado por el desgaste oclusal e incisal.

4.- Consiste en la separación de la raíz dentaria, una vez que ésta ha sido lesionada.

A medida que se forma el cemento de reparación, se insertan sobre el mismo nuevas fibras de la membrana parodontal y la pieza dentaria se reimplanta con firmeza en la zona de reparación.

## II) CARACTERISTICAS CLINICAS NORMALES DE LA ENCIA

ENCIA: Es aquella parte de la membrana mucosa bucal que cubre los procesos alveolares de los maxilares y rodea los cuellos de los dientes.

La encía se divide en las áreas siguientes:

- a) Marginal.
- b) Insertada.
- c) Interdentaria.

### ENCIA MARGINAL (Encía Libre)

La encía marginal es la encía libre que rodea los dientes, a modo de collar, y se halla demarcada de la encía insertada adyacente por una depresión lineal poco profunda, el SURCO MARGINAL, forma la pared blanda del SURGO GINGIVAL, puede ser separada de la superficie dentaria mediante una sonda roma.

### SURCO GINGIVAL

El surco gingival es la hendidura somera alrededor del diente limitada por la superficie dentaria y el epitelio que tapiza el margen libre de la encía.

Es una depresión en forma de V, su profundidad promedio ha sido registrada como de 1.8 mm, 2 mm., 1.5 mm. y 0.69 mm.

### ENCIA INSERTADA

La encía insertada se continua con la encía marginal. Es firme, resiliente y estrechamente unida al cemento y hueso alveolar subyacen

te. El aspecto vestibular de la encía insertada se extiende hasta la mucosa alveolar relativamente laxa y movable, de la que la separa la línea MUCOGINGIVAL (UNION MUCOGINGIVAL). A veces se usan las denominaciones - ENCIA CEMENTARIA y ENCIA ALVEOLAR para designar las porciones de la encía insertada, según sean sus áreas de inserción.

#### ENCIA INTERDENTARIA

La encía interdientaria ocupa el "NICHOS GINGIVAL", que es el espacio interproximal situado debajo del área de contacto dentario.

Consta de dos papilas, una vestibular y una lingual, y el col. Este último es una depresión parecida a un valle conecta las papilas y se adapta a la forma del área de contacto interproximal.

#### CORRELACION DE LAS CARACTERISTICAS CLINICAS Y MICROSCOPICO NORMALES.

a) COLOR: El color de la encía insertada y marginal se describe - como rosado coral y es producido por el aporte sanguíneo, el espesor y el grado de queratinización del epitelio y la presencia de células que contienen. El color varía según las personas y se encuentra relacionado con la pigmentación cutánea.

La encía insertada está separada de la mucosa alveolar adyacente en la zona vestibular por una línea mucogingival claramente definida.

La mucosa alveolar es roja, lisa y brillante y no rosada ni punteada.

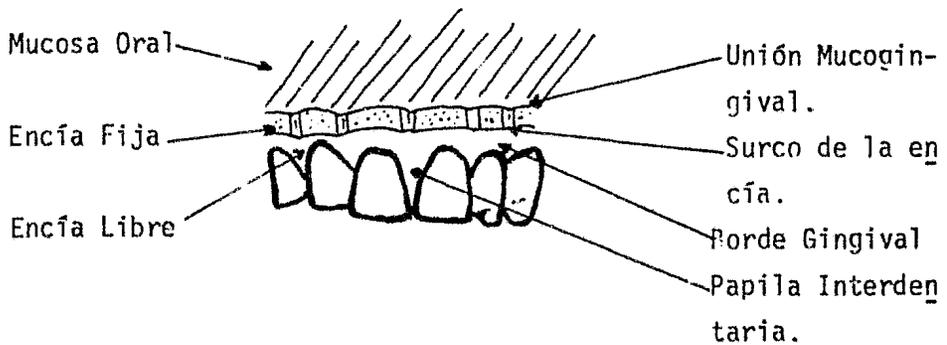
#### PIGMENTACION FISIOLOGICA (Melanina)

La melanina, pigmento pardo que no deriva de la hemoglobina, produce la pigmentación normal de la piel, encía y membrana mucosa bucal.- Existe en todos los individuos. Esta pigmentación se acentúa en los negros y en ciertos árabes

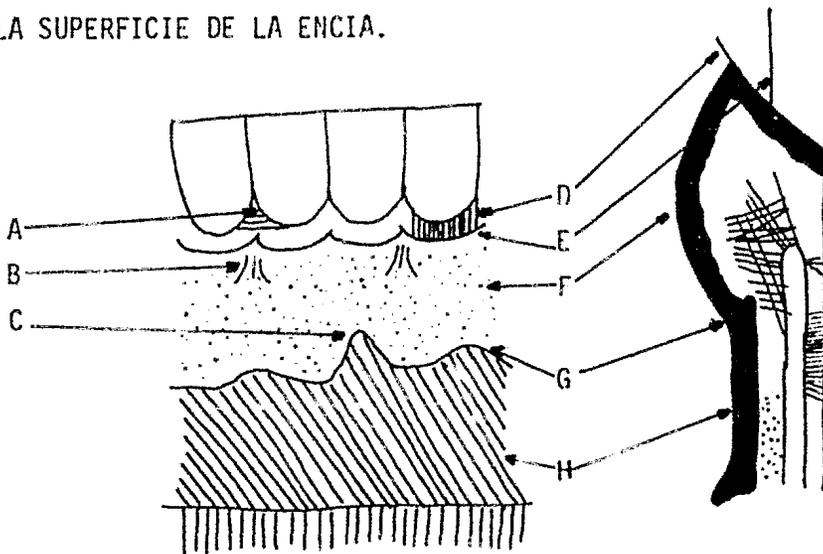
La melanina es formada por melanocitos dentriticos de las capas - basal y espinosa del epitelio gingival. Se sintetiza en organelos dentro de las células denominadas premelanozomas o melanosomas.

b) TAMAÑO: El tamaño de la encía corresponde a la suma del volumen de los elementos celulares o intercelulares y su vascularización.- La alteración del tamaño es una característica común de la enfermedad - gingival.

c) CONTORNO: El contorno ó forma de la encía varía considerablemente y depende de la forma de los dientes y su alineación en el arco -



ILUSTRACION ESQUEMATICA DE LAS ESTRUCTURAS DE LA SUPERFICIE DE LA ENCIA.



ESQUEMA DE LAS CARACTERISTICAS DE LA SUPERFICIE DE LA ENCIA CLINICAMENTE NORMAL.

- A) Papila interdientaria
- B) Surco dentarios
- C) Frenillo
- D) Encia marginal
- E) Surco gingival libre
- F) Encia insertada
- G) Unión mucoGINGIVAL
- H) Mucosa alveolar

de la localización y tamaño del área de contacto proximal y de las dimensiones de los nichos gingival vestibular y lingual.

LA FORMA de la encía interdientaria, está gobernada por el contorno de las superficies dentarias proximales, la localización y la forma de las áreas de contacto y las dimensiones de los nichos gingivales.

d) CONSISTENCIA: La encía es firme y resilente y con excepción -- del margen libre movable, está fuertemente unida al hueso subyacente.

La naturaleza colágena de la lámina propia y su contiguidad al mu coperiostio del hueso alveolar determina la consistencia firme de la -- encía insertada. Las fibras gingivales contribuyen a la firmeza del mar gen gingival.

e) TEXTURA SUPERFICIAL: La encía presenta una superficie finamente lobulada, como una cáscara de naranja, y se dice que es punteada.

La encía insertada es punteada la encía marginal no lo es.

La parte central de las papilas interdientarias es por lo común -- punteada pero los bordes marginales son lisos. El punteado varía con la edad, no existe en la lactancia, aparece en algunos niños alrededor de los 5 años, aumenta hasta la edad adulta y con frecuencia comienza a de saparecer en la vejez.

Desde el punto de vista microscópico el punteado es producido por protuberancias redondeadas y depresiones alternadas en la superficie -- gingival. La capa papilar del tejido conectivo se proyecta en las eleva ciones y tanto las partes elevadas como las hundidas están cubiertas de epitelio escamoso estratificado. Parece que hay relación entre el grado de queratinización y la prominencia del punteado.

El punteado es una forma de adaptación por especialización ó re-- fuerzo para la función.

Es una característica de la encía sana y la REDUCCION O PERDIA DEL PUNTEADO ES UN SIGNO COMUN DE ENFERMEDAD GINGIVAL. Cuando se devuelve -- la encía a su estado de salud, después del tratamiento, reaparece el ás pecto punteado.

f) QUERATINIZACION: El epitelio que cubre la superficie externa -- de la encía marginal y la encía insertada es queratinizada ó paraqueratinizado, ó presenta combinaciones diversas de los dos estados. La capa superficial es eliminada en hebras finas y reemplazada por células de la capa granular subyacente.

Se considera que la queratinización es una adaptación protectora -- a la función, que aumenta cuando se estimula la encía mediante el cepi-

llado dental.

g) Pósición; la posición de la encía se refiere al nivel en que la encía marginal se une al diente. Cuando el diente erupciona en la cavidad oral, la adherencia epitelial se encuentra en la punta de la corona, a medida que la erupción avanza, la adherencia se desplaza en dirección a la raíz. Mientras la porción apical de la adherencia epitelial prolifera a lo largo del esmalte, la porción coronaria se separa del diente. En coordinación con esta migración el margen gingival se atrofia, y "SIGUE A LA ADHERENCIA EPITELIAL", conservando de este modo la profundidad fisiológica del surco, sin una atrofia concomitante del margen gingival, la consecuencia de la proliferación y el despegamiento de la adherencia epitelial hubiera sido un surco gingival demasiado profundo o una bolsa parodontal patológica.

CAPITULO II

## CLASIFICACION CLINICA DE LAS PARODONTOPATIAS

Las enfermedades parodontales siguen la misma norma de las enfermedades de otros órganos. Hay diferencias menores que deben conocerse correctamente.

Las enfermedades parodontales afectan los tejidos de soporte -- del diente, o sea el parodonto.

Según los principios de patología general podemos clasificar a las enfermedades parodontales en:

- |             |   |
|-------------|---|
| I) CRONICAS | 1) PARODONTITIS.                            |
|             | 2) GINGIVITIS.                              |
|             | 3) ABSCESO PARODONTAL CRONICA.              |
|             | 1) GUNA.                                    |
|             | 2) GINGIVITIS ESTREPTOCOCICA.               |
|             | 3) GINGIVOESTOMATITIS VIRAL -<br>HERPETICA. |
| II) AGUDAS  | 4) ABSCESO PARODONTAL AGUDO.                |
|             | 5) ABSCESO GINGIVAL AGUDO.                  |
|             | 6) GINGIVOESTOMATITIS GONO---<br>RREICA.    |
|             | 7) PERICORONITIS.                           |

### P A R O D O N T I T I S

Otros nombres con los que se conoce esta enfermedad son: Peridontoclasia; Piorrea; Piorrea Sucia; Piorrea Alveolar; Paradentitis ---- (BEKS).

**CARACTERIESTICAS CLINICAS:** La periodontitis comienza como una gingivitis marginal simple por irritación local, comunmente placa ó -- cálculo; cuando esta enfermedad progresa y se convierte en parodontitis hay migración de la adherencia epitelial apicalmente sobre el diente.-

El surco gingival se va profundizando gradualmente y se clasifica como BOLSA PERIODONTAL incipiente. Además del agrandamiento e hiperemias visibles, las encías tienden a sangrar con facilidad, en la zona de las papilas interdetales aparecerán minúsculas hemorragias "espontáneas". Y existe, casi siempre, una halitosis desagradable.

Cuando la periodontitis se agrava, los dientes adquieren movilidad y emiten un sonido opaco cuando se golpetean con un instrumento de metal.

En ocasiones, es posible expulsar material supurativo y otros residuos de la bolsa adyacente al diente mediante presión leve de la encía.

No se observa el festoneado normal, no hay punteado y los tejidos gingivales son lisos, brillantes y quizás más rojos o azulados que los normales.

Esta enfermedad suele ser indolora pero, también pueden manifestarse síntomas como:

a) Sensibilidad a cambios térmicos, alimentos y a la estimulación táctil, como consecuencia de la denudación de las raíces.

b) Dolor irradiado durante la masticación y después de ella debido a la acumulación de alimentos dentro de las bolsas parodontales.

c) Síntomas agudos como dolor punzante y sensibilidad a la percusión, que viene de abscesos parodontales ó bien gingivitis-ulceronecrotizante aguda.

d) Sensibilidad pulpar a cambios térmicos y dulces con dolores punzantes.

También hay pérdida de hueso y por último pérdida dentaria.

Los factores etiológicos en general son los mismos que actúan en la gingivitis, pero suelen ser de mayor magnitud o duración. Los factores sistémicos pueden desempeñar un papel mayor que en la etiología de la gingivitis.

TRATAMIENTO: El tratamiento siempre será quirúrgico por medio de un legrado parodontal y en algunos casos dependiendo de la severidad de la enfermedad, deberá completarse con la eliminación del paquete vasculo-nervioso por medio de un tratamiento de conductos de cada diente afectado.

## G I N G I V I T I S

La gingivitis, inflamación de la encía, es la forma más común--

de enfermedad gingival.

CAUSAS: Placa dentaria, Materia alba y cálculos son extremadamente comunes, y los microorganismos y sus productos nocivos, están siempre presentes en el medio gingival, caries de cuello; márgenes desbordantes de restauraciones dentales mal contorneadas retención alimenticia, respiradores bucales; pero generalmente el factor etiológico desencadenante es la irritación prolongada aunada con la placa dental.

La reacción inflamatoria crónica de la gingivitis empieza por un ligero abultamiento de la papila interdental, la encía marginal o bien ambas. La encía se presenta de color rojiza y brillante y edematosa.

En las primeras fases de la inflamación se observa un abultamiento en forma circular alrededor del diente afectado, con el tiempo va aumentando de tamaño hasta cubrir parte de la región cervical coronaria del diente.

Generalmente el agrandamiento es papilar o marginal y puede ser localizado o generalizado. El crecimiento es lento y sin dolor, al menos que se complique con infección aguda o trauma.

Las CARACTERISTICAS CELULARES de la inflamación gingival incluyen los plasmocitos, linfocitos, leucocitos polimorfonucleares (P.M.N) y algunos macrófagos. Los plasmocitos se encuentran aumentados en número y predominan en el característico infiltrado celular redondo. Es común encontrar menor número de linfocitos, con algunos macrófagos y mastocitos que también están presentes.

TRATAMIENTO: Consiste en eliminar el irritante local y se instituirá el control personal de placa y técnica de cepillado.

#### ABSCESO PARODONTAL CRONICO

Este tipo de absceso puede ser la exacerbación aguda de la enfermedad parodontal crónica.

Generalmente puede producirse cuando la infección se traslada a los tejidos a través del epitelio de la bolsa. Se presenta como una fístula que se observa en la región de la raíz. En los antecedentes puede haber exudado intermitente, el orificio de la fístula puede ser una abertura muy pequeña por lo tanto, es muy difícil su localización, cuando se sondea un trayecto fistuloso en lo profundo del parodonto.

La fístula suele estar rodeada por tejido de granulación de color rosado y esférico. Generalmente estos abscesos son asintomáticos,-

aunque algunas veces el paciente refiere dolor sordo, elevación del --  
diente y el deseo de morder o frotar el diente.

TRATAMIENTO: ES QUIRURGICO, en caso de haber recidiva esta indica  
da la extracción.

## II ENFERMEDADES PARODONTALES AGUDAS

### 1 G U N A

La gingivitis necrosante ulcerosa se caracteriza por ser inflama-  
toria destructiva de la encía que presente signos y síntomas caracte-  
rísticos. También se le conoce con el nombre de GINGIVITIS DE VINCENT,  
GINGIVITIS ULCEROMEMBRANOSA AGUDA, BOCA DE TRINCHERA, GINGIVITIS FU--  
SOESPIRILAR, ESTOMATITIS FETIDA, etc. Pero la mayoría de los autores -  
han optado por llamarla GINGIVITIS NECROSANTE ULCEROSA O ULCERONECROTI-  
ZANTE AGUDA.

ETIOLOGIA: Stress emocional ya que la tensión psicológica libera-  
más hormonas vasoconstrictoras las cuales se fijan en la papila inter-  
dentaria, ocasionando vasoconstricción por consiguiente, necrosis de -  
la misma dando lugar a la aparición de esta enfermedad.

SIGNOS BUCALES: Los signos bucales principales son:

- 1.- Ulceración de las puntas de las papilas interdientarias.
- 2.- Hemorragia.
- 3.- Instalación Repentina.
- 4.- Dolor.
- 5.- Olor desagradable.
- 6.- Sialorrea.

Aunque en ocasiones la fase incipiente, presenta sólo dos signos-  
clínicos:

- a) Necrosis de las puntas de las papilas interdientarias.
- b) Tendencia a la hemorragia gingival.

Las papilas interdientarias presentan úlceras erosionadas y socava-  
das, estas úlceras avanzan hasta incluir la encía marginal y más rara-  
mente la encía insertada. Las lesiones se encuentran cubiertas por una  
pseudomembrana blanquecina, amarillenta o gris.

Hay pacientes que suelen decir que sienten sus dientes separados-  
como en estaca, lo mismo que hacen referencia de un sabor metálico de-  
sagradable, siendo la saliva viscosa y gruesa.

Las lesiones son sumamente dolorosas, es un dolor constante irra-  
diado y corrosivo que al contacto con los alimentos se intensifica

ya sean éstos condimentados o calientes.

Entre los signos leves tenemos linfadenopatías y aumento mínimo de la temperatura. En casos graves encontramos complicaciones orgánicas marcadas, como fiebre alta, pulso acelerado y adinamia.

La gingivitis necrosante ulcerosa se produce en bocas sanas o superpuestas a las gingivitis crónicas o bolsas parodontales raramente se presenta en bocas desdentadas.

TRATAMIENTO: En pacientes ambulatorio se les da trociscos de terramicina disueltos en la cavidad oral de 6 a 8 trociscos cada 24 horas.

En pacientes no ambulatorios además del tratamiento anterior se les administra penicilina por vía intramuscular ó bien ampicilina por vía oral o intramuscular, o como sustituto de los dos anteriores se le da eritromicina por vía oral ó intramuscular.

## 2. GINGIVITIS ESTREPTOCOCICA O GINGIVOESTOMATITIS ESTREPTOCOCICA.

Es una afección rara que se presenta sólo o con infecciones de las vías respiratorias superiores y se caracteriza por un eritema difuso de la encía y otras zonas de la mucosa oral.

En algunos casos, se limita a una eritema marginal con hemorragia marginal.

El frotis bacteriano muestra un predominio de formas estreptocócicas, que al cultivo se revelan como STREPTOCOCCUS VIRIDANS, siendo estos la causa de esta gingivitis.

El principio de esta enfermedad de gingivitis, suele ser en forma gradual, los tejidos afectados presentan una coloración rojo brillante y sangra fácilmente, las ulceraciones son raras, pero es común hallar pequeñas erosiones de la encía ó en las mejillas. Como síntomas generales tenemos, fiebre, malestar general, adenopatías regional o generalizada.

El tratamiento consiste a base de colutorios frecuentes, aplicaciones locales de soluciones de penicilina. Una vez dominada la fase microbiana de la gingivitis, se tratarán los factores predisponentes, como anomalías funcionales e insuficiente atención odontológica.

## 3. GINGIVITIS VIRAL HERPÉTICA

ETIOLOGIA: Es causada por el virus HERPES SIMPLEX.

SIGNOS BUCALES: Esta enfermedad aparece generalmente como una -

lesión eritematosa y brillante de la encía y la mucosa adyacente que presenta edema variable así como gingivorragia. En el período primario, se observan vesículas circunscritas esféricas de color grisáceo; generalmente se LOCALIZAN en la encía, mucosa labial o bucal, paladar blando, faringe, mucosa sublingual y lengua. En 24 horas las vesículas se rompen y forman úlceras crateriformes con un margen rojo, bordes lisos y fondo amarillo grisáceo pseudomembranoso.

Esta enfermedad tiene una duración de 7 a 10 días, En el lugar donde curarán las úlceras no quedan cicatrices.

El sitio predilecto para la aparición de la enfermedad es la mucosa bucal traumatizada por rollos de algodón ó por presión digital -- después de procedimientos operatorios; la lesión se presenta 1 ó 2 días después del traumatismo.

SINTOMAS BUCALES: Se observa irritación generalizada de la cavidad bucal que impide comer y beber. Las vesículas rotas son las que -- comprimiendo a los nervios causan dolor que son particularmente sensibles, al tacto, variaciones térmicas, condimentos, jugos de frutas, y al movimiento de alimentos ásperos y alimentos muy calientes.

SIGNOS Y SINTOMAS EXTRABUCALES Y GENERALES: 24 horas antes de la aparición de la lesión bucal existe malestar, cefalea, adinamia, -- adenopatía, trastornos digestivos y fiebre entre 38 y 40° C.

La lesión se puede producir durante una enfermedad febril como neumonía, meningitis, gripe y tifoidea. Igualmente existe tendencia a -- que aparezca en períodos de ansiedad o durante la menstruación

El tratamiento consiste en paliativos ya que como sabemos no -- existen medicamentos específicos contra los virus, aplicación de anestésicos locales como clorhidrato de diclonina al 0.5% bajo forma de enjuague antes de las comidas.

Tratamiento local podemos usar; ampolletas de Solcoseryl y algún antiviral de tipo de Isoprinosine, Vilonal que en ocasiones da buenos resultados el empleo de Micosstatin. Para el dolor se puede usar cualquier analgésico leve el que acostumbre el paciente.

#### 4. ABSCESO GINGIVAL AGUDO

El absceso es una lesión localizada, dolorosa, de expansión rápida, que por lo general se instala rápidamente. Se limita al margen gingival ó papila interdientaria.

**CARACTERISTICAS CLINICAS:** En los primeros estadios se presenta con una hinchazón roja cuya superficie es lisa y brillante, entre las 24 y 48 horas es común que la lesión sea fluctuante y puntiaguda, con un orificio en la superficie, del cual puede ser expulsado un exudado purulento. Los dientes vecinos suelen ser sensibles a la percusión.

**HISTOPATOLOGIA:** El absceso gingival es un foco purulento en el tejido conectivo, rodeado de infiltrado difuso de leucocitos polimorfo nucleares, tejido adematizado e ingurgitación vascular. El epitelio -- presenta grados variables de edema, intracelular y extracelular, invasión de leucocitos y úlceras.

**ETIOLOGIA:** El agrandamiento gingival inflamatorio agudo es respuesta a irritación de cuerpos extraños, como cerdas del cepillo de -- dientes, cáscara de manzana ó caparazón de langosta introducidos en la encía por la fuerza. Esta lesión se limita a la encía.

Tratamiento: Quirúrgico, antibióticos y analgésicos.

### 5. ABSCESO PARODONTAL AGUDO

Es una inflamación circunscrita, purulenta, que se limita a los tejidos blandos en un diente o en torno a él.

**CLASIFICACION:** Según su localización:

a) Absceso en los tejidos parodontales de soporte, junto a la -- cara lateral de la raíz. En este caso con frecuencia existe una cavi-- dad en el hueso, que se extiende en sentido lateral desde el absceso -- hacia la superficie externa.

b) Absceso en la pared blanda de una bolsa parodontal profunda.

**SIGNOS BUCALES:** La zona afectada presenta hinchazón y dolor, se observa como una elevación ovoide gingival, lateralmente a la raíz. La encía se encuentra adematizada y rojiza con una superficie lisa y brillante. La zona elevada puede tener forma de cúpula y ser algo firme o puntiaguda y blanda; el pus distiende la encía y se extiende hacia los tejidos subyacentes al fornix vestibular.

Presenta SINTOMAS tales como:

a) Dolor irradiado pulsátil.

b) Sensibilidad de la encía a la palpación.

c) Sensibilidad del diente a la percusión.

d) Movilidad dentaria.

3) Linfadenopatía.

Dentro de los síntomas de tipo general encontramos:

- a) Elevación de la temperatura.
- b) Malestar.
- c) Leucocitosis.

Tratamiento: Quirúrgico, antibióticos, analgésicos.

#### 6. GINGIVOESTOMATITIS GONORREICA

Es muy rara y es producida por la NEISSERIA GONORRHEAE. La mucosa bucal se cubre con una membrana grisácea que se desprende por zonas y expone la superficie viva adyacente hemorrágica. Es más común en el recién nacido, causado por infección de los pasajes maternos.

#### 7. PERICORONITIS

Es una inflamación de los tejidos gingivales y tejidos blandos-contiguos que se localizan en una pieza dentaria que no ha erupcionado completamente. Generalmente son los terceros molares los más afectados.

SIGNOS CLINICOS: Los tejidos pericoronarios adquieren una forma de cripta en la cual se introducen los alimentos, favoreciendo la multiplicación de los microorganismos. Encontramos una lesión supurativa-roja, muy sensible y dolores irradiados al oído, garganta y piso de la boca.

SINTOMAS LOCALES: Existe dolor, gusto desagradable e incapacidad para cerrar la boca, igualmente encontramos hinchazón en la mejilla en el ángulo mandibular y linfadenitis

SINTOMAS GENERALES: Puede existir fiebre, leucocitosis y malestar general.

Tratamiento: Si se encuentra en fase aguda se administra antiinflamatorios, antibióticos y analgésicos, pasada la fase aguda se valora si se extrae o se hace una cuña posterior y se deja el diente.

CAPITULO III

## I N F L A M A C I O N

La inflamación es una alteración inespecífica por que puede ser causada por múltiples factores como son: Los factores químicos, físicos y biológicos.

Este proceso puede ser considerado como una respuesta que efectúan los tejidos vivos a una lesión tisular, caracterizada por alteraciones fisiológicas y bioquímicas. Dicha respuesta sirve para destruir, diluir o poner una barrera al agente lesivo, al mismo tiempo pone en marcha una serie compleja de sistemas que se encargan de curar y -reconstruir el tejido dañado.

El proceso funcional de la inflamación, consiste en reunir todas las defensas con que se cuenta el organismo y conducir las, con el fin de destruir la fuente del daño. Sin importar la etiología del trastorno. Hay ciertos cambios tisulares dentro de la inflamación que persiguen las mismas finalidades como son:

- a) Conducir a la zona afectada ciertas células fagocíticas --- (Leucocitos polimorfonucleares, neutrófilos, macrófagos e histiocitos)
- b) Transportar anticuerpos que no son más gammaglobulinas modificadas.
- c) Neutralizar el factor irritante.
- d) Limitar la extensión de la inflamación.
- e) Iniciar la reparación.

FISIOLOGIA DE LA INFLAMACION.- La mayor parte de signos locales básicos de la inflamación provienen de modificaciones en el lecho de la microcirculación del foco lesionado. De hecho la reacción inflamatoria aguda, exige circulación intacta capaz de reaccionar y las alteraciones hemodinámicas forman una cadena integrada de acontecimientos activados por mediadores químicos, aunque quizá pasajera y momentáneamente iniciados por mecanismos neurógenos, estos fenómenos vasculares se manifiestan en el siguiente orden. Aunque muchos cambios comienzan simultáneamente, pero evolucionan con rapidez variable según la gravedad de la lesión.

I.- VASOCONSTRICCIÓN. Esta etapa es pasajera y probablemente sea neurógena o adrenérgica, que suele durar de 30 seg. a 1 min. y consiste en la constricción y cierre del esfínter metarteriolar sobre viniendo la hipoxia, acumulándose a un lado del esfínter precapilar, la sangre con sus elementos figurados así como los mediadores de la -

inflamación. Al faltar oxígeno en el esfínter metarteriolar ó ----- precapilar, se sucede la segunda fase de la inflamación.

2.- VASODILATACION .- Una vez que quede distendido el esfínter pasan bruscamente al otro lado de éste, la sangre junto con los elementos figurados y los mediadores de la inflamación (histamina, bradici-nina y serotonina), así como otras sustancias que impiden que los -- anestésicos funcionen a su nivel y son ac. Láctico y adrenélico. La - histamina es el mediador que tiene más importancia ya que es el cau-- sante de la permeabilidad vascular.

Para esta etapa intervienen los mediadores de la inflamación, entre los cuales se encuentran los que pertenecen al grupo de las KINI-NAS y que actúan obstruyendo las terminaciones nerviosas influyendo a la hipersensibilidad al dolor.

Como indicamos anteriormente, la permeabilidad de la microcircu-lación está alterada y el líquido comienza a escapar de los vasos co-mo consecuencia de los cambios de presiones, así mismo se produce au-mento de elementos figurados, aumento de la temperatura y disminución del flujo arterial.

La pérdida del líquido del plasma, produce hemoconcentración lo - cal y los vasos de pequeño calibre se tornan aglomerados de eritrocitos que forman acúmulos aglutinados que semejan pilas de monedas. Esta llamada sedimentación de los eritrocitos también contribuye a la - tercera fase.

3.- ESTASIS SANGUINEO .- Además de que el flujo sanguíneo se tor-na más lento, los eritrocitos aglomerados se juntan en la corriente - central y los leucocitos adoptan orientación periférica, siguiendo -- las superficies endoteliales de los vasos afectados. El período de es-tásis quizá sólo se manifiesta cuando han transcurrido de 15 a 30 min dicho período consta de dos etapas: Exudación de líquidos extracelula-res y formación de edema.

Dentro de la exudación de líquido, tenemos una cantidad extra --- limitada de agua, cristaloides y proteínas. De estas últimas las que-primero tienen vía de salida son las albúminas, debido a su bajo peso molecular y que tienen a su carga la producción del 70% de presión -- oncótica, después el fibrinógeno y por último las globulinas alfa 1 y 2, gamma y beta. Después que ya ha salido cierta cantidad de líquido- la sangre se hace más viscosa y fluye más lentamente. Las células --- empiezan a dirigirse hacia la periferia de los vasos y como las pare-tes de los capilares se encuentran todavía más permeables, el neutró-

filo empieza a salir por movimientos ameboides, al igual que los leucocitos posteriormente, a esta salida se le llama diapédesis y se cree que por atracción química se dirigen hacia el área afectada para llevar a cabo la fagocitosis.

Volviendo al fibrinógeno que al salir se polimeriza, para formar la llamada red de fibrina, la cual tiene tres funciones esenciales:

a) Forma una barrera para que no haya diseminación de bacterias, así como también impide la entrada de varias sustancias entre las cuales encontramos las enzimas y dificulta la entrada de los antibióticos.

b) Forma un camino para que circulen los elementos celulares como son los leucocitos, con el fin de que se dirijan hacia el área afectada para fagocitar.

c) La misma red de fibrina permite atrapar a las bacterias que pasan circulando sobre ella, para que macrófagos y micrófagos las fagociten más fácilmente.

Mientras haya mejor flujo sanguíneo y aporte de elementos figurados, el vaso afectado se extenderá más, de tal manera que va a permitir que las células se abran entre sí y a través de los espacios intersticiales de las células, salga líquido del proceso morbozo, así mismo, empiezan los fenómenos internos del vaso propio de la inflamación.

En condiciones normales, dentro del vaso sanguíneo, tiene lugar un fenómeno hidráulico, por medio del cual los elementos figurados que se desplazan por el centro del vaso y el líquido que se desplaza sobre las paredes del mismo cambian el orden y se inviertan, ocasionando que el líquido se vaya por el centro y los elementos figurados por la periferia.

Una vez que los elementos figurados se van hacia las paredes del vaso, empiezan los fenómenos leucocitarios propios de la inflamación, por medio de los cuales éstos migran a través de los vasos sanguíneos.

La primera etapa se conoce con el nombre de marginación y es el movimiento por medio del cual los leucocitos se desprenden de la corriente central del vaso y se alinean en las paredes del mismo. Este fenómeno de ser atraídos por las paredes del vaso se cree que es producido por una sustancia quimiotáctica, que produce el endotelio vascular y favorece con esto la adhesión de los elementos figurados.

A la segunda etapa se le conoce con el nombre de pavimentación -- los leucocitos empiezan a desplazarse sobre el endotelio de los vasos -- hasta que encuentran un espacio abierto entre dos células, a través del cual pueden salir del vaso.

DIAPÉDESIS.- Fenómeno que constituye la tercera fase y lo lleva a cabo el leucocito por medio de movimientos ameboides propios y comprende desde el momento que el leucocito sale a través de las paredes del vaso, hasta que llega al lugar afectado.

Cuarta fase: QUIMIOTAXIS.- En esta fase existe formación de sustancias, que como su nombre lo indica produce una atracción química en contra de los leucocitos, con el objeto de que éstos sean atraídos hacia la zona donde se encuentra el proceso morbozo.

FAGOCITOSIS.- Es la última etapa de los fenómenos leucocitarios y consiste en el englobamiento y la lisis o destrucción por medio de los macrófagos, de todos los leucocitos muertos, de los mismos macrófagos, así como restos de fibras y células lisadas con el objeto de que sean dirigidos por los macrófagos para que se acomplete así la fase fagocitaria. Durante las incursiones fagocitarias dichas células se hinchan y toman esféricas para facilitar su función. En caso de que en un foco inflamatorio haya cuerpos extraños demasiado voluminosos para ser englobados por un macrófago, se forman células gigantes multinucleadas que se suponen están constituidas por una fusión entre los mismos macrófagos.

#### SIGNOS CLINICOS DE LA INFLAMACION

Los signos locales de la inflamación se han caracterizado clásicamente como: Calor, Rubor, Tumor, Dolor y pérdida ó disminución de la función.

El calor y el rubor resultan de la dilatación de la microcirculación en las cercanías del foco lesionado.

La tumefacción o tumor producido principalmente por el escape de líquido que contiene proteínas plasmáticas y otros solutos de la sangre, hacia los tejidos perivasculares; dos fenómenos llamados trasudación y exudación.

El origen del dolor es algo más vago, pero se ha atribuido a ---- compresión del líquido extravascular sobre las terminaciones nerviosas, a irritación nerviosa directa por mediadores químicos o a ambos factores. La bradicina uno de estos mediadores, en la actualidad se sospecha como causa mayor de dolor.

