



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**PROCESOS  
INMUNOPATOLÓGICOS TIPO I  
EN ENDODONCIA**

T E S I N A

Que para obtener el Título de:  
**CIRUJANO DENTISTA**

*Presenta:*

**FELIPE ALVARADO LEMUS**

ASESOR:  
**DR. C.D. CARLOS TINAJERO MORALES**



MÉXICO, D.F.

No. Bo-  
*[Firma]*

1997

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

*Doy Gracias a Dios  
que me permitió  
llegar a este momento  
tan importante*

*A mis padres y hermanos  
por su apoyo y cariño que me  
alentó para superarme*

*A mis profesores  
y compañeros por  
su amistad y apoyo*

# INDICE

## INTRODUCCION

### CAPITULO I INMUNOLOGIA

1.1	Inmunidad.....	1
1.1.1	Inmunidad especifica e inespecifica.....	2
1.1.2	Complejo mayor de histocompatibilidad.....	5
1.2	Antigeno.....	6
1.2.1	Antigenos endógenos y exógenos.....	7
1.3	Anticuerpo.....	9
1.3.1	Funciones del anticuerpo.....	9
1.4	Inmunoglobulinas.....	11
1.4.1	Funciones de las inmunoglobulinas.....	14
1.5	Complemento.....	15
1.5.1	Vías de activación del complemento.....	17

### CAPITULO II PROCESOS INMUNOLOGICOS

2.1	Inflamación.....	24
2.1.1	Inflamación aguda y crónica.....	27
2.1.2	Mediadores de la inflamación.....	29
2.2	Linfocitos y respuesta inmune.....	31
2.2.1	Diferenciación, reconocimiento y activación linfocitaria.....	32

2.2.2	Inmunidad celular y humoral.....	37
-------	----------------------------------	----

### CAPITULO III INMUNOPATOLOGIA.

3.1	Hipersensibilidad.....	39
3.1.1	Hipersensibilidad inmediata y tardía.....	40
3.2	Patogenia de las lesiones periapicales. Aspectos inmunológicos e inflamatorios.....	42
3.2.1	Reacciones inflamatorias inespecíficas.....	43
3.2.2	Papel de las reacciones inflamatorias inespecíficas en la patogenia de las lesiones periapicales.....	46
3.2.3	Inmunidad adquirida.....	47
3.2.4	Papel de la inmunidad adquirida en la patogenia de las lesiones periapicales.....	50

### CAPITULO IV PROCESOS INMUNOPATOLOGICOS TIPO I EN ENDODONCIA

4.1	Manifestaciones clínicas.....	55
4.2	Inmunoglobulinas presentes.....	56
4.3	Factores etiológicos posibles.....	58
4.4	Incidencia y tratamiento.....	61
	Conclusiones.....	63

## INTRODUCCION

Para comprender el proceso por el cual el organismo responde a los diferentes agentes extraños, es importante analizar el mecanismo por el cual se ponen en contacto antígeno-anticuerpo-complemento, así como comprender el concepto de cada uno y su conformación. La activación del mecanismo inmunológico a través de estos elementos comprende una serie de reacciones celulares y enzimáticas que desencadenan una respuesta inmune. La inflamación como signo importante dentro de un proceso inmunológico juega un papel importante, pues es la fase en la que los diferentes elementos celulares se organizan para iniciar una respuesta. Las células más importantes que rigen los procesos inflamatorios y de defensa son los linfocitos T, iniciadores de la inmunidad. Es importante comprender también la importancia de los mediadores de la inflamación como la histamina y las prostaglandinas y los sistemas de quinina, complemento y metabolitos del ácido araquidónico.

La respuesta inmunológica es casi igual en cualquier parte del cuerpo, el presente estudio estará basado en el tratamiento del sistema de conductores radiculares y los efectos de su consecuente obturación sobre el periápice. Cabe señalar que en el tratamiento de dientes necróticos, los materiales de obturación y otros agentes químicos pueden causar lesiones periapicales que conducen a una respuesta inflamatoria primero, y luego si el agente agresor no es eliminado por el sistema inmunológico es capaz de generar una respuesta inmunopatológica y lesionar los tejidos del huésped.

## CAPITULO I INMUNOLOGIA

El campo de estudio de la inmunología comprende los mecanismos inductores de la respuesta inmunitaria. Los conceptos de inmunología son viejos, provienen básicamente de estudiar la resistencia a la infección que procede a la bacteriología. Así los conocimientos en inmunología se han ido diversificando a través del estudio clínico-científico de áreas como la bioquímica, la fisiología, la biología, la anatomía, etc.

### 1.1 Inmunidad

La inmunidad comprende todos los mecanismos fisiológicos de los que está dotado el huésped para reconocer materiales como propios o extraños y la capacidad para protegerse contra agentes específicos, como bacterias, virus, toxinas o células tisulares extrañas. Son dos los sistemas inmunitarios ambos basados en la función de los linfocitos: 1) Sistema Linfocito "B" y 2) Sistema Linfocito "T"<sup>5</sup>.

El sistema inmune se encarga de reconocer y eliminar las configuraciones de nueva adquisición, la mayor parte de las cuales tienen lugar en las superficies celulares. Se ha considerado que estas funciones están bajo control genético. Diferentes factores pueden modificar la respuesta inmune: edad, metabólicos, ambientales, anatómicos, fisiológicos y microbianos<sup>1</sup>.

### 1.1.1 Inmunidad específica e inespecífica

La inmunidad específica comprende las reacciones celulares promovidas por los linfocitos, desde una respuesta inmunitaria mediada por células (linfocitos T) hasta las respuestas humorales comprendida por la formación de anticuerpos por los linfocitos B. La inmunidad específica tiene a su cargo el reconocimiento y tratamiento último al que están sometidos elementos extraños en forma muy discriminativa. Hay tres características generales de la respuesta inmunitaria específica: 1) especificidad, 2) heterogeneidad y 3) memoria.

La especificidad es la selectividad altamente discriminativa gracias a la cual los productos de la respuesta inmunitaria reaccionarán únicamente con la configuración idéntica o similar a la que tiene la sustancia que inició la respuesta.

Heterogeneidad es la característica por virtud de la cual se originan gran número de tipos y productos celulares que interactúan con gran diversidad de respuestas, correspondiendo a la gran variedad de tipos celulares.

La propiedad de memoria origina una respuesta acelerada y aumentada de tipo específico por proliferación y diferenciación de células sensibilizadas después de la exposición repetida a un inmunógeno<sup>1</sup>.



Por otra parte la respuesta específica se caracteriza por la inducción e interacción de diversos tipos celulares nuevos, específicos para el antígeno inductor.

Después de un estímulo inmunógeno tienen lugar una serie de acontecimientos celulares antes que se exprese la respuesta inmunitaria específica. Estos acontecimientos los podemos dividir en dos áreas principales: 1) Rama aferente, en la cual tiene lugar la elaboración del inmunógeno por los macrófagos y las interacciones celulares entre linfocitos y macrófagos que culminan en la activación de los linfocitos y 2) La rama eferente en la cual linfocitos activados específicamente proliferan y se diferencian en la expresión de inmunidad específica humoral y mediada por células.

La inmunidad humoral mediada por un grupo de linfocitos que se diferencian en la médula ósea conocidos como linfocitos B y cuyo producto es un anticuerpo se encuentra unido a la célula posee la capacidad de reaccionar con la configuración que fue causa de su producción (antígeno). En el hombre se asocia con las cinco clases principales de proteínas (inmunoglobulinas) que pueden distinguirse entre sí por su volumen, función biológica o propiedades bioquímicas. La respuesta humoral se puede ver amplificada o aumentada por el sistema del complemento o el sistema de calicreína.

La inmunidad mediada por células se basa en un grupo de linfocitos, denominados Linfocitos T porque se diferencian por influencia del timo. Esta rama afectora de la inmunidad es llevada a

cabo por linfocitos sensibilizados específicamente o por productos celulares específicos que se forman por interacción de inmunógeno con linfocitos también específicamente sensibilizados. Tales productos son linfocinas, factor inhibidor de plaquetas (MIF) citotoxina, interferón y otros. A la inmunidad específica suele también denominarse inmunidad activa o adquirida.

