

176  
2ej.

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA



V. B. O.  
R. [Signature]

## REACCIONES INMUNOLOGICAS QUE DESEMPEÑAN UN PAPEL IMPORTANTE EN LA PATOGENIA DE LESIONES PERIAPICALES

T E S I S A  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
CIRUJANO DENTISTA  
P R E S E N T A :  
ARTURO MARTINEZ FAJARDO

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CIUDAD UNIVERSITARIA,

1992

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN





## **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.

176  
Zej

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA



V. B. O.  
R. [Signature]

## REACCIONES INMUNOLOGICAS QUE DESEMPEÑAN UN PAPEL IMPORTANTE EN LA PATOGENIA DE LESIONES PERIAPICALES

T E S I S I N A  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
CIRUJANO DENTISTA  
P R E S E N T A :  
ARTURO MARTINEZ FAJARDO

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CIUDAD UNIVERSITARIA,

1992

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## INTRODUCCION A LA INMUNOLOGIA

El foco principal del estudio de la inmunología es la respuesta adaptativa de las células del sistema hematopoyético a macromoléculas. Aunque hay muchas variaciones importantes de lo anterior, la inmunología es en esencia el estudio de células y moléculas. Las macromoléculas que agtivan las células linfoides del cuerpo se llaman antígenos. Los antígenos pueden tener carácter proteínico o polisacárido; se presentan en forma de conjugados mutuos, como las glucoproteínas, o con otras sustancias (lipopolisacáridos o lipoproteínas). Cualquier sustancia que consiste en éstas moléculas, de la índole de las bacterias, virus, eritrocitos y células de los tejidos, también se describe como antígeno. Los antígenos existentes pueden ser modificados desde el punto de vista químico por la unión de compuestos no antigénicos de peso molecular bajo, lo -

cuál crea antígenos conjugados o neoantígenos. Si las células linfoides del cuerpo que se exponen a los neoantígenos reaccionan con la porción de peso molecular bajo, esta parte puede describirse como hapteno. Por este mecanismo, el cuerpo animal puede responder a sustancias extrañas de dimensiones grandes y pequeñas.

La respuesta adaptativa del cuerpo a los antígenos o a conjugados hapteno-antígeno se llama respuesta inmunitaria, aunque el antígeno quizá no guarde relación alguna con la inmunidad o la enfermedad. De la misma manera, la exposición de un animal a un antígeno se llama inmunización. A causa del uso histórico de éstos nombres, los antígenos a veces se describen como inmunógenos (que generan respuesta inmunitaria). Los antígenos relativamente importantes pueden suscitar sólo respuesta inmunitaria débil a menos que el animal sea estimulado con coadyuvantes o que se administren dosis de refuerzo o estímulo del antígeno.

Hay tres tipos celulares principales que responden a los antígenos; a saber: macrófagos, linfocitos B y linfocitos T. Los macrófagos tisulares derivan de los monocitos de la sangre periférica. Entre las funciones importantes de los macrófagos se cuenta la fagocitosis, la capacidad para englobar otras células. Los macrófagos también pueden captar sustancias insolubles y éstas, al igual que las sustancias en partículas, son degradadas dentro del fagocito por un conjunto de enzimas hidrolíticas que se presentan en los lisosomas. Por mecanismos que aún se ignoran por completo, los macrófagos respetan porciones críticas de-

los antígenos que se llaman sitios determinantes antigénicos.

Otras células fagocitarias, en particular el neutrófilo polimorfonuclear, pueden englobar y degradar antígenos, pero la aportación global de éstas células a la función de procesamiento o modificación de antígenos es mínima. Otros granulocitos de la índole del eosinófilo, y el basófilo, tal vez no contribuyan a la modificación de los antígenos, aunque las dos células son importantes en otros aspectos de la respuesta inmunitaria.

Todas las células que son críticas para la respuesta inmunitaria forman parte del sistema hematopoyético, pues nacen de células madre de la médula ósea. Los monocitos y los macrófagos forman el sistema mononuclear fagocitario, que sólo es una línea del desarrollo de ésta célula primitiva. Neutrófilos, basófilos y eosinófilos, corresponden a una segunda línea de desarrollo: la serie mielóide o granulocítica. Los linfocitos representan la tercera serie o linfoide. Los prelinfocitos salen de la médula ósea y cursan por la sangre a otras partes del sistema linfoide central. En las aves este paso es al timo y a la Bolsa de Fabricio. Los mamíferos carecen de ésta última, pero tienen tejidos que actúan de la misma manera (equivalentes de la bolsa).

El timo es un tejido en el cual una población de linfocitos, llamada linfocitos T, es troquelada con características que las diferencian de los linfocitos B (de la bolsa). Entre las características que comparten las células

T se cuentan presencia de proteínas peculiares de superficie que son antigénicas. Las células T también forman espontáneamente rosetas con eritrocitos de oveja, responden a lecitinas específicas (p.e. Concavalina A) y tienen receptores no inmunológicos en la superficie para determinados antígenos. Cuando los antígenos o las lecitinas estimulan el crecimiento de células T, éstas últimas secretan proteínas de peso molecular bajo llamadas linfocinas. Entre éstas linfocinas se cuentan interferón, quimiotaxina para monocitos, un factor de inhibición de la migración de macrófagos, un factor blastógeno, linfotoxinas y otras más. No todas las linfocinas son producidas por una sola célula T; subgrupos de células tienen diversas funciones. Las linfocinas participan en la inmunidad mediada por células, que se expresa como resistencia a virus, hongos, células tumorales u otras células extrañas (rechazo a injertos). Las células T también contribuyen a los fenómenos de hipersensibilidad tardía o mediada por células.

Entre las características principales de las células B se cuentan la presencia de proteínas Ia (del inglés immune associated) en la superficie celular y receptores de superficie para inmunoglobulinas, algunas lecitinas y moléculas de complemento. Los determinantes antigénicos que se combinan con el anticuerpo correspondiente en célula B estimulan la proliferación y la diferenciación de éstas últimas en células plasmáticas que secretan activamente inmunoglobulinas (anticuerpos). Se han identificado varios subgrupos de células B, cada uno de los cuales forma una

célula plasmática especializada para sintetizar tan sólo una forma molecular (clase o isotipo) de inmunoglobulina (Ig). Los cinco isotipos principales de inmunoglobulinas se designan IgG, IgM, IgA, IgD, e IgE.

La interacción de macrófagos, células B y células T ocurre en los órganos linfoides periféricos, de la índole de ganglios linfáticos, bazo y amígdalas. La primera etapa consiste en modificación de antígenos por macrófagos y en transferencia de determinantes antigénicos a las células B y T. Las células T auxiliares pueden ayudar a las células B a producir anticuerpos para antígenos complejos (dependientes de células T). Las células T supresoras regulan la formación de anticuerpos de modo que no siga ingobernada. Las células B elaboran anticuerpos para antígenos sencillos (independientes de células T) sin ayuda de células T.

Se supone que gran parte de las interacciones de macrófagos-células B-células T ocurren en los centros germinativos o centros de crecimiento de éstas células, que se forman en los órganos linfoides periféricos después de estímulo antigénico. Estos acúmulos o clones de células son la base anatómica de la teoría de la selección clonal de la reactividad inmunitaria, que anuncia que las células linfoides están preparadas de antemano para reaccionar a antígenos y que ésta respuesta hace que al crecer y dividirse formen clones de células que producen inmunoglobulinas o linfocinas. La teoría alternativa, la teoría instructiva, es que los antígenos enseñan a las células a elabo-



rar anticuerpo sólo contra determinante antigénico que entra a ellas.

Reactivos inmunológicos.- Los cinco isotipos de inmunoglobulina de la sangre difieren entre sí en actividad físicoquímica y serológica. Se descubren variantes moleculares especiales de dos de ellas -IgA e IgM- en leche, saliva, secreciones nasales y otras más, y se llaman de manera adecuada IgA secretoria e IgM secretoria. De éstas alfa-globulinas, suele prestarse mayor atención a la IgG, pues alcanza en la sangre mayor concentración que las demás y se ha demostrado que tiene un papel importante en la inmunidad. Uno de éstos papeles es la neutralización de toxinas, caso en el cual el anticuerpo se llama antitoxina. Los anticuerpos IgG también pueden neutralizar la infecciosidad de virus y contribuir a la inmunidad antibacteriana. IgM también es útil para mejorar la fagocitosis, caso en el cual es importante su actividad como opsonina, o en combinación con complemento en las funciones citolíticas. No se ha precisado de manera cabal el papel de IgA en la sangre. IgD parece ser receptor antigénico importante en las células e IgE es causa importante de reacciones alérgicas.

La abundancia de anticuerpos aumenta más allá de éstos cinco básicos por la presencia de subclases o alotipos que difieren entre sí por el contenido o la sucesión de aminoácidos en una de las cadenas peptídicas.

Otras de éstas inmunoglobulinas pueden participar con antígeno y varias proteínas séricas que forman parte del -

## INTRODUCCION A LA INMUNOLOGIA

El foco principal del estudio de la inmunología es la respuesta adaptativa de las células del sistema hematopoyético a macromoléculas. Aunque hay muchas variaciones importantes de lo anterior, la inmunología es en esencia el estudio de células y moléculas. Las macromoléculas que ag tivan las células linfoides del cuerpo se llaman antige nos. Los antígenos pueden tener carácter proteínico o polisacárido; se presentan en forma de conjugados mutuos, co mo las glucoproteínas, o con otras sustancias (lipopolisacáridos o lipoproteínas). Cualquier sustancia que consis te en éstas moléculas, de la índole de las bacterias, vi rus, eritrocitos y células de los tejidos, también se des cribe como antígeno. Los antígenos existentes pueden ser modificados desde el punto de vista químico por la unión de compuestos no antigénicos de peso molecular bajo, lo -

cual crea antígenos conjugados o neoantígenos. Si las células linfoides del cuerpo que se exponen a los neoantígenos reaccionan con la porción de peso molecular bajo, esta parte puede describirse como hapteno. Por este mecanismo, el cuerpo animal puede responder a sustancias extrañas de dimensiones grandes y pequeñas.

