



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

FACTORES INMUNOLOGICOS QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y CONSIDERACIONES BASICAS DE INMUNOLOGIA

T E S I S

Que para obtener el Título de: CIRUJANO DENTISTA

P r e s e n t a:

Saúl Uriel Martínez López

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

1988



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está 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.

INTRODUCCION.

La respuesta inmune se presenta donde la inflamación local es insuficiente para eliminar el material infeccioso y representa la respuesta del huésped ante toxinas, que son sustancias que dañan al organismo y a antígenos; sustancias que por su parte son extrañas al organismo. (12) Su propósito es identificar, fijar, neutralizar y descomponer al antígeno y a las toxinas y activar a los fagocitos (neutrófilos y macrófagos), linfocitos, y células plasmáticas, protegiendo al huésped y evitando una mayor penetración de las sustancias nocivas y de bacterias al organismo.

La respuesta inmune consta de dos partes:

- a) Producción de anticuerpos-reacción humoral.
- b) Participación de ciertos linfocitos-reacción celular.

Generalmente se producen las dos pero una es la que predomina de acuerdo al antígeno que sea el causante de dicha reacción.

La inmunidad humoral se relaciona contra agentes pirogenos y en la neutralización de tóxicos solubles, mientras que la inmunidad celular es la mayor defensa contra patógenos intracelulares y juega un papel importante en el rechazo de los injertos. (1,8)

La inmunidad humoral se lleva a cabo por los linfocitos llamados B, que por la influencia de la Bolsa de Fabricio en animales y por los tejidos linfáticos en humanos, tienen la capacidad de reaccionar con el antígeno transformándose en células plasmáticas que son las células productoras de los anticuerpos. Además los linfocitos B producen ciertas linfoquinas y también dan origen a las células de memoria para dicho antígeno.

La reacción celular se cumple por medio de las células T que no producen anticuerpos en el sentido tradicional, en cambio dan origen a las células matadoras y a las células de memoria y sintetizan y liberan linfoquinas cuando entran en contacto con el antígeno. (1)

El complemento es otra parte importante del sistema inmune. Es una serie de por lo menos nueve proteínas del

plasma que se acumulan fuera de los vasos sanguíneos al iniciarse la reacción inflamatoria aguda, pueden ser activadas por los complejos inmunes y después de esto se transforman en sustancias biológicamente activas (Vía clásica). (1,2)

Pueden ser descritas estas proteínas como enzimas activadas en una secuencia predeterminada y que da como resultado la formación de sustancias mediadoras de la reacción inflamatoria local, como por ejemplo factores que incrementan la permeabilidad vascular, favorecedores de la quimiotaxia, también propicia la liberación de linfocinas por los linfocitos E y de productos similares a las quininas que incrementan la permeabilidad vascular.

Aunque el complemento es un medio protector puede causar daño cuando es activado cerca de las membranas de células propias de individuo, sin embargo, provee protección al favorecer la bacteriolisis y la fagocitosis contra bacterias y en el exudado ayuda a la eliminación de los complejos inmunes.

El complemento puede ser activado además por endotoxinas bacterianas, factores de la coagulación, enzimas de microbios y lisosómicas, por la llamada vía alterna. (1,3)

En la enfermedad periodontal humana (gingivitis y periodontitis), también participa el aspecto inmunológico total.

Se ha sugerido que la respuesta del huésped a la flora microbiana periodontal es responsable de mucho de lo observado en la enfermedad periodontal y por lo tanto la respuesta inmune es considerada como un importante punto en su iniciación y progreso.

En general es aceptado que los microorganismos y sus productos son responsables de provocar la reacción inflamatoria inicial de la enfermedad periodontal, sin embargo durante las fases avanzadas de dicha enfermedad la característica más sobresaliente es la predominancia de linfocitos y células plasmáticas, interpretándose esto como una respuesta humoral y celular del sistema inmune hacia los productos bacterianos. Esta respuesta tendría como función proteger al organismo contra los agentes dañinos de la placa, sin embargo la acción continua de ellos puede favorecer una alteración en la función inmune, o que aunque esta función se realice normalmente las secuelas de su activación provoquen

más daño que la ayuda obtenida.

Así se ha propuesto que la reacción humoral juega un papel importante en la iniciación y progreso de la enfermedad, por medio de la liberación de linfocinas y anticuerpos que provocarían daño tisular en el primer caso y la posibilidad de iniciar eventos de hipersensibilidad en el segundo caso, con la consecuente activación del complemento, que por su parte puede causar daño tisular con pérdida ósea por su relación con el sistema de prostaglandinas y con los linfocitos y leucocitos polimorfonucleares.

Con respecto a la reacción celular, ésta, puede causar pérdida ósea por medio de la liberación de prostaglandinas, pero parece ser que los linfocitos T participan más específicamente regulando la reacción humoral hacia la placa dentobacteriana, función en la que toman parte los macrófagos también.

Tomando en cuenta lo expresado con anterioridad se efectuó este trabajo, en el que se revisa en forma somera la Inmunología en general, para poder tener un punto del cual partir hacia una correlación entre los factores inmunológicos y la repercusión que puede tener su activación en el desarrollo de la enfermedad periodontal; tratando de encontrar las pautas que se siguen durante dicha activación, que muchas veces son productoras de los daños tisulares que caracterizan a la enfermedad periodontal, así como de poder establecer un punto de equilibrio en el cual el sistema de defensa del huésped actúa como tal, sin provocar lesión en los tejidos. Para ello es necesario efectuar una revisión de la función de cada uno de los participantes del sistema inmune en la patogenia de la enfermedad periodontal. El resultado de dicha revisión puede ser de importancia en el establecimiento de métodos de prevención y tratamiento que tengan una base inmunológica que permita obtener resultados más halagadores en el tratamiento de la enfermedad periodontal.

I CONSIDERACIONES BASICAS DE INMUNOLOGIA.

CAPITULO 1

ANTECEDENTES HISTORICOS.

1.1 INMUNIDAD.

El concepto de inmunidad es antiguo, empirico y deriva propiamente del estudio de la resistencia a las infecciones. Varios siglos antes del descubrimiento de la teoria de los gérmenes para las enfermedades infecciosas, ya se sabia que la convalecencia de una enfermedad se acompañaba de una resistencia especial contra la reinfección. Por lo tanto, los elementos de la inmunologia clásica precedieron a la bacteriologia y contribuyeron a su desarrollo.

Antes de la era de la medicina moderna, en el siglo XI, los medicos chinos observaron que la inhalación de costras de viruela evitaba que se presentara despues la enfermedad. Más tarde, se utilizó en Medio Oriente la técnica de variolización o aplicación intradérmica de polvo de costras de viruela. Esta inmunización primitiva fué llevada a Inglaterra en el siglo XVIII, por Pylarín y Timoni y difundida más tarde por Lady Mary Wortley Montagu. Sin embargo, las grandes divergencias en los métodos de vacunación llegaron a producir algunas muertes. Además, la influencia de los herbolarios impidió que se aceptara en todas partes este tipo de terapéutica.

El futuro de la inmunologia moderna quedó garantizado cuando en 1798, Edward Jenner todavia estudiante de medicina, descubrió o confirmó que la inoculación de costras de vaccinia protegía al hombre contra la viruela. Este importante adelanto siguió a la observación de Jenner de que las mozas de establo que sufrían vaccinia eran resistentes a la infección por viruela.

El desarrollo ulterior de la inmunizaciones preventivas se debió a Louis Pasteur, quien acuñó la palabra "vacuna" en honor al trabajo de Jenner. Las investigaciones de Pasteur desembocaron en la teoria de los gérmenes para las enfermedades y le permitieron desarrollar técnicas para el cultivo in vitro de microorganismos. Se obtuvo así material que pudo emplearse como vacuna: microbios vivos, matados por el calor y atenuados (vivos, pero con menor virulencia). Durante sus investigaciones, Pasteur observó que los cultivos antiguos (atenuados) de microbios del cólera aviario, inoculado a gallinas sanas no producían enfermedad.

Sorprendentemente estas gallinas se volvían resistentes a la infección ulterior con el microorganismo normal y su inmunidad era duradera. Este método de cultivos vivos atenuados para inmunización activa sigue siendo nuestra terapéutica de elección para la profilaxia de muchas enfermedades infecciosas.

Más tarde, Robert Koch, al estudiar la etiología bacteriana de las enfermedades infecciosas, descubrió el bacilo de la tuberculosis, Koch observó el fenómeno conocido como hipersensibilidad tardía o inmunidad debida a células.

Después del aislamiento del bacilo de la difteria, Roux y Yersin demostraron que este microorganismo producía una exotoxina soluble muy potente. Esta toxina fue utilizada por von Behring y Kitasato para inocular animales que produjeron en su suero una sustancia neutralizante de la toxina, llamada antitoxina. Esta capacidad neutralizante pudo ser transferida a animales no inoculados mediante el suero, método que se llamó inmunización pasiva. Las investigaciones de Pfeiffer y Bordet permitieron diferenciar en el suero una sustancia distinta de los anticuerpos, que se llamó complemento y que también interviene en la destrucción de bacterias. La observación de Durham y von Gruger en el sentido de que el suero podía aglutinar las bacterias, fue el fundamento de las pruebas encaminadas a diagnosticar enfermedades infecciosas por reacciones específicas de aglutinación, por ejemplo la prueba creada por Vidal para el diagnóstico de la fiebre tifoidea.

Hasta principios del siglo, las escuelas francesa y alemana dominaban el campo de la investigación inmunológica. En esta época, existían dos puntos de vista divergentes, a partir de los cuales siguió desarrollándose más tarde la inmunología: 1) el humoral, que se ocupaba del estudio de los productos químicos (anticuerpos) producidos por las células, y 2) el celular, más preocupado por el efecto biológico de las células completas que intervenían en las respuestas del huésped frente a sustancias extrañas.

Paul Ehrlich creó la teoría humoral de formación de anticuerpos y Metchnikoff desarrolló casi al mismo tiempo la teoría celular de la inmunidad. Ambos tenían razón, pues en el individuo los factores humorales y celulares presentan relaciones y dependencias estrechas.

La teoría de Ehrlich de la cadena lateral proponía la existencia previa sobre la superficie de las células vivas, de receptores capaces de reaccionar con toxinas; el exeso de receptores podía ser liberado más tarde en la circulación como anticuerpos. Es curioso notar que uno de los campos de

la inmunología donde la investigación actual progresa con gran rapidez es precisamente el estudio de los receptores sobre las células inmunocompetentes. Después de publicar esta teoría, los principales esfuerzos de los inmunólogos se dedicaron a la identificación, estudio y función biológica de los factores humorales.

La teoría de Metchnikoff acerca de la inmunidad celular suponía que las células de "limpieza" del organismo, los fagocitos, identificaban inicialmente las substancias extrañas y constituían también el sistema de defensa primario. Para comprender los fundamentos de los fenómenos inmunológicos que tienen como resultado lesión tisular es preciso hacer intervenir factores tanto celulares como humorales.

Hoy día siguen existiendo dos escuelas de investigación inmunológica. La humoral, alcanzó su apogeo con el descubrimiento y la caracterización de las moléculas de proteínas provistas de actividad de anticuerpos. Al mismo tiempo, el campo de la inmunidad celular se explora activamente desde el punto de vista de la protección contra agentes infecciosos, el rechazo de injertos y la inmunidad contra tumores en el hombre. La división entre lo humoral y lo celular puede ilustrarse también por las observaciones clínicas de mayor sensibilidad a las infecciones de los individuos con defectos congénitos en el sistema inmune. Algunos carecen de la función protectora humoral, pero conservan la celular; otros muestran deficiencia de función celular, con una actividad humoral normal; otros más sufren deficiencias simultáneas de ambos sistemas. Evidentemente, los dos campos son de primordial importancia para el hombre. Aunque se insista en alguna u otra ocasión en uno u otro aspecto, son inseparables los factores de inmunidad celular y humoral.

1.2 INMUNIDAD E HIPERSENSIBILIDAD.

La palabra inmunidad proviene del latín *immunis* (libre de impuestos o de cargos). En sentido clásico, designaba la resistencia relativa del huésped a la infección por un microbio daco. En la actualidad es evidente que las respuestas inmunes no son siempre beneficiosas y que no siempre se relacionan con resistencia a la infección. Por el contrario, pueden tener consecuencias desagradables o lesivas para el huésped. Estos efectos lesivos se llaman hipersensibilidad o alergia. Además, el sistema inmunológico es capaz no solo de desempeñar un papel de defensa contra agentes infecciosos, sino de cumplir funciones biológicas diversas en el campo de la homeostasia y de la vigilancia.

A principio del siglo, von Pirquet emitió una hipótesis para explicar las múltiples fasetas de la respuesta inmune. Acuñó la palabra "alergia" para designar una reactividad alterada del huésped; uno de los cambios se consideraba inmunidad, el otro hipersensibilidad. Von Pirquet no distinguía las respuestas beneficiosas de las lesivas y pensaba que se trataban de manifestaciones de un fenómeno biológico común de sensibilización, al que aplicaba el término alergia. Restringía el término de inmunidad a la protección contra agentes infecciosos y el término alergia a una reactividad más general del huésped frente a sustancias extrañas. Al pasar los años las palabras alergia e inmunidad fueron cambiando de significado; inmunidad es ahora lo que von Pirquet definía inicialmente como alergia y alergia se ha vuelto sinónimo de hipersensibilidad. Sin embargo, se aceptan en la actualidad en la inmunología las ideas de von Pirquet acerca del gran alcance de la respuesta inmune. (19)

CAPITULO 2

COMPLEMENTO.

Después de su descubrimiento por Buchner en 1893, Pfeiffer y Bordet descubrieron la relación entre la actividad del complemento y el anticuerpo con la lisis de las células bacterianas. (9)

Aunque la palabra complemento designaba inicialmente un factor auxiliar del suero, que al actuar sobre una célula cubierta de anticuerpos, daba lugar a la citólisis (lisis de la célula), se sabe en la actualidad que el sistema de complemento comprende un amplio grupo de proteínas con acciones mutuas. El considerar este grupo de proteínas como una sustancia única equivaldría a pensar en la cadena de proteínas que intervienen en la coagulación del plasma como un factor único. Se sabe ahora que la serie del complemento comprende nueve entidades funcionales, u once proteínas separadas, que pueden describirse mejor como enzimas que forman aproximadamente el 10% de la globulina sérica humana total y que normalmente se encuentran inactivas. (9,17,19)

2.1 VIA CLASICA DE ACTIVACION DEL COMPLEMENTO.

La vía clásica se refiere a aquella en que la presencia de unas pocas combinaciones de antígeno-anticuerpo, bastan para activar un gran número de moléculas precursoras enzimáticas en la primera etapa del sistema de complemento, a continuación otros componentes del mismo se activan y se combinan con el primero en cascada hasta que por último se produce una lipasa activa que actúa sobre la membrana celular de las células extrañas, de modo que su contenido ya no es retenido por más tiempo por las membranas y mueren por lo que se denomina lisis. (17,18) Parece ser que cada paso en la secuencia es afectado por inhibidores que se encuentran en el suero. (9) Durante el proceso de activación del complemento se liberan varias sustancias activas en los diferentes componentes del complemento. (18) En la vía clásica el complemento puede ser activado por complejos inmunes conteniendo IgG o IgM, pues tiene afinidad por los receptores de las cadenas pesadas de dichas proteínas, ciertas inmunoglobulinas agregadas, plasmina, calcitreina y tripsina. (9,19)

Es de hacerse notar que los números con los que se designan los componentes del complemento, no se relacionen con el orden en el cual intervienen, sino con el orden en el cual fueron descubiertos. (19)

2.2 VIA ALTERNA DE ACTIVACION DEL COMPLEMENTO.

Esta vía alterna debe su nombre a que hay activación del complemento a partir de su fragmento \bar{C}_3 , sin que se formen los componentes previos, C_1 , \bar{C}_4 o C_2 y sin que intervengan inmunoglobulinas. La activación alterna puede tener como resultado la activación de los componentes finales de la serie, al igual que cuando hay activación por la vía clásica.

La vía alterna puede ser activada por exposición al magnesio, a los polisacáridos bacterianos (endotoxinas), cínisana (pared celular de levaduras), plasmina o tripsina. Otras vías alternas incluyen el desdoblamiento del \bar{C}_3 por la properdina, que prolunga su vida en medio biológico y la descomposición del \bar{C}_3 por la tripsina o enzimas lisosómicas. (9,19)

Al sistema de complemento se le puede considerar como un amplificador y efector del sistema inmune. El \bar{C}_3 desempeña un papel importante en el proceso de amplificación, pues una vez que se ha formado un solo complejo enzimático activo de \bar{C}_4 y C_2 un gran número de moléculas de \bar{C}_3 pueden ser desdobladas dando lugar a inductores quimiotácticos, fagocíticos e incluyendo reacciones como la anafilaxia, adherencia inmune, opsonización y lisis celular.

Además a través de los productos de su activación el complemento desempeña un importante papel en todas las formas de inflamación y existen por lo menos dos reacciones biológicas complejas de lesión tisular que requieren complemento para su desarrollo. En ambos casos, la lesión tisular está ligada al inicio de una respuesta inflamatoria que depende simultáneamente del complemento y de granulocitos neutrófilos.

2.3 PRODUCTOS BIOACTIVOS DE LA ACTIVACION DEL COMPLEMENTO.

$\bar{C}_1, 4, 2$.

Mediante estudios indirectos se ha propuesto que en alguna etapa de la serie de alteraciones entre los dos o tres primeros componentes podría producirse una sustancia del

tipo cinina. Esta daría lugar a contracción del músculo liso y aumentaría la permeabilidad de los vasos; este efecto no se modifica con antihistamínico. Se piensa que este factor de tipo cinina podría ser producto del desdoblamiento del C4, pero no se ha demostrado satisfactoriamente.

C3.

El producto de C3 debido a interacción con C142 representa una de las etapas de mayor economía del sistema de complemento, en el sentido de que tienen actividad biológica tanto el fragmento menor como el mayor. El fragmento llamado C3b, representa alrededor del 96% de la molécula inicial y puede quedar unido a la membrana (en cuyo caso sensibiliza de inmediato a la partícula o a la célula a la fagocitosis leucocitaria), o puede quedar libre en la solución después de haber sido producido en un foco de la superficie celular. La unión de C3b con la superficie celular representa una ventaja, en especial si la célula en cuestión es una bacteria. Si es un glóbulo rojo, puede observarse destrucción rápida del mismo, lo que significa en clínica un trastorno hemolítico autoinmune. Además, la presencia de C3b en la superficie de una célula como una plaqueta, un glóbulo rojo o un leucocito, da lugar a un fenómeno conocido como adherencia inmune, en el cual cada célula se une (adherencia) con glóbulos rojos normales de mamífero, observándose aglutinación in vitro. Los virus cubiertos de anticuerpo y complemento pueden unirse a plaquetas o glóbulos rojos, formándose agregados grandes que pueden ser eliminados fácilmente por el sistema reticuloendotelial. Sin embargo, algunos datos recientes demuestran que el C3 no es absolutamente necesario para que ocurran fenómenos de adherencia inmune, pues se observa una adherencia inmune prácticamente normal en pacientes que carecen completamente del C3. El producto menor del desdoblamiento del C3 (C3a) posee dos actividades biológicas diferentes cuando menos, aunque de hecho, no se ha demostrado que todos los productos menores del desdoblamiento del C3 sean estructuralmente idénticos. Las actividades de C3a son del tipo anafilatoxina, y de inducción del quimiotaxis para leucocitos. En el primer caso el péptido ejerce tres efectos diferentes: contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad vascular y liberación de la histamina de las células cebadas. La otra actividad biológica supone atracción de leucocitos neutrófilos sin componente direccional. En el hombre o animal enteros, la suma de estas dos actividades biológicas permite la acumulación de neutrófilos, con integridad vascular, o sea, en otras palabras, la inflamación aguda. C3a puede ser separado de la molécula inicial por interacción sucesiva de la serie del complemento, o por efectos artificiales, como aplicación de tripsina, plasmina, cierto factor del veneno de cobra (junto con un cofactor

sérico de tipo globulina beta), o una proteasa natural que existe en varios tejidos. Al percatarse los investigadores del enorme número de enzimas capaces de separar el C3 en fragmentos biológicamente activos se creó el concepto de corto circuito del complemento para señalar el hecho de que enzimas muy diversas podrían producir C3a según un mecanismo basado en uno de los componentes del complemento solamente. Estas observaciones, apoyadas por observaciones similares a nivel de C5, permitieron postular que el sistema de complemento podría desempeñar un papel de primer plano en la formación de mediadores de la inflamación aguda, sin que observe la interacción habitual de la serie del complemento, en particular, el factor causal podría ser una reacción antígeno-anticuerpo.

C5.

A semejanza de los fenómenos que se observan con C3, se sabe que un producto del desdoblamiento de C5, llamado C5a, tiene propiedades de anafilatoxina y un efecto quimiotáctico para granulocitos. Este péptido puede ser separado de C5 tras interacción de los cinco primeros componentes del complemento, o por acción directa de tripsina, o de una enzima que se encuentra en los gránulos lisosómicos de los leucocitos neutrófilos. Respecto a este último punto, el fenómeno significa que los neutrófilos después de salir de los vasos, poseen una enzima que, al entrar en contacto con el sustrato (C5), puede dar lugar a un mediador capaz de multiplicar y acelerar la reacción inflamatoria.

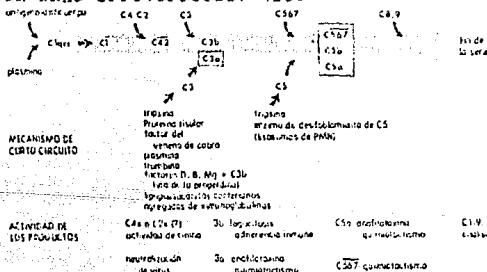
Hasta hace poco, nuestro conocimiento de la actividad del complemento respecto a facilitación de la fagocitosis parecía bastante firme el único producto del complemento que intervenía era C3b, pero en la actualidad, el cuadro se ha complicado por virtud de una información directa. Se conocen varias familias cuyos miembros presentan defectos del quimiotaxismo y de la fagocitosis: este segundo defecto se mide a través de la ingestión de partículas de levadura por los leucocitos sanguíneos. Tanto el defecto de fagocitosis como el defecto quimiotáctico se pueden corregir in vitro añadiendo C5 humano purificado a suero del paciente. Estos estudios obligan a concluir que C5 interviene en ciertos sistemas fagocitarios. Paralelamente a estas observaciones, se sabe que los ratones con deficiencia en C5 son extraordinariamente sensibles a los ataques de neumococos y meningococos. En cambio, los ratones cogenéticos con C5 adecuados y genéticamente idénticos a los primeros en otros aspectos, resisten a dichos microorganismos. Estos hechos demuestran que C5 (probablemente bajo forma de C3b) resulta de suma importancia para ciertos sistemas fagocitarios.

C567.

Como acabamos de ver, éstos tres componentes forman un complejo natural que una vez activado por interacción con los cuatro primeros componentes del complemento, adquiere actividad quimiotáctica para neutrófilos. En estas condiciones, el producto C567 se llama complejo trimolecular activado. A diferencia de C3a y C5a, éste compuesto molecular tiene un peso molecular bastante elevado, y probablemente no puede abandonar su lugar de producción por difusión. En cambio, si C567 se produce fuera de los vasos se puede establecer un gradiente de concentración más estable, lo que significa una actividad biológica más duradera (acumulación de leucocitos). Existen bastantes observaciones acerca de la interacción del C567 con los neutrófilos. Por ejemplo, es preciso que existan tres enzimas de leucocitos para que las células puedan responder al estímulo quimiotáctico. Es interesante el hecho de que, en el leucocito, una de estas enzimas tiene forma de precursor; es una proesterasa. Mediante un mecanismo desconocido a la fecha la interacción de la célula con C567 significa transformación de la proesterasa en variedad activa (esterasa). Esta podría ser la primera señal bioquímica conocida que puede relacionarse con la respuesta quimiotáctica del neutrófilo.

C8, C9.

No conocemos con exactitud los productos de la interacción de éstos componentes con los representantes previos de la serie del complemento. Si las interacciones finales tienen lugar cerca de una superficie celular, se produce un efecto citotóxico que puede relacionarse con alteraciones de las membranas observables bajo el microscopio electrónico. En consecuencia se pierde la integridad funcional de la célula, o puede escapar su contenido, lo que significa daño irreversible. (19)



Resumen de las funciones biológicas del sistema del complemento, y mecanismo de producción de sustancias biológicamente activas.

CAPITULO 3

ORIGEN Y FORMACION DE LOS LINFOCITOS.

Aunque todos los linfocitos del cuerpo se originaron en células madres linfocíticas del embrión, éstas células madres son incapaces de formar directamente linfocitos sensibilizados a anticuerpos, antes de poder efectuarlo han de diferenciarse más en otras zonas de preparación adecuadas que existen en el timo o en la zona de formación de las células B.

3.1 PAPEL DEL TIMO EN LA FORMACION PREVIA DE LOS LINFOCITOS T.

La mayor parte de la formación previa de los linfocitos T del timo tiene lugar poco antes del nacimiento o unos pocos meses después de él, en consecuencia, pasado ese tiempo la extirpación del timo no suele perturbar seriamente el sistema de inmunidad linfocitaria T, o sea el necesario para la inmunidad celular.

3.2 HORMONA TIMICA.

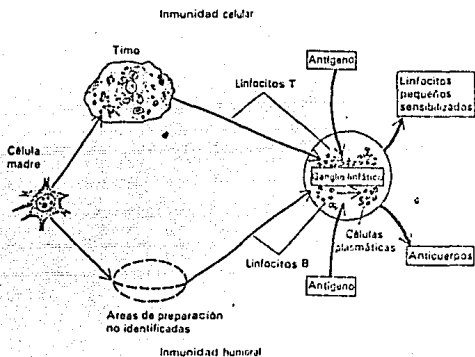
Además de la formación previa de los linfocitos T, el timo también secreta probablemente una hormona que circula por los líquidos corporales y aumenta la actividad de los linfocitos T que ya han migrado hacia el tejido linfóide, ésta hormona se cree que origina una proliferación ulterior y aumenta la actividad de tales linfocitos.

3.3 PAPEL DE LA BOLSA DE FABRICIO EN LA FORMACION PREVIA DE LOS LINFOCITOS B EN PAJAROS.

Es durante la parte final de la vida fetal que la bolsa de Fabricio procede a la preelaboración de los linfocitos B y los prepara para que fabriquen anticuerpos. Aquí también el proceso continúa un tiempo después del nacimiento. En los mamíferos experiencias recientes indican que el tejido linfóide del ligado fetal y quizá en grado ligero el tejido linfóide del bazo es en donde se efectúa esta función de

preparación.