La inmunidad inespecífica comprende el primer encuentro del huésped con una configuración extraña que origina una respuesta consistente en movilizar elementos fagocíticos que van a parar a las zonas donde se ha introducido el agente extraño. Esto puede ocurrir como acontecimiento aislado o como parte de la respuesta inflamatoria. Endocitosis es el término más general que incluye tanto la fagocitosis (ingestión de partículas) como la pinocitosis (captación de elementos que no son partículas, por ejemplo gotitas de líquido). La fagocitosis la llevan a cabo primeramente fagocitos mononucleares, neutrófilos y en menor grado eosinófilos. En la inmunidad inespecífica no se tiene especificidad por algún cuerpo extraño, y al repetirse el encuentro inicial se repite la misma respuesta general a la sustancia. No incluyen número limitado de tipos celulares preexistentes. Además no tiene la propiedad de memoria como la respuesta inmunitaria específica. A la inmunidad inespecífica se le ha denominado también inmunidad primitiva<sup>1</sup>.

### 1.1.2 Complejo mayor de histocompatibilidad.

Para que una respuesta inmunitaria sea eficaz se necesita poner en contacto los genes que codifican para inmunoglobulinas, los antígenos mayores de histocompatibilidad (MHC) y los receptores de célula T, así como los genes que codifican para otros mediadores.

El complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) es una región cromosómica constituida por una serie de genes que codifican para la expresión de poderosos antígenos de transplante en la superficie celular. Estos antígenos de transplante en general son glicoproteínas que existen en la superficie de la mayor parte de las células nucleadas. El MCH en los mamíferos es también la región donde están localizados los genes de la respuesta inmunitaria ligada a la histocompatibilidad; por tanto este segmento cromosómico no sólo controla la síntesis de antígenos de transplante y el rechazo de injertos, también influyen en las respuestas a desafíos infecciosos y en susceptibilidad para el desarrollo de enfermedades mediadas inmunológicamente. Los dos sistemas MCH, más ampliamente conocidos son el H-2 en el ratón y HLA (Antígeno leucocitario humano) en el hombre. Los genes del sistema MCH codifican para dos tipos generales de antígenos de transplante de clase I y de clase II. Los componentes del complemento, algunos de los cuales son codificados por genes en la región MHC a veces se han denominado antígenos clase III<sup>1</sup>.

Los genes de clase I se distribuyen en 3 loci (A, B y C) y los de la clase II en varias subregiones (DR, DQ y DQ). Los genes de la

clase I: HLA-A, HLA-B Y HLA-C se expresan en células nucleares del organismo. Los genes de la clase II: HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DQ tienen una expresión más restringida: los linfocitos B, monocitos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos T activados.

Todos los genes de la clase I a la clase II son un dímero de 2 cadenas polipeptídicas alfa (la de mayor Pm) y beta (de menor Pm)<sup>7</sup>.

## 1.2 Antígeno

Los antígenos son sustancias capaces de producir o no respuesta inmunitaria. Cada toxina o cada tipo de microorganismo contiene uno o más compuestos químicos específicos en su constitución, diferentes a todos los demás. En general se trata de proteínas, grandes polisacáridos o grandes complejos lipoproteicos y son uno o más de esos compuestos los que producen inmunidad.

En esencia, todas las toxinas secretadas por bacterias son proteínas, grandes polisacáridos o mucopolisacáridos y tienen gran capacidad antigénica. Además los cuerpos de las bacterias o los virus suelen contener varios compuestos químicos antigénicos. De manera semejante, los tejidos animales, como el corazón, transplantado de otro ser humano también contiene numerosos antígenos que pueden desencadenar el proceso inmunitario y producir destrucción subsecuente.

Para que una sustancia sea antigénica por lo general debe tener un peso molecular elevado de 8000 o mayor. Más aún, el proceso de antigenicidad depende de patrones regularmente recurrentes de tipos

específicos de átomos sobre la superficie de la gran molécula, lo que quizá explique porqué las proteínas y muchos polisacáridos sean antigénicos pues ambos cuentan con esas características.

La inmunogenicidad y la antigenicidad son dos características independientes que puede contener un antígeno. La primera se define como la propiedad de una sustancia que le proporciona la capacidad de provocar una respuesta inmunitaria específica. La segunda es la propiedad de una sustancia que le permite reaccionar con los productos de la respuesta inmunitaria específica<sup>1</sup>.

#### 1.2.1 Antígenos exógenos y endógenos.

Los antígenos exógenos son los que se presentan al huésped desde el exterior en forma de microorganismos, polen, medicamentos o contaminantes. Estos antígenos son causa de un espectro de enfermedades humanas que van desde las infecciones a los trastornos mediados inmunitariamente.

Los antígenos endógenos son aquellos que se descubren dentro de un individuo e incluyen los siguientes antígenos xenógenos (heterólogos), autólogos e idiotípicos o aloténicos (homólogos).

Los antígenos xenógenos son aquellos que se descubren en diversas especies filogenéticamente no relacionadas. Estos antígenos también se denominan heterógenos y son importantes en medicina clínica ya que originan respuestas de anticuerpo.

Componentes corporales autólogos son constituyentes del huésped y se reconocen como propios. En circunstancias ordinarias no son inmunógenos. Se admite que un cambio en estos componentes corporales puede hacer que se vuelvan inmunógenos en determinadas circunstancias; entonces el huésped desencadena un ataque inmunológico contra sus propios tejidos. En ciertas circunstancias los tejidos humanos contienen antígenos que normalmente pueden ser reconocidos por el sistema inmunitario del huésped pero están separados por la acción de anticuerpos o de células inmunes por barreras como una membrana basal. En estas circunstancias, la supresión de barrera por ejemplo, la acción de la inflamación o de una infección aguda puede liberar los antígenos de manera que produzca una respuesta secundaria estimulando al huésped para que desencadene un ataque inmunitario contra sus propios tejidos. En ambos casos, la situación final se denomina autoinmunidad.

Los antígenos llamados alógenos son controlados genéticamente por determinantes antigénicos que distinguen individuos de especies diferentes entre sí. En el hombre los determinantes antigénicos de esta variedad se descubren en los eritrocitos, leucocitos, plaquetas, proteínas séricas y superficies de células que constituyen los tejidos del huésped, incluyendo antígeno de histocompatibilidad<sup>1</sup>.

### 1.3 Anticuerpo.

Los anticuerpos son proteínas del tipo gammaglobulina y se llaman inmunoglobulinas. Sus pesos moleculares varían más o menos entre 150 000 y 900 000.

Todas las inmunoglobulinas están compuestas por combinaciones de cadenas polipeptídicas ligeras y pesadas y la mayor parte son una combinación de dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas.

Un anticuerpo producido en respuesta a un antígeno evidentemente ha de tener características estructurales diferentes de un anticuerpo producido en respuesta a otro antígeno diferente. Esta propiedad denominada especificidad depende de la secuencia primaria de aminoácidos en la molécula del anticuerpo que permite su combinación con el antígeno adecuado. Las regiones aminoterminales de variabilidad en las cadenas tanto pesadas como ligeras constituyen los lugares activos del anticuerpo.

#### 1.3.1 Funciones del anticuerpo

Los anticuerpos pueden actuar de tres maneras diferentes para proteger al cuerpo contra los agentes invasores: 1) mediante ataque directo del invasor, 2) por activación del sistema del complemento que a continuación destruye al invasor o, 3) por activación del sistema anafiláctico que combina el ambiente local que rodea al antígeno invasor y de esta manera reduce notablemente su virulencia.

La acción directa de los anticuerpos sobre los agentes invasores a causa de su naturaleza bivalente y los sitios antigénicos múltiples sobre la mayor parte de los agentes invasores, los anticuerpos pueden inactivar al agente invasor de una o varias maneras:

- 1.- Aglutinación en la que se fijan entre si múltiples agentes antigénicos en un acúmulo por acción de los anticuerpos.
- 2.- Precipitación en la que el complejo de antígeno y anticuerpo se vuelve insoluble y se precipita.
- 3.- Neutralización, en la cual los anticuerpos cubren los sitios tóxicos del agente antigénico.
- 4.- Lisis, en la que algunos anticuerpos muy potentes son capaces de atacar directamente las membranas de los agentes celulares y por lo tanto hacen estallar a estas células.