#### RELACION DE LOS MEDIADORES QUIMICOS CON LA TRIPLE RESPUESTA

La respuesta inflamatoria está causada por la lesión, pero dicha respuesta está mediada por sustancias químicas liberadas durante el proceso inflamatorio. Así como la triple respuesta descrita por la Le-

wis cuando los mediadores químicos se sitúan realmente en dicho proceso.

Sir Thomas Lewis describió, que cuando la piel de un individuo -- normal se frota fuertemente con un instrumento romo, son observadas -- tres fases:

1.- En un lapso de segundos aparece una línea roja ante lo largo del frotamiento.

2.- Va seguida del llamado eritema por la línea de fricción.

3.- Posteriormente aparece la tumefacción edema (roncha) acompañada de palidez de la marca original del frotamiento. Más tarde, observó que el exantema o enrojecimiento podían anularse por interrupción de -- las vías nerviosas del sitio afectado, no así la marca del frotamiento y la roncha ulterior. Así pues, se postuló la liberación de una substancia humoral semejante a la histamina como causa del primero y del -- tercer componente de la triple respuesta y atribuyó certeramente el -- eritema, a inhiación refleja neurógena de impulsos vasoconstrictores.

#### REFLEJO AXON

MECANISMO DE DILATACION.- Dentro de la triple respuesta de Lewis-- existen dos fases diferentes de vasodilatación, que corresponden a fenómenos microscópicos distintos y consisten en el enrojecimiento del -- área irritada y la aparición de una zona vecina de eritema.

La línea roja se debe a la dilatación venular y capilar y es poco probable que esté relacionada con el sistema nervioso. En cambio el -- eritema es resultado de dilatación arteriolar y depende de la integridad de las estructuras nerviosas locales.

Lewis y Gran comprobaron que la piel denervada por más de seis a diez días no responde con eritema, en cambio si la prueba se hace con piel denervada, pero antes de que las fibras nerviosas distales a la -- sección hayan degenerado, el eritema si se presenta. Por tanto, en esta fase de la triple respuesta, hay un mecanismo reflejo que no requiere los centros nerviosos para actuar. Dicho mecanismo es el reflejo de -- axon.

Los nervios sensoriales, llevan el estímulo desde el sitio de -- irritación y lo conduce hasta la bifurcación de la fibra nerviosa y de ahí es llevado antidrómicamente hasta la arteriola periférica en donde produce vasodilatación.

#### REACCIONES INMUNES

Todos o por lo menos una parte de los componentes clásicos de la--

respuesta inflamatoria pueden ser iniciados por reacciones inmunes.

El potencial inmune del hombre se activa por intermedio de dos grandes sistemas que interconectan:

- a) Reacciones debidas a anticuerpos humurales.
- b) Reacciones debidas a células.

En uno, el sistema efector de la respuesta adquirida (defensa ó inflamación alérgica) es el anticuerpo; en otro, el sistema efector es el linfocito sensibilizado.

REACCIONES DEBIDAS A ANTICUERPOS.- Reacciones anáfilacticas -- (anticuerpo homocitotrópico). Este anticuerpo debe fijarse o ligarse a las superficies de células como: los mastocitos o células cebadas de los tejidos, basófilos sanguíneos y otros elementos de la sangre; produciéndose la reacción entre antígeno y anticuerpo. Dicha reacción del antígeno específico con el anticuerpo homocitotrópico ligado a la superficie de los mastocitos tisulares, conduce a la degranulación y destrucción de los mastocitos o células cebadas afectadas.

ANTICUERPOS QUE FIJAN EL COMPLEMENTO (reacciones cititóxicas).

Dentro de la fijación o activación del complemento, se requiere la intervención de nueve componentes del mismo. La citólisis de células susceptibles que dependen del complemento, reclaman la participación de dichos componentes durante los siguientes pasos; se liberan productos desdoblados farmacológicamente activos y se produce la lisis de células por acción del complemento.

Por lo consiguiente, aunque la inmunocitolisis sea un mecanismo de defensa importante (o reacción alérgica) en si misma, de todas formas la activación de la secuencia del complemento, da como resultado la formación y liberación de productos que son mediadores de fenómenos asociados con la inflamación como: Aumento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso, quimiotaxis y estimulación de la fagocitosis.

REACCIONES DEBIDAS A CELULAS (Hipersensibilidad del tipo tardío)

Son reacciones inmunes en las cuales el mecanismo efector es un anticuerpo de célula mononuclear, generalmente linfocito pequeño.- Esta reacción contiene fenómenos tales como alergia bacteriana, alergia por contacto y inmunidad a trasplante.

Podemos considerar a los antígenos como una capacidad adquirida del hombre, orientada hacia el desencadenamiento de respuestas inflamatorias.

Un mecanismo que active y complete la respuesta inflamatoria -

esencialmente inespecífica, pero que no lo haga en términos de especificidad inmunológica es aceptable como valioso elemento para la defensa del sistema. Igualmente palpable es el hecho de que estas respuestas pueden originar lesiones extrínsecas e incluso intrínsecas, significativas desde el punto de vista clínico.

La ruta que se supone siguen los fenómenos inflamatorios en la enfermedad parodontal es la siguiente; los microorganismos de la placa dentaria liberan endotoxinas y otros antígenos hacia el surco gingival. Este mensaje antigénico es transmitido a los ganglios linfáticos regionales.

Las células inmunológicamente competentes de los ganglios linfáticos regionales se transforman en plasmocitos y adquieren la capacidad de producir anticuerpos contra el antígeno microbiano específico. Dichos anticuerpos pueden combinarse con el antígeno en el tejido conectivo gingival, para formar complejos inmunes. Esta formación activa el sistema del complemento con la formación de mediadores vasoactivos y da la respuesta inflamatoria.

#### MEDIADORES QUIMICOS DE LA INFLAMACION AGUDA.

A través de las investigaciones se ha observado, que sea cual fuera el tipo de lesión, los tejidos reaccionan de una manera idéntica. Esto es debido aunque sea sólo en parte cuando una célula es dañada, libera una serie de sustancias llamadas mediadores químicos que desencadenan el proceso inflamatorio. Dichos mediadores que son de dos orígenes, plasmático y tisular, desempeñan además de su función específica en el proceso inflamatorio, otras funciones dentro del organismo.

#### MEDIADORES ENDOGENOS DE LA INFLAMACION

PLASMA	TEJIDOS
SISTEMA DE LAS KININAS	AMINAS
Bradikinina	histamina
Kalkreina	5-hidroxitriptamina
SISTEMA DEL COMPLEMENTO	LIPIDOS Y ACIDOS
C3a	SRS-A
C5a	Prostaglandinas
C567	COMPONENTES LISOSOMALES
C-kinina	Proteínas catiónicas
SISTEMA DE COAGULACION	Proteasas ácidas
fibrinopéptidos	Proteasas neutras

## PRODUCTOS LINFOCITICOS

mif

factores quimiotácticos

linfotoxina

Inpf

Otros

En el cuadro anterior hemos enumerado estos mediadores de acuerdo a su origen y haremos una somera revisión.

En los de origen plasmático encontramos elementos que pertenecen a tres sistemas principales: Kininas, complemento y coagulación sanguínea.

La Kalikreina es una enzima proteolítica cuya acción es hidrolizar kininógenos y producir kininas.

Las principales acciones de la bradikinina son:

- 1.- Contracción lenta de algunos tipos de músculo liso en vitrio.
- 2.- Dilatación del lecho vascular sistémico Invitro.
- 3.- Dolor cuando se aplica en la base de una ampolla.
- 4.- Aumento en la permeabilidad vascular local cuando se pone en contacto con los tejidos.

Los productos que pertenecen al sistema del complemento tienen dos efectos principales como mediadores de la inflamación:

a) Aumento en la permeabilidad vascular por medio de la liberación de histamina probablemente en forma directa, que induce una contracción de las células endoteliales.

b) Acción quimiotáctica positiva sobre leucocitos PMN.

Se ha postulado que los péptidos de fibrinógeno poseen la capacidad de aumentar la permeabilidad vascular y ejercer acción quimiotáctica positiva sobre leucocitos PMN neutrófilos.

### EFFECTOS INFLAMATORIOS DEL COMPLEMENTO

1.- Aumento de la permeabilidad vascular (anafilotoxina)

C3a

C5a

2.- Acción quimiotáctica positiva para leucocitos y mononucleares.

C3

C5

C567

3.- Movilización de leucocitos

C3

Por lo que respecta a los mediadores químicos de la inflamación derivados de los tejidos, tanto la histamina como la 5 hidroxitriptamina actúan produciendo aumento en la permeabilidad vascular durante la inflamación aguda, aunque ninguna de las dos sustancias posee actividad quimiotáctica.

Las sustancias caracterizadas como lípidas ácidas derivadas de los tejidos que participan como mediadores de la inflamación, son las llamadas SRS-A (sustancia de acción lenta de anafilaxia) y las prostaglandinas; el efecto de estas sustancias es aumento en la permeabilidad vascular.

Los componentes lisosomales que son mediadores potenciales de algunos efectos inflamatorios son proteínas catiónicas, proteasas ácidas y proteasas neutras. La mayor parte de datos que existe sobre estas sustancias se refiere a lisosomas de leucocitos PMN neutrófilos.

Entre las proteínas catiónicas hay varias que producen aumento en la permeabilidad vascular indirectamente, a través de la liberación de histamina tisular o directamente.

El efecto de las proteasas ácidas es la degradación de sustratos como membrana basal y otras proteínas.

Las proteasas son capaces de degradar colágena, elastina, membrana basal glomerular y fibrina.

De los linfocitos o linfokininas no es posible dar datos precisos ya que no existen pruebas de que las linfokininas funcionen mediando diferentes efectos en la inflamación en vivo.

AUMENTO EN PERMEABILIDAD	INFILTRACION	DAÑO
VASCULAR	LEUCOCITARIA	TISULAR
KININAS	Productos de	Enzimas
aminas vasoactivas	la activacion	lisosomales
SRS-A	del complemento	

PROSTAGLANDINAS

COMPONENTES CELULARES DE LA INFLAMACION

Existen diferentes elementos que intervienen en los fenómenos celulares durante la inflamación, entre los cuales nombramos algunos: que son los llamados leucocitos polimorfonucleares (PMN) los primeros elementos celulares que pasan entre las células endoteliales de los vasos, acumulándose en la zona de la lesión, a diferencia de células granulocíticas, monocitos y plaquetas que migran a través de la pared

vascular. Aproximadamente el 30% de leucocitos PMN van a migrar a través de la pared celular hasta la adherencia epitelial después del proceso inflamatorio. Los diferentes tipos básicos de leucocitos que participan en la reacción inflamatoria son los siguientes:

- 1.- Leucocitos PMN (neutrófilos, eosinófilos y basófilos).
- 2.- Monocitos.
- 3.- Linfocitos.
- 4.- Células plasmáticas.

Los leucocitos PMN tienen la capacidad de fagocitar y contienen algunas enzimas en su mayoría proteolíticas, que se encuentran en organelos llamados lisomas y que pueden ser liberadas con la muerte de los leucocitos, siendo capaces de fomentar y prolongar la reacción inflamatoria.

Cada tipo celular tiene un papel determinado y participar en la respuesta inflamatoria en una sucesión definida.

**NEUTROFILOS.**- Células que generalmente son las primeras en acumularse en la respuesta inflamatoria aguda, tiene de 10 a 12 micrones de diámetro y poseen abundantes gránulos que no son eosinófilos ni basófilos de ahí neutrófilos.

Estos gránulos poseen fagocitina y lisozima que tienen actividad antibacteriana específica, también poseen proteínas básicas catiónicas, que comprenden un factor de permeabilidad y pirógenos. Sin embargo, -- los papeles principales de los neutrófilos en la inflamación aguda se desarrollan en la fagocitosis, la liberación de enzimas líticas lisosómicas y la formación de factores quimiotácticos.

**EOSINOFILOS.**- Son particularmente abundantes en sitios de inflamación en enfermedades de origen inmunológico. El eosinófilo tiene una vida muy corta que oscila entre 8 y 15 días, la mayor parte de este período permanece en la médula ósea.

Entre sus principales funciones se encuentra la fagocitosis y responde a las mismas influencias que el neutrófilo, entre ellas algunos factores bacterianos solubles y componentes activos del complemento. - También reacciona a complejos de antígeno anticuerpo.

**BASOFILOS Y CELULAS CEBADAS.**- Estas formas celulares guardan íntima relación y tienen muchas semejanzas. El eosinófilo y la célula cebada en el ser humano se han descrito como glándulas secretorias unicelulares. Los gránulos poseen heparina, histamina y otras enzimas proteolíticas, algunas de las cuales son semejantes a la quimiotripsina. Después de la liberación de estos productos experimentan degranulación. -

Estas células tienen especial participación en la patogenia de muchas enfermedades inmunológicas, ya que la liberación de histamina desencadena muchas de las manifestaciones que resultan de contracción de músculo liso y formación de edema.

MONOCITOS Y MACROFAGOS.- Prácticamente hay acuerdo unánime en que los macrófagos tan notables en la reacción inflamatoria provienen de monocitos originados en la médula, así pues el macrófago es un monocito transformado.

En el interior de tejidos inflamados, los macrófagos caso invariablemente poseen inclusiones fagocitarias (fagosomas), que rodean bacterias y restos celulares al igual que residuos lípidos y durante estas inclusiones las células se hinchan y tornan esféricas. Los macrófagos tienen movimientos lentos pero responden a factores quimiotácticos.

Los monocitos y por lo tanto macrófagos comienzan a acumularse en etapas tempranas a la respuesta inflamatoria. Los neutrófilos y monocitos migran simultáneamente, pero la migración de los primeros ocurre en un lapso más breve, de tal manera que los macrófagos predominan en la población de leucocitos inflamatorios en etapas posteriores de la reacción.

Tiene una vida más duradera que los neutrófilos y en realidad los macrófagos pueden crecer y dividirse en sitios de inflamación duradera, lo cual explica su abundancia en reacciones muy crónicas.

LINFOCITOS Y CELULAS PLASMATICAS.- Estas dos formas celulares participan principalmente en las reacciones inmunitarias y son "mediadores clave", de la respuesta inmediata de anticuerpos y de la respuesta de hipersensibilidad tardía.

Su papel en las lesiones y la inflamación no inmunológica sigue siendo muy poco conocida.

Aparecen en etapa tardía por lo regular en la fase crónica y son menos movibles que neutrófilos y monocitos. Así que sólo nos queda especular que la aparición de linfocitos y células plasmáticas en las inflamaciones crónicas pudieran manifestar alguna reacción inmunológica local que ha surgido en el curso de la cronicidad duradera de la respuesta inflamatoria.

FIBRINOLISIS.- Durante la fase tardía de la reacción inflamatoria aguda, la alteración de la actividad fibrinolítica en los tejidos y en los vasos afectados, tienen como consecuencia el espesamiento y formación de fibrina. Si estas alteraciones son graves sobreviene isquemia, anoxia tisular, acidosis y necrosis de vasos y tejidos afectados. En -

cambio si la reacción de defensa de los tejidos en la fase aguda de la respuesta inflamatoria es la adecuada, remite y se produce la curación.

### INFLAMACION AGUDA Y CRONICA

Una inflamación poco intensa, prolongada y proliferativa es la inflamación crónica y sobreviene cuando el irritante es la poca virulencia, si la resistencia del huésped es buena o cuando la inflamación aguda ha entrado en las últimas fases reparativa. Microscópicamente se caracteriza por la presencia de linfocitos, plasmocitos y proliferación fibroblástica. Mientras que la inflamación aguda desaparece en el curso de algunos días hasta dos o tres semanas, la crónica se prolonga a través de un período de meses o años.

La inflamación crónica puede ser de tal índole que la respuesta tisular se caracterice no sólo por la presencia de linfocitos y plasmocitos, sino también por una prominente proliferación de histocitos (macrófagos).

## - REPARACION -

La reparación consiste en la reposición de células muertas por células viables. Estas células nuevas pueden provenir del parénquima o del estroma del tejido lesionado.

### REGENERACION PARENQUIMATOSA.

Las células de la economía se han clasificado en tres grupos, fundándose en la capacidad de regeneración, a saber; lábiles, estables, y -- permanentes.

Las células lábiles.- se multiplican durante toda la vida para sustituir las descamadas o destruidas por fenómenos normales; entre ellas se incluyen las de la epidermis, epitelio del tubo digestivo, sistema respiratorio y sistema urinario, endometrio, médula ósea, hematopoyético y células linfoides, así como el revestimiento de la cavidad oral.

Las células estables.- son las que normalmente dejan de multiplicarse cuando finaliza el crecimiento, pero que mantienen su capacidad mitótica durante la vida adulta, de tal forma que cuando se lesionan -- estos tejidos pueden aparecer una cierta degeneración. Entre este grupo de células figuran las del hígado, páncreas, glándulas salivales, epitelio tubular renal, tiroides, corteza suprarrenal y glándulas de la -- piel.

Las células permanentes.- pierden su capacidad mitótica durante la infancia, son únicamente las neuronas y, posiblemente las células musculares.

La perfección de la reparación parenquimatosa de una lesión depende de algo más que la capacidad de las células para regenerar. También se necesita que se conserve la arquitectura o el armazón del estroma del tejido lesionado. Ya que cuando se pierde el armazón, la regeneración -- puede reestablecer la masa pero no la función completa.

### REPARACION POR TEJIDO CONECTIVO.

La proliferación de fibroblastos y de yemas capilares y el depósito ulterior de colágena para producir cicatriz son las consecuencias corrientes de la mayor parte de las lesiones de tejido.

Suele considerarse que la reparación por tejido conectivo es por --- unión primaria, esto es; cuando los labios de la herida quirúrgica se colocan en aposición adecuadas por suturas, o por unión secundaria, --- es decir; la que ocurre cuando la pérdida de tejido impide la aposición mencionada.

Cuando ha habido pérdida importante de tejido, como una herida abierta, que se acompaña en abundancia de exudado o restos necróticos que deben eliminarse, la cicatrización se efectúa más lentamente. El efecto debe ser llenado por la producción lenta de tejido conectivo neoformado y muy vascularizado; este tejido es rico en fibroblastos jóvenes y capilares, y a menudo posee leucocitos, y se le conoce como tejido de granulación.

La cicatrización por unión primaria ("por primera intención") aparece en incisiones quirúrgicas no infectadas y en otras heridas limpias que son suturadas sin una demora indebida. Se caracteriza por la formación de cantidades mínimas de tejido de granulación.

En término de 24 horas de unir los labios de la herida por puntos, la línea de incisión se llena de coágulo sanguíneo; la superficie -- del coágulo se seca, lo cual produce costra o escara y de esta manera -- cierra la herida. Sobreviene entonces la reacción inflamatoria aguda -- corriente en los labios de la herida, y se observa infiltrado abundante de polimorfonucleares.

Durante el segundo día, comienzan dos actividades diferentes simultáneamente; reepitelización de la superficie y formación de puentes fibrosos que cierran el defecto subepitelial. Estos dos aspectos dependen en gran medida de la malla de fibrina en el coágulo sanguíneo, pues brinda armazón estructural por el cual emigran células epiteliales, fibroblastos y yemas capilares. A partir de los bordes epiteliales sobresalen prolongaciones pequeñas hacia la línea media; en término de 48 horas, estos espolones conectan hasta completar el revestimiento epitelial de la herida; en etapa inicial, el epitelio de la superficie es bastante delgado; poco después la proliferación progresiva origina el epitelio escamoso diferenciado en muchas capas, característico de la epidermis normal. Durante el segundo día, los fibroblastos en el borde de la incisión se hipertrofian y presentan aumento de la basofilia citoplásmica.

Para el tercer día posoperatorio comienza a ceder la respuesta inflamatoria aguda y los neutrófilos son sustituidos en gran medida por macrófagos. Al propio tiempo, aparece actividad mitótica dentro de los fibroblastos y crecen yemas vasculares hacia la hendidura subepitelial para comenzar el fenómeno de organización del exudado

Para el día cinco el espacio de la incisión suele estar ocupado por tejido conectivo muy vascularizado, laxo fibroblástico, y rico en sustancia de cemento; y puede haber fibrillas esparcidas de colágena.

Para el final de la primera semana, la herida esta cubierta de epidermis (de grosor aproximadamente normal) y el defecto subepitelial está ocupado por tejido conectivo vascularizado que comienza a depositar fibrillas de colágena.

Durante la segunda semana hay proliferación de fibroblastos, vasos y acumulación progresiva de colágena. Aquí ha desaparecido el armazón de fibrina; la cicatriz tiene aún color rojo intenso, a causa del aumento de la vascularización, aunque no ha alcanzado resistencia importante a la tracción.

Para el final de la segunda semana ya se ha establecido la estructura básica de la cicatriz y se ha puesto en marcha un proceso duradero, que logrará que la cicatriz palidezca por virtud de compresión de los conductos vasculares, acumulación de colágena y aumento constante de la resistencia a la tracción.

La cicatrización por unión secundaria ("por segunda intención") es fenómeno más duradero por la necesidad de eliminar todo el tejido muerto, los restos necróticos y llenar el defecto tisular con células vivas; en los bordes es posible algo de regeneración por epitelización, pero dentro de la herida misma se pierde toda armazón arquitectónica y la mayor parte de la reparación depende de cicatrización por tejido conectivo.

En etapa inicial, base y bordes del defecto presentan una capa de tejido de granulación. Comienza la proliferación fibroblástica y formación de yemas capilares, mientras que en el centro de la herida aún hay reacción inflamatoria aguda activa, y a veces crónica. Conforme los leucocitos eliminan el exudado y los desechos, la herida se "llena por granulación" a partir de los bordes.

Un segundo fenómeno notable es, la contracción de la herida, que ayuda a la reparación de defectos extensos, por lo menos los de la superficie de la economía. Se ha comprobado que un defecto de aproximadamente 40 cm<sup>2</sup> de la piel del conejo disminuye en término de seis semanas en 5 a 10% de las dimensiones originales, principalmente por contracción.

La cicatrización por segunda intención difiere mucho de la cicatrización por primera intención. De manera variable, los defectos tisulares extensos tienen más células necróticas y exudado que deben eliminarse. En la cicatrización por segunda intención la penetración del tejido de granulación tiene un papel mucho más destacado. Además este tejido de granulación casi siempre posee su función más intensa de neutrófilos y macrófagos a causa de la reacción inflamatoria más energética provocada por lesión más extensa. Por último la contracción de las heridas ocurre únicamente cuando hay defectos extensos, pues en las heridas que cicatrizan por primera intención no hay pérdida importante de tejido. Como consecuencia de estos caracteres, la cicatrización por segunda intención casi invariablemente origina más cicatriz y mayor pérdida de la función especializada. Es patente que la cicatrización por primera intención llega a su fin más rápidamente que el fenómeno más complicado de cicatrización por segunda intención.

Pueden ocurrir dos alteraciones en la curación de heridas, sea por primera o por segunda intención; en la primera se presenta exceso de colágena, llamada queloides, esto hace pensar que la acumulación de colágena en la cicatrización de heridas manifiesta un balance entre la síntesis y la lisis de esta proteína fibrosa.

La segunda anomalía.- es la formación de cantidad excesiva de tejido de granulación; este fenómeno se ha llamado granulación exuberante.

#### MECANISMO DE CONTROL EN LA CURACION DE HERIDAS .

Entre estos encontramos; control de los movimientos celulares, el revestimiento de la superficie de una herida por epitelio no puede explicarse simplemente por un movimiento consecutivo a una "presión de crecimiento"; si bien, un aumento importante del número de mitosis puede desalojar las células adyacentes, se sabe que la curación puede tener lugar sin que exista división celular, en la piel, la emigración de las células epiteliales sobre la superficie de la herida parece preceder a la proliferación. Se ha visto que casi todas las células poseen la capacidad de moverse a lo largo de una superficie a las que están adheridas. Las células en forma de una capa única desde cada uno de los explantes hasta que establecen contacto, entonces cesa prácticamente todo el movimiento, esto es conocido con el nombre de inhibición por contacto.

De acuerdo al estímulo que debe existir para la emigración y la proliferación, se ha sugerido que este estímulo necesario para la curación de las heridas y el incremento de la actividad mitótica están mediados por unos promotores de crecimiento-TREFONAS u "hormonas de las heridas"- liberadas por las células lesionadas.

Se ha formulado la hipótesis de que las células de la epidermis y otros tejidos segregan normalmente una sustancia difusible y específica para los diversos tejidos, que frenaría la mitosis celular en las heridas ; al perderse parte de estas sustancias frenadoras llamadas "CALONAS", se posibilitaría un incremento en la actividad mitótica. La resistencia de una herida cicatrizada es, principalmente, función del contenido de colágena.

La colágena es el producto fundamental del fibroblasto que, brinda la resistencia a la tracción necesaria en la cicatrización de heridas. Las fibras de colágena se forman por la alineación y la precipitación exacta de moléculas de monomero de colágena; la molécula de monomero--consiste en tres cadenas polipeptidas(alfa) , cada una de las cuales--contiene algo más de 1000 aminoácidos.Las cadenas alfas son sintetizadas dentro de los fibroblastos.Después de la formación de la cadena --polipeptida hay hidroxilación de la prolina y la lisina. Los polipeptidos neosintetizados pasan por el reticulo endoplásmico ,durante el camino son modificados y se expulsan de la célula en forma de procolágena.Cuando han salido de la célula , los monómeros solubles se convierten en colágena madura relativamente insoluble por formación de enlaces cruzados intramoleculares e intermoleculares en que participan --radicales aldehído,condensaciones de aldol y bases de Schiff.

Se ha comprobado que puede formarse colágena insoluble madura in vitro a partir de procolágena soluble en medio celular. Así pues ,el papel del fibroblasto es elaborar procolágena(colágena --soluble) y sustancia de cemento apropiado.

La aportación de la sustancia de cemento a la colagenización se --destaca de manera óptima en la cicatrización de segundas heridas.

La biosíntesis de colágena depende de suministro adecuado de nutrientes para el fibroblasto.Son críticos los aminoácidos necesarios y--la vitamina C(ácido ascorbico) .Los datos óptimos hasta la fecha hacen pensar que se necesita ácido ascorbico para catalizar la acción de las hidroxilasas que participan en la hidroxilación de prolina y lisina--dentro de las cadenas alfa.Cuando no ocurre hidroxilación hay secre---

ción inadecuada de monómeros y al colágena soluble puede convertirse en colágena fibrilar madura. De esta manera las heridas en el escorbuto cicatrizan mal y tienen poca resistencia a la tracción. Es probable que en estas heridas halla hemorragias porque la avitaminosis C también origina formación inadecuada de sustancia de cemento entre las células endoteliales, lo cual causa fragilidad excesiva de los vasos sanguíneos de pequeño calibre.

Así pues, la falta de vitamina C es impedimento grave para la reparación.

La resistencia de una herida cicatrizada es, principalmente, función del contenido de colágena.

#### -COLAGENA -

Es sin duda la proteína más fibrosa y más importante del tejido conectivo intracelular y también la más ubicada y abundante del reino animal. Del 20 al 35% de la proteína corporal total es colágena cuyo contenido es glucosa (32 al 35 %) es muy constante en toda la escala del reino animal. Los aminoácidos, prolina o hidroxiprolina, constituyen un 25% de los aminoácidos de la colágena.

La molécula de la colágena es un bastoncito rígido de 2900A' por 15A'. En su mayor parte consta de cadenas de tres polipéptidos, caracterizada cada una por conformación elicoidal hacia la izquierda. Las tres elices giran uno en torno de la otra para formar una estructura parecida a una soga de tres cueros. Las tres cadenas se encuentran unidas en sentido transversal por enlaces covalentes de tipo ester, y sobre todo - glutámico y - aspartilo. Debemos Harding una remisión completa del problema de los enlaces cruzados de la colágena. Esta proteína es sintetizada por células mesenquimatosas por ejemplo fibroblastos pero después se encuentran en los espacios extracelulares. El conjunto de las moléculas secretadas (tropocolágena) forman fibrillas estriadas transversalmente que pueden verse en las preparaciones de colágena. Las unidades de tropocolágena, se acoplan en formación superpuesta o de tipo tres bolillos en una cuarta parte de su longitud para dar origen a una fibrilla de colágena con un periodo de repeti-

ción de unos 1700A'. Estas fibrillas se presentan también en forma laminar con aspecto de madera compuesta de tres hojas.

Se ha comunicado que la hidroxiprolina de la colágena se forma a -- partir de la prolina al convertirse en colágena un polipéptido microscópico fijo no hidroxilado. Esta conversión necesita un donador de H-- y otro factor no enzimático de la fracción proteínica soluble.

El ácido ascórbico o uno de sus derivados interviene en otras reacciones de hidroxilación como la de la conversión de triptofano a serotonina( 5-hidroxitriptamina), la vitamina a sido situada en la cadena de transporte de electrones entre DPNH y uno de los citrocromos, reacción que pudiera estar acoplada con la hidroxilación. Se cree que el transporte donde DPNH al derivado activo de ácido ascórbico(ácido monodehidroascórbido), el cual puede ser de forma radical parcialmente oxidada. Esto reduce el compuesto a ácido ascórbico que puede ser oxidado a la forma de monohidro por citrocromo B<sub>5</sub>, entonces la transferencia podrá seguir por los otros miembros de la cadena de transporte hasta O<sub>2</sub>.

#### FACTORES QUE MODIFICAN LA REPARACION Y CICATRIZACION.

La edad modifica la calidad y la suficiencia de la reacción inflamatoria y de reparación; se afirma que en los sujetos de edad avanzada la cicatrización es más lenta y menos adecuada que en los jóvenes.

La nutrición del paciente tiene importancia indiscutible. Se ha --- observado que la depleción (acción y efecto de evacuar los líquidos -- del cuerpo) grave de protefna dificulta la cicatrización. Cuando hay-- una deficiencia de metionina y cistina, se debe reforza la dieta ---- normal de éstas para tener efectos beneficiosos sobre la cicatrización. También tiene una papel importante la vitamina C en la formación normal de colágena; la deficiencia de ácido ascórbico bloquea la hidroxilación de prolina y lisina y así resulta en producción defectuosa de-- colágena.

El zinc puede ser otra substancia necesaria para la cicatrización-- adecuada de las heridas.

El zinc se conserva en el borde de las heridas, donde hay regeneración parenquimatosa y fibroplasia más activa; cabe suponer que este -- elemento actúe como, cofactor enzimático.

Las alteraciones de la sangre también tienen efecto notable en la -- respuesta inflamatoria y de reparación ; ya que una granulocitopenia,-- sea cual sea la causa ,predispone a las infecciones bacterianas y ---- torna al exudado leucocitario insuficiente para dominar la invasión--- bacteriana.

La pérdida de neutrófilos también trastorna la proteólisis lisosó-- mica de las células muertas y el exudado, lo cual dificulta la repa-- ración.

Las anomalías hemorrágicas(diátesis hemorrágica) al dilatar la rea-- cción inflamatoria y de esta manera torna más lenta la reparación.

Por otra parte hay desacuerdo del papel de la anemia en cuanto a -- dificultar la cicatrización de heridas.

La Diabetes sacarina es factor predisponente de importancia particu-- lar en las infecciones microbianas .Los neutrófilos del diabetico ---- tienen capacidad fagocitaria disminuida.

Las hormonas particularmente corticosteroides suprarrenales, tienen efecto inhibitorio sobre la reacción inflamatoria y de reparación. Concentraciones altas de cortisol impiden el aumento de permeabilidad-- vascular de la respuesta inflamatoria aguda.

Los corticosteroides también trastornan la pavimentación de leucoci-- tos por ello disminuye la migración. Los esteroides también dificul-- tan de manera importante la reparación.

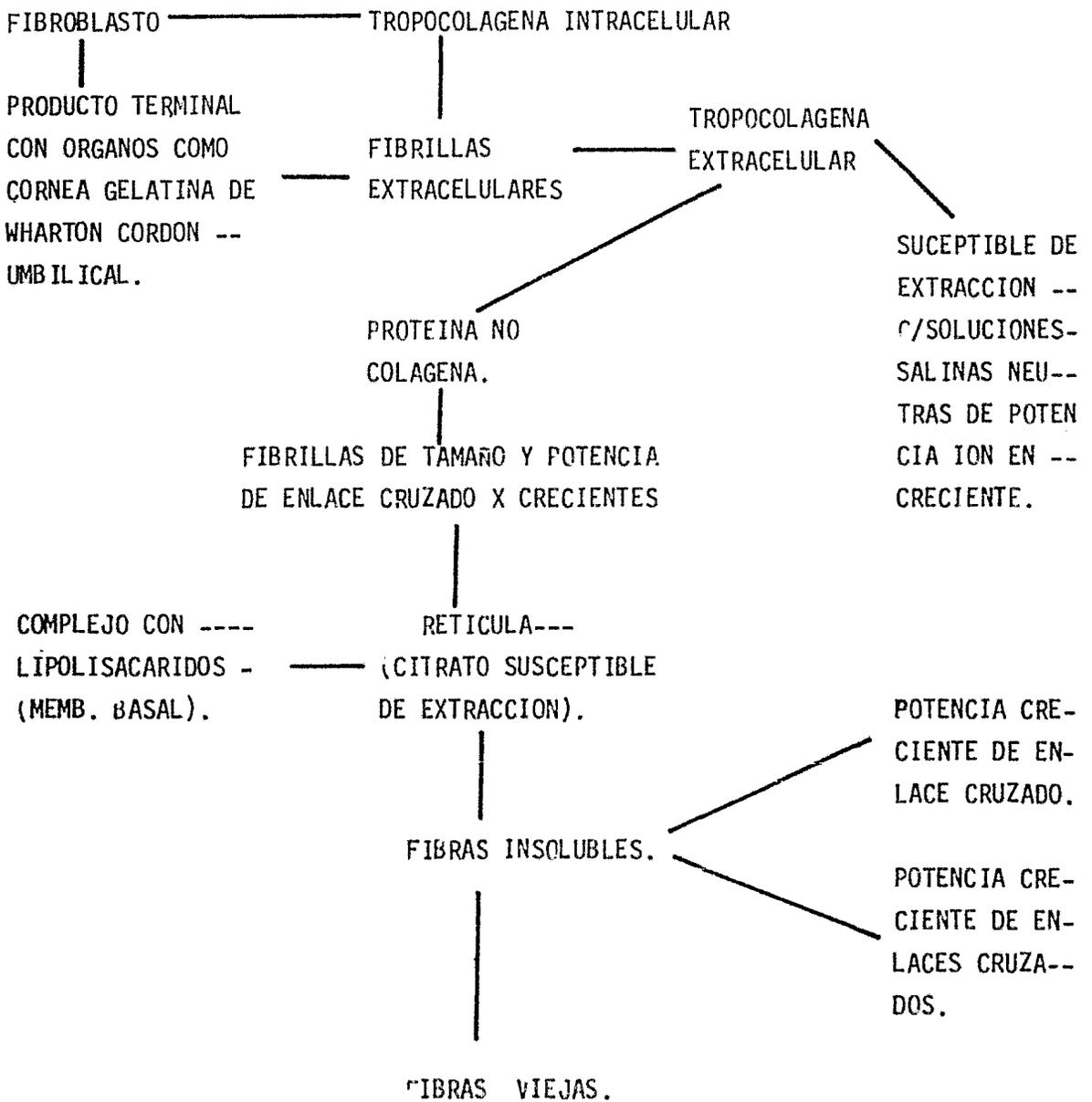
Los animales de laboratorio tratados previamente con cortisol,se-- inhibe la fibroplasia, se torna más lenta la formación de nueva coláge-- na y se torna más lenta la neovascularización.