Después de producirse linfocitos preparados en el timo y en la bolsa circulan libremente en la sangre y luego se filtran penetrando en los tejidos, de ellos pasan a la linfa por la que son transportados al tejido linfoide, el cual contiene células que constituyen un retículo fino, una red que filtra los linfocitos aprisionándolos, así pues, los linfocitos no se originan primordialmente en el tejido linfoide, sino que son transportados hasta él por vía de las zonas de formación previa que son, en el feto, el timo y probablemente el hígado.



3.4 CLONAS DE LINFOCITOS.

Los linfocitos del tejido linfoide pueden producir linfocitos sensibilizados y anticuerpos más específicos contra tipos particulares de agentes invasores. Se cree que este efecto tiene lugar de la siguiente forma:

Cuando un linfocito del tejido linfoide es estimulado siempre forma un linfocito sensibilizado o un anticuerpo con especificidad para un antígeno determinado. Si hay que formar más de un tipo de linfocitos sensibilizados o de anticuerpos, hay que estimular poblaciones separadas de linfocitos para cada uno de ellos. Como sabemos que los linfocitos del tejido linfoide pueden producir diez mil o cien mil tipos diferentes de linfocitos sensibilizados y anticuerpos específicos para antígenos diferentes, también es casi seguro que preexisten literalmente centenares o millares de tipos diferentes de

linfocitos precursores en los ganglios linfáticos, para producir los tipos específicos de linfocitos o de anticuerpos.

Todos los linfocitos de un tipo específico en el tejido linfóide reciben el nombre de clona de linfocitos, o sea que todos los linfocitos de cada clona son iguales y probablemente derivan inicialmente de uno o de unos pocos linfocitos tempranos del tipo específico correspondiente.

ORIGEN DE LAS DIVERSAS CLONAS DE LINFOCITOS.

No sabemos como las diversas clonas de linfocitos se forman inicialmente, pero hay dos teorías principales para explicar su origen.

La primera sugiere que cada una de las clonas está determinada genéticamente o sea que hay un gen separado para cada clona. Esta teoría propone que en el timo donde son elaborados los linfocitos T y en la zona donde son elaborados los linfocitos B, los respectivos genes de las diferentes clonas linfocitarias manifiestan su expresión provocando la diferenciación de los linfocitos de célula madre en las múltiples clonas precomprometidas para formar tipos diferentes de anticuerpos.

La segunda teoría supone que los linfocitos del timo o de la zona donde se elaboran las células B simplemente se diferencian en una multitud grande de clonas de linfocitos a través de muchas mitosis, donde ocurrirían mutaciones genéticas suficientes para que se establezca una variación en los tipos de linfocitos.

A cada clona de linfocitos le corresponde un tipo de antígeno (o un grupo de antígenos que tengan casi exactamente las mismas características estereoquímicas).

Cuando son excitados por el antígeno de la clona todas las células de dicha clona proliferan intensamente, formando cierto número de descendientes y éstos, a su vez, originan la formación de grandes cantidades de anticuerpos si la clona es de linfocitos B o de linfocitos sensibilizados si la clona es de linfocitos T. Durante este proceso aumenta mucho el número de linfocitos en el tejido linfóide.

3.5 TOLERANCIA PARA LOS TEJIDOS PROPIOS DEL ORGANISMO.

Si una persona se vuelve inmune para sus propios tejidos obviamente acabara destruyendo su propio cuerpo. Por medio del fenómeno de tolerancia, el mecanismo inmune reconoce los tejidos propios de la persona como completamente distintos de los tejidos de los invasores.

Se piensa que durante el procesamiento de los linfocitos en el timo o en el área específica para los linfocitos B, es cuando se desarrolla esta tolerancia. El motivo para esta suposición es que inyectando un antígeno potente a un feto durante la elaboración de los linfocitos en estas áreas se evita el desarrollo en el tejido linfóide de clonas de linfocitos específicos contra dicho antígeno. También hay experimentos que han demostrado que los linfocitos específicos y maduros del timo, cuando se exponen a un antígeno potente se vuelven linfoblásticos, proliferando considerablemente y luego se combinan con el antígeno estimulante, efecto que hace que las propias células sean destruidas antes de migrar hacia el tejido linfóide para colonizarlo.

Por lo tanto se cree que durante la elaboración de los linfocitos B, todas las clonas de linfocitos que son específicas para los propios tejidos del cuerpo se destruyen a consecuencia de su exposición continua a los antígenos corporales.

3.6 FRACASO DEL MECANISMO DE TOLERANCIA-ENFERMEDADES AUTOINMUNES.

Por desgracia las personas muchas veces pierden parte de su tolerancia inmune para sus propios tejidos, esto ocurre en grado mayor cuanto más vieja es la persona.

Esta pérdida de la tolerancia inmune suele resultar de la destrucción de algunos de los tejidos corporales, que liberan cantidades considerables de antígenos, éstos circulan en el cuerpo y originan inmunidad adquirida en forma de linfocitos sensibilizados o por vía de los anticuerpos.

Algunos de los antígenos quizá se combinen con otras proteínas como las proteínas de virus, por ejemplo, para formar un nuevo tipo de antígeno susceptible de provocar inmunidad, entonces los productos inmunes resultantes, los linfocitos sensibilizados y los anticuerpos atacan los propios tejidos del cuerpo.

También se cree que algunas de las proteínas corporales quedan secuestradas y separadas del sistema inmune durante el desarrollo embrionario de la tolerancia, de manera que no tiene lugar la elaboración de tolerancia para éstas proteínas, en la primera localización. Por ejemplo las proteínas de la cornea no parecen circular por los líquidos del feto, esto también es cierto para las moléculas de la tiroglobulina del tiroides; en consecuencia, nunca se desarrolla tolerancia para ellas. Cuando se produce lesión en cualquiera de éstos dos tejidos, las moléculas de proteína pueden desencadenar inmunidad y ésta inmunidad a su vez, puede atacar a la cornea en el primer caso o a la glándula tiroides en el segundo causando opacidad corneal o tiroiditis. (17)

3.7 MACROFAGOS.

Mientras que los polimorfonucleares pueden ser considerados las fuerzas de ataque en la batalla entre el huésped y los microorganismos invasores, los fagocitos mononucleares pueden ser comparados con las fuerzas de ocupación.

Los monocitos de la sangre periférica migran de los vasos sanguíneos a los intersticios celulares donde se diferencian en macrófagos. Como los polimorfonucleares los monocitos se producen en la médula ósea, son quimiotácticamente activos y después de su diferenciación a macrófagos, fagocitan y matan microorganismos y envuelven y digieren tejidos dañados o necróticos. Sin embargo, al contrario de los polimorfonucleares, tiene todos los organelos necesarios para un alto nivel de síntesis protéica, se replican y participan en una extremadamente amplia gama de actividades además de la fagocitosis. Estas actividades han sido recientemente revisadas por Page, Davies y Allison e incluyen: fagocitosis y muerte de microorganismos y destrucción de tejido dañado, estimulación de las líneas de crecimiento celular en la médula ósea, procesamiento y presentación de antígenos a las células linfoides, regulación de la función linfocitaria T y B, regulación del crecimiento de fibroblastos, síntesis y secreción de: factores antibacterianos, interferón, componentes del complemento, pirógeno, factor quimiotáctico de polimorfonucleares, prostaglandinas y nucleótidos cíclicos, factores citotóxicos, hidrolasas ácidas, proteínas neutras incluyendo colagenasa y activadores del plasminógeno. (26)

Los fagocitos mononucleares son atraídos al sitio de inflamación por productos de otras células, por ejemplo,

linfocitos que responden a antígenos o mitógenos producen y liberan potentes agentes que inducen quimiotaxia de macrófagos y también sustancias que los retienen en esos sitios e inician su activación. (26,36)

Los macrófagos activados interactúan con otras células y sistemas del huésped produciendo y secretando una variedad de productos. Estas células activadas, se agrandan y exhiben decreción de motilidad, una mayor tendencia a adherirse a las superficies, crecientes niveles de actividad oxidativa y síntesis proteica y aumentan su habilidad para fagocitar y matar microorganismos. (26) Todo esto está relacionado con aumento en el número de mitocondrias, con agrandamiento del complejo de Golgi, incremento en el número de ribosomas libres y, en la elaboración del retículo endoplásmico. (36) Así, las células activadas sintetizan y secretan hidrolasas lisosomales, prostaglandinas y proteasas neutras como la colagenasa, sustancias que pueden degradar tejidos. (26,36)

PAPEL DE LOS MACROFAGOS EN LA RESPUESTA INMUNE.

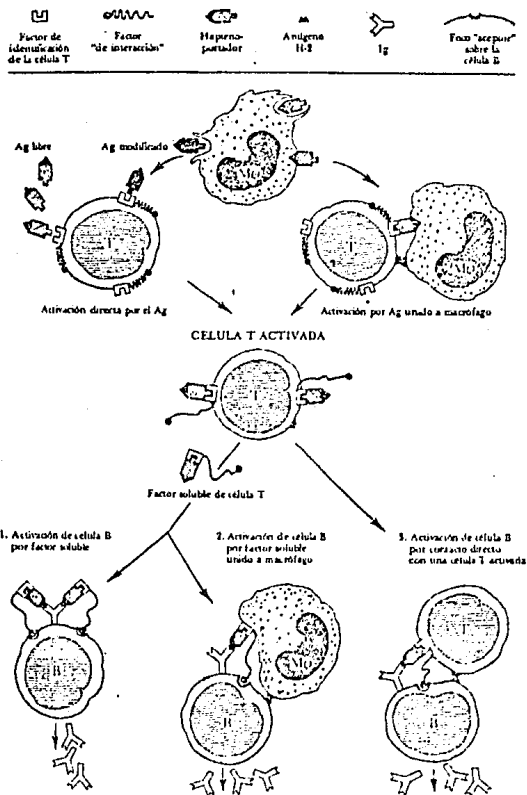
Los macrófagos son importantes en la generación de la respuesta inmune. Tanto la respuesta que involucra a las células B, con producción consecuente de inmunoglobulinas, como la respuesta de las células T, así como la transformación linfocitaria en la reacción mixta y la inducción de la respuesta citotóxica requiere de macrófagos.

En la inducción de la respuesta humoral se definen dos funciones: la ruptura del antígeno al tamaño apropiado y la presentación del mismo a las células B de una manera antigénicamente apropiada.

Con respecto a las células T se especula cuando menos una función igual a la que afecta a los linfocitos B, además de existir una restricción genética para una efectiva interacción macrófago-linfocito T, aunque ésta no actúa en todos los casos indicando la existencia de cuando menos dos diferentes vías para la elaboración de células ayudadoras T.

Se indica que los macrófagos deben ser histocompatibles con los linfocitos T y que la ausencia de macrófagos no permite la formación de linfocitos T ayudadores. Se sugiere además la activación de diferentes vías para la activación de células ayudadoras, según se trate de antígenos solubles o en forma de partículas. Además, los macrófagos liberan factores ante la presencia de antígenos que inducen a los linfocitos T específicos contra dichos antígenos. (13) Varios estudios han demostrado que la respuesta de las células T a los mitógenos es menos dependiente de los macrófagos que la respuesta a antígenos. (28)

Bronsky y Rutherford reportaron que los macrófagos pueden inhibir la respuesta blastogénica de los linfocitos por medio de la producción de prostaglandinas. (25)



Representación esquemática de la regulación genética de la cooperación celular. Nótese que las células T se pueden activar de tres maneras: 1) por intervención del antígeno libre (Ag), 2) por intervención del antígeno modificado por los macrófagos o 3) por el antígeno fijado sobre dichos macrófagos. A su vez, las células B pueden ser activadas de tres maneras, para producir anticuerpos: 1) por intervención de un factor de las células T, específico del antígeno, 2) por intervención de un factor celular dependiente de macrófagos y 3) por contacto directo de la célula T activada portadora de antígeno.

CAPITULO 4

SUSTANCIAS NOCIVAS O EXTRANAS AL HUESPED.

4.1 ANTIGENOS.

La inmunidad adquirida se presenta hasta despues de la primera invasión de un microorganismo extraño o una toxina. Está claro que el cuerpo ha de disponer de algún mecanismo para reconocer la invasión inicial.

Cada toxina o cada tipo de microorganismo contienen uno o más compuestos que en su estructura son diferentes a todos los demás compuestos del organismo. En general son proteínas, polisacáridos voluminosos o grandes complejos de lipoproteína, y son ellos los que logran la inmunidad adquirida.(17)

Así, cada nueva macromolécula voluminosa diferente de las que ya existen en el cuerpo, se reconoce como antígeno y desarrolla células plasmáticas al activar el sistema inmune en respuesta a su presencia; dichas células producen anticuerpos específicos que se combinan con éstas moléculas extrañas.

Con muy pocas excepciones, los gérmenes causantes de enfermedad no penetran en el cuerpo hasta despues del nacimiento, y como sus macromoléculas son diferentes de aquellas con las cuales el cuerpo está familiarizado, los gérmenes patológicos son considerados por el cuerpo como antígenos.(18)

Prácticamente todas las toxinas secretadas por bacterias también son proteínas, polisacáridos voluminosos o mucopolisacáridos y son antigénicos.(17) Además de las macromoléculas de virus, bacterias, protozoos y otros microorganismos patógenos, macromoléculas extrañas de diversos materiales inertes pueden penetrar en el organismo - por ejemplo, polvos y pólenes que en alguna forma atraviesan la cubierta epitelial y las membranas de revestimiento para penetrar en los tejidos conectivos y actuar también como antígenos. Algunas sustancias químicas -por ejemplo, ciertos medicamentos- que son absorbidas normalmente por el cuerpo, pueden combinarse con proteínas corporales constituyendo macromoléculas de configuraciones diferentes de las que ya existen en el cuerpo y, por lo tanto, desencadenan la formación de anticuerpos.(18)

Para que una sustancia sea antigénica suele requerir de un peso molecular alto, de 8000 o más. Además, el proceso antigénico probablemente depende de radicales prostéticos que existen dispuestos regularmente en la superficie de las moléculas voluminosas, lo cual quizá explique porqué proteínas y polisacáridos casi siempre sean antigénicos, pues tienen éste tipo de características estereoquímicas. (17)

4.2 HAPTENOS.

Aunque las sustancias de peso molecular menor de 8000 no actúan como antígeno, suele desarrollarse inmunidad contra sustancias de bajo peso molecular en forma muy especial; si el compuesto de bajo peso molecular, que se llama hapteno, primero se combina con una sustancia que es antigénica, como una proteína, la combinación desencadenará una respuesta inmune. Los anticuerpos que se desarrollan contra la combinación pueden reaccionar contra la proteína o contra el hapteno, por lo tanto, en cada ocasión de una segunda exposición al hapteno, los anticuerpos reaccionen con él antes de que pueda difundirse por el cuerpo y causar trastornos. (17)

4.3 MITOGENOS.

Es una sustancia ajena al organismo que actúa en forma inespecífica sobre el sistema inmune activándolo, sin que sea necesaria una previa sensibilización a ella. Esta activación se manifiesta en forma de proliferación linfocitaria. (26)

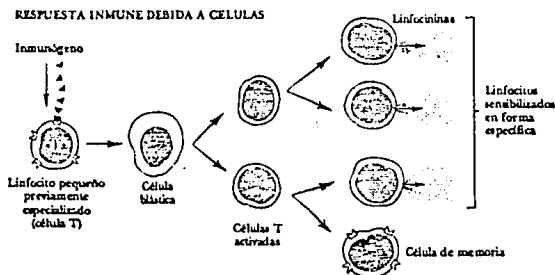
CAPITULO 5

LINFOCITOS T.

INTRODUCCION.

La reacción celular se cumple por medio de las células T que no producen anticuerpos en el sentido tradicional, en cambio dan origen a células matadoras y a células de memoria y sensibilizan y liberan linfocinas cuando entran en contacto con el antígeno.(1) las linfocinas son sustancias que participan en la defensa del huésped contra las bacterias y células extrañas que regulan fases de la reacción inflamatoria, algunas impiden la migración de macrófagos del sitio de reacción (FIM) y estimulan la actividad fagocitaria y sintética de macrófagos (FAN), quimiotaxia de neutrófilos, monocitos macrófagos y linfocitos. La linfoxina (LT) tiene un efecto citolítico inespecífico por lo que puede causar daño al tejido del individuo. Otras linfocinas estimulan la producción de linfocitos (FML) no sensibilizados y activan a los osteoclastos.

Las células T también ayudan a las B durante la reacción inmune por medio de células T ayudadoras y suprimen su racción por medio de células T supresoras. Esta dependencia es causa casi ausencia de racciones celulares T o B puras.(1)



5.1 CELULAS MATADORAS.

Son células pertenecientes al tipo T que actúan en forma directa en la destrucción de células blanco. Estas células morfológicamente no pueden distinguirse de los linfocitos pequeños. Se ha comprobado que tienen actividad citotóxica contra células blanco revestidas de anticuerpo IgG específico en una reacción celular dependiente de anticuerpo, en la cual la molécula de dicho anticuerpo parece formar un puente entre la célula blanco y la célula efectora. Esto probablemente tenga lugar gracias a la fijación de la región Fab de la molécula de inmunoglobulina con los determinantes antigénicos que hay a nivel de la célula blanco y a la porción Fc del anticuerpo con el receptor Fc de la superficie del linfocito. El complemento no parece participar en estas reacciones. (19) El efecto inmediato de tal unión es la hinchazón del linfocito sensibilizado y la liberación de sustancias citotóxicas del linfocito sensibilizado hacia la célula blanco. Las sustancias citotóxicas probablemente sean enzimas lisosómicas elaboradas por el propio linfocito. (17)

5.2 CELULAS MATADORAS NATURALES.

La citotoxicidad celular puede ser mediada por una variedad de mecanismo incluyendo citotoxicidad por células T, citotoxicidad celular mediada por anticuerpo o mediada por células K (killer o matadora) y citotoxicidad natural mediada por células NK o matadoras naturales.

Este último tipo de citotoxicidad es independiente de anticuerpos y distinto del tipo provocado por células K. Aunque los requerimientos metabólicos tanto de las células K como de las células NK son similares para la citólisis, se piensa que son mecanismos independientes. Los pasos iniciales de unión a los blancos son distintos y mientras que las células NK requieren síntesis de proteínas para poder ser efectivas, la efectividad de la citotoxicidad de las células K parece ser independiente de dicha síntesis. (21)

Aunque es controversial la naturaleza de las células NK, esta forma de citotoxicidad ha sido demostrada contra una variedad de células infectadas por virus, células tumorales y en la regulación del crecimiento de células linfoides. La sensibilidad de las células NK contra células afectadas por bacterias no ha sido demostrada. (21,32)

5.3 LINFOCINAS.

Los primeros estudios sobre linfocinas fueron realizados por Barry Bloom y Jhon David. En una reacción in vitro de la relación de linfocitos con macrófagos, encontraron que los macrófagos obtenidos de exudado peritoneal migran a través de tubos capilares de vidrio después de 24 a 28 horas de colocados a un cultivo tisular. Agregando linfocitos de animales con hipersensibilidad tardía, en presencia de antígenos, se inhibió esta reacción de migración, aún cuando los macrófagos fueron obtenidos de animales normales. Ellos razonaron que los linfocitos sensibilizados liberaron un material que reaccionó con los macrófagos para evitar su migración. La comprobación se realizó por el hecho de que el fluido tomado después de 24 horas de incubación de linfocitos sensibilizados con antígeno evita la migración de macrófagos tanto como linfocitos. La sustancia responsable fue nombrada Factor Inhibitorio de Migración (FIM). Esta fue la primera linfocina descrita. Desde este estudio inicial varias otras linfocinas han sido encontradas y se les ha situado en dos categorías principales, que son, linfocinas con efectos en células inflamatorias y linfocinas con efectos sobre células blancas. Las linfocinas del segundo grupo afectan a células epiteliales fibroblastos, etcétera y son en su mayor parte citotóxicas. Las linfocinas que afectan células inflamatorias lo hacen en tres formas: atraen a estas células, las inmovilizan o las activan para la fagocitosis. El MIF es claramente una sustancia inmovilizadora. Otras linfocinas incluyen factores quimiotácticos para neutrófilos, macrófagos, linfocitos, eosinófilos y basófilos. Aun otras linfocinas aumentan la actividad metabólica de células inflamatorias modificando las propiedades biofísicas de sus membranas plasmáticas y las hacen más efectivas para la fagocitosis.

Una linfocina que merece especial atención porque puede funcionar biológicamente sólo después de interactuar con complejos inmunes. Esta sustancia es el Factor Quimiotáctico para Eosinófilos (FCE) y entonces sirve como una unión entre el sistema de anticuerpos y el sistema de linfocinas.

La elaboración de varias linfocinas in vitro es correlacionada con el estado de hipersensibilidad tardía del donador de linfocitos. Por esta razón se asume que las linfocinas están involucradas en los mecanismos de hipersensibilidad in vivo. Productos solubles producidos por linfocitos activados por antígenos pueden modificar la vitalidad de macrófagos cuando menos en una reacción asociada con hipersensibilidad tardía. Así, las linfocinas pueden servir como una unión entre una reacción puramente inmunológica y la inflamatoria. Esta reacción consiste

predominantemente en macrófagos y linfocitos, sin embargo una variedad de células granulocíticas pueden estar involucradas.

Las linfocinas tienen una relación con la hipersensibilidad tardía que es análoga a la relación del sistema de C con la hipersensibilidad inmediata. (15,28) En un principio las linfocinas se creía eran producidas únicamente por los linfocitos T sensibilizados y estimulados, pero informes más recientes indican que su producción puede presentarse independientemente de la síntesis de DNA y la mitosis, lo que revela que solo subpoblaciones de células pueden estar involucradas en su producción o que la células activadas las producen durante un período limitado de tiempo. (9) Además en la actualidad es evidente que tanto lo linfocitos T como los B las producen. (1,9)

Las linfocinas sirven como un puente entre las reacciones puramente inmunológicas y la reacción inflamatoria. Esta reacción consiste en la participación de linfocitos y macrófagos, aunada a una cantidad importante de células granulomatosas, como se ejemplifica con la reacción de Arthus. Las linfocinas proveen así, una relación con la hipersensibilidad tardía o mediada por células análoga a la relación de complemento con la hipersensibilidad inmediata. (15)

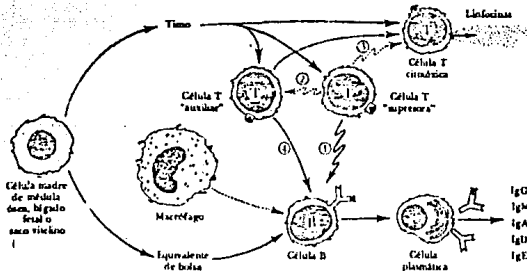
5.4 CELULAS DE MEMORIA.

Después de la estimulación de los linfocitos B o de los linfocitos T, una nueva vía de diferenciación conduce a la aparición de una subpoblación integrada por lo que se llama células de memoria. (19)

Este tipo celular se queda dentro del ganglio linfático y prolifera dentro del mismo, dando lugar a una población de la clona específica que aumenta mucho pues, los nuevos linfocitos se añaden a los que se encontraban con anterioridad en él. (17)

Estas células si vuelven a entrar en contacto con inmunógenos específicos, son capaces de proliferar y diferenciarse en líneas celulares que se relacionan con la inmunidad humoral o la inmunidad debida a células. (19) dando lugar a una respuesta más rápida y mucho más potente ante cada reexposición del antígeno.

5.5 LINFOCITOS T COMO CELULAS AUXILIARES Y SUPRESORAS.



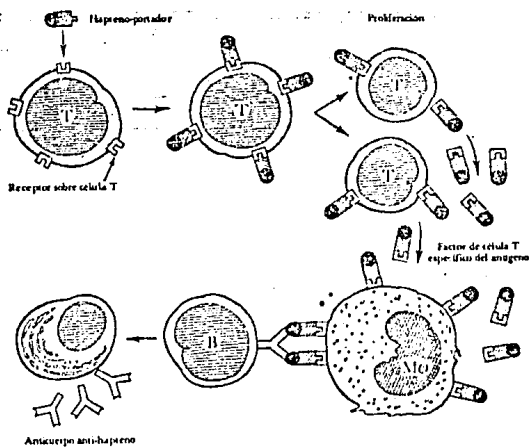
Representación esquemática del papel inmunorregulador central del linfocito T actuando en interacciones T-B para: (1) suprimir o (4) ayudar los precusores de célula B formadores de anticuerpo, o en interacciones T-T para suprimir linfocitos T auxiliares (2) o linfocitos citotóxicos (3).

Aunque hay ciertas clases de antígenos que al combinarse con un sitio de reconocimiento de un linfocito B de manera directa, son capaces de activarlo de modo que se convierta en célula blástica que produzca anticuerpos contra dicho antígeno específico, no es ésta la regla. En general para que un linfocito B sea activado por un antígeno, dicho antígeno debe ser captado primero por un sitio de reconocimiento (receptor de superficie) de un linfocito T que estaba programado para reaccionar con el mismo y que de manera subsecuente lo libera en un linfocito B programado de manera adecuada. La función de los linfocitos T para llevar los antígenos específicos hacia los linfocitos B, ya sea de manera directa o de manera indirecta a través de la superficie de células reticulares como ya se explicó con anterioridad comprende su función como células auxiliares. (18)

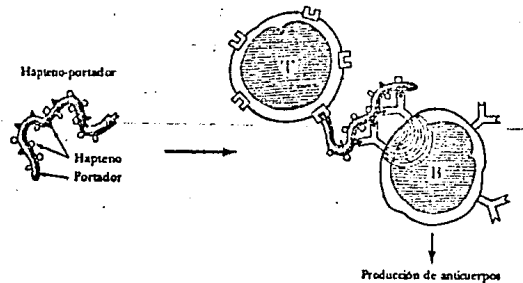
Además existe una población diferente de linfocitos, cuya intervención consiste en suprimir la respuesta inmune: se trata de linfocitos T supresores. Parece existir en éste caso un fenómeno activo para la supresión de las células T auxiliares.

La interacción de las células T, tanto respecto a su función de ayudantes como a su función de supresores, se encuentra bajo estricto control genético, que corre a cargo de genes situados dentro del complejo de histocompatibilidad mayor. Estos genes de respuesta inmune guardan relación con,

la identidad de histocompatibilidad entre los diversos tipos celulares que intervienen en la respuesta inmune. (17)



Representación esquemática de la activación de células B por un factor específico del antígeno producido por las células T (según Feldmann).



Representación esquemática de la hipótesis de colocación del antígeno. Las células T presentan el antígeno a las células B, de tal manera que se forman uniones transversales entre dos inmunoglobulinas receptoras vecinas.

CAPITULO 6

LINFOCITOS B.