El sistema de complemento consta de nueve diferentes precursores enzimáticos (C-1 a C-9) más otras sustancias relacionadas que se encuentran por lo regular en el plasma y otros líquidos corporales, pero en condiciones normales las enzimas son inactivas. Así pues, cuando se combina un anticuerpo con un antígeno se descubre un sitio reactivo de la porción "constante" del anticuerpo, en otras palabras se activa esta porción, que a su vez pone en funcionamiento una serie de reacciones secuenciales en el sistema del complemento. A continuación



Las enzimas activadas atacan al agente agresor contra el que está fijo el anticuerpo de muchas maneras diferentes, lo que inicia reacciones tisulares locales, que también brindan protección contra la lesión del invasor.

La activación del sistema anafiláctico está en función de la fijación del anticuerpo a las membranas de las células de los tejidos y la sangre. Entre las células más importantes están los mastocitos de los tejidos que rodean los vasos sanguíneos y los basófilos que circulan por la sangre. Cuando se fija el anticuerpo a la célula se produce tumefacción y rotura inmediata de la misma con liberación de numerosos factores que afectan el ambiente local. Estos factores como la histamina que producen reacción inflamatoria local. Se cree que estos efectos a su vez, ayudan a inmovilizar al invasor antigénico<sup>5</sup>.

#### 1.4 Inmunoglobulinas.

Las inmunoglobulinas son un grupo notable de moléculas proteínicas efectores de la rama humoral de la inmunidad, comparten muchas similitudes antigénicas, estructurales y biológicas pero, al mismo tiempo diferencias importantes en la secuencia primaria de aminoácidos permiten que su función de anticuerpo y su actividad biológica sean muy específicas en su papel de defensa corporal.

Se sabe de la existencia de cinco clases de inmunoglobulinas en el hombre, cada una con estructura y papel biológico específico y diferente. Estas inmunoglobulinas son:

IgG.- Es la inmunoglobulina más abundante. Estas moléculas logran concentraciones importantes tanto en el espacio vascular como en el extravascular, tiene una semidesintegración relativamente prolongada (23 días), cruzan la placenta y son capaces de activar el complemento. Se admite que esta clase de inmunoglobulinas contribuyen a la inmunidad contra muchos agentes infecciosos que se diseminan por vía sanguínea incluyendo bacterias, virus, parásitos y algunos hongos. Además proporcionan actividad de anticuerpo en los tejidos. Existen receptores para la IgG en los monocitos, en los polimorfonucleares (PMN), en células reticuloendoteliales del bazo e hígado y en algunos linfocitos.

IgA.- Es la segunda más abundante de las inmunoglobulinas, su contribución principal a la inmunidad del individuo se halla en el sistema secretor externo: Esta importante inmunoglobulina secretora se produce en concentraciones elevadas por los tejidos linfoides que revisten las vías digestiva, respiratoria y genitourinaria. Está presente en secreciones como saliva y lágrimas. Al igual que la IgM es una molécula multimérica unida por cadenas 1. Es estable en condiciones ácidas y ante enzimas proteolíticas. Esta propiedad se debe a la aposición de otra proteína o componente secretor y facilita su transporte.

IgM.- Es la inmunoglobulina más voluminosa y por sus grandes dimensiones queda limitada casi totalmente al espacio intramuscular. Estas macromoléculas son aglutinadoras muy eficaces de antígenos en forma de partículas como bacterias y glóbulos rojos. Esta

inmunoglobulina parece tener máxima importancia en los primeros días de la respuesta inmunitaria primaria. Cuando un antígeno extraño penetra en el huésped por vez primera, la síntesis de anticuerpos IGM precede a la de IgG. Sin embargo la concentración de anticuerpo IgM alcanza su máximo en pocos días y luego disminuye más rápidamente que la IgG.

IgD.- Fue descubierta a mitad de la década de 1960 por Rowe y Fahey cuando encontraron una proteína de mieloma antigénica y químicamente diferente de las inmunoglobulinas entonces conocidas. No se le ha atribuido papel biológico específico alguno como anticuerpo humoral. Esta inmunoglobulina se encuentra en la superficie de los linfocitos, sobre todo en los de recién nacidos, con frecuencia mayor que en el suero.

IgE.- Es una inmunoglobulina que se encuentra en cantidades pequeñas en el suero. Tiene capacidad de fijarse a la piel humana (anticuerpo humocitotrópico) e iniciar aspectos de la "reacción alérgica"; inicialmente fue descubierta por Ishizaka, quien la purificó de grandes cantidades de suero que contenían anticuerpo reagínico. Se han obtenido unas clases de proteínas de mieloma de la clases IgE. Al igual que la IgA, es producida principalmente por el revestimiento de las vías respiratorias y digestivas, y forma parte del sistema secretor externo de anticuerpos<sup>1</sup>.

#### 1.4.1 Funciones de las inmunoglobulinas.

IgG.- Activa el complemento en los tejidos o en la circulación. Su mayor concentración se encuentra en el suero. La IgG atraviesa la barrera placentaria aportando inmunidad transitoria al recién nacido.

IgA.- Se fija a lo largo de las superficies epiteliales en las secreciones corporales y bloquea la entrada de antígenos a través de las membranas mucosas. También puede activar la vía alternativa del complemento. Su mayor concentración se concentra en la saliva. La unión de IgA secretora de las bacterias inhibe la adherencia de estos microorganismos a las mucosas y superficie dental.

IgM.- Activa el complemento en los tejidos y en la circulación. La IgM es el fijador del complemento más eficaz. Al igual que la IgG se une a los macrófagos a través de receptores específicos, este proceso se conoce como opsonización y los anticuerpos que intervienen se llaman opsoninas. Las opsoninas combinadas con el complemento intensifican el proceso inflamatorio y, por tanto intervienen en la destrucción y eliminación de antígenos que indujeron su síntesis.

IgD.- Funciona como una molécula de superficie (receptor) sobre la superficie de los linfocitos B en vías de maduración y puede desempeñar cierto papel en la diferenciación linfocitaria mediada por antígenos.

IgE.- Se fija a las membranas celulares de los mastocitos y basófilos en la fracción Fc (factor cristalizante). Después de reaccionar con un

inmunógeno a nivel de superficie de la membrana celular, los mastocitos liberan factores vasoactivos que provocan edema y tumefacción. En unión con los eosinófilos, protege frente a las infestaciones parasitarias, sin embargo suele asociarse a daño histico en las reacciones de hipersensibilidad retardada<sup>4</sup>.

### 1.5 Complemento

El sistema del complemento es una parte integral del sistema inmunitario del cuerpo. Aunque el término al principio se usó inicialmente para describir un factor auxiliar existente en el suero que actuando sobre una célula cubierta de anticuerpo (como glóbulo rojo o bacteria) podía causar su muerte. El complemento está formado por una serie de al menos nueve proteínas principales del suero sanguíneo (C1 a C9) con numerosas subunidades. Es producido por el hígado y los macrófagos, pero se encuentra presente en forma inactiva. Por lo tanto, para que pueda ejercer sus funciones deberá ser activado<sup>1</sup>.

El sistema de activación se pone en marcha en efecto de cascada producido por vía no enzimática por bacterias, productos de degradación bacteriana, enzimas lisosómicas (vía alternativa) o bien por la inactivación inmunológica a través de IgG o IgM ligado a antígenos (vía clásica). La activación del complemento no sólo produce la destrucción de los antígenos celulares y de las células histicas vecinas (fenómenos del espectador inocente) sino que da lugar a la liberación de productos intermedios que intervienen en otros procesos favoreciendo la inflamación<sup>4</sup>.

En el sistema del complemento C1 es la unidad de reconocimiento, C2 a C4 son las unidades de activación y C5 a C9 representan las unidades de ataque de la membrana.

C1: se fija con el complejo antígeno-anticuerpo y desencadena toda la secuencia.

C2 y C2a: Activan el sistema de quininas que determina que las células endoteliales se contraigan y provoquen un aumento de la permeabilidad vascular.

C3a y C5a: Son quimiotácticas para PMN y monocitos. También ejercen un efecto anafilotóxico; es decir, interactúan con receptores específicos sobre la superficie de los mastocitos y basófilos que dan por resultado:

- 1) Desgranulación y liberación de histamina.
- 2) Producción de SRS-A y sustancias intermedias de las prostaglandinas.
- 3) Liberación de enzimas para formar bradiquinina.

