



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
I Z T A C A L A

INDUCCION EXPERIMENTAL DE GRANULOMAS EN
RATONES DE LA SEPA WISTAR CON
MATERIALES ODONTOLÓGICOS

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A :
YOLANDA MUCIÑO REYES

I Z T A C A L A , M E X .

1984



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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS.

- Demostrar que los materiales de obturación nada más se pueden utilizar en órganos dentarios de la boca.
- Inducir granulomas de la sepa Wistar en ratones en forma experimental con materiales odontológicos.
- Saber los cambios que sufren localmente dichos animales, al tener cualquier tipo de cuerpo extraño, - material de obturación.
- Ver las alteraciones que presenta en el transcurso de 7, 14, 21, 28 días.

H I P O T E S I S.

Si un material extraño en la intimidad del organismo produce una reacción de cuerpo extraño (granuloma), entonces - los materiales Odontológicos de obturación son capaces de inducir la misma reacción.

INTRODUCCIÓN.

Existen procesos patológicos que tienen manifestaciones bucales de gran importancia. Estudiar casos interesantes con cuidado, hace más trascendente la labor del Odontólogo, que simple sacador de muelas, curador de caries, artífice de amalgamas de diversa índole, reparador de defectos dentarios o eventualmente Cirujano Dentomaxilar.

El Odontólogo puede y debe ser el primero en detectar, estudiar o canalizar en su caso aquellas manifestaciones bucales de padecimientos no necesariamente primarios en boca, sino también se debe inclinar hacia el campo de la experimentación, ya que por este método se pueden lograr nuevos avances en el extenso campo de la Odontología.

La idea principal del presente trabajo es la de experimentar en un número determinado de ratones las alteraciones que sufre un organismo al ponerse en contacto con un cuerpo extraño; y consiste en introducir material como (puntas de gutapercha, pasta FS, Biocallex, Diaket power, Eugenol, procosol, eucalipto con gutapercha, cloropercha) en la región dorsal del animal y dejar el material dentro de su organismo de 7 a 30 - - días, y en el transcurso de este tiempo observar cambios físicos, celulares, tisulares, y las reacciones producidas por el material en dicho organismo.

MATERIAL Y MÉTODOS.

MATERIAL:

BIOLÓGICO.- 15 ratones (machos, 2 meses Wistar 32 grs. c/u).

NO BIOLÓGICO.- (Físico, Químico.)

FÍSICO.- Instrumental necesario:

Pinzas de disección.

Pinzas Hemostáticas Halstead mosquito (rectas, curvas, --
cortas)

Pinzas Carmalt, o Pinzas Craford .- Long. 15 - 24 cms.

Pinzas Hemostáticas Ferguson.

Pinzas Allis.

Bisturí.- Con hoja cortante y recambiable mango 3, No. 10

Pinza Porta espensas.

Porta agujas (mango hegar con bocas angostas, tamaño de -
15 a 20 cms.)

Tijeras.

Hilo de seda.

Pizas de paño.

Campos de aislar.

Guantes.

Cubreboca

Instrumental Odontológico.

QUÍMICO.-

a) Cloruro de Benzalconio.

- b) H₂ O destilada.
- c) Eter sulfúrico.
- d) Solución salina.
- e) Alimento (conejina).

MATERIALES ODONTOLÓGICOS USADOS EN ENDODONCIA.

- a) Gutapercha.
- b) Cloropercha.
- c) Biocalex.
- d) Diaket con Eugenol.

Otros: Jaulas, Bebederos, Comederos, Aserrín.

M E T O D O S

El procedimiento para iniciar el experimento en los animales de laboratorio es el siguiente:

PREPARACION PREOPERATORIA:

A N E S T E S I A :

1. Método de Campana y éter, en el ratón, en mayor parte de los casos es aconsejable la anestesia con éter. Puede inducirse por el método de la campana y continuarlo por medio de una máscara o utilizar ésta desde el principio . (20)

MODO DE EMPLEARSE.

Se usa una máscara de alambre y en ella se coloca una gasa con éter se induce la anestesia de 2 a 3 minutos.

La necesidad de una nueva, o nuevas inducciones de anestesia dependerá de las reacciones del animal al anestésico de la duración de la intervención.

C I R U J I A:

TECNICA QUIRURGICA:

En la región dorsal se elige una zona en la cual la piel esta menos tensa, una vez seleccionado el sitio, se toma con pinzas Kelly rectas en dos puntos opuestos, y se practica una incisión de un centímetro con tijera recta y pinzas de curación con dientes , se prepara el material de

obturación esterilizado, se práctica una disección roma con tijeras -- curvas, se introduce el material entre el músculo y el periostio.

Se práctica la sutura con hilo seda dos ceros negra.

Una vez depositado el material se procede a la sutura, con puntos separados, tantos como se requiera.

Una vez suturado se práctica la asepsia con tintura de merthiolate y aplicaciones tópicas de anestesia xilocaina al 2 % en la zona de implante.

POST OPERATORIO:

Se coloca al animal en una jaula individual, se aplica calor directo en una lámpara de 40 watts durante 2 horas, posteriormente se retira, se coloca en la jaula de bebedero con H₂O, en la que se ha disuelto antibiótico de tipo, clorhidrato de tetraciclina, tripsina y quimiotripsina; y analgésico, ácido acétil-salicílico, carbonato de calcio, ácido cítrico, excipiente c b p.

Se mantiene con alimento necesario por libre elección.

A las 24 horas, se valora clínicamente al animal y verifica el estado y evaluación de la intervención quirúrgica, comprobando la presencia de los puntos de sutura y el material de obturación.

A las 48 horas, se retiran los puntos de sutura, volviendo a anestesiarse al animal por el método de campana, procediendo a retirar los puntos de sutura con pinzas rectas con dientes y tijeras rectas.

Retirados los puntos se vuelve a colocar al ratón en su jaula.

Observar diario las reacciones posteriores a la intervención:

Conducta.- (apetito, actitud, movimientos).

Alteraciones físicas.- (inflamación, escarificaciones).

I N D I C E.

1. INFLAMACIÓN E INMUNOLOGÍA.
 - A. CONCEPTO.
 - B. ETIOLOGÍA.
 - C. MECANISMO.
 - D. CLASIFICACIÓN.

2. CICATRIZACIÓN Y REPARACIÓN.
 - A. CONCEPTO.
 - B. ETIOLOGÍA.
 - C. MECANISMO.
 - D. CLASIFICACIÓN.

3. MATERIALES DENTALES DE ENDODONCIA.
 - A. DEFINICIÓN.
 - B. USO
 - C. TÉCNICA DE MANIPULACIÓN.
 - D. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES.

4. IATROGENIA ODONTOLÓGICA.
 - A. CONCEPTO.
 - B. CLASIFICACIÓN.

5. FASE EXPERIMENTAL.

6. RESULTADOS.

7. CONCLUSIÓN.

8. BIBLIOGRAFÍA.

METODOLOGIA.

El proceso quirúrgico se dividió en 3 etapas para todos los animales.

La 1a. etapa período Preoperatorio consistió en:

a) Preparación del ratón.- Una vez sexado (hembra), pesado (32 -- grs), aseado, se anestesia con éter a cielo semiabierto, con una campana diseñada especialmente para tal efecto; se procede a rasurar con una navaja estéril, se práctica la asepcia de la zona posterior del lomo con tintura de merthiolate 0.1 c.b.p.

b) Preparación del Instrumental:

Se preparan 3 paquetes en una mesa de mayo conteniendo, bisturí, tijeras, instrumentos de hemostasis, pinzas de Kelly, mosco, instrumentos de sutura, portaagujas, pinzas de disección con dientes y sin dientes, hilo seda dos ceros, catgut, tijeras finas para puntos.

El instrumental esterilizado en autoclave, manteniendose de 35 a 45 minutos.

c) Preparación del Operador.

Preparación Física:

1. Colocación del gorro y cubreboca.
2. Lavado de manos, durante 15 minutos con jabón neutro.
3. Desinfección con alcohol
4. Colocación de guantes

d) Preparación del campo quirúrgico.- Se coloca al animal en una -- compresa estéril y se procede al:

Grupo. 1 (Gutapercha).

2.- Período Trans Operatorio:

En este, se aisla con campos estériles, enseguida se practica una incisión de un centímetro con tijera recta y pinzas de curación con dientes, se prepara el material de obturación esterilizado previamente, se practica una disección roma con tijeras curvas, se introduce el material 0.5 mm. de gutapercha entre el músculo y el periostio, se practica la sutura con hilo seda dos ceros negra.

La anestesia se practica a intervalos de 30 segundos, dependiendo de la respuesta del animal para reforzar o mantener el período de sueño.

3.- Período Post Operatorio:

Una vez suturado se practica la asepsia con tintura de merthiolate y aplicaciones tópicas de anestesia xilocaína al 2 % en la zona de implante, se coloca al animal en una jaula individual, se aplica calor directo con una lámpara de 40 watts durante 2 horas, posteriormente se retira, y se coloca en la jaula un bebedero con H₂O en la que se ha disuelto antibiótico del tipo, clorhidrato de tetraciclina, tripsina y quimiotripsina y analgésico, ácido acétil salicílico, carbonato de calcio, ácido cítrico, excipiente C.

Se mantuvo con el alimento necesario por libre elección.

A las 24 horas.- Se valora clínicamente al animal y verifica el estado y evaluación de la intervención quirúrgica, comprobando la presencia de los puntos de sutura y el material de obturación.

A las 48 horas, se retiran los puntos de sutura, volviendo a anestesiar al animal por el método de campana, procediendo a retirar los puntos de sutura con pinzas rectas con dientes y tijeras rectas.

Retirados los puntos se pone dentro de la jaula al ratón.

A las 72 horas. - se valorá clínicamente al animal y verifica el estado y evaluación de la intervención quirúrgica; se le retira el bebedero que contiene H₂O con el antibiótico y el analgésico, se le cambia - por H₂O electropura.

Si a las 96 horas, el ratón se encuentra en perfecto estado, y no presenta anomalía alguna, se le siguen teniendo los cuidados necesarios.

Resultado Diagnóstico Histopatológico: Gutapercha produjo Granuloma:

La técnica varia únicamente en el Período 2, que se describirá en forma separada para cada material.

Grupo 2 (Clorpercha)

Período Trans Operatorio:

Se aísla con campos estériles, enseguida se práctica una incisión de - un centímetro con tijeras rectas y pinzas de curación con dientes, se prepara el material de obturación esterilizado previamente; que es una barra de 2 centímetros de clorpercha, se combina con eugenol en un re cipiente de porcelana se mezcla hasta formar una mezcla compacta, se - procede a hacer una disección roma en la incisión practicada con tijeras curvas, se introduce el material compacto clorpercha entre el músculo y el periostio, se práctica la sutura con hilo seda dos ceros negra.

La anestesia se práctica a intervalos de 30 segundos dependiendo de la respuesta del animal para reforzar o mantener el período de sueño.

Resultado Diagnóstico Histopatológico: Clorpercha.- Proceso Inflamatorio Crónico.

Grupo 3 (Biocalex.)

Período Trans Operatorio:

Se aísla con campos estériles, enseguida se practica una incisión de un centímetro con tijeras rectas y pinzas de curación con dientes, se prepara el material de obturación esterilizado previamente biocalex.

Se prepara en una loseta una gota de líquido de biocalex y una porción de polvo del mismo y se mezclan hasta formar una mezcla compacta.

Se practica una disección roma con tijeras curvas, se introduce el material obtenido de biocalex, entre el músculo y el periostio. Se practica la sutura con hilo seda dos ceros negra.

La anestesia se practica a intervalos de 30 segundos dependiendo de la respuesta del animal para reforzar o mantener el período de sueño.

Resultado Diagnóstico Histopatológico.- Biocalex - Granuloma.

Grupo 4 (Diaket con Eugenol)

Período Trans Operatorio:

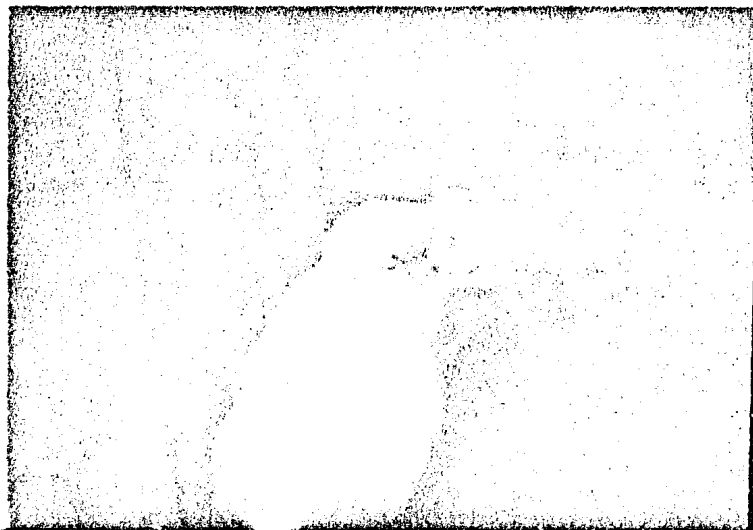
Se aísla con campos estériles, enseguida se practica una incisión de un centímetro con tijeras rectas y pinzas de curación con dientes, se prepara el material de obturación esterilizado previamente; Diaket con eugenol:

En una loseta se coloca una porción de diaket con una gota de líquido eugenol, se mezclan hasta obtener una masa compacta, se practica una disección roma con tijeras curvas, se introduce el material diaket con eugenol, entre el músculo y el periostio.

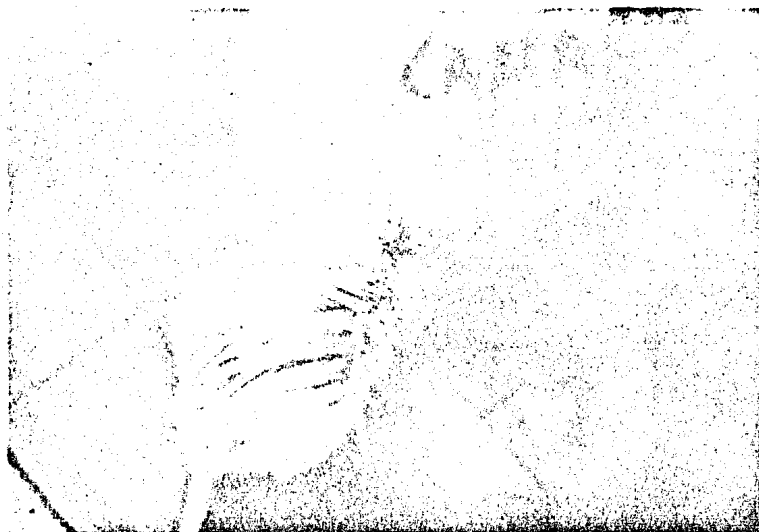
Se práctica la sutura con hilo seda dos ceros negra.

La anestesia se práctica a intervalos de 30 segundos dependiendo de la respuesta del animal para reforzar o mantener el período del sueño.

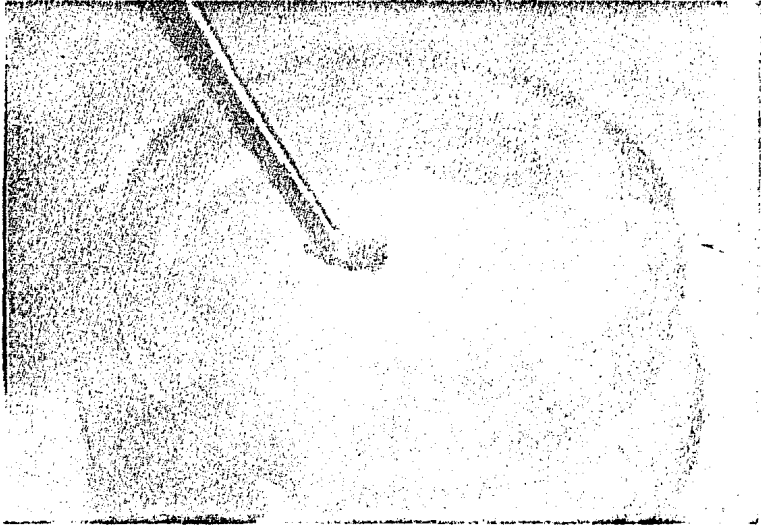
Resultado Diagnóstico Histopatológico: Diaket con Eugenol - Proceso Inflamatorio Crónico.



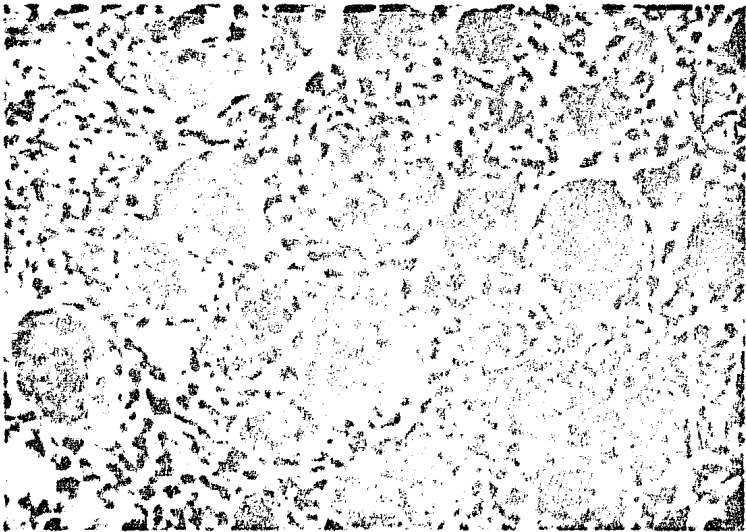
Se ilustra la lesión granulomatosa desarrollada
y proceso inflamatorio concomitante.



Reforzando la anestesia en la cámara al cielo
semiabierto.



Obtención de la Biopsia.



Corte histopatológico que ilustra el granuloma.

(10 x 40)

INFLAMACION.

CONCEPTO.

Inflamación es la reacción no específica del tejido conjuntivo vascularizado, a una agresión producida y debida a agentes físicos, químicos, microbianos o por fenómenos de carácter inmune, y en virtud de los cuales, elementos químicos y celulares actúan para destruir, neutralizar, o inhibir la acción del agente lesivo, para limitar el daño y posteriormente reparar el trastorno producido.

ETIOPATOGENIA:

Para el mejor conocimiento del fenómeno inflamatorio, es necesario el análisis sistemático de sus factores etiológicos; siendo los siguientes los más importantes:

a) Agentes Físicos:

Traumatismos, agresiones mecánicas, superficies irritantes, agentes insolubles e indegradables extraños, cambios de temperatura, calor, frío, radiaciones ionizantes, corrientes galvánicas electrolíticas.

b) Agentes Químicos.

Ácidos, alcalis, fenoles, cloruro de mercurio, compuestos halogenados, cementos restaurativos temporales, de bases restaurativas, de fosfato de zinc, de silico fosfato; resinas restaurativas, cementos de óxido de zinc eugenol, formaldehídos; sustancias detergentes, dextranes.

c) Agentes Microbianos:

Microorganismos, hongos, virus, y sus toxinas.

d) Reacciones Antígeno - Anticuerpo.

Complejos antígeno - anticuerpo - complemento, reacciones medicamentosas, haptenos.

FASES DEL PROCESO INFLAMATORIO.

a) Fase de la Lesión Primitiva.

Se inicia con una agresión con cambios tisulares significativos.

Se caracteriza por desnaturalización de las macromoléculas y un descenso en el PH.

b) Fase Catabólica:

Se liberan o se activan numerosas sustancias que determinan el curso posterior del proceso.

Entre estas sustancias se encuentra:

- I. Mediadores químicos tisulares (histamina, serotonina, sustancias de reacciones lenta, sustancias de reacción lenta de anafilaxis - denominadas SRS y SRS-A, prostaglandinas, linfokinas).
- II. Mediadores Químicos Plasmáticos (sistema de Kininas, sistema fibrinolítico y sistema del complemento.
- III. Sistemas Enzimáticos (Enzimas Proteolíticas y mucolíticas lisosomales.

c) Fase Reaccional.

En esta etapa, se producen cambios en el calibre y permeabilidad de los vasos, así como la migración de células al foco inflamatorio . (28)

Los principales signos y síntomas de la Inflamación son:

1. **Calor.**- El calor de la lesión inflamatoria, resulta de la hiperemia activa.

Inmediatamente después de la agresión, se produce una constricción de los vasos sanguíneos, seguida por un prolongado período de vasodilatación.

2. **Rubor.**- El enrojecimiento asociado a la inflamación ocurre porque aumenta el flujo sanguíneo (hiperemia activa), siendo abastecida la zona agredida y al mismo tiempo incrementándose el calibre de los vasos sanguíneos.

3. **Tumor.**- La tumoración subsecuente a la agresión es el resultado de la acumulación de exudado inflamatorio en los tejidos intersticiales, el cual pasa a través de las paredes vasculares.

Este efecto es promovido mediante la acción de mediadores químicos como lo son; histamina, serotonina, SRS y SRS-A, prostaglandinas, sistema de Kininas y sistema del complemento.

4. **Dolor.**- La reacción dolorosa inflamatoria, intervienen algunos de los mediadores químicos.

La serotonina (5 hidroxitriptamina), bradikinina.

Algunos productos de la desintegración tisular estimulan las terminaciones nerviosas sensibles al dolor en forma directa.

La histamina estimula las terminaciones nerviosas libres receptoras de la sensibilidad dolorosa.

Las Prostaglandinas actúan potencializando los efectos de otros mediadores químicos, generando fenómenos de distorsión de la percepción del dolor, provocando hiperalgesia de la zona inflamada.

En esta fase se lleva a cabo fenómenos celulares.

Los granulocitos inician su acción fagocitaria, facilitando por otra parte la liberación de antígenos.

Los monocitos y los infocitos - complementan la fagocitosis e intervienen en los mecanismos inmunológicos de la inflamación

5. Disminución o pérdida de la Función.

En cuanto mayor es la lesión o daño, cuanto mayor es el detrimento y sus secuelas.

Suelen aparecer otros signos y síntomas secundarios de la inflamación, ellos incluyen:

Lasitud, malestar general, apatía, fiebre, leve taquicardia e hipertensión, leucositosis y aumento en la velocidad de sedimentación

d) Fase Anabolica

En esta etapa si el agresor ha sido eliminado o neutralizado, se producen los fenómenos de neoformación del tejido conjuntivo con aumento de las actividades metabólicas que ello lleva involucrado. Se caracteriza por un aumento considerable en ATP y nucleótidos, así como un incremento en el metabolismo celular, coincidiendo con la presencia excesiva de mucopolisacáridos en el sitio de la lesión.

e) Fase Eventual de Necrosis.-

Cuando la lesión es muy violenta y no puede ser detenida o neutralizada o cuando los mecanismos de defensa no son efectivos al fenómeno puede resultar en necrosis o muerte tisular.

El fenómeno inflamatorio tiene dos propósitos básicos:

- Destruir y neutralizar al agente agresor, limitando sus efectos

(39)

- Facilitar la reparación de la lesión.

FASES DEL PROCESO INFLAMATORIO.

FASE	CAMBIOS BIOQUÍMICOS.	CAMBIOS MORFOLÓGICOS.	MANIFESTACIONES CLÍNICAS.
Lesión Primitiva	<ol style="list-style-type: none"> 1) Acidosis Local. 2) Desnaturalización de macromoléculas cels. 		
Catabolica.	<p>Liberación o activación:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Histamina y Kininas. 2) Serotonina y SRS-A. 3) Prostaglandinas. <p>Activación Enzimática:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Lisosómica. 2) Proteasas específicas 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Ruptura de Lisosomas 2) Degranulación de cel. cebada 	
Reaccional.	<ol style="list-style-type: none"> 1) Liberación de pirógenos 2) Pasaje de macromoléculas a los tejidos. 3) Estímulo --> diapedesis → leucotactismo. 4) Fibrinógeno → Fibrina. 5) Fenon. inmunológicos. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Hiperemia. 2) ↑ de permeabilidad. 3) Exudado. 4) Infiltración. 5) Respuesta de Linfocitos. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Dolor 2) Rubor 3) Calor 4) Tumor
Anabolica.	<ol style="list-style-type: none"> 1) ↑ de ATP y nucleótidos. 2) ↓ de metabolismo cel. 3) ↑ de mucopolisacáridos. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Neoformación tisular. 2) Cicatrización. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Cicatrización.
Necrosis.	<ol style="list-style-type: none"> 1) ↓ de metabolismo cel. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Muerte cel. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Necrosis tisular.

COMPONENTES DE LA INFLAMACIÓN

La inflamación consiste en una complicada serie de fenómenos que tienen lugar cuando el organismo es lesionado por agentes mecánicos, químicos, o por fenómenos de inmunidad.

Los componentes de la reacción inflamatoria se refieren esencialmente a:

- I). Respuesta Vascular.
- II). Respuesta Celular.
- I). Respuesta Vascular.

Las alteraciones vasculares se consideran como el fenómeno central de la inflamación.

Subsecuentemente a la agresión, suele presentarse una fase de vasoconstricción momentánea (isquemia), el período en que las arteriolas y capilares disminuyen de calibre y aún llegan a colapsarse completamente.

Macroscopicamente.- La triple respuesta de Lewis.- muestra que - posteriormente a la lesión local, hace su aparición una línea roja que ocupó el área agredida, apareciendo ésta a los 3 ó 18 segundos de la estimulación alcanzando su máximo a los 30 ó 50 segundos, siendo en un principio de color rojo y adquiriendo después un lente azulado.

La línea antes descrita se debe a la dilatación de los capilares y vénulas y es producida por:

- Dilatación primaria de los vasos.
- Dilatación de arteriolas terminales.

La línea roja es seguida posteriormente por áreas vecinas de eritema

tema, a los 20 ó 60 segundos del estímulo. Esta zona rodea a la línea roja, es de color más brillante y tiene -- bordes irregulares, estando producido por el aumento del flujo sanguíneo debido a la dilatación de las arteriolas. La región de la línea roja puede aumentar de volumen y -- formar una cúpula o roncha más o menos marcada (edema - localizado).

La vesícula aparece de 1 a 3 minutos después de la dilatación y rápidamente alcanza su máximo desarrollo a los 3 ó 5 minutos del estímulo.

Durante esta etapa la pápula y el eritema muestran pulsaciones capilares; pronto ambos se ponen pálidos, pero la pápula permanece prominente. Este fenómeno tiene una duración de una ó más horas.

Microscópicamente.- Inmediatamente después de haberse producido la lesión, y subsecuentemente a la isquemia momentánea; se presenta una zona hiperemia activa esto es un período de vasodilatación localizada, aumentando por ende considerablemente la circulación.

La dilatación arterial continua durante períodos prolongados (hasta 24 hrs.) y el flujo sanguíneo mantiene volumen y presión aumentados.

La pulsación arteriolar se transmite más claramente a capilares y vénulas.

El flujo sanguíneo sufre los mismos cambios pero al poco tiempo se hace más lenta.

La circulación esta aumentada en la periferia mientras - que el área afectada casi no existe flujo sanguíneo.

Normalmente la sangre circula en la porción terminal del lecho vascular en dos corrientes diferentes: vía central ó axial donde se encuentran los eritrocitos, leucocitos y - plaquetas; y otra periférica o marginal ocupada por el -- plasma.

Durante la inflamación las células se desplazan hacia la periferia y el plasma ocupa el flujo axial.

Los glóbulos rojos se aglutinan y forman "rouleaux" (pi las de moneda) que se adhieren momentáneamente al endotelio vascular (Knisely).

Cuando la lesión es de moderada intensidad los eritrocit-- tos pierden su adhesividad y aparecen normales. Cuando - la lesión es grave ó a pasado algún tiempo (2 ó 4 hrs); los eritrocitos permanecen adheridos al endotelio; el aumento de la adhesividad también se observó en las plaquet-- tas, que se adhieren al endotelio capilar.

El aumento en la adhesividad y el contacto de los leucocitos con las células endoteliales no van precedidos por vasodilatación.

La explicación a este fenómeno de leucocitos, eritrocitos y plaquetas, es que normalmente el endotelio se encuentra cargado (-) negativamente siendo por ésta razón que repelen toda carga semejante. Los leucocitos se encuentran - cargados negativamente (-) pero con menor potencial eléct

trico. Durante el fenómeno inflamatorio el endotelio se carga (+), siendo esta la causa de que los leucocitos y otros elementos celulares sean atraídos a la pared endotelial (pavimentación leucocitaria).

Un corto tiempo después de que los leucocitos empiezan a adherirse al endotelio. Algunos de ellos migran a través de la pared vascular hacia los tejidos vecinos.

Este fenómeno se conoce como diapédesis, que toma de 3 a 12 minutos para completarse y puede verse que las células se mueven activamente hasta que se depositan fuera del vaso.

Sin embargo, con el tiempo muchos de los vasos de la ve-cinidad inmediata a la lesión muestran estásis y el proceso de diapédesis se desplaza a la periferia.

La diapédesis no esta limitada a los leucocitos y macrófagos, sino que los glóbulos rojos también pueden verse sa-liendo y en pequeñas colecciones en los espacios intersticiales de la lesión.

Uno de los puntos más importantes observados durante el -desarrollo de la respuesta vascular ante la reacción in--flamatoria, es la formación de exudado.

Este fluido, consiste esencialmente en:

- a). Fluido exudativo.
- b). Exudado celular.

a). Fluido Exudativo.

El factor importante en la formación de exudado inflamatorio, es

un incremento en la permeabilidad de las paredes vasculares, ante las protefmas y plasmáticas.

El fenómeno inflamatorio se divide en 2 fases:

1. Una temprana y transicional en la cual se observa marcado daño venular.
2. Otra etapa subsecuente, latente y prolongada, caracterizada -- por daño capilar.

1. MECANISMOS DE LA FORMACIÓN DEL FLUÍDO EXUDATIVO.

El intercambio de fluidos entre el lumen del vaso sanguíneo y los tejidos intersticiales esta dado por la presión hidrostática sanguínea, que hace contra las paredes del vaso, lo que provoca que los fluidos salgan y la presión osmótica plasmática que actúa en sentido antagónico. Esta última esta dada por moléculas plasmáticas de pequeño peso molecular y que tienen acceso a través de las paredes vasculares.

Durante el fenómeno inflamatorio, hay cuatro mecanismos que operan para formar el acúmulo exudativo intersticial:

- a) Hay un incremento en la permeabilidad vascular, dada por las protefmas plasmáticas.
- b) Hay un incremento en la presión capilar sanguínea, lo que a su vez provoca dilatación arteriolar.
- c) Se produce un rompimiento de protefmas de gran tamaño, para dar lugar a protefmas pequeñas que pueden ser osmóticamente activas.
- d) Hay un incremento en la laxitud de los tejidos adyacentes, lo que provoca que el fluido exudativo se difunda vías facilmente y no se ocasione gran tensión en los tejidos, que a su vez es el fac--

tor limitante para el acúmulo de exudado.

Ocurren dos fases de exudación, inmediatamente después de toda agresión: una inmediata que ocurre en unos minutos (hay daño venular) y otra mediata que se lleva a cabo en horas (Hay daño - capilar).

2. PERMEABILIDAD VASCULAR EN LOS TEJIDOS INFLAMADOS.

Normalmente las paredes de los capilares y vénulas son permeables al agua y los electrólitos, pero no a proteínas de alto peso molecular u otras moléculas grandes.

En el fenómeno inflamatorio, ocurren grandes alteraciones:

Incremento en el número y tamaño de vesículas micropinocíticas, fenestraciones bajo la membrana luminal celular, así como una gran cantidad de proyecciones de ésta.

3. FUNCIÓN DEL FLÚIDO EXUDATIVO.

Todos los constituyentes del plasma se acumulan en el lugar de la respuesta inflamatoria. Estas incluyen sustancias antibactericidas como complemento, así como anticuerpos específicos.

El fluido exudativo (edema inflamatoria) tiene el efecto de diluir cualquier sustancia irritante productora de inflamación.

Mediante la acción de tromboplastica, el fibrinógeno es convertido en fibrina, elemento básico del fluido exudativo y cuya función es:

- a) Es un elemento de visión cuando los tejidos se degran.
- b) Forma una barrera bactericida.
- c) Coadyuva al desarrollo de la fagocitosis.

b) EXUDADO CELULAR.

Después de la migración de las células blancas, éstas se acumulan en el fluido exudativo. Al principio, la mayor parte de las células son polimorfonucleares, así como monocitos.

Después de varios días, los polimorfos desaparecen, no así las células mononucleares. De esto se deduce, que los polimorfos son características de estadios inflamatorios iniciales, mientras que los monocitos lo son de las etapas posteriores.

1. MECANISMO DE FORMACIÓN DEL EXUDADO CELULAR.

El estímulo que impele a las células blancas a ser forzadas a salir a través de las paredes vasculares y moverse hacia el sitio de daño tisular, es esencialmente una atracción de tipo químico, dado por el diferente gradiente bioquímico generado por ciertos compuestos; a este fenómeno se le da el nombre de quimiotaxis.

Los complejos antígeno-anticuerpo y los tejidos necróticos han demostrado ser quimiotácticos, pero solamente cuando son activados por la acción del complemento.

El complemento trimolecular activado C₅₆₇ y las anafilotoxinas C_{3a} y C_{5a} son agentes quimotácticos, así como también lo son las kininas y los derivados de ácidos nucleicos.

La reacción del antígeno con IgE ha mostrado tener efectos quimotácticos, para los eosinófilos, células características de las inflamaciones alérgicas.

Los linfocitos también son sensibilizados por antígenos específicos; -

estas células liberan ciertos agentes denominados linfocinas con factores quimiotácticos para polimorfos, eosinófilos y monocitos.

2. FUNCIÓN DEL EXUDADO CELULAR.

La principal función del exudado celular es la de favorecer la fagocitosis, que es el fenómeno celular por medio del cual las partículas extrañas al organismo son ingeridas; la fagocitosis es guiada por 2 - mecanismos:

a) Oponinas.-

Son proteínas presentes en el plasma, que preparan a la partícula a ser ingeridas para ser más fácilmente fagocitada.

Hay 2 clases a saber:

- I) Oponinas no Específicos.- Presentes en todos los individuos normales
 - II) Oponinas Inmunes.- Son anticuerpos antibacterianos y son específicos a cada organismo.
- b) Fagocitosis de Superficie.

Los fagocitos pueden ingerir cualquier partícula (microorganismos), aún en ausencia de opsoninas, siempre y cuando se proveen de los medios para llevarlo a cabo, la fibrina ofrece una superficie para llevar a cabo la fagocitosis.

RESPUESTA CELULAR.

Las células inflamatorias son las que desempeñan un papel activo en el desarrollo del proceso inflamatorio.

Es de suma importancia la presencia de los elementos celulares durante el curso de la reacción inflamatoria, dado que además actúan libe-

rando, mediadores químicos que estimulan o inhiben el control de dicho fenómeno.

Entre los principales participantes celulares que son actores de la inflamación, están:

Neutrófilos, Eosinófilos, Basófilos, Linfocitos, Monocitos, Células Cebadas, Células Plasmáticas, plaquetas.

a) Neutrófilos.