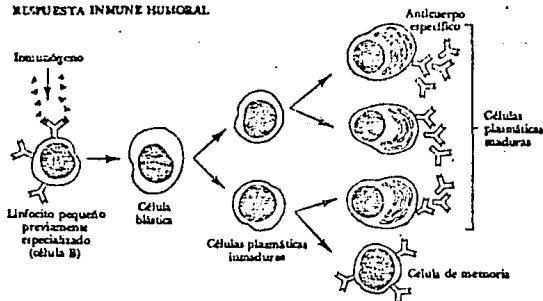
INTRODUCCION.

La inmunidad humoral se lleva a cabo por los linfocitos llamados B que por la influencia de la bolsa de Fabricio en animales y de los tejidos linfáticos en el humano, tienen la capacidad de reaccionar con el antígeno transformándose en células plasmáticas que son las células productoras de anticuerpos. Además los linfocitos producen ciertas linfocinas y también dan origen a células de memoria para dicho antígeno.

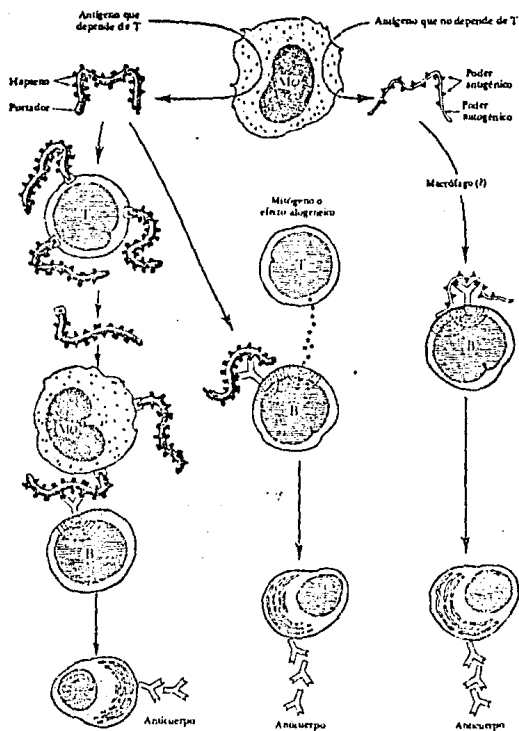
La producción de anticuerpos puede llevarse a cabo en el sitio de la reacción o en los tejidos linfáticos.(7) Cada célula plasmática produce inmunoglobulinas de un solo tipo principalmente G o M, pocas D o E y cerca de las mucosas se pueden encontrar células productoras de inmunoglobulina A que es importante en el recubrimiento de las mismas.

Las moléculas de los antígenos y los anticuerpos se combinan en un complejo inmune, fijando e inactivando al antígeno. Estos complejos son importantes en la producción y mantenimiento de la reacción inflamatoria local, como por ejemplo en la activación del complemento.(1)

RESPUESTA INMUNE HUMORAL.



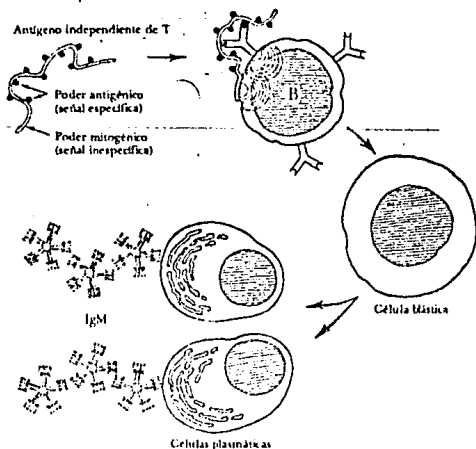
6.1 CELULAS PLASMATICAS.



Diversos posibles modelos de cooperación intercelular en la producción de las respuestas inmunes humerales (según Basten y Howard).

De ordinario si no son estimulados los linfocitos B, no se dividen, pero en respuesta a un estímulo apropiado, por ejemplo a un antígeno, se transforman en células blásticas grandes, de metabolismo más rápido, que algunos autores llaman célula "pirinófila grande".(19) Estas células se caracterizan por ser redondeadas con un núcleo esférico en posición exéntrica. Este último contiene porciones angulosas

que se dice adoptan la forma de rueda de carro, siendo una característica importante que su cromatina se encuentra casi toda del tipo condensado. El citoplasma suele ser intensamente basófilo lo que se debe a su alto contenido de RNA. Como este tipo de célula se encarga de producir las inmunoglobulinas, su citoplasma presenta gran especialización para la producción de una secreción protéica. Se caracterizan por contar con retículo endoplásmico abundante cubierto de ribosomas, además el aparato de Golgi puede ser muy voluminoso. (18)



Representación esquemática del probable mecanismo de estimulación directa de las células B por un antígeno independiente de T. Nótese que la molécula es capaz de originar dos señales diferentes.

Después de su activación empiezan a dividirse con ritmo de aproximadamente una vez cada diez horas, para unas nueve divisiones, lo cual en cuatro días da una población total de aproximadamente quinientas células por cada célula original. La célula plasmática madura produce inmunoglobulina con ritmo extraordinariamente rápido, unas dos mil moléculas por segundo. (17) Las inmunoglobulinas secretadas por células plasmáticas del tejido conectivo laxo y las tejido linfático llegan al torrente vascular por vía de la linfa. Las células plasmáticas del bazo tienen acceso a la sangre en forma directa. (18) El proceso de producción continúa varios días, hasta la muerte de la célula. (17)

Estas células se encuentran en lugares donde se efectúa una reacción a la infección, en particular en el tejido conectivo laxo dispuesto inmediatamente por debajo de las membranas epiteliales húmedas que cubren el intestino y las vías respiratorias, incluyendo también las amígdalas y los ganglios linfáticos junto con el bazo. (18)

6.2 INMUNOGLOBULINAS COMO ANTICUERPOS.

Una gran parte de las inmunoglobulinas son producidas por las células plasmáticas, aunque también pueden ser producidas por los linfocitos B. (9,17,18)

Estas inmunoglobulinas son globulinas gamma llamadas también anticuerpos y sus pesos moleculares son aproximadamente entre 150000 y 900000. (17)

Todas las inmunoglobulinas están formadas por combinaciones de cadenas polipeptídicas pesadas y ligeras; la mayor parte de las cuales son una combinación de dos cadenas ligeras y dos pesadas. (17,18)

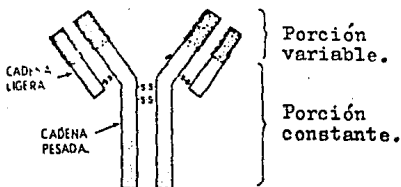
Se puede decir en forma general que adoptan una forma de Y simétrica. El tallo de la Y está constituido sólo por partes de las dos cadenas pesadas. Cada brazo está constituido por el resto de la cadena pesada relacionado con una cadena ligera que corre a lo largo de la cadena pesada. (18)

Algunas de las inmunoglobulinas están formadas por combinaciones mayores que dos cadenas pesadas y dos ligeras, lo cual da lugar a inmunoglobulinas de peso molecular mucho mayor, sin embargo en todas ellas cada cadena pesada tiene en paralelo una cadena ligera en uno de sus extremos con lo cual forma una cadena con una combinación pesado-ligero y hay por lo menos dos de tales parejas en cada molécula de inmunoglobulina. (17)

Existen dos sitios idénticos que se pueden combinar con el antígeno en cada molécula de anticuerpo. Estos sitios están en los extremos libres de las dos ramas de la Y. Así cada sitio de combinación con el antígeno es elaborado con el extremo de una cadena pesada y con el extremo de una cadena ligera. (18) A esta parte de la molécula se le llama porción variable y al resto de la cadena se le llama porción constante. La porción variable es diferente para cada especificidad del anticuerpo y es esta porción la que permite que el anticuerpo se una específicamente a un tipo especial de anticuerpo.

La porción constante del anticuerpo es la que establece las propiedades físicas y químicas del anticuerpo originando factores tales como movilidad de anticuerpo en los tejidos, adherencia del anticuerpo a estructuras específicas dentro de los tejidos, facilidad con la cual los anticuerpos atraviesan las membranas y otras propiedades del anticuerpo.(17)

Cada anticuerpo específico para un antígeno particular tiene una organización diferente de residuos aminoácidos en las porciones variables de ambas cadenas ligeras y pesadas.(18,17) Las variaciones en la sucesión de aminoácidos en las distintas moléculas de anticuerpos están confinadas a las regiones de las cadenas que incluyen éstos extremos. El resto de las cadenas ligera y pesada tiene sucesiones constantes de aminoácidos.(18)



Las porciones variables tiene una forma estérica específica para cada antígeno específico, de manera que cuando un antígeno entra en contacto con él, los radicales prostéticos del antígeno corresponden como imagen en espejo a los del anticuerpo, los cuales permiten la creación de un enlace químico firme entre el anticuerpo y el antígeno.

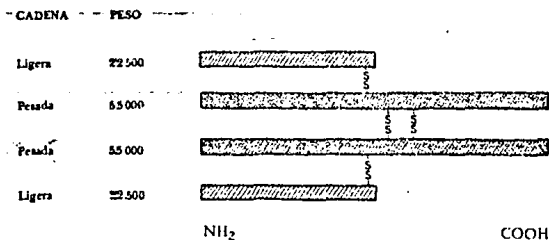
Por otra parte, las porciones constantes del anticuerpo proporcionan los medios para fijar el anticuerpo a las células u otros tejidos y también los medios gracias a los cuales el anticuerpo puede combinarse con otras sustancias químicas, en particular el complejo del complemento.

Debe notarse especialmente que hay dos lugares variables en el anticuerpo para fijación de antígenos, cada uno en el extremo de cada brazo de la Y, así pues, la mayor parte de los anticuerpos son bivalentes. Sin embargo, una pequeña porción de los anticuerpos, que poseen combinaciones de peso molecular elevado y con más de dos combinaciones de cadenas pesadas con cadenas ligeras tienen así mismo más de dos

lugares reactivos para los antígenos.

DIFERENTES CLASES DE INMUNOGLOBULINAS.

Con base a su tamaño molecular y a su composición se reconocen ahora cinco clases de inmunoglobulinas. (1,9,13,17) A éstos anticuerpos se les llama respectivamente IgM, IgG, IgA, IgD e IgE. La Ig significa inmunoglobulina, las otras cinco letras simplemente denominan las diferentes clases de inmunoglobulina. Conforme más se aprende acerca de ellas está claro que las distintas clases ejecutan funciones diferentes en el cuerpo y se sintetizan en localizaciones diversas.



Esquema de globulina IgG1, mostrando la situación de los enlaces disulfuro dentro de las cadenas y entre éstas. La molécula comprende dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas. El extremo amino se encuentra del lado izquierdo, y el extremo carboxilo del lado derecho. La estructura que se presenta aquí se puede aplicar también a las demás inmunoglobulinas, cambiando la composición de la cadena pesada y el grado de polimerización.

6.2.1 INMUNOGLOBULINA G.

La inmunoglobulina G (también conocida como alfa G) es la inmunoglobulina que existe en mayor concentración en el hombre y forma más del 85% del total de inmunoglobulinas en el suero normal e hiperinmune y es en la que solemos pensar cuando consideramos a los anticuerpos que circulan después de una inmunización prolongada. Esta inmunoglobulina es de la clase 7S y su molécula tiene una forma de Y y cada una posee un peso molecular de 160000 daltones. Posee dos cadenas pesadas idénticas y dos ligeras también idénticas de polipéptidos de 50000 y 25000 daltones cada una respectivamente, unidas entre sí por ligaduras de azufre. Una región flexible o de bisagra se encuentra cerca de la porción media de las cadenas pesadas lo que permite los cambios de forma relacionados con la ligadura de antígenos.

Cada molécula posee dos sitios para ligar antígenos que

confieren a la molécula la capacidad de hacer uniones cruzadas y agrega más antígenos.

Se han identificado subclases de IgG con base en diferencias menores en la composición de aminoácidos de las cadenas pesadas. Estas inmunoglobulinas se denominan Ig 1, 2, 3, 4 y forman el 70%, 19% y 3% de la inmunoglobulina G sérica. Difieren funcionalmente en algunos aspectos aunque estas diferencias no están bien comprendidas. (9,18)

La inmunoglobulina G es producida por las células plasmáticas y por las que tienen aspecto de linfocitos activados y poseen o están adquiriendo retículo endoplásmico rugoso en su citoplasma. Estas se encuentran en tres tejidos conectivos laxos; en los nódulos linfáticos que están por debajo de la superficie epitelial, en la médula de los ganglios linfáticos y en la pulpa roja del bazo, sólo de entre los tejidos linfoides no se produce en el timo. (9,18)

Puede pasar con facilidad la pared endotelial vascular alcanzando una alta concentración en los líquidos extravasculares. (9) Además, la inmunoglobulina G es la única clase de inmunoglobulina que puede pasar la barrera placentaria. (18)

Es la causante de la protección contra la mayor parte de los agentes infecciosos incluyendo bacterias, virus, parásitos y hongos.

6.2.2 INMUNOGLOBULINA M.

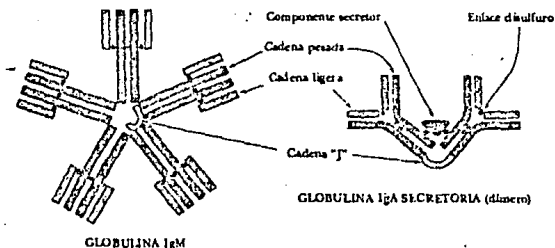
La inmunoglobulina M es mucho más grande que la inmunoglobulina G, con un peso molecular de 900000 daltones y tiene un coeficiente de sedimentación de 19S. De hecho está formada por cinco subunidades tetraédricas, cada una de las cuales es como una molécula de IgG, todas unidas entre sí en un anillo por enlaces de hidrógeno. Esta es la inmunoglobulina que se produce de manera característica en la respuesta humoral de anticuerpos contra un antígeno, por las mismas clases de células que producen la IgG y en los mismos sitios. Hay algunas dudas de que una célula pueda producir ambos tipos de anticuerpos, pues parece ser que células productoras de IgM en una etapa temprana de diferenciación producen IgG o aún IgA cuando están totalmente diferenciadas. Por su tamaño está limitada principalmente al espacio intravascular. Es posible que sea de gran importancia ante la reacción inmune primaria inducida por la exposición inicial ante un antígeno pues al principio se produce en cantidades iguales que la IgG pero a los pocos días alcanza su máximo y

comienza a disminuir su concentración mientras que la IgG continúa aumentando.

La IgM es más eficaz que la IgG para fijar el complemento y por lo tanto lo es también más en las reacciones de citotoxicidad. (18,9) La IgM es menos eficaz que la IgG en las reacciones de neutralización, en las que es anulada la actividad de una molécula funcional, como una enzima o una molécula en la superficie de un virus, como resultado de combinación con los anticuerpos. Al entrar en interacción con un antígeno la IgM tiene más probabilidades que la IgG para producir un complejo entre el antígeno y el anticuerpo, que se precipite. (18)

6.2.3 INMUNOGLOBULINA A.

La IgA es otra clase principal de inmunoglobulina. Es característica de las secreciones corporales. También se encuentra en el suero, en el cual su concentración puede ser mayor que la IgM. Se encuentra en las lágrimas y en la leche, pero sobre todo en las secreciones mucosas de las vías respiratorias y gastrointestinales. Se encuentra también en las glándulas salivales y en la orina normal. (9,18)



Modelos de IgM y de IgA secretoria. La primera presenta su forma pentamérica habitual, interviniendo una cadena J en la formación del pentámero. La IgA secretoria está unida a un componente secretor. Nótese que no existen enlaces entre las cadenas ligeras y pesadas en IgA. La globulina IgA que predomina en las secreciones corresponde a la subclase IgA2, que carece de dichos enlaces.

Estas moléculas tienen las características generales de las inmunoglobulinas, pero están compuestas por una o más subunidades de inmunoglobulinas (como la IgM está compuesta por cinco) y posee una cadena adicional de polipéptidos o porción secretoria que se supone permite al anticuerpo

atravesar el epitelio secretor de las glándulas y convertirse en parte de las secreciones normales.(9,18) Esta IgA que aparece en las secreciones lo hace principalmente en forma de dímero que se conserva unido por dicho segmento secretor. Las moléculas precursoras de IgA se sintetizan en las células plasmáticas; el segmento secretorio parece sintetizarse en las células epiteliales y ambos se combinan antes de que se secrete la IgA.

Como tienen actividad de anticuerpos y son secretadas hacia las superficies epiteliales húmedas, las inmunoglobulinas secretorias A proporcionan una primera línea de defensa contra los invasores potenciales antes de que éstos últimos entren en realidad en el cuerpo.(18)

En la saliva humana es el anticuerpo predominante y puede desempeñar un papel importante en la determinación de los componentes de la flora bucal, produciendo alteración en las propiedades de adherencia y de segregación, además de la muerte celular.(9) Se cree que la IgA es especialmente activa contra los virus.

6.2.4 INMUNOGLOBULINA D.

La inmunoglobulina D es una inmunoglobulina de clase menor que se distingue de la IgG solo en los detalles de la estructura de sus moléculas.(18) Fué descubierta como una proteína rara en un mieloma. La mayor parte se encuentra ligada a la superficie de células donde puede fungir como un sitio receptor para el antígeno.(9) En general no se conoce su función.(18)

6.2.5 INMUNOGLOBULINA E.

La inmunoglobulina E representa una clase menor de inmunoglobulinas que tienen afinidad especial por las células cebadas, por lo tanto se les conoce como anticuerpos citofílicos, siendo mediadores de las defensas alérgicas. Estas moléculas cuya producción es estimulada por antígenos como pólenes, polvos, etcétera, se adhiere a la superficie de las células cebadas en su extremo Fc y dejan libres los sitios de combinación con antígenos libres para que entren en interacción con éstos. El resultado es la liberación súbita de los gránulos de las células cebadas, con las consecuencias farmacológicas relacionadas con la exposición de los vasos sanguíneos a la histamina y a las otras sustancias vasoactivas que se encuentran contenidas en los gránulos de

las células señaladas. (9,18)

La IgE se encuentra en el suero en cantidades minúsculas y es producida por células plasmáticas que se encuentran debajo de las superficies epiteliales húmedas, principalmente en el revestimiento de los tractos gastrorespiratorio y gastrointestinal, es decir en las mismas regiones que la IgA, pero distintas a las de la IgG.

La IgE es aproximadamente del mismo tamaño molecular que la IgG, pero la estructura aminoácida de sus cadenas es un poco distinta.

Como ya se mencionó la IgE es particularmente importante en la inflamación alérgica aguda. (9,18)

Al ocurrir la exposición a cualquier antígeno se estimula la producción de inmunoglobulina de las cinco clases, pero pronto entran en acción mecanismos reguladores complejos, de modo que, bajo condiciones diferentes, predomina por último una u otra de las inmunoglobulinas. (18)

6.3 LINFOCINAS.

Los primeros estudios sobre linfocinas fueron realizados por Barry Bloom y Jhon David. En una reacción in vitro de la relación de linfocitos con macrófagos, encontraron que los macrófagos obtenidos de exudado peritoneal migran a través de tubos capilares de vidrio después de 24 a 28 horas de colocados a un cultivo tisular. Agregando linfocitos de animales con hipersensibilidad tardía, en presencia de antígenos, se inhibió esta reacción de migración, aún cuando los macrófagos fueron obtenidos de animales normales. Ellos razonaron que los linfocitos sensibilizados liberaron un material que reaccionó con los macrófagos para evitar su migración. La comprobación se realizó por el hecho de que el fluido tomado después de 24 horas de incubación de linfocitos sensibilizados con antígeno evita la migración de macrófagos tanto como linfocitos. La sustancia responsable fue nombrada Factor Inhibitorio de Migración (FIM). Esta fue la primera linfocina descrita. Desde este estudio inicial varias otras linfocinas han sido encontradas y se les ha situado en dos categorías principales, que son, linfocinas con efectos en células inflamatorias y linfocinas con efectos sobre células blanco. Las linfocinas del segundo grupo afectan a células epiteliales fibroblastos, etcétera y son en su mayor parte citotóxicas. Las linfocinas que afectan células inflamatorias lo hacen en tres formas: atraen a estas células, las

inmovilizan o las activan para la fagocitosis. El MIF es claramente una sustancia inmovilizadora. Otras linfocinas incluyen factores quimiotácticos para neutrófilos, macrófagos, linfocitos, eosinófilos y basófilos. Aun otras linfocinas aumentan la actividad metabólica de células inflamatorias modificando las propiedades biofísicas de sus membranas plasmáticas y las hacen más efectivas para la fagocitosis.

Una linfocina que merece especial atención porque puede funcionar biológicamente sólo después de interactuar con complejos inmunes. Esta sustancia es el Factor Quimiotáctico para Eosinófilos (FCE) y entonces sirve como una unión entre el sistema de anticuerpos y el sistema de linfocinas.

La elaboración de varias linfocinas in vitro es correlacionada con el estado de hipersensibilidad tardía del donador de linfocitos. Por esta razón se asume que las linfocinas están involucradas en los mecanismos de hipersensibilidad in vivo. Productos solubles producidos por linfocitos activados por antígenos pueden modificar la viabilidad de macrófagos cuando menos en una reacción asociada con hipersensibilidad tardía. Así, las linfocinas pueden servir como una unión entre una reacción puramente inmunológica y la inflamatoria. Esta reacción consiste predominantemente en macrófagos y linfocitos, sin embargo una variedad de células granulocíticas pueden estar involucradas.

Las linfocinas tienen una relación con la hipersensibilidad tardía que es análoga a la relación del sistema de C con la hipersensibilidad inmediata. (15,28) En un principio las linfocinas se creían producidas únicamente por los linfocitos T sensibilizados y estimulados, pero informes más recientes indican que su producción puede presentarse independientemente de la síntesis de DNA y la mitosis, lo que revela que solo subpoblaciones de células pueden estar involucradas en su producción o que las células activadas las producen durante un periodo limitado de tiempo. (9) Además hoy es evidente que tanto los linfocitos T como los B las producen. (1,9)

Las linfocinas sirven como un puente entre las reacciones puramente inmunológicas y la reacción inflamatoria. Esta reacción consiste en la participación de linfocitos y macrófagos, aunada a una cantidad importante de células granulomatosas, como se ejemplifica con la reacción de Arthus. Las linfocinas proveen así, una relación con la hipersensibilidad tardía o mediada por células análoga a la relación de complemento con la hipersensibilidad inmediata. (15)

6.4 CELULAS DE MEMORIA.

Despues de la estimulación de los linfocitos B o de los linfocitos T, una nueva via de diferenciación conduce a la aparición de una subpoblación integrada por lo que se llama células de memoria.(19)

Este tipo celular se queda dentro del ganglio linfático y prolifera dentro del mismo, dando lugar a una población de la clona específica que aumenta mucho pues, los nuevos linfocitos se añaden a los que se, encontraban con anterioridad en él.(17)

Estas células si vuelven a entrar en contacto con inmunógenos específicos, son capaces de proliferar y diferenciarse en líneas celulares que se relacionan con la inmunidad humoral o la inmunidad debida a células, (19) dando lugar a una respuesta más rápida y mucho más potente ante cada reexposición del antígeno.

CAPITULO 7

MECANISMO DE ACCION DE LOS ANTICUERPOS.

Los anticuerpos pueden actuar de tres maneras diferentes para proteger al cuerpo contra agentes invasores: 1.- atacando directamente al invasor, 2.- activando al sistema de complemento; que luego destruye al invasor o 3.- activando al sistema anafiláctico que cambia el medio local alrededor del antígeno invasor y en ésta forma probablemente suprime su virulencia.

7.1 ACCION DIRECTA DE ANTICUERPOS SOBRE AGENTES INVASORES.

Dada la naturaleza bivalente de los anticuerpos y los lugares antigénicos múltiples en la mayor parte de los agentes invasores, los anticuerpos pueden inactivar al agente invasor de diversas formas:

1.- Aglutinación, en la cual un número elevado de agentes antigénicos quedan reunidos constituyendo un agregado.

2.- Precipitación, cuando el complejo de antígeno anticuerpo se vuelve insoluble y precipita.

3.- Neutralización, en la cual los anticuerpos cubren los lugares tóxicos del agente antigénico.

4.- Lisis, en la cual algunos anticuerpos muy potentes son capaces de atacar directamente membranas de agentes celulares y causar así la ruptura de la célula.

Sin embargo, probablemente en condiciones normales las acciones directas de los anticuerpos atacando los invasores antigénicos no sean suficientemente potentes para desempeñar un papel fundamental en la protección del cuerpo contra el invasor. La mayor parte de la protección probablemente proviene de los efectos de amplificación de los sistemas del complemento y del efector anafiláctico.

El sistema de complemento se describe en un punto aparte dada su importancia.

7.2 ACTIVACION DEL SISTEMA ANAFILACTICO POR ANTICUERPOS.

Algunos de los anticuerpos, en particular los anticuerpos IgE, se unen a las membranas de las células en los tejidos y la sangre. Entre las células más importantes están las células cebadas de los tejidos que rodean a los vasos sanguíneos y los basófilos que circulan en la sangre.

Cuando un antígeno reacciona con una de las moléculas de anticuerpo unidas a la célula, hay una hinchazón inmediata, seguida de ruptura de la célula, que libera gran número de factores; éstos afectan el medio que los rodea. Se incluyen en éstos factores los siguientes:

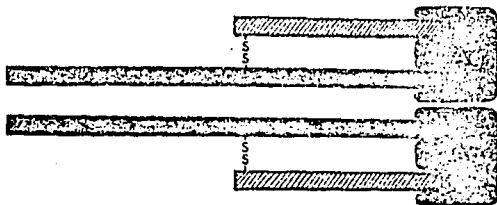
1.- Histamina, que provoca vasodilatación local y aumento de la permeabilidad de los capilares.

2.- Sustancia anafiláctica de acción lenta, que provoca la contracción prolongada de algunos tipos de músculo liso, como el de los bronquiolos.

3.- Factor quimiotáctico, que provoca quimiotaxia de neutrófilos y macrófagos dentro del área donde hay una reacción antígeno anticuerpo. El factor quimiotáctico, especialmente, provoca quimiotaxia de un gran número de eosinófilos en la zona. Se ha sugerido que los eosinófilos desempeñan un papel especial fagocitando los productos de reacciones antígeno-anticuerpo.

4.- Enzimas lisosómicas, que desencadenan una reacción inflamatoria local.

Estas reacciones anafiláctica muchas veces pueden resultar muy peligrosas para el cuerpo, provocando las graves reacciones de alergia. También se sabe que en personas genéticamente incapaces de responder con la reacción anafiláctica, diversos tipos de infecciones se difunden mucho más rápidamente en todo el cuerpo, que en caso de poderse producir la reacción. Por lo tanto, esta reacción, probablemente ayude a inmovilizar al invasor antígeno. (17)



Esquema de la fijación del antígeno sobre los focos del anticuerpo.