Todas estas sustancias determinan un incremento de la permeabilidad vascular.

C3b.- Se fija a las membranas celulares y desempeña un papel en la fagocitosis y en las reacciones de adherencia inmunitaria.

C5b.- Se fija a las membranas celulares.

C5b,6,7: También son quimiotácticos para los PMN, los cuales liberan enzimas que destruyen los tejidos.

C8 y C9: Determinan la lisis celular<sup>3</sup>.

#### 1.5.1 Vías de Activación del complemento.

Existen dos vías posibles para la activación de la cascada del complemento: vía clásica y vía alternativa.

La unidad de reconocimiento para la vía clásica, C1, está compuesta de tres proteínas separadas, C1q, C1r y C1s. La iniciación de esta vía del complemento incluye típicamente la reacción de anticuerpo con antígeno, que puede ser soluble o estar en la superficie de una célula blanco (célula antigénica). La reacción de antígeno-anticuerpo permite la fijación de C1q a dos o más regiones Fc de algunas subclases de IgG (IgG1, IgG2, IgG3) o IgM. La ultra estructura de C1q consiste en seis subunidades. Los tallos centrales del C1q parecen de colágeno por su estructura primaria y secundaria. Al fijarse una molécula de C1q a las regiones Fc de dos o más moléculas de anticuerpo que captan antígeno, se activan las proenzimas del C1r. La base química de esta activación es la rotura de un enlace peptídico por un mecanismo

autocatalítico, causando la formación de C1r activado, una proteasa que más tarde rompe la proenzima C1s. Así pues, la fijación de C1q a una inmunoglobulina en complejo con el antígeno representa el evento de reconocimiento de la vía clásica, que resulta en la actuación de C1r y C1s. El resultado final es la generación de un componente enzimático activo, C1s, que se romperá y activará las proteínas siguientes de la cascada, y da origen así a la amplificación del evento de reconocimiento.

La enzima C1s tiene dos sustratos fisiológicos C4 y C2. El primero es roto por C1s, para dar C4a, una de las tres anafilotoxinas (moléculas que provocan aumento de permeabilidad vascular y contracción del músculo liso) y C4b, que se fija a la superficie de la célula blanco. C1s también rompe C2 cuando ésta está en complejo con C4b. La rotura de C2 genera C2b, que es liberada, y C2a, que persiste unida a C4b. El complejo bimolecular C4b, 2a es una proteasa que rompe C3, por tanto, se denomina convertasa de C3. La rotura de C3 por convertasa genera dos péptidos activos de importancia biológica, C3a otra anafilotoxina y C3b, que se une a la superficie de la célula blanco y puede fijar C5. La C5, formando complejo con C3b puede ser afectada por la convertasa C3 (que entonces se denomina convertasa de C5). La convertasa de C5 hidroliza la C5 generando anafilotoxinas C5a y C5b. C5b es el núcleo para la formación del complejo de ataque de membrana. Inmediatamente después de su generación, C3b y C4b muestran una capacidad pasajera de unirse en forma covalente a células blanco. Recientemente se ha comprobado que esta propiedad depende de un enlace tioéster intramolecular que existe entre el grupo sulfidrilo de un



residuo de cisteína y el grupo carbonilo gamma de un residuo de glutinina sobre C3 y C4. Por actuación de C3 y C4 este tioéster, se vuelve muy reactivo y puede reaccionar por un grupo amino o hidroxilo de superficie. Esto resulta en la fijación covalente de C3b o C4b a la célula blanco. Otra función de enlace tioéster es hidrólisis por agua, que tiene lugar durante la vía alternativa.

La vía alternativa puede activarse cuando una molécula de C3b se une a una célula blanco. La molécula C3b se combina con el factor B de la proteína plasmática, que es un zimógeno y que unido a C3b, puede ser activado por el factor de la proteína plasmática dando dos fragmentos, Ba y Bb. El fragmento Bb que contiene el lugar enzimático activo, sigue unido a C3b, como C3b, Bb. Este complejo, C4b, 2a en la vía clásica, es una convertasa de C3 (3b, Bb); se estabiliza por la fijación de otra proteína plasmática, la properdina. Así pues, la vía alternativa suele denominarse la vía de la propérida.

La presencia de una sola molécula de C3b genera muchas moléculas de C3b, Bb; el resultado es una tremenda amplificación. La convertasa de C3 (C3b, Bb) rompe C3, con la cual genera más moléculas de C3b, que pueden combinarse con otras moléculas de factor B para originar más moléculas de C3b y Bb, las cuales a su vez pueden romper más moléculas de C3. Por lo tanto, la característica central de la vía alternativa es una asa de retroalimentación positiva que amplifica al acontecimiento original de reconocimiento. Como en la vía clásica, la fijación de muchas moléculas de C3b a la célula blanco permitirá la fijación de

C5 y C5b por acción de la enzima (C3b, Bb que ahora se denomina convertasa de C5.

Debido a la capacidad retroalimentaria positiva de esta asa de usar rápidamente factor B y C3, la retroalimentación positiva debe regularse cuidadosamente. En el plasma hay dos proteínas reguladoras importantes. La primera, el factor H (antes denominado BIH), establece competencia con el factor B para fijación de C3b, y también disocia C3b, Bb en C3b y Bb. La segunda proteína de control, factor A (antes denominado inactivador de C3b) rompe C3b que está unida a factor H u otra proteína similar que se encuentra en la superficie de la célula del huésped. La C3b desintegrada resultante, denominada iC3b, ya no puede formar una convertasa de C3. La activación de estas dos proteínas de control impide el consumo de factor B y C3 en el plasma; además, estas dos proteínas inactivan C3b y Bb sobre la superficie de la célula huésped. En contraste la superficie de muchas células blanco como bacterias y otros microorganismos protegen a C3b, Bb de inactivación por factores H e I. Esta protección permite que la asa de retroalimentación positiva actúe en la superficie de la célula blanco causando activación de la vía y ulterior muerte celular. En otras palabras, la vía alternativa es activada por las sustancias que impiden la inactivación de la enzima C3b y Bb del asa de retroalimentación positiva. Por lo tanto una sustancia es tratada como "extraña" si limita la acción de factores H e I y permite que prosiga la asa de retroalimentación positiva. No se ha podido identificar las estructuras químicas en las superficies de partículas y células a las cuales corresponde la activación o la inactivación por sus sustancias que

intervienen porciones de carbohidrato en particular ácido siálico. La proteína de la vía alternativa causa de reconocimiento de estructuras también esperan ser determinadas. Según señalamos antes, la activación de la vía alternativa requiere una molécula de C3b unida a la superficie de una célula blanco. No se sabe de dónde proviene la primera molécula de C3b. Aunque puede ser proporcionada por la convertasa C3 de la vía clásica o por activación de C3 por plasma y algunas proteasas bacterianas y otras celulares, la vía alternativa puede generar esta primera molécula de C3b sin tales proteasas. El tioéster intramolecular que es muy reactivo para C3b naciente, y causa la fijación covalente a los blancos, también es accesible en la C3 nativa a moléculas de agua. Así pues, la hidrólisis espontánea del enlace tioéster tiene lugar constante en el plasma con ritmo bajo. Las moléculas C3 en las cuales se ha hidrolizado el enlace tioéster se conducen igual que C3b aunque el dominio C3a no ha sido eliminado. La C3 con un tioéster hidrolizado se denomina C3 (H<sub>2</sub>O) o C3 de tipo C3b. Puede fijar factor B y permite que el factor D active el factor B, el resultado es la formación de una convertasa de C3 en la fase líquida, C3 (H<sub>2</sub>O). Esta enzima se forma continuamente y produce moléculas de C3b que pueden fijarse al azar a las células. Aunque estas moléculas de C3b serán inactivadas rápidamente en las células huéspedes por factores H e I iniciarán el haz de retroalimentación positiva a superficies extrañas, según ya señalamos. En otras palabras, la vía alternativa es activada constantemente con poca intensidad, pero la amplificación seguida de muerte celular sólo produce sobre partículas extrañas<sup>1</sup>.