Se les da el nombre de polimorfonucleares (PMN), forman del 50 al 70% del total de los leucocitos circulantes (granulocitos) y se encuentran unos 5400 PMN/ml.

Muchos de los PMN entran en los tejidos insinuándose a través de las paredes de los capilares por un proceso llamado diapédesis.

Los agentes quimiotácticos incluyen dos fragmentos formados a partir del sistema del complemento: Kalicréina y activador del plasminógeno, que son productos de la demolición de la forma activa del factor XII de la coagulación (factor de Hageman).

Otros factores plasmáticos actúan como recubridores o sabroceadores de ciertas partículas por fagocitarse , llamadas opsoninas que son inmunoglobulinas IgG y ciertas proteínas del complemento, los PMN ingieren a ciertas partículas productoras de inflamación (fagocitosis) y las vesículas así formadas se fusionan con los gránulos de los neutrófilos (de granulación).

La fagocitosis se asocia con un marcado incremento transitorio en el consumo de O_2 por la célula y del metabolismo de la glucosa, por la vía de derivación del monofasto de adenosina.

La fijación de ciertos complejos de los neutrófilos los conduce a la liberación de hidrolasas lisosómicas.

Los agentes que aumentan la concentración intracelular de CAMP (mono fosfato de adenosina ciclico) como prostaglandina EI (PGI) y la teofelina, inhiben la exclusión selectiva de enzimas lisosómicas y sin afectar la variabilidad celular.

El componente (5a. induce la liberación de enzimas lisosómicas de los polimorfos, sin que hubiera necesidad de la fagocitosis.

La concentración extracelular de Ca^{++} aumenta la liberación de las enzimas, pero una concentración de Ca^{++} mayor de 2 mm inhibe la secreción de las enzimas.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA FAGOCITOSIS.

FAVORECEN LA FAGOCITOSIS.

Temperatura, radiación moderada, Opsonización, Estímulo Nervioso, Hormonas ($ACTH$), Iones de Ca^{++} , buena nutrición, anemia.

Inhiben la fagocitosis:

Temperatura (+ 40°), radiación interna, factores capsulares, leucemia, PH ácido (6.6), mucina gástrica.

Entre los principales mediadores químicos de la inflamación liberados por los FMN, se encuentran:

- I. (Sustancias de reacción lenta)
2. SRS-A (Sustancias de reacción lenta de anafelaxis)
3. Enzimas lisosómicas.
 - a) Estearasas:

Esterasas Simple lipasa, Colinesterasa, Fosfatasa Alcalina, Fosfatasa ácida, ATP 'asa, nucleasa, nucleofidasa.

b) Carbohidrasa:

Polisacaridasa, Nucleosidasa, Dextianasa, Alfa - Glucosidasa, Beta glucosidasa, Beta Galactosidasa, Alfa- Monosidasa.

c) Peptidasas.

Aminopeptidasa, Dipeptidasa, Tripeptidasa.

d) Oxido Reductasas:

Deshidrogenasa, Oxidasa.

e) Proteinasas.

Alfa- Amilasa, Proteinasa Péptica, Proteinasa Triptica, Proteinasa Caléptica, Fosforilasa.

f) Proteasas:

Laminarinasas, Lisozima, Proteasas ácidas (catepsinas), proteinasas neutras, elastasa, colagenasa, aril - sulfatasa.

g) Hidrasas:

Glioxilasa, Beta glucuronidasa, Beta - N - Acétil Glucosaminidasa, Hidraza Proteína Zinc.

La función de los lisosomas de las polimorfos, en ciertas condiciones, sus mediadores químicos pueden ser liberados, para producir e incluso - causar por si mismos una reacción inflamatoria.

b) Eosinófilos.

Constituyen del 1 al 4 % de los leucocitos circulantes (granulocitos), hallandose unos 275 eosinofilos / ml.

Presentan afinidad por los colorantes ácidos, (eosina).

Durante el fenómeno inflamatorio, hacen su aparición en los primeros instantes del mismo, para posteriormente desaparecer por completo.

El agente principal que induce su aparición, es la histamina -- que en niveles altos de concentración, atrae la presencia de -- los eosinófilos.

Su citoplasma, presenta gránulos que contienen grandes cantidades de una peroxidasa.

Como los polimorfos, los eosinófilos ejecutan su función cuando dejan al torrente circulatorio y entran a los tejidos.

Estas células intervienen en los fenómenos anafilácticos, así como en los fenómenos alérgicos inflamatorios.

Los eosinófilos son atraídos hacia complejos de antígeno - anticuerpo y pueden fagocitarlos, por lo cual éstas células son factor en la causa de la respuesta inflamatoria alérgica.

Entre los principales mediadores químicos liberados por los eosinófilos se encuentran:

Histamina, SRS, SRS-A, Enzimas lisosómicas (deshidrogenasa, - oxidasa, peroxidasa).

c) **Basofilos.**

Forman el 0.4 % de leucocitos (granulocitos), encontrándose unos 35 basófilos / ml. presentan afinidad por los colorantes básicos (hematoxilina)

Tienden abandonar el torrente circulatorio, interviniendo directamente en reacciones alérgicas inflamatorias y situaciones de alarma.

Estas células contienen la mitad de la histamina que se encuentra en la sangre, así como también la heparina.

Un basófilo posee receptores de membrana capaces de fijar la región Fc de las moléculas de IgE.

Las moléculas de IgE se encuentran en un estado de equilibrio dinámico, debido que los fragmentos Fc. de las moléculas IgE compiten con toda la molécula de IgE para el receptor.

El enlace de las moléculas IgE adyacentes de membrana por el antígeno específico, inicia una serie de cambios bioquímicos, que causan la liberación de sustancias activas almacenadas en los basófilos.

Suele producir la liberación de aminas vasoactivas a partir de los basófilos en el fenómeno inflamatorio.

Existe un orden en la sucesión de eventos bioquímicos que ocurren en los basófilos, después del enlace del antígeno a las moléculas de IgE que dan como resultado la liberación de aminas vaso activas:

- 1) La activación de una pro-esterasa celular requiere la entrada, de Ca extracelular. Esta etapa es inhibida por el diisopropilfluorofostato y esta asociada con la contracción de microfilamentos.
- 2) La proesterasa adicional es activada autocatalíticamente.
- 3) Una etapa que requiere energía con microfilamentos que promueven gránulos a través de los microtúbulos, es inhibida por la privación de glucosa.

4). Una etapa subsiguiente que requiere Ca^{++} es inhibida por el ácido etilendraminotetraácido.

5) Una etapa que conduce a la liberación de aminas (quizá intercambiadas por Na^+) es inhibida por la elevación de la concentración intracelular de CAMP.

Entre los principales mediadores químicos liberados por los basófilos se encuentran:

Histamina, SRS, SRS-A, Heparina (aún cuando ésta no es considerada como una sustancia mediadora de inflamación)

d) Linfocitos.

Forman el 20 al 40 % de la población leucocítica agranular (- agranulocitos), existiendo unos 2750 linfocitos / ml.

La emigración linfocítica ocurre una 3 o 4 horas después de haberse iniciado el fenómeno inflamatorio, sugiriéndose que tal respuesta debe ser estimulada por una sustancia producida en el sitio de la agresión.

Existen dos tipos de linfocitos: de diferente función:

Linfocito "T" por adquirir su inmunocompetencia en el timo, -- siendo responsables a su vez de la inmunidad celular; y los -- linfocitos "B" por adquirirla en el Bazo y siendo responsables de la inmunidad humoral (actividad coadyuvada por la función de las células plasmáticas.)

Los linfocitos son células predominantes en los estados avanzados de inflamación crónica y en las respuestas inflamatorias -- alérgicas o inmunes.

Los linfocitos producen cantidades muy reducidas de moléculas

efectoras.

El proceso llamado de transformación, consisten en la división del linfocito estimulado, gran actividad de síntesis de ácidos nucleicos y proteínas, la modificación morfológica de algunos de estos linfocitos a células de mayor tamaño llamados linfoblastos, y la producción de una serie de factores a los que genéricamente se les llama linfokinas y son importantes en la inflamación.

Entre los Principales mediadores Químicos inflamatorios secretados -- por los linfocitos se encuentran:

I. Linfokinas.

- a) Mediadores que afectan a los macrófagos.
 - 1) Factor de inhibición de migración (MIF)
 - 2) Factor activador de macrófagos (MAF)
 - 3) Factor quimiotáctico para macrófagos (MCF)
- b) Mediadores que afectan a los PMN.
 - 1) Factores Quimiotácticos para neutrófilos, eosinófilos y basófilos. (CF).
 - 2) Factor inhibitorio de los leucocitos (LIF)
- c) Mediadores que afectan a los linfocitos.
 - 1) Factores mitógenos (MF)
 - 2) Factores de transferencia (TF).
 - 3) Factores que afectan la producción de anticuerpos.
- d) Factores que afectan a otros tipos celulares.
 - 1) Factores citotóxicos (linfotoxina).
 - 2) Factores inhibitorios del crecimiento.

- Factor inhibitorio clonal,
- Factor inhibitorio de la proliferación.
- 3) Factor activante de Osteoclastos.
- 4) Interferon
- 5) Factor blastogénico (BF)
- 6) Factor hístico
- 7) Factor estimulante de la colonia.

2. Inmunoglobulinas.

a) Inmunoglobulinas específicas de la clase IgM.

e) Monocitos.

Constituyen del 2 al 8 % de la población leucocítica agranular (agranulocitos), encontrándose unos 540 monocitos / ml.

Los monocitos son fagocitos activos, entran a la circulación desde la médula ósea, pero después de 24 hrs. penetran en los tejidos para convertirse en macrófagos tisulares.

Todos los macrófagos tisulares y las células de Kupffer del hgado y macrófagos alveolares provienen de los monocitos circulantes.

Los monocitos emigran en respuesta a estímulos quimiotácticos fagocitando y destruyendo a ciertos agentes que suelen producir inflamación.

A los neutrofilos se les designa como micrófagos (por tener la capacidad de destruir agentes pequeños) y a los monocitos se les denomina macrófagos (por ingerir agentes de mayor tamaño).

Al producirse la agresión que genera la inflamación, los macró

fagos constituyen la segunda linea de defensa, hacen su ingreso en el sitio de la lesión, inmediatamente después de los neutrofilos.

Mediadores Químicos de la inflamación secretados por los monocitos:

1. Enzimas Lisosómicas.
 - a) Estearasa.
 - (1) Estearasa simple.
 - (2) Lipasa.
 - (3) Fosfatasa ácida.
 - b) Proteínas y Oxido reductasas.
2. Complemento.
- f). Células Cebadas.

Son características del tejido conectivo, y su peculiaridad fundamental, es la de poseer en su citoplasma una gran cantidad de granulos que contienen 4 sustancias.

1. Heparina (anticoagulante)
2. Histamina (mediador químico potente en la respuesta inflamatoria.)
3. Acetilcolina.
4. Acido hialurónico.

La liberación de la histamina de las células cebadas puede producirse: por trauma por radiación, por acción de ciertas sustancias químicas, por acción de complejos antígeno-anticuerpo.

Hay tres mecanismos por los que inmunológicamente la histamina - puede salir de la célula cebada, por un proceso de degranulación, de la misma produciéndose inflamación subsecuente.

- a) Un anticuerpo reagínico IgE se une, cerca de la membrana de la célula cebada, con un antígeno específico, liberándose una este rasa que actúa sobre la membrana rompiéndola.
- b) Un complejo antígeno - anticuerpo soluble es absorbido por la célula cebada. Este complejo permanece como espectador inocente hasta que se fija con el complemento, formándose anafilatoxina que libera de la célula a la histamina.
- c) Un complejo antígeno - anticuerpo fijado al complemento reacciona con la célula cebada, lisándola y liberándose histamina.

g) Células Plasmáticas.

Se desarrollan a partir de las células " B ", estos linfocitos - tienen receptores para antígenos particulares en la superficie - de su membrana.

Cuando el antígeno se une a la célula , esta es estimulada para dividirse y sus células hijas son transformadas en células plasmáticas.

Las células plasmáticas secretan grandes cantidades de anticuerpos que circulan en la fracción de gama - globulinas del plasma y como anticuerpos, se les denomina inmunoglobulinas.

Su participación en el fenómeno inflamatorio, radica en la elaboración de ciertos productos que son secretados como respuesta -- aún estímulo antigénico (inmunoglobulinas).

Entre los principales productos de las células plasmáticas se en cu en tr an las inmunoglobulinas, que son tipos generales de anti-cu er po s inmunoglobulínicos.

Cada inmunoglobulina, esta constituida por una Unidad simétrica que contiene 4 cadenas polipeptídicas. Las cadenas se les designa cadenas pesadas, las cortas se les llama cadenas ligeras. Las inmunoglobulinas se denotan 3 regiones específicas y que tiene importancia capital durante el desenvolvimiento del fenómeno inflamatorio inmunológico:

1. Pieza Fab.- Contiene el sitio activo del anticuerpo, esto es la región a combinarse con el antígeno. (Fab = Fragmento antigen-binding). Es un fragmento derivado de la papaina.
2. Pieza Fc.- Llamado " Fragmento cristizable ", que contiene los sitios estructurales para fijar el complemento, así como la especificidad de clase de la inmunoglobulina.
3. Pieza Fab.- Es un fragmento derivado de la pepsina, Con base en su tamaño molecular y en su composición, se reconocen 5 clases de Inmunoglobulinas:

1. IgG.- Llamada gamaglobulina . Su concentración en el plasma es de 12 100 mg/ml. Su estructura es un monómero. Su función es la de fijar el complemento.
2. IgM. Su concentración en el plasma es de 9 30 mg/ml. - su estructura es un pentámero. Su función es la fijación del complemento.
3. IgA.- En el plasma se encuentran unos 2 600 mg/ml. Se encuentra en fluidos secretorios; su función es la protección localizada en las secreciones externas. Su estructura es monómero, dímero, y trímero.
4. IgD. Su concentración en el plasma es de 23 mg/ml. Se desconoce su función específica. Es un monómero.
5. IgE. En el plasma se encuentran 0.5 mg/ml. es un monómero, tienen afinidad por las células cebadas y son me-

diadoras de las defensas alérgicas,
Su función es la actividad reagínica.

h) Plaquetas.

Son anticuerpos granulados, cuya función es fundamental en la liberación de mediadores inflamatorios.

Se encuentran unas 300 000 plaquetas /ml.

Entre los principales agentes liberados por las plaquetas en el curso del fenómeno inflamatorio, se encuentran:

1. Serotonina e Histamina.
2. Enzimas líticas.
3. Adenina - Difosfato (ADP).
4. Ca^{++}
5. K^+

Las Prostaglandinas E2 favorecen la agregación plaquetaria, por otra parte la prostaglandina E1 la inhiben.

La liberación de aminas de las plaquetas es llamada " Liberación de serotonina dependiente de leucocitos " que dependen de la - - reacción antígeno con IgE localizados en las superficies de los basófilos de aminas vasoactivas y de un " factor de activación - de plaquetas ") PAF), que a su vez induce la liberación de histamina y serotonina.

La liberación de aminas vasoactivas en las plaquetas ocurre durante la " reacción de liberación de plaquetas ", iniciada por - agentes como trombina, tripsina, colágena, partículas de poliestireno, complejos antígeno-anticuerpo.

MEDIADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACION.

AGENTE.	NATURALEZA QUÍMICA.	ORIGEN.
Histamina y Serotonina.	Aminas.	Basófilos, Plaquetas, eosinófilos y cél. cebadas.
SRS y SRS-A	Lípidos Ácidos.	Basófilos y Eosinófilos
Kininas.	Polipéptidos.	Plasma.
Prostaglandinas.	Lípidos Ácidos.	Precusores Intracelulares.
Factor de Hageman.	Proteasas	Plasma.
Complemento.	Proteína Plasmática.	Hígado.
Enzimas Lisosomales.	Proteínas Intracelulares.	Macrófagos, PMN y células cebadas.
Linfokinas.	Proteínas Intracelulares.	Linfocitos.

MEDIADORES QUIMICOS DE LA INFLAMACION.

Son los cambios originados durante el curso de la inflamación, están mediados por la acción de agentes químicos que se forman cuando los tejidos son dañados.

El postulado básico del estudio de dichas sustancias es el siguiente:

La iniciación, mantenimiento y terminación de los distintos fenómenos -- que integran el proceso inflamatorio depende de señales específicas, de mensajes cifrados en la configuración de moléculas solubles cuya presencia, concentración y vida media representan la razón de ser.

Los Mediadores Químicos se clasifican en:

1. Mediadores Químicos tisulares:

- a) Aminas.
 - 1. Histamina.
 - 2. Serotonina.
- b) Lípidos ácidos.
 - 1. SRS y SRS-A
 - 2. Prostaglandinas.
- c) Factores linfocitarios.
 - 1. Linfokinas.

II) Mediadores Químicos Plasmáticos.

- a) Sistema de las Kininas.
- b) Sistema del Complemento.

1) Mediadores Químicos Tisulares.

a) Aminas.

- 1. Histamina.- Es una sustancia endógena, se produce a partir del -- aminoácido histidina, por medio de la interacción de una enzima: la histidin de carboxilasa.

Ackermann (1910) descubrió que podría aislarse una base similar de mezclas putrefactas que contenían histidina la histamina se --

producía en estas mezclas por la acción descarboxilante de las bacterias.

Dale y Laidlaw (1910) notaron su acción sobre el músculo liso y la presión sanguínea.

Los principales reservorios de la histamina los constituyen: Células cebadas, eosinófilos. Recientemente se ha descubierto que el total de la histamina sanguínea esta contenida en los basófilos.

PROPIEDADES QUÍMICAS.

La Histamina ó 4 (2 amino etil) imidazol (C₅ H₉ N₃) tiene un peso -- molecular de 111 contiene 37.8% de nitrógeno y funciones como un radical divalente en la formación de la sal

La histamina se produce comercialmente por descarboxilación bacteriana de la histidina la cual después se aísla ya sea como el picrato insoluble ó como 3, 4 diclorobenzeno sulfonato.

Produce reacciones características de aminas primarias y de compuestos ionidazol, incluyendo acilación y diazotización. Precipita como sales de dipicrato y diflovinato. (3)

LIBERACION DE LA HISTAMINA.

La histamina es el único mediador químico del cual se ha escarecido su papel en el mecanismo de la inflamación (Spector and Willoughby, 1968), dado que la respuesta primaria a algunos tipos de daño local son vasofiliación con un incremento en la permeabilidad vascular.

La concentración de la histamina en el fluido tisular en el sitio del daño local aumenta rápidamente, después del daño, por otro lado, la canti-

dad de histamina en el tejido dañado se reduce seguidamente. Esta reducción en el contenido de la histamina se asocia con una apariencia alterada (de granulación) de las células cebadas en los tejidos dañados.

La histamina se puede liberar de sus sitios de almacenamiento intracelular ya sea por medio de un mecanismo secretorio o por daño citotóxico a las células que la contienen.

La liberación de la Histamina se debe a 3 factores:

a). Factores Físicos.

- Trauma
- Radiaciones (Rayos "X")
- Calor.

b) Factores Químicos:

- Toxinas, Tripsina, detergentes, dextran, alkilaminas, compuesto 40/80 (formaldehído), codeína, morfina atropina, polimixina B, Proteínas catiónicas lisosomales (PMN).

c) Factores Inmunológicos.

- Un anticuerpo reaginico del grupo de las IgE se une, cerca de la membrana de la célula cebada, con el antígeno específico, liberándose una estearasa que activa sobre la membrana rompiéndola.
- Un complejo antígeno - anticuerpo soluble es absorbido por la célula cebada, fijándose posteriormente el complemento, formando anafilotoxina que libera la histamina.
- Un complejo antígeno - anticuerpo soluble es absorbido por la célula cebada fijándose posteriormente el complemento, formando anafilotóxina que libera la histamina.
- Un complejo antígeno - anticuerpo fijado al complemento - reacciona con la célula cebada, lisándola y liberando histamina.
- Exposición de fragmento C3 y C5.
- " Reacción de liberación de Plaquetas " iniciadas por agentes como, trombina, colágena, partículas de poliestireno.
- Liberación de histamina dependiente de leucocitos.- Esta en razón de la reacción de antígeno con anticuerpo IgE localizados

en la superficie de los basófilos, dependiendo a su vez de la acción del factor activador de las plaquetas " (PAF)".

- La forma específica de reacción tisular depende del número de factores, sitio de la agresión y circunstancias que inducen la liberación de histamina.
- Las reacciones y efectos mediadas por los anticuerpos IgE pueden ser explicados en base a la acción de la histamina durante el fenómeno inflamatorio.
- Hay vasodilatación (aumento en la luz de las arteriolas, vénulas y capilares), permeabilidad capilar incrementada (con el subsecuente edema), espasmo del músculo liso, hipersecreción de glándulas mucosas y dolor.
- Cuando la liberación de la histamina se ve precedida por un - - traumatismo se presenta la llamada triple respuesta:
- La primera respuesta se presenta unos pocos segundos de ocurrida la agresión, habiendo dilatación capilar, dando como resultado un área enrojecida, formándose blanquecina debido al edema.
- La segunda respuesta se presenta a los 15 ó 30 segundos subsecuentes, habiendo dilatación arteriolar que produce rubor de la zona.
- Se forma un verdugón de edema localizado en el área de dilatación capilar.
- Todos estos cambios se ven acompañados por dolor.

La histamina también actúa sobre las células tisulares alterando el equilibrio de la concentración de sodio intra y extracelular, permitiendo el paso hacia la célula de cantidades elevadas de sodio que la vuelven turgente y la hacen estallar. (22).

2. Serotonina.- Es una amina biogénica de origen endógeno tiene potentes efectos sobre los vasos sanguíneos pequeños y sobre los músculos lisos en ciertas especies de mamíferos (Udenfliend and Waalkes 1959).

La serotonina llamada también 5 hidroxitriptamina, es sintetizada

a partir del triptófano (por hidroxilación y descarboxilación de éste); fue identificada por primera vez por Erspamer (1954) como un factor activo farmacológicamente de células enterocromatinas -- del tracto intestinal.

Químicamente es 5 - hidroxitriptamina, δ 3 - (2 aminoetil) 5 indol - su peso molecular es de 176 °; es soluble en agua en ácido - acético glacial pero insoluble en etanol absoluto, éter y clorofor mo.

La Serotonina es un derivado del aminoácido triptofano por hidroxu lación del 5 hidroxitriptofano que entonces se descarboxila para - producir serotonina.. Después, esta se libera y se oxida por la -- monoamoxidaza en ácido acético 5 hidroxindol; que de este mo- do se excreta en la orina.

Las principales propiedades farmacológicas de la serotonina son: la inducción de contracción del músculo liso y un aumento en la -- permeabilidad muscular (Spector and Willoughby, 1968); la apari- ción de la triada de Bezold - Jarish (disminución de la presión - sanguínea, ligera bradicardia y bradipnea), así como el efecto en las venúlas postcapilares. (produciendo permeabilidad capilar con la subsecuente acumulación edematosa).

Su principal reservorio lo constituyen las plaquetas, aún cuando - se ha logrado aislar en pequeñas cantidades en basófilos y eosinó- filos.

La liberación de la serotonina es provocada fundamentalmente por: Reacciones antígeno - anticuerpo IgE ó IgG, intervención de C3 y C5 acción de protefnas catiónicas (producidas por neutrófilos), com

puesto 40/80 (formaldehído), polimirina B, CATP (Adenosintrifosfato ciclico).

Recientes investigaciones aportan el hecho de la participación de la serotonina en la mediación inmune del fenómeno inflamatorio, y este mediador químico, bajo condiciones especiales suele participar e inducir en los cambios característicos de la anafilaxia.

La serotonina puede participar junto con la histamina en la mediación de la enfermedad por inmunocomplejos en humanos y conejos - - (Kaicker 1972, Cochrane and Koffer, 1973). (22).

b) Lípidos ácidos.

1. SRS y SRS.- También llamados " sustancias de reacción lenta (SRS) y " substancias de reacción lenta en la anafilaxis " (SRS- A).

Estas sustancias son: Beta - imidazoliletilamina y Parametoxifenilmetilamina. Ambos poseen diferentes nomenclaturas, su acción y efectos no difieren en lo absoluto.

Su principal reserva la constituyen los eosinófilos.

Recientes investigaciones han demostrado que dichas sustancias -- también se encuentran presentes en los basófilos (Grant, Lichtenstein, 1974).

SRS y SRS - A se liberan de células sensibilizadas cuando se ponen en contacto con el antígeno, o bien puede recuperarse de fracciones perfundidas en el compuesto 40/80 (formaldehído).

Ambas sustancias son generadas por tejidos involucrados en una reacción anafiláctica (Brokierhurst, 1970).

Los efectos prioritarios causados por SRS y SRS - A son:

Actividad sobre músculo liso, y un incremento en la permeabili

dad vascular que por ende es la causa directa del escape del plasma sanguíneo, dando lugar a la formación de la edema.

2. Prostaglandinas.- Sustancias estudiadas por:

Nueva York (Kurzrok y Lieb; 1930), Goldblatt (1935) y Von Euler (1936), Ellasson (1959), Bergstron y Sjovall (1957, 1960) determinaron que el componente activo no era solo una sustancia si no varios compuestos estrechamente relacionados.

Estos investigadores aislaron dos de estas sustancias en forma - - cristalina de homogenizaciones de glándulas vesiculares de oveja y describieron su estructura química (Bergstron et al., 1962).

La estructura básica es un esqueleto de ácido prostanoico, una cadena de 20 átomos de carbono, un ácido graso hidroxídico no saturado con un anillo de ciclopentano en posición C8 - C12).

Las prostaglandinas se producen de ácidos grasos poliinsaturados -- por un sistema sintetasa microsomal.

Se dividen en compuestos E, F, A y B por la naturaleza de los cinco funciones unidas anualmente. O bien PGA, PGF, PEA, PGB.

Las dos series principales, las prostaglandinas E y F (PGE, PGF) difieren solo en la presencia de una Ketona o una función hidroxil en el C9.

Su nombre deriva de las altas concentraciones que se encuentra en el líquido seminal, pero virtualmente se encuentran en todos los tejidos activando en el curso del fenómeno inflamatorio en concentraciones muy bajas.

Cronología en la liberación de las prostaglandinas:

- a) Una fase inicial de liberación simultánea de histamina y serotonina.

- b) Una segunda fase mediada por la acción de las Kininas.
- c) Una Tercera fase en la cual intervienen las prostaglandinas (Di-Rose, 1971).

Se liberan de hecho de los leucocitos polimorfonucleares de conejo (PM NS) durante la fagocitosis de bacterias.

No se almacenan en ningún compartimiento subcelular sino que se forman con la demanda fisiológica probablemente para actuar cerca del sitio de síntesis.

La liberación de Prostaglandinas puede ser un mecanismo de Defensa, - (Collier, 1971).

PGE₁ . Contribuye a la aparición de Eritema y aumenta la permeabilidad capilar (Salomon, 1969.)

PGE₂ PGE₁ PGF₂ , inducen y coadyuvan en la triple respuesta.

PGE₁ , PGE₂, PGF₁, PGF₂ , se encuentran identificados en enfermedades - inflamatorias alérgicas, (Greaves, 1971.)

PGE₂ contribuye a la aparición del dolor durante el fenómeno inflamatorio, (Henson, 1970).

PGE y PGF producen vasodilatación, (Lewis, 1971).

Las PGE y PGF, muestran diversas peculiaridades durante el proceso inflamatorio.

Acciones de PGE y PGF.

- a) Provocan vasodilatación sostenida.
- b) Contrarrestan la acción de la adrenalina y angiotensina.
- c) Aumentan la permeabilidad vascular.
- d) Potencializan la acción de otros mediadores químicos de la inflamación (Bradikinina e Histamina).

- c) Producen hiperalgesia.
- f) Producen dolor combinadas con bradikinina e Histamina.
- g) Producen dolor directamente pero solo en concentraciones mucho mayores que las halladas en el foco inflamatorio.
- h) Combinadas con histamina, producen picazón.
- i) Tienen acción leucotáctica, solo en concentraciones muy altas.
- j) Son específicas a los leucocitos.
- k) Estan aumentadas en el SNC en la fiebre, por lo que parece ser intermedio de ella.

Efectos de las PGE y PGF.

- a) Promotoras de Eritema (rubor y calor)
- b) Producen edema (tumor)
- c) Estimulación la sensación dolorosa.
- d) Provocan prurito localizado.
- e) Parecen tener relación directa con la formación de infiltraciones granulomaltosas.
- f) Producen fiebre.
- g) Deben actuar coadyuvadas por otros mediadores, sensibilizando así los receptores del dolor.
- h) Tienen poca potencia cuando actuan solas (7).

Las prostaglandinas, pueden servir como reguladores locales de las funciones celulares, son liberadas, además, con aumento de su formación, en los tejidos lesionados, en algunos casos envuelven cambios en las concentraciones en el adenosin 3' 5' monofosfato ciclico (CAMP), participan en el desarrollo de la respuesta inflamatoria.

El efecto más común de las prostaglandinas es aumentar los niveles de - CAMP (Hinman, 1972).

Las prostaglandinas miden la vasodilatación (Lewis, 1971).

Pueden causar dolor, y ser responsables de la transición de una lesión-

inflamatoria aguda a crónica. Puede actuar como incapacitante de la función , pueden retardar la inflamación.

La PGE₁ y la PG₂. irritan las membranas mucosas de los ojos (Beitch and Eakins, 1969) y vías aéreas.

La PGE₁, es leucotáctica (Kuley and Weiner 1971), también se ha observado la inhibición de la quimiotaxis.

La PG₁ y PGE₂, inhiben la liberación de noradrenalina en respuesta a la estimulación nerviosa.

También inhibe la liberación de SRS-A mediada por IgE en un modo dosis-respuesta.

La PGE₁, puede interferir con la captación y/o " procesamiento" del antígeno.

Como parte del proceso inflamatorio es importante que el Odontólogo conozca todos y cada uno de los mediadores inflamatorios entre los que están las prostaglandinas E (PGE) y las prostaglandinas F (PGF), ya que intervienen actuando en forma directa se encuentran aumentadas en concentración suficiente y a que la capacidad antiinflamatoria de algunos medicamentos no esteroideos esta en relación directa a la liberación.

Durante la anafilaxis se libera una sustancia capaz de contraer la aorta del conejo " in vitro ". Esta sustancia se le designa como RCS - - (Rabbit aorta contracting substance), que es un peróxido del ácido -- araquidónico, precursores de las prostaglandinas.

c) Factores Linfocitarios.

1. Linfokinas.- Son las moléculas efectoras en una respuesta de inmunidad celular, son las causantes del cuadro inflamatorio.

Los linfocitos suelen encontrarse en los sitios en donde se está -

llevando a cabo el fenómeno inflamatorio, viéndose estos estimulados o sensibilizados y procediendo a la liberación de sustancias de compleja estructura química llamadas linfokinas, las cuales tienen un papel preponderante en la respuesta inflamatoria.

Dicho estímulo da lugar a la formación de anticuerpos específicos, provocando a su vez la sensibilización de los linfocitos que liberan las linfokinas.

Las linfokinas que participan activamente durante el fenómeno inflamatorio son:

- a) Factor de inhibición de la migración (MIF), ó factor de activación de macrófagos, actúan directamente sobre los macrófagos el cual hace aún más fagocítica a dichas células.
- b) Factor quimotático (CF) . Activa directamente sobre neutrofilos, monocitos y eosinófilos.
- c) Factor blastogénico (BF) .- Actúa estimulando a otros linfocitos no específicos.
- d) Factor de transferencia (TF). Transfiere la sensibilización específica a otros linfocitos.
- e) Factor de reacción cutánea (SRF).
- f) Linfotoxina.- Sustancia de efectos citotóxicos, además de ser estimulador de fibroblastos.
- g) Interferon. - Acción Antiviral.
- h) Inmunoglobulinas.

Las linfokinas se producen en cantidades pequeñas, y las producidas son:

- Atracción de células fagocíticas por los factores quimotáticos -- uno actúa en los macrófagos y otro en los polimorfos.

- Retención de estas células fagocíticas en el sitio de la activación celular por la acción del MIF que a su vez aumenta notablemente la fagocitosis y el metabolismo de los macrófagos inmovilizados.
- Producción de linfotoxinas, que podría resultar en la lisis de las células presentes en la zona de la reacción.
- Los factores blastogénicos y mitogénicos producidos como resultado de la estimulación específica de una célula por un antígeno, activan otros linfocitos, aumentando así la reacción.
- Alguno de los factores producidos causaría cambios en la permeabilidad vascular, los cuales permiten el paso de líquidos y la subsecuente presencia de edema.

La respuesta inmune funciona como un sistema que aumenta la eficacia de la fagocitosis, modificando el tipo de células y la actividad de éstas en la zona de inflamación.

La fagocitosis no específica se aumenta mediante la opsonización debida a anticuerpos (IgG, IgE) y complemento (C3) ; por otra parte la activación de fagocitosis por linfocinas resulta en una mejor eliminación -- del agente inflamatorio (37).

II) Mediadores Químicos Plasmáticos.

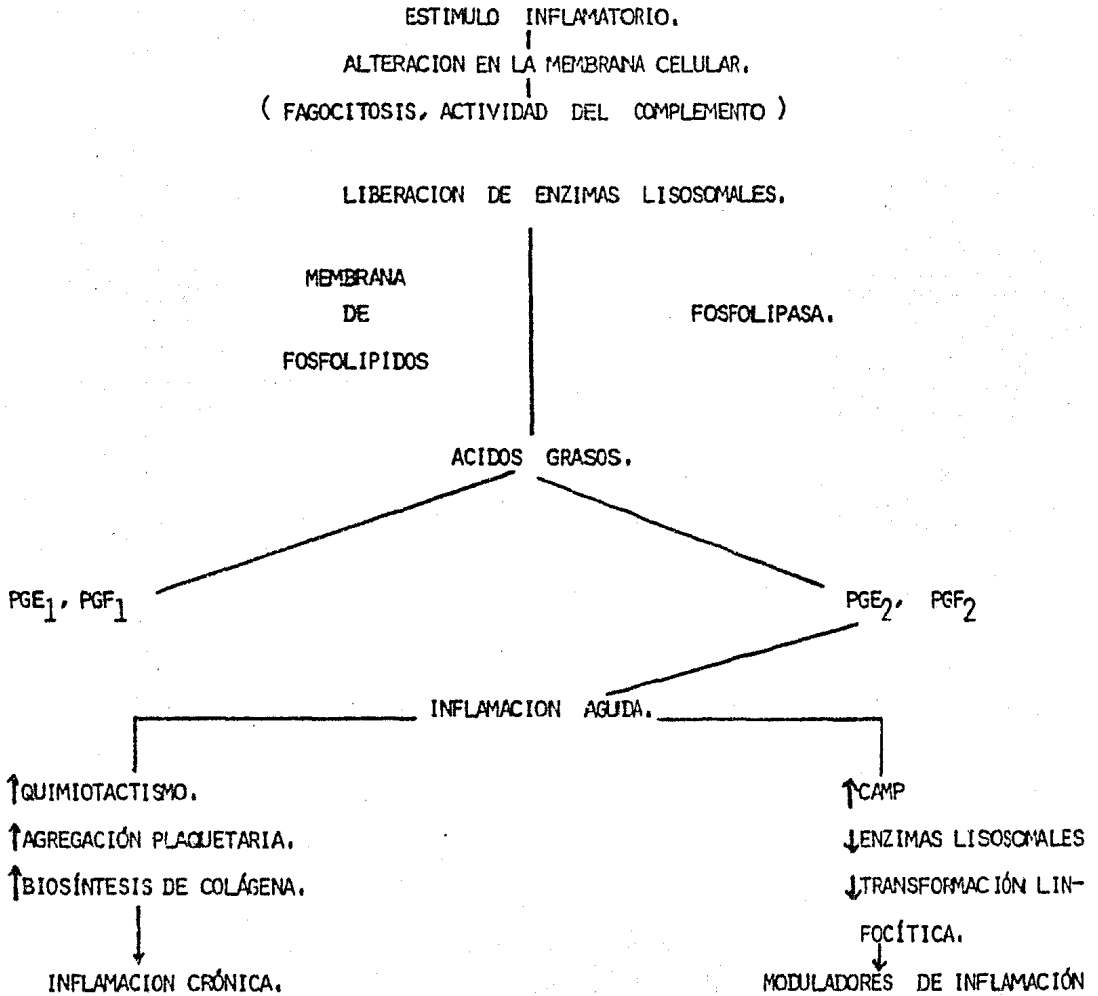
a) Sistema de las Kininas.