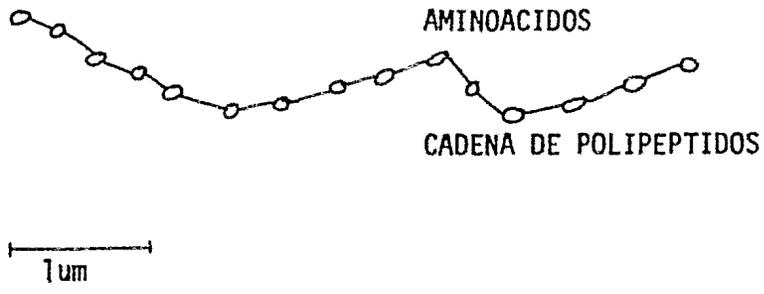
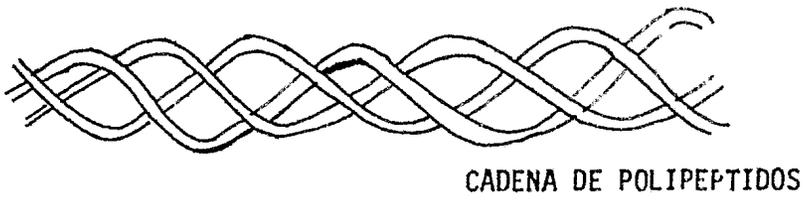
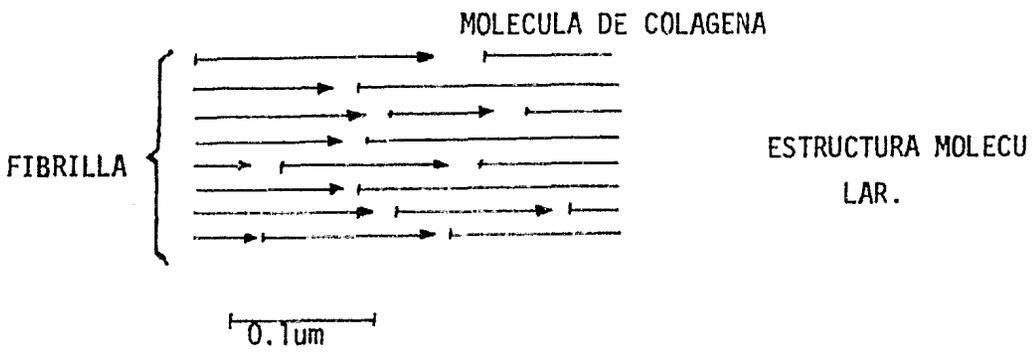
#### FACTORES LOCALES.

La suficiencia del riego sanguíneo local bien pudiera ser el fac-- tor más importante, considerado aisladamente, para regir la calidad y-- la suficiencia de la respuesta inflamatoria y de reparación.

La infección de heridas asépticas, sea cual sea la causa, es obstá-- culo grave para la reparación.

Los cuerpos extraños son estímulos bastante patente para la infla-- mación y dificultar la cicatrización





CAPITULO IV

En experimentos aislados de M.W. Goldblatt y U.S. Von Euler observaron en la esperma humana la presencia de un factor que provocaba contracción de la musculatura lisa e hipotensión en el animal de laboratorio. Este factor fue denominado "PROSTAGLANDINA", por Von Euler, que la consideraba de origen prostático.

Las prostaglandinas (PG)\* son hidroxi-ácidos grasos no saturados de 20 átomos con un anillo ciclopentánico en posición C<sub>8</sub>-12, cuyos precursores están representados por los ácidos eicosatrienoico (ácido diomo-γ-linolénico), eicosatetraenoico (ácido araquidónico), eicosapentenoico.

Las prostaglandinas primarias son divididas en tres tipos basados sobre la funcionalidad en el anillo ciclopentano: tipo E (β-hidroxicetonas), tipo F (1,3-dióls), y tipo A (α,β-cetonas insaturadas).

En la naturaleza las prostaglandinas son producidas por un sistema sintetaso microsomal. Ellas son agrupadas dentro de varios tipos, conforme a la funcionalidad química presente. El número "1" indica la presencia de un doble enlace en el C<sub>13</sub>-C<sub>14</sub> (PGE<sub>1</sub>), "2" marca la presencia de un doble enlace adicional en el C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> (PGE<sub>2</sub>) y "3" denota un triple enlace en el C<sub>17</sub>-C<sub>18</sub> (PGE<sub>3</sub>)

Los tejidos son capaces de sintetizar P<sub>g</sub> a partir de los ácidos grasos esenciales. Estas sustancias poseen varias actividades farmacológicas y regulan las funciones celulares, mediante el sistema de los nucleótidos cíclicos.

R.W. Butcher y C.E. Baird han sido los primeros en referir una variación (disminución) de los niveles de AMPc en adipocitos aislados, incubados con PGE<sub>1</sub>. La biosíntesis de P<sub>g</sub> dependen de estímulos hormonales, mecánicos y nerviosos y supone la activación de la fosfolipasa A<sub>2</sub> conformación de ácido araquidónico como sustrato precursor de las PGE<sub>2</sub> y PGF<sub>2α</sub>. El tipo y la cantidad de las prostaglandinas dependen del sustrato celular.

Como ya se indicó anteriormente, existe una correlación entre P<sub>g</sub> y el sistema de los nucleótidos cíclicos: la PGE<sub>1</sub> estimula la producción de AMPc en leucocitos y linfocitos humanos y en los granulocitos de ratones;

la  $PGE_2$  desarrolla una actividad igualmente intensa, mientras las  $PGA$ - y  $PGF_{2\alpha}$  parecen menos activas; la  $PGF_{1\alpha}$  es prácticamente inactiva.

Las PG pueden pues, actuar no solo como mediadores, sino también como reguladores de la inflamación. A.L. Willis ha demostrado la presencia de PG en la fase de retardo del edema por carreginina en la rata, fase que exige la presencia del complemento.

Velo y Col y D.A. Willoughby y Col han demostrado que la  $PGF_2$  favorece la hiperpermeabilidad vascular en curso de pleuritis y peritonitis experimentales por carreginina, mientras la  $PGF_{2\alpha}$  ejerce un efecto antagónico.

El efecto de hiperpermeabilización vascular (especialmente venoso) de las PG es más duradero que el de la histamina; además presentan propiedades quimiotácticas por las células mononucleares; la  $PGE_1$  y la  $PGF_1$  inducen hipersíntesis de colágena e intensifican la reacción granulomatosa.

La  $PGE_1$  y la  $PGE_2$  sensibilizan las fibras nociceptivas y los vasos a los efectos de otros mediadores, como bradiquinina e histamina.

Recientemente se ha evidenciado la importancia del sistema de los endoperóxidos; dos de estos ( $PGG_2$  y  $PGH_2$ ) derivados del ácido araquidónico, han sido especialmente estudiados y han aparecido dotados de actividades biológicas como; inducción de la contracción en la aorta del conejo (preparados en tiras) y en la tráquea aislada de cobayo, aumento de resistencia de las vías respiratorias e inducción de la agregación plaquetaria. El  $PGG_2$  es transformado por las plaquetas humanas sobre todo en PHD o tromboxano  $B_2$  (derivado hemiacetálico provisto de anillo oxánico; ácido 8-(1-hidroxi-3-oxipropil)-9, 12 L-dihidroxi-5,10--eptadecatrienoico); durante su conversión en PHD se viene formando un compuesto intermedio inestable designado como tromboxano  $A_2$  con actividad biológica y hemivida de "32" constitutivo principal de la RCS o sea sustancia que contrae la aorta de conejo. El sistema así descrito podría participar en la medición y modulación del proceso inflamatorio.

La  $PGE_1$ , que en todo caso es la primera prostaglandina liberada durante la inflamación con mecanismo inmunitario o no, promueve la hiperpermeabilidad vascular etc., pero su efecto sobre las concentraciones intracelulares de AMPc se configura como proceso antiinflamatorio;

viceversa la PGF que suele ser preponderantemente en la fase de remi--  
sión del proceso inflamatorio, siendo como tal antiflogística, aumenta  
las concentraciones intracelulares del GMPc, con efecto proflogístico.

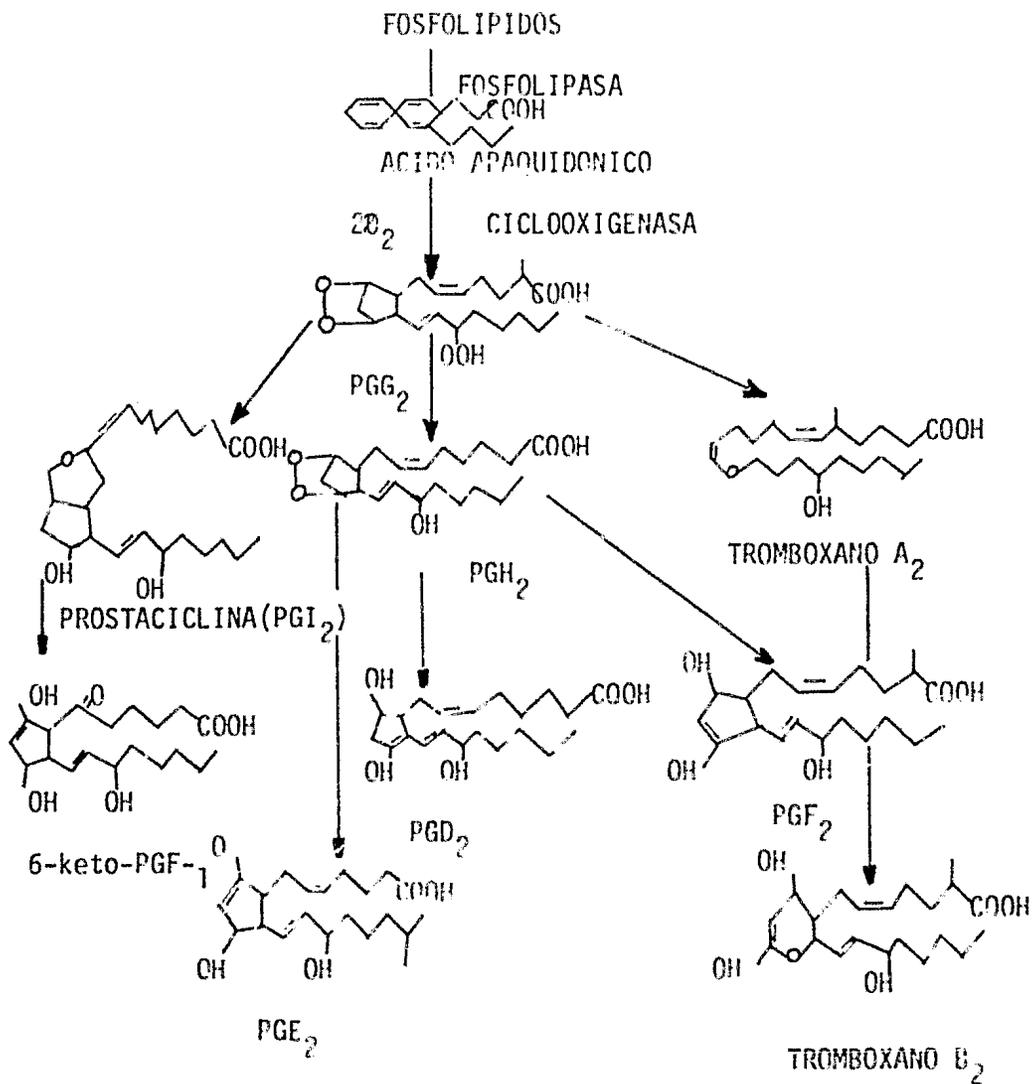
El sistema "prostaglandínico" se puede interpretar como una cadena -  
de reacciones, sobre todo de índole enzimático, que apenas empieza, ge--  
nera rápidamente, a partir de los ácidos grasos poliinsaturados, una  
serie de compuestos que son biológicamente activos. Estos compuestos (en  
doperóxidos cíclicos, prostaglandinas, tromboxanos, prostaciclina) ac--  
túan generalmente sobre "receptores" situados muy cerca del lugar de la  
síntesis y se transforman rápidamente en metabolitos menos activos o -  
inactivos desde un punto de vista biológico.

La PG-sintetasa es un sistema de enzimas microsomiales y esta cons--  
tituido por la ciclo-oxigenasa (la cual transforma el ácido araquidóni--  
co en PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub>) por la endoperóxido-isomerasa (la cual transforma --  
los endoperóxidos en PGE<sub>2</sub>) y por una endoperóxida -reductasa hipoteti--  
ca (que debería transformar los endoperóxidos en PGF<sub>2α</sub>); los trombo--  
xanos, que se encontrarón por primera vez en las plaquetas, se for--  
man también en los pulmones, en el bazo, en los riñones, en la arte--  
ria umbilical y en los leucocitos; gracias a una enzima microsomal---  
que se denomina tromboxano-sintetasa; la prostaciclina se sintetiza a--  
partir de una enzima microsomial que parece que se encuentra en las pa--  
redes de las arterias, en las venas y en el fondo del estómago.

Indometacina; indocin, un analgésico antipirético y agente antiin--  
flamatorio no esteroide tan efectivo como los salicilatos en el mane--  
jo de artritis reumatoide; también usado en el tratamiento osteoartri--  
tis, espondilitis anquilosada, y gota. Efectos desfavorables son comu--  
nes.

Acido Araquidónico; 5,8,11,14-ácido eicosatetraenoico. C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> un  
ácido graso esencial asociado con estructura de vitamina F, se encuen--  
tra en hígado, órganos glandulares y depósito de grasas. Constituyente  
de fosfolípidos de animales.

Acido Prostanico; el ácido de 20 carbonos que es el esqueleto de--  
las prostaglandinas, tiene la estructura y número arbitrario ; un nom-  
bre sistemico es 7 2-(1-Octanil) ciclopentano.  $\square$  ácido heptanoico.



Cascada del ácido araquidónico; la vía biosintética de prostaglandinas, prostaglandina endoperoxida y tromboxanos.

## ACIDOS GRASOS ESENCIALES Y PROSTAGLANDINAS.

En este tiempo(1930), la actividad farmacológica de un grupo de --- sustancias no características provenientes del semen y glándulas accesorias del macho han sido estudiadas. Von Euler caracterizó el material como un ácido graso hidroxilado insaturado biológicamente activo al cual nombro "PROSTAGLANDINA".

Los estudios fueron interrumpidos en 1950, se reanudaron con la introducción de radioisotopos, cromatografía con gas líquido y el espectrómetro de masas que posteriormente adquiria un gran progreso..En 1960 se hicieron estudios en muchas especies incluyendo al hombre y se encontró un ácido inoleico que era metabolizado a lo largo de las cadenas de ácidos poliinsaturados.En 1964 fueron establecidos como los precursores de las PGs(prostaglandinas)\*.

Las compañías farmaceuticas se entusiasmarón por el potencial de -- las PGs , sus análogos e inhibidores en los campos de fisiología reproductiva, inflamación y trombosis. De cualquier manera durante los avances se estableció que los EFA\*\* juegan un papel muy importante en la - función celular, crecimiento celular y la prevención de arterosclerosis y trombosis. De cualquier manera en ese mismo tiempo se obtuvieron muchos beneficios en la dietas altas en ácido linoleico que fueron atribuidos a las mayorias del sistema vascular actuando directamente--- sobre el colesterol en sangre.

El papel importante de los EFA\*\* y las PGs\* se ha demostrado que -- actuan en la integridad de la membrana vascular, la estabilidad de las plaquetas y en la modulación del tono muscular.

En un congreso se designo como notables las relaciones producto/precursor entre EFAs\*\* y PGs\* y otros metabolitos de EFA\*\* biológicamente importantes.

Un número de personas mantuvieron la idea que la administración alimenticia de precursores dieteticos afectaría la biosíntesis de PG\*\*\*y otros productos oxigenantes.Las aplicaciones practicas de estas, incluye la reducción de hipertensión y de arterosclerosis y la prevención - de retinopatias en humanos diabeticos por una dieta rica en ácido linoleico a través de un periodo de años.

En enfermedades cardiovasculares también el aspecto de los EFA\*\*de-  
nutrición sobresalieron como una contribución positiva a la salud en -  
contraste a los efectos negativos de grasa saturada y colesterol.

Se sugirió que las descripciones convencionales de la deficiencia -  
de EFA\*\*, como una piel escamosa y elevada una relación triene(sufijo-  
químico que indica la presencia de tres dobles enlaces) tetraeno po---  
dria ser inadecuado porque diferentes condiciones de enfermedad fueron  
descritas en la cual la conversión de ácido linoleico en los precursor-  
es de PG\*\*\*\* fueron dañadas. La soriasis es una muestra de deficien--  
cia de EFA\*\* en el cual las proporciones de el linoleico y ácido ara--  
quidónico son adecuados pero en el cual hay un impedimento en la enzi-  
ma ciclo-oxigenasa necesaria para la formación de PG\*\*\*\*.

Además de, la conversión de dihomogammalinolenico y ácido araquidó-  
nico para el espectro de leucotrienes, se necesita tromboxano y pros-  
taciclina para ser considerados similarmente.

Se cree que la salud del endotelio vascular y la prevención de la -  
arterosclerosis también pueden ser medidas de acuerdo a los requeri---  
mientos de los EFA\*\*.

Nuevos leucotrienes fueron descritos conduciendo a tres de la fami-  
lia de leucotrienes. Dentro de cada familia dos componentes tienen el -  
papel proinflamatorio y broncoconstrictores, haciendo de ellos posi--  
bles mediadores de la inflamación y el asma. Probablemente relacionan-  
do esto para la actividad biológica de las sustancias de reacción --  
lenta en la anafilaxis(SRS-A)\* Hubo también reportes de la síntesis--  
química de nuevos leucotrienes y de la biosíntesis de sustancias muy-  
parecidas a las leucotrienes que son sustancias que contienen 18-áto-  
mos de carbonos que mediante un proceso de aumento de temperatura se -  
convertían en ácidos grasos con 5 cadenas insaturadas.

En la prevención de la trombosis y del control del sistema inmune.-  
hubo renovada especulación de que la PGE<sub>1</sub> y/u otros derivados de los -  
precursores de EFA\*\*, quizás jugarían un papel previamente oculto.

La alteración del metabolismo de PG\*\*\*\* es inducido por el uso tera-  
peutico de lidocaina en la producción de endotoxina en el shock en el-  
mandril indicando que la prostaciclina podría estar implicada en la --  
protección contra el shock

Este descubrimiento de primera intención , provió un eslabón razonable entre la nutrición adecuada y la susceptibilidad al stress y al shock.

El ácido columbinico resulto ser de gran importancia , derivado de la semilla de la columbina, su estructura es similar al ácido linoleico con un doble enlace trans en la posición 5. Este ácido fue encontrado en muchas expresiones de funciones de EFA\*\* asociados con ácido linoleico, pero este no puede ser convertido a prostaglandinas. El ácido-columbinico de esta manera provee un instrumento experimental de separación de funciones mediadas por PG\*\*\*\* de las funciones de estructura lipida de los ácidos grasos esenciales. Por ejemplo, el ácido columbinico puede restituir lesiones de la piel por deficiencia de EFA\*\* en ratas, pero no puede normalizar la respuesta de la inflamación.

Otro tema importante incluyó un reporte en el que se sugiere que la artritis podría ser aliviada por cualquier dieta baja implicada. Estos resultados fueron encontrados en un animal modelo de artritis por mediadores inmunológicos, los leucocitos de tales animales no fueron capaces de tomar parte en la quimiotaxis.

Con este y los otros ejemplos reportados de la respuesta inmune y áreas cardiovasculares, es la impresión distintiva fue dada por lo cual nosotros podríamos ser capaces de obtener mejores acercamientos y exitantes descubrimientos por medio de una dieta controlada o la prevención de principales estados de enfermedad crónica.

\*PGs-prostaglandinas.

\*\*EFA -ácidos grasos esenciales.

\*\*\*\*PG-prostaglandina.

Este descubrimiento de primera intensidad , provió un eslabón razonable entre la nutrición adecuada y la susceptibilidad al stress y al shock.

El ácido columbinico resulto ser de gran importancia , derivado de la semilla de la columbina, su estructura es similar al ácido linoleico con un doble enlace trans en la posición 5. Este ácido fue encontrado en muchas expresiones de funciones de EFA\*\* asociados con ácido linoleico, pero este no puede ser convertido a prostaglandinas. El ácido-columbinico de esta manera provee un instrumento experimental de separación de funciones mediadas por PG\*\*\*\* de las funciones de estructura lipida de los ácidos grasos esenciales. Por ejemplo, el ácido columbinico puede restituir lesiones de la piel por deficiencia de EFA\*\*en ratas, pero no puede normalizar la respuesta de la inflamación.

Otro tema importante incluyó un reporte en el que se sugiere que la artritis podría ser aliviada por cualquier dieta baja implicada. Estos resultados fueron encontrados en un animal modelo de artritis por mediadores inmunológicos, los leucocitos de tales animales no fueron capaces de tomar parte en la quimiotaxis.

Con este y los otros ejemplos reportados de la respuesta inmune y áreas cardiovasculares, es la impresión distintiva fue dada por lo cual nosotros podríamos ser capaces de obtener mejores acercamientos y exitantes descubrimientos por medio de una dieta controlada o la prevención de principales estados de enfermedad crónica.

\*PGs-prostaglandinas.

\*\*EFA -ácidos grasos esenciales.

\*\*\*\*PG-prostaglandina.

## CARACTERIZACIÓN DE LA PROSTAGLANDINA H<sub>2</sub> SINTETASA.

La prostaglandina(PG)\* endoperóxida sintetasa es una glicoproteína atada a la membrana catalizando la conversión de ácidos grasos poliinsaturados en PG\* endoperóxida en una reacción de dos pasos; por ejemplo usando ácido araquidónico, PGH<sub>2</sub> es formada. La enzima activa ha sido recientemente obtenida en forma pura por tres grupos de investigación. Valores de aproximadamente 70 000 han sido reportados por el peso molecular de sus cadenas polipéptidas. La enzima pura apareció conteniendo solo huellas de metales. Sin embargo, se ha demostrado que la hemina es necesaria para su actividad oxigenasa y estimula su actividad peróxidasa. En este reporte se presentan datos estructurales adicionales entre diferentes aspectos de la enzima. El carácter de la hemoproteína, el peso molecular y el sitio de acetilación por ácido acetilsalicílico.

En conclusión se ha demostrado que PGH<sub>2</sub> sintetasa es una hemoproteína, libre de hierro no hem\*(sustancia amorfa, no proteínica insoluble compuesto de hierro y de protoporfirina. Constituyente de la hemoglobina de otros pigmentos respiratorios y muchas células, tanto animales como vegetales, en otro tiempo se llamaba Hemina.) y consiste en dos cadenas de polipéptidos idénticos. La enzima es específicamente acetilada por ácido acetil salicílico en un grupo hidroxilo serina en la cadena.

## SINTESIS DE NUEVAS PROSTACICLINAS ANALOGAS.

Es muy bien conocido que la prostaciclina muestra única y muy potentes propiedades biológicas. Estructuralmente  $PGI_2$  1 posee la función -eter enol, la cual es una mitad claramente diferente de las prostaglandinas primarias.

Estando interesados en esta mitad, nosotros intentamos la síntesis de las 2 prostaglandinas análogas 2 y 3 para conocer como las propiedades biológicas debieran ser cambiadas en comparación con las  $PGI_2$  naturales.

Propiedades Biológicas de las  $PGI_2$  análogas 2 y 3.

Las dos  $PGI_2$  análogas 2 y 3 demuestran propiedades biológicas similares a aquellas que presentan la  $PGI_2$  natural.

Por ejemplo; el componente 2 posee la actividad inhibitoria de la agregación de las plaquetas inducido por monofosfato adenosino de el plasma rico en plaquetas de la rata. Y el compuesto 3 demostró actividad vasodilatadora coronaria en el corazón del conejo aislado. Sin embargo, estas actividades fueron muy poco comparadas a las  $PGI_2$  natural.

## SINTESIS Y ACTIVIDADES DE ALGUNAS PROSTACICLINAS ANALOGAS.

En 1976, Moncada descubrió una nueva prostaglandina, prostaciclina ( $\text{PGI}_2$ ) y Johnson delucidó su estructura química. Ya que  $\text{PGI}_2$  es muy inestable en lugar de poseer una gran actividad biológica, la modificación de la estructura de la  $\text{PGI}_2$  es una área importante de estudio farmacológico. Se ha deseado describir un avance reciente en la síntesis y actividad biológicas de algunas  $\text{PGI}_2$  análogas.

### Actividades Biológicas.

Las dos análogas 2 y 3 demostraron un fuerte efecto inhibitorio sobre la agregación de plaquetas de la sangre que la de la  $\text{PGE}_1$  natural. También estos análogos estimularon la contracción uterina más fuertemente que la  $\text{PGE}_2$  natural, adicionalmente, ellas ejercieron más actividades hipotensivas potentes que la de  $\text{PGE}_1$  administrada en perros. Las otras análogas fueron activadas difícilmente o completamente inactivadas.

## EFFECTO DE LAS PROSTAGLANDINAS SOBRE LOS RECEPTORES DEL COMPLEMENTO DE LINFOCITOS HUMANOS.

Los recientes reportes de muchas investigaciones nos han demostrado que la interacción de las prostaglandinas (PGs) con células de la sangre nos da como resultado cambios de las actividades del funcionamiento de esas células.

La migración de leucocitos neutrofilos polimorfonucleares para un estímulo quimiotáctico, es acrecentada por  $PGE_1$ . Convirtiendose  $PGE_1$  y  $PGE_2$  parcialmente en un anticuerpo natural independiente inhibitorio de los linfocitos citotoxicos. La PG induce cambios en las formas de eritrocitos de los cuales se ha descrito. Recientes trabajos de nuestro laboratorio nos han indicado que la estreptolisina induce la destrucción de los eritrocitos sensitivos a estas toxinas que es modificada por PGs, probablemente porque las modificaciones de la estreptolisina que viene siendo el receptor de la membrana roja de estas células. Recientemente se ha reportado un efecto directo de la PG sobre los receptores de la superficie de la membrana, demostrando que  $PGE_2$  y  $PGF_{1\alpha}$  particularmente inhiben ME y la formación de rosette (dicese de cualquier formación o estructura parecida a una rosa) una marca de una substancia de linfocitos B de humano.

En orden para clasificar otra marca de linfocitos B son afectados por PGs y para establecer cualquier linfocito ME son tambien sensitivas a PGs, nosotros tenemos ahora extendido nuestro trabajo para incluir un estudio del efecto de PGs sobre linfocitos receptores del complemento.

Los números CRL (linfocitos receptores del complemento)\* en linfocitos unicotrados así como en linfocitos tratados a 25°C por 30min Nos indica que la PGs empleadas no tienen efectos en la formación EAC rosette en cualquiera de las concentraciones examinadas. Los efectos de otras temperaturas y de otros tiempos de incubación con PGs (1, 10, 20 y 60 min.) fueron tambien estudiados. Ningun efecto sobre CRL\* fueron observados bajo cualquiera de las condiciones experimentales usadas (no demuestra dato).

Los experimentos reportados aqui demuestran que el tratamiento con PG no tienen efectos sobre CRL\*, así los que son tratados por la ---

formación de rosette EAC. Desde que la formación de rosette ME es afectada por  $PGE_2$  y  $PGE_{1\alpha}$  en un modo dependen de la dosis, en lo último sobre la población de linfocitos  $ME^+$ , aparece que los receptores C son inafectados aun en linfocitos  $ME^+$ . Estas actividades diferentes de PGs sobre la capacidad de rosette de linfocitos B, como se determinó por dos aspectos distintos, podrían ser más utilizadas en futuras caracterizaciones de el papel de estos receptores en la actividad fisiológica de linfocitos B así como en proveer una marca usual de sobre población de linfocitos B.

Una inhibición de la respuesta inmune humoral por PGs ha sido reportada en ratas y ratones. Si una inhibición similar puede ser demostrada en el hombre, esto parecería lógico para hipotetizar que estos inhibidores no podrían envolver mecanismos mediados en el nivel de los receptores del complemento.

\* CRL- linfocitos receptores del complemento.

SUPRESION DEL COMPLEJO INMUNE DE LA VASCULITIS EN RATAS POR  
PROSTAGLANDINA.

El complejo inmune inducido por daño vascular puede ser particularmente suprimido por tratamiento de ratas con una u otra prostaglandina ( $PGE_1$ ) o sus derivados estables, 15-(s)-15-metil  $PGE_1$ , pero no con  $PGF_{2\alpha}$ . Uniendo  $PGD_2$  y  $PGE_2$  también demostrarán efectos supresivos. La  $PGE_1$  derivativa es considerablemente más efectiva que  $PGE_1$  y demostro igual actividad antiinflamatoria potente despues de la administración oral. La supresión de la reacción vasculitis es reflejada -- por una gran disminución en el incremento en la vasopermeabilidad indicando poco o no habiendo daño vascular. En animales reprimidos la -- infiltración de neutrofilos es grandemente reducido, y aquellos leucocitos que han aparecido en el sitio del tejido, fallan para demostrar aumento fagocítico del complejo inmune. En animales reprimidos los sitios de la piel sin embargo, demuestran depositos de complejos inmune y fijación de  $C_3$  en las paredes vasculares. Los neutrofilos cosechados de la sangre de ratas tratadas con  $PGE_1$  demostrarán conformidad reducida en la quimiotaxis y en la secreción de enzimas despues de la incubación con péptidos quimiotácticos. Estos estudios indican que ciertas PG tienen actividad antiinflamatoria potente, la cual pue de ser liberada de sus efectos sobre los leucocitos.

## METABOLISMO DEL ACIDO ARAQUIDONICO Y LA PROSTAGLANDINA ENDOPEROXIDA POR MEDIO DE LEUCOCITOS CLASIFICADOS.

Cuando el estimulo inflamatorio era un desafio, en la síntesis de leucocitos fagociticos y la liberación de un número de productos de oxidación del ácido araquidónico en el alrededor del medio. Estos productos- prostaglandinas, tromboxano, prostaciclina o hidroxilos de ácidos grasos han sido implicados como mediadores de varios aspectos de la respuesta inflamatoria. Sin embargo, muy poco es conocido acerca de la mecanica enzimatica para la producción de estos compuestos. Este articulo describe recientes estudios en estas enzimas.

Claramente el modelo metabolico depende sobre las especies, del tipo de leucocitos y agente inducido. Las  $PGH_2^*$  como sustrato, células peritoneal normal de ratón (85-95% monocitos) produjeron prostaciclina ( $PGI_2$ ) como indicado por producto hidrolitico 6-cetona  $PGF_{1\alpha}$ . Una cantidad similar en las poblaciones de rata normal fue hecha aproximadamente en iguales cantidades de prostaciclina y tromboxano (detectado como tromboxano  $B_2$ ). En ambas especies, la producción de tromboxano aumentó en el gasto de  $PGI_2$  ya que las células fueron inducidas con tioglicolato, las células peritoneales de puerco de guinea de cualquiera tanto ellas, puercos normales tratados con aceite mineral produjo mayor cantidad de tromboxano.  $PGE_2$ ,  $PGD_2$ ,  $PGF_{2\alpha}$  y HHT fueron tambien formados en varias cantidades, pero fueron probablemente derivadas de la descomposición quimica de el sustrato endoperoxido. Los leucocitos polimorfonucleares de rata (90% neutrofilos) inducido con cualquier glicogeno o tioglicolato produjeron mas cantidad de  $PGD_2$  (al hervir los controles disminuye la formación de  $PGD_2$  60-80% sugiriendo fuertemente una reacción enzimatica verdadera y no obstante la descomposición de  $PGH_2^*$ ). Además la isomerasa de  $PGD_2$  es una enzima soluble localizada en el citoplasma, mientras que las otras enzimas endoperoxidas metabolicas son ligadas a la membrana. La isomerasa- $PGD_2$  fue tambien estimulada por glutatión reducido). Con ácido araquidónico como sustrato, los principales productos enzimaticos fueron identicos a las reacciones de  $PGH_2^*$ . La actividad ciclooxygenasa en poblaciones de células ricas en monocitos, de cualquier forma fue baja y variable

Los PMNS\* poseían una actividad más ciclooxigenasa, la cual convertida en un 30% de el ácido  $^{14}\text{C}$ - araquidónico a compuestos semejante a prostaglandina en 30min el cual el 60-70% fue  $\text{PGD}_2$ .