CAPITULO 8

HIPERSENSIBILIDAD.

8.1 REACCIONES TIPO I.

Las reacciones del tipo I se manifiestan a los pocos minutos despues de la inyección en la circulación de un Ag contra el cual el huesped posee una gran cantidad de anticuerpos citófilos IgE. Las células cebadas y los basófilos, que llevan estos anticuerpos y que encuentran el Ag experimentan una degranulación rápida, con liberación de histamina. La histamina liberada actua sobre la microcirculación y el músculo liso de los bronquiolos resultando la anafilaxia. La anafilaxia sistémica en los humanos posee tres componentes: colapso vascular con mayor permeabilidad y vasodilatación periférica diseminada, constricción bronquiolar y adema laríngeo. Las reacciones locales del tipo I resultantes del mismo mecanismo, se manifiestan como urticaria y fiebre del heno.

8.2 REACCIONES TIPO II.

En reacciones de tipo II el anticuerpo reacciona con un Ag localizado en la superficie de una célula y en colaboración con el complemento y las células fagocíticas, la célula blanco es exterminada. Las reacciones en las transfusiones sanguíneas son ejemplos de hipersensibilidad de tipo II. Algunas enfermedades autoinmunes, en las que el sistema inmunológico no es capaz de distinguir entre el Ag de ser y no ser, se producen anticuerpos contra los componentes de tejidos normales, constituyen reacciones de tipo II también. La destrucción celular suele ser favorecida por anticuerpos humorales, que en algunos casos producen la activación del C y la lisis celular y en otros la opsonización de las células y su fagocitosis por macrófagos. Las anemias hemolíticas autoinmunes y la trombocitopenia son los estados inmunológicos estudiados con mayor detenimiento. En estas enfermedades, los anticuerpos circulantes específicos contra los eritrocitos o las plaquetas constituyen la causa de la enfermedad.

8.3 REACCIONES TIPO III.

La hipersensibilidad de tipo III es conocida habitualmente como reacción de Arthus y fue el primer ejemplo de hipersensibilidad de complejos inmunes que se describió. La lesión resulta cuando es intruducido un Ag en los tejidos de un huesped con un alto nivel circulante de Ag precipitante. En exeso de anticuerpos se forman complejos inmunes en las paredes de los vasos de la microcirculación. Lo que conduce a la activación de la cascada del C. Por esto, la iniciación de la reacción es más lenta que los tipos I y II, y se requiere de 4 a 6 horas para llegar a su máxima actividad. Las sustancias biológicamente activas y liberadas por la activación de la secuencia del C provoca una reacción inflamatoria de tal magnitud que se presenta trombosis y necrosis de vasos. La mayor parte del tejido dañado puede ser adjudicado a la actividad de las enzimas hidrolíticas liberadas por los neutrófilos. La enfermedad del suero, ejemplificada por la alérgia a la penicilina, es otro tipo de reacción tipo III; los complejos inmunes se forman en la circulación en presencia de exeso de Ag. Los complejos inmunes circulantes pueden ser responsables de parte de la destrucción tisular observada en enfermedades autoinmunes y artritis reumatoide.

8.4 REACCIONES TIPO IV.

Las reacciones de tipo IV dependen de la presencia de células sensibilizadas, no de anticuerpos circulantes. En reacciones experimentales típicas, un animal es inyectado, generalmente en forma subcutanea, con pequeñas dosis de Ag suspendido en auxiliar de Freund. La utilización de mayores dosis de Ag administradas por vía endovenosa sin la sustancia de Freund favorece el desarrollo de hipersensibilidad humoral y no celular. Después de un lapso de 5 a 21 días, se administra una segunda inyección en otro sitio; aproximadamente a las 6 horas aparece incremento de volumen, enrojecimiento e induración, los que aumentan en intensidad, llegando a su máximo despues de 24 a 48 horas y perdurando varios días. Puede presentarse necrosis franca. La lesión se caracteriza histológicamente por la intensa inflamación de células linfoides, muchas de las cuales parecen estar experimentando transformación blástica, y macrófagos. Las células se localizan alrededor de los vasos sanguíneos. Pueden liberarse linfocinas por las células linfoides activadas. Estas sustancias reclutan y activan otras células linfoides y macrófagos, y quizá son responsables de la mayor parte de daños tisulares característicos de las reacciones de hipersensibilidad

tardia.(9)

II INMUNOLOGIA EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.

CAPITULO 1

ANTECEDENTES HISTORICOS.

La idea de que tanto los irritantes locales como los factores sistémicos del huésped son importantes en la patología de la enfermedad periodontal, se extiende a más de 150 años. Fox en 1832 y Hunter en 1835, reconocieron el papel de los depósitos dentales locales como el "tártaro", pero recalcaron factores "constitucionales" y Koecker apoyó varias importantes causas "remotas". Sin embargo, éstos observadores no tenían idea de como los factores sistémicos del huésped y una variedad de condiciones podían contribuir con la enfermedad. Estas condiciones eran oscuras, aún arcanas e incluían trastornos digestivos, contagio por instrumentos sucios, baja vitalidad, enfermedades que afectan la circulación, drogas que sobre estimulan los tejidos y ciertamente enfermedades sistémicas como la tuberculosis, escorbuto y sífilis, tanto como la periodontitis fueron comunes en esos días.

Para la segunda parte del siglo XIX, los observadores dieron mucha más atención a los factores locales que a los sistémicos. Por ejemplo en 1883 Harlan escribió que "no sería necesario...decir nada de la etiología de la enfermedad bajo discusión (periodontitis), aparte de que es infecciosa" y Rawls en 1885 escribió acerca "de un particular organismo que crece en las bolsas". G. V. Black citado por Rawls, dijo "de pequeños organismos" cuyos fluidos digestivos afectan a los tejidos. Sin embargo, como una consecuencia de los esfuerzos de Rehnwinkel y otros, se enfatizó en el papel jugado por las bacterias y los factores sistémicos en la patología. Estos conceptos vieron el final y el principio del siglo y más observadores creyeron que la enfermedad periodontal es causada por una combinación de oscuros factores sistémicos y constitucionales e irritantes mecánicos como el tártaro y márgenes rugosos.

La posible implicación de las bacterias fué ignorada de 1900 hasta los 60's.

En una serie de artículos comensada en 1920, Gottlieb describió una forma de periodontitis sólo causada por factores locales, por ejemplo cálculos, otra forma en la que los factores sistémicos jugaban el papel mayor y aún otra con causas desconocidas, caracterizada por ausencia de inflamación. Otros hicieron similares distinciones, McCall y

Box, asignaron el término "periodontitis simple" a las formas de enfermedad resultantes completamente de depósitos dentales y "periodontitis compleja" a las formas en que los factores sistémicos eran más importantes.

A través de este periodo, la naturaleza de los postulados factores sistémicos permanecieron en el misterio.

En los años recientes se ha producido un gran progreso en el esclarecimiento del papel de las bacterias en la etiología de la periodontitis, los mecanismos del huésped que están involucrados y el papel que juegan.

Se ha establecido que la enfermedad periodontal en humanos y otras especies animales es sin excepción causada por bacterias. Además, los datos indican fuertemente que ciertos tipos de bacterias están involucrados y que especies particulares o combinaciones de ellas pueden estar asociadas con diferentes entidades clínicas.

Entonces, durante los últimos quince años, la opinión científica retomó a las bacterias como un factor importante en la etiología y patología de la enfermedad periodontal a expensas de los factores sistémicos. Sin embargo, recientemente los descubrimientos están moviendo los conceptos hacia un punto más balanceado.

Claramente las bacterias son agentes esenciales, pero su presencia en sí es insuficiente, los factores del huésped deben ser involucrados si la enfermedad se desarrolla y progresa. Ocasionalmente, en individuos con función leucocitaria comprometida, los factores del huésped sobrepasan en importancia a las bacterias.

Estos casos y otros apoyan el punto de vista expresado hace varios años por Cohen y Goldman de que "la constitución" del individuo juega un sustancial si no un dominante rol, en la producción de todas las enfermedades.

En la década pasada, el principal objetivo de la investigación periodontal ha sido, aprender como las bacterias interactúan con varios sistemas celulares del huésped y cual es la consecuencia de que ésta interacción ocurra. (26)

CAPITULO 2

ACTIVACION DEL SISTEMA INMUNE EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.

La entrada de bacterias o sus productos en los tejidos humanos generalmente inicia una respuesta inmunológica del huésped. Esta respuesta puede variar de acuerdo a la naturaleza de los antígenos bacterianos y puede incluir la formación de anticuerpos humorales y la selección, reclutamiento y proliferación de linfocitos específicamente sensibilizados propiciadores de hipersensibilidad inmediata y/o tardía. Aún en infecciones bacterianas causadas por una sola especie de microorganismo, una combinación de respuestas puede ocurrir con o sin un tipo inmunológico predominante.

En la enfermedad periodontal inflamatoria humana (gingivitis y periodontitis), donde una variedad de bacterias pueden jugar un importante papel, es necesario revisar el aspecto inmunológico total. (15,20)

Se ha sugerido que la respuesta del huésped a la flora microbiana periodontal es responsable de mucho de lo observado en la enfermedad periodontal. (3) Acordemente la respuesta inmune es considerada como un punto importante en su iniciación y progreso.

En general es aceptado que los microorganismos y sus productos son reponsables de provocar las alteraciones características de la periodontitis y que las bacterias inician la reacción inflamatoria que provoca las alteraciones tisulares caracterizadas clínicamente por edema, enrojecimiento, pérdida de la queratinización y hemorragias, mientras que en forma microscópica se puede observar; atrofia y ulceración del epitelio sulcular con aumento en el número de leucocitos polimoronucleares migrando a través de él, pérdidas de fibras colágenas con infiltración perivascular de leucocitos polimorfonucleares, macrófagos, histiocitos, monocitos y linfocitos. la membrana basal compuesta por glucosamino glucanos y fibras colágenas puede mostrar abultamiento, fragmentación, ausencia o separación del epitelio subyacente durante las fases tempranas de la enfermedad periodontal. Durante las fases avanzadas de la enfermedad el infiltrado es predominantemente de linfocitos y células plasmáticas productoras de anticuerpos, interpretandose ésto, como una respuesta humoral y celular del sistema inmune, pues parecen estar presentes tanto linfocitos B como T y el grado de infiltración varía de

acuerdo a la intensidad de la inflamación. El papel de las células B se asume como dominante por la extensa proliferación de células plasmáticas y porque la gran mayoría de los linfocitos presentes en las lesiones de periodontitis tienen determinantes superficiales.(8,5,7,12)

Descripciones del epitelio de la bolsa periodontal han revelado que en él es donde los elementos inmunológicos humorales y celulares interactúan con las bacterias periodontales.(29) Así, se ha observado, que la composición del fluido crevicular de pacientes sanos y enfermos incluye proteínas séricas, especialmente inmunoglobulinas con actividad de anticuerpos e iones. Se ha encontrado también, que las inmunoglobulinas contenidas en el fluido gingival pueden modificar la colonización de las superficies dentarias, por los microorganismos, y que la concentración de inmunoglobulinas puede relacionarse con estados de remisión o exacerbación en la enfermedad, pudiéndose utilizar, por lo tanto el conteo de las inmunoglobulinas del fluido crevicular, como un método para medir la actividad de la enfermedad.(40) Con respecto a los elementos celulares, los linfocitos han sido identificados en el fluido crevicular, pero las células plasmáticas no han sido encontradas en él. El número de células mononucleares reportado varía de acuerdo con el sistema de colección del 3% al 8.5%. De estas concentraciones el 58% fueron células B, el 24% fueron identificados como células T y el 18% fueron identificados como monocitos-macrófagos.

Originalmente se pensaba, que este fluido era suero diluido, sin embargo las evidencias sugieren que las células plasmáticas de la encía son activadas en forma específica contra antígenos de la flora periodontal y que producen gran parte de las inmunoglobulinas del fluido.(23,38)

Esta respuesta tendría como función proteger al organismo contra agentes químicos y biológicos externos dañinos de la placa dentobacteriana que son considerados como agentes antigénicos que actúan continuamente y que juegan un importante papel en el proceso inflamatorio posibilitando que pueda ocurrir una gradual sensibilización ellos.

2.1 PAPEL DE LAS BACTERIAS EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.

Hay ahora suficiente evidencia de que las bacterias o substancias derivadas de ellas son las causas primarias de la enfermedad gingival y periodontal inflamatoria. En los sitios normales o subclínicamente inflamados, los estreptococos Gram positivos y los actinomicetos facultativos, especialmente A.

viscosus y *A. naeslundii*, junto con *R. dentacariosa*, constituyen más del 85% del total de la flora, aunque los bacteroides sacarolíticos y *Campocyclophaga* también pueden ser encontrados. El radio entre las formas inmóviles y móviles de bacterias supragingivales es alrededor de 40 a 1. La flora de bolsas recientemente tratadas es muy similar a la flora normal. En un contraste marcado, la flora en los sitios enfermos es predominantemente Gram negativa, anaerobia y móvil. Listgarten y Hellden encontraron que el radio entre las formas móviles e inmóviles de bacterias, en los sitios enfermos es de aproximadamente 1 a 1. En varios casos de periodontitis sin tratamiento, *B. gingivalis* constituyó más del 40% de la flora cultivable, y las espiroquetas constituyeron aproximadamente el 30% de dicha flora, mientras que en los casos tratados, *B. gingivalis* estuvo ausente o constituyó menos del 5% de la flora y las espiroquetas no fueron vistas. En las periodontitis avanzadas donde muy poca inflamación gingival es aparente, *B. melaninogenicus* es intermedius, los bacteroides pleomórficos y *E. corrodens*, se han encontrado predominantes. En las lesiones muy avanzadas donde la inflamación está presente, *B. gingivalis* y *F. nucleatum*, pueden formar más del 75% del total de la flora y los vibrios anaeróbicos y los bacteroides pleomórficos también se pueden encontrar.

Las bacterias y las sustancias que liberan parecen causar alteraciones tisulares patológicas a través de varios caminos:

- 1.- Algunas de las bacterias producen exotoxinas, que activan a los mecanismos normales de defensa, por ejemplo a los leucocitos y macrófagos.

- 2.- Los componentes bacterianos pueden interactuar con varias células y sistemas del huésped iniciando y perpetuando la inflamación y los procesos inmunológicos, resultando todo esto en la alteración patológica de los tejidos, incluyéndose en estas alteraciones la degradación ósea.

- 3.- Algunos componentes bacterianos, por ejemplo la endotoxinas, pueden actuar directamente sobre las células óseas causando resorción. En todos estos casos, una interacción se efectúa entre las bacterias o sus productos y los sistemas de defensa del huésped. Entonces, como un análisis final, un entendimiento de la respuesta del huésped en la periodontitis, significa un entendimiento de la naturaleza y consecuencias de las interacciones parásito-huésped. (26)

2.2 RESPUESTA CINETICA.

Parece ser que el total de la respuesta cinética linfocitaria en la enfermedad periodontal está compuesta tanto por linfocitos B como por linfocitos T, pues cada uno de ellos posee un patrón cinético que permite su diferenciación.(8,27)

La respuesta B parece ser dependiente de la respuesta T, ocurre tempranamente después de estimulación y es de vida relativamente corta, se presenta después de la estimulación con una variedad de bacterias asociadas con la periodontitis.(27) Lehner corroborado por Horton y colaboradores, ha indicado que pacientes con periodontitis tienen linfocitos sensibilizados que producen mediadores cuando son expuestos a antígenos de la placa.(12) Así, cuando éstas células son expuestas a un antígeno o mitógeno, normalmente se transforman en blastocitos. Estos son grandes, metabólicamente activos y su presencia es una indicación de intensa actividad celular. Estos linfocitos sintetizan entonces nuevo DNA y RNA mientras realizan la mitosis.(8)

En sujetos sanos que se abstienen de técnicas de higiene oral durante 28 días, un incremento en la transformación linfocitaria de los linfocitos T de la sangre periférica, estuvo directamente relacionada con la aparición de la placa dentobacterina y con la aparición de gingivitis.(37)

La respuesta cinética de éstos linfocitos se observó de la siguiente manera; la síntesis de DNA fué más alta en los días 5 y 8 (78 y 60% de la respuesta pico respectivamente), la respuesta en los días 2, 3 y 4 fué significativa comparada con el control, pero fué menor comparada con la respuesta pico de los días 6 y 7.

Linfocitos de varios donadores tuvieron una significativa síntesis de DNA con solo 10 microgramos de placa solubilizada, la síntesis de DNA óptima se realizó con 10 a 20 microgramos de placa y 40 microgramos o más fué una dosis inhibitoria.(28)

2.3 RESPUESTA MITOGENICA Y ANTIGENICA.

Los datos apoyan la idea de que la transformación linfoblástica que ocurre localmente en los tejidos gingivales de pacientes con enfermedad periodontal, es principalmente policlonal y resulta de mitógenos derivados de bacterias de la bolsa. La respuesta sistémica a éstas sustancias bacterianas es probablemente una mezcla de actividad policlonal

y monoclonal específica o antigénica. La participación de cada una de ellas puede depender de las características de los microorganismos involucrados y de la forma establecida genéticamente de responder del huésped. (26)

Independientemente de cual parte de la respuesta es mitogénica o antigénica es claro que ambos linfocitos, B y T, de individuos con enfermedad periodontal son activados por placa solubilizada. Como los dos tipos de linfocitos son capaces de sintetizar linfocinas que median la hipersensibilidad tardía y reacciones de destrucción inflamatoria de tejidos, ambos tienen la potencialidad de mediar destrucción periodontal aún cuando los estímulos de la placa nunca entren en los tejidos periodontales. (28)

2.4 INMUNOPOTENCIACION PROVOCADA POR LA PLACA DENTAL.

Puede considerarse que la placa dental tiene dos componentes funcionales que influyen en el desarrollo de la enfermedad periodontal; los microorganismos que tienen la capacidad de inducir enfermedad periodontal y agentes inmunomoduladores que tienen la capacidad de aumentar o suprimir la respuesta inmune. Los aspectos microbiológicos de la enfermedad periodontal se han estudiado extensamente, pero el significado potencial de los agentes inmunomoduladores de la placa dental no han recibido una adecuada atención.

2.4.1 COMPONENTES FUNCIONALES DE LA PLACA DENTOBACTERIANA.

La placa dentobacteriana contiene aproximadamente 8.5% de dextranos solubles con predominancia del alfa-1-6 y alrededor del 1.4% de dextranos insolubles predominando el alfa-1-3. También contiene 1% de levanos (del peso).

Los lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias Gram negativas son los materiales biológicos más potentes encontrados en la placa supragingival y subgingival.

Los ácidos lipoteícticos de las bacterias Gram negativas de la placa, pueden tener propiedades biológicas similares a las de los LPS, pero esto necesita aún que se demuestre directamente con la placa dental.

Las sustancias de la placa pueden modular la respuesta a otros antígenos.

Un efecto coadyuvante de la acumulación de placa in

vivo, tanto en la respuesta linfoproliferativa (B y T) como en la formación de linfocinas, fué observada con estimulantes no relacionados con la placa dentobacterina.

Las respuestas B y T fueron aumentadas en sujetos que acumularon placa por 28 días.

No hubo un incremento detectable en los niveles de anticuerpos a la placa dental, pero se encontró un aumento en las inmunoglobulinas séricas.

Esto concuerda con la observación de que los LPS, dextranos y levanos, pueden actuar como activadores policlonales de las células B y esto se aplica también a antígenos provenientes de *A. viscosus*.

Viendo estos resultados se ha sugerido que la placa dental puede actuar como un coadyuvante endógeno para la activación de los linfocitos B y T.

2.4.2 MECANISMO DE ACCION DE LOS INMUNOMODULADORES.

El mecanismo de acción de los coadyuvantes (inmunomoduladores) es complejo, pero se necesita enfatizar cuatro puntos en relación a la placa dental:

1.- La persistencia de la placa dental a lo largo del margen gingival, posibilita a los LPS, dextranos y levanos a ser liberados continuamente, sobre una extensa superficie epitelial.

2.- La placa dental y los LPS son agentes potentes que causan liberación de hidrolasas lisosomales provenientes de macrófagos y éstas pueden estar involucradas en la acción de los coadyuvantes.

3.- En relación a los dextranos como potenciadores de la respuesta inmune y como activadores de la vía alterna del complemento, éstos deben de estar cargados negativamente. En apoyo a su participación en dicha potencialización se puede decir que además de que moléculas sulfatadas se encuentran en la placa dental, algunas de ellas son glucoproteínas sulfatadas. Así, los polisacáridos cargados negativamente pueden ser formados por *S. mutans* y *S. sanguis*, que incorporan fosfato unido a moléculas solubles e insolubles de polisacáridos de alto peso molecular. Además de la carga negativa de dextranos, que puede ser necesaria para la coadyuvancia, el alfa-1-3, y el alfa-1-6 y el alfa-1-4, pueden influenciar su coadyuvancia, especialmente porque el

dextrano alfa-1-3, resistente a degradación y es lentamente metabolizado.

4.- El reclutamiento y proliferación de células inmuno competentes (B y T) ambas en el infiltrado gingival de células mononucleares y en los nódulos linfáticos que drenan dicha área, puede seguir a la exposición a altas concentraciones de antígenos locales.

2.5 RELACION ENTRE LOS FOCOS DE CELULAS LINFATICAS GINGIVALES Y LOS NODULOS LINFATICOS.

La relación entre los focos de células linfáticas gingivales y los tejidos linfáticos organizados en los nódulos linfáticos, necesita ser investigada.

Hay cuando menos cuatro posibilidades que deben ser consideradas y cada una de ellas puede modificar la manera aferente y eferente de respuesta inmune hacia los antígenos de la placa dentobacteriana.

Los antígenos de la placa pueden difundirse directamente o ser transportados por células a los focos gingivales, donde las interacciones entre las células linfáticas B y T pueden tener lugar y las células efectoras y los productos solubles, resultados de dicha interacción, afectarían entonces a los tejidos periodontales. Alternativamente, los antígenos unidos a células pueden pasar a los nódulos linfáticos regionales directamente o por la vía de los focos gingivales y después de la interacción entre las células B y T, en dichos nódulos, que son el mejor sitio para esa reacción, las células efectoras y los productos solubles pasarían a los focos linfáticos gingivales para efectuar sus funciones. Aunque los nódulos linfáticos regionales parecen jugar un papel esencial en la respuesta inmune, los focos gingivales pueden en adición a las células efectoras, tener una función aferente subsidiaria. La llegada inespecífica de linfoblastos a los focos gingivales de inflamación, también debe de tomarse en cuenta.

2.6 HIPOTESIS INMUNO-MICROBIOLOGICA ACUMULATIVA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.

In útero, el sistema inmune materno y la placa dentobacteriana afecta a el feto por medio de la transferencia pasiva de IgG como anticuerpo y por la sensibilización de linfocitos. Esto puede entonces

influenciar selectivamente la colonización de la boca esteril del neonato por los microorganismos y a la respuesta inmune activa del infante. Con la erupción de los dientes deciduos, el desarrollo de la placa dentobacteriana puede estar influenciado por la microbiota oral y la inmunidad del infante y ella a su vez puede influenciar tanto a la microbiota oral como a la inmunidad del infante. Es cada vez más claro que el control ecológico de los patógenos de la placa, es modificado por una variedad de interacciones entre el comensal y el antagonista. El propio efecto de la placa en la respuesta inmune y después en las bacterias puede ser aumentado por coadyuvantes de la placa y mantenido por células de memoria y células ayudadoras a largo plazo. La respuesta inmune puede ser suprimida a su vez por agentes de la placa o por células supresoras.

La compleja interacción entre las bacterias y la inmunidad, tanto como el balance entre la actividad ayudadora y supresora, influyen el desarrollo de la placa dentobacteriana en los dientes permanentes. La composición de la placa en los dientes adultos es constante, por lo que la mayor influencia en el desarrollo de la placa debe ser temprana, con una progresiva disminución de la infancia a la vejez. La hipótesis entonces sugiere que la composición de la placa dentobacteriana, está más influenciada durante el periodo perinatal, con efectos acumulativos durante la infancia, niñez y edad adulta, en la cual se vuelve cada vez menos influenciada mientras que la microbiota oral y dental y la respuesta inmune se estabilizan cada vez más. Si un organismo patógeno específico colonizó el diente, digamos, a la edad de veinte años, entonces la iniciación de una infección depende de la microbiota existente y de la respuesta inmune prevalente. Este concepto de la patogénesis de la periodontitis, cambia la responsabilidad de la prevención antimicrobiana de la edad adulta a la juventud. (38)

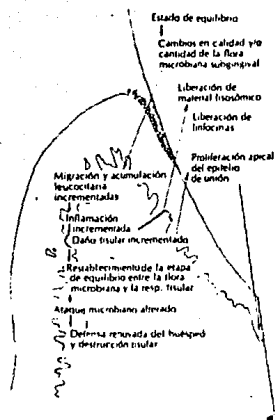


Ilustración esquemática de un brote de progresión en la enfermedad periodontal. El tejido gingival está en equilibrio con la flora microbiana de la placa. Se produce un cambio en la cantidad y/o calidad de la flora subgingival. Esto genera una respuesta inflamatoria reforzada (aguda). La reacción contrarresta la actividad microbiana, pero también genera daño tisular. La destrucción de las fibras colágenas hacia apical del epitelio de unión lo facilita a proliferar aun más hacia apical sobre la superficie radicular.

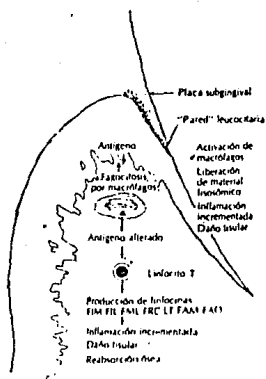


Ilustración esquemática de los posibles efectos de la inmunidad celular sobre el tejido gingival. Los antígenos de la placa subgingival penetran en el tejido conectivo a través del epitelio de unión. Los macrófagos fagocitan el antígeno y lo alteran hasta una forma reconocible por el sistema inmunitario (*Reconocimiento*). Los linfocitos T se ven estimulados a proliferar y liberar linfocinas. Estas pueden causar una mayor inflamación, daño tisular y reabsorción ósea. En estas actividades el antígeno es fijado (*Fijación*) y eliminado (*Eliminación*). La activación de los macrófagos conduce a liberar material lisosómico que puede causar una mayor inflamación y daño tisular.

CAPITULO 3

LINFOCITOS T.