El nombre de Kininas se aplica a un grupo de polipeptidos vasoactivos -- los cuales se forman a partir del plasma por la acción del contacto de éste con vidrio o por efecto de ciertas enzimas proteolíticas, como la kalikreína que es un precursor y tiene actividad quimiotóxica para leucocitos polimorfonucleares que se parece con la actividad quimiotáctica -- del activador del plasminogeno en que se inhibe por DFP; (Kaplan et. al,

1972), y otra función es la activación recíproca con el factor Hageman (Cochrane et al, 1972 a,b.)

La plasmina (que puede formar Kininas a partir del kininógeno) que a su vez es activadora de la prekalicrefina. Tabla II.

LAS PROSTAGLANDINAS EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA.



PARTICIPACION DE LINFOKINAS EN INFLAMACION.

LINFOKINA	CELULA SOBRE LA CUAL ACTUA.	EFECTO SOBRE LA CELULA BLANCA.
1. Factor Quimiotáctico (CF)	Macrófagos PMN	Atracción Química
2. Factor Inhibición de Migración (MIF)	Macrófagos PMN	Inmovilización Metabólica
3. Factor Blastogénico. (BF)	Linfocitos No inmunes.	Incorporación de la Respuesta.
4. Factor Mitogénico (MF)	Linfocitos no inmunes.	Inducción a la División celular.
5. Linfotoxinas.	Varios Tipos de Células.	Inhibición Metabólica.
6. Interferón.	Varios Tipos de Células.	Inhibición de la Replicación viral.
7. Factor de Transferencia (TF).	Linfocitos no inmunes.	Incorporación a la Respuesta.

TABLA II. CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS DE LOS COMPONENTES DEL SISTEMA FORMADOR DE KININA DEL PLASMA HUMANO.

COMPONENTE.	PESO MOLECULAR	pI ^B	MOVILIDAD.	CONTAMINANTE.
Factor Hageman Inactivado.	110,000	5.8.7.5 ^C	γ 1	Ninguno.
Factor Hageman Activado.	110,000	5.8.7.5	γ 1	Trazos de IgG
Fragmentos Prealbumina del Factor Hageman.	30,000 35,000	4.4.4.6	Prealbumina.	Ninguno.
Proactivador de Plasminógeno.	100,000	8.7.9.0 ^d	γ 2	Ninguno.
Activador de Plasminógeno.	100,000	8.6.8.9 ^d	γ 2	Trazos de IgG
Plasminógeno.	80,000 ^o	6.3.8.6	β	Ninguno.
Plasmina.	75,400 ^e	6.1.8.4 ^f	β	
Prekalikrofina.	127,000	8.5.8.9 ^d	γ 2	Ninguno.
Kalikefina.	108,000	8.5.8.9 ^d	γ 2	Trazos de IgG
Pre-PTA	175,000	8.9.9.2 ^d	γ 2	Ninguno.
PTA.	170,000	8.9.9.2 ^d	γ 2	Trazos IgG.
Kininógeno.	70,000	4.5.4.7	Pretransferrina.	Albumina.

La activación del sistema de las kininas es el siguiente:

Un precursor llamado plasminógeno genera una enzima fibrinolítica llamada plasmina (Kaplan y Austen 1972) que coadyuvada por el contacto del plasma con Kalfn, vidrio, urato de sodio, colágena o membranas basales, activa el factor de Hageman (factor XII) (Cochrane et al., 1972), y la conversión del factor Hageman activo a sus fragmentos (Kaplan y Austen, 1971, Borrowes et, al., 1971), la plasmina, convierte el primer - - componente del complemento a una forma enzimática activa (Ratnoff y Naff, 1967) y libera anafilotoxinas a partir del tercer componente del -- complemento (Ward, 1967) por lo que produce moléculas biológicamente - activas a partir del sistema del complemento independientemente de la ac tivación inmanológica (9)

El factor de Hageman a su vez dá paso a un activador de prekalikrefna, - posteriormente aparece la prekalikrefna, la kalikrefna, kininógeno y finalmente la kinina también llamada bradikinina por ser una kinina sanguf nez.

La prekalikrefna se elucionó a NaCl al 0.12 M. Fue localizada funcional mente por activación con factor Hageman o sus fragmentos y la Kalikrefna resultante fue medida mediante su habilidad para liberar kinina a partir de plasma inactivado por color o de kininógeno parcialmente purificado - (Kaplan et, al 1971).

El uso de un inhibidor de la activación del factor de Hageman, y condiciones de regular purificación han resultado en la preparación de un Kininogeno sencillo a partir de plasma humano con un peso molecular de - - 70 000 (Spragg y Austen, 1971) ó de 79 000 Spragg et al 1973, cochrane y Nvepper, 1971) y que los dos son susceptibles a la Kalikrefna plasmáti

ca y urinaria y resiste a la inactivación de la porción de kinina y carboxipeptidasa B (Spragg y Austen, 1974).

Por otra parte las Kalikrefnas tisulares (se encuentran en la saliva) hidrolizan los kininógenos para producir un decapeptido llamado kalidina, que se convierte en bradikinina por la activación de una peptidasa plasmática.

Recientes investigaciones indican que el plasma normal contiene un pro-factor de permeabilidad (pro-pf/dil) el cual es activado por el factor de Hageman, dando como resultado un factor activo de permeabilidad (pf--dil) llamado factor de permeabilidad de las globulinas, el cual actúa directamente en los vasos sanguíneos activando al Kalikreinógeno que a su vez activa la kalikrefna, formando kininógeno y finalmente kraina (10).

El sistema de las kinina esta regulado, por tres tipos de mecanismos:

1. Antagonista de la acción de la kalikrefna presentes tanto en el plasma como en los tejidos.
2. El inhibidor de el esterasa, también inhibe el factor de Hageman activado y a las proteasas kalikrefna y plasmina.
3. Las kininasas, peptidasas plasmáticas y tisulares que hidrolizan rápidamente a las kininas, cuya vida media es de 15 segundos.

EFECTOS DEL FACTOR HAGEMAN ACTIVADO.

El factor hageman es digerida por la plasmina produciendo fragmentos de tamaño mediano que son los fragmentos de prealbúmina del factor Hageman (Kaplan y Austen 1971). Por medio de la fragmentación del factor activo de Hageman la plasmina difiere la secuencia de activación de coagulación a generación de cininas.

1. Inicia el proceso de la coagulación sanguínea.
2. Desencadena el sistema fibrinolítico. (por transformación del plasminógeno en plasmica, con ayuda de un cofactor).
3. Activa la prekalkrefina y la transforma en kalkrefina, una kininogenasa que degrada al kininógeno y forma kinina.
4. Incrementa la permeabilidad vascular.

EFECTOS DE LA PLASMINA.

1. Digestión de la fibrina y fibrinógeno.
2. Activación del factor de Hageman y del sistema de las kininas.
3. Activación del C1 para formar C1 estearasa.
4. Hidrólisis de C3 (fragmentos vasoactivos y quimiotácticos).
5. Favorece la permeabilidad capilar.
6. Producción de un factor quimiotáctico de neutrófilos llamado fibri-nopeptido B.

EFECTOS DE LAS KININAS.

1. Dilatación del lecho vascular.
 2. Promotor del dolor.
 3. Incrementa la permeabilidad vascular con la subsecuente formación de edema.
- b) Sistema de Complemento.

Denota un grupo especial de protefina sericas normales, interactuan secuencialmente para efectuar una variedad de efectos inflamatorios, incluyendo la lisis bacteriana.

El complemento es una sustancia derivada de un componente plasmático y -

que intervienen activamente en la unión antígeno - anticuerpo. Actualmente se conocen 9 componentes que se designan: C1, C2, C3, C4, C5, C6, - - C7, C8 y C9. Los cuales pueden ser activados secuencialmente en dos - - formas:

1. Activación secuencial clásica.- Iniciada por la interacción de un sitio de la membrana de un eritrocito (E) con un anticuerpo específico (A). El complejo EA estimula el componente C1 del complemento. La reacción final resulta con el daño de la membrana del eritrocito (hemólisis).

Este fenómeno puede ser aplicado al mecanismo bacteriológico del complemento (coadyuvando a la lisis de un microorganismo que intervenga en el fenómeno inflamatorio).

Las subclases IgG1, IgG2, e IgG3 de la IgG humana son capaces de unirse y de activar el primer componente del complemento que se encuentra localizado en la porción fc de la cadena H; es activado luego de que los anticuerpos se unen a sus antígenos o cuando es estimulado por agentes químicos.

Como resultado de la unión C1, C1q y C1r, son activados y adquieren la capacidad de activar C1s, y dado que C1r ha demostrado actividad estereoisomérica (Naff y Ratnoff, 1968). La C1s activada ya sea como una subunidad libre o dentro de C1 intacta disocia su substrato natural C4 en dos fragmentos, el mayor que se une a la membrana celular para formar el complejo FAC14 (Borsos et. al, 1961) o permanece libre en la fase fluida como el producto inactivo C4i - - (Muller Eberhard y Biro, 1963). La presencia de C4b (o C4i) en

una reacción mixta aumenta la actividad de C1 sobre otro de sus -- substratos naturales, C2 (Gigli y Austen, 1969). El producto ma yor de reacción se une con C4b en la formación de un complejo protefna - protefna dependiente de Mg con una nueva actividad enzimática que es C42 que es la convertasa clásica de C3 (Muller - Eberhard et al., 1967).

Esta enzima si se presenta en la fase fluida o unida al intermediario celular EAC142, es inestable a 37°C, la adición de C2 fresco a células EAC14 las cuales han resultado de la pérdida de C2 de EAC 142 regenera C42 y restaura la actividad disociadora de C3 (Bor--sos et, al., 1961.)

2. Activación Secuencial Alterada.- En la activación clásica C3 es ac tivado por C24 (C3 convertasa). En la activación alternado, esta reacción es llevada a cabo por un activador de C3. Los agentes ac tivantes son lipoprotefnas endotoxinas y agragados de IgA, IgM, -- IgG.

Este proceso IgA e IgG activan al complemento mediante esta ruta.

La intervención, de una importante substancia bactericida plasmáti ca llamada properdín que juega un papel preponderante en la activaci ón de C3 y en la secuencia terminal del complemento.

La properdina es una gama globulina con FM de 186,000 está involucr ada en una secuencia de activación que es paralela a C1, C4, C2. Cuando es purificada a partir de preparados por eliminación de Zimo san, precipitación de euglobulina, la properdina aparece en un es tado activado cuando la properdina es reintroducida dentro del sueu

ro fresco, la actividad de C3 comienza (Minta y Lepow, 1973).
Una hipótesis alternativa es que los complejos de properfina activa-
vada con C3 natural disparan la formación de una C3 convertasa a -
partir del factor B. (Gotze y Muller - Eberhard, 1973)

El mecanismo mediante el cual C3b, el fragmento mayor del paso ini-
cial en la disociación de C3, es capaz por sí mismo de inducir la -
formación de un C3 adicional activo. La presencia de C3b junto con
el factor D, una euglobulina con EM de 25,000 provoca la activa- -
ción del factor B.

La disociación del factor B no es observada después de la introduc-
ción de zymosan o agentes similares en suero con deficiencia congé-
nita de C3 (Alpert. et al., 1972) ó suero con depleción de C3 --
por inunuoabsorción.

El factor de veneno de cobra mimifica el efecto de C3b en la inducción
de la amplificación, porque el factor B activado formado durante la reac-
ción inducida por CoVF parece ser más estable que la inducida por C3b -
(Hunsicher et., al 1973).

C42 la convertasa clásica, el C3b inducido por factor B dependiente de
C3 convertasa son capaces de disociar el C3 adicional e iniciar la se-
cuencia terminal de ataque.

La secuencia terminal.- La activación de el ataque de la secuencia ter-
minal incluye la proteólisis de 2 componentes, C3 y C5 y a la unión sub-
secuente, a través de interacciones que parecen no ser enzimáticas, de -
un compuesto estable multinuclear compuesto por, C5, C6, C7, C8, C9. --
(Kolb et al., 1972.)

Una posición en la unión celular para C3 convertasa como en EAC142 favorece la disposición de los productos de desdoblamiento C3b y C5b en la superficie celular y la unión de C5-C9 en la membrana en una forma citofiticamente activa.

El desdoblamiento de C3 por la C3 convertasa es una reacción proteolítica limitada, típica del sistema de complemento. C3b modifica la especificidad de sustrato de la convertasa activa, traduciendo su capacidad de desdoblamiento de C5. C5b, el más grande de los fragmentos producido por el desdoblamiento de C5, interactúa con C6 para formar C56 (Thompson y Lackmann, 1970, Goldman et al., 1972) y para empezar la unión del complejo multimolecular C5 - C9. La reacción de C56 en la unión celular con C7 permite la formación de C567, que es transitoriamente capaz de unirse directamente a la superficie de las células que no han reaccionado con los anticuerpos o los componentes.

Las células transportando C567 interactúan con C8 y luego con C9, completando la formación del complejo productor de daño en las membranas, C5 - C9

Los productos colaterales obtenidos en ambas reacciones son los siguientes:

- a) C3a derivado de la activación secuencial del complemento (clásica o alterna) o por hidrólisis de C3 por plasmina, tripsina, proteasas bacterianas, enzimas lisosomales (polimorfos y macrófagos.)
- b) C5a que se forma por los mismos factores mencionados en C3a.
- c) C567 complejo solo producido a través de la activación del complemento (clásica o alterna).
- d) Una C kinina derivada de C2 (30)

EFECTOS INFLAMATORIOS DEL COMPLEMENTO.

1. Aumento en la permeabilidad vascular (C1, C2, C3, C4, C5a.)
2. Acción quimiotáctica positiva para polimorfos y macrófagos (C3, - C5, C567).

El primero de tres factores quimiotáctico derivado del complemento que se describió fue C567 (Wards et. al. 1966). El complejo multimolecular de C5, C6 y C7, que aparecen durante la fase líquida durante la activación de la secuencia terminal por C423 ó por C3b o el factor B conducido CoVF dependiente de enzimas. Aunque C567 tiene la capacidad de atacar las membranas celulares haciendo susceptibles a las células a la lisis por C3 y C9 (Goldman et. al., 1972), esta propiedad de C567 rápidamente disminuye, dejando al complejo C567 quimiotáctico (Lachmann et. al. 1970).

Ambos péptidos de desdoblamiento, C3a (Ward, 1967) y C5a. (Ward y -- Rewman, 1969) han demostrado tener capacidad quimiotáctica, siendo más activa en la mayoría de los sistemas.

En el caso de C3, plasmina, tripsina y una proteasa tisular presente en la mayoría de los tejidos normales producen un fragmento quimiotáctico de C3. Para C5, tanto la tripsina como una proteasa natural presente en los granulos lisosomales de leucocitos polimorfonucleares generan -- productos de desdoblamiento quimiotácticamente activo.

C5a también puede provocar la liberación de enzimas lisosomales en vacuolas fagocíticas o el medio que lo rodea de leucocitos polimorfonucleares (Goldstein et al. 1973).

3. Movilización de Leucocitos C3.

4. C3 y C5 provocan liberación de histamina de las células cebadas.
5. C5 provoca liberación de enzimas lisosómicas.
6. C567 activa a las plaquetas para que liberen serotonina.
7. C5 y C9 producen daño tisular.

La acción del complemento se lleva a cabo mediante la interacción de las distintas fracciones entre sí, así como los anticuerpos y las membranas celulares.

Entre las principales funciones del complemento en la inflamación se encuentran:

1. Acción Lítica.- Se desarrolla sobre células bacterianas. La capacidad del complemento de lisis los eritrocitos ha dado lugar a una reacción llamada desuración del complemento.

La unión del anticuerpo al antígeno de la membrana activa y permite la fijación y acción del complemento sobre la misma a la que deteriora (lisis).

2. Acción de inmunoadherencia. Es la capacidad de los complejos antígeno - anticuerpo - complemento de adherirse a las membranas de las células no sensibilizadas.
3. Acción de Oponización.- El complemento prepara al agente para fagocitar mediante la acción de ciertas fracciones (opsoninas).
4. Acción Quimiotáctica.- El complemento tiene la propiedad de atraer al foco de la inflamación a los leucocitos, fenómeno que se lleva a cabo por intermedio de fragmentos desprendidos de distintas fracciones.

Recientemente se ha aislado de macrófagos una proteinasa con un PH áci-

do óptimo que es capaz de descomponer C5 en un número de fragmentos quimiotácticos para leucocitos polimorfonucleares células mononucleares -- Snyderman et, al. 1972).

C5 ha mostrado tener capacidad para mediar la liberación de enzimas lisosómicas de leucocitos polimorfonucleares humanos (Goldstein et. al. - 1973) proveyendo de este modo un mecanismo para su propia generación - así como para propagación y amplificación de la respuesta inflamatoria. Los mecanismos adicionales por medio de los cuales los leucocitos pueden participar en la generación de acción quimiotáctica están relacionados con su capacidad para mediar la fibrinolisis y la colagenolisis. Los productos de la rotura de la fibrina (Stecher and Soikin, 1972), los productos de degradación de la colágena (Houck and Chang, 1971), y los productos de la plasmina sobre C3 (Ward, 1967) son todos quimiotácticos.

Un factor neutrófilo inmovilizante descrito por (Goetzl y Austen 1972) inhibe irreversiblemente la respuesta de los leucocitos polimorfonucleares humanos a diversos estímulos quimiotácticos sin deterioro de su viabilidad.

La inhibición de la generación del factor quimiotáctico derivado del -- complemento puede ser mediada por una o más enzimas presentes en los lisosomas de leucocitos polimorfonucleares humanos que tiene la capacidad de inactivar la función esterática de C1s, la porción activa del primer componente del complemento.

5. Acción Liberadora de Quíninas vaso activas.

SISTEMAS ENZIMÁTICOS EN INFLAMACIÓN.

Actualmente, en las reacciones inflamatorias se ha observado la presencia de polimorfonucleares, especialmente en los sitios de lesión tisular. Durante los últimos años, se ha descubierto que estas células actúan en una forma activa como liberadores de mediadores químicos, teniendo además importancia radical en la promoción de daño tisular y en el curso de fenómeno supurativo.

Los polimorfos (concretamente en sus lisosomas) contienen enzimas hidrolíticas capaces de degradar toda variedad de macromoléculas intra y extracelulares.

Estas enzimas coadyuvadas por la acción de otras no lisosómicas, proveen a los polimorfos del mecanismo necesario para producir virtualmente las alteraciones características de la respuesta inflamatoria (producción de inflamación), así como lesión tisular.

Este sistema enzimático inflamatorio produce:

Cambios vasculares (por degranulación lisosómica), que incluye necrosis endotelial, permeabilidad vascular aumentada con subsecuente infiltrado edematoso y en etapas más drásticas y persistentes, daño a nivel vascular.

Los lisosomas son organelas subcelulares que se hallan presentes en todas las células, tienen forma de bolsa que contienen numerosas enzimas capaces de atacar a la mayoría de los constituyentes de la célula viva. Estas enzimas actúan produciendo la ruptura de distintas ligaduras de los compuestos orgánicos con la incorporación de moléculas de agua para la formación de productos de degradación llamándose a este proceso hidrólisis, lo hace preferentemente en medios ligeramente ácidos, dicha reacción se vera catalizada en PH menores de 7.

Los lisosomas contiene más de 25 de éstas enzimas y además se encuentran en su interior, protefnas bactericidas, pirogénos, sustancias quimiotácticas, capaces de producir degeneración de las células cebadas y la consiguiente liberación de histamina y serotonina.

Los lisosomas originalmente descritos y caracterizados (de Duve et. al 1955) en células de roedores, se han localizado en células humanas.

En los leucocitos se ha verificado que los gránulos característicos - - (neutrófilos y acidófilos) son lisosomas.

Entre las hidrolasas lisosómicas y sus sustratos más importantes se encuentran:

Ribonucleasa (RNA), Desoxirribonucleasa (DNA), fosfatasas (Esteres de fosfato), Catepsinas (Protefnas), Glucosidasas (Polisacáridos, glucósidos), Sulfatasas (Esteres de sulfato).

La función fundamental de los lisosomas , es la de servir de aparato digestivo de la célula.

Los lisosomas no solo actúan en la fagocitosis y lisis de agentes agresores, si no que la lesión primitiva provocada por éstos y que dá inicio a la reacción inflamatoria puede hacer que la membrana de lisosoma se altere, liberando las hidrolasas y provocando autólisis celular.

Las enzimas, lisosómicas pueden intervenir en la formación de kininas y de prostaglandinas, así como en la destrucción tisular.

Además de otros componentes lisosomales pueden tomar parte en la producción de fiebre (prógeno, endógeno), la liberación de histamina y serotonina y en la migración de leucocitos (factores quimiotácticos).

Su intervención global en la inflamación sería potencializando los efec

tos de otros mediadores químicos.

Desde el punto de vista estomatológico adquieren importancia las siguientes enzimas lisosómicas:

1) Enzimas lisosómicas inflamatorias.

- a) Proteasas ácidas.- Estas sustancias han sido aisladas de gránulos de leucocitos polimorfonucleares fueron las primeras enzimas lisosómicas aisladas y son consideradas como agente inflamatorio.

Estudios recientes hechos por Cohn y Hirsch (1970) así como por Cochrane y Aiken (1976) Proporcionan datos y pruebas concluyentes del daño a nivel tisular provocando por estos productos lisosómicos, también conocidos como catepsinas.

La acción de éstas proteasas ácidas se lleva a cabo en condiciones especiales y específicas:

Degradación de sustratos y otras proteínas en un PH ácido (3.5-5.0).

Las proteasas ácidas adquieren importancia en el daño causado a varios tejidos principalmente:

1. Daño en mucosas.- Por la acción de catepsina D, que acompaña a los fenómenos vasculares observados por la liberación lisosómica en polimorfos altamente concentrados en el lugar de la lesión o del agente productor del fenómeno inflamatorio específico.

La catepsina D promueve la infiltración edematosa y a largo plazo puede estimular la infiltración fibrinosa,

2. Daño Pulpar.- Por la acción de la catepsina E, que tiene su sustrato a nivel de la pared vascular del paquete pulpar.

b) Proteasas Neutras.

La actividad proteolítica de estas sustancias producidas y liberadas por los polimorfos ha sido estudiada por varios investigadores (Janoff y Zeligs; 1968).

La acción de las proteasas neutras se lleva a cabo en medios neutros o ligeramente alcalinos (PH 7.0, 7.5, 8.0)

Recientes investigaciones (Janoff Y Sherer, 1978), señalan la acción de estas enzimas en dos importantes sustratos: la elastina y la colágena.

Las enzimas elastinolíticas tienen un rango de acción en un PH de 6.0 - 7.0, y por su acción sobre la elastina también se le conoce como " elastasa leucocítica ".

Su efecto radica en la degradación de elastina y recientes estudios indican que juegan un papel importante en la degradación de tejido hialino (cartilago), Janoff, 1972. (28)

Las enzimas colagenolíticas tienen un rango de acción de PH de 6.5 -7.5, siendo clasificadas como TCA y TCB, respectivamente.

Entre los principales efectos de las proteasas neutras lisosómicas se encuentran:

- a) Efecto elastinolítico.
- b) Efecto colagenolítico.
- c) Efecto Hialinolítico.
- d) Efecto lítico en tejido conectivo.
- e) Efecto fibrinolítico
- f) Activadoras de la liberación de fragmentos quimiofácticamente activos (a partir de C3).

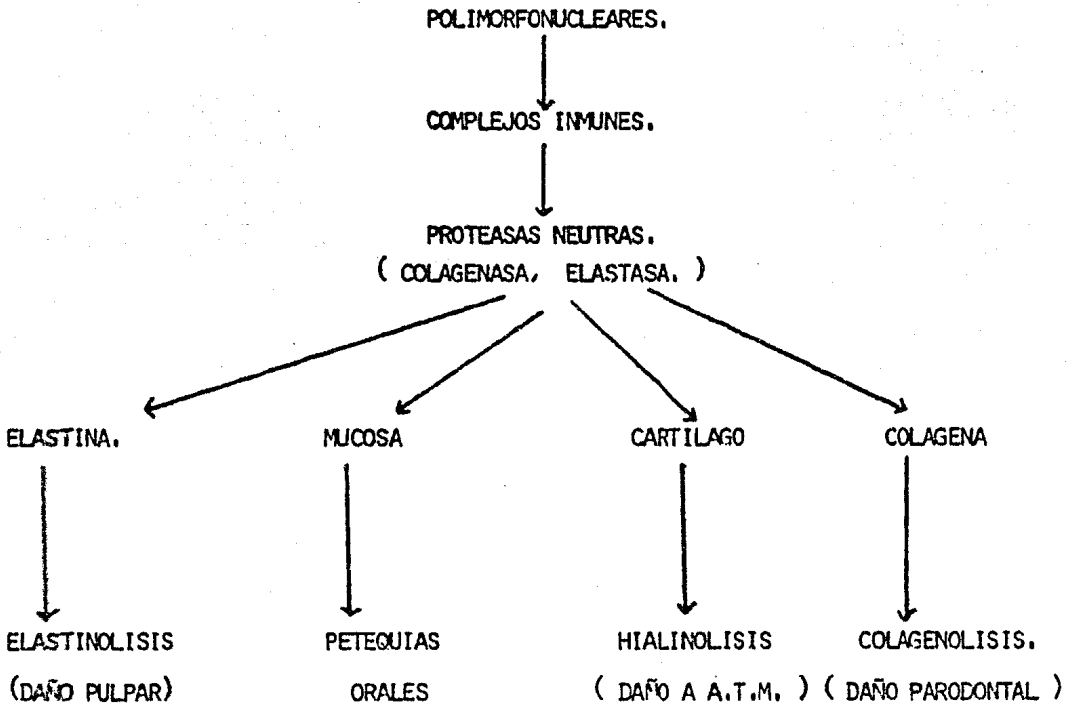
ENZIMAS LISOSOMICAS INFLAMATORIAS.

ENZIMA	SUSTRATO.
1. FOSFATASA ÁCIDA.	MONOESTERES ORTOFOSFÓRICOS.
2. ALFA - AMILASA.	OLIGOSACÁRIDOS.
3. LAMINARINASA.	POLISACÁRIDOS
4. DEXTRANASA	DEXTRANES.
5. LISOZIMA	MUCOPOLISACÁRIDOS.
6. ALFA-GLUCOSIDASA	ALFA-D- GLUCÓSIDOS.
7. BETA-GLUCOSIDASA	BETA-D-GLUCÓSIDOS.
8. BETA-GALACTOSIDASA	BETA-D-GALACTÓSIDOS.
9. ALFA-MANOSIDASA.	ALFA-D-MANÓSIDOS.
10. BETA-GLUCURONIDASA	BETA-D-GLUCURÓNIDOS.
11. AMINODIPEPTIDASA	AMINO-OLIGOPÉPTIDOS.
12. PROTEASA ACIDA	PÉPTIDOS.
13. PROTEASA NEUTRA	PÉPTIDOS.
14. ELASTASA	ELASTINA.
15. COLAGENASA	COLÁGENA.
16. ARIL SULFATASA	FENIL SULFATOS.
17. BETA - N-ACETIL GLUCOSAMINIDASA.	GLUCÓSIDOS.
18. PEROXIDASA	PERÓXIDO DE HIDRÓGENO.

SUSTRATOS TISULARES DE ENZIMAS LISOSOMICAS.

ENZIMA:	SUSTRATO.
PROTEASA ÁCIDA, PROTEASA NEUTRA, ELASTASA.	MUCOSA.
PROTEASA ÁCIDA, PROTEASA NEUTRA ELASTASA.	ELASTINA.
PROTEASA NEUTRA, COLAGENASA ELASTASA.	CARTÍLAGO.
PROTEASA NEUTRA, ELASTASA.	TEJIDO CONECTIVO.
PROTEASA NEUTRA, COLAGENASA.	COLAGENA.

PARTICIPACION DE PROTEASAS NEUTRAS EN INFLAMACION.



11) ENZIMAS NO LISOSÓMICAS INFLAMATORIAS.

a) Proteínas Catiónicas.

Un grupo heterogeneo de protefnas básicas catiónicas es producido por polimorfos, siendo capaces de producir, directa o indirectamente reacción inflamatoria y daño tisular.

En estudios subsecuentes se encontró que fracciones de protefnas catiónicas específicas eran capaces de inducir la liberación de histamina de las células cebadas (Seegers and Ianoff 1966, - - - 1978; Ranadive and Cochrane 1968) y de producir directamente cambios de permeabilidad capilar (Ranadive and Cochrane, 1968.)

Recientemente (Kawiger et, al., 1972) han descubierto que las protefnas catiónicas pueden formar complejos con membranas artificiales (liposomas) previniendolas así de la activación de las enzimas lisosómicas en los granulos leucocíticos intactos (Kawiger et, al. 1969).

Otros avances recientes en el estudio de estas protefnas inducen el hallazgo de que a altas concentraciones, estas inhiben la respiración en las mitocondrias del hígado de rata, debido a sus efectos sobre la integridad de la membrana mitocondrial y a su capacidad para interferir con el transporte de electrones por la inhibición de la citocromo oxidasa (Penniall and Zeya, 1971 , Penniall et al., 1972).

Estas protefnas pueden aislarse de los leucocitos polimorfonucleares humanos, pero en general no comparten las propiedades de protefnas similares aisladas de otras especies.

Las protefnas catiónicas provocan adhesión y emigración extravas-

cular de leucocitos, así como la estimulación para la aparición - de petequias (hemorragias microcirculatorias), Janoff y Zweifach 1974.)

Se ha descubierto que estas sustancias son capaces de inducir la - liberación de histamina de las células cebadas, (Ranadive y Coch-rane, 1978), ocasionando con este fenómeno un marcado incremento de la permeabilidad capilar.

Los complejos antígeno-anticuerpo precipitan la liberación de una sustancia llamada factor de permeabilidad de fagocitosis "Pf/Phag" la cual tiene importancia en el incremento de la permeabilidad ca-pilar y daño vascular (Movat, 1971).

También existe un factor quimiotáctico para macrófagos, derivado - de los polimorfos (Ward, 1968).

Los principales efectos de las proteínas catiónicas desde el punto de vista del fenómeno inflamatorio son:

1. Efecto pirogénico.- Se sabe que este factor juega un papel -- preponderante en la respuesta sistémica referente al daño tisular.

Estudios recientes indican que este factor es capaz de produ-- cir fiebre, durante el desarrollo inflamatorio.

2. Efecto Bactericida.- Importante cuando el agente inflamatorio es un microorganismo.

Desde el punto de vista estomatológico las proteínas catióni-- cas producen:

1. Extravasación en mucosa oral.- Aparición de petequias.
2. Aparición de dolor.- Liberación de histamina.

3. Incremento en la permeabilidad capilar.
4. Aparición de zona edematosa.
5. Aparición de fiebre inherente a la inflamación.
6. Daño vascular pulpar.- Por la acción del factor de permeabilidad de fagocitosis (Pf/Phag).

b) Leukokininas.- El término " Leucokinina " fué propuesto (Chang - et al., 1972) para la actividad biológica producida.

Las leucokininas son péptidos, farmacológicamente activos que son producidos por enzimas leucocíticas que actúan sobre sustratos del plasma en un Ph ácido (Ph 6.0 - 6.5). Los péptidos son muy activos como agentes hipotensivos por medio de la relajación del músculo liso arteriolar y como agentes que incrementan la permeabilidad vascular (Freer et al., 1972).

Las leucokinogenasas no se inhiben con el trasilol, o lo hace solo parcialmente con el inhibidor de la tripsina de la soya y se presenta probablemente dentro de la célula en forma activa.

La leucokinina M (mediado por enzima de macrófago) contiene 25 aminoácidos y un peso molecular de 2826.5 daltons. La leucokinina PMN (mediada por enzima de leucocito polimorfonuclear tiene 21 aminoácidos (peso molecular 2145 d.) (Chang et., al. 1972.) Tres importantes factores regulan la actividad del sistema leucokinina:

- a) Se requiere un PH ácido que es necesario para la formación de leucokinina.
- b) Es necesaria la presencia de una proteasa plasmática, que actúe como sustrato de la leucokinina.
- c) Intervención de un factor que catalice la reacción antes re-

ferida (leucokininas), dado que las leucokininas se derivan de un leucokininógeno.

Las leucokininas desde el punto de vista estomatológico son importantes pues:

1. Incrementan permeabilidad vascular, de la mucosa oral.
2. Fomentan la formación de edema.
3. Actúan como sustancias hiperémicas (a nivel pulpar).

LOS COMPLEJOS ANTÍGENO - ANTICUERPO EN LA INFLAMACIÓN.

Las sustancias extrañas incitan a la reacción resultante que involucra la eliminación de cualquier agente reconocido como no propio.

A esta acción de reconocimiento se le conoce como respuesta inmune, su función esencial debe canalizarse en beneficio para el organismo, aún cuando en última instancia redunde en detrimento del mismo.

Para que la respuesta inmune se dé, es esencial la presencia de una sustancia o agente extraño (antígeno); lográndose la neutralización de éste último por la acción antagonista específica de ciertos productos (anticuerpos).

Un antígeno es una macromolécula de proteína o carbohidrato, o una molécula pequeña llamada hapteno, unida a una macromolécula de peso molecular elevado. Para que las grandes moléculas actúen como antígenos, han de poseer configuraciones de su superficie diferente de las configuraciones de cualquiera de las macromoléculas que se desarrollaron normalmente en el organismo.

Los antígenos tienen ciertas áreas en su superficie molecular las cuales actúan en la reacción con los anticuerpos, y a las cuales se les denomina

" sitios determinantes " ó " epitopes ".