En síntesis, la vía clásica, la reacción antígeno-anticuerpo en la secuencia: C1-C4-C2-C3-C5-C6-C7-C8-C9. Puede ser activada por las IgE e IgM.

La vía alternativa o de la properdina: ésta es la vía no inmune que es desencadenada por hidratos de carbono vegetales y bacterias y superficies celulares, pero no reacciones antígeno-anticuerpo. La secuencia es C3-C5-C6-C7-C8-C9.

Dado que la vía alternativa comienza en C3 estas reacciones carecen de C2a la cual activa el sistema de quininas.

Por tanto existen dos tipos de lesiones mediadas por el complemento:

1) Citotóxica- Tiene lugar a nivel de la membrana celular y resulta en la destrucción fagocítica y en la lisis celular como consecuencia de un complejo antígeno-anticuerpo. Las células de ataque son sensibilizadas por IgG que reaccionan con antígenos sobre sus superficies celulares, y células T desintegran a las células "blanco".

2) Lesión por complejos inmunes. Esta lesión tiene lugar después de la localización de los complejos inmunes en los tejidos. Puede ser una reacción a antígenos, bacterias, fragmentos de bacterias, virus, proteínas extrañas, drogas, etc. Estos complejos son mediados por IgG e IgM y activan la vía clásica de complemento. esto atrae PMN que liberan enzimas lisosómicas que provocan destrucción y necrosis tisular. Estas

enzimas degradan la sustancia fundamental, el colágeno, el tejido elástico, los ácidos nucleicos y otras proteínas tisulares.<sup>3</sup>

## CAPITULO II PROCESOS INMUNOLOGICOS

Los procesos inmunológicos comprenden la interrelación de muchos elementos celulares y mediadores enzimáticos derivados del plasma y tejidos cuyo fin es dar respuesta a una agresión (antígenos). La función de la respuesta inmunológica es la defensa de la integridad y funcionalidad de los tejidos del huésped. Es por eso que una serie de mecanismos se activarán para dar respuesta a los requerimientos del huésped.

## 2.1 Inflamación

La inflamación como una compleja reacción vascular, linfática y tisular local de un organismo superior a la acción de un irritante, irregularmente se asocia más a una infección, es la principal respuesta del organismo para defenderse<sup>8</sup>.

La alteración vascular inicial del organismo consiste en una contracción transitoria de la microcirculación que posee tejido muscular: las arteriolas, las metaarteriolas y los esfínteres precapilares. Esta contracción es casi seguida inmediatamente por la dilatación de dichos vasos. Debido a la vasodilatación se produce un entorpecimiento del flujo sanguíneo, y los glóbulos blancos que usualmente transcurren por el centro de la luz del vaso se desplazan hacia la periferia y se adhieren a la pared endotelial. Este fenómeno se denomina marginación y pavimentación. La dilatación arteriolar

conduce a un aumento de la presión arteriolar en la microcirculación y también de la filtración del líquido a través de la pared endotelial de las vénulas. Aunque las plaquetas intentan taponar estos espacios de filtración, el líquido (plasma) pasa de todos modos a los tejidos extravasculares. Debido a la filtración del plasma se produce un aumento en la presión tisular hasta igualar la presión de filtración. En este momento, el pasaje del plasma hacia el tejido extravascular disminuye. Sin embargo los esfínteres precapilares permiten el ingreso de una cantidad de sangre mayor que la normal en los capilares y vénulas, lo que contribuye al pasaje de una mayor cantidad de proteínas plasmáticas hacia los tejidos. Estos mecanismos traen como consecuencia un edema.

En general, la infiltración de líquido puede ser de tipo hístico en las vénulas, donde la contracción de las células endoteliales determinan la abertura de las fenestraciones murales que permite el pasaje de líquido hacia los tejidos, o la filtración puede ser el resultado de una lesión directa de la pared vascular. Esta última se prolonga durante un periodo más largo que la de tipo hístico<sup>3</sup>.

A medida que la permeabilidad de las paredes vasculares aumenta se produce el pasaje de moléculas proteicas plasmáticas de mayor tamaño hacia los tejidos. Por ejemplo, el fibrinógeno es convertido en fibrina a nivel tisular y actúa como una especie de red que contiene la reacción<sup>8</sup>.

Los leucocitos, que ahora revisten la pared endotelial de los vasos, pasan a través de las fenestraciones endoteliales hacia los tejidos mediante movimientos amebianos. Este pasaje se denomina diapedesis. Mediante este mecanismo los leucocitos son exprimidos a través de los espacios murales sin filtración de líquido alrededor de las células.

Uno de los eventos esenciales en la respuesta inmune inespecífica es la inflamación, dado que este mecanismo primero es el que activa la reacción del organismo para su defensa. La relación que guarda la inflamación con una respuesta inmunológica es importante, pues la serie de eventos inflamatorios es importante para que se realice esta respuesta.

Podemos resumir que la serie de eventos que conducen a una reacción inflamatoria mediada por procesos inmunológicos en general son:

- 1) Unión de un anticuerpo (Ac) de reconocimiento a un antígeno (Ag).
- 2) Activación o liberación de moléculas inmunofectoras.
- 3) Producción de una reacción inflamatoria local por: a) cambios en la permeabilidad vascular, b) aumento en el éxtasis vascular, y c) activación quimiotáctica de células efectoras inmunes<sup>11</sup>.



### 2.1.1 Inflamación aguda y crónica

Las primeras células que intervienen en la inflamación aguda son leucocitos polimorfonucleares (PMN) seguidos por los monocitos (Mo). Cuando los monocitos migran hacia la superficie lesionada se transforman en macrófagos. El periodo de vida de los neutrófilos es de algunas horas, mientras que el de los monocitos es de 10 meses. En el proceso inflamatorio ambas células funcionan como fagocitos. Este proceso abarca tres fases diferentes:

1) Adherencia, para poder ser fagocitadas las bacterias o los antígenos son recubiertos u opsonizados con IgG, IgM o C3b del sistema del complemento.

2) Ingestión después de la fijación, la bacteria es incorporada a la célula, pseudópodos provenientes del fagocito rodean la partícula para formar un fagosoma. Simultáneamente gránulos citoplasmáticos convergen sobre el fagosoma, se fusionan con él y posteriormente descargan su contenido sobre la bacteria.

3) Degradación de la bacteria o antígeno: las bacterias son destruidas o degradadas por:

a) Enzimas hidrolíticas.

b) Un Ph Ácido en la vacuola.

c) Proteínas catiónicas.

d) Lactoferrinas.

e) Anión superóxido.

Los fagocitos incluyen los procesos de opsonización (fagocitos antígeno-anticuerpo-complemento), ingestión y por último, destrucción de las bacterias o antígenos<sup>3</sup>.

Los datos clínicos de la presencia de una inflamación aguda son:

1) Calor provocado por el cúmulo de sangre y el incremento de la actividad metabólica en el foco inflamatorio.

2) Rubor, atribuible a la vasodilatación y la éstasis sanguínea en el área inflamada.

3) Tumor (aumento de tamaño), generado por la acumulación de sangre, la presencia del exudado plasmático y aumento de células inflamatorias en la región afectada.

4) Dolor producido por la irritación de las fibras nerviosas del área lesionada tanto por el propio agente inflamatorio como por algunos mediadores del proceso (bradicinina, PGE2 etc.)

5) Impotencia funcional consecuencia de los eventos anteriores<sup>2</sup>

La inflamación crónica es la consecuencia de un proceso inflamatorio agudo que no cura, y persiste. Los tipos celulares predominantes en este caso son los linfocitos y las células plasmáticas<sup>B</sup>. El objetivo del sistema inmune consiste en neutralizar, inactivar o destruir el estímulo agresor (antígenos o bacterias). Esto se logra por medio de:

- 1) Neutralización directa mediante fijación de anticuerpos al estímulo (antígeno) y/o destrucción del estímulo por linfocitos sensibilizados.
- 2) Activación de sistemas mediadores bioquímicos y celulares, capaces de destruir al antígeno.

#### 2.1.2 Mediadores de la inflamación

Existen numerosos mediadores y componentes celulares que interviene en la respuesta inmune en la inflamación. Los mediadores son agentes bioquímicos provenientes de: 1) plasma y 2) tejidos.