La respuesta adaptativa del cuerpo a los antígenos o a conjugados hapteno-antígeno se llama respuesta inmunitaria, aunque el antígeno quizá no guarde relación alguna con la inmunidad o la enfermedad. De la misma manera, la exposición de un animal a un antígeno se llama inmunización. A causa del uso histórico de éstos nombres, los antígenos a veces se describen como inmunógenos (que generan respuesta inmunitaria). Los antígenos relativamente importantes pueden suscitar sólo respuesta inmunitaria débil a menos que el animal sea estimulado con coadyuvantes o que se administren dosis de refuerzo o estímulo del antígeno.

Hay tres tipos celulares principales que responden a los antígenos; a saber: macrófagos, linfocitos B y linfocitos T. Los macrófagos tisulares derivan de los monocitos de la sangre periférica. Entre las funciones importantes de los macrófagos se cuenta la fagocitosis, la capacidad para englobar otras células. Los macrófagos también pueden captar sustancias insolubles y éstas, al igual que las sustancias en partículas, son degradadas dentro del fagocito por un conjunto de enzimas hidrolíticas que se presentan en los lisosomas. Por mecanismos que aún se ignoran por completo, los macrófagos respetan porciones críticas de-

los antígenos que se llaman sitios determinantes antigénicos.

Otras células fagocitarias, en particular el neutrófilo polimorfonuclear, pueden englobar y degradar antígenos, pero la aportación global de éstas células a la función de procesamiento o modificación de antígenos es mínima. Otros granulocitos de la índole del eosinófilo, y el basófilo, tal vez no contribuyan a la modificación de los antígenos, aunque las dos células son importantes en otros aspectos de la respuesta inmunitaria.

Todas las células que son críticas para la respuesta inmunitaria forman parte del sistema hematopoyético, pues nacen de células madre de la médula ósea. Los monocitos y los macrófagos forman el sistema mononuclear fagocitario, que sólo es una línea del desarrollo de ésta célula primitiva. Neutrófilos, basófilos y eosinófilos, corresponden a una segunda línea de desarrollo: la serie mielóide o granulocítica. Los linfocitos representan la tercera serie o linfoide. Los prelinfocitos salen de la médula ósea y cursan por la sangre a otras partes del sistema linfoide central. En las aves este paso es al timo y a la Bolsa de Fabricio. Los mamíferos carecen de ésta última, pero tienen tejidos que actúan de la misma manera (equivalentes de la bolsa).

El timo es un tejido en el cual una población de linfocitos, llamada linfocitos T, es troquelada con características que las diferencian de los linfocitos B (de la bolsa). Entre las características que comparten las células

T se cuentan presencia de proteínas peculiares de superficie que son antigénicas. Las células T también forman espontáneamente rosetas con eritrocitos de oveja, responden a lecitinas específicas (p.e. Concanavalina A) y tienen receptores no inmunológicos en la superficie para determinados antígenicos. Cuando los antígenos o las lecitinas estimulan el crecimiento de células T, éstas últimas secretan proteínas de peso molecular bajo llamadas linfocinas. Entre éstas linfocinas se cuentan interferón, quimiotaxina para monocitos, un factor de inhibición de la migración de macrófagos, un factor blastógeno, linfoxinas y otras más. No todas las linfocinas son producidas por una sola célula T; subgrupos de células tienen diversas funciones. Las linfocinas participan en la inmunidad mediada por células, que se expresa como resistencia a virus, hongos, células tumorales u otras células extrañas (rechazo a injertos). Las células T también contribuyen a los fenómenos de hipersensibilidad tardía o mediada por células.

Entre las características principales de las células B se cuentan la presencia de proteínas Ia (del inglés immune associated) en la superficie celular y receptores de superficie para inmunoglobulinas, algunas lecitinas y moléculas de complemento. Los determinantes antigénicos que se combinan con el anticuerpo correspondiente en célula B estimulan la proliferación y la diferenciación de éstas últimas en células plasmáticas que secretan activamente inmunoglobulinas (anticuerpos). Se han identificado varios subgrupos de células B, cada uno de los cuales forma una

célula plasmática especializada para sintetizar tan sólo una forma molecular (clase o isotipo) de inmunoglobulina (Ig). Los cinco isotipos principales de inmunoglobulinas se designan IgG, IgM, IGA, IgD, e IgE.

La interacción de macrófagos, células B y células T ocurre en los órganos linfoides periféricos, de la índole de ganglios linfáticos, bazo y amígdalas. La primera etapa consiste en modificación de antígenos por macrófagos y en transferencia de determinantes antigénicos a las células B y T. Las células T auxiliares pueden ayudar a las células B a producir anticuerpos para antígenos complejos (dependientes de células T). Las células T supresoras regulan la formación de anticuerpos de modo que no siga ingobernada. Las células B elaboran anticuerpos para antígenos sencillos (independientes de células T) sin ayuda de células T.

Se supone que gran parte de las interacciones de macrófagos-células B-células T ocurren en los centros germinativos o centros de crecimiento de éstas células, que se forman en los órganos linfoides periféricos después de estímulo antigénico. Estos acúmulos o clones de células son la base anatómica de la teoría de la selección clonal de la reactividad inmunitaria, que anuncia que las células linfoides están preparadas de antemano para reaccionar a antígenos y que esta respuesta hace que al crecer y dividirse formen clones de células que producen inmunoglobulinas o linfocinas. La teoría alternativa, la teoría instructiva, es que los antígenos enseñan a las células a elabo-

rar anticuerpo sólo contra determinante antigénico que entra a ellas.

Reactivos inmunológicos.- Los cinco isotipos de inmunoglobulina de la sangre difieren entre sí en actividad fisicoquímica y serológica. Se descubren variantes moleculares especiales de dos de ellas -Iga e IgG- en leche, saliva, secreciones nasales y otras más, y se llaman de manera adecuada Iga secretoria e IgM secretoria. De éstas alfa-globulinas, suele prestarse mayor atención a la IgG, pues alcanza en la sangre mayor concentración que las demás y se ha demostrado que tiene un papel importante en la inmunidad. Uno de éstos papeles es la neutralización de toxinas, caso en el cual el anticuerpo se llama antitoxina. Los anticuerpos IgG también pueden neutralizar la infecciosidad de virus y contribuir a la inmunidad antibacteriana. IgM también es útil para mejorar la fagocitosis, caso en el cual es importante su actividad como opsonina, o en combinación con complemento en las funciones citolíticas. No se ha precisado de manera cabal el papel de Iga en la sangre. IgD parece ser receptor antigénico importante en las células e IgE es causa importante de reacciones alérgicas.

La abundancia de anticuerpos aumenta más allá de éstos cinco básicos por la presencia de subclases o alotipos que difieren entre sí por el contenido o la sucesión de aminoácidos en una de las cadenas peptídicas.

Otras de éstas inmunoglobulinas pueden participar con antígeno y varias proteínas séricas que forman parte del -

sistema del complemento para producir una diversidad de efectos protectores e inflamatorios. Ello resulta de la activación de moléculas de complemento de modo que se expresan nuevas actividades. Entre ellas se cuenta efecto quimiotáctico, opsonico o fomentador de la fagocitosis, efecto de formación de cinina, efecto inflamatorio o anafilático y otros más, de los cuales el mejor conocido es el efecto citolítico de algunos antígenos celulares. La activación del complemento puede comenzar por la vía clásica (método de anticuerpo en que participan los nueve componentes) o puede progresar por la vía alternativa o de la propina. En este sistema una serie de cuatro proteínas sustituye a los tres primeros componentes del sistema clásico del complemento. El sistema del complemento en estado normal es controlado por inactivadores o inhibidores naturales, pero cuando éstos faltan genéticamente o están inactivos, pueden descubrirse inmunodeficiencias del sistema del complemento.

Reacciones inmunológicas.- La unión de un antígeno con el anticuerpo, con participación del complemento o de otros factores adicionales, o sin ella, es el tema de que se ocupa la serología. Cuando el antígeno es soluble, la reacción se describe como reacción de precipitación. También pueden formarse precipitados serológicos cuando los reactivos se difunden a través de geles o se combinan entre sí. Hay muchas variaciones de éstas pruebas de inmunodifusión: cuando el antígeno está en forma de células o -



o partículas la reacción serológica es de aglutinación o, en el caso de antígenos eritrocíticos, de hemaglutinación. Los antígenos líquidos pueden ser absorbidos sobre células, de modo que las pruebas de precipitación se convierten en pruebas de aglutinación pasiva. Cuando hay complemento, es fijado en la reacción serológica (fijación del complemento) y ello puede estimarse como reacción citolítica (bacteriolisis o hemólisis). Cuando hay células fagocitarias, puede advertirse que la reacción serológica facilita la fagocitosis del antígeno. De cuando en cuando no se advierte signo exterior alguno de la reacción de antígeno o de hapteno con anticuerpo. Ello puede exigir utilizar procedimientos de anticuerpo fluorescente, radioinmunovaloración, inmunovaloración enzimática o antiglobulina.

Cuando la respuesta inmunitaria se dirige contra antígenos propios suele resultar enfermedad autoinmunitaria. Cuando las enfermedades resultan de respuestas inmunitarias a antígenos externos, suelen llamarse alergias o hipersensibilidades. Las alergias inmediatas o que dependen de inmunoglobulina, resultan de la unión de reagina (IgE citotrópica) a la superficie de células cebadas. La combinación de ésta Ig con antígeno inicia la desgranulación de las células cebadas, con liberación de aminas vasoactivas (histamina y serotonina). La reacción de antígeno-anticuerpo puede desencadenar la vía de Hageman con liberación última de bradicinina y otras cininas. Los leucocitos también pueden liberar sustancias con actividad farmacológica. Los antihistamínicos y los fármacos beta-adrenérgi-

cos (adrenalina) modifican éstas reacciones tóxicas. En sus formas más benignas, éstas reacciones guardan relación con enfermedades atópicas, fiebre del heno u otras alergias respiratorias y alimentarias. En sus formas más graves, se advierten como reacciones anafilácticas que amenazan la vida.