Con respecto a la participación de la reacción inmune celular en la enfermedad periodontal, la información más aceptable se basa en el test de transformación linfocitaria. Estas células podrían contribuir a la pérdida ósea por medio de la liberación de linfocinas, también podrían contribuir al daño tisular por medio de los linfocitos sensibilizados que actúan sobre fibroblastos como células blanco o por medio de las células matadoras naturales (NK) que actuarían de la misma forma. Además, parece ser, que los linfocitos T participan específicamente en la activación de las células B cuando éstas reaccionan ante las bacterias gram positivas o Gram negativas produciendo anticuerpos. (5,7,8) Esta dependencia estaría basada en la presencia de células T ayudadoras o células T supresoras de la reacción linfocitaria B, además, parece ser que las células T a su vez, están reguladas por los monocitos, dependencia que podrían compartir los linfocitos B. (1,7)

3.1 LINFOCINAS.

Las células linfoides B y T en transformación producen y secretan numerosas sustancias, además de las inmunoglobulinas, responsables de una gran variedad de actividades biológicas, que suelen denominarse linfocinas. (9) Como las linfocinas median la inmunidad celular, la hipersensibilidad tardía y la reacción de inflamación de los tejidos, la respuesta linfocitaria a los estimulantes de la placa, con la consecuente producción de linfocinas, se piensa, puede contribuir a los mecanismos patogénicos que operan en la enfermedad periodontal. (28)

Las linfocinas pueden ser los agentes predominantemente responsables del daño local. El factor de inhibición de la migración de macrófagos y/o neutrófilos, puede localizarlos y el factor quimiotáctico puede incrementar el número de monocitos atraídos al sitio de activación linfocitaria. La liberación de enzimas por parte de éstas células puede producir daño local. El daño específico, puede ser causado por la linfoxina, que es citotóxica para los fibroblastos y por el factor activador de los osteoclastos, que incrementa la resorción ósea. (38)

Como la concentración de linfocinas debe ser mucho mayor después de la activación mitogénica, que después de la antigénica, pues muchas más células linfáticas participan en el primer caso, si éste tipo de estimulación es importante en la enfermedad periodontal, implicaría que las linfocinas sean primordiales en su patogénesis. (26)

3.1.1 LINFOCINAS QUE AFECTAN A LOS MACROFAGOS.

Estas linfocinas inducen efectos sorprendentes en la morfología y propiedades funcionales de monocitos y macrófagos. En este tipo de linfocinas se incluyen las siguientes; factor activador de macrófagos (FAM), factor de inmigración de macrófagos (FIM), factor quimiotáctico para macrófagos (FC), factor de secreción de macrófagos (FSM). (9,1)

Las investigaciones demuestran que los productos solubles de linfocitos activados antigénicamente, pueden modificar in vivo la viabilidad de macrófagos, en cuando menos una reacción asociada con hipersensibilidad tardía (Tipo IV). (15,9) Este tipo de reacciones consisten en una lenta infiltración de células mononucleares en el sitio de aplicación de un antígeno a un individuo apropiadamente sensibilizado. (15)

Las linfocinas, además, activan a los macrófagos que producen y secretan numerosas sustancias que incluyen enzimas lisosomales y proteasas neutras, como son la collagenasa y la lisosima, activador del plasminógeno y prostaglandinas, que al parecer perpetúan las lesiones inflamatorias crónicas y la destrucción de tejidos. (9,1)

Leucocitos de pacientes con gingivitis y periodontitis producen, factor inhibidor de la migración de macrófagos, cuando son estimulados con *V. alcalescens*. Los linfocitos de éstos pacientes también muestran citotoxicidad hacia eritrocitos de gallina, lo que indica una disasociación entre los diferentes tipos de respuesta linfocitaria.

Los LPS estimulan a los linfocitos B de cerdos de Guinea, que liberan factor activador de macrófagos. (38)

3.1.2 FACTOR CITOTOXICO. (LINFOTOXINA)

Es una sustancia no citotóxica que actúa en forma no específica, sobre las células vecinas al linfocitos que la

produce, por un mecanismo que aún no es claro, aunque los datos indican que puede causar daño en la membrana celular, con los cambios osmóticos consecuentes, de modo que si la reacción inmune se produce en la proximidad de fibroblastos, éstas células pueden presentar degeneración. La linfotoxina, por lo tanto, puede ser importante en algunas de las alteraciones que se presentan en la enfermedad inflamatoria gingival y periodontal, pues los fibroblastos degenerados tiene una capacidad disminuida para producir matriz colágena.(1,9)

Los linfocitos de pacientes con enfermedad periodontal, estimulados con antígenos derivados de la placa dentobacteriana, producen linfotoxina y la cantidad de dicha producción, fué correlacionada con la severidad de la enfermedad periodontal.(38)

3.1.3 FACTOR ACTIVADOR DE LOS OSTEOCLASTOS.

Se ha descrito un factor elaborado por leucocitos humanos de la sangre periférica conservados en cultivo y expuestos a placa dentobacteriana, que se denomina factor activador de los osteoclastos (FAO).

Cuando se coloca en cultivos de huesos fetales, éste factor induce la liberación de calcio, la aparición de gran número de osteoclastos y las características morfológicas de resorción ósea. De todos los mediadores actualmente identificados, éste es quizá el más importante con respecto a la pérdida ósea en la periodontitis crónica, pues se ha indicado que pacientes con periodontitis, sintetizan linfocitos que liberan mediadores de la pérdida ósea, cuando son expuestos a antígenos de la placa dentobacteriana.(9,12) Por ello la presencia en los tejidos con enfermedad periodontal de muchas células plasmáticas implicaría que los linfocitos B han proliferado en el área inmediata y pueden haber contribuido a una gran cantidad de pérdida ósea a través de la liberación del factor activador de los osteoclastos.(12,26)

Además, un factor activador de los osteoclastos diferente de las prostaglandinas, es producido por linfocitos de pacientes con enfermedad periodontal cuando son activados por antígenos de la placa dentobacteriana.(38)

3.1.4 FACTOR QUIMIOTACTICO. (FC)

Las células linfoides en transformación liberan un factor que ha sido purificado y que es quimiotáctico para las células mononucleares.(9) Los linfocitos B y T de pacientes con enfermedad periodontal producen dicho factor cuando son estimulados.(38)

3.1.5 OTROS FACTORES.

Las células linfoides activadas producen varios factores adicionales biológicamente activos. Estos incluyen sustancias estimulantes, inhibitoras o ambas, de la proliferación de células linfoides, así como un factor que es auxiliar en la producción de anticuerpos por las células B. Además, varias linfoquinas son mediadoras de la reacción de hipersensibilidad tardía, por ejemplo; sustancias quimiotácticas son producidas para atraer macrófagos, neutrófilos y en algunos casos eosinófilos.(9,15) Hay linfoquinas por otra parte que causan permeabilidad vascular incrementada.(15) Además, el factor inhibitor de la migración leucocitaria fué producido por linfocitos de pacientes de pacientes con gingivitis, cuando fueron estimulados con antígenos de V. parvula.(38)

3.2 CELULAS MATADORAS NATURALES (NK).

En la enfermedad periodontal los fibroblastos tisulares exhiben severos cambios citopáticos y éstos cambios son asociados con efectos directos de productos de la placa dentobacteriana o a una forma de daño mediada por células.(21)

Los estudios indican que las células NK no se encuentran en la encía sana, pero se encuentran presentes en la encía inflamada. Las lesiones de gingivitis que consisten principalmente en células T contienen ocasionalmente células NK y en un grupo en el que se provocó gingivitis experimental, un gradual aumento en la frecuencia de las células NK fué asociado con el desarrollo de placa dentobacteriana inductora de inflamación.(32)

En varios estudios se ha observado que las células NK pueden matar a los fibroblastos gingivales tratados con extractos subcitotóxicos de placa dentobacteriana.(21,32) Esta acción citotóxica puede deberse a cambios en las características superficiales de los fibroblastos. Cogen y colaboradores, han demostrado que fibroblastos tratados con

hidrolasas lisosomales no muestran efectos observables en los microscopios ópticos, pero ultraestructuralmente parecen perder una cantidad significativa de la red rutenio positiva de proteínas polisacáridas de la membrana celular.

Para que se produzca un aumento en el efecto citotóxico de las células NK en los tejidos periodontales se sugieren dos cosas; que la presencia de sustancias de la placa dentobacteriana induce cambios citopáticos en los fibroblastos que se expresan en la membrana celular, esta alteración puede entonces ser reconocida como antigénica por las células NK, que matan entonces al fibroblasto, una segunda posibilidad es que el extracto de la placa pueda estimular efectivamente la actividad de las células NK, especialmente en un medio alto en el número de células blanco, como son los tejidos gingivales. (21)

Sin embargo, como resultados de las investigaciones, se ha observado una asociación directa entre los linfocitos B y las células NK, sugiriendo ésto una intervención en la regulación de la función B por parte de las células NK, más que una función citotóxica en contra de los fibroblastos afectados por la placa dentobacteriana.

Así, puede ser que la función de las células NK sea regular a las células B in vivo, pues pueden suprimir la diferenciación de dichas células en respuesta a mitógenos y pueden modificar la actividad celular B, liberando factores solubles que gobiernan la proliferación de células formadoras de inmunoglobulinas y la secreción de dichas moléculas.

Mientras que las células NK parecen más supresoras que las células supresoras T, ratios subóptimos de células NK pueden aumentar la respuesta celular B, entonces el balance entre las células NK y las células no-NK, puede ser un factor importante en la conversión de una lesión estable dominada por células T, a una lesión progresiva dominada por células B. (32)

CAPITULO 4

LINFOCITOS B.

Se ha propuesto que los linfocitos B juegan un importante rol en la iniciación y progreso de la periodontitis, pues varios estudios han reportado la presencia de activadores inespecíficos y policlonales de las células B, aunados al hallazgo de anticuerpos específicos contra bacterias orales en la encía, que junto con linfocinas, como los factores osteoclasticos (incluyendo al FAO), pueden ser producidos por los linfocitos B lo que posibilita a la respuesta inmune humoral a estar presente en la patogenia de la enfermedad periodontal.(7,8)

A sido reportada además, una variabilidad en la concentración de inmunoglobulinas, en los especímenes de pacientes con periodontitis en diferentes áreas de la boca con el mismo grado de inflamación, lo que podría indicar una destrucción intermitente en la lesión y que los linfocitos B de adultos jóvenes enfermos severamente de periodontitis, muestran ser hipersensibles a mitógenos y la exposición de bacterias Gram positivas y Gram negativas de la placa dentobacteriana, pudiendo ser dependiente de las células T ésta reacción.(4,7)

Estas observaciones indican que el sistema inmune es activado y reactivado perpetuamente en la encía y que la producción de inmunoglobulinas y complejos antígeno-anticuerpo puede realizarse en ella, pues se han encontrado grandes depósitos de inmunoglobulinas y signos de deposición de complejos inmunes en la lámina propia.(2,5)

4.1 CELULAS PLASMATICAS.

Page y Schroeder han determinado que varios estados de la enfermedad periodontal se caracterizan por cantidades incrementadas de células plasmáticas, siendo éstos incrementos mayores en los casos más severos.(5,38)

Numerosos linfocitos B migran hacia la encía expuesta a los antígenos, con la aparición consecuente de células plasmáticas que producen una proporción del total de la inmunoglobulinas gingivales. Sin embargo, aún cuando al ser

activadas por antígenos, éstas células producen inmunoglobulinas específicas, cuando son activadas por mitógenos, las inmunoglobulinas o anticuerpos producidos, manifiestan actividad por una gran variedad de determinantes antigénicos que no están relacionados con el agente causal. La realización de éstos eventos en tejidos crónicamente expuestos a estimulación antigénica o mitogénica, produce el aumento y prolongación de la enfermedad.(14,26)

Se han encontrado por medio de técnicas de inmunofluorescencia, principalmente células plasmáticas productoras de IgG e IgM, con el 70 al 80% del total, siendo del tipo de célula productoras de IgG, en muestras de tejido gingival crónicamente inflamado.(5,10)

La mayoría de las células plasmáticas asociadas a IgG, se encontraron distribuidas en el tejido conectivo. Las asociadas con IgM fueron encontradas en el área inmediatamente adyacentes al epitelio sulcular, aunque también se encontraron células asociadas a IgG en esa área.(6,10) La falta de fluorescencia en éstas células puede ser debida a la pérdida de inmunoglobulinas citoplasmáticas por daño celular.(5)

Se han encontrado niveles bajos de células productoras de IgA en la encía.

Ha habido estudios que reportan grandes cantidades de células plasmáticas productoras de IgE en la encía inflamada, reflejando por lo tanto grandes concentraciones de IgE.(20) Sin embargo, otros estudios reportaron que las células productoras de IgE, no se encuentran en los tejidos enfermos periodontales, lo que apoya los resultados de Nuki y Farnoush, de que los mecanismos mediados por la IgE, probablemente no juegan un papel significativo en la enfermedad periodontal.(5)

Aunque también se han reportado niveles bajos de células productoras de IgD, otros estudios han dado a conocer que los niveles de dicha inmunoglobulina son elevados, con ausencia de perceptibles alteraciones en las cantidades de otras células.(6,3) Se ha observado que las cantidades de células productoras de IgD disminuyen después del tratamiento, indicando una posible correlación entre la actividad en la enfermedad periodontal y las células plasmáticas productoras de IgD.(37)

Generalmente en la lesión establecida, aunque ésta está limitada a una porción relativamente pequeña de tejido conectivo, las células plasmáticas no se encuentran limitadas al sitio de la reacción, sino también aparecen en haces a lo

largo de los vasos sanguíneos y entre las fibras colágenas profundas de los tejidos conectivos, aunque no se observa que atraviesen el epitelio de la bolsa, ni se asocian con pérdida ósea apreciable. Además, puede encontrarse una subpoblación de células plasmáticas en degeneración. En la lesión avanzada la apariencia histológica con respecto a las células plasmáticas no cambia apreciablemente.(9)

4.2 INMUNOGLOBULINAS.

En la periodontitis humana existen numerosas pruebas acerca de la importancia de las inmunoglobulinas en el desarrollo de la enfermedad. Se ha comprobado, por ejemplo, que el suero de pacientes con periodontitis contiene anticuerpos contra bacterias de la placa dentobacteriana, lo que significa una respuesta del sistema inmune del huesped, que extractos de encía contienen abundantes anticuerpos contra los microorganismos de la placa, que el fluido gingival incrementa su volumen con la enfermedad y que contiene inmunoglobulinas y complemento, cuya presencia puede ser debida a la migración de moléculas a través de la membrana basal y espacios intercelulares o directamente por la vía de microúlceraciones.(2,30)

Todas las inmunoglobulinas séricas se encuentran presentes en cantidades variables en los tejidos periodontales enfermos. Se pueden encontrar asociadas o combinadas con elementos bacterianos, que se encuentran en el surco gingival y la superficie epitelial o con agregados bacterianos. La mayor parte de las bacterias del surco gingival o de la superficie epitelial son inactivadas por las inmunoglobulinas.(10)

Estas inmunoglobulinas sintetizadas en contra de microorganismos periodontales, pueden también tener una capacidad destructiva, además de la protectora. Como se ha dicho, la unión de bacterias subgingivales con inmunoglobulinas y complemento, puede alterar a la placa subgingival, promoviendo fagocitosis y lisis bacteriana, pero también puede producir hipersensibilidad inmediata, causando daño al huesped.(29)

Así, se ha observado, que realmente la concentración de inmunoglobulinas se incrementa con la severidad de la enfermedad periodontal.(38)

Se han reportado diferentes concentraciones de inmunoglobulinas en muestras de tejido periodontal con el mismo grado de inflamación de diferentes áreas de la boca del

mismo paciente. Es tentador especular que ésta variabilidad en los niveles de inmunoglobulinas, puede indicar una intermitente actividad destructiva en la lesión, dando así la pauta para distinguir entre el estado activo o inactivo de una lesión particular. Por lo tanto puede ser que la concentración de inmunoglobulinas en el área de destrucción tisular sea una mejor correlación de la contribución de las inmunoglobulinas (protectiva o injuriosa) en la lesión periodontal, que los niveles de ellas en el suero.(4)

Estas inmunoglobulinas exhiben actividad en contra de bacterias orales y los resultados de diferentes estudios indican una relación substancial entre los anticuerpos locales y la colonización de las superficies por bacterias. Estudios longitudinales indican una fluctuación de los niveles locales y síntesis de anticuerpos que se relaciona con el estado de actividad de la enfermedad y el tratamiento.(23)

También se ha relacionado la cantidad de inmunoglobulinas séricas con la susceptibilidad del individuo a presentar formas de periodontitis rápida o lentamente progresivas. Estos estudios encontraron un aumento normal en las cantidades de IgG e IgA, de la niñez a la edad de veinte años, en pacientes periodontalmente sanos y se observaron niveles más altos de anticuerpos del tipo IgG contra *B. asaccharolyticus*, en pacientes de un grupo entre los cuarenta y setenta años de edad, en los que se puede esperar mayor susceptibilidad, que entre pacientes menores de cuarenta años.

También se encontró que pacientes de más de cincuenta años, con mínima pérdida ósea, mostraron niveles de inmunoglobulinas semejantes a los de los pacientes jóvenes y sanos.

Esto indica que pacientes con altos niveles de IgG sérica contra bacterias subgingivales pueden perder hueso periodontal rápidamente en respuesta a la colonización de las superficies radiculares por las bacterias hacia las cuales están sensibilizados.(41)

También se ha observado en pacientes que han recibido transplantes de órganos y que se encuentran en tratamiento con drogas inmunosupresoras, que hay una mínima progresión de la enfermedad periodontal.(22,41)

Estos estudios muestran que en el periodonto sano los niveles de IgG e IgA contra las bacterias orales se incrementan durante la niñez y la adolescencia y que el nivel de las inmunoglobulinas se estabiliza en los adultos. Además

los resultados mostraron que la medición de las inmunoglobulinas séricas puede ser un método de diagnóstico de la enfermedad periodontal válido.(41)

Berglund demostró en 1971, que los anticuerpos gingivales y séricos tienen especificidad para las bacterias orales, aunque no encontró correlación entre los niveles séricos y la actividad de anticuerpo en la encía, sugiriendo que la diferencia en los niveles de inmunoglobulinas en el suero y en la encía se deben a síntesis local. Gross y colaboradores concluyen también que la síntesis local de inmunoglobulinas contribuye significativamente al contenido de ellas en los tejidos gingivales.(38)

Sin embargo, la especificidad para éstas inmunoglobulinas no está completamente clara, pues algunos autores sugieren que solo una pequeña proporción de las inmunoglobulinas presentes en los tejidos gingivales enfermos son específicas para determinantes antigénicos de la placa o bacterias de las bolsas periodontales, mientras que otros autores opinan, que una variedad de inmunoglobulinas con diferentes especificidades están presentes en la encía.(14,26) Mackler, por su parte, describe inmunoglobulinas específicas presentes en linfocitos y células plasmáticas gingivales.

Así mismo, por medio de técnicas de inmunofluorescencia se han observado inmunoglobulinas de todos los tipos presentes en cantidades variables en los tejidos periodontales enfermos. Se observó fluorescencia a los largo de secciones intactas de colágena, lo mismo que en secciones de colágena disgregada. La falta de fluorescencia en varias células plasmáticas se relacionó con la presencia de inmunoglobulinas en los tejidos y con la pérdida de inmunoglobulinas citoplasmáticas de células dañadas.(5,10)

Los niveles de IgG, IgM e IgA en la periodontitis son substancialmente elevados y de los linfocitos asociados a éste tipo de lesiones las células B son predominantes, los que puede explicar éste aumento en las concentraciones de las inmunoglobulinas.(37,14,2)

Estas inmunoglobulinas se encuentran comunmente en la lámina propia en forma irregular, coincidiendo con la presencia de edema, pérdida de fibras colágenas, capilares dilatados, infiltración perivascular de células plasmáticas, linfocitos y leucocitos polimorfonucleares, todos ellos indicativos de periodontitis. La irregularidad de su distribución sugiere que los complejos antígeno-anticuerpo, unidos al complemento se combinan en la membrana basal.(4,6)

Toto, Lin y Gargiulo han descrito grandes depósitos de IgG y otros de IgM en biopsias de pacientes con periodontitis. De éstos, la gran mayoría son de IgG, que se encontró ampliamente difundida. (6,37)

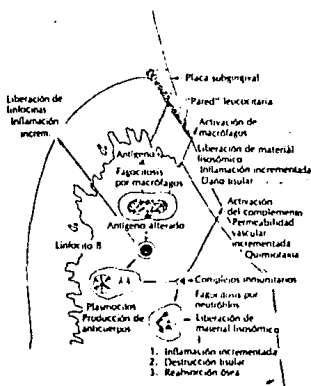
Así, se observaron estructuras similares a fibroblastos que comúnmente se relacionan con IgG. Observaciones similares se hicieron con células endoteliales de vasos sanguíneos, especialmente vénulas. (10) Es reconocido, que al menos algo de la fluorescencia en la membrana superficial, detectada usando moléculas de anticuerpo puede representar absorción citofílica de inmunoglobulinas a través de los receptores Fc. (37)

La IgM fué asociada en su distribución con la de las células plasmáticas. (6)

Se sugiere que la IgE localizada en los tejidos puede participar en una forma alérgica de la enfermedad. (20)

La importancia de la IgD en la periodontitis es difícil de apreciar, por que la importancia inmunológica de la IgD es también oscura. Varios investigadores sugieren un papel receptor a la IgD, pues creen que es un receptor linfático responsable de la diferenciación de B en células plasmáticas productoras de IgG e IgA, que pueden formar un reservorio de células que eventualmente se transforman en células capaces de secretar dichas inmunoglobulinas en forma específica contra los antígenos de la placa dentobacteriana. (37)

Ilustración esquemática de efectos posibles de las reacciones antígeno/anticuerpo en el tejido gingival. Antígenos de la placa dentogingival entran en el tejido conectivo a través del epitelio de unión. En el tejido conectivo, el antígeno es fagocitado por macrófagos, lo cual modifica los antígenos a una forma reconocible por los linfocitos B (*Neoantigenización*). Los linfocitos B se ven estimulados a proliferar y transformarse en plasmocitos que producen anticuerpos dirigidos contra el antígeno penetrante. Se forman complejos antígeno/anticuerpos (*Fijación*) y estas combinaciones inmunitarias activan al complemento, que a su vez induce una permeabilidad vascular incrementada y quimiotaxis leucocitaria. Los granulocitos neutrófilos fagocitan los complejos inmunitarios (*Eliminación*). En este proceso, los neutrófilos liberan material lisosómico en el tejido circundante. El resultado puede ser inflamación incrementada, destrucción tisular y reabsorción ósea. Los linfocitos B activados liberan también linfocinas, que pueden inducir inflamación incrementada y daño tisular.



CAPITULO 7

COMPLEJOS ANTIGENO-ANTICUERPO.

La presencia de inmunoglobulinas en el suero y la encía y la presencia de linfocitos, células plasmáticas y polimorfonucleares, todos confrontando a la placa dentobacteriana en el surco gingival, indica que los complejos antígeno-anticuerpo pueden formarse y que el complemento está activado en dicho sitio.(2) Estos complejos inmunes son conocidos mediadores de la respuesta inmune.

La aparición de inmunoglobulinas, la formación de complejos inmunes y la activación del complemento, sirven para realzar la defensa del organismo contra la invasión potencial de agentes dañinos, pues tanto la IgM como la IgG se unen al antígeno para formar complejos antígeno-anticuerpo.(14,26) Este proceso es benéfico por que inactiva substancias tóxicas y marca a los microorganismos que pueden ser fagocitados y muertos por los leucocitos polimorfonucleares y los macrófagos. Sin embargo, los leucocitos polimorfonucleares y los macrófagos que fagocitan complejos inmunes liberan enzimas hidrolíticas como la colagenasa, que pueden causar daño tisular.

Además, los complejos inmunes pueden interactuar con el primer componente del complemento y activar su cascada.(26) Este hecho puede ser de gran importancia, pues un factor, posiblemente un componente del sistema de complemento, que se encuentra en algunas muestras de suero fresco, estimula la resorción ósea en cultivos tisulares.

También, Genco y colaboradores, han demostrado complejos inmunes y complemento unidos a tejidos periodontales, utilizando técnicas de inmunofluorescencia.(12) Esta fluorescencia positiva se ha localizado en la lámina propia principalmente.(5)

Así, parece ser que la reacción inmune normal, que sucede en el periodonto, por la anatomía del mismo, con el tejido óseo cercano al sitio de la reacción, provoca la resorción ósea, que comunmente es el precio pagado por la inflamación del area periodontal adyacente.(14)

CAPITULO 6

FUNCION DEL COMPLEMENTO EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.

El sistema de complemento está formado por lo menos por 22 proteínas y por el 10% del total de globulinas séricas.(26) Como el sistema inmune y el sistema inflamatorio se encuentran inseparablemente unidos, el cuerpo responde ante un ataque, con una defensa combinada de ambos.(15)

Así, la activación del complemento puede ocurrir subsecuentemente a una reacción antígeno anticuerpo o deberse a varias formas alternas.

Su activación puede iniciar la formación de sustancias con varias actividades biológicas como son; citotoxicidad a través de enzimas producidas por los leucocitos polimorfonucleares que causan daño tisular, quimiotaxia de dichas células, interacción con macrófagos, estimulación de la resorción osteoclástica del hueso y producción de linfocinas por los linfocitos B. Por otro lado, el complemento facilita muchas reacciones que proveen protección, como son aumento en la fagocitosis y en la bacteriolisis.(3,15)

Por lo tanto el complemento puede iniciar y perpetuar una inflamación destructiva por diferentes mecanismos y hay evidencias de que defectos en el sistema de complemento pueden predisponer a una persona a una temprana aparición de la enfermedad periodontal.

Este curso puede ser debido, por ejemplo a los péptidos del complemento, que se producen en los tejidos gingivales y que participan en la inducción de vasculitis, además, es conocido que el complemento puede servir como un quimiotáctico propiciador de anafilaxia y además puede destruir membranas por medio de su acción fosfolipidasa.(2,15) Así, la deposición de antígenos bacterianos en el epitelio escamoso, capilares, fibroblastos, en la superficie de fibras colágenas y en la membrana de células infiltradas puede provocar su reacción con inmunoglobulinas específicas G o M dando lugar a la formación de complejos inmunes y el complemento por su parte, en su activación, podría seguir éstas deposiciones.(2)

Además la activación del sistema de complemento ha sido postulada como causa de pérdida ósea, a través, de su

interacción con el sistema de prostaglandinas, especialmente estimulando la producción de prostaglandina E2 y también por la producción de linfocinas por los linfocitos B, sin provocar proliferación celular, estimulándolos a través de sus receptores C3b, pues una de las linfocinas producidas puede ser, el factor activador de los osteoclastos (FAO). (5,6)

Los datos acerca de la presencia del complemento en los tejidos gingivales son numerosos. Por ejemplo, en el fluido gingival hay evidencias de su activación. Usando electroforesis, Attstrom y Larsson, buscaron C4, C3, C5 y proactivador de C3 (factor B) en material proveniente del surco gingival de sujetos normales y de pacientes con enfermedad periodontal. El C5 se encontró en los pacientes con periodontitis, el C3 y el C4, se encontraron en ambos, pero las concentraciones fueron significativamente altas en los enfermos y hubo evidencia de que el C3 había sido activado. Estos datos fueron apoyados por Schenkein y Genco. (26,42)

También el complemento se encuentra en el tejido gingival inflamado, en forma activada por las inmunoglobulinas, como se evidencia por la presencia de C3 en la membrana basal. Además, varios estudios han demostrado que cuando menos, el 30% de las biopsias de pacientes con enfermedad periodontal, contienen C3.