Además de las macromoléculas, virus, bacterias, protozoos y otros microorganismos patógenos, macromoléculas extrañas de diversos materiales inertes pueden penetrar al organismo (polvos, pólenes) y actuar como antígenos.

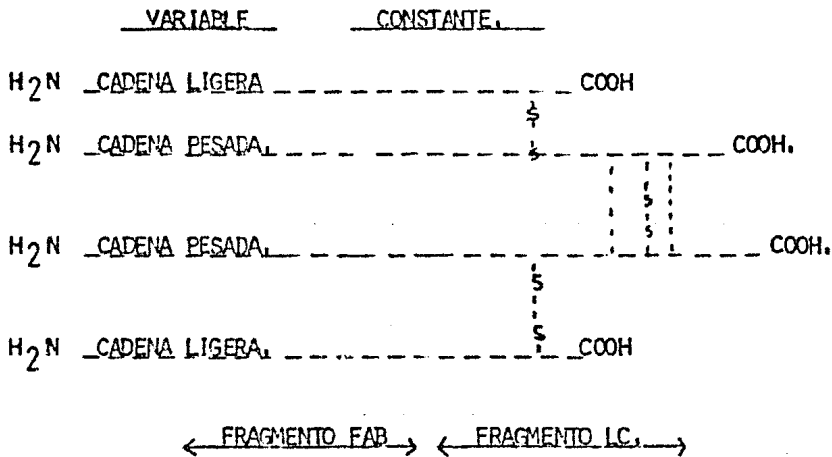
Así también, algunas sustancias químicas (ciertos medicamentos) que -- son absorbidos normalmente por el cuerpo, pueden combinarse con proteínas corporales constituyendo macromoléculas de configuración diferente de la que existe en el cuerpo y por lo tanto, desencadenar la formación de anticuerpos.

Los anticuerpos son agentes que se forman como respuesta al estímulo antigénico. La actividad de los anticuerpos está dada por las inmunoglobulinas, las cuales son proteínas de alto peso molecular, constituidas en -- cuatro cadenas de polipeptidos (dos ligeras y dos pesadas), existiendo las siguientes: IgG, IgA, IgM, IgD, IgE.

Los anticuerpos se forman en el sistema retículo endotelial, localizado en los nódulos linfáticos, hígado, bazo, timo, tejido linfático, médula ósea. Las células que componen este sistema son los macrófagos, células endoteliales e histiocitos. Los macrófagos se originan de los linfocitos, y bajo el proceso de sensibilización, se convierten en células plasmáticas las que son consideradas como los productos de anticuerpos.

Cuando un antígeno penetra al organismo, es tomado por las células del sistema Retículo Endotelial. El siguiente paso es el reconocimiento del antígeno como no propio, siendo mediada esta etapa por las células productoras de los anticuerpos. La etapa final, involucra la formación, de las inmunoglobulinas específicas para neutralizar la acción del antígeno

REPRESENTACION DE INMUNOGLOBULINAS.



Las inmunoglobulinas son sintetizadas en los ribosomas de las células plasmáticas. La mayor parte de los anticuerpos se producen en las fases presintéticas de DNA (Fase G₁) y fase sintética de DNA (Fase S) del ciclo de reproducción de la célula. En los linfocitos suele ocurrir lo mismo.

La producción de Inmunoglobulinas en el ciclo celular esta estrechamente correlacionada con la etapa de diferenciación celular, esto es que el retículo endoplásmico granuloso está más desarrollado en las células plasmáticas, que en, los linfocitos, siendo por ello que las primeras producen una gran cantidad de anticuerpos.

Los complejos antígeno - anticuerpo dependen de la interacción de varios factores: PH adecuado, interacción de fuerzas iónicas, temperatura específica, fuerzas de Van der Waals.

Los complejos antígeno - anticuerpo se dividen en:

- 1) Complejos antígeno - anticuerpo primarios.
- 2) Complejos antígeno - anticuerpo secundario.
- 3) Complejos antígeno - anticuerpo terciarios.

1) Complejos Antígeno - Anticuerpo Primarios.- Cuando va antígeno penetra al organismo, hay un intervalo de 4 días antes de que los anticuerpos lo detecten en el plasma.

Posteriormente sigue un aumento paulatino en la cantidad de anticuerpos, para ulteriormente se presente un decremento.

Esta interacción antígeno - anticuerpo inicial, es el fenómeno de base. Consiste en unión del antígeno con los dos focos disponibles o más sobre una cierta molécula de anticuerpo.

Las IgM suelen aparecer al cuarto o quinto día de la penetración del antígeno.

Por el séptimo día hacen su aparición las IgG, manteniendo su nivel por dos semanas, siendo en este período durante el cual el nivel de IgM comienza a decrecer.

La producción de anticuerpos es considerable en la zona cercana y adyacente al sitio de introducción del antígeno.

Durante el siguiente mes el contacto antígeno, el nivel de anticuerpos es casi indetectable.

Cuando un antígeno y un anticuerpo se aproxima entre sí, las dos moléculas reaccionan recíprocamente. La reacción es una resultante de las fuerzas de atracción, que representa la suma de las diversas fuerzas electrostáticas presentes en las moléculas de antígeno y del anticuerpo.

El antígeno debe aproximarse bastante al sitio de combinación del anticuerpo antes que la reacción pueda ocurrir.

La molécula de anticuerpo existe inicialmente como una molécula diva lente con todos los sitios de enlace para el antígeno vacíos. A medida que el hapteno penetra en la zona, sucede la reacción entre las dos moléculas, formándose el complejo antígeno-anticuerpo primario, dado por la dialisis de equilibrio, cuya reacción se puede representar de la siguiente manera:

Anticuerpo + Hapteno _____ complejo anticuerpo : Hapteno.

Al mismo tiempo, las moléculas del complejo van liberando su hapteno y regresando al estado libre:

Anticuerpo + Hapteno _____ complejo anticuerpo: Hapteno.

En equilibrio, la extensión de la reacción entre antígeno - anticuerpo está determinada por la velocidad a la cual el antígeno no combinado se une al anticuerpo, comparada con la velocidad a la cual el complejo-anticuerpo se disocia.

II) Complejos Antígeno - Anticuerpo Secundarios.

Están caracterizados por la presencia de IgG e IgM.

Los complejos antígeno-anticuerpo secundarios incluyen diversos fenómenos que tienen como función identificar y medir a los anticuerpos, y su afinidad por los anticuerpos específicos.

Entre los principales fenómenos a considerar están :

- Precipitación.- Es necesario conocer la curva de precipitación de Herdelberger. Cuando un suero que contempla anticuerpos se le entrega su antígeno específico en forma soluble, se observa primero -

que el tubo se enturbia y después aparecen pequeños grumos que después de cierto tiempo se sedimentan. Esto es lo que se conoce como reacción de precipitación y ocurre porque antígeno- anticuerpo tienen cada uno más de una valencia, lo cual permite la formación de agregados. Si tanto antígeno como anticuerpo tiene más de una valencia podrán combinarse en diferentes proporciones, que dependerán de la cantidad de anticuerpos y antígenos presentes en ese momento. Por lo anterior cuando a una serie de tubos que contienen suero, con anticuerpos en cantidad constante, se les agrega cantidades crecientes de antígeno (el segundo tubo tendrá más antígeno que el primero y así sucesivamente), se observa que la cantidad de precipitado va aumentando hasta el máximo. Esta parte de la curva se llama de exeso de anticuerpos, ya que estos están en mayor cantidad, enseguida hay una región en donde encontramos el máximo de precipitado y en la cual prácticamente todos los anticuerpos se encuentran combinados con todos los antígenos. Después de esta región el agregar más antígeno resulta en una reducción en la cantidad de precipitado y esto se debe a que por estar en la zona de exeso de antígeno, se forman complejos solubles.

El anticuerpo en este fenómeno se conoce como precipitina.

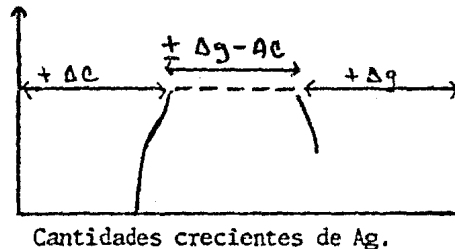
De lo anterior podemos concluir lo siguiente:

1. Que debido a que antígeno y anticuerpo son multivalentes se pueden combinar en diferentes proporciones.
2. Que en gran exeso de antígeno o en exeso de antígeno se forman complejos solubles.

3. Que en exeso de anticuerpos en la zona de equivalencia y con ligero exeso de antígeno, los complejos formados se precipitan fácilmente.

CURVA DE PRECIPITACION DE Ag - Ac.

% de
 Precipitación.
 + Ac=Exeso de Anticuerpo.
 ± Ag-Ac= Equivalencia de
 Antígeno - Anticuerpo.
 + Ag = Exeso de Antígeno.



- B). Aglutinación.- Cuando una partícula antigénica se adhiere a un anticuerpo, se forman pequeños grumos visibles. A este fenómeno se le conoce aglutinación y en anticuerpo se le llama aglutinina.

En estas reacciones los determinantes antígenicos se encuentran en el exterior de la partícula.

Dado que los anticuerpos son por lo menos bivalentes, las reacciones antígeno- anticuerpo, pueden ser:

Con exeso de anticuerpo, equivalencia de antígeno-anticuerpo y exeso de antígeno.

La capacidad para aglutinar una partícula depende de que esta tenga más de una determinante antigénico reactivo en la superficie.

Una partícula con un solo sitio antigénico no podrá ser aglutinada.

La IgM tiene más sitios de enlace para el antígeno que la IgG, sien

o las mejores aglutinantes las primeras.

c) Fijación del Complemento.- Esta reacción tiene dos etapas, la primera etapa de la reacción antígeno - anticuerpo. La fijación del complemento, en su primera etapa se incuban en antígeno - problema y el suero del paciente (inactivando su complemento por calentamiento previo), en presencia de complemento extraño.

Si el suero del paciente contenía anticuerpos (Hemolisina o amboceptor) contra el antígeno de prueba, se produce una reacción - anticuerpo y se consume el complemento, luego se dice que hubo fijación del complemento, lo que se traduce en presencia de anticuerpos.

La falta de anticuerpos de fijación de complemento en el sistema problema no significa falta total de anticuerpo; sólo nos dice que no hay anticuerpos de fijación del complemento.

El complemento es activador de la destrucción de la membrana celular (lisis), por efectos de anticuerpos específicos contra un antígeno de superficie, requiriéndose la activación de toda la serie del complemento.

Las células fagocitarias aumentan su actividad por efecto del antígeno anticuerpo y el complemento.

Por otro efecto del complemento es el aumento de la fagocitosis por la intervención de anticuerpos específicos (opsoninas) y activación de la serie del complemento.

Los cambios de la permeabilidad en la membrana celular se relacionan con combinaciones de antígenos y anticuerpos, que aparecen a --

consecuencia de la activación de la serie del complemento, por efecto immune.

III. Complejos Antígeno - Anticuerpo Terciarios.

Este tipo de reacciones, tiene lugar " in vivo " a veces pueden ser útiles para el paciente, pero generalmente son en detrimento del mismo. Así, Odontológicamente tienen importancia, por el hecho de generar actividad inflamatoria.

Los diversos mecanismos inmunológicos involucrados en la producción de inflamación y daño tisular, fueron clasificados por Gell y Coombs en cuatro tipos básicos:

A) Tipo I (anafilácticos).- Las reacciones anafilácticas o dependientes de los anticuerpos reagnicos (u homocitotrópicos - por su fijación al tejido autólogo), son denominados también - reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Estas reacciones inmunológicas, son producidas por sustancias - liberadas por los basófilos y células cebadas (aminas vasoactivas), después de la reacción entre el antígeno y el anticuerpo específico adherido a la membrana celular de las células de un tejido. Dependiendo del modo de administración del antígeno, - las características clínicas pueden ser generalizadas o locales.

1. Edema laríngeo y obstrucción bronquial.
2. Náuseas, vómito, dolor espasmódico y diarrea.
3. Hipotensión y choque.
4. Prurito circunscrito, eritema y ronchas.

B) Tipo II (citotóxicos).- Estas reacciones involucran la combini

nación de los anticuerpos IgG o IgM con los determinantes antigénicos sobre una membrana celular.

De manera alternativa, un antígeno libre o un hapteno puede ser atraído sobre un componente histico o membrana celular, para posteriormente combinarse el anticuerpo con el antígeno.

La fijación del complemento ocurre con frecuencia en esta situación y conduce a daño celular.

Los " anticuerpos bloqueadores " constituyen otro ejemplo en este tipo de reacciones.

Algunos anticuerpos contra algún antígeno inhiben de manera competitiva la reacción entre dicho antígeno y los anticuerpos de una clase diferente.

Los anticuerpos IgG contra un alérgeno pueden inhibir de manera competitiva el enlace de dicho alérgeno con los anticuerpos IgE, bloqueando, por lo tanto, la liberación de aminas vasoactivas.

Se encuentran los anticuerpos que enmascaran a los antígenos de histocompatibilidad, presentes en las células de los tejidos. Estos anticuerpos no son fijadores del complemento.

Las secuelas habituales de la adherencia de los anticuerpos circulantes a un antígeno histico o atraído a la membrana son, por lo tanto:

1. Lisis celular.
2. Inactivación celular con activación del complemento.
3. Fagocitosis de las células blancas, con o sin activación del complemento.
4. Lisis o inactivación en presencia de células linfocíticas efectoras.

C) Tipo III. (Complejos Antígeno - Anticuerpo).

Estas reacciones son consecutivas a la localización de los complejos antígeno - anticuerpo en los tejidos, y la inflamación constituye la característica principal.

La patogenia de estas enfermedades inflamatorias es la siguiente:

1. Formación de complejos antígeno - anticuerpo (generalmente - con antígeno).
2. Fijación del complemento por los complejos.
3. Liberación de los componentes quimiotácticos del complemento para los leucocitos.
4. Daño a las plaquetas, causando la liberación de aminas vaso-activas.
5. Aumento de la permeabilidad vascular.
6. Localización de complejos antígeno-anticuerpo en las paredes de los vasos
7. Mayor fijación del complemento y liberación de los factores quimiotácticos.
8. Infiltración de Polimorfonucleares.
9. Ingestión de complejos inmunitarios por los neutrófilos y liberación de enzimas lisosómicas.
10. Daño a las células adyacentes y a los tejidos por las enzimas lisosómicas.
11. Depósito de fibrina.
12. Regresión y cicatrización, si la lesión es debida a una sola dosis de antígeno o a depósito crónico e inflamatorio, si hay formación continúa de complejos inmunitarios.

Estos tipos de reacciones son características de:

- a) Reacción de Arthus.
- b) Enfermedad del suero.

D) Tipo IV.- (Hipersensibilidad retardada).

Las reacciones inmunitarias mediadas por células ocurren como resultado de las acciones recíprocas de los linfocitos activamente sensibilizados y los antígenos específicos.

Dichas reacciones están mediadas por las linfocinas por la citotoxicidad directa o por ambas. Ocurren en un período de 14-48 horas del contacto.

Las características principales son:

1. Existe infiltrado mononuclear específico.
2. Ocurren sin la interacción de anticuerpos ni del complemento.
3. Hay fijación del antígeno, por un número pequeño de linfocitos T.
4. Hay producción y liberación de mediadores solubles.
5. Presencia de linfocinas cuya función es la de amplificar la respuesta celular, mediante la activación de otros linfocitos (T y B).
6. Las células inflamatorias que aparecen pueden ser bactericidas o tumoricidas.
7. Puede ser inducida por la citotoxicidad directa:
 - a) Inducida por un aloinjerto (siendo el agente activante un aloantígeno y la célula efectora un linfocito T).
 - b) Inducida por antígenos tumorales (el agente activante es

un antígeno de la membrana celular a las células efectoras linfocitos T y macrófagos).

c) Inducida por mitógenos (agente activante son los antígenos solubles y las células efectoras son linfocitos T y B).

d) Reacción mediada por anticuerpos (agente activante es unión antígeno anticuerpo y célula efectora es un macrófago).

8. La extensión y duración de la inflamación, en la reacción cutánea retardada, están aumentadas por la implicación de otros sistemas (del complemento, de la coagulación, de Kininas). - (7).

MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA INFLAMACIÓN.

La inflamación es una respuesta esencial ante cualquier estímulo nocivo que amenace la integridad del organismo y como integrante de éste, al aparato estomatognático, consecuentemente.

En la práctica clínica la inflamación es un fenómeno omnipresente cuya manipulación constituye un reto constante para el juicio y habilidad del Cirujano Dentista.

Los medicamentos anti-inflamatorios reúnen dos características importantes:

1. Son agentes químicos que modifican y regulan la respuesta inflamatoria.
2. Debido a su especificidad, no alteran el curso de la enfermedad subyacente, constituyendo una terapia sintomática.

Los inflamatorios se dividen en:

1) Anti-inflamatorios cortico esteroides.

A) Glucocorticoides (Naturales y Sintéticos)

B) Mineralocorticoides (Naturales y Sintéticos).

II) Anti- Inflamatorios No corticoesteroides.

A) Salicilatos (ácido salicílico y Aspirina).

B) Derivados de la Pirazolona (aminopirina, antipirina, dipirona, fenilbutazona, oxitenbutazona).

C) Acidos orgánicos . - (Indometacina, Ibuprofen, Naproxen).

III) Enzimas proteolíticas anti- inflamatorias.

IV) Antagonista de los mediadores químicos inflamatorios (32).

ENFERMEDADES DE LA PIEL.

DERMATITIS ALERGICA POR CONTACTO.

CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS PRINCIPALES:

1. Enfermedades Ecematososa mediada por células T.
2. Caracterizada por la respuesta ecematososa retardada 48 horas después de la aplicación epicutánea del alérgeno.

CONSIDERACIONES GENERALES.

De 3 a 5 % de los enfermos observados por el dermatólogo son evaluados - por una posible dermatitis alérgica por contacto, los antígenos sensibilizantes potenciales por contacto a los cuales están expuestos los seres humanos son múltiples e incluyen medicamentos, colorantes, oleoresinas - de plantas, preservativos y metales. Los 5 antígenos sensibilizantes -- por contacto más comunes que se hallan en la práctica médica son: plantas de especie Rhus (sumague venenoso, roble, hiedra venenosa). P - fe nilendiamina, compuesta de níquel, compuestos derivados del hule y los - dicromatos.

PATOGENIA INMUNOLÓGICA.

La base inmunológica fundamental de la dermatitis alérgica por contacto es desconocida.

Un aspecto adicional es que mediante la administración bucal previa de - DNCB, se puede inducir la ausencia de respuesta inmunitaria específica - contra la sensibilización epicutánea con DNCB.

Polak y Cols, presentaron cierta evidencia indicando que el brote espontáneo de dermatitis por el cromo puede involucrar las células plasmáticas.

Sus experimentos en animales no detectaron anticuerpos circulantes al cromo. Fue posible transferir esta reacción de brote mediante la inyección intradérmica de células del exudado peritoneal de donadores sensibilizados al interior de receptores normales, seguida de la inyección intravenosa de cromo. Sin embargo las células peritoneales de animales permanentemente desensibilizados (tolerantes) a la hipersensibilidad por contacto en el cromo, continuaron produciendo " reacciones de enrojecimiento " cuando eran inyectadas en el interior de los animales normales.

Las pequeñas cantidades de cromo pueden ser absorbidas de algún sitio de contacto inadvertido y podrían ser transferidas por vía general a los sitios de eccema. Ahí el antígeno activaría previamente, las células B sensibilizadas, produciendo exacerpciones previas de la enfermedad eccematosa.

CARACTERISTICAS CLINICAS.

Es una reacción eccematosa. La eccema se caracteriza en su forma aguda por eritema, edema y vesiculación y en la forma crónica, por escamas.

DIAGNOSTICO INMUNOLOGICO.

Esta basado en la distribución de las lesiones, una historia clínica exhaustiva y el examen físico del hogar del enfermo y su lugar de tra-

bajo para la identificación de probables compuestos sensibilizantes.

El diagnóstico se confirma por la prueba del parcha; un procedimiento introducido en 1896 por Jadassohn.

La prueba del parcha consiste en aplicar una concentración no irritante (baja) del antígeno por contacto sospechoso a la piel del paciente, habitualmente la espalda, cubriendo con un vendaje oclusivo. El vendaje es quitado después de 48 horas. Una reacción ecematososa en el sitio de la prueba del parcha constituye una respuesta positiva.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Una reacción ecematososa no es patognomónica de la dermatitis alérgica - por contacto.

El eccema ocurre también cuando la piel es traumatizada en forma repetida por el rascado o después de la aplicación cutánea de sustancias químicas irritantes y de solventes (dermatitis por irritante primario).

Las lesiones ecematosas son características de ciertas enfermedades hereditarias como la dermatitis atópica, la hipogammaglobulinemia ligada al sexo, y el síndrome de Wiskott - Aldrich (Trombocitopenia, infección recurrente y eccema).

TRATAMIENTO.

Evitar la exposición a un alérgeno identificado es teóricamente curativo.

Un recurso valioso consiste en hacer que el enfermo lleve al médico el contenido de su botiquín. Este procedimiento conducirá a la identificación del agente causal.

El tratamiento sintomático consiste en la aplicación de compresas, húmedas, empleando la solución de Burow, y el uso de alguna lesión o crema de hidrocortisona al 1%. La administración de corticosteroides por vía bucal o parenteral puede necesitarse temporalmente en los enfermos graves.

PRONÓSTICO.

La mayoría de los enfermos responden a los procedimientos mencionados. En algunos enfermos, en particular con dermatitis por contacto con el cromo, la evolución es crónica con exacerbaciones espontáneas frecuentes.

(21).

DERMATITIS FOTOALÉRGICA POR CONTACTO.

CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS PRINCIPALES.

1. Enfermedad ecematososa mediada por células T.
2. La luz ultravioleta desempeña un papel esencial en la generación -- del alérgeno.

CONSIDERACIONES GENERALES.

Se caracteriza por una reacción ecematososa crónica en zonas de exposición de la piel a la luz solar (la espalda, el dorso de las manos, la cara, la V del cuello). Las zonas no expuestas de la piel habitualmente no están afectadas.

Evidentemente la luz ultravioleta causa la descomposición lumínica de las sustancias químicas aplicadas tópicamente y en el proceso se genera

un antígeno sensibilizante potente de contacto, el cual, al ser aplicado aplicado a la piel de un individuo en ausencia de luz ultravioleta produce reacción eccematosa. Una hipótesis alternativa es que la luz ultravioleta forma radicales libres que generan un fuerte enlace covalente entre el contactante químico y las estructuras de la piel del huésped, y el enlace de la sustancia química en la piel da por resultado la formación del antígeno de contacto.

La dermatitis fotoalérgica por contacto ha sido transferida pasivamente, en el diagnóstico se emplea una forma especial de prueba del parcha que confirma el diagnóstico. Este procedimiento consiste en la aplicación del agente sospechoso a la piel del enfermo, y luego dentro de las 24 horas transcurridas, exponiendo el sitio de la prueba del parcha a la luz ultravioleta. Una segunda prueba del parche sirve como un testigo. Una erupción eccematosa a las 48 horas en el sitio de la prueba del parche representa una respuesta positiva. La reacción reproduce la lesión clínica (21)

DERMATITIS ATÓPICA.

CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS PRINCIPALES.

1. Se caracteriza por mayor frecuencia de las pruebas cutáneas positivas mediadas por reagentes.
2. Niveles altos de IgE en el suero.
3. Defecto Parcial en la función de las células T.
4. Quimiotaxis alterada de los neutrófilos.

CONSIDERACIONES GENERALES.

Ocurre con predominio en las superficies flexoras (fosa antecubital y - poplítea). La piel reseca (xerosis), y el prurito comunmente acompa- ñan a la dermatitis atópica y la pioderma constituye una complicación -- ocasional.

Los enfermos con dermatitis atópica forman reaginas con facilidad (anti- cuerpos IgE sensibilizantes de la piel), por la elevada frecuencia de - ronchas inmediatas y enrojecimiento después de la inyección intradérmica de una bacteria de antígenos de los alimentos comunes e inhalantes.

La concentración sérica de IgE esta elevada 5 a 10 veces en aproximada-- mente 80% de los enfermos. La elevación de la concentración hística de IgE ha sido reportada en la dermatitis atópica.

La concentración elevada de IgE no son específicos en la dermatitis ató- pica.

La IgE en la patogenia de las enfermedades cutáneas es el hecho de que, una respuesta cutánea mediada por IgE, se caracteriza por urticaria y no por eccema.

Además, de las elevadas cifras de IgE, puede ocurrir alteración en la in munidad mediada por células en algunos enfermos con dermatitis atópica.

Los defectos en la inmunidad mediada por células se manifiestan por la - falta de hipersensibilidad cutánea retardada ante toda una bacteria de an tígenos aplicados por vía intradérmica y por la capacidad para ser sen sibilizados por DNCB.

El síndrome de hiperglobulinas IgE con infección estafilocócica puede - ocurrir en ausencia de dermatitis, sugiriendo que en este síndrome una -

brecha en la barrera de la piel puede ser el único de los diversos factores importantes en la patogénesis de las infecciones por estafilococos.

TRATAMIENTO.

En la etapa aguda incluye el uso de compresas húmedas, empleando solución de Borow a 1%.

Las fases subaguda y crónica de la eccema atópica responden a la aplicación frecuente (6 - 8 veces / día) de crema o unguento a 1 %.

El tratamiento de la eccema crónica se debe continuar por lo menos por un mes después de que la evidencia clínica de la enfermedad ha desaparecido. La detención del tratamiento antes de ese tiempo puede producir rápido secamiento de la piel con la recurrencia de la enfermedad eccematosa.

Estos enfermos sufren de prurito intenso, que puede curarse con el uso de diversos antihistaminicos.

El prurito intenso puede requerir el empleo de un tranquilizador como la tioridacina (Mellaril), 25 mg. por vía bucal, dos veces / día o la cloropromacina (trhorazine), 25 mg. por vía bucal, 3 veces / día; y rara vez son usados los corticosteroides.

PRONOSTICO.

Se caracteriza por las exacerbaciones y remisiones.

Los enfermos con dermatitis atópica son susceptibles a la infección por herpes simple cutánea generalizado. Además, la enfermedad puede ser complicada por la presencia de piodermas estafilocócicas recurrentes graves.

Debido a que estos enfermos pueden presentar eccema por la vacunación - después de la inoculación de la linfa nativariolosa, no deben ser vacunados con este producto (21).

DERMATOFITOSIS.

Son hongos saprófitos capaces de causar una respuesta eccematosa al in--fectar la piel. Producen infección en la ingle (punto de la entre pierna), sobre las uñas de los dedos de las manos, y también las de los - - pies y entre los dedos (pie de atleta).

Estudios de Jones y Cols, han demostrado que la inoculación experimental de los dermatófilos en la piel de un individuo no sensibilizado da por - resultado la propagación de la enfermedad micótica (una lesión eccematosa). En el transcurso de las 48 horas siguientes, la infección cutánea por hongos ha desaparecido . La infección subsiguiente del brazo de un individuo sensibilizado da por resultado una respuesta inicial eccematosa transitoria e intensa con incapacidad persistente de la infección micótica para la deseminación.

Las infecciones micóticas de los pies pueden ser tratadas con el uso de diversos preparados tópicos, ácido undecilénico en polvo, crema de miconazol a 2%, y solución de tolnaffato. Los enfermos graves requieren el uso de griseofulvina.

Las infecciones micóticas, afectan las zonas húmedas del cuerpo. (21).

CANDIDIASIS MUCOCUTANEA.

CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS PRINCIPALES.

El síndrome se encuentra en presencia de disfunción de las células T.

Los defectos de las células T incluyen linfocitopenia, presencia de linfotóxina, factores séricos, que inhiben la activación de los linfocitos, ausencia de una prueba cutánea, de hipersensibilidad retardada de 48 horas a una diversidad de antígenos y alteración de la transformación de los linfocitos o de la producción del MIF.

CONSIDERACIONES GENERALES.

La candidiasis mucocutánea es un síndrome raro asociado con la infección de las mucosas y de la piel por *Candida albicans*, que ocurre en enfermos con inmunidad defectuosa mediada por células.

Se ha encontrado en los enfermos que padecen la enfermedad de Hodgkin y Thomas, en los niños nacidos con deficiencia inmunitaria combinada grave y en los enfermos con síndrome de DiGeorge y Mezelot. También ha sido encontrada en los niños que han nacido con defectos sutiles y mal definidos en la función del sistema de los linfocitos T.

Candida Albicans es una levadura saprófita que habita comunmente en el sistema digestivo humano.

La exposición comienza desde el principio de la vida del lactante.

Durante el embarazo, 25% de las mujeres tienen vaginitis significativa por levaduras. Alrededor de 5% de los lactantes recién nacidos presentan candidiasis bucal (algodoncillo).

La *Candida albicans*, en virtud de su colonización en el intestino del lactante, es el primer hongo potencialmente patógeno que ataca a los niños con inmunidad defectuosa mediada por células (21).

PATOGENIA INMUNOLOGICA.

La mayoría de los enfermos se encuentran incapacitados para responder con una reacción cutánea retardada 48 horas después, a la baterias de pruebas cutáneas. Esta anergia de la piel parece estar limitada en raras ocasiones al antígeno de candida.

Estos enfermos tienen un rechazo retardado de homoinjerto y una incapacidad para sensibilizarse con el DNCB.

Algunos estudios in vitro han demostrado la incapacidad de los linfocitos y a que no responden a la provocación antigénica con el aumento de la sin tesis del DNA y el factor inhibitorio de la migración leucocitaria (MIF). Los linfocitos de otros enfermos parecen tener una producción normal del MIF, pero no ocurre la proliferación de los linfocitos como respuesta a la provocación con el antígeno.

Los estudios recientes sugieren que algunos de estos enfermos pueden tener quimiotaxis defectuosa de neutrófilos y de leucocitos mononucleares, además de la inmunidad defectuosa mediada por células.

MANIFESTACIONES CLINICAS.

La candidiasis mucocutánea se presenta, durante los primeros dos años de vida.

Se presenta como moniliasis bucal persistente después del período neona tal. Puede diseminarse hasta afectar grandes zonas de la piel.

Pueden o no formarse lesiones granulomatosas cutáneas.

Puede hallarse afectado el esófago y las uñas, pueden presentarse endocrinopatías múltiples y anemias por deficiencia de hierro.

DIAGNOSTICO INMUNOLOGICO.

De la candidiasis mucocutánea se hace cultivando candida albicans a partir de las lesiones cutáneas. Para la formación en relación con la - - prueba in vitro de los linfocitos para valorar el defecto en la inmunidad mediada por células, que se sospecha.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Las lesiones granulomatosas de la candidiasis mucocutánea se deben diferenciar de las piodermas, coccidioidemias, histoplasmosis, blastomycosis y leishmaniasis.

TRATAMIENTO.

Se ha empleado el trasplante del timo y la administración de anfotericina B, seguida de la terapéutica con el factor de la transferencia. Localmente la crema de miconazol y de clotrimazol.

PRONOSTICO.

Es desesperado. En teoría, la función defectuosa de las células T, hace a estos individuos susceptibles a las infecciones virales, micóticas y por protozoarios, lo mismo que a los trastornos autoinmunitarios (21)

ENFERMEDADES VESICULARES.

La epidermis esta constituida por capas de células epidérmicas. Estas células se originan en la capa basal de la epidermis y luego emigran hacia la capa córnea. Durante esta migración, las células sufren un proceso de queratinización. Al llegar a la superficie cutánea, estas células

queratinizadas compacta de la epidermis forman el estrato córneo o capa córnea de la piel.

Las células individuales de la epidermis, durante la migración hacia - - arriba, son mantenidas juntas por proyecciones citoplásmicas que terminan sobre los desmosomas (los puentes intercelulares). Estas células epidermicas se entrecruzan y en los espacios intercelulares existe un material amorfo " cemento intercelular ".

La destrucción de los espacios intercelulares interfiere con la cohesión de la epidermis, conduciendo a la formación de ampollas.

La epidermis esta anclada a la dermis por una estructura formada por laminillas denominadas membrana basal. Extendiendose desde la capa basal de la epidermis hasta esta estructura se encuentran órganos que anclan - denominados semidesmosoma (21)

EPIDERMOLISIS NECROTICA TOXICA.

(ENFERMEDAD DE RITTER, ENFERMEDAD DE LYELL, SÍNDROME DE LA PIEL ESCALDADA), enfermedad febril, aguda, benigna de la lactancia y niñez que se caracteriza por rinorrea mucopurulenta, conjuntivitis, toxemia leve o moderada y una respuesta cutánea caracterizada por formación intraepidérmica de frágiles vesículas y la pérdida de láminas de epidermis después de la aplicación de mínima presión de despegue (signo de Nikolsky).

La enfermedad cutánea es de corta duración y la recuperación es completa.

Los estudios adicionales en el humano han demostrado la presencia de un anticuerpo localizable en el suero contra la exfoliación hallada en la fase de recuperación de la enfermedad.

Una segunda forma de epidermolisis necrótica tóxica no asociada por las infecciones por estafilococos, se encuentra como parte de una reacción - cutánea grave de eritema multiforme.

Este síndrome tiene un pronóstico malo.

PENFIGO VULGAR.

CARACTERISTICAS INMUNOLOGICAS PRINCIPALES.

Se encuentra depósito de inmunoglobulinas y complemento en los espacios de las células escamosas.

Los anticuerpos del suero estan dirigidos contra la substancia intercelu lar del epitelio escamoso estratificado.

Mayor frecuencia de HLA - A10 y de HLAB 13.

CONSIDERACIONES GENERALES.

ES UN ENFERMEDAD VESICULAR CRONICA.

PATOGENIA INMUNOLÓGICA.

La inmunofluorescencia directa de las lesiones de la piel en el enfermo con pénfigo vulgar, ha demostrado el depósito de inmunoglobulinas (con predominio de IgG), de los componentes del complemento (C1, C4, C3), del factor B de la properdina (proactivador del componente C3) y en menor grado, de properdina en el sitio de la afección los espacios in- tercelulares epidérmicos. Además, de la evidencia del depósito del - - complemento en el sitio de la enfermedad, los valores del complemento en el líquido de la ampolla, en contraste con los valores de complemento - en el suero, se encuentran notoriamente disminuidos.

La evidencia preliminar indica la presencia de material precipitante de

C1q en el líquido de la vesícula, sugiriendo la presencia de complejos -
inmunitarios.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

Se caracteriza por la aparición de ampollas flácidas sobre una piel de -
aspecto normal. Las mucosas se encuentran afectadas. La enfermedad em-
pieza en forma regular con extensas erosiones bucales. La aplicación de
fuerza cortante a la piel de aspecto normal o la presión directa dirigi-
da contra la vesícula provoca mayor desprendimiento de la piel y la pro-
pagación de la ampolla (signo de Nikolsky).

Las ampolletas rotas muestran poca tendencia a la curación.

DIAGNOSTICO INMUNOLOGICO.