CAPITULO I  
ANTECEDENTES  
HISTORIA DE LA INMUNOLOGIA

En los últimos 20 años, la inmunología ha surgido como ciencia individual y (al igual que todas las ciencias actuales) al tiempo que se beneficia, contribuye al desarrollo de muchas otras ciencias biológicas y químicas íntimamente afines como microbiología, bioquímica, medicina, zoología y patología. Los adelantos recientes en la inmunología han ido muy de cerca, y en algunos casos han sido la causa, de progresos notables en otras disciplinas. De hecho, la historia de la inmunología se ha escrito en los últimos 100 años; incluso, si calculamos su origen desde que se introdujo la vacunación contra la viruela en el mundo occidental, sólo tiene alrededor de 160 años. Durante este tiempo, el desarrollo de la inmunología y de las ciencias de las que ha dependido fue gradual y desigual. En consecuencia, la evolución de las subdisciplinas en el campo de la inmunología se ha vuelto patente tan sólo en el último siglo.

La primera de las subdivisiones de la inmunología - que surgió fue la inmunidad. En sus albores, la inmunología se dedicaba casi exclusivamente a prevenir enfermedades infecciosas por vacunación e inmunización. En la década de 1980, inmunología e inmunidad eran sinónimos, lo cual ya no es valedero. Sin embargo, aún se dedican esfuerzos importantes a mejorar las vacunas antiguas y adquirir nuevas, así como a mejorar la técnica de inmunización; la inmunidad como disciplina inmunológica se ha ampliado con nuevos temas de estudio, de la índole de la autoinmunidad, inmunidad tumoral, inducción de interferón, inmunidad de trasplantes y los adelantos notables recientes en la inmunidad mediada por células, el mecanismo de la fagocitosis y el papel del complemento. La inmunidad, relacionada con la salud de la inmunología, guarda íntima relación con temas de virología, genética, inmunoquímica y serología.

En consecuencia, la serología también pudiera considerarse una subdivisión de la inmunidad, pero es un tema tan amplio que merece un trato igual. Igual que la inmunología, la serología tiene aplicaciones prácticas manifiestas para medicina humana y veterinaria, pero como auxiliar de diagnóstico y no como profiláctico. En la actualidad, los serólogos buscan no sólo descubrir pruebas serológicas específicas nuevas para una enfermedad, de la índole de las que emplean microscopía de fluorescencia o electrónica, sino también mejorar técnicas actuales, identificar nuevas inmunoglobulinas, analizar el comportamiento del complemento sérico, purificar y mejorar preparados de an-

tígeno y antisuero y dilucidar los mecanismos de las reacciones serológicas.

Una tercera subdivisión de la inmunología surgió junto con las demás a principios del siglo XX; tenía el propósito de considerar los fenómenos inmunológicos sobre todo como fenómenos macromoleculares, como expresiones de reacciones químicas complejas entre antígenos y haptenos con inmunoglobulinas y complemento. En sus principios, este nuevo campo de la inmunoquímica fue denominado casi exclusivamente por Landsteiner y sus estudios sobre haptenos. Poco a poco al tornarse más refinados los procedimientos bioquímicos y biofísicos, los antígenos macromoleculares, los anticuerpos y el complemento llegaron a ser temas de investigación química verdadera. Ya se han obtenido grandes beneficios que incluyen conocer la base química de los determinantes antigénicos, la estructura y la química incluida la secuencia de aminoácidos- de inmunoglobulinas, la química del complemento, los medios en los cuales los componentes del sistema del complemento influyen en la quimiotaxis y en la anafilaxia y la química de la inmunosupresión.

A diferencia de la inmunoquímica, ha surgido un cuarto campo, la inmunobiología. Muchos aspectos de la inmunobiología tienen orientación inmunológica principal; son ejemplos, teorías de la formación de anticuerpos, cómo ocurren alergias e hipersensibilidades, tolerancia inmunológica y el origen de las enfermedades autoinmunitarias, la genética, la biología celular de la inmunología y la inmu-

nidad de trasplantes y tumores, tienen ramificaciones parientes con otras ciencias biológicas.

Estas cuatro subdivisiones (inmunidad, serología, inmunoquímica e inmunobiología) forman el campo de la inmunología. Las líneas divisorias entre estos campos de la inmunología son prácticamente inexistentes y, en realidad, hacen que las subdivisiones sean artificiales.

#### FECHAS HISTORICAS PARA LA INMUNIDAD

1721	Lady Montagu	Inmunización contra la viruela.
1798	Edward Jenner	Inmunización contra la viruela.
1850	Louis Pasteur	Atenuación de vacunas por vejez.
1881	Louis Pasteur	Atenuación de vacunas por calor.
1884	Metchnikoff	Descubrimiento de la fagocitosis.
1885	Louis Pasteur	Vacunación contra la rabia.
1888	George Nuttall	Propiedades bactericidas de la sangre.
1890	Von Behring	Tratamiento con antitoxinas.
1897	Ehrlich	Estudios en inmunidad.
1903	Wright y Douglas	Papel del suero en la fagocitosis.
1923	Gaston Roman	Inmunización con toxoides.
1957	Alick Isaac	Interferón.

## FECHAS HISTORICAS PARA LA SEROLOGIA

1896	Gruber y Durham	Prueba de aglutinación.
1896	Fernand Widal	Prueba de aglutinación para fiebre tifoidea.
1897	Rudolf Kraus	Prueba de precipitación.
1898	Jules Bordet	Complemento.
1901	Bordet y Gengou	Fijación del complemento.
1906	Wassermann	Prueba de fijación del complemento para sífilis.
1942	Albert Coons	anticuerpo fluorescente.
1945	R.R.A. Coombs	Pruebas de antiglobulina.
1946	Orjan Guchterlony, Jaques Cudin y Stephen Elek	Pruebas de difusión en gel.
1953	Grabar y Williams	Inmunolectroforesis.
1956-	Solomon Berson y	
1960	Rosalyn Yalow	Radioinmunovaloración.

## FECHAS HISTORICAS PARA LA INMUNOQUIMICA

1906	Obermayer y Pick	Antígenos proteínicos modificados.
1907	S. Arrhenius	Monografía inmunoquímica.
1917	Ladsteiner	Haptenos.
1929	Heidelberg	Serología química cuantitativa.
1934	J. Marrack	Reacción antígeno-anticuerpo.
1939	Kabat y Tiselius	Anticuerpos como globulinas.
1958	Radney R. Porter	Estructura de las inmunoglobulinas.
1959	Edelman	Estructura de las Igs.
1966-	Ishizaka, Bennich y	
1968	Johansson	Estudios con IgE.

## FECHAS HISTÓRICAS PARA LA INMUNOBIOLOGÍA

1890	Robert Koch	Hipersensibilidad tardía.
1901	Landsteiner	Grupos sanguíneos humanos.
1902	Charles Richet y Paul Portier	Anafilaxia.
1905	Von Pirquet	Enfermedad por suero
1908	Paul Ehrlich	Teoría de la formación de anticuerpos y otros estudios.
1921	Frausnitz y Klistner	Descubrimiento de la reagina.
1930	Havrowitz	Teoría de la plantilla de la formación de anticuerpos.
1940	Landsteiner y Wiener	Descubrimiento de antígenos Rh.
1942	Landsteiner y Merrill Chase	Transferencia celular de la hipersensibilidad tardía.
1944-	Mcfarlane Burnet	Tolerancia inmunológica.
1960	y Medawar	
1956	Ernest Witebsky	Estudios con anticuerpos.
1960	Benacerraf, Jean Daussett y George Snell	Inmunogenética e histocompatibilidad.



## CAPITULO 2

## ASPECTOS INMUNOLOGICOS E INFLAMATORIOS DE LA PATOGENIA DE LESIONES PERIAPICALES.

En 1971 durante un Taller de las Bases Biológicas de la práctica endodóntica moderna, Naidorf, hizo notar la importancia de los eventos biológicos, específicamente la respuesta inmunológica, en el "granuloma asintomático" y recomendó se hicieran una serie de investigaciones, entre las cuales se incluían, la naturaleza de los antígenos -- del canal radicular, los tipos de inmunoglobulinas y células inmunocompetentes presentes en éstas lesiones, y el papel de las reacciones de hipersensibilidad inmediata y tardía en la sintomatología clínica. El siguiente ensayo revisa conceptos conocidos con respecto a mediadores y mecanismos involucrados en la patogenia de las lesiones periapicales humanas.

La unidad periapical normal consiste de cemento apical, ligamento periodontal y hueso alveolar. Excepto por

el cemento apical, los otros dos tejidos son altamente -- vascularizados y de naturaleza resilente. Como consecuencia de la necrosis pulpar, el sistema de canales radiculares adquiere la capacidad de albergar bacterias y sus toxinas en los tejidos. Dependiendo de la naturaleza y cantidad de éstos antígenos, así como la duración de exposición de los tejidos periapicales, una gran variedad de -- cambios tisulares pueden ocurrir. Cuando los antígenos -- son de naturaleza pasajera, el proceso inflamatorio es de vida corta y autolimitado. Sin embargo, con cantidades excesivas de antígenos o una exposición persistente, las -- reacciones inflamatorias no específicas así como las reacciones inmunológicas pueden resultar en destrucción de los tejidos periapicales. El exámen histológico de las lesiones periapicales crónicas revela la presencia de tejido de granulación infiltrado de linfocitos, células plasmáticas, macrófagos, leucocitos polimorfonucleares, células gigantes y mastocitos. Como salida de los antígenos del canal -- radicular dentro de las lesiones periapicales continuas , el tejido de granulación prolifera y eventualmente reemplaza a los tejidos periapicales normales.

Los cambios patológicos asociados con las lesiones -- periapicales de la pulpa, probablemente originan la activación de las reacciones inflamatorias no específicas que pueden jugar un papel en la patogenia de éstas lesiones y se incluyen a las aminas vasoactivas, cininas, sistema -- del complemento y metabolitos del ácido araquidónico. La presencia de varias clases de inmunoglobulinas y células

inmunocompetentes sugiere que la respuesta inmunológica es específica también participa en el inicio y perpetuación de estos procesos patológicos.

CAPITULO 3  
REACCIONES INFLAMATORIAS NO ESPECIFICAS.