También, se han encontrado signos de activación del complemento en las bolsas periodontales. (3,6)

La vía alterna de activación del complemento, puede activarse también, por ejemplo con factores de la coagulación, endotoxinas de bacterias Gram negativas, enzimas microbianas y enzimas lisosómicas. (1)

Todos éstos datos en conjunto, sugieren que el daño a la encía, puede ser mediado por el complemento.

Sin embargo, también existen estudios, que indican que variaciones en las concentraciones de los componentes del complemento, no significan una alteración, en el estado de las lesiones de la enfermedad periodontal. (42)

CAPITULO 7

MACROFAGOS EN EL TEJIDO PERIODONTAL.

Lo macrófagos juegan un importante papel protector en el organismo, pues una vez activados tienen la función de fagocitar, endocitar y secretar enzimas lisosomales que pueden limpiar los tejidos gingivales de bacterias, complejos inmunes y tejidos degradados. Están presentes en los tejidos gingivales normales y su número se incrementa significativamente con la enfermedad periodontal. (26,36)

Sin embargo, los macrófagos activados también pueden participar en la destrucción tisular en sitios de inflamación crónica e indiscutiblemente juegan un significativo rol en la enfermedad periodontal.

Los macrófagos pueden ser activados por interacción directa con sustancias bacterianas o complejos inmunes o indirectamente por linfocinas.

Altman y colaboradores han estudiado un niño con periodontitis localizada moderadamente severa afectando la dentición primaria y varios adultos jóvenes y adultos con periodontitis rápidamente progresiva que tienen defectos quimiotácticos monocíticos. Como en el caso de los leucocitos polimorfonucleares, la desviación de la función monocítica de un rango normal puede predisponer al paciente, por razones aún oscuras, a una temprana aparición de enfermedad periodontal severa. Por otra parte, los macrófagos probablemente también juegan un importante papel en la destrucción tisular, especialmente en la enfermedad de larga duración.

Estas células interactúan con sustancias derivadas de la bolsa e inician su activación con la consecuente secreción de grandes cantidades de enzimas, en adición, hay evidencias de que los macrófagos activos son los mayores productores de prostaglandinas en la encía enferma. (26)

En muestras de tejidos con enfermedad periodontal los macrófagos se pudieron ver intercelularmente en el epitelio, donde tomaron forma estelar con prolongaciones citoplasmáticas. También se pudieron ver en la membrana basal como agregados y en el curso de los vasos sanguíneos. En el lumen de los vasos sanguíneos se vieron monocitos marginándose y migrando a través de capilares dilatados. Los

macrófagos también fueron vistos en contacto próximo con linfocitos B, T y células plasmáticas en el infiltrado celular.

Evidencias morfológicas de fagocitosis por los macrófagos, han sido reportadas por Attstrom que ocurren en el surco gingival. Como las bacterias no se ven en los tejidos inflamados, es posible que sean fagocitadas en el surco gingival por los leucocitos polimorfonucleares, los macrófagos o ambos.

La respuesta a las sustancias fagocitadas es según la clase de éstas, por ejemplo como ya se ha dicho, las endotoxinas de la placa activan a los macrófagos, provocando la síntesis y liberación de enzimas lisosomales. Estas enzimas pueden explicar la destrucción del tejido blando durante la enfermedad periodontal, se sugiere que la colágena sigue éste curso.

Además se ha sugerido que los monocitos pueden jugar un papel importante en la resorción ósea y que las células monocíticas pueden fagocitar las fibras colágenas expuestas.

La presencia de macrófagos en la encía inflamada probablemente indica un intento de remover los irritantes, pero puede propiciar la destrucción tisular por la acción de las enzimas lisosomales liberadas. También juegan un papel importante en la respuesta inmune a través de las dependencias de las células linfáticas B y T. (36)

Stashenka ha demostrado que las células T tratadas con macrófagos respondieron bien y significativamente a la placa dental solubilizada, demostrando que la respuesta de los linfocitos T a la placa dentobacteriana es dependiente de los macrófagos. Además, la adición de macrófagos aumentó la magnitud de la respuesta linfocitaria total. (28)

CAPÍTULO 8

PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.

8.1 ETAPAS DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.

8.1.1 LESION INICIAL.

Uno de los principales problemas para comprender la patogenia de la enfermedad periodontal ha sido la incapacidad para distinguir claramente entre los tejidos normales y los alterados patológicamente. En otras palabras, no ha sido posible determinar cuando comienza la enfermedad con exactitud. Este problema fué reconocido hace casi medio siglo y aún no ha sido resuelto completamente. En ausencia de datos o pruebas definitivas, se ha sostenido generalmente, que las características de la lesión inicial solamente reflejan niveles aumentados de actividad de mecanismos de defensa normales del huesped que operan dentro de los tejidos gingivales.

En situaciones experimentales en las que tejidos de humanos y de perros han sido conservados relativamente libres de placa, pueden observarse pequeñas cantidades de leucocitos que se desplazan hacia el surco de unión y que residen dentro del epitelio de unión. Además, algunos linfocitos y células plasmáticas aisladas pueden estar asociadas con vasos sanguíneos del plexo subepitelial y a mayor profundidad dentro del tejido conectivo. Estas no se acompañan con manifestaciones de daño tisular detectable en el microscopio de luz o ultraestructuralmente, no forman un infiltrado y, por lo tanto, su presencia no es considerada como un cambio patológico. El epitelio de unión se une con uniformidad al tejido conectivo sin prolongaciones y es apoyado por fibras de tejido conectivo muy bien orientadas. En estos tejidos los primeros cambios después del comienzo de la acumulación de placa son característicos de una reacción inflamatoria exudativa clásica. La lesión inicial se localiza en la región del surco gingival. Los tejidos afectados incluyen una porción del epitelio de unión, el epitelio del surco bucal y la porción más coronaria del tejido conectivo. Rara vez se encuentra afectada la porción de tejido conectivo gingival mayor del 5 al 10%, aunque al presentarse la formación de bolsas en las etapas subsecuentes de la enfermedad los epitelios bucales y de unión se convierten en epitelios de la

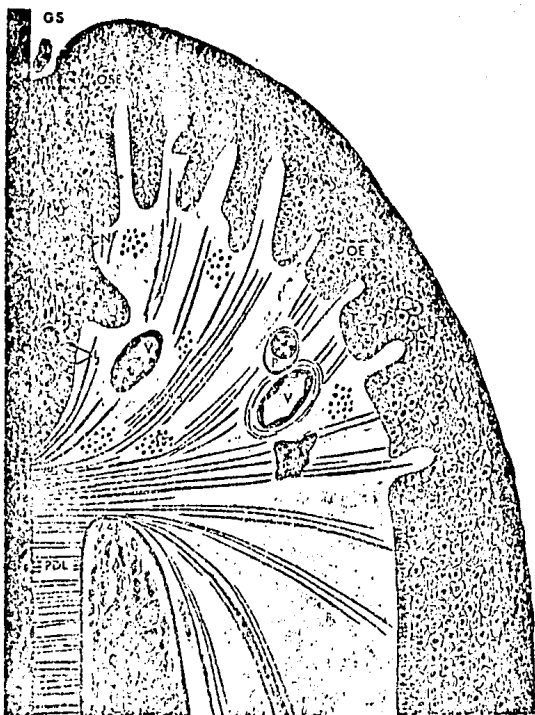


Ilustración de la lesión inicial. GS, surco gingival; OE, epitelio bucal; OSE, epitelio del surco bucal; JE, epitelio de unión; N, granulocitos neutrofilicos; L, linfocito; V, vaso del plexo gingival; Co, haces de fibras colágenas en cortes transversal y longitudinal; F, fibroblasto; P, célula plasmática; MAB, hueso alveolar marginal; PDL, ligamento periodontal.

bolsa y el sitio de reacción se extiende tanto apicalmente como hacia los lados. Durante la fase inicial los vasos del plexo gingival se congestionan y dilatan y gran número de leucocitos polimorfonucleares se desplazan en el epitelio de unión hacia el surco gingival. Pueden presentarse algunos macrófagos y linfocitos en transformación blástica dentro del epitelio de unión y el tejido conectivo. Puede desaparecer

una porción del colágeno perivascular, y el espacio resultante ser ocupado por líquido, proteínas séricas y células inflamatorias. La fibrina es muy evidente. Mientras que las inmunoglobulinas, especialmente la IgG y el complemento, parecen estar presentes en los tejidos gingivales extravasculares, no existen pruebas suficientes para determinar el papel, si es que participan éstas sustancias, que desempeñan en ésta etapa de la patogenia. Se presentan aumentos significativos en los niveles de migración leucocitaria y exudado de líquido al segundo día de la gingivitis experimental en el perro. En humanos y otras especies, existe dilatación del plexo gingival, adherencia de leucocitos en las paredes de los vasos y migración de leucocitos a través de la pared hacia los tejidos conectivos. El surco gingival contiene leucocitos en migración, células epiteliales descamadas y microorganismos. En las regiones superficiales del epitelio de unión, pueden observarse neutrófilos intactos y en proceso de degeneración. El espacio extracelular es ocupado por material granular de composición desconocida y restos de células muertas. Dentro de las regiones más profundas del epitelio de unión, pueden presentarse numerosos neutrófilo intactos así como otros leucocitos.

La lesión inicial puede ser una reacción a la generación de sustancias quimiotácticas y antigénicas en la región del surco gingival. En realidad, el fenómeno inflamatorio agudo puede ser provocado simplemente por aplicación de sustancias quimiotácticas derivadas de la placa al margen gingival.

La lesión inicial se presenta en cuestión de dos a cuatro días cuando el tejido gingival anteriormente normal y sin infiltrado es sometido de nuevo a la acumulación de placa microbiana. Bajo condiciones experimentales menos estrictas la lesión inicial, como se describió anteriormente puede no observarse. En su lugar, es posible que se presente una infiltración linfoide crónica preestablecida similar a la lesión temprana en un tejido gingival normal en otros aspectos. Cuando éste tejido reacciona a la acumulación de placa, simula la lesión inicial ya que responde con exaservación de la inflamación exudativa aguda que se superpone al infiltrado linfoide. Estos tejidos manifiestan signos y síntomas de gingivitis más pronto que un tejido normal libre de inflamación.

8.1.2 LESION TEMPRANA.

La lesión temprana se confunde y evoluciona a partir de la lesión inicial sin una línea divisoria clara. Aparece en

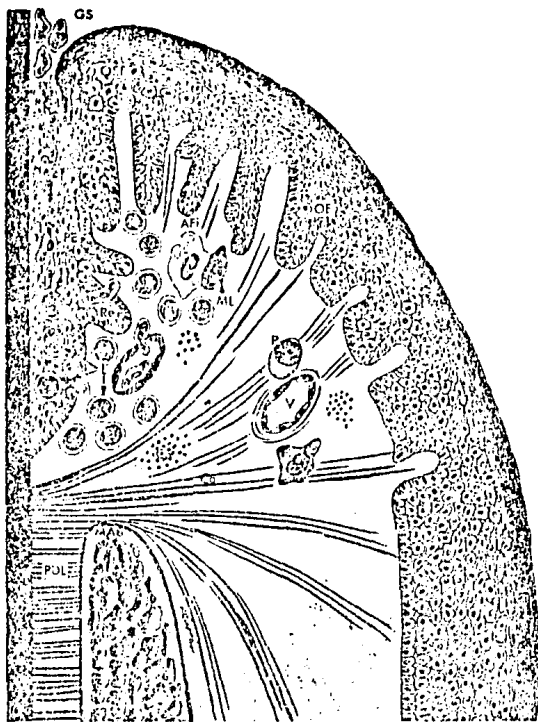


Ilustración de la lesión temprana. Nótese la presencia de un mayor número de leucocitos en el epitelio de unión y surco gingival así como la acumulación de linfocitos en los tejidos conectivos inmediatamente subyacentes al epitelio de unión. Los fibroblastos dentro de la zona de infiltración parecen estar citopatológicamente alterados habiéndose perdido gran parte de la colágena. GS, surco gingival; OSE, epitelio del surco bucal; OE, epitelio bucal; PE, epitelio de la bolsa; AFI, fibroblasto alterado; OF, prolongaciones de rete del epitelio de la bolsa; L, linfocitos; ML, linfocitos de tamaño intermedio que posiblemente representan células en transformación blástica; P, células plasmáticas; V, vasos; Co, haces de colágeno; MAB, hueso alveolar marginal; PDL, ligamento periodontal.

los humanos en el sitio de la lesión inicial dentro de los cuatro a siete días después del comienzo de la acumulación de la placa. Esencialmente, es el resultado de la formación y mantenimiento de un infiltrado denso de células linfoides dentro de los tejidos conectivos gingivales.

Los fenómenos inflamatorios exudativos agudos persisten en la lesión temprana. El exudado de componentes séricos medidos según el flujo del líquido gingival y el número de leucocitos en la hendidura gingival alcanzan su máximo nivel y se estabilizan de los seis a los doce días después de la aparición de gingivitis clínica. La cantidad de líquido del surco gingival parece ser indicativo del tamaño del sitio de la reacción dentro del tejido conectivo. Aunque el epitelio del surco bucal y el epitelio bucal generalmente no están infiltrados el epitelio de unión contiene un número mayor y variable de granulocitos neutrófilos en transmigación y células mononucleares que se infiltran, incluyendo linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y células cebadas. Los leucocitos se posicionan entre las células epiteliales y pueden estar presentes en cantidades suficientemente grandes para interrumpir la continuidad de la barrera epitelial.

El área del tejido conectivo afectada puede diferenciarse claramente del tejido normal circundante por la presencia de células inflamatorias y la disminución del contenido en colágeno. La composición celular de la zona del tejido conectivo infiltrado, sin incluir las estructuras vasculares, es de fibroblastos 14.8%; granulocitos neutrófilos 2.6%; monocitos y macrófagos 2.1%; células plasmáticas 2%; linfocitos pequeños 39.3%; linfocitos medianos 34.9%; inmunoblastos 1.9%; células cebadas 2.4%. Mientras que los granulocitos neutrófilos se infiltran densamente en el epitelio de unión y en el surco gingival y algunos pueden verse dentro de los vasos sanguíneos, no es frecuente observarlos dentro de la sustancia de los tejidos conectivos. La porción mayor de las células en infiltración (aproximadamente 74%) son linfocitos y muchos de ellos son de tamaño intermedio, lo que indica que puede estar ocurriendo una transformación blástica y diferenciación en linfocitos sensibilizados T y B, así como en células plasmáticas. Un número significativo puede ser identificado como inmunoblastos.

El contenido de fibras colágenas del tejido afectado se reduce. Existe una reducción del contenido de colágeno de aproximadamente el 70% con relación al tejido conectivo no inflamado. Esta alteración se presenta en una etapa temprana de la enfermedad, afecta especialmente a los grupos de fibras dentogingivales y circulares que por lo regular dan soporte al epitelio de unión. La pérdida de colágeno por lo tanto, puede ser un factor principal en la pérdida continua de la integridad tisular y de la función gingival normal al progresar la enfermedad.

En los fibroblastos de la zona de tejido conectivo infiltrado se presentan alteraciones citopáticas específicas.

Mientras que los fibroblastos son igualmente numerosos en las regiones infiltradas y no infiltradas de los tejidos conectivos gingivales, los fibroblastos en los tejidos alterados patológicamente presentan un aumento de tamaño comparable a tres veces el volumen de los que se encuentran en los tejido normales. Además, existen alteraciones citológicas distintivas. Estas incluyen lucencia electrónica del núcleo, lo que sugiere una reducción del contenido de cromatina, falta frecuente de nucléolos, cisternas ampliamente dilatadas del retículo endoplásmico, mitocondrias aumentadas de volumen y frecuentemente pérdida de las crestas y ruptura de la membrana plasmática. Estas alteraciones son exhibidas característicamente por células enfermas o moribundas. Los cambios no parecen ser consecuencia de fijación, tisular defectuosa y procesamiento, ya que no se observan en fibroblastos u otras células de los tejidos normales, ni en las células no fibroblásticas de la lesión. Estas alteraciones citopáticas parecen estar relacionadas con la actividad de las células linfoides. Existe una correlación positiva entre las cantidades cada vez en aumento de linfocitos e inmunoblastos de tamaño intermedio con incremento de tamaño de los fibroblastos. Además, frecuentemente se observaron linfocitos en íntimo contacto con los fibroblastos alterados.

Recientemente se ha demostrado que los linfocitos de la sangre periférica obtenida de pacientes con enfermedad gingival inflamatoria, están sensibilizados a las substancias antígenas de la placa dental humana. Estas células presentan transformación blástica cuando son cultivadas in vitro en presencia de los antígenos de la placa y los líquidos de éstos cultivos ejercen un efecto citotóxico sobre los fibroblastos gingivales. Los datos morfológicos y morfométricos existentes en la actualidad apoyan la idea de que puede presentarse un fenómeno similar al observado in vitro en los tejidos gingivales de humano durante la etapa temprana de la enfermedad gingival y periodontal inflamatoria. Si éste es el caso, un componente importante en el desarrollo de la lesión temprana puede ser una forma de hipersensibilidad celular a los antígenos derivados de la placa.

8.1.3 LESION ESTABLECIDA.

La característica que distingue a la lesión establecida es la predominancia de células plasmáticas dentro de los tejidos conectivos en una etapa anterior a la pérdida ósea extensa. Las lesiones de éste tipo parecen estar muy diseminadas en poblaciones humanas y animales y han sido

estudiadas por muchos investigadores.

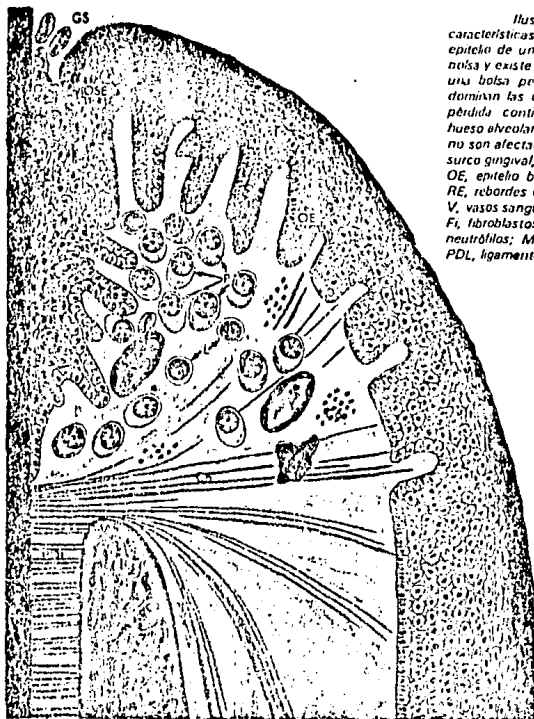


Ilustración esquemática de las características de la lesión establecida. El epitelio de unión se convierte en epitelio de bolsa y existe al comienzo de la formación de una bolsa periodontal. En esta lesión predominan las células plasmáticas. Existe una pérdida continua de colágeno aunque el hueso alveolar y el ligamento periodontal aún no son afectados en grado significativo. GS, surco gingival; OSE, epitelio del surco bucal; OE, epitelio bucal; PE, epitelio de la bolsa; RE, rebordes de rete del epitelio de la bolsa; V, vasos sanguíneos; Co, haces de colágeno; Fi, fibroblastos; L, linfocitos; N, granulocitos neutrófilos; MAB, hueso alveolar marginal; PDL, ligamento periodontal.

Al igual que en las etapas tempranas la lesión se encuentra centrada alrededor del surco y limitada a una porción relativamente pequeña del tejido conectivo gingival. Sin embargo, las células plasmáticas no se encuentran limitadas al sitio de la reacción; también aparecen en haces a lo largo de los vasos sanguíneos y entre las fibras colágenas profundas de los tejidos conectivos. Aunque la mayor parte de las células plasmáticas producen IgG, un pequeño número contiene IgA; células conteniendo IgM son muy raras.

Además de las células plasmáticas, las características descritas para las etapas tempranas de la enfermedad están presentes, frecuentemente en forma acentuada. El epitelio de unión y el del surco bucal pueden proliferar y emigrar hacia el tejido conectivo infiltrado y a lo largo de la superficie radicular, convirtiéndose en epitelio propio de una bolsa. En algunos casos, el epitelio de la bolsa puede ser grueso y exhibir una tendencia hacia la queratinización, pero con mayor frecuencia se adelgaza y se ulcera. La proliferación vascular es una característica predominante en algunas especies animales. Si existe epitelio propio de la bolsa, los vasos sanguíneos penetran dentro del epitelio de tal forma que pueden estar separados del medio externo por solo una o dos células epiteliales. Existen grandes cantidades de inmunoglobulinas a través de los tejidos conectivo y epitelial y hay pruebas de la presencia de complemento y complejos antígeno-anticuerpo, especialmente alrededor de los vasos sanguíneos. Puede encontrarse una subpoblación de células plasmáticas en degeneración. La pérdida continua de colágena es evidente en la zona de infiltración; en otras regiones más distantes puede empezar la fibrosis y la cicatrización. Aún se desconoce si la lesión establecida es reversible y si progresará hasta convertirse en una lesión avanzada, así como las condiciones necesarias para esto, aunque el problema se está estudiando en la actualidad. En realidad, parece que la mayor parte de las lesiones establecidas no progresan.

8.1.4 LESION AVANZADA.

Las características de la lesión periodontal inflamatoria avanzada se han descrito en términos clínicos. Estos pueden incluir formación de bolsas periodontales, ulceración y supuración superficial, fibrosis gingival, destrucción del hueso alveolar y del ligamento periodontal, movilidad dentaria y desplazamiento y pérdida y exfoliación eventual de los dientes. En otras palabras, la lesión avanzada representa una periodontitis franca y definida. Las características histopatológicas y algunas de las ultraestructurales de la lesión avanzada han sido ya descritas.

Predominan las células plasmáticas en la lesión aunque también existen linfocitos y macrófagos. Los signos de la vasculitis aguda persisten en presencia de la inflamación fibrótica crónica. Existen grupos de células plasmáticas en la sección más profunda de los tejidos conectivos entre los restos de haces de fibras colágenas y alrededor de los vasos sanguíneos. La lesión ya no está localizada; puede extenderse

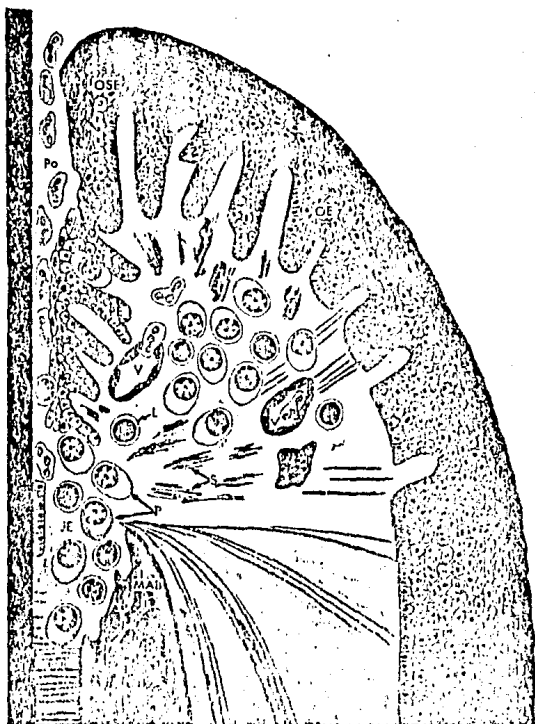


Ilustración esquemática de la lesión avanzada. El epitelio del surco bucal (OSE) y el de unión (JE) han sido convertidos en epitelio de bolsa (JE) y en epitelio de bolsa periodontal profunda (Po) llena de células inflamatorias y detritus. Se han destruido porciones del hueso alveolar marginal (MAB) y del ligamento periodontal (PDL). Las células plasmáticas (Pl), con linfocitos diseminados (L), dominan la lesión, y los vasos sanguíneos (V) pueden presentar leucocitos adheridos. Penetra porción de colágeno dentro de los tejidos conectivos afectados y, en algunas zonas, puede observarse un material colágeno fibrótico similar a una cicatriz (S). Persiste un pequeño cordón de epitelio de unión relativamente normal (JE) cerca de la base de la bolsa.

en dirección apical, así como lateralmente, formando una banda ancha y variable alrededor de los cuellos y raíces de los dientes. El tamaño de la banda depende de la extensión de la enfermedad, la magnitud de la recesión de los tejidos periodontales y la profundidad de la bolsa. Mientras que los

haces de fibras altamente organizados del margen gingival pierden su orientación característica y su arquitectura completamente, los haces de fibras transeptales parecen ser generados continuamente al progresar la lesión en sentido apical. Esta banda de fibras parece separar a la zona de infiltración localizada en dirección coronaria del hueso alveolar restante, aún cuando el tabique de hueso interdentario haya sido ya resorbido hasta el tercio apical de la raíz. Dentro del tejido hiper celular infiltrado, las fibras colágenas casi no existen, mientras que puede ser evidente la existencia de una fibrosis densa en el Área circundante. Existen zonas de epitelio de la bolsa que proliferan en sentido apical a lo largo de las superficies radiculares y proyecciones digitales hacia los tejidos conectivos profundos. La destrucción ósea, al parecer por resorción osteoclástica, comienza a lo largo de la cresta del hueso alveolar habitualmente en el tabique interdentario alrededor de los vasos sanguíneos comunicantes. Al abrirse los espacios medulares, tanto la médula roja como la blanca se vuelven hiper celulares, experimentan fibrosis y se transforman en un tejido conectivo cicatrizal.