Los mediadores bioquímicos liberados desde el plasma son:

- 1) Sistema de quininas.
- 2) Sistema de complemento
- 3) Sistema de la coagulación

Los mediadores liberados desde los tejidos son:

- 1) Aminas vasoactivas (histaminas provenientes de mastocitos, basófilos y plaquetas). Estos agentes son liberados en respuesta a:
  - a) Lesiones físicas (traumatismos).
  - b) Agentes químicos (por ejemplo proteína catiónica lisosómica de los neutrófilos).
  - c) Células sensibilizadas a la IgE.
  - d) Exposición a C3a y C5a.
- 2) Lípidos ácidos (por ejemplo SRS-A y prostaglandinas)
- 3) Componentes lisosómicos:
  - a) Proteínas catiónicas
  - b) Proteasas ácidas.
  - c) Proteasas neutras.
- 4) Productos linfocitarios (por ejemplo linfocinas provenientes de las células T<sup>3</sup>).

Los productos bacterianos influyen en el proceso inflamatorio.

## 2.2 Linfocitos T y respuesta Inmune

El desarrollo de los linfocitos comienza poco después de la concepción en el saco vitelino. Las células madre hematopoyéticas dan origen a las células que luego se convertirán en glóbulos rojos (eritrocitos), granulocitos, macrófagos y linfocitos. A medida que progresa el desarrollo fetal, estas células se dirigen hacia el vaso y el hígado y luego hacia la médula ósea. Los linfocitos inmaduros migran en dos diferentes direcciones. Un grupo de células madre, migra hacia el timo, donde las células madurarán y se convertirán en células T (linfocitos timodependientes). La otra población es la de linfocitos B que permanece en la médula ósea y ahí madura. Las células B dan origen a las células plasmáticas formadoras de anticuerpos.

Una vez procesadas las células T y B abandonarán los tejidos linfoides centrales (donde se diferencian y maduran) y se distribuyen en los tejidos linfoides periféricos (ganglios linfáticos y tejidos). Las células T, constituyen alrededor del 70% de los linfocitos sanguíneos periféricos, y habitualmente no se establecen en una localización fija en los tejidos linfoides periféricos, sino que circulan entre los tejidos y la sangre. Las células B pueden recircular entre los tejidos linfoides y la sangre en un grado limitado.

Los linfocitos, en los tejidos linfoides periféricos, en reposo son linfocitos pequeños que aparecen en estado latente, pero se

transforman en células grandes y proliferativas después de la exposición a un antígeno. Cuando el antígeno se distribuye o se localiza en el organismo las células T y B estimulan su expansión clonal, programado para reconocer un tipo de antígeno determinado<sup>3</sup>.

Así es como a través de la exposición a un antígeno las células linfocitarias son capaces de dar respuesta a una agresión o presencia de cuerpo extraño a través del sistema de linfocitos T que dan lugar a la respuesta inmune mediada por células y, los linfocitos B a la formación de anticuerpos para dar una respuesta inmunológica humoral<sup>3</sup>.

#### 2.2.1 Diferenciación, reconocimiento y activación linfocitaria

Los precursores de la célula T migran desde la médula ósea a la corteza del timo donde las células sufren una velocidad extremadamente elevada de división celular. La gran mayoría de los timocitos tempranos mueren dentro de la corteza tímica. Una minoría de linfocitos del pool en división de la corteza tímica migran a la médula del timo donde sufren diferenciación ulterior. Las células T que sobreviven a este procesamiento tímico poseerán un receptor antigénico en su superficie con las siguientes propiedades de reconocimiento:

1) El receptor distingue entre las proteínas CMH extrañas y las propias reaccionando con las primeras y tolerando a las segundas

2) Aunque el receptor no reacciona con las proteínas CMH propias en ausencia del antígeno reconoce y reacciona con el complejo constituido por un péptido derivado de un antígeno a una proteína CMH propia.

3) El receptor de la célula T será clonotípico, es decir, reconocerá sólo un determinante antigénico específico individual (epitopo) de un péptido derivado de un antígeno unido a una proteína CMH.

El receptor antigénico de las células T es un complejo de múltiples subunidades que median el reconocimiento del antígeno y son cadenas alfa y beta que son cadenas unidas en forma no covalente. Se han desarrollado anticuerpos monoclonales que reconocen un antígeno de las cadenas invariables del complejo, este antígeno es llamado el antígeno de CD<sup>3</sup> y el complejo de las cadenas invariables es conocido simplemente como complejo CD3 y sirven para identificar a las células T maduras de los tejidos líquidos corporales<sup>9</sup>.

Durante el procesamiento tímico, las células T también adquieren moléculas glucoproteicas en la superficie que, de un modo aún desconocido determinan si el receptor antigénico de la célula T reaccionará con un péptido antigénico unido a moléculas de clase I con un péptido antigénico de clase II. Pueden identificarse dos glucoproteínas de superficie de este tipo por su reacción con los anticuerpos monoclonales que reconocen un antígeno llamado CD4 y un antígeno llamado CD8<sup>7</sup>.

Las células liberadas del Timo circulan libremente en todo el organismo entre la sangre circulante y los tejidos linfoides periféricos. Cada célula está programada para reconocer un determinante antigénico específico que ha sido procesado dentro de las células y se expresa en su superficie en asociación con proteínas del CMH. La célula T debe estar en proximidad física a la célula presentadora de antígeno para poderla reconocer y ser activada por éste.

La activación por un antígeno a través de los mecanismos anteriores, más el efecto de apoyo de una citoquina secretada por los macrófagos hace que las células activadas por el antígeno se transformen, y desarrollen receptores para un factor de crecimiento autócrino.

Las subpoblaciones con funciones inmunoregulatoras superpuestas y efectoras son:

- 1) Células T cooperadoras (helper) que ayudan a las células b desarrollarse a células plasmáticas secretoras de anticuerpos;
- 2) Células T que median las reacciones de hipersensibilidad retardada y la inmunidad celular;
- 3) Las células T citotóxicas que matan a las células diana (células antigénicas);
- 4) Las células T que inducen a la formación de células supresoras;



5) Las células T supresoras que evitan que las respuestas inmunes escapen de control, deteniendo la proliferación y diferenciación de células B productoras de anticuerpos y de células T citotóxicas.

Las células T activadas ejercen sus funciones inmunoregulatorias y efectoras a través de la secreción de proteínas llamadas linfoquinas.

La diferenciación de la célula B desde una célula precursora primitiva hasta una célula plasmática diferenciada ocurren en dos etapas<sup>9</sup>.

La primera fase conocida como no antigénica, tiene lugar dentro de los tejidos linfoides centrales (médula ósea). Durante esta fase las células precursoras sufren división celular muy rápida y hay una elevada tasa de muerte celular. Este desperdicio de células análogo al de las células pre-T durante el procesamiento de las células T en la corteza del timo probablemente representan la consecuencia de reordenamientos extensos en el DNA de la línea germinal, necesario para el mantenimiento de un repertorio de células B en los tejidos linfoides periféricos, capaz de reconocer y responder a un conjunto virtualmente ilimitado de antígenos. Se presume que las células con ordenamientos de DNA aberrantes o con reordenamientos de DNA que codifican para determinantes antigénicos parecidos a los propios mueren durante el procesamiento<sup>7</sup>.

Se han identificado varias etapas de la diferenciación de las células B en la fase independiente del antígeno. Estas etapas consisten en la formación de las cadenas pesadas y ligeras de las moléculas de inmunoglobulina IgM y la derivación subsiguiente de la inmunoglobulina IgD por mecanismos controlados genéticamente y que conforman la superficie celular de los linfocitos B para el reconocimiento de antígenos específicos programados.

La segunda fase de diferenciación de la célula B o fase dependiente de antígeno, es el resultado de la activación de células B inmunológicamente competentes en el tejido linfóide periférico por el contacto con los antígenos para el que están programadas para reconocer, en presencia de citoquinas provenientes de las células T activadas y de macrófagos. Con la proliferación generada por el antígeno se segrega una inmunoglobulina (IgM) con propiedades intermedias entre un linfocito y una célula plasmática y otra célula B con superficies IgM o IgD, en donde posteriormente se reemplaza la IgD por IgA, IgG o IgE, como resultado del cambio de un gen para la región constante de la cadena pesada de la inmunoglobulina. Los linfocitos B que no pasan por un proceso de diferenciación mueren y tendrán que ser reemplazados en forma continua por células B recién procesadas. La producción de anticuerpos requieren interacciones entre los macrófagos, los linfocitos T y B. Se ha comprobado que la célula B puede sin necesidad de los linfocitos T o macrófagos reconocer los antígenos usando su receptor Ig de membrana. También se ha comprobado que una interacción entre linfocitos T, B y macrófagos, además del complemento pueden potenciar el efecto destructor de antígenos<sup>9</sup>.