El primer evento en muchos de los procesos inflamatorios es una injuria o daño en los tejidos. Después del daño inicial, ocurre una vasoconstricción pasajera seguida de vasodilatación. Los vasos sanguíneos permeables facilitan la penetración de fluidos que contienen sales, nutrientes y proteínas, hacia los tejidos circundantes. Al mismo tiempo, las células sanguíneas se alinean en la periferia de los vasos sanguíneos y entran a los tejidos. La injuria ocasiona que los tejidos se vuelvan de color rojo, calientes, con edema y dolor. El proceso inflamatorio no es del todo comprendido, pero los 4 mayores sistemas bioquímicos se encuentran implicados como mediadores de los signos y síntomas de la inflamación: las aminas vasoactivas, que son responsables de la contracción del músculo liso y acumulación de fluidos extravasculares; el -

sistema de cininas; el sistema del complemento, involucrado íntimamente en la fagocitosis y quimiotaxis; y los metabolitos del ácido araquidónico, como causa de una gran variedad de efectos biológicos.

### 3.1.- LAS AMINAS VASOACTIVAS.

Las dos aminas vasoactivas involucradas mayormente en las reacciones inflamatorias son la histamina y la serotonina. Ambas son producidas en una gran variedad de células principalmente mastocitos, basófilos y plaquetas y ambas son capaces de dilatar capilares, incrementar la permeabilidad capilar y causar la contracción del músculo liso. En los humanos, la histamina es la más importante de las aminas vasoactivas. La histamina se forma en gránulos dentro de los mastocitos y es liberada por ciertos estímulos. -- Cuando hay una injuria física o química, hay activación de productos del complemento, linfocitos T e IgE. Estos estímulos inician una señal en la membrana de los mastocitos que eventualmente conduce a la liberación de histamina. Inicialmente, la asociación de una esterasa de membrana con fosfatidilserina forma fosfatidil-etanolamina en el interior de la superficie de la membrana celular. Las metil-transferasas I y II son activadas sucesivamente para formar fosfatidilcolina fuera de la membrana celular causando la formación de un canal de  $Ca^{2+}$ . Este  $Ca^{2+}$  es necesario para permitir la liberación de histamina. El influjo de Ca es asociado con la contracción de microfilamentos, y ésta energía se requiere en el pro-

ceso de transporte de los gránulos desde la membrana celular y en su liberación al espacio extracelular.

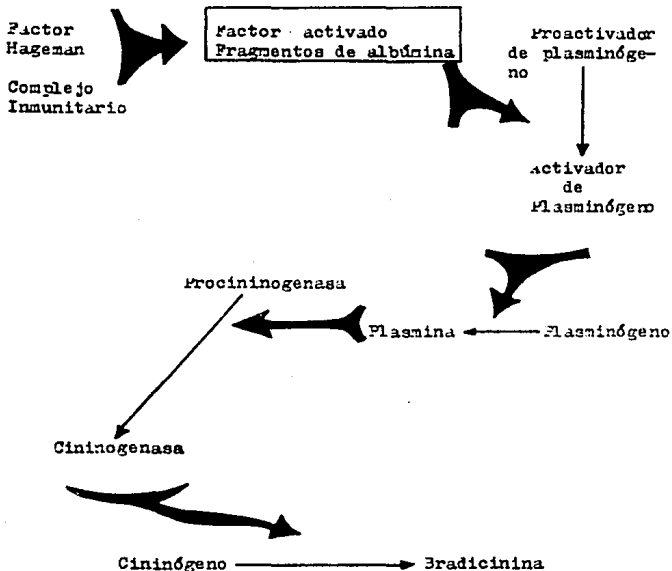
Los nucleótidos cíclicos cAMP y cGMP están íntimamente involucrados en éstos procesos. Parece ser que el balance entre éstos dos nucleótidos determina si la célula libera o no histamina. Un exceso de cGMP promueve la liberación, y un incremento de cAMP, causa relajamiento de los microfilamentos, inhibiendo así la liberación. Receptores colinérgicos son enlazados por la guanilato ciclase. Por esto, sustancias tales como la acetilcolina incrementan el cGMP en los mastocitos y facilita la liberación de histamina. Epinefrina, prostaglandina E<sub>1</sub>, y también la histamina pueden unirse a los receptores que son ligados por la adenilato ciclase, antes que incrementar el cAMP intracelular. También los receptores IgE pueden acoplarse a la adenilato ciclase cuando la secuencia de iniciación de los eventos conduce a ello.

Por su parte, la serotonina proviene de un aminoácido, el triptófano. Varían mucho la distribución y el contenido de serotonina según las distintas especies. La mayor parte de los mamíferos tienen abundante serotonina en aparato gastrointestinal y cerebro. Hay serotonina en las células cebadas de muchas especies, pero no en la humana, ratón, perro ni gato. Las plaquetas son fuente de serotonina en varias especies. Los roedores son especialmente sensibles a la acción de la serotonina; en ratas y ratones hay datos que permiten considerar a la serotonina como mediador primario neto del choque anafiláctico. Ello -

no se aplica a humanos, cobayos ni perros. La participación de la serotonina en la anafilaxia en roedores se apoya en distintas pruebas: 1) Los tejidos de los roedores son muy susceptibles a la serotonina, y su inyección provoca una reacción que guarda íntima semejanza con el choque anafiláctico; 2) se ha comprobado liberación de serotonina hacia la sangre durante el choque; 3) los antihistamínicos brindan protección inadecuada de los roedores contra la anafilaxia, y 4) se logra protección por dosis pequeñas de ácido lisérgico, antagonista comprobado de la serotonina.

### 3.2.- EL SISTEMA DE CININAS.

Las cininas son capaces de producir muchos de los signos característicos de la inflamación. Ellas producen quimiotaxis de células inflamatorias, contracción de músculo liso, dilatación de arteriolas periféricas, e incremento de la permeabilidad capilar. También son capaces de causar dolor por acción directa en las fibras nerviosas. La ruptura proteolítica de cininógeno por proteasas como la tripsina y las calicreínas, producen las cininas. Las cininas son subsecuentemente inactivadas por remoción del carbono terminal 1 ó 2 de los aminoácidos de la peptidasa. Las dos cininas más importantes son: bradiginina, un nonapéptido dividido del cininógeno por la calicreína plasmática, y lis-bradiginina, un decapéptido con un N terminal, dividido de la calicreína tisular. Un cininógeno de alto peso molecular (110,000 daltons) es un sustrato sólo para la ca-

FORMACION DE BRADICININA.

Las reacciones proenzima-enzima en muchas etapas por las cuales se liberan bradicinina y otras cininas comienzan con la activación del factor Hageman a través de complejos inmunitarios o enzimas, almidón, agar, fármacos y otras sustancias que producen reacciones anafilactoides.



licreína plasmática y uno de bajo peso molecular (79 000 daltons) es un sustrato tanto para la calicreína plasmática como la tisular.

Cuando el factor de Hageman es activado por superficies cargadas negativamente y por la liberación de proteasas de las células inflamatorias activas, la calicreína es producida a partir de la procalicreína. Las calicreínas son capaces de reaccionar con otros sistemas tales como el de complemento y el de la coagulación, que generan proteasas como la tripsina. Ellas son también inhibidas por los reguladores de éstos sistemas. En suma, muchas enzimas (p.e. tripsina y plasmina) tienen la capacidad de generar cininas a partir del cininógeno. Esta es una evidencia igual a la de que la calicreína tisular puede activar moléculas de prohormonas tales como proinsulina y prorenina, lo cual sugiere que ésta familia de enzimas pueden tener también muchas funciones importantes no relacionadas con la inflamación.

### 3.3.- EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO.

El sistema del complemento consiste de un mínimo de veinte proteínas plasmáticas distintas capaces de interactuar con cualquiera otra y con otros sistemas para producir diversos efectos. El sistema de complemento no sólo es capaz de lisar células en caso de que la cascada sea activada en una membrana celular, pero también tiene la capacidad de aumentar la fagocitosis mediante interacción con receptores de complemento en la superficie de las cé-

lulas fagocíticas, incrementar la permeabilidad vascular y actuar como un factor quimiotáctico para los granulocitos y macrófagos. El complemento es una compleja cascada que tiene dos formas de activación las cuales convergen hacia una proteína simple (C3) y completan la cascada en un final común, la secuencia del ataque de membrana. El complemento puede ser activado por la vía clásica de complejos - antígeno-anticuerpo o por la vía alternativa de interacción directa con carbohidratos complejos en bacterias.

La vía clásica comienza por el ensamble de tres proteínas: C1q, C1r y C1s en una serina activa, la estearasa C1. Esta estearasa actúa sobre C4 y C2 para producir un complejo activo C4bC2a y dos fragmentos peptídicos uno de los cuales no tiene una actividad biológica conocida. El otro fragmento peptídico, C4a, tiene actividad anafilatóxica incluyendo contracción de músculo liso, incremento de la permeabilidad vascular, y liberación de aminas vasoactivas. El complejo C4bC2a puede unirse a las membranas y ser capaz de dividir C3 en C3b, el cual facilita la adherencia inmune mediante receptores de complemento especializados en los fagocitos, y C3a, el cual tiene actividad anafilatóxica. El ataque de membrana de C3b en la vecindad de C4bC2a genera la enzima final en la vía clásica del complemento. Estos complejos dividen C5 en C5a, una anafilatoxina con actividad quimiotáctica para las células inflamatorias, y C5b, que inicia la coalescencia de C6, C7, C8 y C9 en un complejo citolítico.

La vía alternativa es iniciada con la presencia de

polisacáridos complejos y, ciertas moléculas de tripsina, del mismo modo en que es activado el factor de Hageman y la calicreína. Ello es un requisito inicial para un pequeño aumento de C3b, el cual probablemente es generado continuamente en pequeñas cantidades en la circulación. C3b actúa en factores B y D para formar una unidad enzimática - que pueda dividir C3 en C3a y C3b. Algo de C3b se une a las superficies e interactúa con factores B y D para formar el complejo enzimático C3bBd, el cual cataliza la producción de más C3b. Cuando C3b es limitado a las superficies celulares en la proximidad de C3bBd, ello puede dividir C5, principalmente para el ensamble de la unidad final de ataque de membrana.