Cuando  $^{14}\text{C}$ - ácido araquidónico fue incubado con una viable intacta de monocitos peritoneal de ratón o puerco de guinea, la radioactividad fue incorporada rápidamente en los fosfolípidos de la membrana. Muy pocos productos semejantes a la prostaglandina fueron sintetizados y liberados. Sin embargo, las células sintetizaron una serie de productos lipooxigenasa. Los productos primarios parecen ser ácido 11-hidroxi-5,8,12,14-eicosatetraenoico(11-HETE) y ácido 12-hidroxi-5,8,11,14- eicosatetraenoico(12-HETE) con cantidad menor de 8-HETE, 9 HETE y 15-HETE. La identificación de estos compuestos fue confirmada por sus iones característicos por medio de un espectrómetro de masa y gas cromatográfico.

Concluimos que los leucocitos peritoneales son de orígenes diferentes de lipooxigenasa, ciclooxigenasa y sintetasas de tromboxano, prostaglandina o prostaglandinas. La expresión de ellas depende del tipo de células y su estado fisiológico.

\*  $\text{PGH}_2$ - prostaglandina  $\text{H}_2$  sintetasa.

\* PMNS-leucocitos polimorfonucleares.

PAPEL REGULATORIO DE LAS PROSTAGLANDINAS EN LA RESPUESTA INMUNE --  
PRIMARIA Y SECUNDARIA EN SRBC EN RATONES. EL EFECTO IN VIVO E IN VI--  
TRO SOBRE LA RESPUESTA CELULAR FORMANDO PLACA DE CELULAS DEL BAZO PRI  
MATE.

Las prostaglandinas (PGs)\* han sido implicadas en la respuesta inmune como posibles reguladores. Estas han sido sujeto de un reciente examen. Además, las prostaglandinas se ha demostrado que son sintetizadas por células adheridas y monocitos de la sangre periférica. El aumento significativo en los niveles de prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ) en el suero de pacientes con Hodgkin's han sido implicados en la supresión de blastogenesis de linfocitos con PHA. La asociación de la aparición temprana de prostaglandina  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ) en células del bazo de ratón inyectado con SRBC\* ha sugerido que el papel posible de las PGs\* en la respuesta inmune. Se sugiere en el presente que la prostaglandina puede estar regulando algunas áreas del proceso de secuencia del proceso de inmunidad celular. Existen datos presentes en este capítulo que sugieren que las PGs\* pueden participar en la estimulación y el cambio de las células inmunológicas de IgM a IgG sintetizadas en la respuesta primaria y la generación de células memorias B $\gamma$  que son expresadas posteriormente en la respuesta secundaria de SRBC\*.

Los estudios in vivo e in vitro han demostrado que ARA (ácido araquidónico),  $PGE$ ,  $PGF_{2\alpha}$  tienen pronunciados efectos sobre el desarrollo de PFC. La administración in vivo de PGs\* antes de los antígenos suprimieron la formación de PFC. Exposición in vitro de células del bazo primates de SRBC\* en  $PGE_2$  y  $PGF_{2\alpha}$  afectando la respuesta PFC. Estos dependieron en la concentración de las drogas y el día que se examinaron seguido de la inyección de SRBC\*.

Estos resultados están de acuerdo en general con observaciones previas de que las PGs\* pueden tener ambos efectos negativos y positivos sobre la respuesta inmune.

Los datos obtenidos también sugieren que la estimulación de PFC -- por la administración de  $PGF_{2\alpha}$  después del antígeno primado puede ser debido a un aumento en los cambios de IgM a IgG en la síntesis de inmunoglobulina y la generación de las células del plasma y (PCy) y células memorias B $\gamma$ .

El aumento de IgG PFC por  $\text{PGF}_{2\alpha}$  observado en la respuesta primaria de SRBC\* puede ser explicado por un aumento en los cambios de -- IgM a IgG. En adición, la generación de gran número de células PC $\gamma$  y células B $\gamma$  en la primera respuesta del ratón tratado con  $\text{PGF}_{2\alpha}$  explicando el aumento en la respuesta IgG PFC de el ratón siguiendo el desafío secundario con SRBC\*. Esto sugirió que las PGs\* podrían activar sobre las células B directamente o vía la célula T(linfokinas) o macrófagos(monokinas).

\*PGs-prostaglandinas

\*SRBC- células rojas de carnero.

## PRODUCCION DE PROSTAGLANDINAS Y TROMBOXANO POR LEUCOCITOS POLIMORFONUCLEARES Y MACROFAGOS DE RATA.

Las prostaglandinas y la liberación de sustancias, son mediadores de la respuesta inflamatoria. El origen de estos compuestos en exudados inflamatorios son fagocitos polimorfonucleares (PMNS) y fagocitos mononucleares los cuales se acumulan durante las reacciones inflamatorias. Sacando que PMNS peritoneal del conejo han sido informados para liberar prostaglandina de la serie E y F, y PMNS periféricos de humano para producir  $TxB_2$ , como se detectó por radioinmunización. Los macrófagos se han demostrado que producen actividades semejantes a PGE por bioensayo y técnicas de radioinmunización, PGE,  $PGF_{2\alpha}$  y  $TxB_2$  por radioinmunización y 6-ceto- $PGF_{1\alpha}$  identificado experimentalmente por una delgada capa cromatográfica. En el presente estudio, combinado gas cromatográfico y masa espectrométrico (GC-MS) han sido usados para identificar productos de la vía ciclooxygenasa en PMNS de conejos y macrófagos de rata.

La liberación de  $TxB_2$  y  $PGF_{2\alpha}$  de PMNS peritoneal del conejo han sido demostrados por GC-MS datos obtenidos con MeMOTMS (éster metil metoxina, éteres trimetilsilil) y derivados de MeMETBDMS (éster, metil, metoxima, éteres butildimetil silil terciario). En adición, actividades semejantes a PGE han sido detectadas por bioensayo de extractos de eter de PMNS de conejo incubados por 1 hora con el zimósán (0.5-2.0 ng actividad semejante a PGE por  $10^7$  células). La media obtenida de purificación de macrófagos de ratas cultivadas por 48 horas --- conteniendo 6-ceto- $PGF_{1\alpha}$ ,  $TxB_2$ ,  $PGF_{2\alpha}$  y  $PGF_2$ , característico de masa espectral que empieza obtenida por los derivados de MeMOTMS de todos estos compuestos.

Un sistema de análisis cuantitativo para seis productos de la biosíntesis de la prostaglandina ( $PGE_1$ ,  $PGE_2$ ,  $PGD_2$ ,  $PGF_{2\alpha}$ , 6-ceto- $PGF_{1\alpha}$  y  $TxB_2$ ) han sido desarrollados utilizando separación por gas cromatográfico sobre una columna capilar seguida por detección de ion múltiple usando 16,16-dimetil- $PGE_1$  y 16,16-dimetil- $PGF_{2\alpha}$  como estándar interna. Siguiendo la extracción de MEM (medio esencial mínimo de Eagle's) las curvas de calibración fueron lineales (coeficiente de correlación  $> 0.98$ ) sobre el rango 0.3-300 ng (nanogramo) por  $TxB_2$ ,  $PGF_{2\alpha}$  y 6-ceto- $PGF_{1\alpha}$  y 10-300 ng\* para  $PGE_2$ ,  $PGD_2$  y  $PGE_1$ . El coeficiente de variación sola extracción repetida fue 11

La media de macrófagos de rata cultivados por 48 horas en la presencia de suero opsonizado de zimosán conteniendo 80-120ng\* de 6-ceto - PGF<sub>1α</sub> y 10-20 ng\* de TxB<sub>2</sub> por 10<sup>7</sup> células. La media obtenida de --- PMNS de conejo incubado por dos horas en la presencia de suero opsoni zado de zimosán conteniendo 1.5-5.5 ng\* de TxB<sub>2</sub>. No ha sido posible pa ra obtener datos cuantitativos para las otras prostaglandinas.

\*NG- nanogramos.

\*PMNS- leucocitos polimorfonucleares.

## LA SECRECION DE LOS MEDIADORES DE LA INFLAMACION DE FIBROBLASTOS SINOVIAL; SEPARACION DE COLAGENASA Y LIBERACION DE PROSTAGLANDINA.

La colagenasa y las prostaglandinas (PGs)\* son mediadores de la degeneración del tejido conectivo y la resorción de hueso, respectivamente. Un papel cada una en la destrucción articular en la artritis reumatoide se ha sugerido. Células sinovial reumatoide adherentes espontáneamente producen gran cantidad de colagenasa y PGs\* .Estas células -- son una población heterógena . Sin embargo hemos elegido para investigar la liberación de PGs\* y colagenasa por poblaciones homogénea de -- fibroblastos sinoviales. Hemos reportado previamente que fibroblastos sinoviales producen grandes cantidades de colagenasa seguida de la exposición por formol de acetato mirístico(PMA)\*\* producen un potente --- estímulo inflamatorio.

En este estudio investigamos las relaciones entre colagenasa y liberación de PGs\* de fibroblastos estimulados por PMA\*\*.

Cultivos de fibroblastos sinoviales no estimulados produjeron cantidades insignificantes de colagenasa pero la incubación de las células con PMA\*\*(10ng/ml) por 48 horas causarón liberación suficiente de enzima para degradar más allá de 300  $\mu$ g(microgramo) colágena fibrilar/hr/mg celular proteico a 37'C PMA\*\* tambien estimuló el metabolismo del ácido araquidónico.

Radiocans de metabolitos de  $^{14}$ C- araquidonato de fibroblastos estimulados por PMA\*\* demostrarón una arma unica de la radioactividad la cual emigró con PGE<sub>2</sub> autentica.

Estudios temporales y farmacologicos revelarón marcadas diferencias entre la producción de colagenasa y liberación de PGE<sub>2</sub>.

1.- La adicción de PMA\*\* para cultivos de fibroblastos sinoviales - causarón poca estimulación de PGE<sub>2</sub> liberada dentro de las primeras 12- horas, indicando que este agente no activó directamente la fosfolipasa A<sub>2</sub> . Despues de esto, una ruptura de la síntesis de PGE<sub>2</sub> alcanzando, -- obteniendo arriba de 500ng/mg celular proteico por 24 horas. La máxima liberación de PGE<sub>2</sub> en este sistema anterior produce la inducción de colagenasa.

2.- Las células tratadas con aspirina o indometacina previamente -- produjeron una concentración dependiente de la PGE<sub>2</sub> liberada, que fue - inducida por PMA\*

La producción de colagenasa fue virtualmente inafectada por estas drogas iguales a dosis que anularon la formación de  $\text{PGE}_2$ .

Los niveles de  $\text{PGE}_2$  y colagenasa liberada por fibroblastos sinoviales estimulados por PMA\*\* son entre los mas grandemente observados en un sistema de cultivo de células y son comparables para las concentraciones producidas por células reumatoides adherentes. En contraste,--- los macrófagos - que tambien son predominantes en la inflamación cró--nica producen de 10 a 1000 veces menos  $\text{PGE}_2$  y colagenasa.

El último período antes de la producción de  $\text{PGE}_2$  y colagenasa (por PMA\*) provee un modelo usual por inducción estudiada y liberación. Un evento temprano seguido de tratamiento de fibroblastos sinoviales por PMA\*\* es una concentración marcada de las células. La perturbación de la membrana asociada con sus cambios morfologicos pueden inducir la producción de PG indirectamente por transferencia de fosfolípidos estimulados. Se ha investigado ultimamente las posibilidades de que los -- productos no prostanoicos resulten de un aumento en el metabolismo de los fosfolípidos que tambien pueden inducir la producción de colagenasa.

## EFFECTOS DE LA PROSTAGLANDINA E<sub>1</sub> SOBRE LA FUNCION DE LAS CELULAS

### T IN VIVO.

Las prostaglandinas de la serie E(PGE)\* inhiben muchas funciones de linfocitos in vitro. Hay relativamente poco conocido, sin embargo, acerca de los efectos de las prostaglandinas(PGs)\* sobre la función de los linfocitos in vivo. Algunos reportes sugieren que el tratamiento de ratas o ratones actualmente aumentan algunas correlaciones in vivo de la función de linfocitos incluyendo la respuesta de la hipersensibilidad-tardía(DH)\* para purificar proteínas derivativas del M tuberculosis(PPD)\* en ratas sensibilizadas con el complemento adyuvante de Freund's-(Fe)\* .

Desde que estos autores recientes midieron el edema en el oído, es posible que las acciones proinflamatorias directas de PGE<sub>1</sub>, podría interferir con la medición de la respuesta DH\*. Nosotros tenemos reexaminada esta acción de PGE<sub>1</sub> in vivo usando transferencia pasiva de DH\* a PPD\*, así restringiendo esto los efectos de la PG para los linfocitos donadores . Los resultados obtenidos han sido comparados con los efectos de PGE<sub>1</sub> sobre la transferencia pasiva de DH\* en células rojas de carnero(SRBC)\* en ratones.

Se ha comprobado que la PGE<sub>1</sub> acrecienta a DH\* para PPD\* en ratas in vivo con una acción sobre la función de los linfocitos. Sin embargo, mientras estos descubrimientos contrastan con los muchos reportes de los efectos inhibitorios de PGE sobre la función de la célula T in vivo. Estas observaciones recientes son apoyadas por nuestras demostraciones que PGE<sub>1</sub> inhibe DH\* en SRBC\* in vivo en ratones. Los efectos opuestos de PGE<sub>1</sub> sobre estos dos modelos in vivo podrían estar relacionados por el uso de nódulos celulares linfoides y células del bazo en respuesta a DH\* transferida de las ratas y ratones respectivamente.

\*DH- respuesta de la hipersensibilidad tardía

\*PPD- proteínas derivativas del M tuberculosis

\*SRBC- células rojas de carnero .

## PROSTAGLANDINAS, LISOSOMAS Y LESION POR RADIACION.

Se ha demostrado que las prostaglandinas (PGs)\* y enzimas lisosomias se alteran con lesión tisular. Aun no se han hecho estudios para monitorizar las actividades de enzimas lisosomias y niveles de PGs\*--simultaneamente en animales expuestos a radiación ionizante. Por eso, la presente investigación fue designada para determinar la relación --entre enzimas lisosomias y niveles de PG \* en tejidos irradiados.

El gran aumento en la actividad  $\beta$  - glucuronidasa del bazo de 5 a 12 horas , 3 a 4 días y de 6 a 7 días después de la irradiación de --ratas por rayos gamma han sido observados por otros investigadores. Como muestra la fig. 3 y fue mostrado por Snyder y Watkins, que tambien ocurría un pequeño aumento en el higado de la actividad de la  $\beta$  - glu--curonidasa , esto sucedía de 5 a 12 horas , de 3 a 4 días y posible--mente de 6 a 8 días, consecutivamente a la exposición de radiaciones --ionizantes por animales. El escape de  $\beta$  - glucuronidasa de ambas en--zimas de higado y bazo ocurrio cerca del mismo tiempo como la activi--dad total de la  $\beta$ - glucuronidasa aumentada en los tejidos del bazo e higado.

Asi como las enzimas lisosomias de la  $\beta$ - glucuronidasa, la PG al--canzó su máximo nivel de 5 a 12 horas de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  , 3 a 4 días de  $\text{PGE}_1$  y  $\text{PGF}_{2\alpha}$  , y 6 a 7 días de  $\text{PGE}_1$  y  $\text{PGF}_{2\alpha}$  después de que las radiaciones --fueron irradiadas. Eisen y Pausescu han tambien reportado aumento en--los niveles de  $\text{PGE}_1$  y  $\text{PGF}_{2\alpha}$  en tejido de bazo e higado de 4 a 7 días de--posirradiación , pero sus concentraciones de PG fueron de 30 a 200 ve--ces mayor que el valor fisiológico informado aqui. Sin embargo, debido a los métodos de aislación usados por Eisen y Pausescu la síntesis no especifica de PGs\* pudo haber ocurrido , resultando en una elevación--de los niveles de  $\text{PGE}_1$  y  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . Cambios en los niveles de PG y acti--vidades de la  $\beta$ - glucuronidasa ocurrio cerca del mismo tiempo y con --magnitudes similares .Estos cambios indican que ambos, que el aumento--en las actividades de enzimas lisosomias y el escape de lisosomas , causan un aumento en los niveles de PG, o una elevación en la concen--tración que puede ser el resultado en la activación y liberación de --enzimas por los lisosomas.

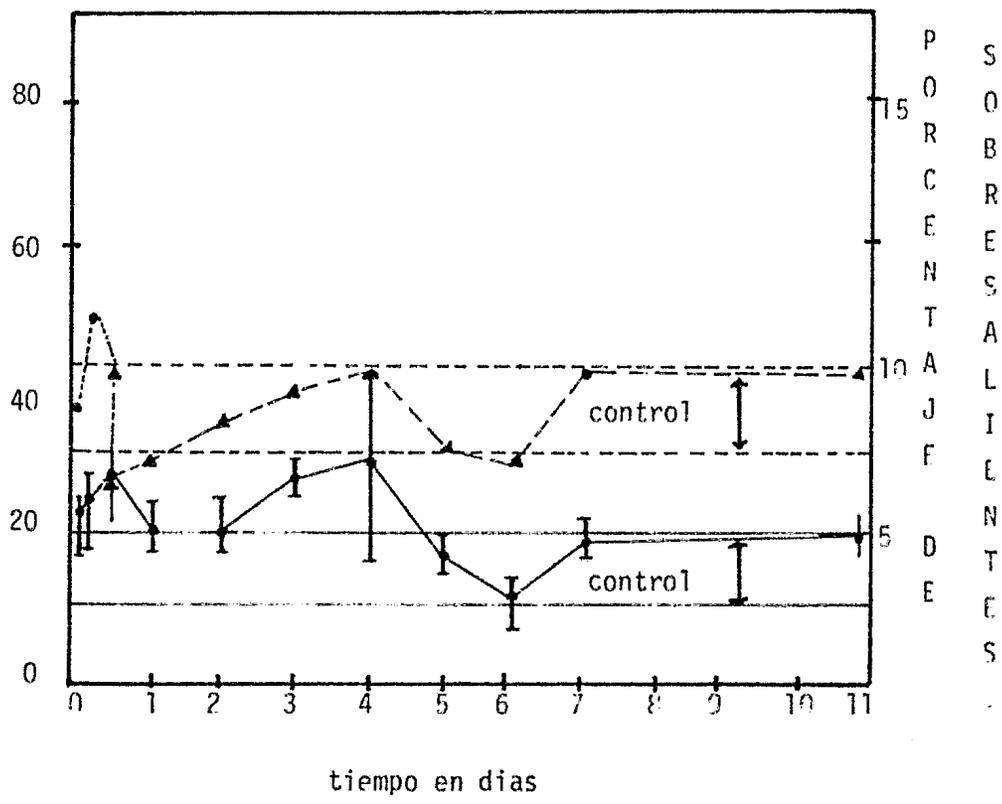


Fig 3 .- Efecto de la radiación gamma sobre la concentración de B-glucuronidasa de hígado de rata de actividad homogenante de hígado infraccionado (-) y de porcentaje en la actividad de sobresaliente (---).

## PROSTAGLANDINAS Y ASPIRINA .

La inflamación ha sido investigada por trabajadores de muchas disciplinas, incluyendo bioquímicos, inmunólogos y farmacólogos. Cada disciplina conduce su propia técnica y filosofía para el estudio; así farmacólogos han investigado los mediadores químicos para la respuesta inflamatoria, mientras los patólogos se han concentrado sobre el aspecto celular. Lo que se explicara será una vista general y un campo del surgimiento inflamatorio; la unión de estos dos campos han sido estimulados por el descubrimiento de las drogas antiinflamatorias no esteroidales que inhiben la biosíntesis de las prostaglandinas. Este descubrimiento reveló que parece ser probablemente que es el principal mecanismo de acción de drogas como la aspirina e incidentalmente, pero provio de una forma muy importante, una apreciable y simple herramienta para explorar lo implicado de las prostaglandinas en otros procesos patológicos.

En el tiempo en que el enlace entre las prostaglandinas y las aspirina fueron investigadas, el campo empezó a funcionar rápidamente. Se propuso a las prostaglandinas como mediadores adicionales de la inflamación. Se encontró que son liberadas en muchos tipos de tejidos lesionados y en procesos tales como shock anafiláctico, traumático e inflamación y teniendo las propiedades farmacológicas para causar aumento en la permeabilidad vascular y la emigración de leucocitos.

Varias hipótesis diferentes se pondrán posteriormente para explicar las acciones de las drogas parecidas a la aspirina. Estas incluyen interferencia con fosforilación oxidativa, la liberación de un péptido antiinflamatorio endógeno de proteína del plasma y una interferencia con la migración de leucocitos. Estas últimas propuestas unidas a las acciones de las drogas como la aspirina con la fase prostaglandina de la inflamación, por las prostaglandinas que aparecen en el exudado del edema acarreado que se presenta algo más tarde que la bradicinina e histamina, y coincidente con la migración de células polimorfonucleares (PMN)\* al mismo tiempo, cuando las drogas como la aspirina se encontraron que ejercían su máximo efecto.

Nuestro propio interés en la manera de acción de drogas como la aspirina, surgieron del descubrimiento en nuestro laboratorio de una --- substancia no identificada previamente la cual llamamos "substancia -- contractora de la aorta del conejo" (RCS)\*. Esta substancia fue liberada de los pulmones del puerco de guinea durante la anafilaxis junto -- con histamina, substancia de reacción lenta en la anafilaxis (SRS-A)\*\* y prostaglandinas  $E_2$  y  $F_{2\alpha}$ . La liberación de RCS\* ,pero no el de histamina o SRS-A\*\*, fue bloqueada por drogas parecida a la aspirina. Sin embargo, RCS\* fue siempre liberado junto con las prostaglandinas, la-- primera evidencia directa para unir las dentro del mismo patrón biosintético, viene de la demostración de que un precursor de la prostaglandina, que es el ácido araquidónico, generó RCS\* cuando fue utilizado-- como infusión en los pulmones del puerco de guinea. Esta generación --- fue bloqueada por la aspirina, subsecuentemente descubrimos que la --- hiperventilación en perros liberó prostaglandinas como material en la sangre arterial, y esta liberación fue bloqueada por drogas como la aspirina. Estos resultados, juntos con la realización de que en primer lugar las prostaglandinas no son almacenadas por células; así como la provocación de la liberación de prostaglandina, representó la estimulación de la biosíntesis de prostaglandinas y esto condujo a uno de nosotros a probar drogas como la aspirina para que actuarán como inhibidores directos de prostaglandinas sintetasa, para esto requerimos usar una preparación de células libres de prostaglandina sintetasa, las --- cuales Anggard y Samuelsson habían mostrado previamente, que podían -- sintetizar prostaglandina  $E_2$  radiactiva y  $F_{2\alpha}$  del ácido araquidónico-- marcado con tritium. De acuerdo a esto encontramos que ciertas substancias como la indometacina, aspirina y salicilato inhibieron fuertemente la síntesis de PG\*\*\*, al mismo tiempo y en el mismo laboratorio -- Smith y Willis estuvieron probando independientemente sus propias hipótesis de que drogas como la aspirina interfieren con la producción -- de prostaglandina, quizás por la inhibición de fosfolipasa pensaron --- contribuir a la generación de PGs por la liberación de ácidos grasos-- precursores de células fosfolípidas. Ellos usaron plaquetas humanas -- las cuales liberaron prostaglandina  $E_2$  y  $F_{2\alpha}$  cuando fueron incubadas-- con trombina.

La aspirina no tuvo efectos en la actividad fosfolipasa de las ---- plaquetas, pero redujó la liberación de prostaglandina como lo hizo la indometacina. Desde que las prostaglandinas no fueron detectadas en - plaquetas antes del tratamiento con trombina, ellos dedujeron que la - aspirina estuvo interfiriendo con la producción de PG\*\*\*. En la última de estas tres publicaciones simultaneamente confirmamos los resultados en un sistema más complejo en el cual la estructura de un organo com- pleteo fue preservado. Utilizamos la perfusión en el bazo del perro el- cual liberó prostaglandina cuando fue contraído por catecolaminas o es- timulación nerviosa. Esta liberación, tambien debido a la síntesis re- ciente de prostaglandina, que fue anulada por indometacina.

#### INHIBICION DE PROSTAGLANDINA SINTETASA DE DIFERENTES ESPECIES Y TE- JIDOS POR AGENTES ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES.

En estos tres documentos pioneros se demostrarón que la indometaci- na y la aspirina, bloquean la prostaglandina sintetasa de estas tres - especies; hombre, perro, puerco de guinea. Desde entonces esta acción- antienzimatica ha sido ampliamente confirmada y demostrada en casi --- todas las especies de laboratorio y muchas otras preparaciones bioló- gicas (tabla 1). La síntesis de prostaglandina  $F_{2\alpha}$  de ácido araquidóni- co por células libres homogeneas del pulmón de puerco de guinea fue--- inhibido un 50% por indometacina a una concentración de solamente 0.75  $\mu\text{m}$  (microgramos), considerando que la aspirina produjo un efecto equi- valente a 40 veces mayor a la más grande concentración. La indometa- cina y la aspirina, tambien demostrarón un orden similar de potencia, en su bloqueo de formación de prostaglandina en plaquetas humanas tra- tadas con trombina. La ingestión oral de aspirina (600mg), o indometa- cina (100mg), casi previnieron la generación de PG\*\*\* por plaquetas--- aisladas subsecuentemente e incubadas con trombina.

La indometacina (1.5  $\mu\text{g}$ ) en el fluido rociado anuló completamente la- liberación de PG\*\*\*, causada por la estimulación del bazo del perro. En estos experimentos la síntesis de PG fue medida por métodos biológi- cos, pero desde entonces una variedad de ensayos han sido empleados, - incluyendo radiometría, espectrofotometría, métodos polarográficos y--- gas líquido cromatográfico, con resultados similares. Muchos puntos in- teresantes han emergido, asociados con las potencias absoluta y relati

PREPARACIONES EN LAS CUALES LA ASPIRINA O INDOMETACINA HAN DEMOSTRADO PARA INHIBIR LA SINTESIS O LIBERACION DE PG.

Especie	Tejido	Preparación	Referencia No.
Puerco de guinea.	Pulmones	Células libres homogenantes	1
		esparcidas	2
	todo el cuerpo	in vivo	3
Perro	Bazo	Fracción mirosomal	4
		cortado	5
		esparcidas	6
Humano	Plaquetas	in vitro	23
		in vivo	23
	semen	in vivo	24
	todo el cuerpo	in vivo	25
	piel	in vitro	26

TABLA 1.

va de drogas como la aspirina.

#### A.- Potencia Absoluta

La potencia absoluta de las drogas antiinflamatorias contra varias prostaglandinas sintetasa, varía no solo con la preparación de enzimas sino también con las condiciones experimentales por ejemplo; en la enzima proveniente de vesícula seminal de bovino, las concentraciones --  $ID_{50}$  de indometacina fueron en tiempos de 10-100 más que aquellas sobre la sintetasa del bazo del perro o pulmón de puerco de guinea , -- pero la concentración del sustrato del ácido araquidónico usado fue -- también 15-30 veces más, y probablemente la indometacina es un inhibidor competitivo de la enzima. Flower demostró que,  $ID_{50}$  de indometacina junto a la enzima de la vesícula seminal de borrego , varió directamente con la concentración del sustrato, este contexto es útil para recordar que la generación de prostaglandina, puede ser detectada en -- muchas concentraciones más bajas por ensayos biológicos que por ensayos químicos o fisicoquímicos. Así el potencial absoluto de drogas como la aspirina varió con el tipo de ensayo usado. Otro factor el ---- cual aparece para influir en la actividad , es la vía en la cual la -- enzima es preparada; por ejemplo., Ham (1972) encontró fluorindometacina y Flower(1973) encontró indometacina para ser inhibidor competitivo de preparaciones microsomales de vesícula seminal de bovino y -- borrego. Sin embargo, Smith y Lands usando una preparación de polvo -- seco que era acetona de glándula vesicular de borrego, encontraron que el efecto inhibitorio fue irreversible y aumento por preincubación.

#### B.- Potencia Relativa.

La potencia relativa de cada una de las drogas parecidas a la aspirina como inhibidores de prostaglandina sintetasa, deberían ser menos dependientes en factores tales como ; concentraciones del sustrato y -- procedimientos de ensayo. Un resumen de los resultados capaces, calculados sobre un molar , la base relativa para la aspirina: Hay varios puntos para anotar; en general el orden de la clasificación sobre todo -- de potencia es independiente a la de la preparación de la enzima, aunque hay algunas variaciones menores( aún cuando la misma preparación -- es usada) Sin embargo, hay una variación tremenda en el radio de la -- actividad de la aspirina e indometacina(las sustancias más frecuentemente estudiadas ) de preparación a preparación.

Sobre sintetasa de cerebro de conejo, por ejemplo el radio es 17;1,---- considerando en vesícula seminal de bovino es 2140;1.

Así a pesar de estas variaciones en el potencial, el que discutiremos en más detalle posteriormente, la inhibición de la biosíntesis de PG\*\*\* es una característica general de drogas como la aspirina. Parece que también es una única característica para compuestos escogidos para representar muchos otros tipos de actividades farmacológicas, las --- cuales fueron inactivas (menos que 10% inhibición a 100µg/ml). Esto -- incluye cloraquina, morfina, mepiramina, probenecid, azathioprina, ácido para y metahidroxibenzoico, prometazina, atropina, metisergida, fe-- noxibenzamina, propanolol, iproniazid, droperidol, clorpromazina y cromoglicato disódico. Se ha dicho que el tetrahidrocannabinol es un inhibidor de la prostaglandina sintetasa en una concentración menor de --- 10µM, pero la dosis de la curva responsable es muy plana y la concentración ID<sub>50</sub> (por extrapolación) es algunas veces 500 veces más grande.

Los esteroides antiinflamatorios, podrían tener también una acción en alguna parte en el sistema de prostaglandina, pero no por inhibición directa de la sintetasa. Aún en concentraciones de 100µg/ml, dexametasona, triamcinolona, hidrocortisona y fluocortisona dio menos que la inhibición del 10% de la biosíntesis de prostaglandina por la preparación microsomal del bazo del perro. Además aldosterona; la cual no es antiinflamatoria, tuvo la misma actividad débil como dexametasona.

Sin embargo, hidrocortisona y fluocinolona en cerca de 100µg/ml redujeron algo la síntesis de prostaglandina por homogéneas inseparadas de piel de rata. Esto podría tener cierta relevancia a la forma de acción de esteroides aplicados tópicamente, parece improbable de explicar sus efectos sistémicos para concentraciones de plasma o de esteroides antiinflamatorios, después de una dosis clínica son generalmente menores que 1µg/ml. Además dexametasona es seis veces más fuerte que indometacina contra el edema en garra de rata pero casi inactivo contra células libres de prostaglandina sintetasa. Willis también encontró que hidrocortisona (10mg/kg) fracasó al alterar carreginina inducida en la producción de prostaglandina en ratas. Sin embargo, la actividad -- prostaglandina como en el humor acuoso, el cual se incrementó de 2ng( carotenoide) a 10 ng/ml en ventrillo, fue reducida por la aplicación tóptica de esteroides.

## RELACION ENTRE LA POTENCIA DE DROGAS COMO ASPIRINA CONTRA PROSTA--- GLANDINA SINTETASA IN VITRO Y LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA.

### A.- Variaciones en potencia.

Cuando uno toma en cuenta los muchos riesgos de una administración oral de una droga tiene que enfrentar antes de alcanzar una enzima microsomal periférica, es sorprendente que cualquier relación exista entre la inhibición in vitro de prostaglandina sintetasa y la actividad antiinflamatoria de muchos tipos de drogas como la aspirina. Aún para drogas donde las actividades han sido comparadas, el rango de orden -- fue el mismo contra el edema de garra de rata acarreado , como contra la sintetasa del bazo, excepto que indometacina estuvo fuera de uso -- para la prueba en garras de ratas. Aún más sorprendente, es la correlación mostrada por la comparación de pares de moléculas que son imágenes espejo de cualquier otro. Esto ha sido hecho por naproxen y por -- análogos de indometacina. En cada ejemplo, uno de cada par con actividad también inhibió fuertemente prostaglandina sintetasa, mientras --- una con débil actividad antiinflamatoria fue también débil contra la -- sintetasa.

Salicilato de sodio tuvo solamente actividad débil contra prosta--- glandina sintetasa in vitro, mientras que es tan fuerte como la aspirina en pruebas antiinflamatorias in vivo. Una posible explicación de -- esta anomalía fue estipulada por Willis. Ellos encontraron que el contenido de prostaglandina de un exudado antiinflamatorio en ratas fue -- igualmente reducido por aspirina y salicilato de sodio in vivo. Sin -- embargo, cuando una preparación celular rota(descompuesta) de exudado -- fue incubado in vitro, aún cuando la aspirina fue efectiva, salicilato no tuvo ninguna acción. Esto condujo a Willis a sugerir que el salici-- lato podría ser inactivo pero convertido en un metabolito activo in -- vivo. Una interesante variación de una vista común de que la aspirina rápidamente metaboliza a salicilato in vivo.

Hamberg ha mostrado que el salicilato puede ser efectivo como la -- aspirina contra prostaglandina sintetasa en el hombre, así la actividad de salicilato contra sintetasa in vivo, en contraste a su inefectividad in vitro, parece tener cabida al menos en dos especies.

Flower y Vane (1972) mostrarón que la droga analgésica antipirética-4-acetaminofenol (acetaminofen o paracetamol) la cual es diez veces menos efectiva que la aspirina en la sintetasa del bazo del perro, tiene casi la misma potencia que la aspirina en la enzima de cerebro de conejo y perrro. Resultados similares fueron obtenidos con una preparación de enzima de cerebro de ratón. Así el hecho que paracetamol tiene actividad antipirética sin actividad antiinflamatoria, puede ser explicada por la sensibilidad diferencial de las prostaglandinas sintetasa de diferentes tejidos. De hecho como se verá más tarde, la actividad antiinflamatoria de drogas como la aspirina correlaciona bien con su acción contra la enzima del cerebro.