Se hace mediante los síntomas y la demostración histológica de la forma-
ción intraepidérmica de vesículas acantolíticas, por inmunofluorescencia
directa, la cual demuestra el depósito de inmunoglobulinas en los espa-
cios intercelulares de la piel enferma o " normal " de los enfermos.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Debe ser diferenciada de otras enfermedades vesiculares como el penfi- -
goide vesicular, eritema multiforme y el penfigoide benigno de las muco
sas.

TRATAMIENTO.

Puede controlarse mediante el empleo de dosis de corticosteroides.

PENFIGOIDE VESICULAR,

CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS PRINCIPALES.

1. Depósito de Inmunoglobulinas y de complemento sobre la membrana basal de la piel.
2. Anticuerpos antimembrana basal de la piel en el suero, hallado en 80% de los enfermos.
3. Factores Quimiotácticos de los neutrófilos y eosinófilos en el líquido vesicular.

CONSIDERACIONES GENERALES.

Es un padecimiento vesicular crónico, autolimitado que se caracteriza por la formación de vesículas tensas sobre una base eritematosa.

Las zonas flexoras del cuerpo (axilar, inguinal y las caras laterales - del cuello) son sitios comunes de afección. Las vesículas individuales son difíciles de romper.

Recientemente se ha reconocido que el penfigoide vesicular puede ocurrir como ampollas aisladas, localizadas a una zona del cuerpo, especialmente en la parte baja de las piernas

PATOGENIA INMUNOLOGICA.

Los estudios con inmunofluorescencia directa han demostrado del depósito de IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, Clq, C4, C3, C5, properdina, factor B de la properdina y fibrina a lo largo de la membrana basal de la piel (el sitio de formación de las ampollas).

No hay mayor frecuencia de algún fenotipo HLA.

Los valores de los componentes del complemento en el líquido de la vesícula se encuentran disminuidos, mientras que la cantidad total del complemento en el suero de estos enfermos resulta normal.

La actividad quimiotática de los eosinófilos y los neutrófilos ha sido -
demostrada en el líquido de las vesículas.

DIAGNOSTICO INMUNOLOGICO.

Se hace por los síntomas, observando las características sintomáticas tí-
picas y mediante la demostración de vesículas subepidérmicas en una pre-
paración histológica.

También mediante la demostración por inmunofluorescencia directa del depó-
sito de inmunoglobulinas o complemento (C3) a lo largo de la membrana
basal de la piel.

TRATAMIENTO.

Responde a dosis altas de corticoesteroides (prednisona).

Se ha empleado la azatioprina asociado a los corticoesteroides y agentes
inmunosopresores ha permitido el empleo de dosis bajas de corticoiteroi-
des reduciendo, por lo tanto, la frecuencia de las complicaciones graves
debidas a lo mismo.

PRONOSTICO.

Bueno (21)

DERMATITIS HERPETIFORME.

CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS PRINCIPALES.

- Depósito de IgA en la unión dermoepidérmica.
- Aumento de la presencia del antígeno HLA B8.
- Mayor frecuencia de aloantígenos seleccionados de las células B.

CONSIDERACIONES GENERALES.

Es una enfermedad vesicular crónica sin tratamiento no es mortal.

PATOGENIA INMUNOLÓGICA.

Los estudios de inmuno fluorescencia directa muestran que hay depósito - granular de IgA casi siempre en la unión dermoepidérmica y que el depósi to de las inmunoglobulinas IgG e IgM es mucho menos común. C3 es hallado a menudo en sitios que corresponden al depósito de IgA, especialmente en zonas de la formación de vesículas. C1q y C4 sólo se encuentran ocasio-- nalmente.

Los estudios genéticos han demostrado que aproximadamente 90% de los en-- ferros con dermatitis herpetiforme tienen el antígeno HLA - B8, en com-- paración con una frecuencia menor de 30% en la población general. 90% de los enferros que sufren de padecimiento celiaco en el adulto tienen tam-- bién HLA - B8. Estas dos enfermedades tienen una frecuencia muy elevada de antígenos BW1 y B1 de superficie de las células B.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

Se caracteriza por grupos pequeños de vesículas tensas sobre una base -- eritematosa. La distribución simétrica sobre las superficies extenso--

ras es común, siendo mas afectados los glúteos, la parte baja de la espalda y los hombros. Un intenso prurito urente acompaña a esta enfermedad.

La dermatitis herpetiforme también tiene manifestaciones generalizadas.

DIAGNOSTICO INMUNOLOGICO.

La demostración mediante las técnicas de inmunofluorescencia directa del depósito de IgA granular sobre la parte alta de la dermis de estos enfermos es considerada diagnóstica de dermatitis herpetiforme. Los depósitos de IgA se encuentran presentes en más de 95% de los enfermos con biopsia al azar de la piel.

La evidencia reciente señala que aproximadamente el 10% de los enfermos de dermatitis herpetiforme tienen depósitos lineales de IgA en lugar de granuloso, a lo largo del entronque dermoepidémico.

TRATAMIENTO.

La dapsona (diaminodifenilsufona), 100 mg/ día, y la sulfapiridina, -- 1-3 g/día, resultan eficaces para el control de las manifestaciones cutáneas.

Carecen de efecto sobre las lesiones gastrointestinales. El mecanismo de acción de estos medicamentos es desconocido.

PRONOSTICO.

Excelente, sin tratar, persiste por años y se caracteriza por actividad crónica de baja intensidad, con exacerbaciones agudas.

VASCULITIS.

CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS PRINCIPALES.

- Depósito de inmunoglobulinas y de complemento en las paredes de los vasos sanguíneos.
- Los niveles del complemento en el suero pueden estar disminuidos.
- Puede haber crioglobulinas y factor reumatoide en el suero.

CONSIDERACIONES GENERALES.

La vasculitis incluye la angiitis leucocito clástica, granulomatosa - - alérgica, la poliarteritis nodular, la arteritis por células gigantes y la granulomatosa de Wegener.

Puede presentarse como lesiones petequiales, urticariales, nodulares o - ulcerativas.

Estudios recientes han demostrado que hay depósito de diversas inmunoglo- bulinas, de complemento y de componentes de la vía alterna en las pare-- des de los vasos sanguíneos dañados de los enfermos que sufren de diver- sas formas de angiitis leucocito clástica (21).

LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE.

CARACTERISTICAS INMUNOLOGICAS PRINCIPALES.

- Las lesiones pueden hallarse o no asociadas con el lupus eritematoso generalizado.
- Se encuentran las inmunoglobulinas y los componentes del complemento en la unión dermoepidérmica en las lesiones discoideas antiguas.

CONSIDERACIONES GENERALES.

Pueden caracterizarse como placas atróficas delimitadas con precisión. - A menudo resultan prominentes las telangiectasias, el taponamiento de los folículos y las escamas hiperqueratóficas. Que pueden afectar cualquier parte del cuerpo, pero se hallan en las zonas expuestas a la luz, especialmente en cara y cuello cabelludo.

Diversos estudios han demostrado una correlación estadística entre la piel no afectada, el depósito de inmunoglobulinas en el entronque dermoepidérmico (prueba de la banda de lupus) y la presencia de hipocomplementarfa sérica, anticuerpos anti DNA y la presencia de enfermedad clínica renal.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LAS DEFICIENCIAS DEL COMPLEMENTO.

Las deficiencias están asociadas con una frecuencia elevada de enfermedad cutánea adicional. La falta de C1r, C1s, C2, C4, y C5 ha sido asociada con la presencia de lupus eritematoso discoide y generalizado. La deficiencia de C2, la carencia heredada más común de las deficiencias del complemento ha sido hallada en sujetos normales, al igual que en enfermos que padecen lupus eritematoso, púrpura anafilactoidea y dermatomiositis. La deficiencia de C2 se ha asociado a un haplo tipo de los -

HLA que consiste en A10 y B 18.

Las deficiencias aisladas de la secuencia ulterior del complemento es decir, de C3 - C9, pueden tener características cutáneas prominentes.

Los enfermos que nacen con ausencia o disfunción del inactivador de C1, tienen edema angioneurótico hereditario.

LIGUEN MIXEDEMATOSO. (MUCINOSIS PAPULAR,)

Es un proceso dérmico infiltrativo generalizado que se caracteriza por la presencia de una gran cantidad de mucina dérmica, compuesta de mucopolisacáridos ácidos (ácido hialurónico, condroitinsulfato y heparina). Una variante fibrótica, caracterizada histológicamente por proliferación fibroblástica y clínicamente por papúlas firmes y placas, es denominada escleromixedema.

Este proces dérmico infiltrativo esta asociado con la presencia consistente en el suero de una paraproteína IgG muy alcalina, electroforeticamente lenta.

La relación exacta de la paraproteína con la enfermedad cutánea es desconocida (21).

ESTOMATITIS POR DENTADURA.

CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS MAYORES.

- Inflamación de la mucosa bajo la dentadura.
- Asociación con candida albicans.
- Cierta evidencia de respuestas alteradas mediadas por células contra candida.
- Restauración de las respuestas alteradas mediadas por células con tratamiento antimicótico.

CONSIDERACIONES GENERALES.

El padecimiento puede ocurrir con cualquier forma de prótesis intrabucal, pero las dentaduras maxilo mandibulares completas removibles producen el número más grande de enfermos. La mucosa es de color rojo brillante -- suave y en ocasiones esponjosas.

PATOGÉNESIS INMUNOLÓGICA.

Las dentaduras pueden provocar un trauma leve continuo a la mucosa bucal que puede facilitar la entrada de los antígenos candida al interior de los tejidos. Este efecto puede agravarse por la obstrucción inducida -- por la dentadura al flujo de saliva a través de la mucosa. Otro factor podría ser la competencia por especies microbianas bajo la dentadura por los nutrientes limitados disponibles en esta localización.

El padecimiento puede exacerbarse por el tratamiento a largo plazo anti-bióticos. Los anticuerpos IgA de la saliva contra candida Albicans - - puede hallarse involucrados en la defensa normal contra este organismo - y las dentaduras podrían prevenir el acceso de las inmunoglobulinas a su blanco. Los anticuerpos séricos contra candida están asociados con estomatitis por dentaduras pero al parecer no son protectores.

Los mecanismos inmunológicos mediados por células parecen ser importantes en la respuesta normal a candida. Hay alguna evidencia de que la -- frecuencia de reacciones cutáneas positivas contra los extractos de candida es menor en los enfermos con estomatitis por dentaduras que en los controles.

La hipersensibilidad celular defectuosa contra C. Albicans, puede restaurarse después del tratamiento antimicótico con éxito. Esto sugiere -

que la estomatitis por dentaduras inducida por candida podría ser la causa de la supresión de la respuesta inmunitaria celular y no la opuesto. La disminución aparente en la inmunidad mediada por células contra los - antígenos por candida podría deberse al retiro de los linfocitos sensibilizados de la circulación, al interior de la lesión.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

La estomatitis por dentaduras consiste en la inflamación sobre la superficie que porta la dentadura de la mucosa bucal y aparece con mayor frecuencia en la región maxilar que en la mandibular. La gravedad oscila - de una región localizada de pequeños puntos rojos con eritema difuso hasta una respuesta proliferativa que puede resultar en hiperplasia papilar. El padecimiento puede estar asociado con queilitis angular y glositis. Puede no haber síntomas o el enfermo puede quejarse de una sensación - - urente de bajo de la dentadura.

DIAGNÓSTICO INMUNOLÓGICO.

Es proporcionado por la localización de la lesión y el aspecto clínico, las técnicas inmunológicas no son empleadas como una base sistemática.

TRATAMIENTO.

El tratamiento bucal es efectivo, y consiste en la esterilización de la dentadura en solución antiséptica y en la administración de trociscos - de nistatina.

Es necesario pedirle al paciente que no use la dentadura durante el período de tratamiento antimicótico, y puede ser necesario reemplazar la dentadura mal ajustada con una prótesis más satisfactoria. El padecimiento es frecuentemente recurrente y puede ser incurable. (21)

CICATRIZACION.

El tejido conjuntivo laxo es un componente importante en el organismo y la velocidad con que se reconstituye es mayor que la de cualquier otro tejido, epitelial o conjuntivo diferenciado; el proceso que establece su -- continuidad es la cicatrización.

En los casos en que la pérdida de la sustancia sea localizada o afecte especialmente el tejido conjuntivo, la velocidad de su crecimiento, será un factor favorable, pero cuando hubiere destrucción extensa de célula parenquimatosa, la proliferación rápida de tejido conjuntivo tendrá el defecto de ocupar el sitio de las células epiteliales más diferenciadas que se -- multiplican con menos velocidad, y aunque desde el punto de vista anatómico se reconstituya la integridad, desde el punto de vista funcional persistirá el defecto.

La cicatrización puede ser:

1. Normal.- cuando se produce una herida aséptica sin pérdida de sustancias y los bordes de la lesión vuelven a ponerse en contacto, la cicatrización que ocurre es " Primera Intención ".

Cuando existe una solución de continuidad se modifica el proceso de manera importante y es " Segunda intención o granulación ".

UNIÓN PRIMARIA O DE PRIMERA INTENCIÓN.

En la cicatrización de una incisión quirúrgica, los tejidos quedan en aposición por la sutura quirúrgica o esparadrapo y la cicatrización ocurre -- con una mínima pérdida de tejido y sin contaminación bacteriana importante.

Esta forma de cicatrización llamada quirúrgicamente cicatrización primaria o unión por primera intención.

La incisión causa la muerte de un número limitado de células epiteliales al igual que de faneras y células de tejido conectivo: el espacio de la incisión es angosto e inmediatamente es ocupado por pequeño volumen de sangre coagulada. La deshidratación del coágulo en la superficie forma la bien conocida costra que cubre la herida y la cierra herméticamente - casi de inmediato, separandola del exterior.

En término de 24 horas, en los bordes de la incisión aparecen los cambios característicos de la respuesta inflamatoria aguda en el tejido conectivo subepitelial. Los leucocitos que llegan son los neutrófilos. La epidermis en los labios de la hériada engruesa como resultado de actividad mitótica de las células basales y, en término de 24 a 48 horas, crecen hacia abajo espolones de células epiteliales de ambos lados siguiendo los bordes de corte de la dermis, y también de bajo de la costra superficial, - para fusionarse en la línea media y así producir una capa epitelial continua pero delgada.

Esta respuesta epitelial es rápida y la continuidad epidérmica se restablece mucho antes que haya comenzado a desarrollarse la reacción del tejido conectivo subyacente.

Para el día 3, los neutrófilos casi han desaparecido y han sido substituidos por monocitos que están muy ocupados en limpiar los restos necróticos y en eliminar eritrocitos y fibrina. En esta etapa se forma visible la hipertrofia de los fibroblastos subepiteliales. Además del comienzo de la duplicación fibroblástica y la formación de yemas capilares. Este te-

jido fibroblástico vascularizado invade progresivamente el espacio de la incisión.

En estudios periódicos, Cliff (1965) ha comprobado que ésta invasión - avanza con la rapidez notable de aproximadamente 0.2 mm al día en el coágulo sanguíneo que llena la incisión.

Esta penetración se logra por división mitótica de los fibroblastos y de las células endoteliales. La actividad proliferativa mayor del endotelio ocurre en un sitio inmediatamente proximal a la punta en crecimiento de la yema capilar, lo cual empuja a la punta hacia adelante. Hay fibras de colágena demostrables en los labios de la incisión, pero en etapa inicial están orientados verticalmente y no a manera de puente (Ordwan y Gellvan 1966) mientras está ocurriendo esta respuesta de tejido conectivo, continúan la proliferación y la diferenciación de células epiteliales, lo cual engruesa la capa de revestimiento epidérmico.

Para el día 5, el espacio de la incisión está ocupado por tejido conectivo fibroblástico vascularizado y laxo rico en sustancias de cemento o fundamental. Las yemas capilares neoformadas de ambos lados se han unido para producir conductos continuos y, en este período de cicatrización de la herida, la vascularización es máxima. Las fibrillas de colágena se forman más abundantes y comienzan a ir de uno a otro lado de la incisión. Durante este lapso de 5 días, la epidermis suele recuperar su grosor normal y la diferenciación de las células de la superficie brinda arquitectura epidérmica madura con queratinización en la superficie.

Durante la segunda semana, hay acumulación continuada de colágena y proliferación de fibroblastos dentro del tejido conectivo incisional.

Han desaparecido casi por completo el infiltrado de leucocitos, el ede-

ma y la mayor vascularización, y el tejido conectivo celular que llena la incisión comienza a comprimir los conductos capilares neoformados de pared delgada; durante esta semana, suele caer la costra superficial.

En esta comienza el largo proceso de palidecimiento, que se logra por aumento de la acumulación de colágena dentro de la cicatriz incisional o quirúrgica, fenómeno acompañado de contracción y desaparición de los conductos vasculares. La resistencia a la tracción de la herida, aún es bastante inferior a la de la piel normal y se necesitan meses, incluso un año, o más para que la herida alcance su fuerza mecánica máxima.

Para el final del primer mes, la cicatriz consiste en tejido conectivo celular, aún excesivamente vascularizado pero sin infiltrado inflamatorio y cubierto de epidermis intacta. La proliferación lenta pero constante de fibroblastos y la acreción continua de colágena aumentan la presión mecánica sobre los conductos vasculares y, en los meses siguientes, la vascularización disminuye cada vez más. Puede necesitarse casi un año para que la cicatriz se transforme en una cicatriz acelular, vascular, pálida y colágena.

Las faneras que han sido completamente destruidas en la línea de incisión y la respuesta inflamatoria ulterior se pierden permanentemente. Las que solo han sido lesionadas o parcialmente dañadas en los bordes de la incisión pueden regenerar.

UNION SECUNDARIA.

La regeneración de células parenquimatosas puede ocurrir en los labios, pero con la pérdida de la armazón de estroma, no puede reponer por completo

la arquitectura original. El tejido conectivo vascularizado crece desde los bordes para completar la regeneración.

El tejido vascularizado conectivo joven que lleva infiltrado leucocitario se llama tejido de granulación, por lo cual se dice que estos defectos "granulan". Esta forma de curación se llama "cicatrización secundaria" o "cicatrización por segunda intención".

La cicatrización secundaria difiere de la primaria en varios sentidos: Es inevitable que en los defectos tisulares extensos tengan mucha más -- restos necróticos y exudado que deben eliminarse. La reacción inflamatoria es má intensa que en la hériada por incisión. La cicatrización no -- puede completarse antes que la respuesta inflamatoria haya dominado al -- agente lesivo y se hayan eliminado los restos necróticos y el exudado -- por lo menos lo suficiente para permitir la penetración del tejido de -- granulación desde los bordes. El mecanismo de "Limpieza" consiste en proteólisis y resorción del líquido de digestión, fagocitosis por células de limpieza o drenaje a la superficie. La persistencia de exudado es un defecto tisular, como en el absceso hepático, es un obstáculo importante para la cicatrización. Otros caracteres peculiares del cierre secundario de las hériadas superficiales en estos:

1) Penetración del tejido de granulación, y 2) Contracción de la hériada.

Cuando el defecto extenso ocurre en tejidos más profundos, como de una vícera, el sistema fibroblástico y vascular lleva la responsabilidad -- completa del cierre, pues no puede ocurrir drenaje a la superficie. No solo es mayor la cantidad del tejido de granulación en la cicatrización secundaria. sino hay infiltración más abundante con leucocitos como re-

sultado de la respuesta inflamatoria también más intensa.

Quizá el carácter que diferencia más patentemente entre la cicatrización primaria y la secundaria sea el fenómeno de contracción de la herida que ocurre en heridas superficiales extensas. Solo puede presentarse en sitios donde la piel es móvil.

Se calcula que todas las heridas dérmicas abiertas disminuyen en 50 por 100 de área de superficie con la misma rapidez y, por ello, todas tienden a aproximarse a la misma extensión. Esta contracción es responsable del cierre de heridas de la piel y el tejido de granulación que crece desde la base, brinda, en esencia, un revestimiento pasajero que puede necesitar ser resorbido en parte para dar acomodo a la contracción - en la extensión del defecto (Harkness, 1964).

Las pruebas óptimas, proporcionadas por Majno y Levanthal (1967), indican que los fibroblastos dentro del tejido de granulación adquieren caracteres de células de músculo liso y se acortan, lo cual proporciona - la fuerza contráctil (Gabbiani y Col. 1972). Estos fibroblastos ejercen tracción importante y es interesante que se han hecho empeños para utilizar estas fuerzas como origen de energía (Higton y James 1964). Sea cual sea el mecanismo, la contracción de las heridas contribuye de manera intensa a la reparación de defectos extensos de la superficie, y forma patente que sean cuales sean las dimensiones de una cicatriz, el área inicial de necrosis o pérdida de tejidos debe haber sido mucho mayor. (11)

II.- Patológica.

SECUENCIA CRONOLOGICA DE LA CICATRIZACION.

DIAS DESPUES DE LA LESION.	ACTIVIDAD CELULAR.	CAMBIOS VASCULARES.	DEPOSITO DE SUST. INTERCELULARES.
2	Fagocitosis de los "debris" <u>ti</u> sulares, sangre, etc. Proliferación e invasión por <u>hi</u> stiocitos y fibroblastos.	Solo hay vasodilatación capilar vecina.	Edema con aparición de material metacromático perivascular.
4	Multiplicación de fibroblastos - que producen ácidos mucopolisacáridos. Fibroblastos bipolres con finas fibrillas argirófilas terminales	Proliferación de yemas - capilares con neoformación de abundantes vasos que adquieren circula- ción.	Continúa el edema con mayor canti- dad de ácidos mucopolisacáridos y - aparecen aminoácidos como glicina y prolina.
6	Transformación de todos los fi- broblastos en células bipolares que inician la fibrogénesis ac- tiva y que se disponen perpendi- culamente a los vasos.	Se alcanza el máximo de neoformación vascular.	Se inicia el descenso en la canti- dad de edema y en la contracción de mucopolisacáridos. Aparecen fibrillas reticulares argi rófilas con tendencia a disponerse en dirección perpendicular a los va sos.
8	Los fibroblastos disminuyen en tamaño y en número sus prolonga- ciones son abundantes y se con- tinúan con las fibras intercelu- lares	Disminuye el calibre y el número de vasos.	Las fibras argirófilas se fusionan y constituyen hacer colágenos ácido filis, gruesos y ondulantes.
10	Fibroцитos.	Muy escasos vasos delga dos.	Abundante colágena.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CICATRIZACION DE LAS HERIDAS.

Control del proceso de reparación.- La lesión determina algún proceso químico que inicia, continúa y finalmente detiene el crecimiento de nuevos tejidos hipotéticos sustancias que se creen capaces de estimular la cicatrización han sido dominadas " Hormonas de la Herida ".

Carrel sus primeros trabajos se originaron del descubrimiento de que la adición de extractos de embrión de pollo o cultivos histiicos promovía su crecimiento. Propuso el nombre de "trefomas " para los componentes activos del estrato.

Un efecto más específico es el efecto proyector del crecimiento sobre las neuronas de las fracciones proteínicas de ciertos tejidos animales.

Un efecto estimulante pudiera ser igualmente debido a la presencia de un promotor o a la ausencia de un depresor.

Otro aspecto notable de la cicatrización de las heridas es el crecimiento aparente adicional de muchos componentes histiicos.

Las células de Schwann es proliferación tienden a crecer a través de la solución de continuidad entre las paredes central y periférica de un nervio seccionado. Este crecimiento direccional parece depender más del crecimiento a lo largo de la superficie de apoyo que de influencias quimiotácticas. Otro tanto sucede en el crecimiento de los cilindros axónicos desde el muñón central hacia el extremo periférico, gracias al cual se restaura la continuidad del nervio. Los axones en regeneración desde el extremo central que alcanzan el extremo distal de un nervio seccionado inhiben el crecimiento de las células de Schwann del extremo distal --

por algún mecanismo desconocido.

A) FACTORES LOCALES.

1. Tipo de Agente: Bisturf Contusión.
2. Infección.- La infección bacteriana de una hérída modifica el proceso de cicatrización. Si la infección no es muy grave, se produce la reparación, pero necesita más tiempo y se forma más tejido - cicatrizal.
3. Tamaño de la hérída.- Según, en varios experimentos se comprobo, que el epitelio, el tejido conectivo y los vasos crecen cada uno - de ellos a una velocidad uniforme a través del período de cicatrización. El tamaño inicial de la hérída no afecta a su velocidad - de crecimiento.
4. Temperatura.
5. Radiación ionizante.
6. Estímulos locales (polvo de cartílago, tensión tisular).

B) FACTORES GENERALES.

1. Edad del sujeto.
2. Temperatura.
3. Luz ultravioleta.
4. Radiación ionizante.
5. Infección generalizada.
6. Estado nutricional.
 - a) Protefnas (metionina)
 - b) Vitamina (C)
7. Hormonas.

- a) Corticoides.
- b) Tiroxina.
- c) Estrogénos.
- d) Somatrofina.

REPARACIÓN PATOLÓGICA.

Se depositan demasiadas fibras conjuntivas en una cicatriz y en lugar de un área retraída aparece una porción saliente de piel cubierta por epitelio liso brillante y de color rojizo, esta formación de cicatrización patológica es la queloide.

REGENERACION.

Es el proceso que se desencadena cuando disminuye una masa protoplasmática especializada de cierto tipo y que conduce a la recuperación de la -- cantidad normal de protoplasma del mismo tipo.

Principios generales que se observan:

- a) Fisiológica. Como resultado de sus actividades fisiológicas los tejidos están sujetos a pérdida de continuidad de elementos, como en las células de la epidermis, de la sangre y del testículo.
- b) Compensadora.- Se refiere a los órganos pares, en la que la desaparición de uno, hace que el otro aumente de tamaño, como en el caso del riñón.
- c) Patológica.- En la pérdida brusca de una parte del tejido provoca una proliferación de células restantes hasta que se ha alcanzado -- otra vez la masa total del protoplasma funcional normal.

La reparación consiste en la sustitución de células muertas por células --

viables.

Estas nuevas células pueden provenir del parénquima o del estroma de tejido conectivo del sitio lesionado.

REGENERACION PARENQUIMATOSA.

Las células del cuerpo se han clasificado en tres grupos según su capacidad de regeneración:

- a). Células lábiles.- Muestran mitosis durante toda la vida, se regeneran.
- b). Células Estables.- Las mitosis son ocasionadas.
- c). Células permanentes.- Nunca muestran mitosis, no se regeneran.

Es patente que la reconstrucción perfecta de una lesión puede ocurrir -- únicamente en tejidos que consisten en células lábiles o parenquimatosas estables.

Cuando hay destrucción de células permanentes, la reparación puede ocurrir únicamente por proliferación de las células mas sencillas y menos - diferenciadas de la estructura del tejido conectivo.

Las células lábiles y estables pueden reproducirse y reconstruir la masa celular del órgano o la estructura aceptados, no siempre se reproduce de manera exacta la arquitectura original.

1.- Células lábiles.

En circunstancias normales, estas células siguen multiplicandose durante toda la vida y sustituyen a las que se destruyen de manera continua.

- a). Células Epiteliales.- Las superficies epiteliales del cuerpo estan formadas de células lábiles; incluyen la mucosa escamosa estratificada de piel, cavidad bucal, vagina y cuello uterino; el epite

lio cilindrico de los aparatos, digestivo y respiratorio; la mucosa de revestimiento de todos los conductos excretores de las glándulas del cuerpo, como salivales entre otros.

En todos estos, durante toda la vida las células superficiales se descaman continuamente, y la integridad del epitelio se mantiene por renovación constante de los elementos perdidos, por migración y proliferación de células de reserva.

Al desaparecer las células epiteliales por una lesión, puede ocurrir la reconstrucción completa al reproducirse células conservadas en los bordes.

Si el defecto es pequeño, la actividad de regeneración de las células epiteliales es inmediata y notablemente rápida.

Ordwan y Guillman (1966) han comprobado que el epitelio de la piel de cerdo se cierra completamente sobre una incisión en término de 24 hrs.

b). Células esplénicas, linfoides y hematopoyéticas.

Sus células son lábiles, la destrucción de las células hematopoyéticas es rápidamente compensada por proliferación de los elementos que persisten.

Los precursores embrionarios de las células esplénicas y linfoides sobreviven despues del nacimiento, para proliferar y diferenciarse con el fin de reponer elementos perdidos.

La destrucción de zonas extensas de tejidos de médula ósea, bazo o linfoide puede disminuir la población de células madre, la potencialidad local para reconstitución parenquimatosa, lo cual origina cicatrización focal.

2. Células Estables.

Se postula que la lesión de células estables desreprime los programas ge
néticos que reprimen los fenómenos mitóticos en la célula inactiva o lac
tante.

Los dos grandes grupos de células que tienen la facultad de reconstitu--
ción funcional son: las células parénquimatosas , y los derivados mesen--
quimatosos de la índole de fibroblasto.

Células parenquimatosas de las glándulas en todo el cuerpo que incluyen,
hígado, páncreas, glándulas salivales y endocrinas, células tubulares re
nales y glándulas de la piel, son células estables. Por ejemplo cuando
se efectúa hepatectomía de 66 po 100 en el ratón o la rata, en una sema--
na, aproximadamente, se recupera peso hepático casi normal (Bucher, - -
1967).

Pack y colaboradores han comprobado que la función hepática normal se --
restablece a las tres semanas del pasoperatorio en pacientes sometidos a
hepatectomía por la enfermedad de índole de cáncer del hígado.

Aunque las células lábiles y las estables pueden regenerarse, esto no --
significa que las lesiones de éstos órganos o tejidos experimenten repa--
ración con restitución completa de la estructura normal. Para permitir
la sustitución perfecta, debe conservarse la armazón, subyacente o el -
estroma de sostén de las células parénquimatosas. Cuando falta este so
porte, las células pueden proliferar al azar y producir masas desorgani--
zadas que no guardan semejanza alguna con la disposición ordenada origi
nal. Como alternativa puede ocurrir cicatrización.

En la mayor parte de las lesiones extensas, la degeneración se efectúa

desde los bordes locales donde las células estables permanecen viables. Las regiones centrales donde la amazón no se conservan suelen ser sustituidas por tejido cicatrizal.

La destrucción completa de una glándula o un órgano descarta la posibilidad de regeneración. Esto rara vez se aplica a las glándulas principales del cuerpo como hígado, páncreas y glándulas endocrinas, pues la pérdida completa suele ser incompatible con la vida.

Células del Tejido Conectivo.- de la índole de fibroblastos o sus progenitores mesénquimatosos más primitivos, son resistentes a las lesiones y a las células totipotenciales que conservan la capacidad de proliferar durante toda la vida del sujeto. Las cicatrices del tejido conectivo resultan de proliferación de fibroblastos, con depósito ulterior de colágena intercelular. Dado en la mayor parte de las lesiones se destruyen células del estroma al igual que perénquimatosas, la proliferación fibroblástica y la cicatrización son consecuencia de casi todos los fenómenos de reparación. El fibroblasto totipotencial también puede diferenciarse en cualquier otra clase de célula de sostén. Por transformación metaplásica puede convertirse en osteoblasto o condroblasto y elaborar hueso o cartilago. Por virtud de la acumulación de lípidos, el fibroblasto o su progenitor se transforma en célula lípida y así reparan el tejido adiposo lesionado.

CELULAS MUSCULARES.

Las células musculares esqueléticas, cardíacas y viscerales (lisas) tienen la facultad de regenerar (Reznik, 1969 Hag, 1971).

La mayor parte de los datos se obtuvieron de estudios en animales interiores, pero cierto número de informes que se refieren a miocitos huma-

nos comprueban que son aplicables al hombre.

Cabe suponer que la regeneración del músculo esquelético pueda ocurrir de la manera siguiente: 1) A partir de generación de fibras antiguas, - 2) Por fusión de mioblastos, ó 3) Por transformación de las células sa téliles mononucleadas que se presentan unidas a la vaina de todas las cé lulas multinucleadas del músculo esquelético (Shafrg y Col. 1967).

Robledo (1956) afirma que ha observado gemación y desdoblamiento longitudinal de fibras del músculo cardiaco en el borde de zonas necróticas en el corazón de las ratas. Sin embargo, debe señalarse que el corazón también posee abundante estroma fibroblástico y puede ser difícil identi ficar con exactitud las células en regeneración.

Si el músculo cardiaco tiene capacidad de regeneración, es limitada, y - la mayor parte de las lesiones extensas del corazón van seguidas de cica trización por tejido conectivo.

Es indudable que la cicatrización sigue al excesivamente frecuente in- farto miocárdico (necrosis isquémica del miocardio.) Los ataques car- diacos son la causa mas corriente de muerte en naciones industrializadas, y cada uno de ellos significa algo de pérdida permanente de la reserva - miocárdica.

Se ha observado regeneración del músculo liso en la pared del intestino, vejiga, utero, paredes de los vasos sanguíneos (MC. Minn, 1967). La mayor parte de las lesiones del músculo liso producen inevitablemente al go de cicatrización; debe considerarse que la capacidad de regeneración del músculo liso es limitada.

Estas células muy especializadas no puede experimentar división mitótica

en la vida posnatal, posiblemente a causa de que los programas genéticos que participan en su división están irrevocablemente reprimidos. La lesión grave de estos tejidos entraña inevitablemente pérdida de la función especializada.

CELULAS NERVIOSAS.

Cuando se destruyen en el sistema nervioso central (SNC) se pierden permanentemente; son sustituidas por proliferación de los elementos de sostén del sistema nervioso central, las células de glia o neuroglia.

Cuando el cuerpo celular es destruido, toda la unidad, o sea el cuerpo de la célula y el cilindro eje que nace del mismo, experimentan degeneración completa. Si escapa a la lesión el cuerpo celular, y solo sufre el cilindro eje periférico, puede ocurrir regeneración de un nuevo axón - - partir del cuerpo celular o del seguimiento axónico proximal restante.

En lesiones de esta clase el seguimiento distal experimenta degeneración completa y el proximal solo la sufre hasta el nudo más cercano de Ranvier. Si el segmento proximal que crece con rapidez de 3 a 4 mm. al día, vuelve a tomar contacto con el conducto de la fibra nerviosa original, quizá se restablezca la integridad de la inervación.

En algunas lesiones, sin embargo, las prolongaciones axónicas, en regeneración quedan aisladas del segmento distal o causa de que se interponen tejidos, sangre coagulada (hematoma) o masas de cicatriz fibrosa. Las prolongaciones axónicas que se entienden originan en estas circunstancias una masa enmarañada de fibras, que a veces se llama neurona de amputación o traumática.

REPARACIÓN POR TEJIDO CONECTIVO.

La proliferación y la cicatrización fibroblástica son los rasgos más generalizados de la reparación y se observan en todas las lesiones, excepto las pocas en las que ocurre lesión de las células estables o lábiles y el estroma de tejido conectivo persiste intacto. Como la cicatriz de

de tejido conectivo es una forma más primitiva y simple de tejido que el que constituye, la cicatrización que es irreversible produce pérdida permanente de la función especializada.

ORGANIZACIÓN Y ADHERENCIAS.