#### 3.4.- METABOLITOS DEL ACIDO ARAQUIDONICO.

El ácido araquidónico es absorbido por el intestino e incorporado en los fosfolípidos de las membranas celulares. La oxidación enzimática del ácido araquidónico origina un grupo de importantes productos biológicos tales como las prostaglandinas y leucotrienos. Otros productos de la cascada de ácido araquidónico no son muy abundantes pero son sintetizados de las membranas celulares bajo la influencia de la enzima hidrolítica Fosfolipasa A2.

Estas son por lo menos las dos vías metabólicas por las que es metabolizado el ácido araquidónico. Las prostaglandinas son producidas por la vía de la ciclooxigenasa. Las prostaglandinas, particularmente PGE2 y PGI2, han sido asociadas con permeabilidad vascular y dolor tal como ocu-

rre con otros mediadores químicos de la inflamación entre ellos la histamina y las cininas. El papel de éstos mediadores es menos claro que en la inflamación crónica.

Los leucotrienos son producidos por la vía de la lip oxigenasa. Las actividades biológicas de los leucotrienos incluyen efectos quimiotácticos para neutrófilos, eosinófilos y macrófagos, incremento de la permeabilidad y liberación de enzimas lisosómicas de los leucocitos PMN y macrófagos. Las acciones de éstos mediadores son aumentadas por las aminas vasoactivas y cininas.

### 3.5. EL PAPEL DE LA REACCION INFLAMATORIA NO ESPECIFICA EN LA PATOGENIA DE LESIONES PERIAPICALES.

Mathiesen, Ferrini y Ponzi han descubierto numerosos mastocitos en lesiones periapicales humanas. Lesiones físicas o químicas de los tejidos periapicales durante la limpieza y preparación u obturación del sistema de canales radiculares puede causar desgranulación de mastocitos en los tejidos periapicales. Los mastocitos descargan aminas vasoactivas dentro de los tejidos periapicales pudiendo iniciar un proceso inflamatorio o agravar un proceso inflamatorio ya existente.

El trauma de los tejidos periapicales y la ruptura de los vasos sanguíneos pueden activar la vía intrínseca o extrínseca de la coagulación. El contacto del factor Hageman con el colágeno de la membrana basal, calicreína, plasmina o endotoxinas en los tejidos periapicales puede activar el sistema de cininas, la cascada de coagulación, y el siste-

ma fibrinolítico. Los fibrinopéptidos liberados de las moléculas de fibrinógeno, los productos de degradación de la fibrina liberados durante la proteólisis de la fibrina por la plasmina, y cininas, pueden contribuir al proceso inflamatorio y sus consecuencias son similares a la hinchazón y dolor de las lesiones periapicales.

Varios investigadores han descubierto C3 del complemento en lesiones periapicales humanas. Los activadores de las vías clásica y alternativa del sistema del complemento incluyen IgM e IgG, bacterias y sus productos, enzimas lisosómicas de leucocitos PMN, y factores de coagulación. La mayoría de éstos activadores han sido descubiertos en patologías involucradas con tejido pulpar o en lesiones periapicales. La activación del sistema de complemento en los tejidos periapicales puede contribuir a la reabsorción y destrucción ósea o a la inhibición de la formación de hueso nuevo.

Estudios in vitro han mostrado que la adición del complemento a los cultivos de huesos largos de fetos de rata puede estimular la liberación de dicho complemento incorporado previamente.

La activación del sistema de complemento puede estimular el metabolismo de los fosfolípidos y causar liberación de lípidos de la membrana celular. Consecuentemente, la activación del sistema de complemento puede proveer el origen precursor de las prostaglandinas, el ácido araquidónico.

Las prostaglandinas han sido implicadas para jugar

un importante papel en los cambios patológicos asociados con enfermedades pulpares y periapicales humanas. Estudios de laboratorio recientes han mostrado la presencia de cantidades significativas de PGE2 en tejidos periapicales humanos. El papel de las prostaglandinas en la reabsorción del hueso periapical ha sido mostrada en un estudio de Torabinejad y col., en el que estimularon complejos inmunes depositados en el interior de los conductos radiculares de gatos causando formación de lesiones periapicales. La formación de éstas lesiones fue bloqueada por la administración sistémica de indometacina. Kream y col., inhibieron significativamente la síntesis de colágeno de huesos por adición de anticuerpos y complementos cultivados de ratas fetales. Posteriormente, se añadieron inhibidores de PGE2 al medio de cultivo, ello mostró que éstos efectos dependientes del complemento no son mediados por PGE2. La presencia de componentes del complemento y una alta concentración de PGE2 en lesiones periapicales humanas indica que la activación del sistema de complemento estimula la reabsorción ósea por incremento en la producción de PGE2 e inhibición de la formación de colágeno mediante un mecanismo independiente de PGE2.

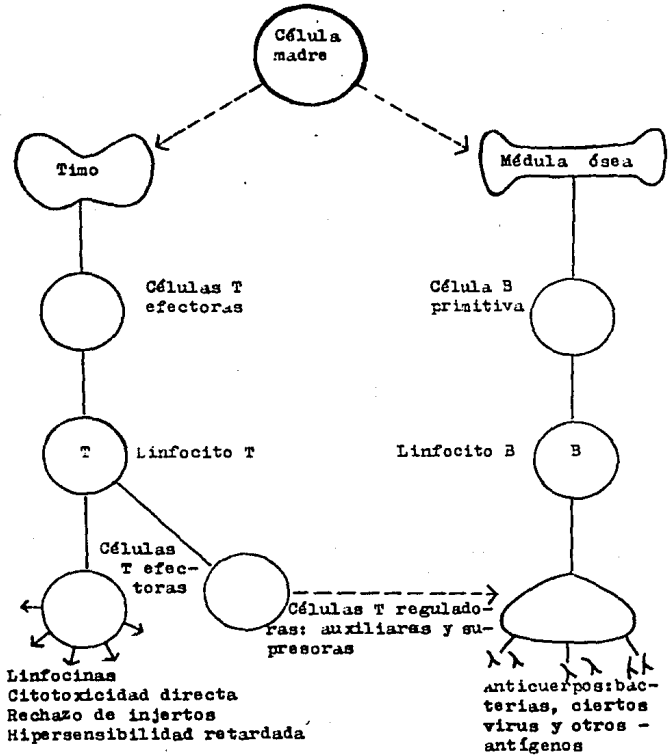
**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## CAPITULO 4

### INMUNIDAD ADQUIRIDA.

En resumen, para la producción de mediadores inflamatorios no específicos, el huésped tiene un número de mecanismos defensivos que son adquiridos por la interacción específica con los antígenos invasores. Esta inmunidad adquirida es el resultado del aprendizaje de las células linfoides, que tienen receptores especializados para materiales extraños. El sistema inmune consiste en células que controlan y producen moléculas que pueden tener acción directa sobre otras células. Las células que juegan un papel importante en las reacciones inmunológicas son los linfocitos. Estos se dividen en dos clases: células B que producen inmunoglobulinas en sus membranas celulares y son el origen de todas las inmunoglobulinas solubles, y células T, que necesitan del timo para madurar. Ellos tienen un receptor antigénico en su superficie que no es una inmunoglobu-

DIAGRAMA DE LAS VIAS INMUNITARIAS ESPECIFICAS.



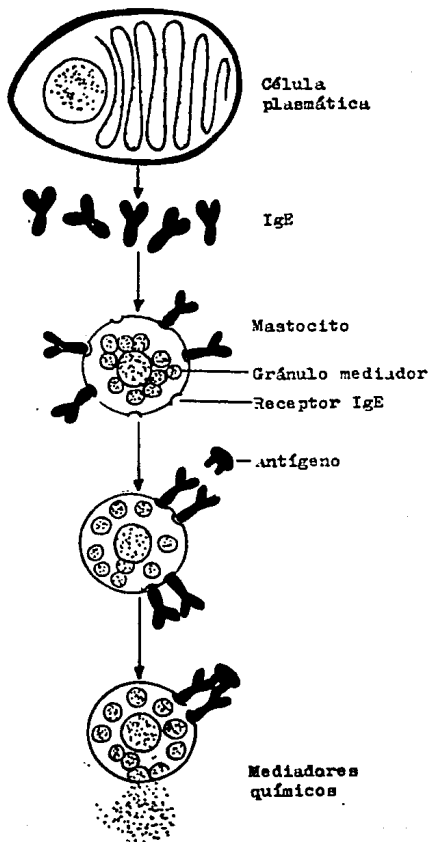


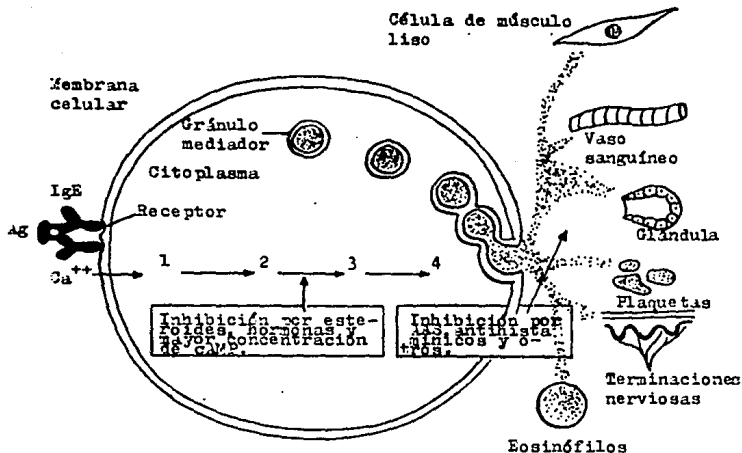
lina y tampoco es soluble. Las células T aparecen para ser las células reguladoras primarias de la inmunidad adquirida. Ellas son también responsables de varios de los mecanismos citotóxicos y de producir polipéptidos reguladores de las linfoquinas. Las reacciones inmunológicas han sido clasificadas de muchas maneras, pero la clasificación más usada es la siguiente y fu propuesta por Gell y Coombs: ellos clasifican las respuestas inmunológicas en cuatro tipos - principales: tipo I, reacciones anafilácticas; tipo II, - reacciones citotóxicas; tipo III, reacciones de complejos antígeno-anticuerpo; y tipo IV, reacciones de hipersensibilidad tardía.