### 2.2.2 Inmunidad celular y humoral

Los linfocitos T son encargados de la inmunidad celular e intervienen células específicamente sensibilizadas que llegan a tener contacto con los antígenos y actúan por citotoxicidad directa o liberando mediadores inespecíficos para el antígeno. Los linfocitos T activados por el antígeno secretan citoquinas capaces de atraer monocitos al sitio de elección (factor quimiotáctico) o inhibir su migración (factor inhibidor de macrófagos o MIF). Al activar al macrófago aumenta sus propiedades microbicidas, su capacidad para secretar enzimas proteolíticas y generar metabolitos y su expresión de moléculas clase II en la superficie.

Otras linfoquinas dañan directamente a las células en la vecindad del antígeno, causando o generando un área de eritema y endurecimiento. En algunas áreas, la respuesta inmune localizada consiste en múltiples macrófagos y linfocitos en una configuración en empalizada llamada granuloma.

Algunas otras células implicadas en la respuesta inmune celular son las células K y NK (natural Killer o asesinas), que es una población de linfocitos diferentes, que lisan a las células diana (extrañas o antigénicas) sin previa sensibilización. Su origen es desconocido, no requieren procesamiento químico y no expresan efectores antigénicos en su superficie<sup>9</sup>.

La inmunidad humoral está a cargo de los linfocitos B con la formación de anticuerpos (IgM, IgA, IgG, IgD e IgE) específicos para cada antígeno. Se dice que un procesamiento de maduración en los linfocitos B ocurre en presencia del contacto con un antígeno.

El anticuerpo solamente reacciona con seis aminoácidos. Esta fracción del antígeno con los aminoácidos es denominado determinante antigénico. Existen dos tipos de determinantes antigénicos:

1) Determinantes hapténicos.- consisten en pequeñas moléculas que no son capaces por sí mismas de estimular la formación de anticuerpos. Estas moléculas deben de estar unidas a una molécula portadora para iniciar la formación de anticuerpos (un hapteno no puede estimular una célula B para producir anticuerpo, pero una vez que el anticuerpo ha sido elaborado el hapteno puede provocar una reacción).

2) Determinantes transportadores (carrier).- estos elementos se encuentran menos expuestos, son mucho más voluminosos que los haptenos y se ubican en el interior a lo largo del esqueleto molecular<sup>3</sup>.

### CAPITULO III INMUNOPATOLOGIA

La inmunopatología se encarga del estudio de las enfermedades causadas por procesos inmunológicos del huésped. Por tanto los mecanismos inmunológicos pueden causar lesión o destrucción de los tejidos, así como una serie de importantes y variados tipos de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

#### 3.1 Hipersensibilidad

La hipersensibilidad puede definirse como la reacción exagerada o aumentada a un estímulo y conduce a un estado patológico. La reacción nociva a los antígenos se conoce también como Alergia o Hipersensibilidad.

La hipersensibilidad se presenta cuando se produce una exposición repetitiva a una alérgeno, y el individuo ya había sido sensibilizado a éste. Los alérgenos pueden ser agentes no patógenos provenientes del medio ambiente, como polen o polvo; también pueden presentar alergia algunos medicamentos, alimentos, productos bacterianos y sustancias liberadas por los tejidos del organismo.

La hipersensibilidad se ha clasificado en dos grandes grupos: hipersensibilidad inmediata e hipersensibilidad tardía<sup>4</sup>.

### 3.1.1 Hipersensibilidad inmediata e hipersensibilidad tardía

La hipersensibilidad inmediata suele denominarse así por el curso en que se presenta, que puede ser en unos cuantos segundos o minutos y se produce por la interacción con anticuerpos específicos (inmunidad humoral). La hipersensibilidad inmediata se divide en:

1) Reacciones anafilácticas o tipo I.- Corresponden a las reacciones en las cuales los antígenos reaccionan con los anticuerpos fijados en forma pasiva en la superficie de los mastocitos y basófilos, y provocan liberación de mediadores farmacológicamente activos por esas células sensibilizadas en forma pasiva. La anafilaxia es una reacción aguda, con frecuencia mortal que se desarrolla unos minutos después de la inyección de un antígeno al cual el huésped ya estaba sensibilizado. Cabe señalar que los anticuerpos anafilácticos (reginas o IgE) son anticuerpos con una fuerte tendencia a unirse en forma pasiva a las células, con una gran especificidad en cuanto a especie.

Los mecanismos de las reacciones anafilácticas es bastante monomorfo. Los anticuerpos reaginicos se fijan sobre los mastocitos en los tejidos y sobre los basófilos en la sangre. El antígeno se fija sobre los anticuerpos y provoca la liberación de mediadores como la histamina que produce edema local y contracción de músculos lisos.

Las reacciones de tipo I en el hombre incluyen el choque anafiláctico generalizado acompañado de asma, urticaria y colapso vascular

consecutivo a la introducción de un alérgeno a la circulación de personas sensibilizadas .

2) Reacción tipo II.- Corresponde a las reacciones de citotoxicidad inducida por anticuerpos en presencia del complemento. Los anticuerpos presentes son IgG o IgM, y están dirigidas contra los antígenos o haptenos que se encuentran absorbidos en las células. La reacción tipo II es sumamente heterogénea.

3) Reacción tipo III.- Corresponde a lesiones por complejos inmunes, ya sean solubles o no. Los complejos antígeno y anticuerpo formados con una cantidad ligeramente excesiva de antígenos son tóxicos para los tejidos en los cuales se deposita en presencia del complejo. La intensidad de las reacciones tipo III es directamente proporcional a título de anticuerpos precipitantes<sup>4</sup>.

La hipersensibilidad tardía o mediada por células que tarda días en aparecer, requiere una previa sensibilización al antígeno o a otro antígeno de estructura similar. Los macrófagos aparecen en un número abundante en el lugar de inflamación, produciendo reacciones como consecuencia de la sobreestimulación de CMI (Inmunidad mediada por células). Se liberan grandes cantidades de linfocinas, la inflamación aumenta, el daño histico progresa y se inicia un círculo de inflamación autoperpetua. La hipersensibilidad retardada es también llamada reacción tipo IV y está mediada por células T y causan las siguientes manifestaciones:

1) Dermatitis por contacto causada por alérgenos liposolubles que penetran en la piel y se combinan con proteínas cutáneas. Actúan como haptenos.

2) Alergias infecciosas, reacciones mediadas por células T efectoras que también requieren la presencia de células T ayudantes (helper) y macrófagos. Las células T efectoras producen linfoquinas que atraen y activan a los macrófagos, los cuales a su vez liberan enzimas que destruyen al antígeno y los tejidos. Son reacciones provocadas por agentes infecciosos.

No debemos olvidar que la respuesta inflamatoria aguda de la pulpa y del periápice pueden evolucionar hacia la fase crónica de la inflamación y hacia la fase subaguda, en ausencia de síntomas clínicos. Este tipo de lesión crónica (o granuloma) contiene antígenos, fagocitos, material necrótico y componentes del sistema inmune, tanto humorales (células plasmáticas, anticuerpos), como celulares (otros linfocitos, linfocinas). Por tanto la lesión contiene material necesario para desempeñar la mayoría, sino todas las reacciones mencionadas<sup>3</sup>.

3.2 Patogenia de las lesiones periapicales. Aspectos inmunológicos e inflamatorios.

Los cambios patológicos del periápice están dados por reacciones inflamatorias e inmunológicas, en la que estos mecanismos tratan de restablecer la normalidad o defensa del organismo hacia una lesión. Pero la liberación constante de anticuerpos y de mediadores de la



información pueden causar lesión en los tejidos del huésped y perpetuar un proceso patológico.