La organización o cicatrización de las heridas, se produce en cualquier parte del cuerpo donde se produzca un depósito de material coagulado, -- exudado o tejido muerto. Así, en los vasos sanguíneos, un trombo ó un coágulo, puede ser, y generalmente lo es, organizado y convertido en tejido fibroso. El exudado puede ser tratado de la misma forma.

HERIDAS INFECTADAS.

El tejido de granulación en algunos aspectos es, una excelente protección contra la infección, porque tiene un buen riego sanguíneo, hay una continúa exudación de plasma de los vasos nuevos, y posee grandes cantidades de leucocitos y otras células.

Los cocos piógenos provienen, en la gran mayoría de casos, de los vestidos o de la piel del herido, o de las manos y nasofaringe de los que le atienden; pero los microorganismos del tétanos y de la gangrena gaseosa -- suelen proceder de cuerpos extraños o del suelo.

Las heridas contaminadas no se suturan nunca, mientras contienen bacterias patógenas, pero la posibilidad de una sutura, precoz y de una mejor restauración de la función, ha aumentado grandemente por el advenimiento de sustancias, antibacterianas que pueden eliminar los microorganismos -- por medios químicos.

Sean superficiales o profundas, la cicatrización de las heridas infectadas no suturadas depende de la producción de tejido de granulación. El tejido de granulación infectado contiene muchas bacterias en su superficie y entre las células ocasionan mayor exudación de los vasos sanguíneos que la que se produce en una herida no infectada y mata a algunos de los leucocitos y fibroblastos neoformados infectados, de tal forma que puede manar constantemente de la herida pus que contenga bacterias y células muertas. Sin embargo, si la infección no es muy grave, se produce la cicatrización, aunque puede ser mucho más lenta. No solamente el período de cicatrización más larga da tiempo a que se forme más tejido fibroso, sino que además la inflamación estimula la proliferación de vasos sanguíneos y células de tejido conectivo y la cicatriz es mucho más gruesa espesa y densa que la de una herida no infectada.

CIERRE DE LA HERIDA.

Las heridas lineales de la piel que tienden a separarse a causa de la -- tensión de los tejidos; la cicatrización es más rápida, si los bordes se mantienen juntos. Por otra parte, si se extirpa del estómago un trozo - de mucosa, la zona desnudada se hace considerablemente más pequeña por - espasmo de la muscularis mucosae. La deshidratación y formación de una costra tienden a mantener juntos los bordes de las lesiones superficiales de la piel, aunque la presencia de una costra demasiado sólida puede di- dicultar mecánicamente el crecimiento del epitelio.

Otro mecanismo que puede reducir el tamaño de un defecto se demuestra en la piel laxa de los animales pequeños. Si se extirpa un rectángulo de - piel y tejido subcutáneo de 2 a 3 cm² de la espalda de un cobayo o una - rata, la herida se cierra en, 15 días, siendo más rápido el movimiento de los bordes hacia dentro entre el quinto y décimo día. Este movimien- to, conocido como " retracción " se produce en los bordes cortados de la dermis preexistente y es independiente del nuevo crecimiento epitelial, aunque se produce al mismo tiempo. Es máximo antes de que se haya forma- do mucho colágeno, e independiente de la contracción muscular, no siendo responsables del mismo ninguno de los mecanismos antes mencionados. Se ha sugerido que el tejido conectivo tiene, al igual que el epitelio, -- cierta capacidad para remodelarse ayudando a rellenar un defecto como - lo hacen en la regeneración de los órganos en los animales inferiores, y por ello ayuda sustancialmente al cierre de la herida, por un mecanismo ajeno a cualquier nueva formación de tejido.

Otros autores se inclinan a atribuir este fenómeno a algún poder contráct

til inexplicado en los componentes extracelulares y del tejido de granulación o a la retracción de los mismos fibroblastos.

Por lo que respecta a las heridas superficiales, se dice que existe cierto grado de retracción útil que se produce en la espalda y en el abdomen, pero no en la parte anterior del tórax o en las extremidades, pero en conjunto, los injertos precoces de piel total son un medio eficaz de obtener una cicatrización rápida.

REPARACION DEL EPITELIO,

Un defecto del epitelio se rellena de dos maneras.

Primeramente, células de capas inferiores del borde de piel que persiste, o células correspondientes en otros epitelios, pueden deslizarse a través de la superficie desnuda o cubierta de fibrina. Mientras esto ocurre; se dispersan de forma que en un corte aparecen como escamas aplastadas, el núcleo y el citoplasma aumentan en cantidad. Se ha afirmado que las células epiteliales se mueven con movimientos ameboides, pero, si por movimiento ameboides se entiende progresión por el resultado de la formación de pseudópodos y la penetración del citoplasma en el pseudópodo. En segundo lugar, después de un lapso de algunas horas se producen mitosis, al principio predominante en el milímetro de piel antigua próxima al borde cortado y, más tarde, también en el resto del epitelio. A medida que se dividen, hay más células disponibles para desplazarse a través de la superficie denudada. Si la herida es muy pequeña, puede producirse una considerable progresión epitelial sin la producción de muchas células nuevas; ciertamente, pequeñas heridas en la córnea de la rata se cubrieron completamente con epitelio, sólo con el movimiento de las células; la zona denudada se cubrió por movimiento celular en 12 horas, aunque la mitosis no alcanzó su máximo hasta los 5 días.

El movimiento del epitelio hacia adelante se detiene tan pronto como las células alcanzan el centro de la herida y se unen formando una sola capa. Uno de los sutiles mecanismos de la identificación celular está implicado en esta inhibición por contacto, puesto que el movimiento y la proliferación no se detienen si se coloca una barrera mecánica en el ca-

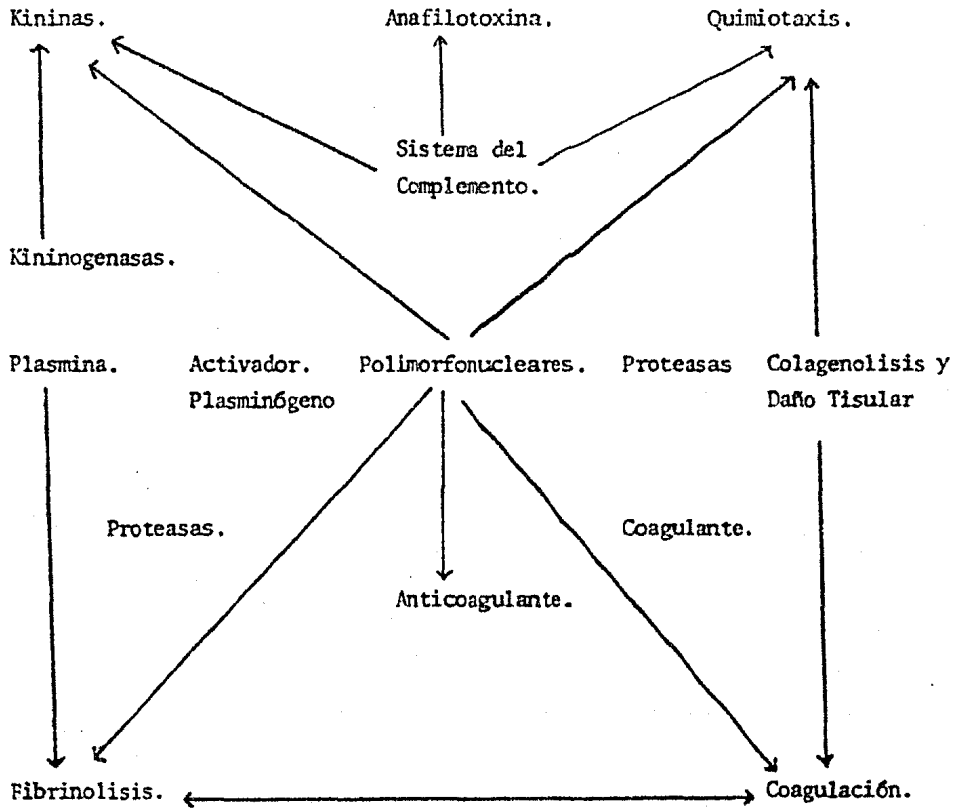
mino de las células que avanzan, e incluso dos epitelios, pueden ser dis pares que, si se les coloca de tal forma que se enfrenten en su camino, se amontonan uno sobre otro, puesto que no se detienen, ni el movimiento ni la proliferación.

Se sabe ahora que la inhibición por contacto se sigue pronto del esta- - blecimiento de una comunicación normal intercelular entre los dos bordes. Después de que se ha completado el recubrimiento, o en las heridas mayo- res mientras está produciéndose todavía, las células epiteliales empie- - zan a diferenciarse comenzando por las células más viejas en la perifé- - ria de la herida. Los epitelios estratificados y especializados tienen considerables poderes de regeneración, y, en algunos de ellos, la restau- ración puede ser casi completa.

SUSTRATOS CIRCULANTES DE ENZIMAS LISOSOMICAS.

SUSTRATO	ENZIMA	ACTIVIDAD.
1. C5	Proteasa Neutra.	Quimiotaxis.
2. C3	Proteasa Neutra	Quimiotaxis.
3. C1	?	Inactivación del Complemento.
4. Fibrina.	Proteasa Neutra. Proteasa Acida.	Fibrinolisis.
5. Plasminógeno.	Plasminogenasa.	Fibrinolisis.
6. Leucokininógeno.	Proteasa Acida.	Leukokinas.
7. Kininas.	Kininas.	Inactivación de Kininas.

PARTICIPACION DE ENZIMAS LISOSOMICAS EN INFLAMACION.



REPARACION DE LA PIEL.

Cuando una h rda incisa de la piel cicatriza por primera intención, el epitelio de los bordes cortados se desplaza y prolifera rápidamente para llenar el hueco. En los estadios precoces, el epitelio puede crecer hacia abajo en la incisión y en los agujeros de sutura; pero a medida que se produce la cicatrización en la demás subyacente, estos crecimientos hiperplásicos del epitelio hacia abajo retroceden y la cicatrización se cubre eventualmente por una capa epitelial más o menos normal.

En las heridas muy peque nas de la piel que afectan solamente al epitelio, la emigración y proliferación de las células epiteliales reemplaza a las que faltan sin ninguna otra alteración. Esto se ve en las ampollas en las que la capa córnea impermeable es elevada por el líquido procedente de las capas más delicadas y profundas de células epiteliales. Cuando se corta o abre la ampolla, estas últimas proliferan y restauran rápidamente la estructura original.

Al perderse más cantidad de tejido, se producen fenómenos más complejos, que se ven bien cuando se observa la cicatrización de una h rda abierta limpia de la piel.

A medida que el epitelio se cierra gradualmente y recubre las granulaciones en crecimiento, se adhiere a las mismas de una forma que no conocemos con presión. El paso del epitelio sobre las granulaciones detiene su desarrollo posterior. Existe un aumento local de la actividad colagenolítica que puede estar relacionado con el remodelamiento local del tejido. Eventualmente la h rda cicatriza com

pletamente y su recubrimiento, con el tiempo, adquiere hasta cierto punto el aspecto de la piel normal, pero los órganos accesorios como los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas y sebáceas no se regeneran generalmente en el hombre, ni tampoco se reconstruyen las papilas normales. Sin embargo, en los animales, estos órganos accesorios de la piel vuelven a formarse algunas veces.

Por otra parte, los restos de órganos accesorios de la piel puede ser una fuente útil de nuevo epitelio superficial. Por ejemplo, cuando se ha quemado zonas considerables de piel, si se han conservado los folículos pilosos y las glándulas sebáceas en las profundidades de la zona quemada, la piel puede volver a formarse a partir de ellos y cubrir en forma de islotes el tejido de granulación próximo.

Para acelerar la cicatrización de grandes zonas de tejido de granulación como ocurre después de las quemaduras, suele acudirse al procedimiento del injerto de piel. En una de sus formas más simples, y que tiene éxito muchas veces, se toman pequeños trozos de piel que incluyen células de la capa de Malpighi de una zona no lesionada y se aplican sobre las granulaciones con las células vivas, hacia abajo. En condiciones favorables, sobreviven y se adhieren a las granulaciones, sobre las que se dispersan y forman una cubierta epitelial, delgada al principio, pero que progresivamente aumentan de espesor hasta que en muchos casos se produce una cicatrización satisfactoria.

LA COSTRA.

Una escara o costra seca se forma en las h eridas expuestas al aire. Puede suponerse que tiene cierta función como cubierta protectora del tejido contra la infección, pero probablemente la deshidratación de las capas superficiales es la principal protección, puesto que las bacterias se instalan con menos facilidad sobre una superficie seca que sobre una superficie humeda. Por otra parte, una costra puede retardar la cicatrización, ya que el epitelio debe rodear o digerir su camino a través del material denso que encuentra, puesto que es incapaz de fijarse en la superficie de la costra.

Se supone generalmente que la costra consiste en sangre coagulada y exudado que se ha secado.

Hace 50 años que Loeb describió el complicado crecimiento del epitelio en la sustancia de las costras, y se encontró que contenfan hidroxiprolina. Más tarde, se observó que se forman sin alteraciones, en animales que reciben grandes dosis de heparina.

La explicación parece ser que la deshidratación de una h erida expuesta puede afectar no solamente al exudado en la superficie sino también a parte del tejido superficial, de tal forma que, cuando el epitelio progresa desde los bordes a través de la zona lesionada, encuentra condiciones óptimas para crecer por debajo de la superficie real, del tejido. (11)

INTEGRACION DE LA REGENERACIÓN PARENQUIMATOSA CON LA CICATRIZACIÓN DE TEJIDO CONECTIVO.

La mayor parte de las lesiones corporales experimentan reparación por regeneración de células parénquimatosas, acompañadas de más o menos ciatrización de tejido conectivo.

Las actividades de reconstrucción se inician en cuanto ha comenzado - la fase inflamatoria. Incluso durante los períodos agudos de la res- puesta, hay proliferación de las células marginales más allá del cam- po de la acción tóxica del invasor microbiano. En algún sitio del borde, habra una zona donde las células epiteliales que revisten los tu- bos han sido destruidas pero se conservó la armazón más resistente de tejido conectivo. En este lugar la regeneración de las células tubu- lares puede reponer perfectamente la arquitectura original. Al pro- pio tiempo, en el sitio de lesión quizá se haya acumulado cantidad - - importante de exudado superado, que ocupa el espacio central donde la arquitectura original ha experimentado necrosis colicuativa.

La regeneración parénquimatososa no puede producir nuevos tubos donde - la armazón ha sido destruida en este caso, el defecto será llenado por el proceso de eliminación de restos necróticos y exudado, seguido de penetración de tejido de granulación.

Los glomérulos no pueden experimentar regeneración. La continuidad anatómica del tejido se restablece de esta manera por una combinación de regeneración parénquimatososa y cicatriz de tejido conectivo. Parte de la capacidad funcional pérdida puede compensarse por hipertrofia -

de glomérulos residuales, y por aumento de volúmen de nefronas supervivientes.

La calidad y la suficiencia de la reparación de cualquier tejido son regidas, en consecuencia, por la capacidad de regeneración de las células afectadas, la extensión de la lesión, particularmente dado que puede haber destruido la amazón que actúa a manera de esqueleto del tejido, y por la actividad proliferativa del estoma de tejido conectivo que llena los defectos restantes después de cesar la regeneración parénquimatosas.

ESTIMULOS PARA LA PROLIFERACIÓN CELULAR.

El factor desencadenante de la proliferación celular consiste en alguna pérdida local de influencias inhibitorias a nivel celular, que por ello permite que proliferen las células afectadas.

Grisham y colaboradores (1966) afirman que, el animal hepatectomizado, se pierde una influencia transportada por la sangre que impide la proliferación de los hepatocitos. Sus observaciones se obtuvieron de experimentos en los cuales se efectuó exsanguinotransfusión total entre ratas normales y hepatectomizadas, los cuales indicaron la presencia de un inhibidor circulante en el animal normal que no se presentó en la rata hepatectomizada.

En cambio, hay abundantes indicaciones que apoyan la existencia de - controles intracelulares que pueden ser liberados en el sitio de la - lesión. La mayor parte de los datos provienen de estudios de la respuesta epidérmica a la lesión y de la conducta de células cultivadas in vitro.

En la reepitelización participan tres fenómenos característicos; a saber: 1) Migración de células, 2) Proliferación, y 3) Diferenciación.

La migración es un fenómeno que corresponde a movilización de células en las capas basales, seguida de deslizamiento de las mismas a lo largo de los labios de la herida para avanzar hasta el espacio creado -- por la incisión. Las células epiteliales están fijadas a la membrana basal y unas a otras por desmozomas.

Abercrombie y Ambrose (1962), es probable que sea difícil decidir - si cuando se movilizan células hay cambios primarios en las superfi-- cies (ó en las superficies a las cuales estan adheridas) que sea -- disminución en la intensidad de la adherencia, ó si el cambio prima-- rio es activación del mecanismo de movimiento. " En términos de ho-- ras de comenzar la migración, se inicia la duplicación de células. - Esta reacción proliferativa de la epidermis se extiende solo aproxima-- damente a 1 mm del borde de la herida (Bullough, 1962). En conse-- cuencia, es un fenómeno local y no es probable que guarde relación -- con pérdida de factores en la circulación. Además, la actividad pro-- liferativa en la epidermis procede en varios días a los datos de divi-- sión mitótica en los tejidos conectivos y epiteliales, lo cual sugie-- re alguna alteración de los controles intracelulares específicos para tipos celulares. Estas observaciones han motivado la hipótesis gene-- ral de que " el control de la actividad mitótica, particularmente en la regeneración y la reparación es desplazado del concepto de una sus-- tancia estimulante hasta otro que contempla control por mecanismo de retroalimentación " (Johnson, 1964).

El carácter del control intracelular de retroalimentación es aún muy - hipotético y se han presentado varias teorías. Weiss (1955) propo-- ne que el crecimiento celular depende de catalizadores o " plantillas" específicos de células que rigen los programas genéticos para la repro-- ducción de la masa viviente de nuevas células. Cada célula también - produce " antiplantillas " que, a diferencia de las plantillas, pue-- den difundir al interior ó al exterior de la célula. Las antiplanti

llas bloquean la acción de las plantillas. Al ocurrir lesión, pérdida de células y respuesta inflamatoria consiguiente, hay difusión de las antiplantillas al exterior de los espacios tisulares extracelulares. El gradiente de concentración extracelular - intracelular origina difusión de las antiplantillas de la célula, la cual libera los -- controles de retroalimentación sobre la duplicación celular. Al formarse nuevas células, se sintetizan antiplantillas por la descendencia hasta que vuelve a establecerse el equilibrio.

Bullough (1962) se refiere a este control intracelular como chalonga (palabra que deriva del nombre griego marítimo que significa " arriزار las velas "). Esta hipótesis plantea que cada tejido produce y posee su propio inhibidor. En las lesiones, las chalongas difunden al exterior de la célula y permiten la regeneración. Iversen (1968) ha extraído chalongas de la piel de seres humanos y animales, y se ha informado de inhibición de la rapidez mitótica de las células epidérmicas en cultivo de tejidos al añadir el extracto. El factor parece -- ser específico de tejidos, pues carece de efecto sobre fibroblastos ó células hepáticas, por ejemplo, pero no es específico de especie, -- pues un extracto obtenido de piel humana actúa sobre células epidérmicas de animales inferiores.

Abercrombie (1966, 1967) ha sugerido otra forma de control intracelular de la actividad mitótica. Habla de inhibición por contacto, en la cual se inhibe la división mitótica de las células por el intercambio de señales o sustancias en los sitios de contacto. Cuando las -- células crecen de dos explantes separados se expanden de manera cen--

trífuga hasta que las dos poblaciones se ponen en contacto en algún sitio; al establecerse contacto, cesan únicamente en este sitio la división y la migración ulteriores. La liberación de controles intracelulares parece ser el factor que inicia la multiplicación celular en la respuesta de reparación.

Es verosímil que en el centro de una herida haya menor presión parcial de oxígeno, que estimule la proliferación en los fibroblastos y los vasos sanguíneos marginales (Remenshyder y Mzjno, 1968).

Es verosímil que los mecanismos ó estímulos que activan el crecimiento controlado en la reparación puedan trastornarse y encenderse o -- apagarse permanentemente para permitir la aparición de crecimiento canceroso ingobernado. (11)

DESARROLLO DE FUERZA EN LA HERIDA.

Hay dos puntos de vista en cuanto al origen del fibroblasto en la herida en cicatrización. El primero propone que alguno o muchos de los fibroblastos provienen de células hematógenas, particularmente neomocitos y macrófagos (Allgwer y Hulliger, 1960).

Se afirma que los fibroblastos derivan de fibroblastos locales o de sus precursores inmediatos. Subyacente a este problema esta el hecho bien conocido de que, en los bordes de la herida, el fibroblasto maduro fusiforme experimenta crecimiento notable y se torna estrellado o polimorfo, en tanto que el monocito y el macrófago adquieren pseudópodos más grandes, de manera que los dos tipos de células llegan a aparecerse en gran medida.

Los adversarios de esta noción afirman que los cultivos celulares -- bien pueden haber sido contaminados por células del tejido conectivo al obtener las células sanguíneas (Grillo 1963; Ross, 1968). La mayor parte de los datos apoyan la noción de que el fibroblasto proviene de fibroblastos locales (Grillo, 1964). La radiación local de heridas inhibe la síntesis de colágena, lo cual no sería de esperarse si los fibroblastos provinieran de la sangre circulante.

Tres cadenas de polipeptidos que tienen estos tres aminoácidos hidroxilados estan tejidas una sobre la otra a manera helicoidal para formar la macromolécula de tropocolágena, el precursor soluble de colágena. La estructura fibrilar clásica de la colágena resulta de la conglomeración de estas macromoléculas para formar fibrillas que tienen bandas periódicas con intervalos de aproximadamente 600 A° a 700 A°

Se acepta, en general, que de los fibroblastos depende la producción de la colágena, (Van Winkle, 1967). Un problema principal se relaciona con el sitio de elaboración de la fibra de colágena.

(Porter y Pappas, 1959) consideran que las macromoléculas de tropocolágena experimentan agregación en la fibrilla de colágena en el citoplasma periférico del fibroblasto, y que las fibrillas de colágena en el citoplasma periférico del fibroblasto, y que las fibrillas son expulsadas por algún fenómeno que entraña descamación del citoplasma periférico. Otro grupo de autores consideran que los monómeros de tropocolágena son secretados al exterior de la célula, y que la conglomeración en fibrillas ocurre en la sustancia de cemento extracelular -- (Ross, 1968).

Se ha comprobado que en el matraz pueden crearse fibrillas de colágena a partir de precursores solubles, independientemente de células -- (Gross y Col., 1955). Además, se ha comprobado que las fibrillas en sitio extracelular aumentan de diámetro según la edad, lo cual sugiere netamente que la fibrilla se desarrolla fuera de las células y que no nace con su tamaño ya completo dentro del fibroblasto (Ross y Benditt, 1961).

En consecuencia, la mayor parte de los datos apoyan la noción de que el fibroblasto secreta precursores solubles de colágena y que la conglomeración o polimerización finales ocurren extracelularmente.

Se considera que la sustancia fundamental o de cemento del tejido conectivo tiene algún papel importante en la producción de colágena -- (Wagner y Siew, 1967). Las sustancias que se presentan en la sustancia fundamental del tejido conectivo provienen del plasma o de las

celulas locales, principalmente los fibroblastos. Incluyen región de componentes relativamente hidrosolubles e insolubles en agua, las más importantes de los cuales son mucopolisacáridos y glucoproteínas (-- spiro, 1966). Los mucopolisacáridos más importantes son ácidos y se clasifican en dos grupos: a saber: los ligados a sulfato y los que deben actividad a grupos carboxilo (ácido hialurónico y condroitina). A causa de su acidez, todos ellos tienen metacromasia al tñirse con azul de toluridina. Los mucopolisacáridos son sintetizados en gran medida localmente en la región lesionada por células del tejido conectivo. Las glucoproteínas son elaboradas principalmente en el hígado y en otros sitios. En consecuencia, pudiere preverse que con la respuesta fibroblástica de reparación en la herida se produciría mayor cantidad de mucopolisacáridos ácidos, con el tiempo (White y Col., 1961). Se postula que este cambio en la composición de la sustancia fundamental es importante en la pilimerización extracelular de precursores de colágena para formar fibrillas (Schilling, 1968).

Adams y colaboradores (1964), en estudios de incisiones abdominales paramedianas en cobayos machos adultos, informan lo siguiente: -- " La resistencia a la fracción de una herida alcanzó la fuerza del lado testigo para el final de la cuarta semana ".

En el otro extremo de la escala está el informe de Douglas (1969) de que, en cobayos y seres humanos, las heridas de piel continúan débiles muchos años y solo recuperan aproximadamente 20 por 100 de la resistencia original a la fracción para el final de un año. Además, -- afirma que, en el ser humano, las heridas han recuperado solo aproxi-

madamente 50 por 100 de la resistencia original a la fracción para el final de tres años, y que incluso tras el largo período de 14 años -- hay deficiencia.

Inmediatamente después de la lesión, hay una fase breve de rezago que quizá dure unos días y posiblemente hasta 10 a 14. Después, en las siguientes cuatro semanas, hay aumento rápido en la fuerza de la herida. Este ritmo de aumento disminuye y practicamente llega a una meseta aproximadamente en el tercer mes después de la herida original; esta meseta se alcanza a aproximadamente 70 por 100 a 80 por 100 de la resistencia a la tracción de la piel indemne, y en realidad, la meseta puede persistir toda la vida.

Por ejemplo: Dumphy (1967) informa que a la mayor parte de las heridas que afectan piel, aponeurosis o tendón nunca recuperan la fuerza inicial del tejido seccionado ". La recuperación de la resistencia a la tracción entraña, en consecuencia, una curva sigmoidea que termina en una meseta interior al nivel original de la piel no lesionada (Levenson y Col. 1965). No es sencillamente función de la sintesis de colágena, pues la curva de resistencia a la tracción no es paralela al aumento de la colágena en la herida. Inmediatamente después de la lesión, hay resorción de colágena; después, comienza la fibroplasia y el período de aumento exponencial de la resistencia a la tracción se acompaña de aumento rápido del número de fibroblastos y también de la sintesis de colágena. Sin embargo, el aumento más lenta ulterior de la resistencia a la tracción no guarda relación con aumento importante de la concentración de colágena en la herida. Quizá

las fibras de colágena esten madurando o polimerizando en esta etapa, o haya remodelación de la colágena para reorientar las fibras a través de la herida, lo cual aumente la resistencia a la tracción. Sin embargo, la concentración de colágena por si misma no puede explicar la curva.

Se ha comprobado que las heridas cuidadosamente suturadas tienen aproximadamente 70 por 100 de la fuerza de la piel no lesionada, inmediatamente después de la cirugía (Lichtenstein y Col. 1970). En realidad, ocho semanas después no hubo aumento importante de la resistencia a la tensión o la tracción a pesar de la supuesta proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágena. La conclusión patente es que, en la herida reciente, la mayor parte de la resistencia a la tracción depende de la destreza quirúrgica y de la colocación de puntos. Cuando estos últimos se quitan al final de la primera semana, la fuerza de la herida esta solo a un nivel aproximado de 10 por 100. Sin embargo, además, es lógico suponer que la repitelización que ocurre en término de los primeros días brinde algo de fuerza, y quizá el tejido temprano de granulación de alguna manera actúe como agente de ligazón o material adhesivo (11).

FACTORES QUE MODIFICAN LA CALIDAD DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA Y DE REPARACION.

FACTORES GENERALES.

Edad.- La edad probablemente no sea factor mayor en la respuesta inflamatoria de reparación. La mencionamos porque hay una " sabiduría general " según la cual los ancianos curan más lentamente que los jóvenes.

Algunos años atrás, se informó que la fibroplasia y la colagenización ocurrían más lentamente en ratas viejas que en jóvenes (Howes y Harvey, 1932). No se ha comprobado la validez de estas observaciones -- aplicadas al ser humano. Ha sido prácticamente imposible descartar el trastorno del riego vascular dependiente de la arteriosclerosis - inevitable a las deficiencias nutricionales dependientes de hábitos -- alimentarios excéntricos en los ancianos.

Nutrición.- La nutrición tiene efecto intenso sobre la respuesta inflamatoria de reparación, particularmente en la cicatrización de heridas. Muchos autores han comprobado el efecto perjudicial de inanición duradera de proteínas sobre la cicatrización de heridas. (Levenson y Col. 1950). En animales con deficiencia de proteínas disminuyen la fibroplasia y la síntesis de colágena.

De los muchos factores, el mejor comprobado es la necesidad de concentración adecuada de vitaminas C para la síntesis de colágena normal. La vitamina C por algún mecanismo aumenta la conversión de prolina a hidroxiprolina y de lisina a hidroxilisina. La deficiencia de esta - sustancia (escorbuto) produce desorganización de la ultra estructu-

ra del fibroblasto y trastornos de la síntesis de la colágena normal (Gould, 1966).

No se ha dilucidado el sitio exacto en el cual actúa la vitamina C en las vías de biosíntesis de la formación normal de colágena.

Pudiera potenciar la actividad de enzimas hidroxilantes. Sin hidroxiprolina, el precursor soluble de colágena (tropocolágena) pudiera no presentar fibrologénesis.

Una posibilidad adicional es que la vitamina C se necesita para mantener la integridad ultra estructural normal de fibroblasto (Ross y Benditt, 1964).

Ross y Benditt (1965), después de estudiar ampliamente el problema, advirtieron que los ribosomas están desorganizados en el animal escorbútico y en término de cuatro horas de administrar vitamina C se restablece la integridad celular normal.

Trastornos hematológicos. Los trastornos hematológicos pueden tener efecto de gran importancia en el proceso inflamatorio y de reparación. La deficiencia de neutrófilos en la sangre circulante (granulocitopenia) es una base plenamente comprobada de aumento de la susceptibilidad a la infección bacteriana. La deficiencia de neutrófilos se observa en diversos trastornos hematológicos de la índole de leucemia, pancitopenia y agranulocitosis; en todas estas circunstancias, los injertos se forman excesivamente susceptibles a infecciones bacterianas y a menudo mueren a causa de estos trastornos por incapacidad para dominarlos.

Los trastornos hemorrágicos llamados diátesis hemorrágicas difícil--

tan los procesos de inflamación y reparación. En este caso hay tendencia a la extravasación excesiva de sangre durante la fase inflamatoria de la respuesta, con acumulación abundante de sangre en las zonas heridas. La sangre es sustrato para el crecimiento bacteriano y, como -- han comprobado. Ordman y Gillman (1966), retarda de manera importante la reparación. Los eritrocitos y la fibrina deben eliminarse antes que pueda completarse la reparación. La sangre también puede ser rodeada por una pared fibroblástica, lo cual produce una acumulación enquistada de líquido que bloquea la cicatrización mientras no experimente resorción.

INMUNIDAD.

Diabetes Sacarina.- La diabetes sacarina es impedimento grave para la respuesta de inflamación y reparación. Esta plenamente comprobado que los diabéticos tienen mayor susceptibilidad a las infecciones, pero no se han dilucidado cabalmente los mecanismos biológicos y bioquímicos. De manera más exacta, debe decirse que el diabético no es más susceptible a la invasión bacteriana, pero una vez que la ha sufrido, presenta mayor probabilidad de sufrir infección clínicamente importante, incluso grave.

Los diabéticos son particularmente susceptibles a tuberculosis, micosis, infecciones de la piel e infecciones de vías urinarias. Estos pacientes a menudo presentan deshidratación y tienen trastornos graves de electrolitos. Esta comprobado que la piel en estos sujetos tiene concentración alta de glucosa y baja de ácido láctico; este último hecho elimina una de las influencias inhibitorias y mayores para el cre-

cimiento de la cavidad fagocitaria. Todas estas alteraciones tienden a formar a estos sujetos más susceptibles a la invasión bacteriana.

Hormonas.- Las hormonas, particularmente los esteroides suprarrenales (cortisona e hidrocortisona) tienen efecto antiinflamatorio plenamente comprobado y también disminuyen la síntesis de proteínas y polisacáridos (Kivirik Ko. 1963). Sin embargo, se discute algo donde actúan estos esteroides. La acción antiinflamatoria se ha establecido más patentemente. Los esteroides estabilizan las membranas lisosómicas y por ello bloquean la liberación de enzimas proteolíticas importantes y factores de permeabilidad básicos para la respuesta inflamatoria en evolución. (Weissmann y Thomas, 1963). Se ha brindado otra sugestión interesante; que la cortisona tiene su efecto inhibitorio al impedir la acción de la histidindescarboxilasa, lo cual dificulta la formación local de histamina.

Se ha informado de inhibición de la síntesis de tejido conectivo in vitro e in vivo, de trastorno de la formación de tejido de granulación, de disminución de la producción de hidroxiprolina conjugada a proteínas y de la formación total de colágena (Nocenti y Col. 1964). Sin embargo, hay sospecha neta de que estos efectos inhibitorios sobre los fenómenos de cicatrización resultan de inhibición de la respuesta inflamatoria. Si se administra cortisona a los animales dos días después de la lesión, la cicatrización no se trastorna, lo cual sugiere que actúe en etapa temprana de la respuesta y probablemente no afecta de manera primaria la etapa de cicatrización (Dandberg, 1964). Los esteroides indudablemente bloquean o retardan la respuesta de inflamación y reparación. (38)

FACTORES LOCALES.

Suficiencia del riego sanguíneo.- tiene importancia patente la suficiencia del riego sanguíneo de un foco lesionado. Es patente que la vascularización del foco es factor clave en la inflamación y la respiración. Las enfermedades arteriales que limitan el riego sanguíneo y las anomalías venosas que forman lento el drenaje son obstáculos bien comprobados para la cicatrización de heridas.

En sujetos de edad avanzada, una equimosis insignificante de la extremidad inferior puede originar una úlcera indolente desagradable de la pierna. En estos pacientes predispuestos, la arterioclrosis disminuye la llegada de sangre, y las varices dificultan la salida de la misma. Si bien esta generalización en cuanto al riego sanguíneo es aplicable a prácticamente todos los tejidos de la economía, la córnea es excepción notable; es prácticamente avascular y, sin embargo, tiene gran capacidad para cicatrizar.

Cuerpos Extraños.- El Cirujano enfrenta con el dilema de una incisión que prácticamente no tiene fuerza intrínseca en el período posoperatorio inmediato salvo la brindada por suturas, en tanto que al propio tiempo los puntos de sutura son un obstáculo para la cicatrización. Las heridas punzantes en la epidermis facilitan la contaminación bacteriana y el material de sutura suscita reacción inflamatoria y de cuerpo extraño. Un estudio interesante afirma que un solo punto aumenta el carácter invasor de estafilococos por un factor de 10000 (Elek y Conen, 1957). Son igualmente inconvenientes fragmentos de madera, acero, vidrio, incluso hueso. Debe curarse entre Escala y Caribdis

al utilizar suturas o puntos de sutura juiciosamente y eliminar los -
cuerpos extraños.