#### 4.1.- TIPO I: REACCION ANAFILACTICA.

La reacción inmunológica tipo I se da exclusivamente con una clase de inmunoglobulina, IgE, y su único parentesco biológico son los basófilos y los mastocitos. La IgE tiene una gran afinidad por los receptores de superficie de estas células. Como consecuencia, las reacciones de la IgE - son exclusivamente las reacciones de éstos efectores celulares. Cuando los antígenos alcanzan las moléculas de IgE en la superficie de estas células, una señal es enviada a través de la membrana celular que puede resultar en un repentino derramamiento de mediadores inflamatorios. Los receptores de IgE son estrechamente asociados con los fosfolípidos de la membrana y la formación de calcio. También están asociados con la adenilato ciclasa de la membrana, pero en una extensión pequeña. La metilación de los fosfolípidos

RESUMEN DE LA  
FUNCIÓN DEL  
MASTOCITO.





**RESUMEN DE LA DEGRANULACION Y SUS EFECTOS:** Iones cálcicos que penetran al citoplasma regulan a las enzimas que controlan microfilamentos que mueven gránulos hacia la membrana celular; hacen que se fusionen y secreten su contenido: mediadores químicos de la reacción alérgica. Los mediadores actúan sobre tejidos y células blanco. Por ejemplo, contraen células de músculo liso, dilatan vasos sanguíneos pequeños y los hacen permeables, estimulan la secreción de glándulas mucosas, activan plaquetas, irritan terminaciones nerviosas y atraen leucocitos llamados eosinófilos.

- 1.- Ensamblado de microtúbulos
- 2.- Contracción de microfilamentos
- 3.- Movimientos de gránulos
- 4.- Fusión de gránulos con la membrana celular

guía una serie de reacciones que eventualmente producen ácido araquidónico y sus metabolitos, las prostaglandinas y leucotrienos. La formación de Calcio provoca la liberación abundante de mediadores en caso de que haya mayor cantidad de cGMP que de cAMP. Al mismo tiempo, la metilación de los fosfolípidos y el  $Ca^{2+}$  promueve la formación de lisofosfatidilcolina, que incrementa la fluidez de la membrana plasmática. El incremento en la fluidez de la membrana permite el acoplamiento del receptor de IgE con la adenilato ciclasa. Como resultado hay incremento de cAMP con la supresión del antígeno que indujo la activación de los mastocitos. Otros mediadores que son liberados por activación de los mastocitos incluyen el factor eosinófilo quimiotáctico de la anafilaxia, los factores quimiotácticos de alto peso molecular de los neutrófilos, proteasas capaces de activar el factor de Hageman, y el factor activador de las plaquetas.

Los individuos atópicos y normales producen IgE, pero la cantidad de IgE producida por el individuo atópico es a menudo muy elevada. La tendencia de sobreproducir IgE es frecuentemente familiar y asociada con la herencia de genes histocompatibles. La producción de IgE es controlada por los factores de linfocitos T, que pueden ser influenciados sucesivamente por los activadores de la fosfolipasa A2. Los dos síndromes más comunes asociados con el incremento en la producción de IgE son la rinitis alérgica (fiebre del heno) y el asma. Ambas son iniciadas por el contacto con alergen ambientales y un repentino derramamiento de mediadores de los mastocitos que produce primeramente contracción del

músculo liso e incremento de la permeabilidad vascular.

#### 4.2.- TIPO II: REACCION CITOTOXICA.

Esta clase de reacción involucra tiras de antígenos - para anticuerpos en la superficie celular. La reacción puede involucrar al complemento y otros eventos inflamatorios subsecuentes o causar la lisis de las células. En este tipo de reacción están incluidos todos los antígenos específicos que se unen a los anticuerpos en la superficie celular; el arquetipo es una reacción hemolítica por transfusión. Estas reacciones conducen a la lisis de la membrana viral y bacteriana, incrementando la propensión a la fagocitosis (opsonización), liberando los factores quimiotácticos y anafilatóxicos del complemento, y la inactivación de los receptores virales y bacterianos.

Los anticuerpos de las células pueden no activar al complemento, pero pueden en cambio enmascarar cualquier determinante antigénico o alterar la función de los receptores celulares. Puesto que un antígeno es enmascarado por un anticuerpo esto no permite que otro anticuerpo o un linfocito citotóxico activado pueda reaccionar con esa célula, lo cual es un medio bloqueador de los anticuerpos. Estos anticuerpos bloqueados pueden ser en parte responsables de la persistencia de tumores y de la disminución del rechazo a los injertos. Los anticuerpos que alteran los receptores celulares son responsables de un gran número de enfermedades. Entre éstos encontramos al anticuerpo estimulador del tiroides en la enfermedad de Graves, el cual imita a la -

hormona estimulante del tiroides; anticuerpos receptores - bloqueadores de la acetilcolina en la miastenia gravis y - los anticuerpos que interfieren con la absorción de la vitamina B<sub>12</sub> en la anemia perniciosa.

#### 4.3. TIPO III: REACCION DE COMPLEJOS ANTIGENO-ANTICUERPO.

La formación de complejos entre antígeno y anticuerpo a menudo causa inflamación intensa. Estos complejos inmunes tienen la capacidad de unirse no sólo a los granulocitos y macrófagos, sino también a las plaquetas y células endoteliales. Cuando éstos complejos se forman activan el complemento. Anafilatoxinas y factores quimiotácticos son generados, cada uno causa un influjo de fluidos y leucocitos en el área de formación del complejo inmune. Las plaquetas son dañadas por la activación del complemento en su superficie y ello libera aminas vasoactivas adicionales. Con el influjo de fluido y células, más sustratos son utilizados para la reacción, más complemento es fijado y más células invaden el área de la inflamación. Los leucocitos polimorfonucleares atacan para ingerir los complejos inmunes; no obstante, pueden rodear las células endoteliales - que están en los complejos inmunes y consecuentemente descargar sus gránulos lisosomales contra las células endoteliales. Esto causa daño a las células endoteliales, a los tejidos circundantes e intensifica la reacción inflamatoria. La intensidad de la reacción inflamatoria inicia la vía de la coagulación, y la fibrina es depositada localmente. Aunque la lesión sea debida a una dosis simple de anti

geno, la resolución de la lesión y del daño tisular, se logra con una cicatriz residual. Cuando el antígeno es depositado continuamente, la inflamación crónica causa mayor daño en los tejidos.

Los modelos experimentales han contribuido para comprender los tipos de reacción de los complejos inmunes: la reacción de Arthus, la cual es localizada, y la enfermedad del suero, que es sistémica. La reacción de Arthus clásica fue primero producida por inyecciones intradérmicas repetidas en conejos. Las inyecciones primero provocaron la aparición de grandes cantidades de anticuerpos circulantes y luego hay interacción del anticuerpo y depósitos locales de antígenos. Los complejos inmunes resultantes activan el complemento y esto conduce hacia un proceso inflamatorio destructivo que progresa hacia hinchazón y eritema neutrofílico y subsecuentemente inflamación de células monocleares, con degradación de los complejos inmunes y finalmente la resolución del proceso inflamatorio.

La enfermedad del suero es provocada por la inyección intramuscular de un suero extraño, resultando grandes cantidades de antígeno circulante en la vasculatura. Con la aparición de anticuerpos, complejos inmunes son formados y depositados en los vasos sanguíneos de todo el cuerpo. Estos complejos fijan el complemento e inician una vasculitis sistémica, primero hay fiebre, malestar, erupciones, dolor articular, nódulos linfáticos agrandados y esplenomegalia, así como glomerulonefritis.

#### 4.4. TIPO IV: REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD TARDIA.

La inmunidad mediada por células, o reacción inmunológica tipo IV, no involucra anticuerpos. En cambio, los linfocitos dependientes del timo reaccionan con el antígeno y también liberan linfocinas o participan en las reacciones citotóxicas junto con las células reconocedoras de antígenos. Como dato, casi 30 linfocinas han sido descubiertas. Muchas de éstas están pobremente caracterizadas y se les conocen sólo algunas actividades. Los inmunólogos comúnmente purifican las linfocinas y usan tecnología genética para producir materiales que permitan obtener estudios más detallados. La interleucina 2, el factor de células T producido en mayor cantidad, es un ejemplo del éxito de las linfocinas clonadas.

La reacción tardía de la piel es la reacción clásica de la inmunidad mediada por células. Cuando los antígenos son inyectados intradérmicamente en un individuo sensibilizado, las células T interactúan con el antígeno en forma de receptores antigénicos específicos y produciendo linfocinas. Bajo la influencia de las linfocinas, igual que el factor inhibidor de la migración de los macrófagos, los macrófagos reunen los antígenos infiltrados en el área. Estos macrófagos son activados por el factor activador de los macrófagos para incrementar su actividad metabólica. Los macrófagos expuestos a las linfocinas producidas por células T reactivas son también inducidos para liberar un procoagulante, que activa el sistema de coagulación, pudiendo involucrar a las cininas y al sistema de complemento. Una manifiesta -



ción clínica de la reacción de hipersensibilidad tardía es la dermatitis de contacto. Edema, eritema, y vesiculación son resultado directo o indirecto de las linfocinas producidas por las células T cuando entran en contacto con el antígeno químico hacia el cual fue sensibilizado el individuo.

Los osteoclastos son menos numerosos que los macrófagos y están parcialmente bajo el control de las linfocinas producidas por las células T. El factor activador de los osteoclastos (OAF) es producido por las células T cuando se encuentran un antígeno hacia el cual son sensibles. Este es sin duda el principal factor localizado en la reabsorción ósea. Si el OAF causa influjo de nuevos osteoclastos o incrementa el tamaño y la actividad de los ya existentes es un tema de controversia. Sin embargo, Multrop y Raisz, han mostrado un estudio cuantitativo en el que la reabsorción ósea causada por OAF es mediada por el incremento en la actividad de los osteoclastos existentes.