Otros ejemplos de sensibilidad enzimática diferencial son también obtenibles. El ácido fenclózico, el cual es efectivo contra la prostaglandina sintetasa del pulmón de puerco de guinea, pareció estimular la síntesis de prostaglandina por el tumor homogenante ascitis de ratón. Bhattacharjee y Enkins (1973) han encontrado mil variaciones en el  $ID_{50}$  de indometacina contra prostaglandina sintetasa de diferentes tejidos del conejo. En la enzima del bazo,  $ID_{50}$  fue  $0.05 \mu\text{g/ml}$  (estando de acuerdo remarcadamente bien por Flower y Vane 1972). En enzima de rinón el  $ID_{50}$  fue  $5.0 \mu\text{g/ml}$ , en el cuerpo ciliar del iris  $18.5 \mu\text{g/ml}$ , en la retina  $50 \mu\text{g/ml}$  también de interés es la demostración en la variación de especies. Hamberg y Samuelsson (1972) encontraron que dosis muy altas ( $30-100 \text{mg/kg}$  a través de 24 horas) de indometacina se necesitarón para inhibir totalmente la producción de prostaglandina en puerco de guinea, que las que se necesitarón en el hombre (aproximadamente  $3 \text{mg/kg}$  a través de 24 horas; Hamberg 1972).

Tales variaciones en la potencia contra la sintetasa de diferentes tejidos y especies quizás ayudarían a explicar la falta de paralelismo entre la potencia de varios agentes antiinflamatorios cuando se probarón en diferentes módulos de inflamación tales como edema acarreado en la rata, reacción reversible de Arthus y artritis adyuvante en el conejo.

#### B.- Concentración de drogas en el plasma.

Para explicar la acción antiinflamatoria de drogas como la aspirina para la inhibición de la biosíntesis de prostaglandina es importante mostrar dosis terapéuticas normales que conducen a concentraciones efectivas en el plasma.

Concentraciones de plasma libre durante la terapia con varias drogas-- como la aspirina frecuentemente aquella necesario para inhibir la --- prostaglandina sintetasa del bazo del perro. Tomando indometacina como ejemplo; la concentración de el plasma en el hombre alcanzó  $2\mu\text{g/ml}$ ---- porque la protefna ligada (la cual es una propiedad común a muchas de - estas drogas), la concentración del plasma sería  $0.2\mu\text{g/ml}$  . Sin embar go, la  $ID_{50}$  para indometacina en la sintetasa de el bazo del perro es solamente de  $0.5\mu\text{g/ml}$ .

Asi las concentraciones del plasma libre parece más que suficiente para explicar la actividad antiinflamatoria por la inhibición de prostaglandina sintetasa, esto ha sido recientemente demostrado en el ---- hombre. Hamberg(1972) calculo diariamente la prostaglandina transferida de las cantidades de metabolitos en la orina. El hombre consistentemente produjo más grandes cantidades ( $50-330\mu\text{g/dfa}$ ) que la mujer( $20--40\mu\text{g/día}$ ) pero en ambos sexos hubo una inhibición de  $77-98\%$  de produccion de prostaglandinas por dosis terapéuticas de indometacina( $200\text{-mg/diariamente}$ ), aspirina(  $3\text{ g diario}$ ), o salicilato( $3\text{ g diariamente}$ ).

Asi, tambien en el hombre, la inhibición de la biosíntesis de PGs-- es llevada por dosis terapéuticas de drogas como aspirina .Esto con--- trasta con las altas concentraciones ( $15-60\mu\text{m}$ (micromoleculas)) de sa licilato necesario para desunir la fosforilación oxidativa.(Smith y -- Dawking,1971).

La indometacina dió un  $50\%$  de inhibición de prostaglandina sintetasa a una concentración de  $0.17\mu\text{m}$  mientras tanto como  $250\mu\text{m}$  fueron requeridos para producir un  $50\%$  de inhibición de fosforilación oxidativa en mitocondrias. De hecho evidencias no convincentes relacionan la potencia desligadora para actividad antiinflamatoria han sido obtenidos( Smith y Dawkins,1971).

Otro mecanismo sugerido de acción para drogas como aspirina es la estabilización de membranas lisosomales. Sin embargo, la tabla IV ,nos muestra que mientras el rango de orden de potencia de agentes antiin-- flamatorios es similar contra prostaglandina sintetasa y edema de garras de rata, el orden es contrario para la estabilización de las membranas lisosomales. Ignarro y Colombo (1972) tambien encontraron en -- ratas que la potencia de agentes antiinflamatorios como bloqueadores de la extrucción de enzimas de lisosomas fue en orden reverso,(aspirina fenilbutazona indometacina ) que el encontrado, para la inhibi--- ción de la inflamación.

TABLA 4.

Droga	Pg sintetasa ID <sub>50</sub> ( $\mu$ m) <sup>a</sup>	Enzima Lisosomal <sup>b</sup> (% inhibi ción)	Edema pata de rata ED <sub>50</sub> mg/kg)	Niveles de plas- ma libre ( $\mu$ m)
Indometacina	0.17	0-14	6.5	0.5
Fenilbutazona	7.25	40-48	100.0	5-10
Aspirina	37.0	76-84	150.0	35-45
Cloroquina	320.0	> 96	130.0	150

Los datos fueron obtenidos de Flower(1972). El ID<sub>50</sub> fue examinado junto a las enzimas del bazo. La cumbre de los niveles del plasma fueron calculados tomando en cuenta la ligadura de las proteínas del plasma. Estos valores representan el porcentaje de inhibición de la liberación in vitro de  $\beta$  - glucuronidasa de puercos de guinea lisosomas de PMN- en concentracion junto con la PGsintetasa.

En dosis las cuales inhiben inflamación, un poco de estabilización de los lisosomas podría ser esperado, pero en exudado de carreginina-- no hubo cambio consistente en el contenido de  $\beta$  - glucuronidasa libre-- al tiempo cuando la síntesis de prostaglandina fue inhibida por salicilato(Willis, 1972).

Salicilato, como otras drogas antiinflamatorias no esteroideas---- inhiben la biosíntesis de proteína en cantidades tóxicas solamente, y estas altas concentraciones de plasma. Muchos sistemas enzimáticos celulares son bloqueados. Así como fue declarado por Smith y Dawkins 1971, los síntomas de intoxicación por salicilato podrían ser el resultado de la inhibición de muchas actividades enzimáticas importantes. Uno debe ser conocedor de este problema, cuando usamos drogas como -- aspirina como herramientas para detectar la implicación de las prostaglandinas en sistemas biológicos. Sin embargo, indometacina in vitro( arriba de  $10\mu\text{g}/\text{ml}$  o  $30\mu\text{g}/\text{ml}$ ) o in vivo( arriba de  $10\text{mg}/\text{kg}$ ) debería -- anular la generación de prostaglandina sin interferencia significativa con otros sistemas enzimáticos. Las altas dosis necesarias en puerco-- de guinea (visto tempranamente) podría afectar también a otras enzi-- mas , a menos que ellas, también son resistentes a indometacina.

La liberación de substancia contractora de aorta de conejo(RCS)\*--- de los pulmones del puerco de guinea durante la anafilaxis es bloqueada por aspirina y sus congéneres en concentraciones tan bajas como las requeridas para inhibir la generación de prostaglandina , varias indicaciones , incluyendo la formación de RCS\* de ácido araquidónico, se -- parecen siempre con prostaglandina su inestabilidad , y la inhibición de su liberación por drogas como aspirina, sugirieron(Gryglewski y Vane 1972) que RCS\* es el endoperóxido ciclico postulado como un intermediador inestable en la biosíntesis de PGs.

Esto indica una interferencia por drogas como aspirina en una etapa temprana en la síntesis de PGs. El trabajo de Takeguchi y Sih 1972)-- indica la misma dirección .La oxidación del cofactor epinefrina ocurre durante la transformación de hidroperóxido a endoperóxido. Esta oxidación fue inhibida por varias drogas como la aspirina Recientemente -- Flower (1973) estudio los efectos de varios agentes antiinflamatorios-- no esteroideas en la generación de prostaglandina  $E_2$ ,  $F_{2\alpha}$ ,  $D_2$  y malondialdehido por prostaglandina sintetasa de vesícula seminal de bovi-- no. En la mayoría de los ejemplos, el  $ID_{50}$  en concentraciones de dro-- gas como aspirina fueron similares para todos los productos, sugiriendo

do que estas drogas actuarón en una reacción previa a la formación --- de endoperóxido intermedio. Una excepción fue fenilbutazona; en altas concentraciones esta droga inhibió la formación de todos los productos pero en la concentración de  $ID_{50}$  para prostaglandina  $E_2$  y  $F_{2X}$  no tuvo efecto en la formación  $D_2$  o malondialdehído, sugiriendo que la fenilbutazona interfiere en la ruptura del endoperóxido cíclico.

## CONTRIBUCION DE LAS PROSTAGLANDINAS EN EL PROCESO INFLAMATORIO.

### A.- Liberación de Prostaglandina.

Muchas sustancias potentes son liberadas localmente en tejidos,--- durante las reacciones inflamatorias. Entre estas están la histamina, 5-hidroxitriptamina, sustancia de reacción lenta en la anafilaxis (SRS-A)\* varios factores quimiotácticos, bradicinina, sustancia contractora de la aorta de conejo (RCS)\* y las prostaglandinas de la serie E- y F. Cada sustancia como se propuso o se demuestra, han sido consi--- deradas como el mediador inflamatorio más importante, solo para ser -- subplantada después de pocos años por la moda farmacológica tardía.

La alacridad con la cual nuevos mediadores fueron encontrados aceptados parcialmente debido al hecho que sustancias antiinflamatorias-- conocidas tienen pequeña actividad o no actividad antagonica contra la histamina, 5- hidroxitriptamina, bradicinina, etc.

Similarmente, potente antagonista conocido- por ejemplo, histamina- tiene un uso muy limitado en la inflamación. Farmacologos contribuyen en acciones características y receptores por sus antagonistas, así que la falta, de dicha aspirina antagonista fuertemente los efectos de la- histamina, bradicinina, o 5- hidroxitriptamina y la falta de una anti- histamina para reducir la inflamación contribuyente para disminuir la- importancia de estos mediadores de permanencia prolongada en el man-- tenimiento de la inflamación.

En la claridad de este argumento, el descubrimiento que la aspiri- na impide la biosíntesis de la prostaglandina como mediadores simila-- res de la inflamación, de realce la importancia de las prostaglandi-- nas en este proceso va más allá de una moda farmacológica.

¿Como entonces se puede englobar las prostaglandinas en la descripción total de la inflamación?

Ciertamente no podemos desconocer los otros mediadores, no podemos adecuadamente examinar su papel en la útil extensión. Quizás la vía más práctica es para perfilar en terminos generales la secuencia de eventos, pero para enfocar sobre evidencias para lo implicado de las prostaglandinas. Haciendo esto, esperamos en primer lugar desarrollar la idea, propuesta por Ferreira(1972), que en concentraciones bajas de las prostaglandinas sensibilizan a los receptores del dolor para la estimulación de otros mediadores inflamatorios. De esta manera una sensibilización podría también estar apoyada por las otras facetas de la respuesta inflamatoria, tal como eritema y edema. Si eso sucede la inhibición de la biosíntesis de la prostaglandina por drogas como la aspirina también parece disminuir las acciones de la histamina, bradiginina y otros mediadores.

#### B.- Liberación de los mediadores químicos.

En diferentes tipos de inflamación, algunos mediadores pueden tener un papel más prominente que otros; de hecho, esto es demostrado por las acciones de los antagonistas. La secuencia de mediadores liberados podrían también ser importantes. Por ejemplo, un shock anafiláctico, que es una explosiva y simultánea liberación de histamina, SRS-A\*, RCS\* y prostaglandina  $E_2$  y  $F_{2\alpha}$ . Sin embargo en la respuesta inflamatoria en la inyección subcutánea de carragenina en la rata, hay una liberación secuencial, como se demuestra por exámenes de exudado por actividad farmacológica (Willis 1969). Al principio hubo una producción total de histamina, la cual entonces contribuyó para el declive quizás porque el almacenaje desempeñado en células mastocitos han sido agotado. Esto fue seguido por la formación de bradiginina. Hubo poca actividad de la prostaglandina (menos que 5 ng\*/ml) hasta 3 horas después de la inyección de carragenina, pero entonces la concentración gradual levantada para una meseta promedio de 80 ng\*/ml entre 18 y 24 horas.

La falta de actividad en las tres primeras horas no pueden reflejar falta de la formación de prostaglandina; la presencia de la prostaglandina en los fluidos biológicos dependen del balance entre generación y mudanza, y poco es conocido acerca de la inactivación dentro de los espacios intersticiales,

Además con tales substancias grandemente potentes, un efecto vascular-local podría ser ejercido ante las cantidades saturadas en los exudados obtenidos detectados en los niveles.

Como la concentración de prostaglandina aumenta, así como lo hace la histamina, una vez más alcanzarán más que 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  en 24 horas. Esta liberación secundaria de la histamina puede ser asociada con una síntesis en fresco, para que en muchas situaciones (Schayer, 1960) puede ser descrita la formación de la "histamina naciente", debido a la actividad aumentada de histidina decarboxilasa.

Los resultados de Willis (1969) fueron reforzados por aquellos de Di Rosa (1971) quien usó agentes agotados o antagonistas para estudiar los papeles de los diferentes mediadores en el edema de la pata de rata inducido por carraginata. Para anular la primera fase de la respuesta, ellos tuvieron que usar una combinación de antagonistas de histamina y 5-hidroxitriptamina o agotar ambos agentes con compuesto 48/80. Un agente kininogeno agotado (sulfato celuloso), presumiblemente previniendo la formación de bradicinina, reduciendo el edema-2 y mediahoras. Ellos estuvieron de acuerdo que las prostaglandinas fueron liberadas después de eso, y Di Rosa (1971 b) notó que fue la "fase prostaglandina" de el edema la cual fue más susceptible a las drogas como la aspirina. Fue esta fase también la cual coincidió con la llegada de leucocitos PMN\* en grandes números. Otros resultados por Di Rosa sugirieron que la fase temprana de la pleuresía inducida por trementina (oleoresina obtenida de pinus palustris, y otras especies de pinos) en la rata fue principalmente histamina mediada y que 5-HT y kininas fueron mucho menos importantes en este tipo de inflamación.

La generación de prostaglandina ha sido mostrada ahora para tomar lugar en muchas formas de daño de la piel, tanto en animales como en el hombre. Estos traumas incluyeron dermatitis por contacto (Greaves 1971) e inflamación debido a luz ultravioleta y micción dolorosa con sensación de quemadura.

La invasión de la área inflamada por células PMN\* podrían también ser importantes para el mantenimiento de la generación de prostaglandina (y de este modo de la inflamación). Bines y Youlten (1972) demostraron que la fagocitosis fue acompañada por la liberación de prostaglan-

dinas y sugirieron que esto podría constituir un mecanismo control --- para un mayor influjo de fagocitos, tomando en cuenta que la prosta--- glandina  $E_1$  es leucotáctica. De este modo la fagocitosis (casi como la leucotaxis) podrían alargarse tanto como el agente perjudicial estu--- viera presente en los restos del tejido dañado.

La importancia de las células PMN\* en la concentración local de las prostaglandinas es mantenido por los descubrimientos que arriba de 150 ng/ml de prostaglandina  $E_1$  puede ser detectado en humor acuoso cuando contenia muchas células PMN\* en uveitis (Inflamación de la uvea (túnica-media del ojo) ) inmunogenica experimental en conejos, considerando el iris del conejo o el cuerpo ciliar genera solo prostaglandina  $E_2$ . La aparición de prostaglandina en exudado de carreginina de la vesícula-- y la "fase prostaglandina" de el edema carreginina paralelo a la migra ción de leucocitos; ciertos agentes inmonosupresivos afectan la " fase- prostaglandina" del edema carreginina por migración disminuida de célu las PMN y monocitos. Sin embargo, la producción de prostaglandina por las células locales pueden tambien ser importantes, desde que la rea-- cción inflamatoria , aunque disminuida, progresa con la ausencia de -- células PMN\*.

La fagocitosis tambien conduce a la liberación de enzimas lisosoma- les , las cuales se piensa que tienen un daño posterior en los tejidos. El ácido fosfatasa y  $\beta$  - glucuronidasa aparecen en el mismo tiempo co- mo la prostaglandina  $E_2$  en el exudado inducido por carreginina. Este -- descubrimiento condujo a la sugestion que las fosfolipasa liberadas de los lisosomas liberan ácido araquidónico de los fosfolípidos, los cua- les en turno son convertidos a prostaglandina por las enzimas del te- jido.

Como en la respuesta inflamatoria periférica , hay una generación - de sustancias como la prostaglandina  $E_2$  en el sistema nervioso cen-- tral durante la fiebre y las concentraciones en el flujo cerebro espi- nal aumenta después del pirógeno intravenoso por 2.5 - 4 veces y en - algunas ocasiones, tanto como 35 ng/ml.

#### POSIBLES MECANISMOS DE CONTROL PARA LA LIBERACION Y LA BIOSINTESIS DE LA PROSTAGLANDINA.

Todos los tipos de células parecen que tienen la capacidad para generar prostaglandina, las cuales producen a la más mínima provocación. La distorsión de la membrana de las células es un hilo común entre los diferentes estímulos productores de prostaglandina, los cuales pueden ser mecánicos, patológicos, químicos o psicológicos. ¿cómo es controlada esta síntesis? ¿que es la "excitación-secreción" y el acoplamiento?

El hecho es que hay varios pasos entre el ácido graso precursor y la molécula prostaglandina final que ha conducido a la idea que la síntesis es efectuada por un complejo multienzima la cual puede o no incluir la fosfolipasa asumida para romper el ácido araquidónico (o diomo- $\gamma$ -linolenico) de los fosfolípidos de la membrana celular. Así como los precursores de los ácidos grasos se requiere de oxígeno molecular y hay muchos posibles cofactores. De esta manera hay muchas vías en las cuales la producción de prostaglandina puede ser controlada, incluyendo la liberación o activación del complejo de la enzima sintetasa misma.

Los precursores ácidos grasos son constituyentes de los fosfolípidos de la membrana celular pero quizás también ser derivados de triglicéridos de grasa o de los ácidos grasos del plasma. El control principal de la producción de prostaglandina simplemente sería la utilidad del precursor. Esto puede ser efectuado por la liberación de la enzima fosfolipasa, quizás de los lisosomas. Si este fuera el mecanismo de control, la provisión del precursor, dicho, ácido araquidónico, establecería la síntesis activa.

Ciertamente el ácido araquidónico mostró actividad farmacológica, aunque algunas de estas han sido atribuible a peróxidos, los cuales son fácilmente formados en soluciones acuosas. El efecto contráctil del ácido araquidónico sobre tira de estómago de rata o yeyuno de conejo es parcialmente debido a un aumento de la generación intramuro de las prostaglandinas. Similarmente, las prostaglandinas, así como RCS\* son liberadas cuando el ácido araquidónico es perfundido a través de los pulmones aislados del puerco de quinea. Las drogas como la aspirina reducen las contracciones salidas por el ácido araquidónico sobre aquellos tejidos aislados y anula la generación de RCS\* y las prostaglandinas por los pulmones.

Similarmente, tópicamente aplicado el ácido araquidónico levanta la presión intraocular en el conejo.

Este efecto, pero no aquel de la prostaglandina  $E_2$ , es anulada por indometacina (Podos 1973). Recientemente Ferreira y Vargaftig mostraron en perros que inyecciones de ácido araquidónico y SRS-A\*\* causarón vasodilatación periférica la cual pudo ser bloqueada por drogas antiinflamatorias no esteroidales. Ellos demostraron que cuando estas sustancias fueron incubadas con sangre, actividad semejante a RCS\* fue formada. Aunque el mecanismo de la liberación no pudo ser plenamente explicado, las plaquetas fueron implicadas en la formación de RCS\*.

La ponzoña de *Naja Nigricollis* es usualmente usada como una fuente de la enzima fosfolipasa A. Esta ponzoña tiene efectos sobre la tira del estomago de rata la cual puede ser atribuida para la formación de prostaglandina, pero los efectos son cortados por drogas como la aspirina. Sin embargo, así como la concentración del sustrato aumentado, fosfolipasa A exógena suficientemente cambiaría la membrana de la célula como para la activación de la síntesis de la prostaglandina por algunos otros procesos.

Cualquier mecanismo posible para la producción de la prostaglandina manejada es la liberación o activación de la enzima sintetasa, la cual forma parte de la fracción "microsomal de la célula". Esta hipótesis supone que en un tejido normal hay sustrato adecuado, cualquiera de los dos originado de el ácido graso libre del plasma o resultando del catabolismo normal de las membranas de la célula. La sintetasa es normalmente "silenciosa" o sea porque, de un límite entre enzima y sustrato o porque esto es reprimido por química indefinida. En este contexto, es interesante que varios péptidos (angiotensina, bradicinina, oxitocina) pueden iniciar la síntesis de prostaglandina; tal vez hay otros los cuales pueden suprimir activamente la enzima. Un aumento en la actividad sintetasa ocurre en el endometrio de la rata justamente antes del parto, y hay algunas demostraciones que hormonas sexuales ejercen algún control sobre la enzima Gryglewski y Vane (1972) encontraron que la pieza vibrante del bazo cortado causó una generación de prostaglandina la cual fue aumentada por adición de ácido araquidónico exógeno. Esto sugiere que la sintetasa es activada en algunas vías por el disturbio mecánico.

Sin embargo, la adicción de el ácido araquidónico no aumento la liberación de las prostaglandinas en un baño del fluido en un pedazo de yeyuno de conejo (Ferreira 1973 a) asi en esta situación el precursor disponible no imita la actividad de la sintetasa.

Un tercer mecanismo de control, quizás a través de las necesidades del cofactor, la epinefrina estimula la producción de prostaglandina por perro o bazo de gato y tambien aumenta grandemente la producción en sintetasa de células libres aisladas.

Estas dos acciones no serían causalmente ligadas, pero podrían ser interesantes para estudiar los efectos de los agentes bloqueadores de  $\alpha$ - y  $\beta$ - adrenoreceptor sobre sistemas de enzimas aisladas. Las catecolaminas reaccionarian con un sitio alosterico (Propiedad de alosteria (fenómeno de enlace de molécula efector en una enzima proteica en diferentes sitios de aquellos los cuales unen el sustrato)) sobre la síntesis, asi como la parte tomada en el proceso de la peroxidación del ácido araquidónico.

En algunas situaciones, un oxígeno insuficiente proveería tambien limites en la producción de prostaglandinas. Como se vería después, el tono de varias preparaciones de músculo liso aislado es mantenido por la producción de prostaglandina; la relajación inducida por anoxia es probablemente debido a una reducción o cesación de la síntesis de prostaglandina. La reacción local del vaso sanguíneo pequeño en anoxia o anoxia parcial podría tambien implicar cambios en la producción local de las prostaglandinas. En este contexto, sería interesante para estudiar los efectos de la indometacina sobre el cierre de los conductos arteriales, un músculo liso vascular que es prominentemente sensitivo en la concentración de oxígeno.

Otros posibles mecanismos de control incluyen cambios en el sodio, potasio o concentraciones de calcio en el medio ambiente del complejo enzimático, o en presión osmótica la cual puede distorcionar la estructura terciaria de la proteína. Esto surge de consideraciones de la hipótesis que la producción de prostaglandina en el riñón en algun modo controla la excreción de sodio.

Es tambien posible que el control de la biosíntesis de prostaglandina reside o reside parcialmente, en la producción de las enzimas por si mismas Lands (1973) encontró que una preparación microsomal de células libres de vesícula seminal de borrego fue destruido en el pro-

ceso de la producción de prostaglandina. Así podríamos situar una ---- tendencia suicida que es también demostrada por las enzimas in vivo, - continuando la producción de prostaglandina la cual dependería de la - producción continúa de enzima.

La prostaglandina sintetasa produce ambas prostaglandinas tanto E y F de un precursor común , y es poco conocido su vía de síntesis ya que está dirigida más hacia una o la otra prostaglandina aunque el cobre el glutatone se encuentran implicados en el proceso. Es posible que partes separadas de el total del complejo enzimático genera prostaglandina E y F de el endoperóxido cíclico precursor inmediato que es el endoperóxido cíclico, si esto es así cada uno tendría su propio mecanismo de control individual.

Esto es incierto si todos los tipos de células sintetasa y liberan prostaglandinas bajo condiciones básicas normal. Sin embargo, los tejidos bajo estimulación intensa o trauma tal como anafilaxis , micción-dolorosa con ardor, e inflamación libera prostaglandina. In vitro, algunos tejidos liberan prostaglandinas aun bajo estimulación suave, lo activo del pulmón o corte de bazo. Esta observación produjo sospechas sobre los valores de las prostaglandinas contenidas en tejidos obtenidos por homogenización o perfusión salina de órganos. Este puede ser el caso, por ejemplo, con la perfusión de espacios subcutáneos. Debido a la constante estimulación mecánica, la cantidad aumentada de prostaglandina descubierta en tales experimentos no representaría la concentración actual en áreas inflamadas pero indicaría una gran capacidad - potencial para regenerar prostaglandina.

\* Mucho de lo anterior es especulación y permanecería así hasta que - una prostaglandina sintetasa ha sido purificada por homogeneidad así-- que estas propiedades y reacciones pueden ser estudiadas. Esperamos -- que lo que se ha dicho sea suficiente para excitar la curiosidad de --- los bioquímicos interesados en estos problemas.

## EFFECTOS INFLAMATORIOS DE LAS PROSTAGLANDINAS.

### 1.- Vasodilatación

Las prostaglandinas causan tanto vasoconstricción o vasodilatación, dependiendo sobre el tipo de prostaglandina y sobre el lecho vascular-

o especie animal. Las prostaglandinas de la serie A y E, en muchos lechos vasculares, inducen vasodilatación tanto de arteriolas y vénulas las cuales no son anuladas por atropina, propranolol, metisergide o antihistaminicos. Se ha observado en el hombre, una caída en la resistencia vascular, aumenta la complacencia venosa, rubor, y el eritema, seguido de la administración intravenosa o intradérmica de prostaglandina  $E_1$ . La bradicinina y la histamina causan efectos similares, y su relativa potencia para aquellas de las prostaglandinas pueden ser altas o bajas, dependiendo de el lecho vascular o la especie animal.

Hay sin embargo, dos aspectos de los efectos vasculares de las prostaglandinas no compartidas por otros mediadores similares de la inflamación. La primera es una acción sostenida y la segunda es una capacidad para neutralizar la vasoconstricción causada por substancias tales como noradrenalina y angiotensina. El eritema inducido por inyección intradérmica o infusión subdérmica (Ferreira 1972) ilustra bien la acción permanente prolongada de las prostaglandinas (algunas veces arriba de 10 horas). Todas las prostaglandinas causan eritema y la prostaglandina  $E_1$  es efectiva a dosis tan bajas como 1 ng (nanogramo) para la  $F_{1\alpha}$ , 1  $\mu$ g es necesario. La acción permanente larga confiere una verdadera propiedad importante sobre las prostaglandinas en la que la apariencia y la magnitud de sus efectos depende no solo sobre la concentración actual pero también sobre la duración de su liberación o infusión.

Esta sumación temporal de efectos también explicaría porque la dilatación venosa inducida por infusión de prostaglandina es lenta para poner en marcha y obtener una meseta.

En contraste para los efectos permanentes prolongados sobre vasos cutáneos y venas superficiales, la acción vasodilatadora de las prostaglandinas sobre otros lechos vasculares desvanecen en pocos minutos. Sin embargo, en algunos casos, ahí permanece una reducción permanente prolongada en la respuesta para substancias vasoconstrictoras. Quizás bien que la duración larga del eritema prostaglandina en el hombre es parcialmente debido a una reactividad local reducida para el mediador simpático. En suma para este efecto directo sobre los vasos de la piel, las prostaglandinas también podrían causar vasodilatación por bloqueo de el mecanismo control simpático, desde que las prostaglan--

dinas son conocidas para inhibir la liberación de el mediador adrenergico. Un mecanismo tal, sin embargo, no ha sido aún provisto para actuar in vivo.

## 2.- Aumento en la permeabilidad vascular.

Las prostaglandinas, igual ala bradiginina, histamina, y 5-hidroxi-triptamina, causan aumento en la permeabilidad vascular por derrame --vascular inducido en los poscapilares y vénulas colectoras. Aunque ---más substancias activas exhiben una relación general entre capacidad--para aumentar la permeabilidad vascular y la formación de eritema, ---esos efectos resultan de acciones sobre los componentes diferentes de el vaso. El eritema representa un charco local de la sangre debido a -una relajación de los músculos lisos de las paredes de las arteriolas-y vénulas , considerando la permeabilidad vascular aumentada es ahora--pensado para los resultados de la contracción de las células endote---lial venular. De hecho, las prostaglandinas parecen ser más efectivas--en producir más vasodilatación que edema. La prostaglandina  $E_1$  cuando--es comparada con la histamina en la piel del puerco de guinea, produce un equivalente y más eritema permanente prolongado pero la roncha es -pequeña. Similarmente, en el hombre la histamina, bradiginina, y pros--taglandina  $E_1$  todas causan eritema y edema cuando son inyectados in--tradermicamente. Sin embargo, la prostagalndina  $E_1$  induce un eritema -permenente prolongado y un mucho menos pronunciado edema(Ferreira 19--72) . Ninguna diferencia ha sido encontrada en la duración de la per--meabilidad vascular aumentada inducida por histamina o prostaglandina. Las prostaglandinas  $E_1$ ,  $E_2$  y  $A_2$  pero no  $F_{2\alpha}$  causaron edema cuando se -inyectaron entonces en la pata posterior de la rata. La prostaglandina  $E_1$  (sobre un peso básico) fue tan efectiva como la bradiginina, aun --que en altas dosis(40-80  $\mu$ g), en lugar de causar efectos aumentados --semejantes a la bradiginina, produjo eritema pero sin edema. Cuando la prostaglandina  $E_1$  fue administrada junto con la histamina o 5- hidroxi triptamina sacó un efecto aditivo mucho mejor que un sinérgico. Hay el descubrimiento intrigado que la prostaglandina  $F_{2\alpha}$  reduce el --aumento en la permeabilidad causada por histamina o 5- hidroxitriptami--na. Este antagonismo resultaria de la constricción venular la cual la prostaglandina  $F_{2\alpha}$  causa en la rata una constricción venular posible a

grandes dosis de prostaglandina  $E_1$  puede tambien explicar su incapacidad para producir edema.

### 3.- Dolor

En el hombre, la prostaglandina intravenosa causa dolor de cabeza y tambien dolor a lo largo de la vena en la cual son infundidas. Cuando se administra intradermicamente o intramuscularmente en concentraciones mucho más grandes que aquellas propuestas para que ocurriera la inflamación, la prostaglandina  $E_1$  causa un dolor abierto permanente -- prolongado. Sin embargo, la hiperalgesia( que es un estado en el cual el dolor puede ser sacado por un mecanismo sin dolor normalmente o estimulación química) aparece como un efecto tipico de las prostaglandinas. La prostaglandina inyectada en la articulación de la rodilla del perro produce efectos de inabilitación. La prostaglandina  $E_1$  fue 10 veces más potente que la prostaglandina  $E_2$ ; la reacciones de ambas empezaban en 15 min. y tardaban por varias horas . Con prostaglandina  $F_{2\alpha}$  hubo un efecto breve inicial seguido por un retardo gradual que fue aumentando por 4 horas.

Una hiperalgesia permanente prolongada se encontró cuando cantidades diminutas de prostaglandina  $E_1$  fue administrada intradermicamente o infundada subdermicamente . Esta hiperalgesia ocurrio en concentraciones mas grandes que aquellas necesarias para causar eritema. Los experimentos de infusión subdermica, los cuales fueron ejecutados en orden mimico de la liberación continua de mediadores en el sitio de una lesión, demostraron que los efectos hiperalgesicos de las prostaglandinas fueron acumulativos, desde que ellos dependieron no solo de sus -- concentraciones sino tambien sobre la duración de las infusiones .Ni la bradicinina ni la histamina demostraron estas propiedades. Durante las infusiones subdermicas separada de prostaglandina  $E_1$ . la bradicinina e histamina( o una mezcla de bradicinina e histamina), no hubo -- dolor. Pero cuando la prostaglandina  $E_1$  fue unida a bradicinina o --- histamina( o una mezcla de ambas), ocurrio dolor fuerte. El prurito -- fue producido durante la infusión de la mezcla de prostaglandina  $F_1$  e histamina pero no con la mezcla de prostaglandina  $E_1$  y bradicinina.

Ahora es posible explicar por que, cuando aplicado a la base de la ampolla la prostaglandina no causa dolor.

grandes dosis de prostaglandina  $E_1$  puede tambien explicar su incapacidad para producir edema.

### 3.- Dolor

En el hombre, la prostaglandina intravenosa causa dolor de cabeza y tambien dolor a lo largo de la vena en la cual son infundidas. Cuando se administra intradermicamente o intramuscularmente en concentraciones mucho más grandes que aquellas propuestas para que ocurriera la inflamación, la prostaglandina  $E_1$  causa un dolor abierto permanente -- prolongado. Sin embargo, la hiperalgesia( que es un estado en el cual el dolor puede ser sacado por un mecanismo sin dolor normalmente o estimulación química) aparece como un efecto tipico de las prostaglandinas. La prostaglandina inyectada en la articulación de la rodilla del perro produce efectos de inabilitación. La prostaglandina  $E_1$  fue 10 veces más potente que la prostaglandina  $E_2$ ; la reacciones de ambas empezaban en 15 min. y tardaban por varias horas . Con prostaglandina  $F_{2\alpha}$  hubo un efecto breve inicial seguido por un retardo gradual que fue aumentando por 4 horas.