Coaptación de los bordes de la herida.- La coaptación cuidados de --
los labios de la herida apresura mucho la cicatrización de una inci- -
sión. Cuando hay - coaptación adecuada de los bordes ocurre en término
no de uno o dos días. Por otra parte, las deficiencias de este cie--
rre neto a menudo permiten que los bordes deprimidos de la epidermis
crezcan hacia abajo, hacia la herida y produzcan nidos enterrados de
epitelio que pueden transformarse en pequeñas inclusiones quísticas -
revestidas de epidermis. Al retardarse la reepitelización, se mantiene
ne la puerta abierta para la invasión bacteriana.

Tejido donde ha ocurrido la lesión.- La reparación perfecta solo puede
de efectuarse en los tejidos que constan de células estables y lábi--
les; los formados por células permanentes inevitablemente producirán
cicatriz y, supuesto lo mejor, el restablecimiento mínimo de elemen--
tos especializados. Además, el sitio de la lesión, o el caracter del
tejido donde ocurre, es factor de gran importancia desde otro punto -
de vista

A pesar de la reacción inflamatoria extensa y difusa, quizá no haya -
necrosis concomitante de células tisulares fijas. En estas circuns--
tancias, la reparación puede efectuarse por digestión y licuación del
exudado, iniciada por las enzimas proteolíticas de los leucocitos, y
seguida de resorción del exudado digerido. Este mecanismo de eliminación
ción de la inflamación exudativa se llama resolución. Como no hubo
necrosis de células de tejidos fijos, se logra la reconstrucción com-

pleta de la arquitectura normal.

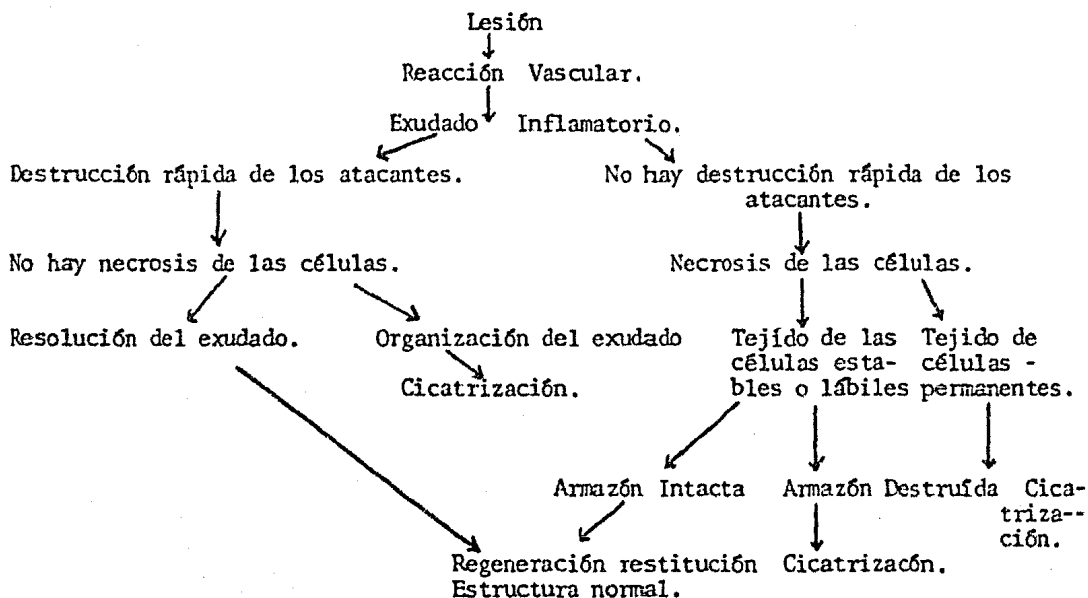
Los fenómenos de resolución u organización de exudados inflamatorios se observan también en otros espacios tisulares del cuerpo, como cavidades peritoneal, pericárdica y pleural, y cavidades articulares.

Desde un punto de vista general, la mayor parte de lesiones del organismo no experimentan resolución sin necrosis tisular, cierto grado de proliferación de tejido conectivo, y en consecuencia, cierta cicatriz.

Por último, incluso cuando la cicatrización es completa, hay otro peligro inherente al retardo en la recuperación de la resistencia a la fracción de las fibras colágenas. El aumento de la tensión puede producir distensión excesiva de la cicatriz, con formación de hernia cuando esta afectada la pared abdominal. Así mismo, la cicatriz de pared delgada de la aortitis sífilítica cede al empuje de la presión arterial y facilita la producción de aneurisma.

Son responsabilidad del clínico, corregir las deficiencias nutricionales, evitar el tratamiento con esteroides, el uso prudente de suturas, el desbridamiento y la extirpación cuidadosos de cuerpos extraños y, en general, la atención escrupulosa a todas las influencias que pueden dificultar la respuesta inflamatoria.

MECANISMOS DE LA REACCION DE REPARACION.



ESTUDIO MICROSCÓPICO DEL TEJIDO DE REPARACIÓN.

EL COÁGULO.

Inmediatamente después de instaurar la preparación, la parte central por la que los observadores pueden seguir el proceso de cicatrización, y que corresponde con la zona de la que se ha escendido tejido, -- se cubre por un coágulo que contiene hebras de fibrina, células rojas y algunos leucocitos. Pasados unos días se hacen más evidentes las hebras de fibrina, algunas de las cuales son gruesas y otras muy finas. Los hematiés pierden su color rosa y se hacen cada vez más difíciles de distinguir. En el transcurso de unos pocos días esta parte se recubre de una masa granular ligeramente parda en la que pueden identificarse las hebras de fibrina.

MACRÓFAGOS.

Mientras se producen estos cambios en la zona de observación, el proceso de cicatrización progresa en la periferia de la zona donde el tejido preexistente se une al coágulo. Las primeras células que aparecen son los macrófagos. Aparecen como células que resaltan y que normalmente contienen numerosos gránulos retractorios pequeños y que se mueven lentamente con un movimiento ameboideo. Los macrófagos invaden el coágulo y empiezan a eliminarlo. Ingieren y digieren células rojas, fragmentos de fibrina y los residuos celulares presentes en el coágulo. Uno hay duda que estos materiales ingeridos y digeridos suponen un alimento para los macrófagos, que aumentan de tamaño y pueden alcanzar un diámetro de 30 μ o más, y en algunos casos, forman cé

lulas gigantes multinucleadas de unas 100 m de diámetro. Los restos de los hematíes proporcionan productos de desintegración de la hemoglobina que aparecen como gránulos amarillos en las células. Están compuestos de productos conocidos como hemosiderina y hematoidina. (bilirrubina). Las enzimas extracelulares pueden ayudar a digerir el coágulo de fibrina. Algunos de ellos pueden ser secretados por los macrófagos, pero probablemente proceden principalmente de la desintegración de los polimorfonucleares y otras células que mueren durante su estancia en el coágulo.

Algunos monocitos de la sangre circulante capturan las partículas, y unas pocas de estas células marcadas pueden hacerse salir de los vasos sanguíneos y pasar al tejido de crecimiento, lesionado muy ligeramente los vasos de la preparación. Con el transcurso del tiempo, se transforman en fagocitos fijos "fijos", llamados ahora comúnmente histiocitos, muchos de los cuales están orientados a lo largo de los vasos sanguíneos nuevamente formados.

Existen numerosas mitocondrias pequeñas. A medida que los macrófagos aumentan de edad y tamaño muestran un sorprendente aspecto con las largas extensiones citoplásmicas que proyectan desde la superficie de la célula. Estas han sido llamadas "ruffles" por palade.

Es probable que las proyecciones citoplásmicas sean estructuras en constante movimiento durante la vida y a las que el macrófago deba su capacidad de capturar y englobar materiales de su vecindad.

Las mitocondrias son numerosas en estos macrófagos viejos, pero el retículo endoplásmico no es todavía demasiado conspicuo.

VASOS SANGUINEOS.

Inmediatamente después de los macrófagos que avanzan hacia el interior del coágulo, aparecen capilares que se originan de los vasos sanguíneos situados alrededor de la periferia de la zona. Generalmente alrededor del 7o. día, los vasos sanguíneos alcanzan el borde de la zona en la que continúan progresando, en circunstancias favorables, a una velocidad de 0.1 a 0.6 mm por día.

Esta velocidad de progresión se influye por la temperatura, la velocidad depende también de la consistencia del coágulo; si accidentalmente se seca en parte, puede formar una masa que impide la cicatrización

Los primeros vasos sanguíneos nuevos se forman por migración y mitosis del endotelio de los vasos sanguíneos preexistentes alrededor del área lesionada. Sea cual fuera su estructura final, al principio tiene la de los capilares.

Sandison observó que, en el estadio más precoz, el brote capilar era una protuberancia sólida con una fina protuberancia terminal. Estos brotes pueden fijarse ellos mismos a otros brotes vecinos o con vasos capilares que ya están transportando sangre. En pocas horas se desarrolla una luz en los capilares sólidos, los núcleos endoteliales se hacen claramente visibles, y la sangre circula a través de lo que ya es un asa capilar.

Los extremos de los vasos que crecen en las cámaras de observación, en la preparación, desarrollan muchas veces terminaciones dilatadas,

ramas o incluso bulbosas, en la luz de las cuales son empujadas córpusculos rojos, plaquetas y ocasionalmente corpúsculos blancos, pero en - las que no se produce ningún movimiento del líquido excepto las oscila - ciones producidas por el latido cardiaco y la respiración. Estas ter - minaciones capilares, se extienden progresivamente a zonas aclaradas ó reblandecidas por la acción de los macrófagos y, de vez en cuando, se unen unos con otros o se anastomosan formando asas capilares. En cual - quier caso, se produce uno de los aspectos característicos del borde - que crece del tejido de reparación: una serie de arcos de pequeños va - sos que transportan una corriente de sangre.

No existe ninguna prueba de que los capilares sangüneos tengan otra - procedencia que la del endotelio de vasos sangüneos preexistentes. Los capilares nuevamente formados son muy frágiles y más permeables - que los vasos maduros. Las células rojas y el líquido salen con faci - lidad de ellos de tal forma que, en un preparación de oreja, el borde que progresa de los vasos va precedido por una zona rojo brillante, - que se ve bien a simple vista, y que está constituida por eritrocitos recientemente extravasados. Estas células rojas son fagocitadas y eli - minadas por los macrófagos, de tal forma que la " delgada línea roja " avanza invariablemente por delante de los vasos sangüneos a medida - que estos van progresando. Esta zona contiene a menudo también líqui - do libre en el que oscilan las células en un movimiento de ida y vuel - ta sincrónico con el latido cardiaco. Es muy posible que el líquido provenga de la licuefacción del coágulo por las enzimas provenientes de los leucocitos y otras células en desintegración, y por infiltra - ción de la zona por el líquido que escapa de los vasos neoformados. (11)

ESTRUCTURA FINA DEL CRECIMIENTO CAPILAR.

Las células endoteliales son mucho más gruesas que la de los capilares maduros. Poseen vesículas pinocíticas, y en el citoplasma se ven mitocondrias y fibrillas finas. Contienen cantidades relativamente grandes de retículo endoplásmico similar al de los fibroblastos. Existe una membrana basal y se han desarrollado fibras colágenas en estrecho contacto con la pared, aunque el vaso está todavía embebido a mucha fibrina, sin embargo generalmente se ve un cuadro mucho más complicado en una muestra en donde el vaso sanguíneo en crecimiento en el que se están formando espacios vacíos entre las células endoteliales. En -- donde dos células se unen la una a la otra, se complementa la forma -- usual de " unión íntima ". A medida que los espacios interendoteliales aumentan de tamaño se produce un remodelamiento.

Cliff considera que los acontecimientos que dan lugar a la formación de un canal en el interior del vaso se producen por detrás de un extremo sólido de células endoteliales, mediante un mecanismo de deslizamiento de las células una sobre la otra a medida que el extremo es -- impulsado hacia adelante por proliferación endotelial. Cree también que al resolverse los brotes indeseables sus constituyentes celulares se desplazan a nuevas posiciones, contribuyendo y colaborando con los extremos que están todavía en crecimiento.

DIFERENCIACIÓN DE LOS VASOS SANGUÍNEOS.

Los nuevos conductos vasculares o capilares consisten solamente al principio en células endoteliales. La corriente sanguínea dentro de estos finos tubos de endotelio cambia de dirección de vez en cuando.

Su desarrollo gradual en una u otra de las diversas partes del árbol vascular- arteriolas, capilares verdaderos, vénulas - empiezan a los pocos días y depende aparentemente de condiciones locales. Se cree que los capilares más rectos tienden a convertirse en arterias, teoría esta compatible con la doctrina de Thoma de que la estructura de la pared de un vaso esta determinada por la presión intravascular y la intensidad de la corriente sanguínea, y que donde éstas son mayores se forma una arteriola.

Es una observación incontrovertible que las arterias se forman al adquirir los tubos endoteliales un revestimiento muscular. Al principio, este consiste en células musculares aisladas dispuestas circularmente, que manifiestan su autentica naturaleza al contraerse de vez en cuando y producir, así, constricciones aisladas en la luz de los vasos jóvenes. Al progresar el crecimiento, el vaso adquiere un revestimiento circular continuo de, por lo menos una capa de células musculares lisas, y en los vasos mayores, pueden identificarse algunas veces dos o tres capas.

Es concebible que las células musculares puedan provenir de la diferenciación de las células mesenquimales que han emigrado a la matriz del nuevo tejido. A primera vista, esta idea recibe cierto apoyo por

el hecho de que las células " adventicias " o parecidos a los fibro--
blastos, se aplican longitudinalmente a las paredes capilares en un -
estudio precoz.

Cliff observo los estudios en que una de estas células altera su cir-
culación para rodear un capilar, que es la posición normal de las cé-
lulas musculares lisas, y pensó que adquiría la capacidad contractil.
Otra posibilidad es que las nuevas células musculares provengan de cé-
lulas musculares de arteriolas preexistentes y que emigren a lo largo
de los vasos, pero esto no ha podido ser demostrado nunca claramente.
Se desconoce los factores que determinan que un conducto capilar se -
convierta en una vénula, pero algunas observaciones muestran que cier
tos vasos experimentan un cambio gracial al cual aumentan de diámetro
y drenan sangre a vénulas mayores.

La mayoría de los vasos que conectan las arteriolas y las vénulas de
la preparación, son simples tubos endoteliales con células adventicia
les e histiocitos aplicados sobre las paredes, pero se producen tam-
bien anastomosis directas entre las arterias y las venas en el tejido
de cicatrización de la oreja del conejo. Estas anastomosis se efec--
tuan mediante vasos con un revestimiento muscular que puede obliterar
completamente la luz por su contracción. Estos Shunts directos de las
arterias a las venas existen normalmente en gran número de tejidos, -
pero desconocemos si existen en todos los tejidos fibrosos en desarro-
llo.

Mientras se desarrollan estos vasos, existe un constante modelamiento
y remodelamiento de su forma, principalmente de los tubos endotelia--
les, pero al transcurrir el tiempo, también de las arteriolas y las -

vénulas.

Este modelamiento se efectúa por la obliteración de muchos de los capilares formados al principio. Parece ser que si los vasos nuevamente formados no transportan sangre alguna durante unas 24 hrs, su luz empieza a disminuir de diámetro y finalmente se oblitera. El cordón -- sólido, así producido, se rompe en dos y sus extremos retroceden hasta el nivel del próximo vaso patente. El número de capilares originales que sobreviven es variable, algunas veces no más que de uno por cada diez y en ocasiones casi todos.

NERVIOS VASOMOTORES.

Las células musculares empiezan a aparecer en las arteriolas a los 2 ó 3 días de la formación de los tubos endoteliales, y con su aparición y aumento de número se hace más estrecha la luz del vaso en cuestión.

Las células musculares parecen proporcionar el tono de los vasos independientemente de la contracción activa. No se contraen hasta que no son alcanzados por un nervio vasomotor neoformado.

Algunas arteriolas no adquieren nunca la capacidad de contraerse y se cree que esto se debe al hecho de que los nervios vasomotores no conectan con todas las células musculares neoformadas.

LINFATICOS.

El crecimiento de otras importantes estructuras endoteliales, los linfáticos, sigue probablemente en gran parte el mismo curso de los capilares sanguíneos. Los brotes en crecimiento se anastomosan de vez en

cuando unos con otros o con linfáticos ya formados, y de esta forma se desarrolla un retículo de capilares linfáticos.

Aparentemente crecen más despacio y son menos lábiles que los capilares sanguíneos, emiten menos brotes y, una vez formados, muestran menos tendencia a retraerse o a cambiar de tamaño y forma.

Las paredes de los linfáticos en una preparación sea cual fuere su tamaño, están compuestas exclusivamente de endotelio.

El crecimiento de los linfáticos, es más irregular que el de los capilares sanguíneos y casi siempre empieza más tarde. En las preparaciones, donde el espesor del tejido es de menor de 40 m, raramente se ven linfáticos; en las preparaciones más gruesas tienden a seguir el curso de los vasos sanguíneos de mayor calibre, creciendo a lo largo del espacio libre, al lado del vaso; si el tejido es laxo, pueden formar un plexo.

Aunque embriológicamente los linfáticos probablemente provienen de endotelio sanguíneo vascular, es notable que los brotes endoteliales de los capilares sanguíneos se unan sólo con otros capilares sanguíneos, y los brotes linfáticos solamente son linfáticos. De esta forma, no se producen comunicaciones directas sangre - linfa.

Los linfáticos contienen un líquido claro que se mueve difícilmente, si se toma como indicio la conducta de las células y partículas suspendidas en el mismo. Sus paredes están normalmente completas, pero su contenido puede ser expulsado por una presión ligera, como la que puede ejercerse con facilidad sobre la cubierta de la preparación.

Los orificios diminutos hechos por lesiones ligeras permanecen abiertos durante muchos días, si el vaso está rodeado por líquido; pero si

lo esta por la matriz gelatinosa del tejido nuevamente formado, los agujeros se cierran enseguida. Es posible que la formación de estas aberturas sea un acontecimiento habitual durante la inflamación, permitiendo que partículas como las bacterias pasen facilmente a los linfáticos y sean drenados a un ganglio linfático regional.

Clark, al bazar sus teorías en la enormemente indiligente corriente linfática en los linfáticos de estas preparaciones " in vivo ", y el hecho de que estas zonas de estas preparaciones sin linfáticos parecen cicatrizar normalmente, o en todo caso a una velocidad que no es indicio de una fisiología alterada. Los linfáticos proliferan libremente en el tejido conectivo de cicatrización

LEUCOCITOS.

Los leucocitos se adhieren a las paredes de los vasos sanguíneos muy jóvenes aparentemente de la misma forma que lo hacen con las paredes de los vasos que el tejido maduro inflamado. Una vez adheridos estos leucocitos, sobre todo los granulocitos, emergen de los vasos, en especial en el borde que crece. Los granulocitos parecen vagar sin objetivo en el tejido extravascular y sus rápidos movimientos ameboides. Desaparecen con el paso del tiempo, probablemente porque mueren y son entonces autolizados o ingeridos por los macrófagos. Aunque aparentemente no tienen finalidades muy útiles durante su vida, una vez muertos vacían sus granulaciones con lo que salen sus enzimas proteolíticas que probablemente ayudan a lucuefaccionar el coágulo y cualquier residuo hístico.

Los linfocitos emergen también de los capilares jóvenes y puede vérselos siguiendo su curso errático y aparentemente sin objetivo entre las otras células.

Estas células se caracterizan por un retículo endoplásmico muy abundante fashonado de ribosomas, lo que indica al parecer que están com prometidas en la elaboración de proteína.

MATRIZ AMORFA.

Resulta evidente en una preparación in vivo, y generalmente en las hé ridas en cicatrización, que las células y las estructuras en crecimiento están incluidas en una matriz amorfa después que los elementos fomes del coágulo sanguíneo han sido eliminados.

Esta matriz o " sustancia fundamental " es semisólida o gelatinosa. Uno de sus aspectos durante los primeros días de la cicatrización, es un contenido relativamente elevado en mucopolisacáridos, aunque no es tá todavía claro si se derivan principalmente del plasma sanguíneo ó si se trata de una secreción de células en la zona de cicatrización, como los fibroblastos.

La concentración en mucopolisacáridos empieza a disminuir alrededor - del momento en que aparecen las primeras fibrillas jóvenes de colágeno.

TEJIDO FIBROSO.

El material esencial que repara las heridas es el colágeno, depositado en forma de fibras en la zona que ha sido limpiada de coágulo y residuos e irrigada y alimentada por vasos sanguíneos neoformados.

Las fibras estan formadas bajo la influencia de células conocida como fibroblastos, Los fibroblastos provienen de células de los tejidos próximos que han sido estimuladas a dividirse, probablemente los fibrocitos (que constituyen la forma madura del fibroblasto) o de algún precursor menos diferenciado. Parecen originarse más facilmente en el tejido conjuntivo laxo, como el que rodea a los vasos sanguíneos, que en las capas colágenas densas como la dermis a la fascia en la que los fibrocitos son muy alargados y maduros. Invaden el coágulo inmediatamente después de que los macrófagos y prácticamente al mismo tiempo que los vasos sanguíneos. A medida que avanzan en la zona, aparecen como células estrelladas, o más o menos bipolares con finas prolongaciones que salen de las mismas, pero debe insistirse en que estas prolongaciones no son fibras colágenas, que son completamente distintas y aparecen en un estado más tardío.

Al microscopio electrónico, los fibroblastos se distinguen facilmente de otras células, como los macrófagos, por sus cuerpos celulares muy elongados y por su gran contenido en retículo endoplásmico tachonado de ribosomas, y con material opaco a los electrones en las cisternas. Esto indica que la célula es antabólicamente muy activa y que probablemente esta produciendo protefna.

Los fibroblastos no tienen los ruffles (o flecos) citoplásmicos en la superficie, tan característicos de los macrofagos.

Los fibroblastos emigran a la velocidad de alrededor de 0.2 mm al día y progresando generalmente hacia el centro de la lesión, aunque pueden desviarse a uno u otro lado de la linea directa. Su número aumenta constantemente por aportaciones recientes del tejido vecino y por

división mitótica de las células que ya existían en la zona. Las células avanzan invariablemente hacia zonas parcialmente desprovistas de células rojas y fibrina y ocupadas ahora por una matriz gelatinosa transparente.

Alrededor de 6 días después de los fibroblastos, aparecen las primeras fibras colágenas, completamente distintas de las fibras de fibrina en el coágulo y que pueden identificarse con el microscopio de luz cerca de la periferia de la lesión. Avanzan hacia el centro aproximadamente a la misma velocidad que los fibroblastos. Los fibroblastos tienen una conexión íntima con la formación de estas fibras.

Las fibras están al principio orientadas radialmente y en un solo plano, pero al transcurrir el tiempo, especialmente si la preparación se hace más espesa a gruesa durante el crecimiento del tejido, pueden aparecer otras capas de fibras. Estas están aproximadamente en ángulos rectos con las formadas primero. De esta forma se constituye una membrana resistente bastante uniforme de colágeno laminado. La tensión de las fibras en crecimiento determina aparentemente la dirección en la que se disponen y, si lo permite el espacio, su abundancia. Esto puede verse bien en la proximidad de los bordes de la lesión.

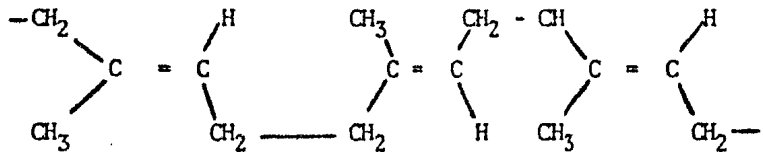
CELULAS GRASAS.

El tejido adiposo es en términos generales una forma especial de tejido conectivo, pero nunca ha sido aclarada, la forma en que se producen nuevas células de grasa aquí, o en cualquier otra localización.

MATERIALES ENDODONTICOS.

GUTAPERCHA.

La gutapercha fué introducida en el campo endodóntico por Bowman en 1867. Producto de secreción vegetal es químicamente un polímero cuyo radical CH₂ se encuentra en lados opuestos del doble enlace del carbono, considerándolo por ello un trans - polímero.



fórmula de la gutapercha cristalizada en forma alta (Estado natural de gutapercha).

La disposición lineal de sus moléculas la hace más dura y quebradiza que su isómero la goma natural (Goodman y Col. 1974). Es rápida a temperatura ordinaria, haciéndose flexible entre 25°C y 30°C y blanda a 60°C aproximadamente.

Gurney y Col. (1971) observaron una leve expansión de la gutapercha al llevarla de 15°C a la temperatura corporal. El aprovechamiento clínico de esta expansión presenta dificultades dado que a la temperatura ambiente (27°C). El cono de gutapercha retiene la temperatura a 15°C solo durante 3 segundos.

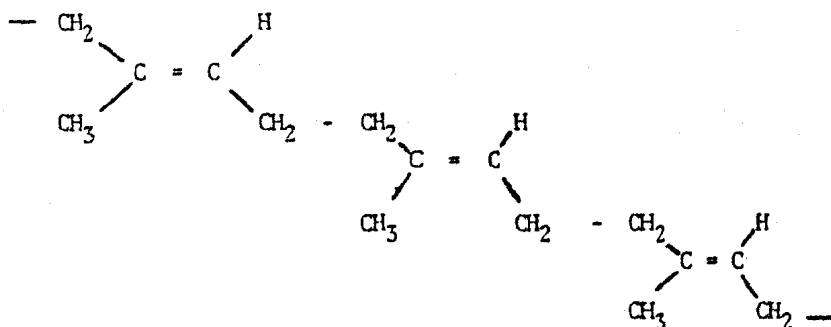
Expuesto por cierto tiempo a la acción del aire y de la luz, los conos de gutapercha se toman quebradizos debido a un proceso de oxida-

ción degradativa (Mc Elroy 1955 y Friedman y Col. 1977).

Oliet y Sorin (1977) observaron que las propiedades físicas de los conos de gutapercha se modifican con el correr del tiempo. Estos autores realizaron controles durante 24 semanas, notando los mayores cambios entre los 40 y 60 días. La intensidad de estas alteraciones es directamente proporcional al aumento de la temperatura, por lo cual recomiendan la conservación de los conos de gutapercha en lugares frescos.

La acción térmica produce modificaciones en la forma de cristalización de la gutapercha, confiriéndole características térmicas y volumétricas diferentes (Goodman y Col. 1974.)

Por ejemplo, si a la gutapercha alfa (estado natural de la gutapercha) se le somete a la temperatura de fusión (65°C), obtenemos una gutapercha amorfa que al ser enfriada normalmente adapta una nueva forma cristalina llamada gutapercha beta, que esta que se expende en el comercio dental.



FORMULA DE GUTAPERCHA CRISTALIZADA EN SU FORMA BETA.

En cambio con el enfriamiento lento de la gutapercha amorfa se produce la recristalización de la misma nuevamente a su forma alfa.

La modificación en su orientación de las cadenas moleculares altera -- las características térmicas del material y por ello la gutapercha Beta posee una temperatura de fusión diferente a la gutapercha Alfa temperatura de fusión de la gutapercha Alfa 65°C, temperatura de fusión de la gutapercha Beta 56°C.

El incremento de calor más allá de estos niveles transtorna a la gutapercha Beta nuevamente en amorfa. Estructuralmente, en la gutapercha Alfa la molécula se repite cada 8.8 Angstrom, en tanto en la gutapercha Beta lo hace cada 4.7 Angstrom (Goodman y Col. 1974).

Schilder y Col. (1974 b) realizaron un análisis diferencial calorimétrico con microscopía electrónica de barrido, observando que entre -- 42°C y 49 °C ya se producía la transformación de la gutapercha Beta - en Alfa, en tanto el pasaje de Alfa a amorfa tenía lugar entre 53°C y 59°C, dependiendo ello de cada marca comercial de gutapercha.

Por medio de la microscopía electrónica de barrido pueden ser detectados cambios estructurales considerables en las zonas de los conos de gutapercha sometidas al reblandecimiento calórico.

Friedman y Col. (1977) analizaron la composición química y el comportamiento físico de cinco marcas de conos de gutapercha obteniendo los siguientes resultados:

COMPOSICION QUIMICA.

Gutapercha.	18,9% a	21,8%
Oxido de zinc.	59.1% a	75,3%

Sulfatos Metálicos.	1.5% a 17.3%
Cera y/o Resina.	1.0% a 4.1%

Si bien existen grandes variaciones en cuanto a la proporción en que intervienen cada componente, es importante destacar el mantenimiento, en las diferentes marcas, de una constante entre la cantidad de elementos orgánicos (gutapercha y cera y/o resina) 23.1% aproximadamente y elementos inorgánicos (óxido de zinc y sulfatos metálicos) - - 76,4% aproximadamente.

Estos autores también observaron que el contenido de gutapercha es inversamente proporcional al de cera y/o resina, en tanto el óxido de zinc lo es al de sulfatos metálicos.

El exceso de óxido de zinc disminuye la capacidad de elongación de la gutapercha, volviéndola más frágil y afectando contra el corrimiento del material.

La falta de corrimiento disminuye la posibilidad de adaptación del material a las paredes del conducto radicular. El corrimiento de la gutapercha surge a partir de la capacidad de viscoelasticidad. Esto -- significa que, sometida dentro del conducto a una fuerza de condensación mantenida durante un breve lapso, el material deforma plásticamente. Cuanto mayor es su deformación plástica, mayor es el corrimiento. Por otra parte, si para ganar corrimiento es disminuida excesivamente la cantidad de óxido de zinc, el cono pierde rigidez doblándose con facilidad. Esta situación impediría el uso de los números más finos (Friedman y Col. 1977). Roofare y Col. (1976) consideran a -

a las ceras más efectivas que las resinas a los fines del corrimiento. Los hallazgos de Schilder y Col. (1974) respecto de las propiedades termomecánicas de la gutapercha, permiten reforzar el concepto de viscoelasticidad del material. Dichos autores comprobaron que sometida la gutapercha a calor y presión en un sistema triaxial o sea entre -- tres paredes (semejante a lo que acontece en el sistema de conductos radiculares), se necesitaría de una fuerza clínicamente imposible de realizar a fin de obtener la compresión del material . Se entiende por compresión a la disminución de la distancia intermolecular del mismo. Lo que en realidad es logrado en esta situación, es la compactación del material por eliminación de los espacios normalmente existentes como consecuencia de su fabricación.

La ausencia de compresión significa que por más que se ablande y ataque la gutapercha contra las paredes del conducto radicular, no se -- producirá en ningún momento un fenómeno de resorte o rebote del material contra dichas paredes.

Distintos autores han aprovechado la solubilidad de la gutapercha en cloroformo, eucaliptol, xilol, etc., a fin de obtener el reblandecimiento químico del material y así impresionar el conducto para conseguir una mejor adaptación.

Mc. Elroy (1955) considera que la aplicación de solventes, aunque sean usados para ablandar sólo la superficie de la gutapercha, produce contracciones posteriores del material al volatizarse los mismos. Analizados morfológicamente, los conos de gutapercha presentan destacable falta de uniformidad aún en los de la serie estandarizada. Magne y Col. (1971) analizaron cinco marcas de cono de gutapercha, ob-

servando irregularidades en sus porciones terminales que conducían a grandes variaciones de calibre entre los mismos número de distintas - marcas .

Goldberg y Col. (1979) evaluaron once marcas de conos de gutapercha estandarizados, destacando la presencia frecuente de marelones y de-- presiones en sus porciones terminales, que imposibilitan el ajuste co-- rrecto del cono en el tercio apical.

Kerekes (1979) controló cinco marcas de cono de gutapercha estanda-- rizados notando que los mismos no cumplían con las especificaciones de la Organización Internacional de Estandarización. Los conos de guta-- percha presentaban una falta considerable de precisión en sus calibres y porciones terminales.

La radiopacidad de los conos de gutapercha está dada fundamentalmente por la presencia de los sulfatos de metales pesados adicionados. El grado de radiopacidad es variable en las diferentes marcas. Los estu-- dios de biocompatibilidad muestran a la gutapercha como un material - bien tolerado.

Hunter (1957) destacó la buena tolerancia de la gutapercha implan-- tada en tibia de cobayo.

Spangberg (1969 a y 1969 b) y Spangberg y Langeland (1973) obser-- varon en cultivos de tejido (células HeLa y fibroblastos) una acción tóxica mínima por efecto de la gutapercha.

Spangberg (1969 c) implantó diferentes materiales en mandíbulas de cobayo ubicando a la gutapercha como uno de los menos irritantes en - los controles de 2 y 12 semanas. El material mostró tendencia al en--

capsulamiento fibroso.

Wolfson y Seltzer (1975) implantaron gutapercha de diferentes marcas en tejido subcutáneo de rata, informando que el material se comporta como no tóxico e inocuo, dada la ausencia de reacción inflamatoria alrededor de los conos.

La adición de elementos colorantes y plastificantes no modificaba este cuadro.

Feldwann y Nyborg (1962) realizaron implantes de gutapercha en mandíbula de conejo, observando por el contrario, la formación de una cápsula fibrosa de mediano espesor con signos de irritación tisular y reacción de cuerpo extraño circundado al material.

Las experiencias clínico radiográficas e histológicas controladas durante años han demostrado el óptimo grado de biocompatibilidad de la gutapercha convenientemente utilizada.

En las sobre obturaciones accidentales con conos de gutapercha, el material aunque biológicamente bien tolerado produce físicamente una irritación que entorpece la reparación de los tejidos apicales y periapicales.

En estas circunstancias la gutapercha sobre obturada tiende a ser reabsorbida muy lentamente por los macrófagos en un intento del organismo por allanar el camino al paso del tejido cicatrizal.

Siguiendo a Weine (1976) y Nguyen (1979) describiremos las ventajas y desventajas de los conos de gutapercha como material sólido de obturación endodóntica.

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS CONOS DE GUTAPERCHA.

VENTAJAS.

- Buena adaptación a las paredes del conducto radicular.
- Posibilidad de ablandamiento y plastificación por medio de calor y disolventes químicos.
- Buena tolerancia tisular.
- Radiopacidad adecuada.
- Estabilidad físico - química.
- Fácilmente removible en caso necesario.

DESVENTAJAS.

- Falta de rigidez para ser utilizados en conductos estrechos.
- Carece de adhesividad, por lo que debe ser acompañado de un sellador.
- Dada su viscoelasticidad, puede sufrir desplazamientos por efectos de la condensación, llevando o sobreobturaciones accidentales.

CONOS DE GUTAPERCHA Y CONOS DE PLATA. ANALISIS COMPARATIVO.

Las obturaciones con base de conos de gutapercha y sellador, poseen - considerables ventajas sobre las realizadas con cono de plata y sellador.

Las experiencias con soluciones radiactivas (Marshall y Massler 1961, Goldberg y Frajlich 1967, 1971 y 1972 y Talim y Col. 1967) Han demostrado que el sellado obtenido con el uso de gutapercha es notoriamente superior al obtenido con conos de plata. La visco elasticidad de

la gutapercha, permite una mayor adaptación a las paredes del conducto radicular, reduciendo con ello el espesor de sellador necesario e incrementando el sellado de la obturación.

La inalterabilidad de los conos de gutapercha es con el transcurso del tiempo, superior a la de los conos de plata, lo que asegura la estabilidad biológica de los tejidos circundantes.