Se presentan periodos de exacerbación aguda y de reposo, los que determinan en cierta medida, la imagen histopatológica observada. No se observa por lo general una necrosis tisular franca. Muchas de las características se parecen a las de las otras enfermedades inflamatorias crónicas de larga duración de los tejidos conectivos de etiología desconocida, tales como la artritis reumatoide.(9)

8.2 INFILTRADO CELULAR DE LOS TEJIDOS PERIODONTALES ENFERMOS.

Los pacientes con periodontitis exhiben una significativa variación en la cantidad de infiltrado inflamatorio periodontal. En al mayoría de los casos el epitelio de la encía libre aparece similar a la normalidad. Sin embargo, el epitelio sulcular muestra una irregular actividad proliferativa.(5) Histológicamente el infiltrado celular en el tejido conectivo, consiste predominantemente en células redondas; monocitos, células plasmáticas, linfocitos y macrófagos.(8) Un moderado a marcado infiltrado de células plasmáticas está presente en la lámina propia adyacente a el epitelio sulcular, éstas células parecen diferenciarse específicamente en respuesta a estimulación antigénica. Comúnmente éste infiltrado se encuentra en forma perivascular y parece relacionarse en su severidad directamente con el grado de proliferación sulcular epitelial. Áreas de la más pronunciada respuesta inflamatoria, muestran disolución de colágena y actividad fibrolítica. En contraste otras áreas de

la lámina propia muestran depósitos de haces de colágena. El radio de las células plasmáticas a los linfocitos varía acorde al grado de inflamación. Los infiltrados más densos consisten predominantemente en células plasmáticas, mientras que moderadas respuestas inflamatorias son compuestas predominantemente por linfocitos.(5,30) Esta imagen consistente en células plasmáticas y linfocitos es comunmente observada en respuestas inmunes, especialmente en las reacciones mediadas humoral y celularmente.(30,8)

Estudios en perros con periodontitis provocada, mostraron que el tejido conectivo tenía pocas fibras colágenas, estaba altamente vascularizado e infiltrado por leucocitos y células plasmáticas. Todas las biópsias tenían el epitelio de la bolsa infiltrado por leucocitos polimorfonucleares y transmigrado por leucocitos polimorfonucleares neutrófilos. La densidad y la composición del infiltrado varió entre diferentes biópsias aún provenientes de un mismo espécimen. Electromicroscópicamente éstos leucocitos parecen representar linfocitos de mediano tamaño, blastocitos B y T y células plasmáticas. El infiltrado de células mononucleares se encontró preferencialmente en los estratos suprabasal y basal, mientras que los granulocitos neutrófilos se encontraron preferencialmente en los estratos suprabasal y superficial. Esta distribución es similar a la vista en el epitelio de unión y puede reflejar la separación espacial del reconocimiento antigénico con el mitogénico por los linfocitos por un lado y en contraparte la defensa contra la invasión microbiana por los leucocitos polimorfonucleares y monocitos/macrófagos.(31)

Makler y colaboradores y Seymour y colaboradores han mostrado que en la gingivitis el infiltrado contiene linfocitos B y T, pero mientras la gingivitis se vuelve más severa las células B empiezan a predominar.(26,34) En la lesión inicial los linfocitos B pueden ser el 6% del total y se encuentran pocas células plasmáticas.(38)

Las lesiones gingivales en el hombre, temprana y establecida, contienen predominantemente células linfoides y decrecientes cantidades de fibroblastos. En las áreas inflamadas los espacios extracelulares tienen menos contenido de fibras colágenas y los fibroblastos muestran signos de degeneración.(24)

Las cantidades de infiltrado relacionadas con una lesión establecida (29.4% y 24.2% para linfocitos y células plasmáticas respectivamente) se asocian con alteraciones en el color y textura, pero no con pérdidas significativas de ligamento periodontal. Otros investigadores utilizando

diferentes técnicas, también encontraron una preponderancia de células plasmáticas (células B) en lesiones avanzadas y destructivas, mientras que tempranas o medianas formas de enfermedad periodontal contuvieron una predominancia de linfocitos, muchos de ellos células T.

Se ha postulado que la conversión de una lesión establecida en una agresiva, es causada por un cambio de lesión establecida dominada por células T a una lesión progresiva dominada por células B o células plasmáticas.

En humanos, Listgarten, Lindhe y Hellden encontraron que las células plasmáticas comprenden aproximadamente el 50% de la población mientras que los linfocitos son más del 25% del total del infiltrado en la periodontitis crónica.

Con tratamiento y reducción de la inflamación y de la profundidad de las bolsas, esta apariencia histológica es reversible, con las células linfocíticas volviéndose predominantes.

Dichos investigadores sugieren que así se puede clasificar como avanzada o temprana a la lesión según el tipo celular presente.

Similarmente Lindhe y colaboradores en estudios con lesiones de periodontitis avanzada en humanos, observaron una densidad del 53% para las células plasmáticas que ocupaban más del 30% del volumen del tejido inflamado. Alrededor del 65% de las células presentes se podían clasificar como células plasmáticas o células blásticas.(34)

Greenspan estableció que la periodontitis avanzada debe ser considerada una lesión de células B.(26,34)

Parece ser que en la periodontitis hay una constante formación de células plasmáticas en las lesiones avanzadas y progresivas como se evidencia por las numerosas células plasmáticas degeneradas interpuestas en áreas de células aparentemente normales. La presencia de células plasmáticas degeneradas en áreas de inflamación crónica gingival ha sido reportada por varias investigaciones electromicroscópicas y puede reflejar la corta vida de las células plasmáticas y una continua repoblación debida a un constante estímulo antigénico.

Otros mecanismos para la degeneración de las células plasmáticas han sido propuestos. No se conoce si la degeneración de células plasmáticas provee una manera de liberar inmunoglobulinas a los espacios extracelulares.(34)

Así, estudios histológicos han revelado que los sitios con sangrado clínico después de un examen, contienen una densidad de células mononucleares significativamente grande en una gran área de tejido conectivo de la encía inflamada. Además, las bolsas periodontales sangrantes se clasifican como bolsas activas asociadas a un infiltrado predominante de células plasmáticas.

Sin embargo, estudios histológicos realizados por Cooper, Caton y Polson encontraron que la encía clínicamente inflamada contenía un porcentaje significativamente mayor de linfocitos/macrófagos/monocitos que los especímenes sanos (50.4% contra 19.3%) y tiene un porcentaje menor de fibroblastos/células endoteliales (38.3% contra 74.4%). El porcentaje de células no identificadas en la encía infiltrada fue significativamente grande (6.7% contra 4.1%). Para las células plasmáticas y leucocitos polimorfonucleares no encontraron significativas diferencias. Volumétricamente el porcentaje de linfocitos/macrófagos/monocitos fue mayor en los especímenes sangrantes. Por lo tanto concluyen, el sangrado gingival puede estar asociado a una lesión no dominada por células plasmáticas, con destrucción periodontal activa en una lesión dominada por linfocitos. (35)

Con respecto a los linfocitos T se sugiere una disminución progresiva en su concentración que va de 85% en las lesiones inicial y temprana a 50% en la lesión establecida y 10% en la lesión avanzada.

Así, se presentan suficientes pruebas de que los linfocitos están presentes en la gingivitis y la periodontitis, pero alrededor del 90% son células B y solo el 10% son células T. Sin embargo, como los linfocitos T son las células predominantes en la inmunoregulación, propiciando ayuda o supresión de la respuesta linfocitaria B, ésta proporción de células B y T es probablemente la justa para ser funcional. (38)

8.3 ALTERACIONES TISULARES.

Las alteraciones patológicas observadas en varias enfermedades crónicas como es la periodontitis, pueden resultar de la actividad de leucocitos respondiendo a antígenos o mitógenos bacterianos. (25) La presencia de una multitud de potenciales antígenos de la microbiota del surco gingival, apoyan la hipótesis de que el daño local inmunológico puede contribuir a la producción de periodontitis.

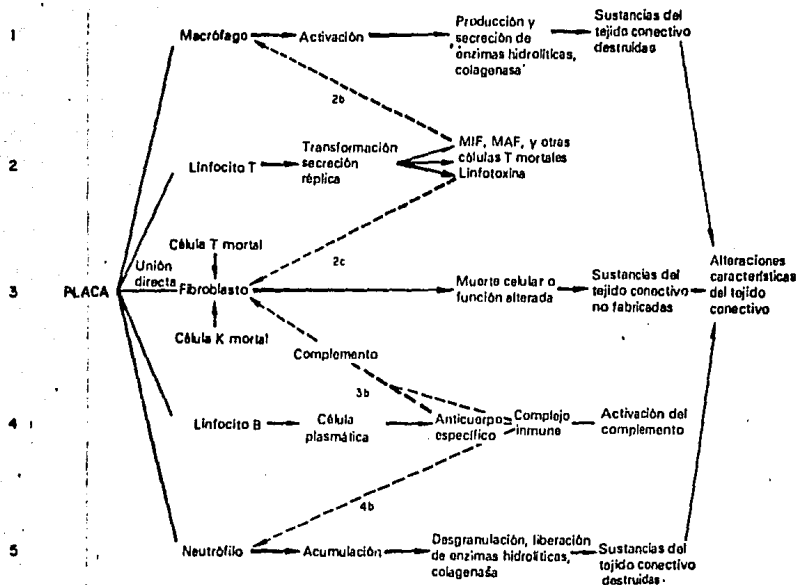


Diagrama esquemático de las diversas vías posibles para la alteración de las sustancias del tejido conectivo en la enfermedad gingival periodontal inflamatoria.

Tres hipotéticas secuencias de la progresión de la enfermedad se sugieren:

1.- Infección-enfermedad activa (a)-respuesta local y sistémica.

2.- Infección-respuesta local-enfermedad activa (b)-respuesta sistémica.

3.- Infección-respuesta local y sistémica-enfermedad activa (c). (23)

La interacción de las bacterias con el sistema de defensa de huésped es esencial para que la enfermedad se vuelva establecida y progresiva. Este sistema es un participante activo en la destrucción tisular observada en enfermedades inflamatorias, incluyendo a la periodontitis.

Los procesos protector y destructor son activados simultáneamente. Cuando el proceso destructor supera al protector, un grado variable de la destrucción tisular aparece. Después de la fase activa el factor estimulante continúa en la forma de las bacterias de la bolsa por lo que aunque la enfermedad esté en su etapa inactiva para hacer regresivo el proceso patológico es necesario hacer la remoción de dichos microorganismos. (26)

Los estudios que han detectado diferencias entre individuos con o sin enfermedad periodontal, han citado como evidencia que la respuesta linfocitaria a la placa dentobacteriana puede ser antigénica, mientras que otros estudios que no han encontrado diferencias, sugieren que la respuesta puede ser mitogénica. En realidad, sea o no mitogénica o antigénica la respuesta, la destrucción periodontal puede ser mediada por cualquiera de los dos mecanismos. (28)

Se han sugerido tres formas principales para la participación del sistema inmune en dicha destrucción:

1.- Inducción por antígenos de la placa bacteriana, de una respuesta inmune específica de células T, manifestada en los tejidos gingivales por reacción de hipersensibilidad tardía.

2.- Activación de la cascada del complemento por complejos inmunes formados como una consecuencia de activación antigénica de linfocitos B con la consecuente producción de anticuerpos contra el antígeno activador.

3.- Producción de linfocinas por las células B y T

activadas.

La enfermedad periodontal se caracteriza por la destrucción de la colágena del ligamento periodontal. En otras enfermedades cuando ocurre la destrucción de colágena, como en la artritis reumatoide, una respuesta humoral y celular hacia la colágena ha sido reportada. La respuesta a éste antígeno ha sido propuesta como un factor iniciador y perpetuador de la enfermedad.

La colágena es un antígeno timo dependiente. En la enfermedad periodontal una respuesta celular al colágeno natural y desnaturalizado ha sido reportada y aunque se puede inducir tolerancia hacia ésta proteína por medio de grandes dosis, éste hecho ha dado el concepto de que en ésta enfermedad también la destrucción de colágena puede ser causada por una respuesta autoinmune.

Existen varios tipos de colágena en la encía, pero la más abundante es la tipo I y la inmunidad contra ella puede ser de significancia en la patogénesis de la enfermedad periodontal.(33)

8.4 DAÑOS TISULARES PROVOCADOS POR LOS LINFOCITOS.

Varios estudios han reportado que los linfocitos B y las células plasmáticas son una característica dominante de los sitios con enfermedad periodontal. Esta observación histológica, lo mismo que estudios reportando la presencia de activadores inespecíficos o policlonales de linfocitos B en numerosas periodontitis asociadas a bacterias y evidencias de que las células B tienen la capacidad de liberar factores osteoclasticos incluyendo al FAO, dan apoyo a la proposición de que un papel mediador de éstas células puede ser importante en el proceso destructivo periodontal. Numerosos estudios han reportado a las células B como indicativo de generación de células plasmáticas, síntesis de anticuerpos y producción de linfocinas.(7,27) Sin embargo varios experimentos apoyan la posibilidad de que la respuesta inmune tanto B como T pueden contribuir a la pérdida ósea.(5)

También se han encontrado lisosomas libres en los tejidos inflamados gingivales cuando se examinaron con microscopía electrónica. El factor de que los lisosomas contienen muchas enzimas líticas incluyendo colagenasa, sugiere un rol destructivo para ellos en la enfermedad periodontal. Sin embargo, para que la colagenasa lisosomal hidrolise la matriz colágena del hueso, debe existir previamente desmineralización del mismo.(12)

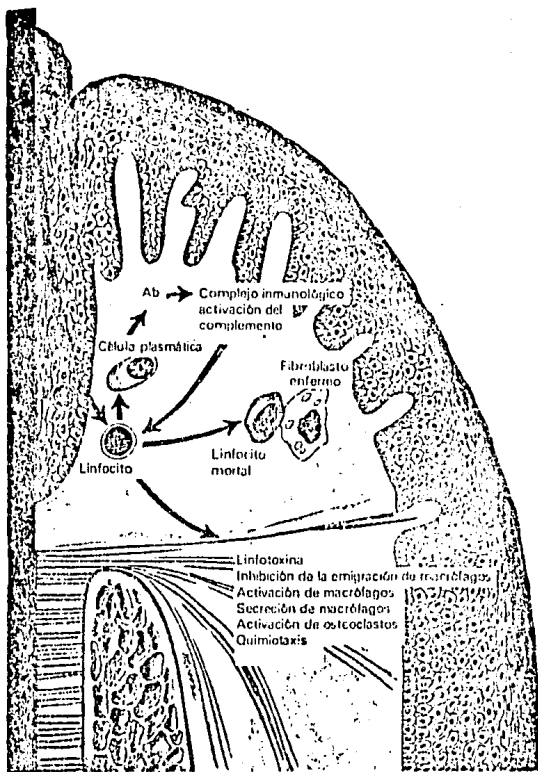


Diagrama esquemático de las posibles vías de interacción de los antígenos derivados de la placa o de los mitógenos con las células linfocíticas en los tejidos periodontales, junto con algunas de las posibles consecuencias.

Otro mecanismo patogénico para los linfocitos se puede deber a mecanismos citotóxicos, pues áreas pobres en colágena se han observado cercanas a una lesión dominada por linfocitos. (35)

Se sugiere que los fibroblastos se pueden haber dañado al estar en contacto con linfocitos adyacentes en una manera similar a la destrucción inespecífica de células blanco por linfocitos activados.

Los fibroblastos dañados muestran retículos endoplásmicos rugosos dilatados, mitocondrias hinchadas, ruptura de membranas plasmáticas, ausencia de nucléolos y una disminución de plasma nuclear.

En ratas se encuentran células plasmáticas asociadas con fibroblastos que presentan degeneración similar cuando dichos animales son alimentados con altas cantidades de sucrosa, induciéndoles enfermedad periodontal con ello. Este daño puede estar causado por factores citotóxicos generados localmente por inmunocitos activados por antígenos que después se pudieron haber encontrado en la superficie de células blanco, aunque también pueden ser activados los linfocitos por mitógenos como la fitohaglutina (PHA) o la lecitina concavalina A, presentando las mismas características destructivas.

Estos linfocitos presentan numerosos ribosomas libres y un aparato de Golgi moderadamente desarrollado y puede actuar sobre las células blanco si se encuentran en contacto íntimo con ellas.

Se ha demostrado la destrucción de fibroblastos cultivados por linfocitos activados y estudios con microscopía electrónica muestran un contacto estrecho en una gran área de la superficie entre los linfocitos y las células blanco.

Aunque se ha sugerido que las membranas de las células blanco pueden ser destruidas por fosfolipasas de origen linfático y que los linfocitos secretan una sustancia tóxica (linfotoxina), el mecanismo exacto no ha sido explicado.

Los estudios iniciales indicaron que las células efectoras eran de la serie de los linfocitos T, pero ahora se reconoce que una subpoblación de linfocitos que no pertenece a las series B y T, es también responsable de los efectos mortíferos. Estas células matadoras naturales (NK) muestran receptores Fc de inmunoglobulinas en su superficie y son principales responsables de la citotoxicidad dependiente de antígenos y de la citotoxicidad espontánea mediada

celularmente contra células tumorales.

Se ha demostrado también que los linfocitos que tienen receptores de complemento pueden manifestar citotoxicidad y producir linfotóxina. Estas células son derivadas de la médula ósea, no del timo y tienen inmunoglobulinas superficiales y receptores del complemento (C3)

Parece ser que los linfocitos capaces de producir cambios citotóxicos en las células blanco vecinas pueden ser activados inespecíficamente por: 1.- Unión de complejos inmunes o anticuerpos, 2.- Unión de complemento (C3), o 3.- Interacción con substancias como los mitógenos. Una vez activados éstos linfocitos pueden dañar a las células vecinas liberando linfotóxina o mediando una variedad de cambios citoplasmáticos en las células blanco. (24)

8.5 PAPEL DE LAS CELULAS T SUPRESORAS Y AYUDADORAS EN EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.

Una avidéz electiva de la función ayudadora T a uno o más antígenos de *S. mutans* puede ser uno de los determinantes en la interacción celular B-T que afecta el desarrollo de la enfermedad periodontal. Existe fuerte evidencia que sugiere que la alta avidéz de los linfocitos ayudadores T está asociada con la baja avidéz de los linfocitos supresores T y viceversa. Los linfocitos supresores T efectivamente causan zonas altas y zonas bajas de tolerancia. Si la respuesta inmune celular es dañada, una zona baja de tolerancia hacia los antígenos bacterianos puede ser el estado inmunológico resultante, por parte de los linfocitos ayudadores, por lo que solo pequeñas dosis de antígenos tienen la oportunidad de estimular el sistema inmune. Cuando menos durante las primeras fases de desarrollo de la enfermedad periodontal éste mecanismo puede ser importante en la activación del sistema inmune. (38)

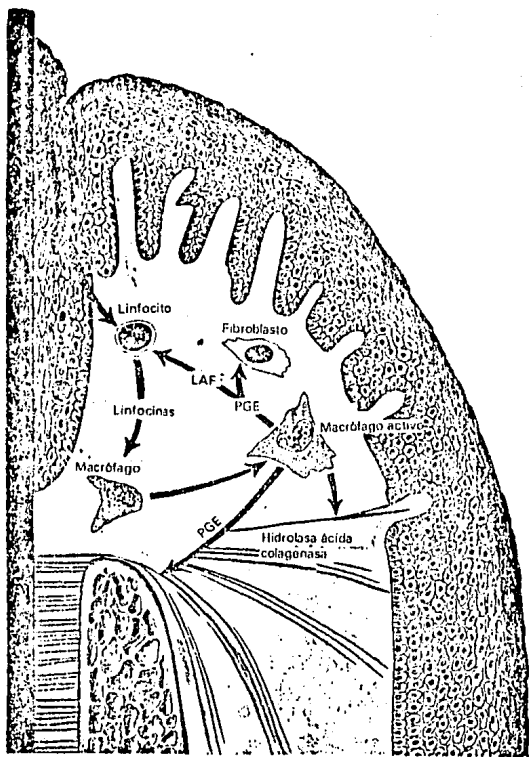


Diagrama esquemático de las posibles vías de interacción de los antígenos o mitógenos derivados de la placa con las células inmunes en los tejidos periodontales, junto con algunas de las posibles consecuencias.

CAPITULO 9

MEDIACION INMUNOLOGICA HUMORAL Y CELULAR DE LA PERDIDA OSEA.

La persistencia de la inflamación, que propicia la pérdida ósea en la enfermedad periodontal, es probablemente en parte, resultado de la activación de los sistemas humoral y celular en respuesta a productos metabólicos, endotoxinas, factores quimiotácticos y antígenos constituyentes de los microorganismos orales.

La infiltración de los tejidos periodontales enfermos con macrófagos y linfocitos, provee de potenciales mediadores de la inflamación como son; monoquinas, linfocinas y efectores moleculares (prostaglandinas) que influyen la pérdida ósea. La localización de linfocitos y macrófagos adyacentes a la superficie de zonas de resorción, sugiere que están involucrados en éstos eventos patológicos.

9.1 MECANISMOS HUMORALES DE RESORCION OSEA.

Las consecuencias inflamatorias de la activación del complemento incluyen entre otras cosas la destrucción del tejido conectivo. Las evidencias histológicas han indicado que el complemento juega un papel en la disolución del cartilago, incrementa la resorción ósea y disminuye el crecimiento óseo.

La respuesta del complemento como inductor de resorción ósea fué comparada con la provocada por la hormona paratiroidéa y los metabolitos de la vitamina D y sugirió la síntesis de un mediador para su activación en el hueso. Se encontró que éste mediador era la prostaglandina E2, un agente potente de resorción ósea y el factor limitante es el anticuerpo, pues se indicó que los anticuerpos que reaccionan con antígenos en la superficie celular inician la destrucción ósea mediada por el complemento.

La activación de la vía clásica de activación del complemento por moléculas intactas de IgG y la activación de la vía alterna por los fragmentos F(ab)2 de éstos anticuerpos provoca el aumento de la síntesis de prostaglandina E2 y resorción ósea. Los fragmentos de anticuerpo que reaccionan con los antígenos de la superficie celular aparentemente dirigen la acción del complemento hacia

la célula, un requerimiento indispensable para el aumento de la síntesis de prostaglandina E2 y la resorción ósea.

El complemento puede influenciar la pérdida ósea a través de uno o más mecanismos. Su habilidad para estimular el metabolismo de los fosfolípidos, así como la liberación de lípidos de las membranas celulares, puede proveer una fuente del precursor de las prostaglandinas, el ácido araquidónico. Además, las alteraciones inducidas por el complemento en las membranas celulares pueden aumentar la accesibilidad del ácido araquidónico a la vía de la ciclooxigenasa para la síntesis de prostaglandinas o indirectamente afectar la actividad metabólica de este sistema enzimático. En la presencia de complemento y anticuerpos, la adición exógena de ácido araquidónico a los cultivos óseos, claramente eleva la síntesis de prostaglandinas y la liberación de Ca del hueso.

Observando el número incrementado de osteoclastos en los huesos tratados con complemento, es posible que éstas sean las células que responden a él. Otra célula de la serie del monocito, el macrófago, sintetiza niveles elevados de prostaglandina E2 y responde al ácido araquidónico, si, como se espera, el macrófago, que ha demostrado resorber hueso in vitro por un mecanismo mediado por prostaglandinas, es análogo al osteoclasto, esta última célula puede muy bien ser la célula que es activada en el hueso por el complemento, para producir prostaglandina E2, que por su parte induce resorción ósea.

El complemento puede tener un segundo efecto en el metabolismo óseo por medio de la inhibición de la síntesis de nuevo tejido conectivo, que favorece la hipótesis de que el complemento selectivamente inhibe la síntesis osteoblástica de colágena.

Así, el complemento puede tener una capacidad dual para influenciar el metabolismo del tejido conectivo. La activación de este sistema mediador estimula la resorción ósea por aumento de la síntesis de prostaglandina E2 e inhibe el crecimiento óseo por un mecanismo independiente de la prostaglandina E2.

9.2 MECANISMOS CELULARES DE RESORCIÓN ÓSEA.

El sistema inmune celular puede también ser un participante mayor en la pérdida ósea localizada por la generación de la linfocina llamada Factor Activador de los Osteoclastos (FAO), que se caracteriza por su habilidad para

causar la liberación de Ca.

Este mediador es producido por los linfocitos que han sido activados por mitógenos, material antigénico de la placa dental o estimulación alogénica. Aunque es claramente un producto linfocitario, la presencia de macrófagos o sus productos es un requerimiento indispensable para la producción de FAO. La dependencia a los macrófagos es atribuida a la producción de prostaglandina E2 por éstas células. Entonces, en adición a su acción directa, la prostaglandina E2 contribuye a la resorción ósea, iniciando la producción de FAO por linfocitos apropiadamente estimulados.

Quando son tratados con FAO, el contenido colágeno de cultivos óseos disminuye y se hacen presentes grandes cantidades de osteoclastos. Las técnicas histológicas convencionales no indican si éste último hecho refleja un influjo de osteoclastos o un incremento del tamaño de células preexistentes. Aunque éste hecho permanezca controversial, la examinación morfológica cuantitativa reciente de huesos tratados con FAO, indica que ésta linfocina actúa primeramente incrementando el tamaño de los osteoclastos y este hecho apoya la teoría de que la resorción ósea es mediada por aumento en la actividad de osteoclastos existentes.

Como en varios otros sistemas biológicos, el adenosin cíclico 3'5' monofosfato ha sido implicado como un mediador en la respuesta del hueso al FAO y otros agentes de resorción ósea.

El efecto in vitro del FAO se presenta en 2 días y su molécula tiene un peso que varía entre 11000 y 25000 sin disociación, lo que da la posibilidad de que el FAO pueda existir en forma monomérica o dimerica. Una especie adicional de FAO (pequeño FAO), ha sido descrito con un peso entre 1330 y 3500. El FAO ha sido convertido en el pequeño FAO y viceversa. El pequeño FAO representa una subunidad del más común FAO de alto peso molecular.

Como otras linfocinas, la definición del FAO como una discreta entidad molecular necesita mayores análisis, pues los últimos descubrimientos indican la muy interesante posibilidad, de que hay una estructura primaria homóloga entre el FAO y el fragmento activo de la PTH (Hormona Paratiroidea). (39)

CAPITULO 10

HIPERSENSIBILIDAD EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.

Las alteraciones en la reactividad del huesped contra antígenos bacterianos puede causar hipersensibilidad.

La reexposición de la encía un antígeno o a una sustancia muy parecida estructuralmente o iónicamente, puede resultar en una reacción anormal de hipersensibilidad que se constituye así, como un importante punto en la etiología de la enfermedad periodontal. (2,10)

Son numerosos los estudios demostrando alteración histopatológica de la encía después de inducir hipersensibilidad animal. (10,14) Las lesiones producidas en dichos casos son observadas histopatológicamente similares a las lesiones de la enfermedad periodontal en el hombre. (14)

Se asume además, de acuerdo con los resultados de estudios de inmunofluorescencia que la hipersensibilidad tiene una relación definitiva con la iniciación y perpetuación de los procesos degenerativos que involucran los tejidos blandos enfermos.

Todos éstos hechos dan la idea de que un componente alérgico tiene importancia en la enfermedad periodontal, indicando una relación de causa efecto entre elementos antigénicos de la placa dentobacteriana, células plasmáticas, linfocitos e inmunoglobulinas y dicha enfermedad. (14)

Es posible que la reacción de Arthus pueda contribuir a la patogenia de la periodontitis. Este tipo de reacción se ha observado con la fracción de IgG activadora del complemento del cerdo de Guinea. También se ha observado en conejos mediada por complemento unido a IgM.