Una hiperalgesia permanente prolongada se encontró cuando cantidades diminutas de prostaglandina  $E_1$  fue administrada intradermicamente o infundida subdermicamente . Esta hiperalgesia ocurrio en concentraciones mas grandes que aquellas necesarias para causar eritema. Los experimentos de infusión subdermica, los cuales fueron ejecutados en orden mimico de la liberación continua de mediadores en el sitio de una lesión, demostraron que los efectos hiperalgesicos de las prostaglandinas fueron acumulativos, desde que ellos dependieron no solo de sus -- concentraciones sino tambien sobre la duración de las infusiones .Ni la bradicinina ni la histamina demostraron estas propiedades. Durante las infuciones subdermicas separada de prostaglandina  $E_1$ . la bradicinina e histamina( o una mezcla de bradicinina e histamina), no hubo -- dolor. Pero cuando la prostaglandina  $E_1$  fue unida a bradicinina o --- histamina( o una mezcla de ambas), ocurrio dolor fuerte. El prurito -- fue producido durante la infusión de la mezcla de prostaglandina  $E_1$  e histamina pero no con la mezcla de prostaglandina  $E_1$  y bradicinina.

Ahora es posible explicar por que, cuando aplicado a la base de la ampolla la prostaglandina no causa dolor.

Una base de la ampolla es ya un sitio inflamado, elaboro hiperalgia por la liberación local de prostaglandina. Así en una área ya saturada con prostaglandina, una aplicación adicional no saca una respuesta mas. Presumiblemente, la producción de prostaglandinas endógenas en la base de la ampolla aumenta las propiedades productoras del dolor de sustancias agregadas. Esta acción sensibilizada de las prostaglandinas para el dolor inducido por bradicinina a sido recientemente demostrado que ocurre en el bazo del perro; Guzman (1962-1964) uso nocicepción inducida por inyecciones intraarterial de bradicinina en el bazo para demostrar que las drogas semejantes a la aspirina actúan periféricamente como análgicos. Para un exámen si la bradicinina induce dolor a través de la liberación de prostaglandinas, hemos inyectado bradicinina en el bazo del perro. Las prostaglandinas fueron liberadas en cantidades similares, in vitro e in vivo, por inyecciones de adrenalina o bradicinina. Como la adrenalina es una substancia mucho mas débil para producir dolor que la bradicinina en este sistema, fue claro que una prostaglandina no pudo ser el mediador de la actividad productora del dolor de la bradicinina.

En otras series de experimentos, hemos usado la salida refleja en la presión de la sangre inducida por inyecciones de bradicinina intraarterial en el bazo del perro anestesiado ligeramente como una indicación de estimulación sensorial. Dosis de bradicinina las cuales liberaron prostaglandinas del bazo causó un aumento reflejo en la presión sanguínea, en proporción a la dosis usada. Cuando la producción de prostaglandina fue anulada por indometacina, cerca de 4 veces mas que la bradicinina fue necesaria para producir el mismo efecto presor. Cuando la prostaglandina  $E_1$  fue administrada con la bradicinina en los perros tratados con indometacina, el aumento reflejo en la presión sanguínea fue restaurado, algunas mas grandes que los valores control.

En esta etapa nos gustaria regresar al RCS\*. RCS tiene actividad -- farmacologica fuerte en aquellas en contraer la aorta del conejo y muchas otras tiras de músculo arterial, como hace los liperóxidos generados por acción lipoxidasa sobre los ácidos grasos insaturados como el araquidónico, linoleico y ácidos linolenicos. De este modo si RCS\* es un lipoperóxido intermedio en la formación de prostaglandina, es posi

ble que durante la biosíntesis de prostaglandina, RCS\* puede también contribuir a los efectos farmacológicos. Ferreira(1972) exploró la posibilidad que hidroperóxidos grasos pueden contribuir a la genesis del dolor producido por inyecciones intradérmicas de hidroperóxidos de -- araquidónico, linoleico, y ácidos linolenico precursor fueron mas --- grande que los inducidos por los parientes de los ácidos grasos o acetilcolina, bradicinina, histamina o prostaglandina  $E_1$ . De todos estos resultados podemos hacer tres conclusiones : lipoperóxidos intermedios en la vía biosintética de la prostaglandina tendría propiedades para-- producir dolor, como lo hacen las prostaglandinas  $E_1$  y  $E_2$  en altas --- concentraciones : dependiendo de la intensidad de la activación del -- sistema engendrado prostaglandina por un trauma, la generación del in-- termedio podría exceder su conversión a prostaglandina, de este modo - causando un tipo agudo de dolor. En concentraciones bajas, la prosta-- glandina  $E_1$ (y prostaglandina  $E_2$ ) sensibiliza las fibras del dolor ha-- cia estímulos mecánicos y químicos. Los efectos de las prostaglandinas-  $E_1$  y  $E_2$  son cumulativos y permanentes prolongados. Así la generación-- continua de cantidades diminutas de prostaglandinas en el sitio de la- lesión sensibilizaría los nervios así que otros mediadores tales como- la bradicinina e histamina pueden causar prurito o dolor.

#### 4.- Migración de leucocitos

No hay conclusión evidente de que las prostaglandinas son leucotác- ticas en un proceso inflamatorio in vitro. solo prostaglandina  $E_1$  en- una concentración mínima 10 veces más grande que aquella encontrada-- en un exudado inflamatorio produce una migración modesta de leucocitos polimorfonucleares(PMN)\* entonces se compara con el plasma activado. En el hombre, con una técnica de ventana en la piel, la prostaglandi- na  $E_1$  y las prostaglandinas  $F_{1\alpha}$  no altera la serie celular y el núme- ro de células del exudado de una inflamación cutánea. Arora 1970 no-- encontro que hubiera aumento en la migración de leucocitos en una área de la piel tratada previamente (1-4 horas) por inyección local de --- prostaglandina  $E_1$ .

#### 5 - Formación de granuloma

Un aspecto importante de una reacción inflamatoria es la formación- de granuloma asociado una producción aumentada de colágena.

La prostaglandina  $E_1$  local aumenta la formación de granuloma por una torunda de algodón y aumenta la síntesis de colágena en tibia de embrión de pollo. Sin embargo, en ratas cuando la prostaglandina  $E_1$  fue localmente inoculada en una bolsa de aire a grandes dosis (50-100µg) no sacó una reacción granulomatosa.

#### 6.- Fiebre

La prostaglandina  $E_1$  es el agente pirético más potente conocido, cuando es inyectado en ventrículo cerebral o directamente en el hipotálamo anterior. El efecto hipertérmico es dependiente de la dosis, casi inmediata, y al final de cerca de 3 horas. El sitio en el cual la prostaglandina  $E_1$  actúa para causar fiebre es en la misma región como aquella sobre la cual las monoaminas y los pirógenos actúan para afectar la temperatura.

La fiebre siempre ocurre durante la inducción de aborto humano con prostaglandina  $F_{2\alpha}$  la cual fue encontrada para ser un agente pirético-ineficaz mejor en gatos y conejos. La acción pirógena de la prostaglandina  $E_2$  es más grande que aquella de  $F_{2\alpha}$  en animales, pero cuando fue usada para inducción de aborto solo 15% de los pacientes demostraron aumento en la temperatura. Esta baja incidencia posiblemente refleja las cantidades comparativamente pequeñas necesarias para ser administradas para aborto. En estos estudios, la elevación de la temperatura demostró correlación superior con el modo de infusión que con el curso del tiempo del aborto. Así la generación de prostaglandina en algunas áreas del sistema nervioso central o su presencia en la circulación general induciría fiebre en animales, incluyendo al hombre.

Resumiendo, las prostaglandinas contribuyen a varios aspectos del proceso inflamatorio. La lesión del tejido induce daño local en las células para generar prostaglandinas, causando vasodilatación e hiperalgesia posible. Además el tejido dañado o la llegada de células PMN\* intensifica la vasodilatación y la hiperalgesia por adelantar la liberación de prostaglandina. El dolor patente ocurre cuando hay liberación simultánea de otros mediadores tales como bradicinina o histamina o aumento en la tensión del tejido debido a la formación de edema. Si la reacción inflamatoria progresa, la prostaglandina entonces estimula la formación de granuloma.

Paralelo a este proceso, la fiebre ocurriría como un resultado de la -- de la formación de las prostaglandinas en el sistema nervioso central-- inducido por pirógenos circulantes. Debería, sin embargo, ser mencionado que en grandes dosis dadas subcutáneamente en ratas, las prostaglandinas causan un efecto benéfico en artritis adyuvante. Las drogas vasoactivas tales como isoprenalina, histamina, 5- hidroxitriptamina-saponina (grupo de glucósidos de sapogenina ampliamente distribuidos en el mundo vegetal que tienen la propiedad de formar espuma duradera --- cuando se quitan sus soluciones acuosas, disuelven los glóbulos rojos incluso en altas diluciones) digitonina (glucósido cristalino blanco de la digital), y alcohol etil también posee una propiedad antiartrítica similar, la cual sería bien relatada en un indefinido mecanismo -- irritante.

#### RELACION ENTRE LA INHIBICION DE PROSTAGLANDINAS IN VIVO Y GENERACION DE LOS EFECTOS TERAPEUTICOS DE DROGAS ANTIINFLAMATORIAS NO ESTEROIDALES.

Cuando se consideraron las contribuciones múltiples de las prostaglandinas para casi todos los aspectos de una reacción inflamatoria, la importancia de los agentes los cuales afectan su síntesis o metabolismo son inmediatamente obvios. La fase prostaglandina de la hinchazón inducida de la pata por carreginina así como la concentración elevada de la prostaglandina en el exudado de la ampolla aire carreginina fue prevenido por drogas antiinflamatorias no esteroidales. En el hombre la reducción del dolor y la fiebre es frecuentemente la primera indicación de la efectividad de la dosis terapéutica de drogas como la aspirina. Mas tarde, ahí siguió una disminución del edema y el eritema. Como ya se indicó el dolor patente en una reacción inflamatoria es --- probablemente un resultado de la sensibilización de los receptores del dolor combinados con una estimulación química o mecánica. La ayuda inmediata del dolor por drenaje de un absceso ilustra la importancia de los estímulos mecánicos; sin embargo, durante el tratamiento con drogas semejantes a la aspirina, la reducción del dolor debido a la inflamación de la articulación ocurrió antes del cambio en la cantidad local del líquido. Esto sería a la abolición de la sensibilización de los receptores de el dolor causados por prostaglandinas.

El retardo en la desaparición de la vasodilatación y el edema durante la terapia con drogas semejantes a la aspirina quizás una consecuencia de la gran sensibilidad de los vasos a la prostaglandina y el hecho -- que la reabsorción del fluido del edema particularmente dependen de -- la restauración de la función.

Notando la importancia de que las drogas semejantes a la aspirina -- no afectan la hiperalgesia o el dolor causado por acción directa de -- las prostaglandinas. La aspirina, fenilbutazona e indometacina fueron -- ineficaces junto a la inhabilitación inducida por prostaglandina en la articulación de la rodilla del perro (Rosenthale 1972). La indometacina disminuyo el efecto nociceptivos de muchos agentes entonces inyectados intraperitoneal en el ratón o intraarterial en el bazo del perro, pero no se anulo la respuesta escrita en el ratón o la sensibilización de los nervios sensoriales esplénicos del perro inducido por prostaglandi na.

Las drogas semejantes a la aspirina no anulan la formación de pirógenos por leucocitos o la acción pirética de la prostaglandina inyectada en el tercer ventrículo del gato.

Sin embargo, se inhibe la generación de prostaglandina en el sistema nervioso central y la fiebre causada por pirógenos o 5-hidroxitriptamina producidos dentro de los ventrículos cerebrales. El aumento es del 5 a 2 veces 10 en la liberación de prostaglandina dentro del flujo cerebro espinal observado en la elevación de la fiebre inducida por -- endotoxina en perros fue suprimido por la administración de indometacina (Milton 1973) . Asi como en el dolor , los ácidos antiinflamato--- rios no reducen los efectos de las prostaglandinas pero reducen aque--- llos efectos causados por sustancias las cuales inducen la generación de prostaglandina. Una posible excepción para esta es la acción de fenamates , la cual tiene algunas acciones antagonistas en receptores -- para las prostaglandinas (Collier y Sweatman) asi como la actividad antisintetasa potente.

Hemos remarcado que las prostaglandinas aumentan la formación de -- granuloma y poseria actividad leucotáctica Las drogas semejantes a la aspirina disminuyeron la formación de granuloma por torundas de algodón.

Sin embargo, la emigración de células PMN\* en una reacción inflamatoria aguda no fueron modificadas por indometacina o fenilbutazona, aunque la emigración de monocitos fue grandemente reducida. Esta observación indica que las prostaglandinas tal vez el factor leucotáctico--- responsable para la acumulación de monocitos, uno de los aspectos más típicos de la conversión de una reacción inflamatoria aguda dentro -- de una crónica. Sin embargo, la comprensión de la reacción inflamatoria es todavía incompleta. La razón del porque los esteroides, por ejemplo, modifican el desarrollo de una inflamación., no es aun conocido. Ellos bloquearían la generación de prostaglandina pero los esteroides fueron inhibidores pobres de muchas de las preparaciones de prostaglandina sintetasa y fallaron para modificar la concentración de ----- prostaglandina en los exudados de ampolla inducida con carreginina.

En conclusión, la evidencia acumulada abrumadoramente sostiene la teoría de que la inhibición de la biosíntesis de la prostaglandina -- es el mecanismo de acción de las drogas semejantes a la aspirina. Algunos aspectos de la acción terapéutica de este grupo de drogas son -- ahora entendidos. Ellos son analgésicos débiles porque bloquean la -- producción de prostaglandina las cuales son solo responsables para la sensibilización de los receptores del dolor para otras sustancias productoras del dolor. Algunos compuestos son antipiréticos, sin actividad antiinflamatoria, porque la prostaglandina sintetasa en tejido del cerebro mostraron gran sensibilidad a la drogas semejantes a la aspirina que la sintetasa de otros tejidos.

\* RCS - substancia contractora de la aorta del conejo

\*\*SRS-A \_ substancia de reacción lenta en la anafilaxis.

\*\*\*PG- prostaglandina.

\*\*\*\*NG- nanogramos                     $\mu$ G - microgramos

## ¿Productos de la cascada del ácido araquidónico provocan inflamación

---

Calor	Causado por metabolitos vía AA el camino ciclooxigenasa. NSAIA son todos antipiréticos.
Rojez	Algunos productos son vasodilatadores potentes.
Dolor	Algunos productos inducen hiperalgesia. Dolor debido a sinergia con bradicinina, histamina.
Hinchazón	Algunos productos aumentan edema inducido por otros agentes. Pero estos simplemente podrían reflejar vasodilatación.
Pérdida de función.	Efecto potente sobre el movimiento y función de células circulantes de la inflamación (plaquetas, PMNS, macrófagos, linfocitos).

---

## EL CODIGO SECRETORIO DE LOS NEUTROFILOS

---

Ligado a los receptores de la superficie



Aumento en la fluidez de la membrana.	Cambio en el potencial de membrana.	Pérdida de $Ca^{2+}$ de la membrana.	Ajuste en la ciclase-receptor.
---------------------------------------	-------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------

---

Generación de  $O_2^-$ ;  $H_2O_2$ , OH,  $O_2$  ↓

Transformación del arachidonato vía lipoxigenasa, ciclooxigenasa  $O_2$ .  
Condensación de microfilamentos subplasmalemma. Conjunto de microfilamentos. Fusión de lisosomas con la vacuola fagocítica o secreción de la membrana del plasma o enzimas lisosomales.

## PROSTACICLINA Y COAGULACION SANGUINEA

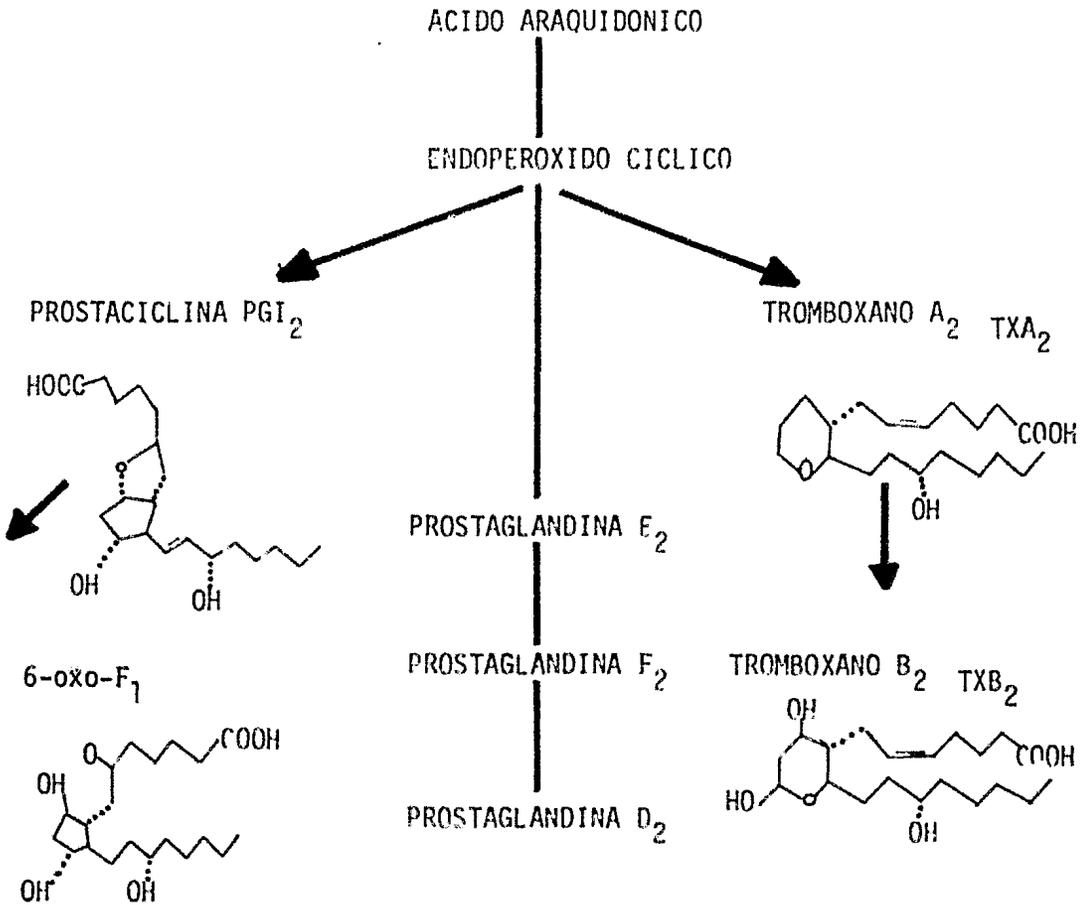
Resumen; La prostaciclina es un vasodilatador potente pero inestable, e inhibidor de la agregación de plaquetas que es producido por las paredes de los vasos sanguíneos. La agregabilidad plaquetaria puede constantemente acondicionarse in vivo por prostaciclina local o circulante. La prostaciclina es importante en el mantenimiento de la homeostasia vascular y puede implicarse en ciertos estados de enfermedad. El uso de la prostaciclina en terapia antitrombótica parece lógicamente considerando su acción en incrementar AMPcíclico (monofosfato adenosino cíclico) de las plaquetas y reducir la agregación; su potencial en terapia antitrombótica actualmente se está estudiando.

La prostaciclina 5z -9- desoxy- 6,9 a- epoxi- 5 - PGF<sub>1</sub> es un vasodilatador potente que ocurre naturalmente, pero es inestable inhibidor de agregación de plaquetas que es producido por las paredes de los vasos sanguíneos (Moncada y otros, 1976). Este derivativo bicíclico - enol - éter del ácido graso precursor ácido araquidónico se forma en la prostaglandina inestable (PG) endoperóxida intermedia, a través de la acción de la enzima prostaciclina sintetasa que abundantemente se localiza en las células endoteliales vasculares. Las actividades potentes de la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) sobre las plaquetas y el sistema cardiovascular sugieren que este prostanóide está involucrado en la regulación del tono vascular y hemostasis (Moncada y Vane, 1979 a)

### 1.- PROSTACICLINA Y TROMBOXANO A<sub>2</sub>.

Tanto la prostaciclina y el tromboxano A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>; vea estructura en la figura 1) son derivados del ácido araquidónico, que es un ácido graso presente en los fosfolípidos de las membranas celulares. El tromboxano A<sub>2</sub> es un agente vasoconstrictor poderoso (1/2=30 segundos a 37°C), inestable generado por plaquetas. La prostaciclina es también inestable (1/2=3 segundos a 37°C) (Johnson y otros 1979 b) que induce vasodilatación y la inhibición de la agregación plaquetaria. La prostaciclina y el tromboxano A<sub>2</sub> representan los polos positivos del mismo mecanismo homeostático general para la regulación de las plaquetas in vivo. La manipulación de este mecanismo de control afectará al trombo y la formación del tapón (Moncada y Vane 1979 b).

FIGURA 1



presentacion estructural de algunos compuestos importantes

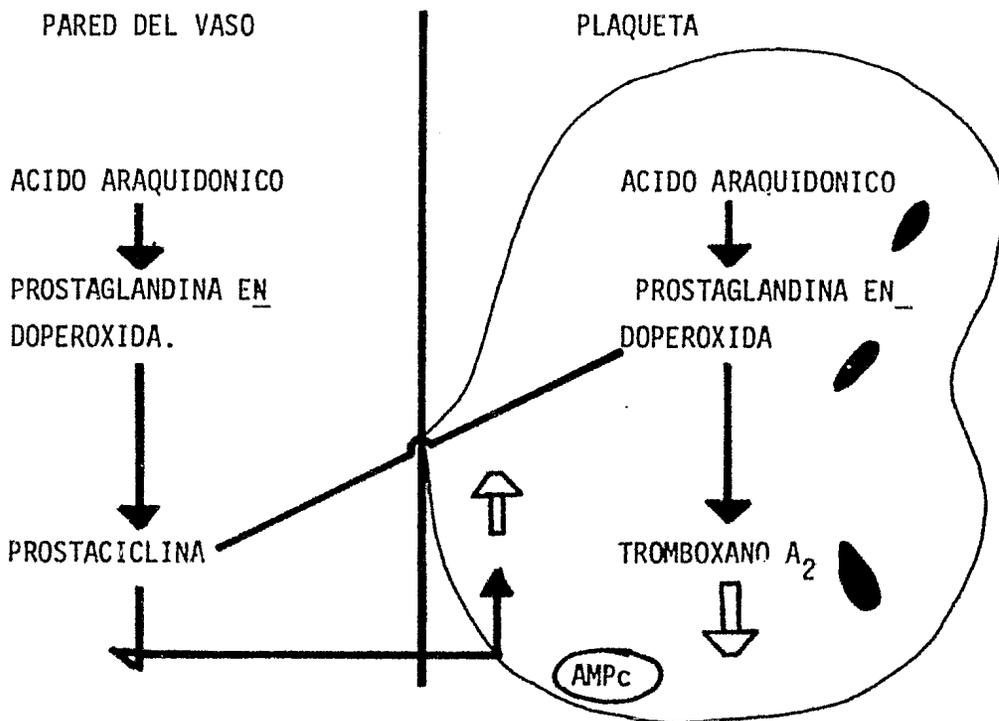
La generación del tromboxano  $A_2$  en las plaquetas es inhibido por la aspirina y esto es la razón, antes del descubrimiento de la prostaciclina. La aspirina fue extensamente promovida como una droga anti-trombótica, sin embargo, ahora está claro que la aspirina también inhibe la formación de la prostaciclina en la pared del vaso, particularmente a dosis "más alta", y por lo tanto tendera a neutralizar las influencias predominantes de el tromboxano  $A_2$  así como la prostaciclina ; aún así, el uso de la aspirina como una herramienta farmacológica para investigar la interacción entre la prostaciclina y el tromboxano  $A_2$  ha sido fructuoso. La aspirina es altamente activa contra las plaquetas ciclo-oxigenasa in vivo e in vitro. Además, este efecto es de larga duración porque la aspirina acetila el sitio activo de la enzima , causando inhibición irreversible. Las plaquetas son incapaces de sintetizar proteína nueva y no puede reemplazar la ciclo-oxigenasa. Por lo tanto, la inhibición solamente será dominada por plaquetas nuevas -- que entran en la circulación después del bloqueo de la ciclo-oxigenasa en los megacariocitos que hayan sido eliminados.

Es interesante que la ciclo-oxigenasa de las paredes del vaso in vitro e in vivo sean menos sensitivas a la aspirina que la de las plaquetas . También hay evidencia que, en contraste a las plaquetas, el tejido vascular in vitro e in vivo se recupere de la inhibición de la aspirina dentro de 24 horas por regeneración de su ciclo-oxigenasa.

## 2.- Mecanismo de Acción.

La prostaciclina inhibe la agregación de plaquetas estimulando la ciclase adenilato, conduciéndose a un incremento en los niveles del AMPc. Bajo este respecto la prostaciclina es mucho más potente que  $PGE_1$  o  $PGD_2$ . En contraste a la prostaciclina , la prostaglandina endoperoxida y tromboxano  $A_2$  reducen el AMPc en las plaquetas. A causa de estos efectos opuestos nosotros hemos sugerido que existe un balance entre la formación de el tromboxano  $A_2$  y la formación de prostaciclina regulan el AMPc de las plaquetas in vivo, de acuerdo a esto se presenta la agregabilidad de plaquetas (como sucede en la figura 2) esta proposición ha sido reenfrendada por el descubrimiento que la prostaciclina podría ser una substancia circulante. Desemlejante a otras prostaglandinas tal como  $PGE_2$  y  $PGF_{2\alpha}$ , la prostaciclina no está inactiva en el pasaje a través de la circulación pulmonar.

FIGURA 2.



Representación esquemática simplificada de plaquetas; función.

De hecho los pulmones sueltan prostaciclina adentro de la sangre pasajera, quizás por la enorme masa de células endoteliales presentes. La concentración de la prostaciclina es más alta en la sangre arterial -- que en la venosa, porque existe aproximadamente el 50% de inactivación total en una circulación a través de los tejidos periféricos. Este descubrimiento originalmente reportado en animales experimentales, ahora -- ha sido confirmado en sujetos humanos.

Las plaquetas, de cualquier manera, puede ser constantemente estimuladas por la prostaciclina circulante, y consecuentemente puede tener un nivel elevado de AMPc más alto y puede ser menos agregable de lo -- que ha sido detectado por mediciones in vitro, que solo se hacen después de 10 a 30 minutos posteriores durante la cual la sangre es procesada. En este periodo. la prostaciclina y sus efectos se decaerán.

### 3.- La prostaciclina en la salud y la enfermedad.

La generación de la prostaciclina por las células endoteliales ----- protege la pared del vaso contra la deposición de los agregados de --- plaquetas; su descubrimiento provee al menos una explicación parcial -- del hecho por mucho tiempo ya reconocido que el contacto con el endotelio vascular sano no es un estímulo para la aglutinación de las plaquetas. El daño vascular conduce a la adhesión de las plaquetas. El -- grado de injuria es un determinante importante y hay acuerdo general -- de que por el desarrollo de la trombosis severa ocurre el desprendi --- miento físico del endotelio. Estas observaciones están de acuerdo con - la distribución de la prostaciclina sintética, porque es abundante -- en la capa íntima y progresivamente disminuye en concentración de la -- capa íntima a la adventicia. Además, los elementos pro-agregación aumentan del subendotelio a la adventicia. Estas dos tendencias opuestas extraen la grasa del anti-agregatorio del forro del endotelio y las capas exteriores de la pared del vaso mucho más trombogénico.

La prostaciclina inhibe la agregación (interacción plaqueta-plaqueta) a concentraciones mucho más bajas que aquellas necesitadas para inhibir adhesión (interacción plaqueta-colágena) sugiriendo que la prostaciclina permite que las plaquetas que se aferren con el tejido vascular dañado y que obren reciprocamente con ello, mientras que a la misma vez previniendo o limitando la formación del trombo

Este proceso de la interacción plaqueta- pared del vaso podría---- ser importante para la reparación del vaso y la regeneración. La inhibición de la formación de la prostaciclina por peróxidos lípidos (se conoce que son inhibidores selectivos potentes de la prostaciclina sintetasa) y podrían conducir a una condición , en la cual hay un aumento-- de la agregabilidad plaquetaria importante, y esto podría jugar un papel en el desarrollo de la arterosclerosis. De hecho , la peroxidación lípida toma lugar en el plasma como una reacción no enzimática, y se sabe que esto ocurre en ciertas condiciones patológicas. Por lo tanto, los lípidos peróxidos presentes en estas condiciones pueden cambiar el balance del sistema en favor de tromboxano  $A_2$  y puede predisponer a -- la formación de un trombo. En este contexto, es interesante que existe una reducción substancial en la formación de prostaciclina por el corazón y paredes del vaso sanguíneo del conejo que desarrollo arterosclerosis. Similarmente, tejido humano arterosclerótico no produce prostaciclina. Contrariamente cuando se hace la obtención de un vaso normal -- cercano,

El papel de los lípidos peróxidos en el desarrollo de arterosclerosis ha sido discutido durante los 25 años desde que Glavind y colaboradores (1952) describen la presencia de lípidos peróxidos en aorta humana arterosclerótica. Ellos encontraron el peróxido contenido en arterias enfermas que es directamente proporcional a la severidad de la -- arterosclerosis. Investigaciones subsecuentes sugirieron que los hallazgos de Glavind's fueron artefactos. Atribuyendo la presencia de lípidos peróxidos para su formación durante el procedimiento preparatorio. Sin embargo, otras observaciones han aseverado que el trabajo de Glavind's favoreció la sugerencia de que los peróxidos lípidos están presentes en las placas arteroscleróticas. Si esto es cierto o no estos -- peróxidos actúan por la inhibición de la formación de prostaciclina--- y como consecuencia se cree que reducen el mecanismo de defensa de las paredes pero esto no está claro; pero la teoría es de interés especialmente desde el punto de vista de que otras substancias pueden ser productoras de arterosclerosis, así como los acarreadores de colesterol -- baja la densidad de lipoproteínas (LDL)\* , como se ha demostrado así--- también que inhibe la formación de prostaciclina en cultivo de células endoteliales

Aún, sin embargo el descubrimiento de el balance de la prostaciclina /tromboxano  $A_2$  es reciente, hay todavía evidencia que en algunas -- condiciones clínicas el balance es perturbado. La producción de tromboxano  $A_2$  aumentada in vitro por plaquetas se ha encontrado en pacientes con trombosis arterial o trombosis venosa recurrente.

Estas condiciones son asociadas con una supervivencia de plaquetas en tiempo muy restringido. En suma la sensibilidad aumentada para agentes agregados y aumenta la liberación de tromboxano  $A_2$  así como su actividad esto ha sido descrito en conejos que producen arterosclerosis por dieta y en pacientes quienes han sobrevivido al infarto al miocardio. Los niveles de tromboxano  $B_2$  aumentarán ( un metabolito estable de tromboxano  $A_2$ ) esto también a sido observado en pacientes durante ataques de angina de pecho. Además ,las plaquetas de ratas que liberan más tromboxano (diabéticas) y las paredes de sus vasos producen menos prostaciclina y hay un reporte que esto mismo puede ocurrir en el caso de humanos.

Otras enfermedades asociadas con cambios en la producción de prostaciclina incluye la uremia. Donde el efecto hemostático ocurrió en pacientes uremicos y que quizás puede ser atribuible en el aumento en la producción de prostaciclina (Remuzzi 1977). De otra manera, se ha sugerido que hay falta de producción de prostaciclina en pacientes con purpura trombocitopenica trombótica (Remuzzi 1978). Ambas enfermedades han sido ligadas con la acumulación durante la uremia, o la falta de producción durante la purpura trombocitopenica trombótica, de un "factor plasma" el cual estimula la síntesis de prostaciclina. Finalmente el aumento de la producción de prostaciclina ha sido descrito en los vasos sanguíneos de la rata en la que se produjo espontáneamente hipertensión.

En resumen, podemos decir que no está aún claramente establecido un parentesco entre el balance en diferentes enfermedades y la producción de prostaciclina/tromboxano  $A_2$ . Sin embargo, parece que las condiciones que favorece el desarrollo de trombosis están asociadas con un aumento en tromboxano  $A_2$  y una disminución de la formación de prostaciclina; de otra forma la formación de prostaciclina aumento más que la disminución de tromboxano  $A_2$  que se presentó en algunas condiciones asociadas con un aumento en la tendencia hemorrágica.

#### 4.- Efectos de la prostaciclina en el hombre.

La infusión intravenosa de prostaciclina en el hombre inhibe la agregación plaquetaria medido fuera de ex vivo y, una dosis más alta, dispersa los agregados de plaquetas circulantes. La hemorragia patrón fue significativamente aumentada durante la infusión de prostaciclina en un estudio pero no en otro; esto puede reflejar la dosis más alta administrada en el estudio anterior. La prostaciclina tiene efectos vasodilatadores en el hombre, produciendo un rubor facial, aumentando la temperatura periférica de la piel, aumentando la frecuencia cardíaca y, en dosis más alta; reduciendo la presión sanguínea diastólica, cuentas de plaquetas, factor III plaqueta, acelerando el tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de trombina, tiempo de lisis de coagulo de euglobulina y productos de degradación de fibrinogeno, no cambian por la infusión de prostaciclina. La prostaciclina tiene efectos más persistentes sobre la agregación de plaquetas que sobre el sistema cardiovascular, la desaparición de los efectos cardiovasculares dentro 5 min de infusión discontinua, mientras la inhibición parcial de la agregación plaquetaria persiste en algunos ejemplos por más de 2 horas posiblemente esto refleja persistente elevación del AMPc de las plaquetas después de la discontinuación de prostaciclina.

Esto sugirió originalmente, que la prostaciclina tiene efectos directos positivos cronotrópicos (que afecta al tiempo o la frecuencia especialmente la de contracción) e intrópicos (que afecta la fuerza o energía de las contracciones musculares; dicese de ciertas fibras nerviosas) en el hombre.

Además el avaluo de los efectos cardiovasculares por métodos no dañinos no mantuvieron la sugerencia de que la prostaciclina tiene efectos cronotrópicos directos, aunque un efecto menor inotrópico no puede ser excluido.

#### Prostaciclina y circulaciones extracorporales.

El paso de la sangre con circulaciones extracorporales implica contacto con una superficie artificial la cual es incapaz para engendrar prostaciclina. En el curso de tales procedimientos ocurre la trombocitopenia y la pérdida de función hemostática de plaquetas, y hace una contribución importante hacia mal función hemostática seguida de una hemoperfusión y desvío prolongado cardiopulmonar en el hombre.