#### 4.5. EL PAPEL DE LA INMUNIDAD ADQUIRIDA EN LA PATOGENIA DE LESIONES PERIAPICALES.

Los cambios patológicos de la pulpa dental pueden causar acumulación de diversas especies bacterianas, sus toxinas y productos dentro del sistema de canales radiculares.

Diversos estudios han mostrado que el sistema de canales radiculares puede actuar como una vía de gran sensibilización. La salida de macro o micromoléculas extrañas (antígenos o haptenos) del sistema de canales radiculares - -

atrae macrófagos hacia la región periapical. Usando la técnica de peroxidasa y un anticuerpo específico para la membrana celular de los macrófagos, se observaron numerosos macrófagos en las lesiones periapicales humanas. Estos macrófagos remueven a los antígenos del área periapical y los presentan con los linfocitos T ó B específicos en los nódulos linfáticos regionales. Muchos antígenos (menos proteínas) interactúan con los linfocitos T y estimulan varias de sus funciones. Los antígenos que estimulan a los linfocitos B, ya sea directamente (antígenos dependientes del timo) o con la cooperación de los linfocitos T (antígenos dependientes del timo), conducen a la producción de varias clases de anticuerpos. Luego de la sensibilización inicial, una o algunas de las siguientes respuestas inmunológicas pueden ocurrir en los tejidos periapicales humanos dependiendo de la naturaleza de los anticuerpos que salen a los tejidos periapicales.

Los diversos factores involucrados en la producción de reacciones de anafilaxia o tipo I son anticuerpos reáginos (principalmente IgE), alérgenos, y células tales como basófilos o mastocitos. Algunos investigadores han descubierto células plasmáticas que contienen IgE en las lesiones periapicales humanas. El posible origen de los alérgenos son diversas especies bacterianas de los canales radiculares involucradas patológicamente al diente, productos y toxinas bacterianas, y muchos tejidos desnaturalizados. Numerosos mastocitos han sido también identificados en las lesiones periapicales humanas. La presencia en los tejidos periapicales de todos los elementos necesarios para las

reacciones de tipo I indican que éstas reacciones pueden ocurrir en cualquier región. En resumen, la presencia de éstos factores sugiere que el mismo ensanchamiento endodóntico puede causar reacciones mediadas por IgE. Esta hipótesis es sustentada por las observaciones de Svetcov y col., así como por los de Kettering y Torabinejad, quienes mostraron elevados niveles de IgE en el suero de los pacientes con absceso apical agudo. Cuando el alérgeno estimulante en un tratamiento endodóntico no es una bacteria viva, la antibiótico terapia puede ser inefectiva.

Las reacciones tipo II ocurren cuando la IgG o la IgM se combinan con determinantes antigénicos en una membrana celular. En éstas reacciones la lisis celular es debida al complemento o a la acción de los anticuerpos.

Varias clases de inmunoglobulinas han sido descubiertas en lesiones periapicales humanas. La lisis celular dependiente del complemento, la interacción de bacterias vivas en el sistema de canales radiculares y anticuerpos presentes en los tejidos periapicales pueden conducir a la fijación del complemento, atracción de leucocitos PMN, liberación de enzimas lisosómicas y lesión de los tejidos periapicales.

En las reacciones citotóxicas dependientes de anticuerpos y mediada por células, las bacterias vivas del sistema radicular pueden unirse a las células efectoras (células asesinas) con la fracción Fc de una inmunoglobulina G (IgG). La presencia de IgG, de células asesinas parecidas a los leucocitos PMN y macrófagos, así como fragmentos del comple

mento en las lesiones periapicales humanas indican que las reacciones de tipo II pueden ocurrir también en ésta región.

Complejos inmunes en los tejidos periapicales son formados cuando antígenos extrínsecos tales como una bacteria, sus metabolitos o toxinas interactúan con IgG ó IgM. Estos complejos se unen a las plaquetas, liberándose aminas vasoactivas, con incremento de la permeabilidad vascular, y quimiotaxis de leucocitos PMN. La unión de los complejos inmunes con los leucocitos PMN pueden liberar enzimas lisosómicas y posteriormente se acumula un depósito patológico de complejos inmunes en los tejidos periapicales. El papel de los complejos inmunes en los cambios patológicos asociados con las lesiones periapicales ha sido mostrado experimentalmente en animales y en ensayos inmunológicos de lesiones periapicales humanas. Torabinejad y col. depositaron complejos inmunes en los canales radiculares de dientes de gato y demostraron el desarrollo de lesiones periapicales caracterizadas por pérdida de hueso y colágena, además de acumulación de numerosos leucocitos PMN. Los resultados de éste experimento fueron confirmados en otro estudio de Torabinejad y Kiger. Después de la inmunización de los gatos con inyecciones subcutáneas de hemocianina y determinando la presencia de anticuerpos circulantes y determinando la presencia de anticuerpos circulantes para la hemocianina, fueron administradas dosis de hemocianina a los conductos. Los descubrimientos radiográficos e histológicos sugirieron el desarrollo de lesiones periapicales -

asociadas con tejido característico de una reacción de Arthus.

Usando la técnica del anticomplemento por inmunofluorescencia, se obtuvieron evidencias de la presencia de complejos inmunes en 23 de 25 especímenes periapicales. Los 2 especímenes negativos fueron diagnosticados histológicamente como un tejido periapical de cicatrización.

Además, en dos investigaciones por separado, se cuantificaron las concentraciones séricas de complejos inmunes circulantes, varias clase de inmunoglobulinas, y el C3 del complemento en pacientes con lesiones periapicales agudas o crónicas. Los resultados indicaron que los complejos inmunes formados en las lesiones periapicales crónicas son mínimos o están confinados dentro de las lesiones y no entran a la circulación sistémica. En contraste, cuando las concentraciones séricas de complejos inmunes circulantes en pacientes con abscesos agudos fueron comparadas con las encontradas en personas sin estas lesiones, hubo una significativa diferencia entre ambos grupos. Resultados de estudios experimentales en animales y de pacientes con lesiones periapicales indican, sin embargo, que la formación de complejos inmunes es un mecanismo protector para la neutralización y eliminación de los antígenos; este fenómeno puede también iniciar o perpetuar el desarrollo de lesiones periapicales humanas.

Las reacciones inmunes tipo IV o mediadas por células son dirigidas por citotoxicidad directa, liberación de linfocinas, o ambas. Las células citotóxicas incluyen a los

linfocitos T, asesinas naturales y las células asesinas . Stern y col. han establecido las proporciones de varios tipos de células inflamatorias en las lesiones periapicales-humanas. Su estudio mostró que los macrófagos y los linfocitos constituyen grandes porciones (80%) de éstas células. Pollack y col. y otros, dicen que ellos son capaces de diferenciar linfocitos T y B. Con base en éstos estudios, Fgber hizo un estudio al microscopio electrónico de la composición celular de las lesiones periapicales, y mostraron numerosas células T y macrófagos. Stern y col. también descubrieron células T en éstas lesiones. Cimerman y col. han mostrado también la presencia de células T en las lesiones periapicales crónicas.

Recientemente, se usó una técnica indirecta de inmunoperoxidas para determinar la presencia y la concentración relativa de células B, linfocitos T y sus subpoblaciones en éstas lesiones. Sus descubrimientos mostraron que hay muchas células B, células T supresoras, células T ayudadoras y que las células T superan significativamente a las células B. En una investigación que usó anticuerpos específicos para la membrana celular de los macrófagos, se observaron numerosos macrófagos en las lesiones periapicales crónicas humanas.

En resumen, se han usado anticuerpos monoclonales contra células asesinas naturales para determinar la presencia de éstas células en lesiones de ese tipo.

Horton y col mostraron que los linfocitos de pacientes con enfermedad periodontal producen linfotoxinas, que

son citotóxicas para los fibroblastos gingivales humanos, y un OAF, que causa liberación de Ca para premarcar cultivos de órganos de rata fetal. En estudios cromatográficos, Horton y col. y Luben y col. han purificado parcialmente OAF, y determinado su peso molecular. No obstante que el OAF es una linfocina, estudios han mostrado que la presencia de macrófagos o sus productos (PGE<sub>2</sub>) son esenciales para su producción. Estos estudios han mostrado que los inhibidores de las prostaglandinas son semejantes a la indometacina, ácido flufenémico y ambas suprimen la producción de OAF y la aparición de las prostaglandinas en los cultivos de leucocitos activados. Luben y col. han producido un anticuerpo monoclonal contra el OAF humano. En un estudio reciente Terabinejad y Luben determinaron la presencia y concentración del OAF activo. Esto fue descubierto en lesiones periapicales humanas, así como en tejidos gingivales sanos e inflamados teñidos con anticuerpos monoclonales de ratón contra OAF humano. Los anticuerpos monoclonales fueron detectados por inmunofluorescencia indirecta y un complejo de avidina-biotina-peroxidasa. Los linfocitos que se tiñeron positivamente por el OAF fueron observados en todas las lesiones periapicales crónicas y tejidos gingivales inflamados, pero no fueron detectados en muestras de tejido gingival sano.

La actividad de reabsorción ósea de los extractos de lesiones periapicales fue confirmada in vitro usando bioensayos con ratones. Se han descubierto también, cantidades significativas de PGE<sub>2</sub> en éstas lesiones.