La posibilidad de remover parte o la totalidad de la obturación con base de gutapercha, permite la realización de preparaciones protéticas con-anclaje endodóntico o rehacer el tratamiento en caso necesario. Por todo ello y siempre que sea posible, son preferibles los conos de gutapercha como material sólido de obturación.

El uso de conos de plata está precisamente indicado para la obturación de conductos muy estrechos o curvos, en donde los conos de gutapercha no pueden ser utilizados.

Natkin y Col. (1969), y Pubrow (1976) señalan las ventajas del uso de los conos de plata en conductos estrechos y consideran que condenar técnicas como las que utilizan dichos conos, que han sido probadas con éxito durante años, requiere evidencias mayores que las expuestas hasta el presente.

Nicholls (1977) manifiesta: " No parecen existir evidencias clínicas firmes que demuestren que el pronóstico de un tratamiento endodóntico depende del uso de conos de plata o de gutapercha ".

Luks (1978) por el contrario, contraindica la utilización de conos de plata, señalando la imposibilidad de lograr un sellado eficiente -- contra la humedad por la interposición de un cemento entre dos superficies no compresibles (dentina y cono de plata) (13).

BIOCALEX.

Bernard (1952, 1954 y 1967), Joly y Lenfant (1954) y Bernard y Col. (1966); proponer el uso de la llamada terapia ocaléxica en el tratamiento de las mortificaciones pulpares. Dicha terapia baja su acción en el efecto de la pasta ocaléxica (Biocalex y Hexocalex), que según sus precursores, sufre dentro del conducto radicular una fuerte expansión que alcanza mecánicamente, inaccesibles (conductillos dentarios, conductos laterales, delta apical, etc.), produciéndose posteriormente la numeralización endodóntica y dentinaria por carbonatación calcárea de dichas zonas (Bernard y Col. 1966).

La unión polvo (óxido de calcio anhidro) y líquido (alcoholes del tipo de glicol y vestigios de agua) del Biocalex, produce hidróxido de calcio con capacidad expansiva, el cual, combinado con el anhídrido carbónico de la lisis orgánica da como resultado carbonato de calcio, que es el responsable de la mineralización endodóntica.

Frajlich y Goldberg (1974) utilizado " in vitro " soluciones radiactivas en piezas dentarias tratadas con Biocalex, no pudieron detectar la presencia de dicha mineralización. El material radiactivo (Iodo 131) penetró sin dificultad en la estructura dentinaria, conductos laterales, etc.

Donnelly y Harty (1979) tampoco encontraron signos de expansión ni de mineralización dentinaria.

Holland y Col. (1972), y de Souza y Col. (1978) han observado histológicamente en todos los casos, luego de tratamientos de pulpas gangrenadas de perros con Biocalex y Hexocalex, extenso infiltrado infla-

matorio neutrófilo con presencia de microabscesos y rabsorción del cemento y hueso alveolar.

CEMENTOS CON BASE DE OXIDO DE ZINC EUGENOL Y SIMILARES.

El óxido de zinc eugenol ha sido profundamente investigado y utilizado en la práctica clínica, como protector dentinario y material de obturación temporario de cavidades coronarias.

Sobre la base de óxido de zinc, eugenol ha sido elaborados distintos - selladores endodónticos, adicionándoles substancias para modificar su velocidad de endurecimiento, corrimiento, radiopacidad, biocompatibilidad, etc.

La combinación del óxido de zinc con el eugenol asegura el endureci-- miento de estos cementos por un proceso de quelación, cuyo producto final es el eugenolato de zinc. El incremento de la humedad y la tempe-- ratura aceleran el endurecimiento del cemento.

Jouck y Col. (1979) encontraron un aumento en la cantidad de zinc en la dentina de las piezas dentarias obturadas endodónticamente con ce-- mentos con base de óxido de zinc eugenol. De acuerdo con dichos auto-- res, la presencia de agua con el conducto produce la hidrólisis del -- óxido de zinc eugenol, dando como resultado la liberación de zinc. El zinc migraría vía conductillos dentinarios hacia la dentina y alli - - remplazaría al calcio de la porción mineral, lo cual torna más quebra-- diza la estructura dentinaria.

Las obturaciones endodónticas con óxido de zinc eugenol realizadas en molares de rata (Erasquin y Murozabal 1967), en dientes de perros - (Holland, 1975), y en humanos (Leonardo y Col. 1980), mostraron --

una importante respuesta inflamatoria apical y periapical.

Molnar (1967) observó aún luego del endurecimiento del óxido de zinc eugenol, un 5 % de eugenol libre que permanece constante y que sería - el responsable del efecto irritante.

Dentro de los cementos con base de óxido de zinc eugenol y similares - estan: cemento de Grossman, Cemento de Rickert, Tubli Seal, Endométhasone y N2. (13)

DIAKET A.

Es una resina polivinilica en un vehiculo policetonico con el agregado de dihidroxi - hexaclor - difenilmetano (Hexaclorofeno) como antiséptico. Fué introducido por Schmitt aproximadamente en el año 1951.

POLVO.

FOSFATO DE BISMUTO. 0,3000 G.
OXIDO DE ZINC. C.S.P. . 1,000 G.

JALEA.

HEXACLOROFENO. 0,050 G.
DICLORODIFENO. 0,005 G.
TRJETANOLAMINA. 0,002 G.
ACETOFENONA DE PROPIONILO. 0,760 G.
COPOLÍMEROS DE ACETADO DE VINILO,
CLORURO DE VINILO, VINILISOBUTILÉTER. C.S.P. 1 G.

Ambos frascos vienen acompañados en el año por un disolvente miscible en agua, poco volátil y considerablemente bactericida.

DISOLVENTE.

DICLOROFENO. 0,005 G.
DIACETADO DE TRIETILENGLICOL. 0,115 G.
DIMETIL - FORMAMIDA. C.S.P. 1 G.

El polvo es el que le otorga radiopacidad a la mezcla debido a la presencia de bismuto (Bismuto P. Atómico: 209).

El hexaclorofeno posee una acción bacteriostática superior al fenol y esparcialmente inactivado cuando entra en contacto con los líquidos orgánicos (Bazerque 1976).

La proporción adecuada se logra combinando dos pequeñas gotas de la jalea con una medida de polvo.

Según Waechter (1953) la reacción se produce entre los agentes orgánicos neutros, las sales básicas y los óxidos metálicos, formando complejos cíclicos.

Es importante observar la relación polvo - jalea. Una pasta muy consistente endurece con rapidez, pierde poder adhesivo y dificulta su introducción en el conducto radicular. Si es poco consistente disminuye su radiopacidad, aumenta la reacción irritante y por su fluidez, predispone a las sobre obturaciones (Waechter y Obwegeser 1953, y Waechter 1960).

Bjorndal (1960) recomienda no utilizar clorofenol alcanforado cuando se obtura con Diaket, pues ablanda la resina.

El tiempo de endurecimiento referido en las distintas experiencias es de 2 a 3 horas aproximadamente, aunque Grossman (1976) considera -- que el endurecimiento total se obtiene recién a las 9 hrs.

Su manipulación se ve dificultada porque el material, tal como lo hacen notar Uhrich y Col. (1978), adquiere rápidamente una consistencia viscosa, reduciendo el tiempo de trabajo a 6 minutos aproximadamente.

En este estado es imposible corregir o modificar la obturación en forma inmediata.

En piezas dentarias con varios conductos, es aconsejable la preparación de una mezcla de sellador para cada conducto a obturar, a fin de disponer del tiempo suficiente para las maniobras.

Respetando correctamente las proporciones polvo - jalea, la radiopacidad del material es óptima, en tanto su índice de corrimiento es bajo. Posee adecuada estabilidad dimensional y muy poca solubilidad.

Mc. Comb y Smith (1976) encontraron que de 10 selladores analizados, sólo el cemento de policarboxilato mostraba menor solubilidad que el Diaket.

Waechter (1960) y Grossman (1976) destacan la capacidad adhesiva de esta resina, aún en presencia de humedad.

Fronime y Riedel (1972) y Abramovich y Goldberg (1976), observaron con microscopía electrónica de barrido, buena adaptación de Diaket en la interfase como - pared dentaria.

Waechter (1953) no observó filtraciones en las obturaciones con Diaket.

Stewart (1958) lo considera completamente impermeable al pasaje de colorantes.

Younis y Hembre (1976) obtuvieron un correcto sellado cuando utilizaron el material acompañado de conos de gutapercha.

Goldberg y Frajlich (1980) analizaron con soluciones radiactivas, la capacidad de sellado de varios cementos endodónticos, consiguiendo con el Diaket A los mejores resultados.

Kapsinialis y Evans (1966), en cambio, indican frecuentes filtraciones con el uso de esta resina.

El efecto bactericida del Diaket A depende fundamentalmente de la presencia del hexaclorofeno.

Stewart (1958) le reconoce buena acción antibacteriana.

Rappaport y Col. (1964) en un estudios de varios selladores, encontraron que como bactericida el Diaket era uno de los más efectivos.

Maurice y Col. (1965) lo consideran como un apto germicida, por su poder antibacteriano sobre todos los microorganismos mas probados.

En relación con su biocompatibilidad, los estudios con cultivos de tejidos mostraron un efecto altamente tóxico de la resina (Rappaport y Col. 1964, Keresztesi y Kellner 1966, Kawahara y Col. 1968. Spangberg 1969 a y 1969 b.)

Mohammad y Col. (1978) señalan que la irritación se mantiene por el término de 96 horas aproximadamente, decreciendo luego.

Scheufele (1952) manifiesta haber encontrado una reacción inflamatoria suave en el tejido intramuscular de conejo.

Stewart (1958) lo considera bien tolerado por el tejido subcutáneo de conejo.

Guttuso (1963) destaca que el material produjo en tejido subcutáneo de rata, una irritación moderada que se suavizó al poco tiempo.

Rappoport y Col. (1964) comprobaron en el mismo tejido una marcada inflamación al comienzo, la cual gradualmente paso a ser moderada.

Karesztesi y Kellner (1966) observaron en los primeros estados una -- reacción severa con necrosis tisular, la que disminuyó a partir de los

30 días. Los implantes fueron evaluados en tejidos subcutáneo de cobayo.

Browne y Friend (1968) encontraron que el Diaket con antiséptico -- (Diaket A) produce una reacción inflamatoria menos extensa y de resolución más completa que el Diaket sin antiséptico (Diaket.)

Spangberg (1969 c) analizó el sellador a las 2 y 12 semanas de implantado en médula ósea de cobayo, considerándolo como severamente - - irritante.

Muruzábal y Col. (1966), Muruzábal y Erausquin (1966), y Erausquin y Muruzábal (1970) estudiaron la respuesta producida con el uso de - Diaket en obturaciones endodónticas en molar de rata.

El material dió una reacción inflamatoria suave pero persistente con predominio polinuclear al comienzo y buen número de macrófagos y células gigantes en los períodos más largos.

La resina sobre obturada muestra una lenta reabsorción y tendencia al encapsulamiento fibroso.

Holland y Col. (1980) observaron en perros la presencia de un infiltrado inflamatorio. (13)

GUTAPERCHA MODIFICADA.

Kloropercha N/O.

Introducida por Nygaard Ostby aproximadamente en el año 1939.

POLVO.

BALSAMO DEL CANADA.	19,6%
RESINA COLOFOMA.	11,8%
GUTAPERCHA.	19,6%
OXIDO DE ZINC.	49,0%

LIGIDO.

CLOROFORMO.

La pasta preparada contiene 1g de polvo por 0.6.g de cloroformo (La sala 1971).

El cloroformo actúa como disolvente de la gutapercha y de la resina. Los bálsamos son levemente antisépticos y juntos con la resina colofoma le otorgan adherencia a la pared del conducto radicular.

Si bien el bálsamo del Canadá es una oleoresina, en el caso de la -- Kloropercka N/O se lo libera de sus aceites esenciales mediante un -- procedimiento especial, lo que le permite incorporarse al polvo. Este procedimiento incrementa a su vez la pegajosidad del material -- (Nygaard Ostby 1958).

Preparación de la Pasta: Se vierte una pequeña cantidad de cloroformo en un vidrio de reloj o vaso dappen, sobre el que se coloca polvo hasta que absorva totalmente el líquido. Inmediatamente hay que agre

gar más cloroformo para lograr la completa saturación. Luego de algunos minutos la pasta estará lista para ser llevada al conducto.

Técnicas de Aplicación: La Kloroperka N/O se introduce en el conducto radicular con una espiral de Lentulo accionada a torno en conductos estrechos o a mano en conductos amplios, cuidando de no sobre obturar.

Se elige un cono de gutapercha que corresponde al calibre del último instrumento utilizado y se le secciona su porción terminal para lograr mayor ajuste apical y evitar la sobreobturación.

Posteriormente, se introduce el cono seleccionado en cloroformo y se procede a la colocación y condensación de nuevos conos también embebidos en cloroformo, hasta la total obturación del conducto radicular.

En conductos curvos o estrechos donde resulta difícil el ajuste de un cono principal, se llena el conducto con cloroformo antes de llevar la pasta, incrementando de esta forma la difusión del material. Luego se coloca un cono de gutapercha fino condensándolo con nuevos conos. La Kloroperka N/O actúa uniendo los conos de gutapercha entre sí y adhiriéndose a las paredes del conducto radicular.

Higginbotham (1967) no pudo comprobar el endurecimiento del sellador en los plazos por el analizador.

Nygaard Ostby (1971) recomienda dejar que el material endurezca durante 14 días antes de proceder a la preparación del conducto con finalidad protética.

La radiopacidad de la Kloroperka N/O es baja, dado que ninguno de los componentes de su fórmula posee elevado peso atómico.

Su corrimiento es aceptable (Weisman 1970) y la condensación manual de la gutapercha disuelta contra los pares del conducto radicular, --

produce frecuentemente la obturación de conductos laterales por proyección del material.

Mc.Elroy (1955) considera que los materiales a base de gutapecha disuelta que incluyen resina en su composición, se contraen en su masa central debido a la adherencia de la resina a las paredes dentinarias. Esto conduce a la formación de agujeros en forma de panal de abejas. La contracción es causada por la volatilización del solvente (cloroformo).

Goldman (1975) en un estudio sobre modelos recuperados (obturaciones endodónticas obtenidas luego de la disolución de la pieza dentaria por descalcificación) observó que las obturaciones con Kloroperka N/O -- fueron más homogéneas que las realizadas con la técnica de condensación lateral, pero de todas maneras mostraban rugosidades en la porción apical que impedían el correcto sellado.

Torobinejad y Col. (1978) en una evaluación con microscopía electrónica de barrido de técnicas de obturación, señalan también la presencia de arrapas en las porciones apicales de las obturaciones de Kloropercha N/O, lo cual sería debido a las contracciones del material.

Estos cambios dimensionales son los causantes del alto índice de filtración mencionado por los diferentes autores en los estudios con soluciones colorantes y radiactivas (Marshall y Massler 1961, Kapsimalis y Evans 1966, e Higginbotham 1967).

Tanto Rappaport y Col. (1964) como Maurice y Col. (1965) llaman la atención sobre la débil capacidad antibacteriana del sellador, comparada con la de otros materiales endodónticos.

En relación con la tolerancia tisular la Kloroperka N/O presentó en general aceptable biocompatibilidad.

Spangberg (1969 b), Spengberg y Langeland (1973), Langeland (1974) y Wennberg (1980) observaron en cultivos de células HeLa y de fibroblastos, reacción tóxica al material a la hora de preparado. Una vez evaporado el cloroformo, la toxicidad disminuyó considerablemente mostrando los valores más bajos de irritación.

Las experiencias con implantes de cloroperka N/O en tejidos de animales dieron también fracción severa inicial que decreció al poco tiempo (Rapport y Col. 1964, y Spengberg 1969 c).

Spengberg (1969 c) considera a la Kloroperka N/O como uno de los materiales de obturación endodóntica menos irritantes.

Wolfson y Seltzer (1975) observaron en implantes del sellador en tejido subcutáneo de rata, una inflamación severa y sostenida alrededor del material. Estos autores entienden que si bien cuando desaparece el solvente la intensidad de la irritación disminuye, ya el daño tisular es tan intenso que por sí solo podría mantener el cuadro inflamatorio.

Nygaard Ostby (1961) llevó a cabo un extenso estudio histológico en dientes de perros y humanos, comprobando la biocompatibilidad de la Kloroperka N/O en formación de una cápsula fibrosa en contacto con el material y aposición ósea en el período regenerativo en algunos casos.

Horsted y Nygaard Ostby (1978) realizaron obturaciones con Kloroperka N/O luego de las pulpectomias de 20 dientes humanos, observando buena tolerancia histológica.

El material sobre obturado accidentalmente sufre una lenta reabsorción y su comportamiento en la zona apical es semejante al de la gutapercha con tendencia al encapsulamiento fibros y presencia de macrófagos y células gigantes. (13)

CLOROPERCHA,

Es una pasta de obturación endodóntica basada en la utilización de gutapercha disuelta por el cloroformo.

El material puede mantenerse preparado o ser preparado en el momento de sus uso, colocando gutapercha dentro de un vaso dappen con unas gotas de cloroformo (Gross man 1973)

Comercialmente se encuentra la cloropercha de Moyco compuesta por:

GUTAPERCHA.9%
CLOROFORMO.91%

Callahan (1974) utilizó la combinación cloroformo - resina - gutapercha a fin de aumentar la adhesión del material a las paredes dentinarias del conducto radicular.

Fórmula de la clororesina de Callahan (Coolidge y Kesel 1957).

RESINA DE PINO PURISIMA.0.75 g.
CLOROFORMO.12.00 cc.

Posteriormente, Johnston (1972) modificó la técnica de Callahan, introduciendo en el campo endodóntico la " técnica de difusión de Callahan - Johnston ".

En la misma se inunda el conducto con alcohol 95° bombeándolo con un cono de papel. Se deja el alcohol para que se difunda por el conducto principal y conductos accesorios, absorbiendo a continuación el -- exceso. Inmediatamente se llena la cámara con clororesina aprovechando su difusión en el alcohol, para permitir la entrada de la resina

en los conductillos dentinarios. Luego se prosigue con la técnica de Callahan, colocando conos de gutapercha y bombeándose a fin de que se disuelvan en el cloroformo existente en el conducto radicular. Durante las maniobras de introducción y bombeo hay que tener especial -- cuidado de evitar la sobreobturación con el material (Coolidge y Kessel 1957).

El índice de radiopacidad de la cloropercha es bajo y su acción antibacteriana casi nula (Meurice y Col. 1955).

Su corrimiento y posibilidad de condensación permiten la penetración - del material en los conductos laterales y ramificaciones apicales. Su uso esta especialmente indicado en la obturación de conductos muy curvos y estrechos o con escalones que impidan la introducción de conos de gutapercha.

La estabilidad dimensional del material es muy pobre.

Mc.Elroy (1955) considera que la pasta de cloroformo - resina - gutapercha tiene en un primer momento un volumen 406% veces mayor que la gutapercha original, pero al volatizarse el cloroformo el conducto que dará ocupado por el material sólo en un 24.6%. El agregado de gutapercha para llenar el 90% del volumen total de la mezcla deja todavía un 7.5% del conducto sin obturación.

En tanto en el caso de la cloropercha la contracción se introduce en la interfase material - pared del conducto; en la mezcla cloroformo - resina - gutapercha ésta tiene lugar en el centro de la masa debido a la adherencia de la resina a las paredes dentinarias.

Schnell (1978) observó un alto grado de infiltración en conductos - obturados con cloropercha.

Goldman (1975) en un estudio de modelos recuperados de obturaciones con cloropercha modificada encontró que estas mostraron superficies li sas y gran homogeneidad, reproduciendo más fielmente las irregularidades del conducto radicular que la Kloroperka N/O y la técnica de condensación lateral.

Wollard y Col. (1976) por medio de la microscopía electrónica de ba rrido, analizaron el comportamiento de diferentes materiales y técnicas de obturación, observando en los casos obturados con cloropercha, frecuentes contracciones que dieron como resultado una pobre adaptación del material a las paredes del conducto radicular.

Coviello y Col. (1977) también puntualizan el grado de homogeneidad y adaptación de la gutapercha - clororresina de Callahan en las obseru vaciones realizadas con microscopía electrónica de barrido .

Los estudios de toxicidad sobre cultivos de tejidos mostraron la acción irritante de material mientras duraba el efecto del cloroformo. Una vez que el mismo se evapora, la toxicidad disminuye considerablemente (panberg y Langeland 1973)

Langeland (1974) en una evaluación de biocompatibilidad de varios - selladores señala a la cloropercha como uno de los materiales menos - tóxicos.

Strindberg (1956) obtuvo buenos resultados clínico - radiográficos con el uso de una solución clororresina al 8% con gutapercha. Engstrom y Spangberg (1967) en un análisis histológico comparativo entre ob turaciones de hidróxido de calcio y cloropercha en pulpectomías en hu manos, detectan sin embargo, un alto porcentaje de fracasos con el - uso de éste último material

Morse (1974) preconiza la técnica de la gutapercha - cloropercha utilizando la cloropercha solamente en la porción apical. Para ello lleva la cloropercha adosada a la punta del cono principal en forma de un pequeño botón. No utiliza ni cementos ni cloropercha sobre las paredes del conducto radicular, a fin de evitar el poder irritante de los primeros y los inconvenientes de la contracción de la segunda. Colocando el cono principal con el botón de cloropercha dentro del conducto radicular, procede a la condensación lateral con conos de gutapercha exclusivamente. (13)

IATROGENIA ODONTOLÓGICA.

Dentro de los padecimientos que se observan con cierta frecuencia en la cavidad oral, están: los iatrogénicos (enfermedad producida por el médico).

Este tipo de lesiones pueden ser producidas de múltiples formas, y se pueden clasificar de acuerdo a la especialidad que se este practicando. En muchas ocasiones la combinación de impericia, falta de conocimientos, descuido, material o instrumental inadecuado, o en malas condiciones, dan como resultado la presencia de alteraciones en boca.

Al practicarse la Cirugía se pueden producir las siguientes lesiones:

- Fractura dental, parcial o total, coronal o radicular, en éste último caso la fractura del tercio apical es la más frecuente, y en muchas ocasiones el intento de extracción del mismo, da como resultado la fractura ó sea en el fondo del alveólo, lo que a su vez permite en el caso del maxilar superior la penetración al seno maxilar con la consecuente permanencia de fragmento dental en el mismo.

En el caso de ser en el maxilar inferior puede producir una fractura en el cuerpo del hueso, por uso inadecuado de palanca con el elevador recto.

En otras situaciones el traumatismo constante y prolongado en extracciones difíciles como en el caso de terceros molares aunado a la administración local, elevada de vasoconstrictor (epinefrina) Así mismo, técnica aséptica y quirúrgica inadecuados conllevan a la formación de alveolitis (alveolo seco).

La presencia de esguirlas óseas o dentales en la intimidad del alveólo favorecen la formación del proceso anterior o granulomas quistes.

En otras ocasiones la presencia de material extraño tales como: amalgama, resinas, obturaciones temporales, cementos medicados, en la intimidad del alveólo inducen procesos infecciosos o granulomas.

- En el caso de fracturas dentales múltiples, se pueden producir - al apoyar forceps o elevadores en dientes contiguos, al perder - apoyo el operador se desliza, el instrumental fracturando par- - cialmente los dientes contiguos.
- Durante el acto quirúrgico mismo se puede producir fractura ósea tanto en el cuerpo óseo como en la cresta alveolar, se puede deslizar el órgano dentario, ser aspirado o atrapado por el paciente.
- Al aplicar sutura se puede desgarrar el tejido o algún fragmento de la misma, produciendo un granuloma como respuesta al cuerpo - extraño, lo mismo puede ocurrir al quedarse algún fragmento metálico del instrumental cromado; se pueden fracturar las agujas en especial, en el caso de infiltración regional.
- Durante la práctica de la Operatoria Dental, se pueden producir diferentes situaciones, entre los que se encuentran pulpitis - - (por enfriamiento inadecuado), comunicación pulpar amplia o no (por carecer de radiografía o diagnóstico previo).

Fractura dental (en coronas muy destruidas).

Introducción de material extraño (amalgama, resina, obturaciones

temporales].

En extracciones recientes con la consecuente infección.

También escoriaciones o lesiones cortantes por movimiento brusco del paciente, la fresa girando.

La mala manipulación del instrumental de obturación puede impactar cementos.

Metales en el espacio interproximal, en el surco gingival, así mismo en la obtención de impresiones.

- En el caso de Endodoncia, los accidentes más frecuentes son:

La sobre obturación, la fractura del instrumental, y sobre instrumentación, este tipo de situaciones en general dan como resultado periostitis apical, quiste o granuloma, y en ocasiones extracción dental.

- En la Ortodoncia mal ejecutada se da como resultado:

Fractura dental, ósea, durante el uso de espansores, lesiones en tejidos blandos, movilidad dental por resorción ósea, hipercementosis, granuloma aséptico.

- En Parodoncia los accidentes más frecuentes son:

La existencia excesiva del borde gingival de una restauración dental causa lesiones de tipo mecánico en los tejidos.

La extensión excesiva de la amalgama de plata es corriente.

La extensión insuficiente del borde gingival de una incrustación origina una hendidura donde se acumulan las bacterias y los residuos alimenticios si la superficie es áspera y no hay buena técnica de cepillado.

El cemento dental retenido en el surco gingival constituye un --
irritante mecánico más potente que la restauración metálica dema-
siado grande. Es un agente irritante, mecánico y químico simultá-
neamente, y debido a su porosidad proporciona un excelente refu-
gio a los microorganismos

Los bordes exactamente adaptados de las coronas apoyo de puentes
que se extienden dentro del surco gingival producen irritación -
que determina el engrosamiento de la encía marginal.

- En prótesis se pueden considerar las siguientes lesiones:

Al ajustar un puente parcial muy presionado va a causar irrita-
ción de mucosa, zona, isquémica de encía; laceración de la mucosa
causada por presión de un borde de la prótesis y la abrasión del
tejido causada por el ligero movimiento de fricción de la próte-
sis contra el tejido durante la función, ocasionando úlcera trau-
mática.

Ganglios inadecuados filosos, movilidad dental.

La prótesis floja por ajuste incorrecto de la prótesis que no se -
encuentra bien adaptada a la boca.

Va a ver acumulación de alimentos.

La prótesis parcial bien ajustada va a causar a algunos pacientes
salivación excesiva que se debe a una reacción fisiológica normal.
del sistema nervioso ante un cuerpo extraño; náuseas.

El material protésico en posición apical con respecto al borde de
la encía libre hace difícil la conservación de la salud gingival
en los pacientes predispuestos a la periodontitis.

Una prótesis total mal ajustada va a causar:

Por bordes indefinidos que no se ajuste a los tejidos movibles y no - tenga el diseño necesario para no interferir en sus movimientos funcionales normales va a causar irritación de los tejidos, traumatismos, cambios de color en mucosa, acumulación de residuos alimenticios, alitosis, lesiones ulcerativas por bordes cortantes, lesiones en mucosa por portadas impresas inadecuadas, quemaduras en mucosa por modelina caliente y - por rebase de acrílico.

Estos son solo algunas de las múltiples enfermedades por iatrogenia que se pueden producir en la boca, por las causas ya mencionadas y por otras que no se han considerado, así mismo, por la combinación de múltiples - factores entre los que se encuentra el mismo paciente.

CONCLUSIONES.

Los materiales empleados en Endodoncia y analizados en el proceso de esta tesis, nos permite concluir que bajo ciertas circunstancias, son susceptibles de inducir granulomas de cuerpo extraño, como ha sucedido en los bioensayos efectuados, tal es el caso del Biocalex y Guta-percha, en relación a la cloropercha y el Diaket Únicamente se diagnós_tico proceso inflamatorio crónico.

En experimentos efectuados en ratones, se demostró que los materiales de obturación si producen reacción específica localizada, lo cual indica que dichos materiales nada más pueden utilizarse en los órganos dentarios de la boca.

La sobre obturación es un factor importante en la producción de granulomas, ya que quedó demostrado en este trabajo, la presencia del material fuera del conducto puede provocar lesiones.

Lo cual ha sido demostrado teóricamente en otros estudios.

Varios autores han confirmado que la teoría del proceso inflamatorio es la reacción a una agresión producida por varios agentes, que a su vez son elementos químicos y celulares que actúan para destruir neutralizar o inhibir su acción lesiva y finalmente reparar el daño; así mismo como la cicatrización es la etapa de reconstrucción del tejido conjuntivo laxo en todas sus fases, o como la reparación cuya función es la sustitución de células muertas por células viables y todo este desarrollo cronológico fue la reacción lógica que siguieran los organismos de los animales experimentados.

Los resultados obtenidos de los 4 materiales endodónticos, biocalex, gutapercha, cloropercha y diaket con eugenol con todos se obtuvo reacción patológica; dos de ellos (Biocalex y gutapercha) produjeron granuloma y los otros (cloropercha y diaket con eugenol) proceso inflamatorio crónico.

Por lo tanto cualquier material endodóntico mal empleado, en cavidad bucal o que no sea adecuada la técnica usada, modo de empleo o con deficiencia de conocimientos por parte del Cirujano Dentista puede provocar cualquiera de las enfermedades buco dentales como proceso inflamatorio crónico o granuloma por cuerpo extraño.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. ANDERSON J. R.: Compendio de Anatomía Patológica y Patología General. Editorial Espax. 1a. Edición.
2. ANDERSEN AND HOST, G. "Thoma's Oral Pathology ". Volume One. The C.V. Mosby Co. Sixth Edition, 1977.
3. AUSTEN, K.F. A Review of Immunological, Biochemical, and Pharmacological Factors in the release of chemical mediators - of inflammation (K. F. Austen and - L.M. Lichtenstein, eds, p.p. 71, - - Academic Press, New York, 1973).
4. BARNHART. M.I. Immunopathology of Inflammation. (B.F. Forscher and I. c. Hook, eds) p.p. 59-65, excerpta médica. Amsterdam, 1971.
5. BHASKAR S.N. Patología Bucal. Editorial Atenco. 1a. Edición. 1971, México. D. F.
6. BECHER, E.L. Lysosomal Enzyme in Inflammation - - Journal Immunology, 112 p.p. 2047: 1978.
7. BELLANTI, J.A. Immunology W. R. Saunders Co. Philadelphia Pa., U.S.A. 1974.
8. BUERKET W. LESTER. Medicina Bucal Diagnóstico y Tratamiento. Editorial Interamericana. 2a. Edición. 1973, México D. F.
9. COCHRANE, C.G. Inflammation : Mechanisms and Control (I. H. Lepow and P.A. Ward, eds.) pp. 119 - 138; Academic Press, N.Y. 1972.

10. DIRASE, M. "Studies of The Mediators of the - acute. Inflammatory Response ".
11. FLOREY LORD. Patología General. Editorial Salvat. Barcelona Madrid. Bogotá.
12. G. WRIGHT JOHN. Anestesia Veterinaria. Edición Acribia. Zaragoza 1958.
13. GOLDBERG FERNANDO. Materiales y Técnica de Obturación Endodóntica. Editorial Mundi. 1982.
14. GOLDSTEIN, IRA M. " Lysosomal Hidrolases and Inflamatory Materials ". Plenum Press, London. Plenum Publishing, Co., 1977.
15. GRAHAM, R.C. JR. " Pathogenesis of Inflammation " J. Exp. Med. 121 : 807; 1975.
16. HENSON, PETER M. " Mechanisms of Mediator Release. From Inflammatory cells. Department of Experimental Pathology. Scripps Clinic and Research Foundation. La Joya , Ca. U.S.A. 1977.
17. HUMPHREY, J.H. " Ciba Fundation Symposium on Complement " (G.E.W. Woistenholme and J. Knight Edis. pp. 175 - 186, Churchill, London 1975
18. L. ROBBINS STANLEY. Patología Estructural y Funcional Editorial Interamericana. 1a. Edición en Español 1975.

19. LABORATORY ANIMALS. Volumen 15 Number 1
January 1975.
I.S.S.N. 0023 - 6772.
Biblioteca Muz
Pag. 29 - 33
20. LABORATORY ANIMALS. Volumen 14 Number 4
October 1980.
ISSN 0023 - 6772
B.M. V.Z.
Pag. 323
21. LEE GORDON BENJAMIN. Lo Esencial de la Inmunología.
Editorial " El Manual Moderno ,
S.A.
México, 11 D. F.
22. LEVY. DAVID A. "Histamine and Serotonin "
Johns - Hopkins Medical Institu-
tion.
Baltimore, Md, 1978.
23. LUCY, J.A. " Immunopathology of Inflammation"
(B.K. Forscher and. J.C. Houck,
eds.). p.p. 98; Excerpta Médica,
Amsterdam 1971.
24. MOVAT. H.Z. " The Acute Inflammatory Reaction "
Harper and Row, New, York, 1974.
25. " NON - STEROID ANTI - INFLAMATORY AGENTS ".
British Medicine Journal, 5720: p.p. 449-451, 1975.
26. P. LEONARD. ELLIS. Cirugía en Pequeños Animales.
Editorial Científica Médica.
1972, Barcelona.
Vía Layetana, 53.
Madrid Lisboa.
Rio de Janeiro
México
27. PEREZ TAMAYO, RUY. Patología Molecular, Subcelular
y Celular.
Editorial México, Fournier.
Año. 1975.

28. REVISTA CLINICA EXPERIMENTAL. " Las Enzimas y los Proceos In-
flamatorios "
p.p. 69 - 74 Marzo 1976.
29. RYAN, G.B. " Inflammation, Mediators of Inflama-
tion Pathology 152: p.p. 272, 1974
30. ROCHA E SILVA, M. " The significance of the Kinin Sys--
tem, in inflammatory Reactions "
Elsevier, Amsterdam, 1978.
31. SHAFFER G. WILLIAM: Tratado de Patología Bucal.
Editorial Interamericana.
3a. Edición 1979
México, D. F.
32. SHERER, R.: " Anti - Inflammatory agents. Chemis--
try and Pharmacology "
Academic Press, London 1974.
33. SPRAGG J. " The Plasma - Kining Forming System"
National Institutes of Health.
Hartford Foundation Inc. 1978.
34. THOMA GORLIN R. GOLDON H. Patología Oral.
Editorial Salvat.
Edición Reimpresión.
1975, Barcelona España.
35. THOMAS, L. : " Evolutionary Aspects of Inflammation
and Immunity "
Holloway W.J. Edition, Volume II.
Futura Publication Co., New York, -
1973.
36. THOMAS, L. " Immunopathology of Inflammation "
B.F. Forscher and J.C. Houck eds.
Excerpta Medica, Amsterdam, 1978
37. WISSMAN, G. " Mediators of Inflammation "
Plenum Press, New. York
Plenum Publishing Co. 1974.

38. ZEGARELLI EDWARD V. Diagnóstico de Patología Bucal.
Editorial Salvat.
Edición Reimpresión.
1974, Barcelona, España.
39. ZWEIFACH, B.W. " The Inflammatory Process "
Academic Press Inc.
Second Edition Vol. III
New, York, 1974.