Formación de microembolos durante los desvíos cardiovasculares quizás también contribuyen para las complicaciones cerebrales. En ani-

males sujetadas a diálisis experimental renal o desvíos cardiovascular , la infusión de prostaciclina previene el daño de las plaquetas y trombocitopenia , de este modo aumenta la biocompatibilidad de el procedimiento .Estos descubrimientos han sido confirmados en pacientes -- con daño hepático fulminante bajo la hemoperfusión.La infusión de ---- prostaciclina previenen las caídas de las cuentas de plaquetas y la elevación de la  $\beta$  - tromboglobulina esto se ha observado en pacientes-control. Además dos de los pacientes control desarrollaron marcada --- hipotensión durante la hemoperfusión y esto esta asociado con un hundimiento oculto en baja filtración de presión. Estos efectos no ocurren en los pacientes tratados con prostaciclina. Un estudio de la influencia de hemoperfusión seriada con prostaciclina sobre el modo de supervivencia de pacientes con deficiencia hepática fulminante esta ahora-- en progreso.

#### 4.2 Prostaciclina y Heparina.

Durante el curso de estudios sobre sistemas de circulación extra--- corporal fue observado que la prostaciclina potencia el efecto de la-- heparina(Bunting 1979 ). Aun estudios sobre esta interacción demostraron que las prostaciclinas también tienen un efecto anticoagulante -- indirecto bajo. Esto es probablemente porque las plaquetas, estimuladas por dosis bajas de agentes agregantes , coagulado acelerado por-- suministro, brindando una superficie sobre el cual los factores de --- coagulación pueden combinarse y reaccionar más eficazmente.La prostaciclina previene la activación de plaquetas , inhibe el acortamiento -- del tiempo de coagulación producido cuando ,ambos la caolin y colágena son incubados con plasma rico en plaquetas.Las plaquetas también liberan una actividad antiheparina, la cual reduce el efecto anticoagulante de la heparina in vitro.La prostaciclina inhibe la liberación ,y -- previniendo el desarrollo de una actividad procoagulante,puede acrecentar la acción de la heparina por mucho más que el 100%.Estos descubrimientos in vitro estan de acuerdo con las observaciones en circula--- ciones extracorporales.

La terapia con heparina en algunos pacientes es complicada por ---- trombocitopenia y episodios tromboembólicos , e in vitro puede causar-agregación de plaquetas y potenciar agregación inducida por otros agentes.

La heparina induce la agregación de plaquetas que no es inhibida por inhibidores ciclo-oxigenasa, como la aspirina, pero es inhibida por sustancias que elevan los niveles de AMPc de las plaquetas, uno de los cuales es la prostaciclina. Así, esto hace que parezca probablemente, que el uso de prostaciclina asociada con bajas dosis de heparina podrían ser acertadamente más razonables que el uso de heparina solo en ciertas situaciones clínicas.

Potencial para el desarrollo de la terapia antitrombótica.

Los trombos intraarteriales y la formación de un tapón hemostático han sido descritos en términos generales como fenómenos similares (Mustard y Packman), sin embargo esto es posible que la importancia relativa de la prostaciclina y el tromboxano  $A_2$  en cada condición es diferente, porque la prostaciclina es una hormona inestable circulante, así como un generador localmente. Su papel es controlar la formación de trombos intra arterial y quizás pueda ser más importante que aquel de tromboxano  $A_2$ , el cual solo puede ser sintetizado después de la interacción fuerte por agregación de plaquetas con estructuras colágenas. La situación opuesta puede ser verdadera durante la formación de un tapón hemostático cuando las plaquetas están fuera de la luz del vaso y en fuerte interacción con estructuras proagregadas de las paredes del vaso y tejido de su alrededor.

En estas condiciones la formación de tromboxano  $A_2$  es probablemente predominante. Si el sistema de prostaciclina/ tromboxano  $A_2$  en general es considerado como un mecanismo hemostático de defensa donde la agregación de plaquetas es en su interior no deseado en la vasculatura pero es necesario para la detención de la hemorragia, un balance tal puede ser conveniente en términos biológicos.

En tanto que la aspirina es considerada como un agente antitrombótico, mas información es necesaria sobre la manera de recuperación de la ciclo-oxigenasa endotelial in vivo después de la dosis única de aspirina. Igualmente importante es el avalúo de cualquier efecto acumulativo de un régimen de varias dosis sobre plaquetas y ciclo-oxigenasa endotelial en regla para establecer el intervalo óptimo de administración. La demostración de la habilidad de la aspirina para prevenir la tromboembolia en algunas circunstancias pero no en otras sugerencias diferentes cualitativas y cuantitativas en la patofisiología fundamentalmente.

De hecho, la aspirina solo inhibe las vías de agregación de plaquetas que dependen de la generación de tromboxano  $A_2$  a partir de dos posibles vías (ADP- y trombina - induce- agregación) intacto virtualmente. Sin embargo, los ensayos clínicos pueden ser conducidos en los cuales la aspirina se da a dosis bajas tanto sola o en combinación a los inhibidores fosfodiesterasa tal como dipyridamol. Preferentemente, un inhibidor selectivo de la sintetasa tromboxano puede ser desarrollado para ser usado solo o con inhibidores fosfodiesterasa (Moncada y Vane 1977).

Una proximidad mas directa para la terapia antitrombotica, podría ser para aumentar el AMPc de las plaquetas. Esto podría inhibir la agregación sea o no dependiente de la vía tromboxano. Desde que la prostaciclina es la substancia más potente conocida en ambos campos -- tanto , la agregación como aumentando el AMPc de las plaquetas , el uso de la prostaciclina o un análogo tanto, solo o en combinación con un inhibidor fosfodiesterasa, podría dar un acercamiento más comprensivo para el control de la agregación de plaquetas in vivo. Alternativamente, las drogas las cual estimulan la producción de prostaciclina endógena podrían ser desarrolladas. Varias de estas posibilidades estan siendo estudiadas en el presente.

## INHIBICION DIFERENCIAL DE LA PRODUCCION DE PROSTACICLINA Y LA AGREGACION DE PLAQUETAS POR ASPIRINA EN HUMANO.

Se ha demostrado que la aspirina es un poderoso inhibidor de la agregación de plaquetas por bloqueo de la ciclooxigenasa. Se ha demostrado que las células endoteliales sintetizan prostaciclina ( $PGI_2$ ), una sustancia que causa vasodilatación y potente inhibidor de la agregación de plaquetas. Así, el uso de aspirina en la prevención de trombosis no podría estar libre de riesgo, pero inhibe no solamente trombóxano  $A_2$ , sino también la producción de  $PGI_2$ . La presente investigación fue emprendida para comparar los efectos en el hombre de dosis diferentes de aspirina sobre la agregación de plaquetas y la producción de  $PGI_2$  por las paredes del vaso 3 min después de la isquemia de el brazo.

Este descubrimiento demuestra que la producción de  $PGI_2$  por las paredes del vaso, la producción de MDA\* (malondialdehído) por plaquetas, y agregación de plaquetas fueron afectados en grados diferentes por dosis aumentadas de aspirina. Además, la duración de la inhibición de la ciclooxigenasa de las paredes del vaso fue también marcadamente diferente. Comparado a aquellas de la ciclooxigenasa de plaquetas. Este descubrimiento permite la determinación de la dosis de aspirina que ejecuta una significativa e inhibición permanente prolongada de la agregación de plaquetas con solo una ligera y corta inhibición de la producción de  $PGI_2$ . La dosis de aspirina de 3.5 mg/kg de aspirina en intervalos de tres días aparece para inducir un máximo cerca de la agregación de plaquetas sin significancia afectando la producción de  $PGI_2$  por las paredes del vaso. Grandes dosis inhiben la producción de  $PGI_2$  mientras aumentando ligeramente la agregación plaquetaria. La identificación de la aspirina dando acción máxima antiagregante y mínima inhibición de  $PGI_2$  puede ser usada en la prevención de trombosis. La administración de dosis mucho más grande que la óptima podría ser la explicación para los resultados pobres algunas veces en la profilaxis de trombosis arterial con aspirina.

## MECANISMO DE ACCION DE LAS DROGAS ANTIINFLAMATORIAS.

El mecanismo de acción de los compuestos antiinflamatorios no esteroideos (NSAI)\* es un campo muy fidedigno para una hipótesis de especulación. Los eventos vasculares, celulares y bioquímicos han sido todos sugeridos como el centro primario para tales drogas, pero estuvieron sugeridos por Vane el cual proviene de la primera teoría comprensiva cubriendo analgesia y antipirexia así como efectos antiinflamatorios. El sugirió que NSAI\* inhibió la síntesis de Prostaglandina (PG)\*\* por una acción directa sobre el complejo de enzimas, prostaglandina sintetasa (PGs)\*\*\*.

Muchas evidencias reales han sido archivadas desde 1971, pero también hay algunos compuestos que no han sido localizados para conformar el patrón general. Los estudios comparativos reportados aquí sugieren que puede haber otros caminos en los cuales un NSAI\* puede ejercer su efecto y la pregunta destinataria de respuestas curativas contra lo patológico en la inflamación.

Todos los compuestos fueron activados en la prueba acarreadora para la inducción del edema en la pata y en el examen para desarrollar artritis en la rata, aunque el benoxaprofen fue el menos activo en la anterior y extremadamente potente en la posterior. En el examen utilizado establecido, la indometacina y benoxaprofen fueron del mismo orden de potencia. Estos exámenes podrían ser considerados para representar medidas preclínicas de la actividad antiinflamatoria con un gran valor predictivo para eficacia clínica en artritis reumatoide.

Cuando estos fueron examinados in vitro en una variedad de preparaciones de PG sintetasa, la indometacina fue claramente el compuesto más potente y con benoxaprofen teniendo actividad moderada y siendo menos potente más o menos 60 veces menor que la indometacina.

La actividad de estos variados compuestos en los exámenes de migración y pleuritis, ambos de los cuales examinan el movimiento de leucocitos polimorfonucleares y leucocitos monocitos, demuestran que no todos los NSAI\* poseen la propiedad de actividad celular modificada.

El benoxaprofen fue el único compuesto examinado que fue capaz para modificar la quimiotaxis o macrófagos en una manera específica.

Es particularmente claro que el espectro de la actividad farmacológica varia de acuerdo a este tipo de agente terapéutico. Mientras todos los compuestos son efectivos en los ensayos para la actividad antiinflamatoria, la actividad es mucho más variable en pruebas que incluyen células que actúan con estos compuestos provenientes y la inhibición de la PG sintetasa.

En la claridad de las evidencias acumuladas desde que Vane introdujo la hipótesis de un modo común de acción de NSAI\*(inhibición de PGS) en 1971, esto podría ser irrazonable para concluir que otros compuestos que no fueron algunos de estos que están clasificados pudieran tener un solo mecanismo de acción. Esto podría recordarse, sin embargo, que NSAI\* como una clase no solo es paliativos en la enfermedad inflamatoria en el hombre y agentes curativos que hemos aún esperado.

Los compuestos semejantes a la penicilamina y esteroides parecen que tienen mejor ventaja sobre los NSAI\* en el tratamiento de artritis pero son acusados con sobre tonos toxicológicos. La evidencia es aún menos clara de que ellos pueden modificar el sistema de PG, de cualquier manera, improbable que sus efectos "curativos" podrían ser atribuidos para estos, como inhibidores extremadamente potentes de PGS, así como la indometacina tiene poco efecto de amplitud limitada sobre el proceso de enfermedad. Quizás, aspectos, alternativos de penicilamina o farmacología esteroidea puede ser explorado y no parece ser irrazonable para explorar aspectos de la función celular en la inflamación con esto en mente.

Es interesante que el benoxaprofen - un compuesto con potencia considerable en los exámenes útiles para la artritis - no es particularmente activo en la inhibición de PGS de una variedad de tejidos pero tiene un número de efectos específicos sobre la actividad celular mononuclear.

Mientras el beneficio de tales compuestos con un único espectro de la actividad nos recuerda que esto puede ser establecido en la práctica clínica en el término límite, esto es claramente una salida de el nivel normal del NSAI\* y también podrían estar libre de la mayor parte de los efectos principales con respecto a este tipo de compuestos.

Muchos NSAI\* son potentes inhibidores de PGS y esto es probablemente su modo primario de acción.

No todos los pacientes se benefician de tales compuestos, sosteniendo el concepto de la baja población de artríticos, algunos de los cuales podrían derivar muchos beneficios de los inhibidores de PGs\*\*\*

Equitativamente, estos son algunos NSAI\* de los cuales benoxaprofen podría ser uno, el cual no tiene inhibición sobre PGs como su principal mecanismo de acción.

Esto parecería sensato para mantener una mente abierta cuando observamos compuestos antiinflamatorios nuevos así como el clínico tiene -- una necesidad crítica del aspecto "curativo" más que una terapia "paleativa".

\* NSAI- compuestos antiinflamatorios no esteroideos.

\*\*PG- Prostaglandinas.

\*\*\*PGs - prostaglandina sintética.

DEMOSTRACION QUE LAS PROSTAGLANDINAS NO TIENEN UN PAPEL EN LA ACCION CITOSTATICA (que modera el crecimiento y multiplicación de la célula )DE DROGAS ANTIINFLAMATORIAS.

La demostración siguiente sugiere que la acción citostática de drogas antiinflamatorias no esteroidal no es debido a la inhibición de la síntesis de la prostaglandina. Primero, la actividad citostática medida no fue relacionada a la habilidad reportada de la droga para inhibir la prostaglandina sintetasa. La indometacina por ejemplo inhibió el crecimiento de cultivo de células del hepatoma de rata (tumor del hígado) (HTC) solo a concentraciones en exceso eso reportó para ser requerida para inhibir la prostaglandina (PG) sintetasa. Los componentes reportados que no tienen o que tienen actividad inhibitoria debil de la prostaglandina sintetasa, tal como el ácido salicílico y fenacetina, --- fueron citostáticos considerando congeneres de fenilbutazona, antipirina, aminopirina que han sido reportadas para retener algunas actividades inhibitorias de la sintetasa, no fueron citostáticos. Segundo, las prostaglandinas y el ácido araquidónico no tuvieron por el contrario los efectos de la indometacina y, en concentraciones grandes, también inhibieron el crecimiento. Las diferentes acciones en las cuales la inhibición por indometacina fue lenta en un arranque (24 horas) y reversible, por el contrario que por  $PGA_1$  y  $PGA_2$  fueron aparente dentro de 60 min. y fue irreversible. Tercero, la síntesis de la prostaglandina no detectable fue observada en el cultivo de células HTC. La indometacina interfirió con la incorporación del ácido araquidónico marcado en la fracción fosfolípida de las células, pero esta acción no fue participada por las otras drogas antiinflamatorias.

ESTIMULACION DE LA BIOSINTESIS DE LA PROSTAGLANDINA INDUCIDA POR -  
CELULAS MONONUCLEARES FACTOR AGREGADO EN CELULAS DE ENCIA HUMANA, CAR  
TILAGO , SINOVIA Y ENDOMETRIO.

Ha sido mostrado por Dayer que linfocitos de la sangre periférica-normal de humano y monocitos incubados en cultivo ,liberan un factor-soluble el cual estimula la producción de prostaglandina E (PGE) por-células adherentes aisladas de sinovia reumatoide de humano.

En células adherentes de sinovia reumatoide, la media de cultivos-de células mononuclear de la sangre consecuentemente aumentaron la --producción de PGE( medido por radio inmunoexperimento). Un grado si-milar de estimulación tambien acurrio en células adherentes aisladas-de sinovia normal. Células mononucleares de la sangre de donadores --con artritis reumatoide,enfermedad periodontal,policitemia vera o per-sonas sanas todas produjeron estimulación de la biosíntesis de la ---prostaglandina en un modo dependiente de la dosis. La estimulación --fue evidente donde el factor y células blanco fueron repetidas del--mismo individuo o de diferentes individuos. A una 1:5 medio de dilu--ción , arriba de 50 ng(nanogramos) fueron producidos por cultivos de-0.5ml de  $10^5$  células sinovial en tres días.

La estimulación significativa de la biosíntesis de PGE arriba de--los niveles básicos fue tambien observada en cultivos de encfa infla-mada de humano, empleando células obtenidas por dispersión enzimatica o células derivadas de explantar(transferir fragmentos de órganos o -tejido a un medio nutritivo artificial para observar su evolución co-mo en los cultivos de tejido).

Esta estimulación ocurrio en un método dependiente de la dosis. y-en el caso de células cultivadas resultando de tejido digerido enzima-ticamente, una estimulación de sobre 700 doble puede ser medido(aumen-tando de menos que  $0.9 \text{ ng}^*$  para  $720-150 \text{ ng}$  por  $100 \mu\text{g}^*$  celular proteico despues de tres días de cultivo).Células de encfa explantar mostraron un grado más bajo de estimulación - cerca del doble de 30 sobre su ni-vel básico.

El factor de la célula mononuclear fue tambien activo sobre condro-citos(células cartilaginosas) derivadas de ambas ,digerida de colaque-nasa y cultivos explantar de cartilago articular de humano.Esta pro--ducción aumentada fue encontrada para ser arriba de 40 doble en esas-

células obtenidas por dispersión enzimática (e.g., de  $14 \pm 3$  para  $533 \pm 22$  por  $100 \mu\text{g}^*$  celular proteico después de 3 días en cultivo) y arriba de 80 veces con explantar derivada de células (e.g.,  $33.5 \pm 15$  para  $2790 \pm 445 \text{ ng}^*$  por  $100 \mu\text{g}^*$  celular proteico después de 3 días de cultivo). La estimulación dependiente de la dosis ha sido observado.

En cualquiera de los tipos de células correspondientes, el efecto--estimulante de el factor en la biosíntesis de PG podría ser inhibido--por incubación de las células blanco con un inhibidor de la prosta----glandina sintetasa tal como la indometacina ( $14 \mu\text{M}/1$ ). En todos los casos la respuesta para el factor fue el más grande cuando espontaneamente--la producción básica de PGE por las células blanco tiene caída en los niveles bajo. Esta caída usualmente ocurrió después de el tercer sub--cultivo.

Otros diversos tipos de células han sido examinadas por estos fenómenos. Fibroblastos de la piel humana fallaron para responder en el --factor. Células endometrial de humano logradas por digestión enzimática fueron estimuladas para formar  $\text{PGE}_2$  en un modo dependiente de la dosis pero no PGE. Este resultado es interesante porque células endometria--les no estimuladas también característicamente sintetizan  $\text{PGE}_2$  en --mucho mayores cantidades de PGE. Como otras especies, células endome--trial vascular no responden a el factor de la célula mononuclear de humano, pero la célula del hueso normal de rata sí.

Esta no es aún aparente si un factor sencillo es responsable por la estimulación observada en los varios tipos de células, pero no es notable que el factor es producido espontaneamente por células mononu---cleares y no depende la adicción de lectins no sobre preinmunización--y cultivo de células subsiguiente con antígeno específico

En vista de los efectos sobre la biosíntesis de PG, este factor puede tener significancia biológica en la inflamación y en destrucción de tejido conectivo en enfermedad de la articulación y enfermedad perio--dental.

\*ng - nanogramos

\* $\mu\text{g}$  - microgramos

## AMP CICLICO Y LAS PROSTAGLANDINAS EN LA ENFERMEDAD PERIODON-

### TAL.

Las prostaglandinas son mediadores potentes en el proceso inflamatorio y la resorción de hueso las cuales tienen rasgos característicos en la enfermedad periodontal en el hombre. Se ha demostrado que-- las PGs estimulan la síntesis de ciclico 3',5' adenosino monofosfato (cAMP) en muchos tejidos y células. Un incremento significativo en-- los niveles de cAMP en la inflamación se ha observado en pulmones de conejillo de india y en músculos gemelos de rata. El objeto de esta-- investigación es para estudiar los niveles de cAMP en la encía no inflamada y la encía inflamada, y el efecto de las PGs (prostaglandinas) en la síntesis de cAMP en un corte de encía in vitro.

Desde que la encía inflamada contiene significativamente superiores niveles de PGs endógenas y cAMP de encía normal y desde que PGs - exógenas han sido mostradas para estimulación endógena de la síntesis de cAMP de encía in vitro, hemos indicado que el incremento en los - niveles endógenos de cAMP establecidos en el tejido inflamado quizás- es atribuible al incremento de PGs endógenos.

El AMP ciclico ha sido reportado para estabilidad de la membrana-- lisosomica de células inflamatorias ; por lo tanto, el incremento en la formación de cAMP en la inflamación parece que puede ser asociado- con un mecanismo protectorio compensatorio endógeno el cual, es capaz- de detener la reacción inmune o reacción alérgica.

\*cAMP o AMPc- Ciclico 3'5' adenosino monofosfato.

## EFFECTOS DE LA EPINEFRINA SOBRE PGE<sub>2</sub> Y NIVELES DE AMP CICLICO EN ENCIAS DE PACIENTES CON PERIODONTITIS CRONICA.

Los niveles de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) y AMP ciclico en muestras de encías humanas fueron determinadas por mediciones de radioinmunización -- después de la incubación con epinefrina (10<sup>6</sup> M) en diferentes intervalos de tiempo. Los niveles de PGE<sub>2</sub> y cAMP alcanzaron un maximo en el control y muestras de hormonas tratadas después de 80 y 40 min. respectivamente.

La epinefrina parece que afecta un poco el aumento en PGE<sub>2</sub> y gran aumento en los niveles de cAMP en tejidos de encía cuando se comparan con muestras control. Cuando los datos fueron analizados, fue estadísticamente encontrado diferencias entre el control y muestras de hormonas -- tratadas con relación a PGE<sub>2</sub> y cAMP.

Las prostaglandinas significativamente contribuyen a varios aspectos del proceso inflamatorio y la resorción de hueso las cuales poseen características similares de la enfermedad periodontal en el hombre. Los niveles de PGE<sub>2</sub> en encía de pacientes con periodontitis crónica se encuentran que son el doble de 20 más que aquellos en encía saludable.

Se ha demostrado que el cAMP intracelular juega un papel principal --- en la regulación del proceso metabólico celular y la acción hormonal --- así como los efectos antiinflamatorios que tiene. En la encía inflamada -- de humano se ha encontrado que existe dos veces más cantidad de cAMP --- que en encía saludable.

Se encontró que las catecolaminas juegan un papel en la regulación -- del proceso inflamatorio.

La epinefrina saca acciones antiinflamatorias en muchos modelos de -- inflamación aguda y crónica. La liberación de proteasa neutral y  $\beta$  - glucuronidasa que proviene de los leucocitos es inhibida por norepinefrina. La epinefrina y cAMP, pueden ser acelerada por acetilcolina, pilocarpina y cGMP.

La epinefrina se ha usado odontológicamente para prolongar la durac-- ción de la anestesia y para reducir la hemorragia del tejido de la en-- cía.

De cualquier manera se ha pensado de gran interes el realizar este es-- tudio que se refiere al efecto de esta hormona en los niveles de PGE<sub>2</sub> y cAMP en tejido de encía.

Cuando el promedio del porcentaje aumenta en los niveles de PGE<sub>2</sub> en -- muestras de encía debido a la incubación y lincubación con epinefrina -- fueron tratadas en una forma grafica. Fueron observados consistentemente-

un incremento menor en los niveles de  $PGE_2$  en muestras tratadas con --- epinefrina en todos los periodos de incubación .

Cuando la hipótesis del promedio del porcentaje aumenta en los niveles de  $PGE_2$ , se ha demostrado que es mas bajo en los grupos tratados con epinefrina, una diferencia significativa estadísticamente entre los dos grupos fue encontrada ( $\alpha=0.5$ ,  $p < .05$ ). Los efectos no significativos estadísticamente son debido al tiempo en espacio de la incubación y al periodo de tiempo y no a la interacción entre el tratamiento y el tiempo en que se lleva a cabo ( $\alpha=.05$ ,  $p < .05$ ).

La tabla 3 nos muestra significativamente los niveles de cAMP en muestras de encía que fueron incubadas solas y aquellas que fueron incubadas con epinefrina. Los resultados de la incubación solo denota un aumento en las concentraciones de cAMP de  $111 \pm 21.6$  pmol/ mg en proteína en tiempo 0 a un maximo de  $124.8 \pm 17.8$  pmol/ mg en proteína después de 48 minutos. En la presencia de epinefrina la concentración de nucleotido ciclico aumentó de  $112.1 \pm 29.3$  pmol/mg en proteína en un tiempo 0 a una concentración maxima de  $210.4 \pm 13.3$  pmol/mg en proteína en un tiempo de 40min.

Cuando los promedios del porcentaje aumenta en los niveles de cAMP -- en muestras de tejido debido a la incubación sola y debido a la incubación con epinefrina son marcados en una barra grafica, hubo una consistentemente baja en el porcentaje y un aumento en los niveles de cAMP en el grupo control como comparado con el grupo tratado con epinefrina. La hipótesis que el incremento del porcentaje en los niveles de cAMP fue--- provado que aumenta en los grupos de hormonas que fueron tratados , deben ser más altos y demuestran que existe una diferencia significativa - estadísticamente entre grupos tratados y de control. De ninguna manera--- el efecto del tiempo ni tampoco la interacción entre el efecto del tratamiento y el tiempo en el que fue hecho puede ser considerado estadísticamente.

En el presente estudio se encontró que la incubación de encía humana con epinefrina parece que produce un menor aumento en  $PGE_2$  y un gran--- aumento en los niveles de cAMP como se compara en el estudio de control. Estos son sostenidos por diferencias significativas estadísticamente--- encontrados en la muestra control y la alicuota de tejido tratado con--- epinefrina con observar a ambos  $PGE_2$  y cAMP

Contrariamente a nuestro descubrimiento la epinefrina se ha demostrado que aumenta la formación de  $PGE_2$  en otros tejidos tales como las vesículas seminales, fondo del estomago de rata, cerebro de rata, médula del riñón de conejo y célula adiposa de humano.

En la presente investigación EDTA estuvo presente en la incubación--media, de cualquier manera esta reacción combinada de iones de quelato - de  $Ca^{2+}$  rigen cordinadamente la desaturación de la membrana plasmatica--fosfolipasa  $A_2$ . Esto no es un factor critico en nuestro experimento --- desde que el ácido araquidónico exogeno fue sumado a la incubación media La fosfolipasa  $A_2$  de las membranas del plasma y microsomas--los candidatos más aceptados implicados en la síntesis de PG -- son absolutamente- $Ca^{2+}$  dependientes; se ha encontrado que la EDTA inhibe la síntesis de---PG debido a la inhibición de liberación endogena de el ácido araquidóni- co de la membrana fosfolipida.El sistema de la PG sintetasa es activado- sin los cationes divalentes.

El incremento aparente en los niveles de cAMP responde la epinefrina de acuerdo con los informes en la literatura los cuales indicaron que-- al activar la hormona el sistema ciclase adenilo en varios tejidos.

Grower y colegas, tienen demostrado que la infiltración a la encía-- adherida en los monos con 2% de lidocaina conteniendo 1;100,000 epinefri- na causo 1110% aumento en los niveles de cAMP comparado con tejido -- control no inyectado.En este estudio la anestesia local fue obtenida--- por medio del bloque mandibular , por la anestesia inyectada a una dis-- tancia del área siendo operada. Por lo tanto una contaminación posible - de muestras de encía conteniendo epinefrina , en el anestesico es muy - remota.

Desde que la  $PGE_2$  es un agente inflamatorio potente y se conoce que- cAMP que posee actividad antiinflamatoria, la baja decreciente en la -- producción de  $PGE_2$  y el aumento de la formación de cAMP observado en en- cía como un resultado del tratamiento con epinefrina pueden ser dos po- sible mecanismo por el cual la hormona sacada tiene efectos antiinfla-- matorios.Los experimentos ulteriores con dosis bajas que la dosis usada- en esta investigación podría ser tratada para una valoración más amplia de los efectos de la epinefrina sobre la síntesis de PG y cAMP en encía.

TABLA 3.

Niveles significantes de concentración de AMPc en muestras de encía incubadas solas y aquellas incubadas con epinefrina a periodos de tiempo cinco.

	Incubación	Incubación con epinefrina.
Tiempo de incubación (min)	AMPc Pmol/mg proteína	AMPc Pmol/mg proteína
0	11.0 <sup>±</sup> 21.6 <sup>a</sup> (6) <sup>b</sup>	112.1 <sup>±</sup> 29.3 (5)
10	126.5 <sup>±</sup> 32.7 (6)	150.1 <sup>±</sup> 28.7 (5)
20	113.2 <sup>±</sup> 20.0 (6)	141.6 <sup>±</sup> 8.9 (5)
40	112.6 <sup>±</sup> 21.4 (6)	210.4 <sup>±</sup> 13.3 (5)
60	124.8 <sup>±</sup> 17.8 (6)	194.3 <sup>±</sup> 26.8 (5)

El número de muestras de encía aquilatado está indicado en el parentesis.

PREELIMINAR.

Cuando fue observado que las enfermedades de la cavidad oral---- y su terapia quirúrgica en ocasiones constituyen una especial serie -- de tensiones, se hizo una búsqueda específica para la obtención de una segura y efectiva biosíntesis de PGs, las cuales podrían ser usadas-- como un auxiliar para el tratamiento dental. Este material podría ser -- activamente antiinflamatorio cuando aplicado tópicamente en la forma -- de un colutorio no podría dañar, podría aumentar la granulación, adhe-- sión, curativo y reparación del tejido inflamado y tendría que ser --- bien tolerado y aceptados por pacientes sin efectos colaterales; las se-- rias secuelas tóxicas de la terapia de la hormona adenocortical deja -- excluidos a los esteroides de esta consideración . Aún el ácido acetyl salicilico fue excluido por sus efectos colaterales.

Cuando los contenidos de una capsula de indometacina(indocin) de 50mg. fuerón empleados junto con 4 onzas de agua para ser usados como un co-- lutorio durante 3 min. de 4 veces diariamente durante pocos días an-- tes de la operación y después de la operación hubo una significativa--- disminución en la inflamación, dolor, hemorragia, hinchazón y males -- generales en la boca.

El sistema de la prostaglandina sintetasa debe tomarse en cuenta -- para la biosíntesis de las PGs las cuales modulan la respuesta infla-- matoria y es ubicuo en células mamarias y vasos, incluyendo tejido de la encía . El sistema de las PGs depende de una continua disponibilidad de glutathione(glutamato+azufre)(GSH) , es estimulado por trauma o célu-- las dañadas y es inhibida por una variedad de substancias tales como-- sustratos análogos, iones metálicos antioxidantes, nucleotidos, aspiri-- na y componentes como indometacina. El sistema es heterógeno de un te-- jido a otro y varia grandemente entre las diferentes especies. El siste-- ma de las PGs es entendido como un complejo multienzimático localizado subcelularmente en las membranas y puede ser aislado en fracciones de-- alta velocidad de células sobre ultracentrifugación. Una de las difi-- cultades en el estudio celular de la acción enzimática de las PGs , -- es el que refiere al manejo de los tejidos, corte y preparación de --- ellos para causas de estudio y un significativo incremento de actividad.

En cavidad oral, placa, partículas, calculos, trauma, enfermedad inflamatoria y manipulación quirúrgica de la encía causa un tremendo incremento de PGs con elaboración aumentada de PG, capaz de producir un dolor excesivo, hemorragia, hinchazón e incomodidad los cuales son de valoración negativa en el tejido reparado y sano. La biogénesis de la PG deriva de la segmentación enzimática del carbono 20, ácidos grasos esenciales y el producto es una colección de carbono 19 insaturado, compuestos oxigenados de los que sus estructuras básicas son similares al ácido prostanoico. La termoregulación, inflamación y una amplia variedad de procesos corporales vitales son modulados por PG. No es frecuente encontrar subsistemas sinérgicos y antagonistas regulados por diferentes conjuntos de PG. La resonancia de la oscilación del equilibrio de PG podría servir como ligadura entre glicólisis, respiración y memoria celular para estímulo ambiental, duplicación y función celular que producen la adquisición de la memoria es probablemente el resultado de una configuración espacial y orientación de receptores en vez de un proceso químico o una frecuencia aminoácida.

El doctor Paul Goldhaber y otros investigadores tienen descrito independientemente efectos osteolíticos de cierto tipo de PG y la influencia favorable de indometacina osteolisis neutralizante por inhibición de PGs. El concepto de aplicación tópicamente de indometacina en la forma de un enjuague no es nueva. La seguridad y ausencia de cualquier reacción adversa fue muy notable. No hubo (droga -narcotizante) ni (droga-paciente) consecuencias desfavorables. La excesiva inhibición de PGs puede ser peligrosa, y fue eludido por la técnica enjuagatoria descrita arriba,

\*PGs - prostaglandina sintética.

\*\*PG- prostaglandina.

## LAS PROSTAGLANDINAS COMO UN MEDIADOR DE LA RESORCIÓN DE HUESO POR MOVIMIENTOS EXPERIMENTALES DE DIENTES EN RATAS.

La administración de indometacina inhibió la aparición de osteoclastos e inhibió la resorción de hueso por movimientos experimentales en dientes de ratas. Los efectos fueron limitados a grupos inyectados --- dentro de 12 horas después del tratamiento.

La prostaglandina  $E_1$  o  $E_2$  en soluciones inyectadas en encía situada cerca de la parte superior del primer molar provocaron la aparición de osteoclastos y la resorción de hueso.

El proceso de movimientos ortodónticos de los dientes ha sido basado sobre la hipótesis de que los movimientos dentarios son el resultado de la respuesta biológica del tejido periodontal con las fuerzas -- mecánicas aplicadas.

Los incidentes cambios de tejido en movimientos experimentales de dientes , tales como la resorción de hueso, la formación de hueso y -- degenerativa y cambios reformativos del ligamento periodontal han sido reportados por muchos investigadores. Muy recientemente ha sido demostrado que ocurren cambios en ambas composiciones químicas y perfiles -- enzimáticos de tejido periodontal durante los movimientos de los dientes.