La evidencia de que ambas inmunoglobulinas se encuentran frecuentemente en la encía enferma es un punto de importancia. Así, éstas inmunoglobulinas protectoras pueden iniciar el daño tisular, por medio de la formación de complejos inmunes que interactúan con el complemento provocando la respuesta de leucocitos polimorfonucleares en el tejido. Los efectores de esta reacción inflamatoria consisten en varios productos activados por dicha reacción.

La reacción de Arthus y la enfermedad del suero se

asemejan por estar asociadas a un número de leucocitos polimorfonucleares que predominan en forma perivascular. (10)

La reacción tardía es una reacción que pertenece a una clase de respuestas conocidas como reacciones mediadas por células.

Es iniciada directamente por linfocitos especializados en vez de por anticuerpos. Esta reacción involucra la acumulación de células mononucleares como son los linfocitos y macrófagos. (10,20) Los agentes efectores de esta reacción al contrario de las mediadas por inmunoglobulinas, no son componentes de complemento, sino un grupo de sustancias conocidas como linfocinas que son producidas por los linfocitos sensibilizados. Hasta recientemente se pensaba que las células mononucleares que aparecían en la reacción tardía eran células sensibilizadas con especificidad inmunológica hacia un antígeno determinado. Sin embargo es conocido ahora que solo un pequeño porcentaje de estas células son específicamente sensibilizadas. En otras palabras aunque la reacción de hipersensibilidad tardía es inmunológicamente específica, la respuesta inflamatoria que es su mayor manifestación es inespecífica.

Así, la reacción de hipersensibilidad tardía consiste en una lenta infiltración mononuclear. Las células son acumuladas como una consecuencia de la interacción de antígenos con un pequeño número de linfocitos T específicamente sensibilizados que arriban rápidamente al sitio de reacción. Esta interacción célula-antígeno inicia la transformación morfológica y funcional de las células con síntesis de sustancias efectoras conocidas como linfocinas, varias de ellas efectoras de la reacción tardía. Por ejemplo, sustancias quimiotácticas son producidas para atraer macrófagos, linfocitos, neutrófilos y en algunas circunstancias eosinófilos. Otra sustancia el FIM, probablemente sirve para inmovilizar a los macrófagos en el sitio de reacción. (20)

Sin embargo la hipersensibilidad mediada por células T solo puede jugar un papel mayor en la fase de corta duración de la gingivitis temprana o en la dentición decidua. Los tejidos enfermos con severa gingivitis o periodontitis son poblados por linfocitos B o células plasmáticas, no por células T o macrófagos como se esperaría si la lesión fuera una forma de hipersensibilidad tardía. Las células T parecen formar menos del 6% del total de linfocitos y hay relativamente pocos macrófagos en los tejidos afectados por la enfermedad periodontal. (26)

La hipersensibilidad inmediata o tipo I es mediada por

una clase específica de anticuerpo, la IgE. Las reacciones alérgicas resultan de la liberación de mediadores químicos como una consecuencia de la reacción de antígenos con la IgE que se localiza en células tisulares.

Estos mediadores se liberan por acción enzimática y en el hombre son, la histamina, el SRS-A (sustancia reactiva de anafilaxia lenta) y la bradicinina.

La histamina se encuentra en células cebadas, plaquetas y leucocitos basófilos. Se cree que se une electrostáticamente al complejo proteico de la heparina de la célula y se libera de ésta unión por la interacción de antígeno e IgE en la superficie de la célula. Algunas de las acciones farmacológicas de la histamina, incluyen, aumento de la permeabilidad capilar, contracción del músculo liso y estimulación de las glándulas exócrinas y dilatación e incremento de la permeabilidad de vénulas.

El SRS-A es un ácido lipido que no es inhibido por antihistamínicos. Causa la contracción del músculo liso y aumenta la permeabilidad vascular.

La bradicinina está formada por la acción enzimática de calicreina y un alfa-2-globulina del plasma. Produce contracción del músculo liso, vasodilatación, incremento de la permeabilidad capilar, migración de leucocitos y estimulación de fibras receptoras del dolor.

Parece ser que la acción de éstos tres mediadores puede causar muchos de los cambios observados en la enfermedad periodontal.

Así, las células cebadas parecen disminuir al principio de la enfermedad y aumentan con el desarrollo de la misma, cosa común en las reacciones alérgicas. Después de estimulación éstas células pueden liberar sus gránulos. Además, la histamina en biopsias de tejidos gingivales enfermos está significativamente más concentrada que en las biopsias del tejido gingival normal. (20)

La apariencia clínica y el tiempo de aparición de la enfermedad periodontal se asemeja a una lesión de Arthus, pero la tardía induración y la necrosis central está asociada con hipersensibilidad tardía.

Así, histológicamente, la infiltración temprana de leucocitos en las paredes de los vasos sanguíneos y la aparición posterior de células plasmáticas, sugieren un fenómeno de Arthus, mientras que la naturaleza predominantemente linfocítica de la inflamación después de

tres días es consistente con una reacción tardía.(30)

Es probable que ambas, la hipersensibilidad tardía y el fenómeno de Arthus estén presentes, y la anafilaxia local no puede ser excluida.(10,30)

El daño inmunológico en la periodontitis humana, es probablemente una combinación de varios tipos de hipersensibilidad.(30)

Así, la reacción inmediata puede activar los eventos iniciales contribuyendo a la degeneración tisular. La reacción celular de hipersensibilidad puede contribuir a la perpetuación de la patología a través de mecanismos que influyen sobre la reparación normal de los tejidos. Este mecanismo puede expresarse en la forma de citotoxicidad directa o puede alterar el sistema de reparación tisular influenciando un curso degenerativo.(10)

CONCLUSIONES.

En la enfermedad periodontal es indudable, que aunque las bacterias y sus productos inician el proceso patológico, la participación de los sistemas de defensa del huésped es indispensable para que el daño tisular se produzca y la enfermedad progrese o se establezca.

Es en el epitelio del surco gingival, donde se confrontan éstos dos factores (las bacterias y sus productos y los sistemas de defensa del huésped), dando la posibilidad de que la respuesta inflamatoria se haga presente y posteriormente, si los productos antigénicos y mitogénicos de la placa dentobacteriana continúan en contacto con los tejidos, la respuesta inmune también tiene lugar.

Esta respuesta inmune se presenta entre los 5 y los 8 días después de que la placa dentobacteriana se establece, y en ella participan, tanto los linfocitos T como los B. Se manifiesta en dichas células, por cambios estructurales que denotan una gran actividad metabólica con aumento del tamaño celular y en el número de mitosis.

Esta respuesta cinética tiene lugar como un efecto de la presencia tanto de agentes antigénicos como mitogénicos, aunque parece ser que en forma local es mitogénica y en forma sistémica es una mezcla de activación antigénica y mitogénica, aunque en los dos casos (local y sistémico), la participación de cada una de ellas puede depender de los microorganismos involucrados y de la forma genéticamente establecida de responder del huésped.

Aparte de los antígenos y mitógenos bacterianos, existen substancias inmunomoduladoras derivadas de la placa dentobacteriana, entre las que se encuentran los lipopolisacáridos, dextranos, levanos y los ácidos lipoteoíticos, que pueden modificar la respuesta inmune del huésped, aumentándola o inhibiéndola, influyendo de ésta manera en la producción de anticuerpos, sobre los macrófagos y en la proliferación de los linfocitos B y T.

Existen varias posibilidades para que la respuesta a éstas substancias se efectúe, por lo que el papel de los focos linfáticos gingivales y el de los nódulos linfáticos regionales es de suma importancia en el desarrollo de la enfermedad periodontal.

En el establecimiento de la enfermedad periodontal, también influyen de sobremanera, factores que se van acumulando, desde la vida in útero, hasta la edad adulta del individuo, entre los que se incluyen, la inmunidad pasiva provista por la madre, la microbiota oral y la inmunidad del individuo y entre dichos factores se establece una serie de interacciones, que son las que posibilitan a los microorganismos para poder provocar una infección. Como esta serie de interacciones se estabilizan en el adulto joven, se debe de poner mayor énfasis en la prevención antimicrobiana durante la niñez y la juventud, épocas de la vida durante las cuales estas interacciones son modificables.

Pasando a la participación específica de cada uno de los componentes del sistema de defensa, la inmunidad celular interviene en la patogenia de la enfermedad periodontal, por medio de la producción de linfocinas por los linfocitos T y por la participación de las células matadoras naturales (NK), que actúan sobre células blanco, provocándose por éstas dos vías daño tisular, aunque primordialmente, a la respuesta celular, se le atribuye un papel regulador de la respuesta de las células B, por medio de los linfocitos T ayudadores o supresores.

A la inmunidad humoral se le atribuye una mayor participación en la patogenia de la enfermedad periodontal, dado el gran número de células plasmáticas presentes, lo que implica una gran producción de linfocinas por los linfocitos B al ser activados y la participación de las inmunoglobulinas tanto en la defensa como en el daño a los tejidos, siendo la principal, entre las inmunoglobulinas presentes, la IgG, lo que posibilita la formación de complejos antígeno-anticuerpo, que inician una serie de interacciones con el sistema de prostaglandinas, el sistema de complemento, los macrófagos y los leucocitos polimorfonucleares.

Los macrófagos a su vez, pueden intervenir en una serie de reacciones que causan daño tisular. También participan en la respuesta inmune total, por medio de interacciones con los linfocitos T.

El complemento puede activarse, tanto por la vía clásica, como por la vía alterna en los tejidos periodontales enfermos, propiciando el establecimiento y perpetuación de la inflamación y el daño tisular.

Durante las etapas de la enfermedad periodontal, se puede observar, que si mientras que en los estados tempranos, los linfocitos son los principales participantes, en los estados avanzados las células plasmáticas se vuelven dominantes. Esto se relaciona directamente con las

proporciones de las células en los infiltrados que invaden los tejidos periodontales, pues mientras en los estados tempranos las cantidades de células son similares para linfocitos y células plasmáticas, en los estados avanzados y destructivos son del 25% contra más del 50% respectivamente, sin embargo, se han relacionado lesiones activas con infiltrados consistentes primordialmente en linfocitos. Aunque las células T parecen disminuir mientras la enfermedad periodontal avanza (10% de células T contra 90% de células B en los estados avanzados), puede ser que ésta sea la proporción necesaria, dado el papel principalmente inmunorregulador de dichas células.

Así, aunque sean activados los sistemas de defensa del huésped, ésta activación produce un efecto protector pero también un efecto destructor y cuando el efecto destructor supera al protector el daño tisular se hace presente. Tres caminos son los que pueden seguirse para explicar dicha destrucción: Activación del sistema humoral con la consecuente elaboración de anticuerpos y formación de complejos inmunes, activación del complemento y de las prostaglandinas. Activación de los linfocitos T con la consecuente proliferación de linfocitos sensibilizados específicamente contra células blanco, propiciadores de hipersensibilidad. Formación de linfocinas tanto por las células T como por las B. También puede ser de importancia la posibilidad de que exista daño en las funciones ayudadora y supresora de los linfocitos T, que modificaría la respuesta del huésped a los flora oral, lo que, cuando menos, en las primeras fases, puede modificar el desarrollo de la enfermedad periodontal.

Con respecto al daño óseo, que es primordial punto en la enfermedad periodontal, éste puede estar mediado humoralmente, por medio de los anticuerpos, que influyen en la activación del complemento y éste a su vez activa a las prostaglandinas, aunque el complemento puede inhibir el crecimiento óseo por una vía independiente de las prostaglandinas. La inmunidad celular, a su vez, puede propiciar la pérdida ósea por medio del Factor Activador de los Osteoclastos (FAO), vía que a su vez, está influenciada por la prostaglandina E2 producida por los macrófagos. Entonces, la prostaglandina E2, induce resorción ósea en forma directa activando a los macrófagos y en forma indirecta influenciando a los linfocitos productores de linfocinas. (FAO)

Las formas de hipersensibilidad, a su vez pueden jugar un papel importante en la patogénesis de la enfermedad periodontal. Esta hipersensibilidad puede relacionarse con procesos destructivos y degenerativos de los tejidos

periodontales. Pueden participar así, tanto la reacción de hipersensibilidad inmediata, como la mediada por células y la reacción de Arthus, pues el daño inmunológico en la enfermedad periodontal, puede ser el resultado de una combinación de varios tipos de hipersensibilidad.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- LINDHE JAN.
Periodontologia Clinica.
Editorial Médica Panamericana.
Buenos Aires, 1986.
- 2.- TOTO P. D., LIN L. M., GARGIULO A. W. .
Immunoglobulins and Complement in Human Periodontitis.
J. Periodontol, December 1978, Vol. 49, No. 12.
- 3.- SCHENKEIN H. A., GENCO R.J.
Gingival Fluid and Serum in Periodontal Diseases.
J. Periodontol, December 1977, Vol. 48. No. 12.
- 4.- VAN SWOL R. L., GROSS A., SETTERSTROM J. A., D'ALESSANDRO
S.M.
Immunoglobulins in Periodontal Tissues.
J. Periodontol, January 1980, Vol. 51, No. 1.
- 5.- JOHNSON R. J., MATTHEWS J. L., STONE M. J., HURT W. C.,
NEWMAN J. T.
Immunopathology of Periodontal Disease.
J. Periodontol, December 1980, Vol. 51, No. 12.
- 6.- GEBHARD J. D., NEWMAN J. T., MATTHEWS J. L., HURT W. C.,
STONE M.J.
Immunopathology of Periodontal Disease II.
J. Periodontol, April 1982, Vol 53, No. 4.

- 7.- DONALDSON S. L., RANNEY R. R., TEW J. G.
 B-Lymphocyte Blastogenesis in Response to Periodontitis-
 Associated Bacteria.
 J. Periodontol, June 1984, Vol. 52, No. 6.
- 8.- CAMPANA L.R.
 Lymphocyte Transformation Responses in Gingivitis and
 Periodontitis.
 J. Periodontol, July 1981, Vol. 52, No. 7.
- 9.- SCHLUGER SAUL.
 Enfermedad Periodontal.
 Cia. Edit. Continental, S. A. de C. V.
 Tercera Impresión, México D. F., 1984.
- 10.- PLATT D., CROSBY R. G., DALBOW M. H.
 Evidence for the Presence of Immunoglobulins and
 Antibodies in Inflamed Periodontal Tissues.
 J. Periodontol, January 1970, Vol. 41, No. 1.
- 11.- GANONG WILLIAM S.
 Fisiología Médica.
 Editorial El Manual Moderno.
 Octava Edición, 1982, México.
- 12.- HAUSMANN E.
 Potential Pathways for Bone Resorption in Human
 Periodontal Disease.
 J. Periodontol, May 1974, Vol. 45, No. 5, Part II.
- 13.- ERB P., FELDMANN M.
 Role of macrophages in in vitro induction of T-helper

cell.

Nature, March 1975, Vol. 254.

14.- BERGLUND S. E.

Immunoglobulins in Human Gingiva with Specificity for Oral Bacteria.

J. Periodontol, September 1971, Vol. 42, No. 9.

15.- COHEN S., WINKLER S.

Cellular Immunity and the Inflammatory Response.

J. Periodontol, May 1974, Vol 45, No. 5, Part II.

16.- GUVEN O., DE VISSCHER J. G. A. M.

Salivary IgA in Periodontal Disease.

J. Periodontol, May 1982, Vol. 53, No. 5.

17.- GUYTON ARTHUR C.

Tratado de Fisiología Médica.

Editorial Interamericana.

Quinta Edición, Mexico D. F., 1979.

18.- HAM ARTHUR W.

Tratado de Histología.

Editorial Interamericana.

Octava Edición, México D. F., 1979.

19.- BELLANTI JOSEPH A.

Inmunología II.

Editorial Interamericana.

Segunda Edición, México D. F., 1981.

20.- NISENGARD R.

Immediate Hypersensitivity and Periodontal Disease.

- J. Periodontal, May 1974, Vol. 45, No. 5, Part II.
- 21.- SEYMOUR G. J., HORWOOD B. W., AASKOV J., POWELL R. N.
Natural Killer (NK) Cell Activity Against Human Gingival
Fibroblasts Exposed to Dental Plaque Extracts.
J. Periodontol, May 1984, Vol. 55, No. 5.
- 22.- BEEN V., ENGEL D.
The Effects of Immunosuppressive Drugs on Periodontal
Inflammation in Human Renal Allograft Patients.
J. Periodontol, April 1982, Vol. 53, No. 4.
- 23.- EBERSOLE J. L., TAUBMAN M. A., SMITH D. J.
Local Antibody Responses in Periodontal Diseases.
J. Periodontol, January 1985, Vol. 56, No. 1.
- 24.- GARANT P. R., PAIK K. S., CHO M. I.
Fibroblast Cytotoxicity Associated With Plasma Cells and
Lymphocytes in Chronic Periodontitis Lesions in Rats.
J. Periodontol, September 1983, Vol. 54, No. 9.
- 25.- SUSUKI J. B., SIMS T. J., PAGE R. C.
Effect of Factors Other Than Pathologic Status on
Responsiveness of Peripheral Blood Mononuclear Cells
from Patients With Chronic Periodontitis.
J. Periodontol, July 1983, Vol 54, No. 7.
- 26.- PAGE R.C., SCHROEDER H. E.
Current Status of the Host Response in Chronic Marginal
Periodontitis.
J. Periodontol, September 1981, Vol. 52, No. 9.

- 27.- LOVELACE III B. M., THOMPSON J. J., YUKNA R. A.
Evidence for Local Immunoglobulin Synthesis in
Periodontitis.
J. Periodontol, October 1982, Vol. 53, No. 10.
- 28.- BAKER J. J., TONDRAU S. P.
The Stimulation of Human Peripheral Blood Lymphocytes by
Solubilized Dental Plaque: Macrophage and T-cell
Dependence.
J. Periodontol, July 1985, Vol. 56, No. 7.
- 29.- NEWMAN M. G.
Current Concepts of the Pathogenesis of Periodontal
Disease.
J. Periodontol, December 1985, Vol. 56, No. 12.
- 30.- RANNEY R. R., ZANDER H. A.
Allergic Periodontal Disease in Sensitized Squirrel
Monkeys.
J. Periodontol, January 1970, Vol 41, No. 1.
- 31.- MULLER-GLAUSER W., SCHROEDER H. E.
The Pocket Epithelium: A Light-and Electronmicroscopic
Study.
J. Periodontol, March 1982, Vol. 53, No. 3.
- 32.- WYNNE S. E., WALSH L. J., SEYMOUR G. J., POWELL R. N.
In situ Demonstration of Natural Killer (NK) Cells in
Human Gingival Tissue.
J. Periodontol, November 1986, Vol 57, No. 11.

- 33.- FTIS A., SINGH G., DOLBY A. E.
 Antibody to Collagen Type I in Periodontal Disease.
 J. Periodontol, November 1986, Vol. 57, No. 11.
- 34.- DAVENPORT R. H., SIMPSON D. M. JR, HASSELL T. M.
 Histometric Comparison of Active and Inactive Lesions of
 Advanced Periodontitis.
 J. Periodontol, May 1982, Vol. 53, No. 5.
- 35.- COOPER P. G., CATON J. G., POLSON A. M.
 Cell Populations Associated With Gingival Bleeding.
 J. Periodontol, August 1983, Vol 54, No. 8.
- 36.- CHARON J. TOTO P. D., GARGIULO A. W.
 Activated Macrophages in Human Periodontitis.
 J. Periodontol, June 1981, Vol. 52, No. 6.
- 37.- PAZANDAK D. P., ROGERS III R. S., REEVE C. M.
 T and B Lymphocyte Distribution in Periodontal Disease.
 J. Periodontol, December 1978, Vol. 49, No. 12.
- 38.- LEHNER T.
 Cellular Immunity in Periodontal Disease: an Overview.
 Host-Parasite Interaction in Periodontal Disease.
 Genco R. J.
- 39.- SANDBERG A. L.
 Humoral and Cellular Mediation of Bone Resorption.
 Host-Parasite Interaction in Periodontal Disease.
 Genco R. J.
- 40.- EBERSOLE J. L., TAUBMAN M. A., SMITH D. J.
 Gingival crevicular fluid antibody to oral

microorganisms.

J. of Periodontol Research, 1985: 20: 349-356.

41.- TOLO K., SCHENCK K.

Activity of serum immunoglobulins G, A, and M to six anaerobic, oral bacteria in diagnosis of periodontitis.

J. of Periodontol Research, 1985: 20: 113-121.

42.- NIEKRASH C. E., PATTERS M. R.

Simultaneous assessment of complement components C3, C4, and B and their cleavage products in human gingival fluid.

J. of Periodontol Research, 1985: 20: 260-267.

INDICE.

AGRADECIMIENTOS -----	1
INTRODUCCION -----	2
I CONSIDERACIONES BASICAS DE INMUNOLOGIA -----	5
1 ANTECEDENTES HISTORICOS -----	6
1.1 INMUNIDAD -----	6
1.2 INMUNIDAD E HIPERSENSIBILIDAD -----	8
2 COMPLEMENTO -----	10
2.1 VIA CLASICA DE ACTIVACION DEL COMPLEMENTO -----	10
2.2 VIA ALTERNA DE ACTIVACION DEL COMPLEMENTO -----	11
2.3 PRODUCTOS BIOACTIVOS DE LA ACTIVACION DEL COMPLEMENTO -----	11
3 ORIGEN Y FORMACION DE LOS LINFOCITOS -----	15
3.1 PAPEL DEL TIMO EN LA FORMACION PREVIA DE LOS LINFOCITOS T -----	15
3.2 HORMONA TIMICA -----	15
3.3 PAPEL DE LA BOLSA DE FABRICIO EN LA FORMACION PREVIA DE LOS LINFOCITOS B EN PAJAROS -----	15
3.4 CLONAS DE LINFOCITOS -----	16
3.5 TOLERANCIA A LOS TEJIDOS PROPIOS DEL ORGANISMO -----	18
3.6 FRACASO DEL MECANISMO DE TOLERANCIA ENFERMEDADES AUTOINMUNES -----	18
3.7 MACROFAGOS -----	19

4	SUSTANCIAS NOCIVAS O EXTRANAS AL HUESPED -----	22
4.1	ANTIGENOS -----	22
4.2	HAPTENOS -----	23
4.3	MITOGENOS -----	23
5	LINFOCITOS T -----	24
	INTRODUCCION -----	24
5.1	CELULAS MATADORAS -----	25
5.2	CELULAS MATADORAS NATURALES -----	25
5.3	LINOCINAS -----	26
5.4	CELULAS DE MEMORIA -----	27
5.5	CELULAS AUXILIARES Y SUPRESORAS -----	28
6	LINFOCITOS B -----	30
	INTRODUCCION -----	30
6.1	CELULAS PLASMATICAS -----	31
6.2	INMUNOGLOBULINAS (ANTICUERPOS) -----	33
6.2.1	INMUNOGLOBULINA G -----	35
6.2.2	INMUNOGLOBULINA M -----	36
6.2.3	INMUNOGLOBULINA A -----	37
6.2.4	INMUNOGLOBULINA D -----	38
6.2.5	INMUNOGLOBULINA E -----	38
6.3	LINFOCINAS -----	39
6.4	CELULAS DE MEMORIA -----	41
7	MECANISMO DE ACCION DE LOS ANTICUERPOS -----	42
7.1	ACCION DIRECTA DE LOS ANTICUERPOS	
	SOBRE AGENTES INVASORES -----	42

7.2 ACTIVACION DEL SISTEMA ANAFILACTICO	
POR ANTICUERPOS -----	43
8 HIPERSENSIBILIDAD -----	44
8.1 REACCIONES TIPO I -----	44
8.2 REACCIONES TIPO II -----	44
8.3 REACCIONES TIPO III -----	45
8.4 REACCIONES TIPO IV -----	45
II INMUNOLOGIA EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL -----	47
1 ANTECEDENTES HISTORICOS -----	48
2 ACTIVACION DEL SISTEMA INMUNE EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL -----	50
2.1 PAPEL DE LAS BACTERIAS EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL -----	51
2.2 RESPUESTA CINETICA -----	53
2.3 RESPUESTA ANTIGENICA Y MITOGENICA -----	53
2.4 INMUNOPOTENCIACION PROVOCADA POR LA PLACA DENTAL -----	54
2.4.1 COMPONENTES FUNCIONALES DE LA PLACA DENTOBACTERIANA -- -----	54
2.4.2 MECANISMO DE ACCION DE LOS COADYUVANTES (INMUNOMODULADORES) -----	55
2.5 RELACION ENTRE LOS FOCOS LINFATICOS GINGIVALES Y LOS NODULOS LINFATICOS -----	56
2.6 HIPOTESIS INMUNOMICROBIOLOGICA ACUMULATIVA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL -----	56

3	LINFOCITOS T	58
3.1	LINFCINAS	58
3.1.1	LINFCINAS QUE AFECTAN A LOS MACROFAGOS	59
3.1.2	FACTOR CITOTOXICO (LINFOTOXINA)	59
3.1.3	FACTOR ACTIVADOR DE LOS OSTEOCLASTOS	60
3.1.4	FACTOR QUIMIOTACTICO	61
3.1.5	OTROS FACTORES	61
3.2	CELULAS MATADORAS NATURALES (NK)	61
4	LINFOCITOS B	63
4.1	CELULAS PLASMATICAS	63
4.2	INMUNOGLOBULINAS	65
5	COMPLEJOS ANTIGENO-ANTICUERPO	69
6	FUNCION DEL COMPLEMENTO EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL	70
7	MACROFAGOS EN EL TEJIDO PERIODONTAL	72
8	PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL	74
8.1	ETAPAS DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL	74
8.1.1	LESION INICIAL	74
8.1.2	LESION TEMPRANA	76
8.1.3	LESION ESTABLECIDA	79
8.1.4	LESION AVANZADA	81
8.2	INFILTRADO CELULAR EN LOS TEJIDOS PERIODONTALES ENFERMOS	83
8.3	ALTERACIONES TISULARES	86
8.4	DANOS TISULARES PROVOCADOS POR LOS LINFOCITOS	88

8.5 PAPEL DE LAS CELULAS T SUPRESORAS Y AYUDADORAS	
EN EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL ---	90
9 MEDIACION INMUNOLOGICA HUMORAL Y CELULAR DE LA	
PERDIDA OSEA -----	91
9.1 MECANISMOS HUMORALES DE RESORCION OSEA -----	91
9.2 MECANISMOS CELULARES DE RESORCION OSEA -----	92
10 HIPERSENSIBILIDAD EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL -----	94
CONCLUSIONES -----	98
BIBLIOGRAFIA -----	102
INDICE -----	109