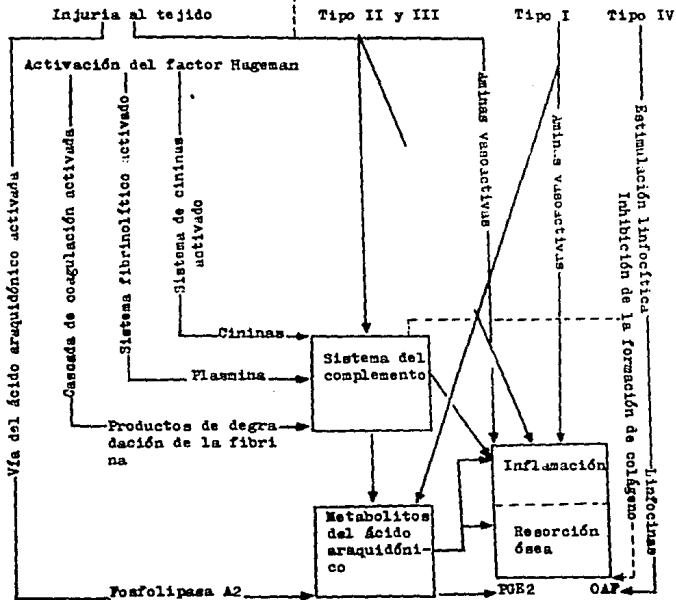
Datos confiables de estudios in vitro, de la presencia de células B y linfocitos T, la localización de cantidades importantes de PGE2 y OAP en las lesiones periapicales indican que las reacciones inmunológicas mediadas por células juegan un papel importante en los cambios patológicos de los tejidos periapicales. Parece que la producción de prostaglandinas es el elemento clave para la destrucción de hueso en los tejidos periapicales humanos. El hecho de que la producción de lesiones periapicales en gatos sea bloqueada con la administración sistémica de indometacina, un inhibidor de las prostaglandinas, confirma esta hipótesis.



MECANISMOS ASOCIADOS A LOS CAMBIOS PATOLÓGICOS DE LESIONES PERI-  
OSTALES.

REACCIÓN INFLAMATORIA  
NO ESPECÍFICA

REACCIÓN INMUNOLÓGICA  
ESPECÍFICA



## CAPITULO 5

Una vez expuestos de manera general y particular los aspectos inmunológicos relacionados con las patologías periapicales, procederemos a presentar , de manera resumida, tres estudios que permiten determinar tanto cuantitativa - como cualitativamente el papel ejercido por el sistema inmune en el tejido pulpar, ya sea en estado de salud o de enfermedad.

#### 5.1. SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS HUMANOS EN LESIONES PERIAPICALES CRONICAS.

En esta investigación siete lesiones periapicales crónicas humanas fueron observadas para determinar la presencia de subpoblaciones de linfocitos T con anticuerpos monoclonales usando el método de la biotina-avidina-rábano-peroxidasa. Seis de los siete especímenes se tificaron positiva-

mente por la presencia de linfocitos T citotóxicos/supresores y linfocitos T ayudadores/inductores. El espécimen restante fue diagnosticado como tejido cicatrizal y no contenía linfocitos.

Aunque en este estudio el número de linfocitos no fue cuantificado, los autores opinan que el número de linfocitos T ayudadores/inductores fue similar al de los linfocitos T citotóxicos/supresores.

Por otra parte, se indica que las bacterias y las sustancias del tejido huésped son antígenos potenciales capaces de iniciar reacciones inmunológicas en los tejidos periapicales a través del sistema de canales radiculares. Estas reacciones incluyen respuestas humorales mediadas por linfocitos B y células plasmáticas y respuestas inmunes mediadas por células a través de los linfocitos T de las linfocinas.

## 5.2. UN ESTUDIO DE CELULAS T Y B EN PATOLOGIAS PULPARES.

Este estudio fue realizado usando anticuerpos monoclonales para determinar los tipos de linfocitos presentes en los tejidos pulpares. Las pulpas fueron extirpadas de dientes diagnosticados clínicamente como normales, inflamados reversiblemente o irreversiblemente y teñidos con hematoxilina, eosina y una técnica indirecta de inmunoperoxidasa usando anticuerpos monoclonales reactivos de linfocitos B, linfocitos T, linfocitos T ayudadores (T4) y linfocitos T supresores (T8). Linfocitos T y/o B fueron observados en los tejidos pulpares normales con preponderancia de linfo-

citos T3 y con un rango de linfocitos T4/T3 de 0.26. El tejido pulpar en el grupo reversible demostró que más del 90% de la población de linfocitos era de linfocitos T, con T4 / T3 en un rango de 0.56. Altas cifras de linfocitos T, T4, T8 y linfocitos B fueron observados en la pulpa dental de los dientes del grupo irreversible. Un rango de 1.14 de linfocitos T4/T8 fue observado en éste grupo. Un rango de linfocitos B/T de 1.60 es sugerido como un índice de diagnóstico inmunohistológico de patologías pulpares irreversibles. Además, parece no haber asociación entre el estado paradontal del diente y el número de células inmunocompetentes observado en las pulpas. Una hipótesis de las funciones reguladoras de linfocitos T4 y T8 sugiere que hay una interacción entre éstos y sus productos en la patogénesis de las entidades pulpares mencionadas.

Por otra parte, Honjo y col. y Pulver y col. usando la técnica indirecta de inmunofluorescencia, observaron una alta concentración de IgG contenida en células inflamadas. Pulver y col. detectaron un alto número de IgG e IgA contenidas en células inflamadas en comparación con pulpas normales. También la presencia del tercer componente (C3) del complemento en pulpas inflamadas ha sido reportada por Soper y col. y Pekovic. Además, un estudio reciente al microscopio electrónico de los cambios ultraestructurales apicales a 1 mm. de los tejidos pulpares de dientes con pulpitis irreversible demostró que los linfocitos y los macrófagos son las células que predominan en los infiltrados inflamatorios.

### 5.3. ANTICUERPOS EN PULPAS NORMALES Y ENFERMAS QUE REACCIONAN CON MICROORGANISMOS AISLADOS DE CARIES PROFUNDAS.

Moléculas de inmunoglobulinas en los fluidos supernatantes (SF) de cultivos pulpares han sido observadas reaccionando con microorganismos implicados en infecciones del canal radicular. En este estudio, la reactividad de las inmunoglobulinas en los SF de las pulpas normales e irreversibles fue valorada aislando microorganismos de las zonas cercanas a lesiones cariosas. Dos cultivos de *Eubacterium* fueron incluidos en éste estudio. Anticuerpos específicos para *Lactobacillus casei*, subsp. *casei*; *Lactobacillus casei* subsp. *rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus* (I) y (II), *Streptococcus mutans*, *Bacteroides intermedius*, *Eubacterium brachy* y *Eubacterium alactolyticum*, en los superfluidos de las pulpas normales e irreversibles fueron observados con una gran variación en los niveles de anticuerpos de ambos grupos. Los ensayos de inmunodifusión de los SF revelaron que la IgG predomina tanto en el grupo normal como en el grupo irreversible. No se detectaron IgA o IgM en los SF de las pulpas normales usando éste sistema de ensayo.

Usando la prueba de ELISA (enzimas ligadas inmunoabsorbentes de ensayo), también conocida como prueba de Krugkall Wallis, se observó que no hay diferencias en los niveles de anticuerpos de los grupos normal e irreversible.

## CONCLUSIONES.

Los estudios realizados (immunodifusión, ELISA, Tinción histológica) han mostrado la presencia de componentes inmunes en la pulpa, lo cual sugiere que la pulpa dental tiene la capacidad de dar una respuesta inmune contra los agentes microbianos de la caries dental.

Por otra parte, debido a que el sistema de canales radiculares funciona como una fuente continua de antígenos, una lesión periapical crónica puede ser mantenida.

Además, como hipótesis se puede mencionar que luego de que se registran las injurias antigénicas, la función reguladora de los linfocitos T<sub>H</sub> puede alejar al proceso inflamatorio y por ello puede ser responsable de la reversibilidad de las patologías pulpares. Por consiguiente, los altos índices de linfocitos T y B en los grupos irreversibles en comparación con los grupos normal y reversible de

los estudios antes mostrados, indican que las células inmunocompetentes juegan un papel muy importante en la patogenesis de las enfermedades pulpaes.

## BIBLIOGRAFIA

CYMERMAN, DIANE H; CYMERMAN, JEROME J; NEVINS, ALAN J; WALTERS, JAMES.

Sub poblaciones de linfocitos T en lesiones periapicales crónicas.

Journal of endodontics. Vol. 10, pags. 9-11, 1984.

CHIN-LO HANH; FALKLER, WILLIAM A.

Anticuerpos en pulpas normales y enfermas que reaccionan con microorganismos aislados de caries profundas.

Journal of endodontics. Vol. 18, pags. 28-31, 1992.

CHIN-LO HANH; FALKLER, WILLIAM A.

Un estudio de células T y B en patologías pulpares.

Journal of endodontics. Vol. 15, pags. 20-25, 1989.

TORABINEJAU, MAHMOUD; EBY, WILLIAM C.; NAIDORF, IRVING J.

Aspectos inmunológicos e inflamatorios de la patogenia de lesiones periapicales humanas.

Journal of endodontics. Vol. 11, pags. 479-486, 1985.



BARRETT, JAMES T.

Immunología, inmunoquímica e inmunobiología.

Interamericana, México, 1985.

SELTZER, SAMUEL; BENDER, I.B.

Pulpa dental.

El manual moderno, México, 1987.

## INDICE

	Página
INTRODUCCION A LA INMUNOLOGIA.....	1
CAPITULO 1. ANTECEDENTES. HISTORIA DE LA INMUNOLOGIA	10
CAPITULO 2. ASPECTOS INMUNOLOGICOS E INFLAMATORIOS DE LA PATOGENIA DE LESIONES PULPARES....	16
CAPITULO 3. REACCIONES INFLAMATORIAS NO ESPECIFICAS.	19
3.1. Las aminas vasoactivas.....	20
3.2. El sistema de cininas.....	22
3.3. El sistema del complemento.....	24
3.4. Metabolitos del ácido araquidónico.....	26
3.5. El papel de la reacción inflamatoria no es - pecífica en la patogenia de lesiones peria - picales.....	27
CAPITULO 4. INMUNIDAD ADQUIRIDA.....	30
4.1. Reacción anafiláctica (tipo I).....	32

	Página.
4.2. Reacción citotóxica (tipo II).....	36
4.3. Reacción de complejos antígeno-anticuerpo (tipo III).....	37
4.4. Reacción de hipersensibilidad tardía (tipo IV).....	39
4.5. El papel de la inmunidad adquirida en la pato genia de lesiones periapicales.....	40
CAPITULO 5. RESUMEN DE TRES ESTUDIOS REFERENTES AL TEMA.....	49
CONCLUSIONES.....	53
BIBLIOGRAFIA.....	55
INDICE.....	57