Recientemente intereses científicos considerables han sido enfocados sobre el papel de las prostaglandinas (PGs) en la resorción de --- hueso. Que nos guían cada vez más a entender que las PGs inducen la -- resorción de hueso por fuerzas mecánicas ortodónticas durante movimientos experimentales en ratas Si de hecho las PGs están involucradas en los cambios tisulares que son causadas por fuerzas mecánicas , esto -- contribuiría aún mejor entendimiento de la naturaleza y de la respuesta biológica del hueso a las fuerzas mecánicas

Los experimentos fueron designados para pruebas;

1) Si cuando la , síntesis de PGs es inducida por fuerzas mecánicas ortodónticas en el tejido periodontal y?) Si prostaglandinas exógenas pueden producir similar resorción de hueso a la inducida por fuerzas--- mecánicas ortodónticas

Experimento 1 - efecto de la indometacina sobre movimientos experimentales en los dientes

La inserción de una pieza de una banda elástica para tres días indujo un aumento significativo en la aparición de osteoclastos en el hueso alveolar sobre la cara experimental (fig 2). La administración de indometacina demostró un efecto inhibitorio relacionado a la dosis sobre la aparición de osteoclastos.

La figura 3a-d demuestra los efectos de la inserción de una banda elástica y la administración de indometacina sobre los cambios histológicos de el espto interradicular de el primer molar. La inserción de una banda elástica agranda el espacio periodontal en la cara mesial y esta cara la comprime en la cara distal de el septo interradicular. Se observó que numerosos osteoclastos multinucleares se agregaron en el área socavada de la resorción de hueso, después un número pequeño de osteoclastos fueron encontrados en la superficie de la cara mesial en la cara control no tratada, la administración de 20mg/kg/día de indometacina inhibió marcadamente la aparición de osteoclastos inducidos por la inserción de una banda elástica. La misma dosis de indometacina no condujo cerca de cualquier cambio significativo sobre la cara control.

Los efectos de la indometacina sobre la resorción de hueso con observación del tiempo de inyección son resumidos en la fig.4. Fue necesario administrar la indometacina no después de 12 horas después de la inserción de una banda elástica con el objeto de suprimir la aparición de osteoclastos inducidos por fuerzas mecánicas ortodónticas. Dar indometacina una hora antes del tratamiento fue lo más efectivo, mientras que la administración de la droga 24 o 48 horas después del tratamiento tuvo poco efecto en la supresión de la aparición osteoclastos. Esto es interesante, que la administración de indometacina 0 a 3 horas después de la inserción de una banda elástica no fue muy efectiva en prevenir la aparición de osteoclastos.

Experimento 11.- efecto de la inyección local de las PGs sobre tejido de hueso alveolar. Cuando la inyección local de  $PGE_1$  o  $PGE_2$ , se observo que la dosis dependiente produjo la aparición de osteoclastos. Los números de osteoclastos fue  $4.5 \pm 1.1$ ,  $7.7 \pm 1.9$  y  $20.4 \pm 2.1$  / área dada en grupos tratados con  $PGE_1$  y  $6.5 \pm 1.9$ ,  $16.5 \pm 1.9$  y  $21.4 \pm 5.1$  / área dada en grupos tratados con  $PGE_2$ , respectivamente

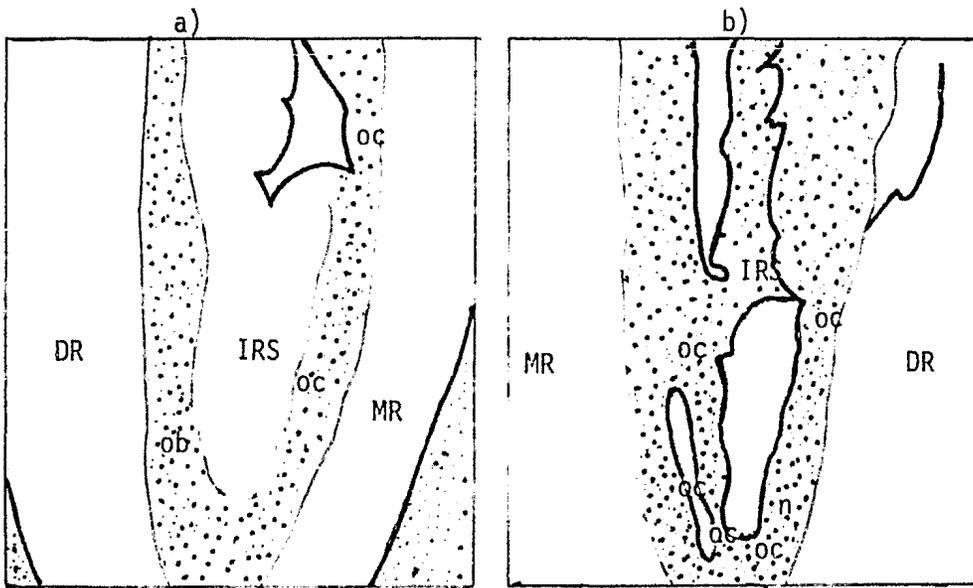
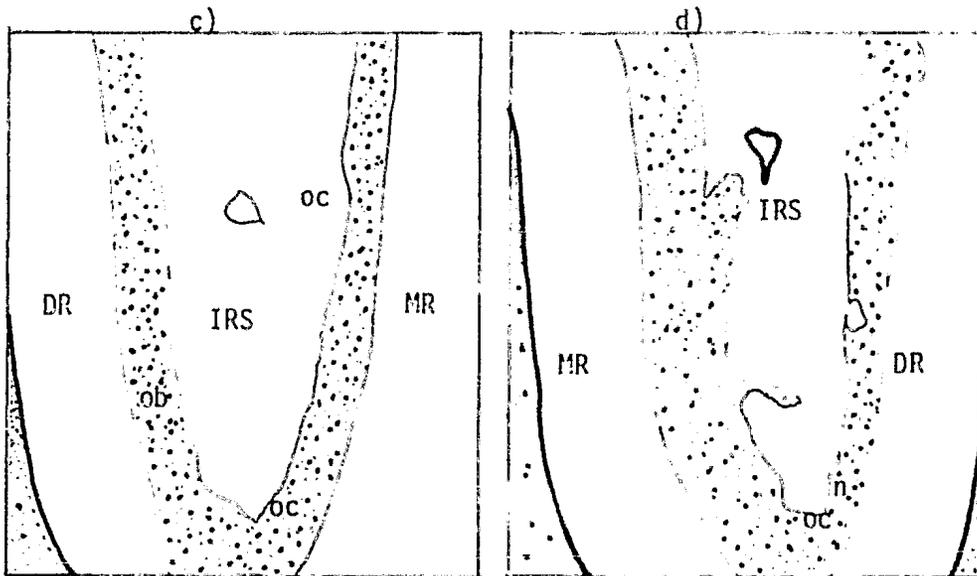


Fig 3. Cambios histologicos del tejido periodontal; oc; osteoclastos--ob; osteoblastos, n; tejido necrotico;MR; raiz mesial del primer molar ,DR; raiz distal del primer molar , y IRS ; septo interradicular.



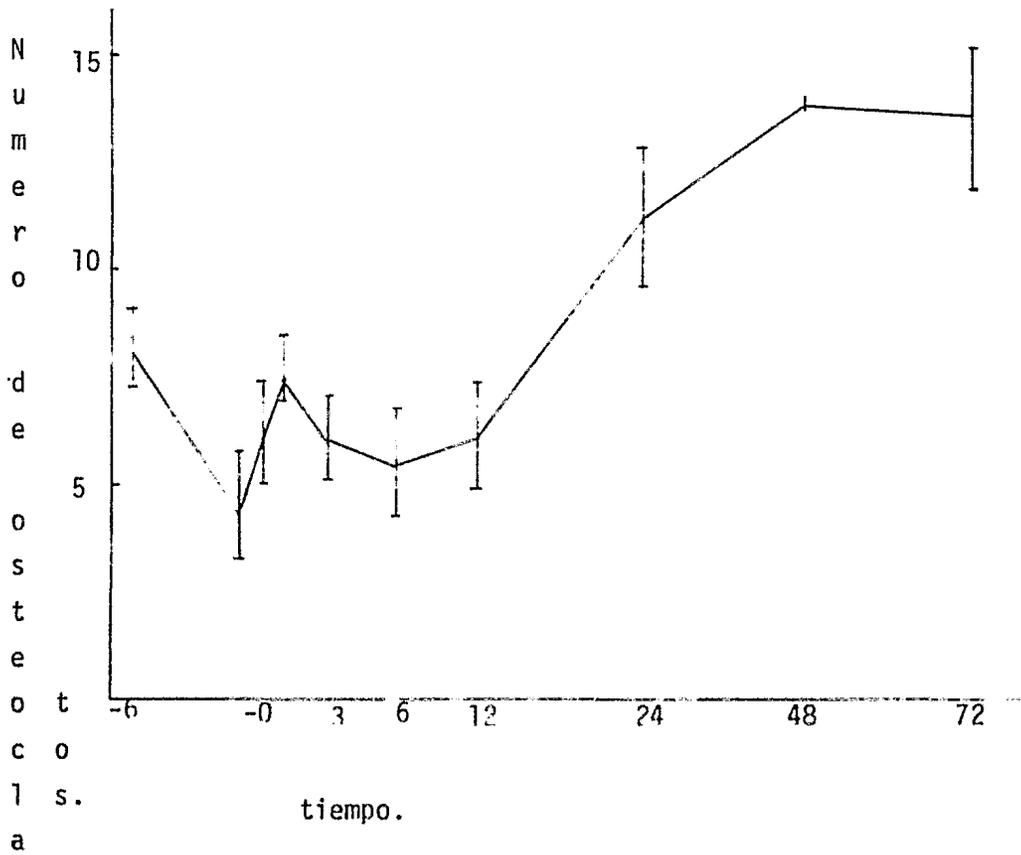


Fig 4.- La relación entre el tiempo de la inyección sola de indometacina y la aparición de osteoclastos inducidos por movimientos de --- dientes experimentalmente.

Los osteoclastos aparecieron no solo en la cara mesial, sino también en la cara distal de el septum interradicular , se observo que no hubo en el número de osteoclastos en la encía contralateral de los -- animales examinados.

El resultado experimental reportado en este estudio sugiere que las PGs estan implicadas en la resorción de hueso inducido por fuerzas mecanicas ortodonticas . Primero, la administración de indometacina, un inhibidor específico de las PGs sintetasa , inhibe la aparición de osteoclastos y la resorción de hueso alveolar que fue inducido por la -- inserción de una banda elástica. Segundo, los efectos inhibitorios de la indometacina son limitados a grupos inyectados dentro de 12 horas -- después del tratamiento. Tercero, PGE<sub>1</sub> o PGE<sub>2</sub> inyectada en encía causa la aparición de osteoclastos y la resorción de hueso.

Harris informo que quistes dentales producen materiales semejantes a la prostaglandina las cuales indujeron resorción de hueso, sugiriendo que tal resorción no fue debido directamente a la presión sobre -- hueso por la expansión del quiste, sino a los materiales semejantes a la prostaglandina secretados de tejido.

Pruebas que las PGs locales estimularon la resorción de hueso in vitro han sido informado por Goodson. Ellos demostraron que las inyecciones repetidas de 50mg de PGE<sub>1</sub> directamente en la calvaria de rata ---- produjo cambios marcados en la morfologia del hueso, reemplazo fibroso y vascularidad aumentada. Ellos también observaron que las inyecciones repetidas de una suspensión conteniendo PGE<sub>1</sub> dentro de hueso alveolar de rata produjo resorción similar a la que se ve en la calvaria

El mecanismo de la síntesis y la secreción de PGs de los tejidos -- periodontales esforzados mecanicamente es desconocido. Buck encontro -- lípidos en el tejido periodontal de humano esforzado mecanicamente. Especialmente en sus zonas de células libres. Esos lípidos pueden estar relacionados con las PGs. El stress de un modo concebible causa una -- perturbación de la membrana de las células del tejido periodontal ---- con un aumento resultante en la síntesis y secreción de PGs. Desde --- que los precursores de PGs son los lípidos los cuales constituyen la -- membrana celular. Numerosos estudios sugieren que las PGs median la -- inflamación. Se ha informado que hay pruebas evidentes, que fuerzas mecanicas ortodonticas produjeron el proceso inflamatorio en tejido -- periodontal

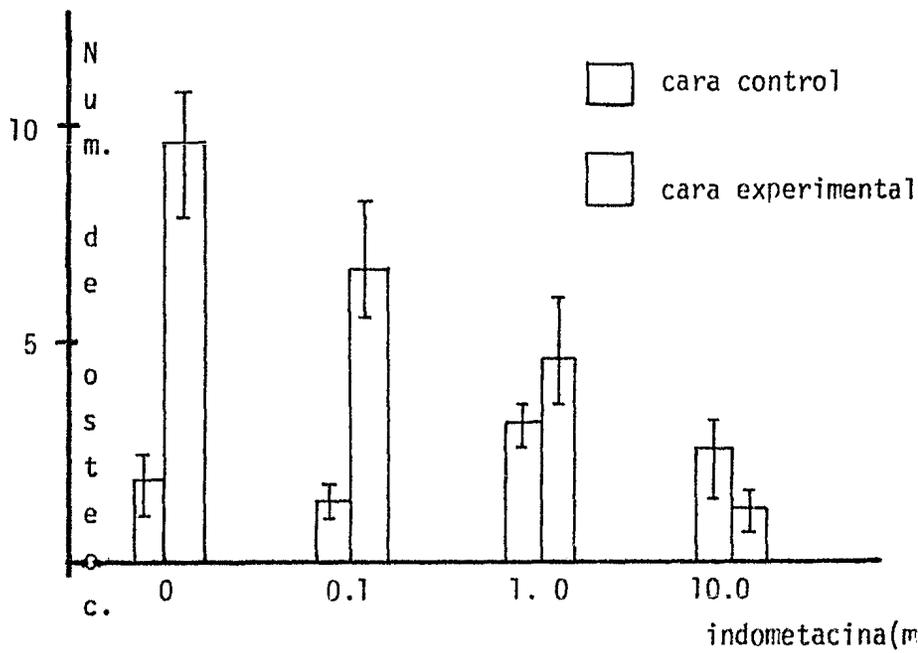
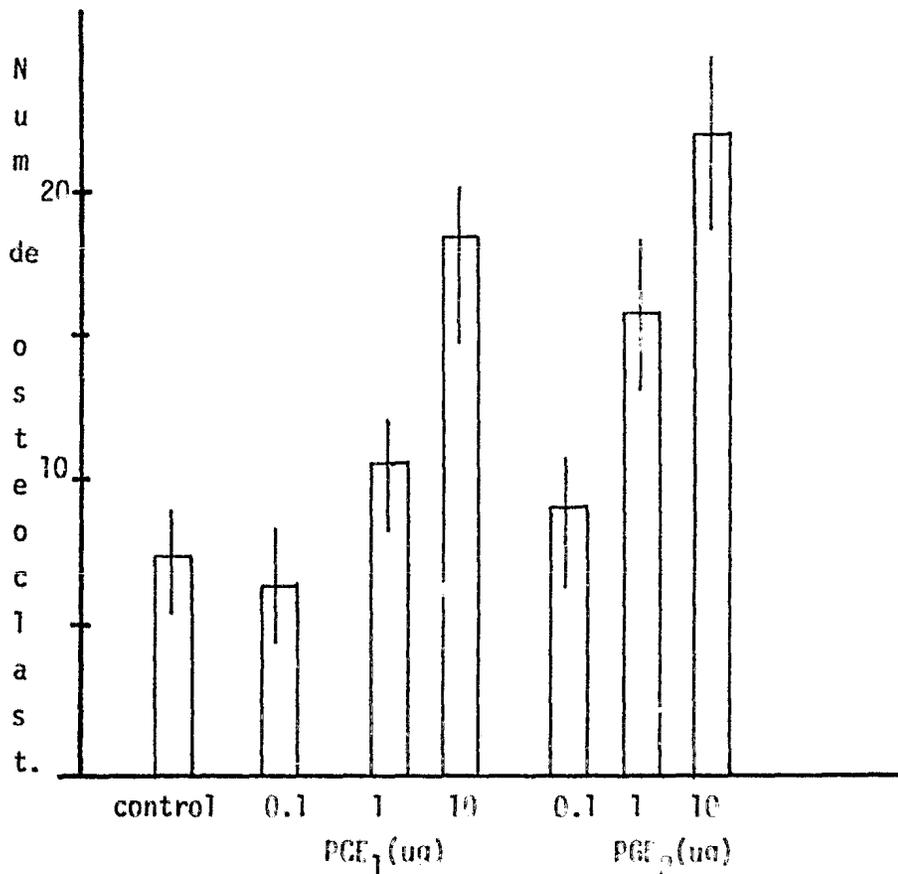


Fig 2.- La aparición de osteoclastos demuestra los efectos dependientes de la dosis de indometacina .P 0.01 comparado : 0 mg/kg grupo.

Fig 5. Aparición de osteoclastos en relación a los niveles de la dosis de PGE<sub>1</sub> y PGE<sub>2</sub>.



Fue demostrado que la permeabilidad vascular periodontal aumentada apareció 20 min. después de la aplicación de las fuerzas ortodónticas. En este experimento la indometacina administrada de 0 a 3 horas después de la inserción de una banda elástica no tiene una significancia efectiva en reducir la aparición de osteoclastos. Esto quizás relacionado a la permeabilidad vascular aumentada de el tejido periodontal a las fuerzas mecánicas ortodónticas.

El mecanismo y el papel de las PGs para inducir la resorción de hueso osteoclastico son aún desconocidas; sin embargo se ha demostrado que el AMP cíclico y el calcio intracelular están involucrados en la acción de las PGs.

Figura 7. Demuestra un esquema de los pasos posibles de el proceso de movimientos ortodónticos de los dientes. En el tratamiento ortodóntico se piensa que la respuesta local a fuerzas mecánicas aplicadas podrían ser influidas por factores sistémicos tales como la hormona paratiroidea o vitamina C como lo informó Kamata y Yamasak. El uso terapéutico de estas hormonas, sin embargo, es difícil probablemente en el tratamiento ortodóntico clínico por sus efectos sistémicos. Por otro lado, esto parece posible que las PGs podrían ser útil en el futuro en el tratamiento ortodóntico clínico en la forma de administración local combinada con movimientos ortodónticos de los dientes. Podría ser presumible que esta combinación quisiere más rápido la remodelación del hueso y el movimiento dentario.

El mecanismo de la resorción de hueso alveolar en movimientos dentarios experimentales fue examinado en ratas por inserción de una banda elástica interproximal entre el primer y el segundo molar superior. La administración de indometacina, un inhibidor específico de la PG sintetasa, suprimió la aparición de osteoclastos y la resorción de hueso alveolar que fue inducido por movimientos dentarios experimentales. Los efectos inhibitorios de la indometacina fueron limitados para grupos inyectados dentro de 12 horas después del tratamiento. PGE<sub>1</sub> o PGE<sub>2</sub> inyectada en encía cerca del primer molar superior también causó la aparición de osteoclastos y la resorción de hueso alveolar.

Estos resultados sugieren que el esfuerzo mecánico ortodóntico induce la síntesis de PGs por células localizadas, las cuales estimulan la resorción osteoclastica de hueso.

\* PGs- Prostaglandinas

\*\* PG sintetasa

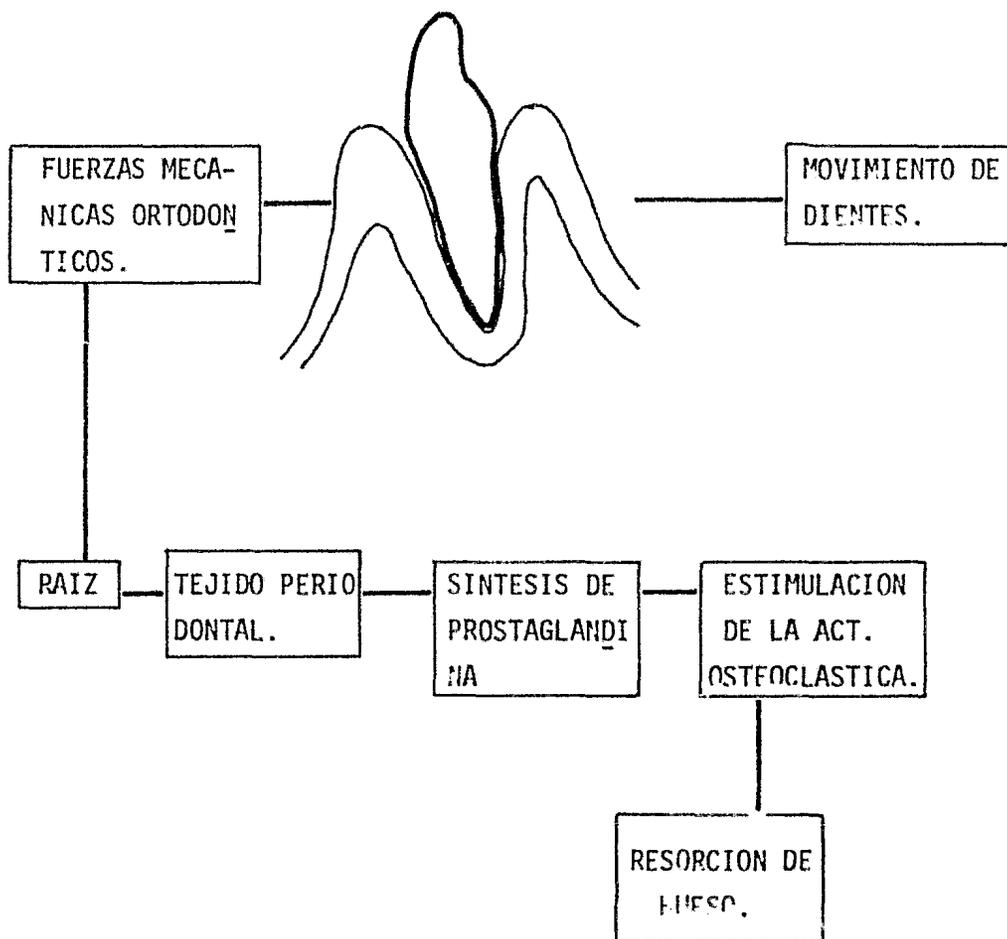


Fig 7 . Un esquema de los presumibles pasos de el proceso del movimiento ortodontico de los dientes.

CAPITULO V

## -CONCLUSIONES-

En este trabajo se recopilarón datos recientes de los diferentes-- efectos de las prostaglandinas durante el proceso inflamatorio como -- son; vasodilatación, aumento en la permeabilidad vascular, dolor, --- migración de leucocitos, formación de granuloma, fiebre.

Se ha demostrado que existen varios tipos de prostaglandinas que-- actúan de diferente forma, como sería el caso de la  $PGE_1$  y la  $PGF_1$  -- las cuales inducen hipersíntesis de colágena e intensifica la rea---- cción granulomatosa y la  $PGE_1$  y la  $PGE_2$  sensibilizan las fibras noci- ceptivas y los vasos a los efectos de otros mediadores, como bradiqui- nina e histamina.

Las prostaglandinas pueden, actuar no sólo como mediadores sino--- también como reguladores en la inflamación.

El papel importante de los EFA(ácidos grasos esenciales) y las Pg( prostaglandinas) se han demostrado que actúan en la integridad de la membrana vascular, la estabilidad de las plaquetas y en la modulación del tono muscular.

Las prostaglandinas son mediadores potentes en el proceso inflama- torio y la resorción de hueso. las cuales tienen rasgos característi- cos en la enfermedad periodontal en el hombre .Se ha demostrado que - las PGs(prostaglandinas) estimulan el ciclico 3'5'adenosino monofos-- fato (AMPc) en muchos tejidos y células

En cavidad oral, placa partículas, cálculos, trauma, enfermedad inflamatoria y manipulación quirúrgica de la encía causa un tremendo aumento de PGs (prostaglandina sintetasas) con elaboración aumentada de PG (prostaglandina), capaz de producir un dolor excesivo, hemorragia, hinchazón, incomodidad las cuales son de valoración negativa en el tejido reparado y sano.

Los leucocitos peritoneales (en los estudios realizados en el puerco de guinea) son de orígenes diferentes de lipoxigenasa, ciclooxigenasa y sintetasas de tromboxanos, prostaciclina o prostaglandina. La expresión de ellos depende del tipo de células y su estado fisiológico.

La prostaciclina es un vasodilatador potente pero inestable, e inhibidor de la agregación de plaquetas que es producido por las paredes de los vasos sanguíneos. El uso de la prostaciclina es en terapia antitrombótica.

Se ha demostrado que la aspirina es un poderoso inhibidor de la agregación de plaquetas por bloqueo de la ciclooxigenasa. Por lo que se usa en la prevención de trombosis. La aspirina inhibe la producción de  $PGI_2$ .

Se ha demostrado que las prostaglandinas (PGs) y enzimas lisosómicas se alteran con lesión tisular.

Las prostaglandinas de la serie E inhiben muchas funciones de linfocitos in vivo.

La prostaglandina  $E_1$   $E_2$  provocan la aparición de osteoclastos y la resorción de hueso. Intereses científicos considerables han sido enfocados sobre el papel de las prostaglandinas (PGs) en la resorción de hueso. Que nos guía a entender cada vez más que las PGs inducen la resorción de hueso por fuerzas mecánicas ortodónticas durante movimientos experimentales en ratas.

De acuerdo a todo lo expresado anteriormente manifiesto abiertamente la importancia tan grande que tiene las prostaglandinas en el proceso inflamatorio, ya que en la medida en que el operador manipule los tejidos de la cavidad oral adecuadamente será el resultado que tenga en el posoperatorio. Ya que precisamente las prostaglandinas desencadenan su acción por una manipulación inadecuada en la que se traumatiza y edematiza un tejido, cosa que muchos no conocen por lo cual es tan importante que aprendamos lo que es la fisiología de un tejido sano, y la fisiopatología del proceso inflamatorio con el objeto de llegar a un mejor tratamiento, la consecución final de lo que todo Cirujano Dentista trata de lograr, devolviendo a su paciente la salud y reintegrándolo al medio ambiente como un individuo capaz y totalmente adaptado para realizar su labor normal que la sociedad diariamente le impone.

-BIBLIOGRAFIA\_

- 1.- Mjor.L.A.. Pindborg j.j.  
Histologia del diente humano.  
Editorial Labor.  
Barcelona España,1974.
- 2.- Grinspan David.  
Enfermedades de la Boca.  
Editorial Mundi.  
Primera Edición.  
Buenos Aires Argentina1973.
- 3.- Shafer William G.  
Tratado de Patología Bucal.  
Editorial Interamericana.  
Primera Edición.  
México 1977.
- 4.- Glickman Irving.  
Periodontología Clínica.  
Editorial Interamericana.  
Cuarta Edición.  
México 1976.
- 5.- Grant,Stern , Evert.  
Periodoncia de Orban.  
Editorial Interamericana.  
Cuarta Edición. México 1976.
- 6 - Baer. P.N. D.D S.  
Textbook of Periodontics.  
J.B. Lippincott Company.  
Philadelphia -Toronto 1977
- 7.- Ramfjord and Ash  
Periodontology and Periodontics  
W.B Saunders Company.  
Philadelphia- Toronto 1979
- 8.-Crawford Michael  
Acidos Grasos Esenciales y Prostaglandinas

- Nature ,Vol287, 2 de octubre 1980,388p.
- 9.- Tawfik. M.A. Elattar, and Hsien S. Lin.  
AMP ciclico y Prostaglandinas en la enf. periodontal.  
Advances in Prostagandins and Thromboxane Research.  
Vol 8, New York,1980 ,1739 p.
- 10.-Howard S. Schwartz. M.D.  
Medicina oral e inhibición de la biosíntesis de PG---  
una vista preeliminar.  
Journal of oral Medicina,jul-sept.1980.Vol 35, 56 p.
- 11.-Yamasaki k.,Miura F. and Suda T.  
Las prostaglandinas como un mediador de la resorción  
de hueso por movimientos experimentales de dientes -  
en ratas.  
Journal Dent,Res.59(10)1980, 1635 p.
- 12.- Mello M.C.F.,Bayer M.B. and Beaven M.A.  
Evidencia que las Prostaglandinas no tienen un pa---  
pel en la acción citostática de las drogas antiin---  
flamatorias.  
Biochemical Pharmacology,Vol 29,311p.  
Gran Bretaña 1980.
- 13.- Tawfik M.A. Elattar, Hsien S. Lin and Tira E.D.  
Efectos de la epinefrina sobre PGE<sub>2</sub> y niveles de =  
AMP ciclico en encía de pacientes con periodontitis  
crónica.  
Prostaglandins and Medicina.  
Vol 6 ,601p. 1981 Kansas city Missouri.
- 14.- Zurier Robert B MD  
Prostaglandinas.  
Post Grad Med Vol 68 ,sept1980 Philadelphia.
- 15.- Moncada S and Vane J.R.  
Prostaciclina y coagulación sanguínea .  
Drugs Research Reports.  
Vol 21, 430 p. 1981.
- 16.- Van Der Ouderaa F.J , Buytenhek M. and Van Doro D.  
Caracterización de la prostaglandina H<sub>2</sub> sintetasa .  
Advances in Prostaglandins and thromboxane Research  
Vol 1 , 1980 New York 1980.
- 17.- Masotti G , Galanti G., Poggesi L., Abbate R. ,

inhibición diferencial de la producción de la prostaciclina y la agregación de plaquetas por aspirina en humano.

Advances in Prostaglandins and Thromboxane Research.  
Vol 6 ,317p. New York 1980.

18.-Shimoji K.,Arai Y., Wakatsuka H.,and Hayashi M.

Síntesis de nuevas prostaciclinas análogas.

Vol 6 ,327p. New York 1980.

19.- Ohuchida S., Hashimoto S., Wakatsuka H., Arai Y.  
and Hayashi M.

Actividades biológicas y síntesis de algunas prostaciclinas análogas

Advances in Prostaglandins and thromboxane Research  
Vol 6 337p. New York 1980.

20.- Troncha P.J. and Catravas G.N.

Prostaglandinas, Lisosomas y Lesión por radiación.

Advances in Prostaglandins and Thromboxane Research  
Vol 7 851p. New York 1980.

21.- Davidson F.M., Doig M.V.M Ford -Hutchinson A.W. ---  
and smith M.J.H

Producción de prostaglandina y tromboxane por leucocitos polimorfonucleares y macrófagos de rata.

Advances in Prostaglandins and Thromboxane Research.  
Vol 8, 1661p. New York 1980.

22.-McGuire J.C and Sun F.F.

Metabolismo del ácido araquidónico y la prostaglandina endoperoxida por medio de leucocitos clasificados.

23.-Hokama Y, Matsuo M, Lam M P., JoyoB S ,Siu G.E.

Papel regulatorio de las prostaglandinas en la respuesta inmune primaria y secundaria en SRBC en ratones. El efecto in vivo y in vitro sobre la respuesta celular formando placa de células del bazo primate

Advances in Prostaglandins and Thromboxane Research.  
Vol 8 ,1664p New York 1980

- 24 .-Parnham M.J.,Schoester A.P. and Van Der Kwast Th.  
Efectos de las prostaglandinas E<sub>1</sub> sobre la función de las células T in vivo.  
Advances in Prostaglandins and Thromboxane Research  
Vol 8, 1675p. New York 1980.
- 25.- Mc Millan R.M., Fahey J.V., Brinckerhoff C.E.,and Harris E.D. Jr.  
La secreción de los mediadores de la inflamación--- de fibroblastos sinoviales;separación de colagenasa y liberación de prostaglandina.  
Vol 8 .1701p. New York 1980.
- 26.- Englis D.J.,D' Souza S.M. , Meats J.E. Wright J. Mc Guire M.B. and Russel R.G.G.  
Estimulación de la biosíntesis de la prostaglandina inducido por células mononucleares factor agregado- en células de encía humana, cartilago, sinovia y en dometrio.  
Adv ances in Prostaglandina and Thromboxane Researc  
Vol 8, 1709p. New york 1980.
- 27.- Dawson W.  
Mecanismo de acción de las drogas antiinflamatorias  
Advances in Prostaglandins and Thromboxane Research  
Vol 8. 1741p. New York 1980.
- 28.- Venza-Teti D. and Misefari A.  
Efecto de las prostaglandinas sobre los receptores del complemento de linfocitos humanos.  
Advances in Prostaglandins and Thromboxane Research  
Vol 8. 1747p. New York 1980.
- 29.- Ramwell P.W.  
Aspirina y Prostaglandina.  
The Prostaglandins.  
Vol 1 Palo alto california 1973.
- 30.- Ramwell P.W.  
Química.  
The Prostaqlandins.  
Vol 2 Palo alto california 1974.

- 32.- Anderson J.R.  
Reparación.  
Patología de Muir.  
Editorial Espaxs, Barcelona España.
- 33.- Robbins Stanley L.  
Patología Estructural y Funcional .  
Editorial Interamericana.  
Primera Edición. México 1975.
- 34.- Diccionario Medico Biologico Universitario.  
Editorial Interamericana .  
Ultima reimpresión.  
México D.F. 1981.
- 35.- Burket W. Lester.  
Medicina Bucal(Diagnostico y tratamiento).  
Editorial Interamericana.  
Septima Edición . México 1977.
- 36.- Pérez Tamayo Ruy.  
Biología de la Inflamación ,mediadores humorales de  
la inflamación aguda.  
Simposio Sintex , La inflamación.  
México D.F 1975 SPS-12
- 37.- Salazar Mallen y Estrada parra Sergio.  
Bases y campo de aplicación clínica de la inmunolo--  
gía. SPS-9
- 38 - Houssay B.A.  
Fisiología Humana.  
El ateneo Buenos Aires 1969.
- 39 - Prichard Johan F.  
Enfermedad periodontal avanzada.  
Editorial Labor 1971.
- 40.- Gómez Ruiz Patricia  
Apuntes Ineditos.  
México D F. 1980.
- 41.- Thoma K A.  
Patología Bucal  
Editorial Salvat 1977.

42.- C.Pelayo ,Arias S.J., Pérez T.R.  
Texto de patologia.  
La prensa Medica Mexicana 1970.