Dada la configuración anatómica del sistema del conducto radicular y una necrosis pulpar, el periápice adquiere la capacidad de alojar bacterias y sus toxinas que obligan a células de defensa a acudir a la zona de lesión y liberar sus componentes en los tejidos.

Los cambios patológicos asociados con lesiones periapicales tienen su origen en la inflamación pulpar que activa los mecanismos inflamatorios y conducen las reacciones inmunológicas específicas e inespecíficas.

Dependiendo de la cantidad de antígenos y el tiempo de exposición a los tejidos, la lesión puede durar un buen periodo o ser delimitada y sanar rápidamente<sup>17</sup>.

### 3.2.1 Reacciones inflamatorias inespecíficas.

No se entiende claramente el proceso inflamatorio, pero si es claro que la lesión producida en el tejido trae como consecuencia la ruptura de vasos sanguíneos y el escape de sales y nutrientes al exterior de los tejidos que traerán como consecuencia un proceso inflamatorio. La consecuente inflamación está asociada con cuatro sistemas mediadores bioquímicos: 1) aminas vasoactivas, 2) sistemas de cininas, 3) el sistema del complemento, y 4) metabolitos del ácido araquidónico.

1) Aminas vasoactivas.- Las dos aminas mayores involucradas en las reacciones inflamatorias son histamina y serotonina que se encuentran preformadas principalmente en mastocitos, basófilos y plaquetas. Ambas son capaces de dilatar capilares, acrecentar la permeabilidad capilar y contracción del músculo liso. Los gránulos de histamina son liberados de los mastocitos por varios estímulos, entre éstos encontramos estímulos físicos y lesión química, productos de la activación del complemento, linfocitos T activos.

Las reacciones se llevan a la membrana del mastocito que por mecanismos enzimáticos en la cual los nucleótidos cAMP y cGMP aportan energía capaz de liberar o no los gránulos de histamina.

2) El sistema de cininas.- Puede producir muchas señales características de la inflamación. Producen quimiotaxis de las células inflamatorias, contracción del músculo liso, dilatación arteriolar periférica, y aumento de la permeabilidad capilar. También pueden causar dolor por acción directa en las fibras del nervio. Hay dos cininas mayores: Bradicinina y lisilbradicinina. La calicreína, enzima responsable de la formación de cininas, se libera por el tejido lesionado; la calicreína plasmática se activa directamente por el factor Hageman (factor XII del sistema de coagulación). El factor XII a su vez se estimula por el daño histico y por los productos bacterianos. La calicreína transforma el cininógeno (globulina circulante), en cinina.

3) El sistema del complemento.- El complemento consta de por los menos 20 proteínas distintas capaces de actuar recíprocamente y producir una variedad de efectos. El complemento tiene la capacidad de reforzar la fagocitosis, aumenta la permeabilidad vascular y actúa como factor quimotáctico para granulocitos y macrófagos. La activación del complemento tiene dos vías: clásica y alternativa, que convergen en una sola proteína (C3) y una consecuencia final, ataque de la membrana.

4) Metabolitos del ácido araquidónico.- El ácido araquidónico se absorbe del intestino y se incorpora a las membranas de las células. Después sufre un proceso de oxidación enzimática en la membrana generando dos grupos biológicamente importantes: las prostaglandinas y leucotrienas.

El ácido araquidónico se libera a partir de lípidos de la membrana celular por efecto enzimático de la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa. Estas sustancias son producidas por el tejido dañado o secretadas activamente a partir de los fagocitos en contacto con complejos inmunes o partículas obsoletas.

Las prostaglandinas E y F (PGE y PGF) parecen intensificar el dolor inducido por la bradicinina e histamina y producen fiebre, edema, vasodilatación, quimiotaxis, agregación plaquetaria y otras reacciones que se correlacionan con la inflamación.

Los leucotrienos tienen efectos quimiotácticos en neutrófilos, eosinófilos y macrófagos, aumentarán la permeabilidad, descargan enzimas lisosomales de leucocitos PMN y macrófagos<sup>15</sup>.

3.2.2 Papel de las reacciones inflamatorias inespecíficas en la patogenia de las lesiones periapicales.

Se han hallado mastocitos en numerosas lesiones periapicales. La lesión físico-química de los tejidos del periápice durante la forma de limpieza u obturación del sistema pueden causar desgranulación de mastocitos en los tejidos periapicales que liberan aminas vasoactivas y originan la respuesta inflamatoria.

Trauma de los tejidos periapicales u la ruptura de vasos sanguíneos pueden activar el sistema de coagulación, que a su vez activa al sistema de cininas y sus reacciones de hinchazón y dolor.

El componente C3 del complemento fue encontrado en lesiones periapicales. Este es un factor que incita la activación del sistema del complemento, incluyendo IgM e IgA, bacterianos y sus derivados, enzimas lisosomáticas de leucocitos PMN y factores de coagulación. La activación del complemento puede contribuir a la destrucción de hueso o inhibir su formación.

Las prostaglandinas juegan un papel importante en el cambio patológico de la pulpa y enfermedades del periápice. Se han encontrado en tejidos

periapicales cantidades significativas de "PGE" y participación en reabsorción ósea<sup>14</sup>.

### 3.2.3 Inmunidad Adquirida.

Además de la producción de inflamación por mediadores inespecíficos, el huésped tiene varios mecanismos defensivos que son adquiridos por interacción específica con antígenos. El sistema inmune consta de células que controlan y regulan varios productos moleculares y pueden dirigir las actividades de otras células. Estas células son los linfocitos divididos en dos clases mayores: células B (formadoras de anticuerpos) y células T (timodependientes). Los linfocitos T parecen ser reguladores primarios de la inmunidad adquirida. Gel y Coobs han clasificado las respuestas inmunológicas en cuatro tipos principales:

Tipo I (Reacciones anafilácticas).- La principal inmunoglobulina es la IgE que tiene una afinidad por las superficies de mastocitos y basófilos. Cuando puentes de antígeno IgE adyacente a moléculas en la superficie de estas células, se envía un signo por la membrana de la célula que resultaría en la expulsión de los mediadores de la inflamación. Todos estos mecanismos tienen acción en la membrana de los mastocitos a basófilos, muchos cambios en la permeabilidad de la membrana y entrada de  $Ca^{2+}$  que concluyen con la liberación de los gránulos internos de las células.

Individuos atópicos y normales producen IgE pero la cantidad producida por individuos atópicos es a menudo marcadamente elevado. Esta

producción elevada tiene una tendencia familiar y se asocia con la herencia del sitio del gen de histocompatibilidad. La producción de IgE es controlada por linfocitos T y pueden ser influidos por activadores de fosfolipasa (de la membrana). Los dos síndromes más comunes que resultan del aumento de IgE son rinitis alérgica y asma.

Tipo II (Reacción citotóxica).- Esta reacción involucra anticuerpos dirigidos a determinantes antigénicos, seguida por la fijación del complemento y eventos inflamatorios que causan lisis real de las células. Estas reacciones llevan a lisis bacterial y viral por aumento en la propensión de fagocitos (opsonización), liberación de factores quimiotácticos y anafilácticos del complemento e inactivación de receptores bacteriales y virales. La unión de anticuerpos a células no activarán el complemento pero puede cubrir a un antígeno determinado enmascarándolo y no dejando actuar a otro anticuerpo; el anticuerpo también puede facilitar la acción citotóxica de los linfocitos T y quizás de macrófagos como células destructoras K. El anticuerpo al fijarse al complemento libera anafilotoxinas que producen liberación de histamina.

Los anticuerpos pueden reaccionar con células tisulares produciendo citólisis y muerte celular directa activando los nueve componentes del complemento. Los anticuerpos que bloquean anticuerpos son responsables de la miastemia gravis al inhibir los receptores de acetilcolina de la estimulación de la hormona tiroidea y también intervienen en la absorción de vitamina B12 en la anemia perniciosa.

Estos anticuerpos serían responsables en parte de la persistencia de tumores y disminución en el rechazo de injertos.

Tipo III (Reacciones complejas antígeno-anticuerpo).- La formación de complejo entre antígeno-anticuerpo a menudo causa inflamaciones internas. Estos complejos tienen la habilidad de ligar no sólo a granulocitos y macrófagos pero más a plaquetas y células endoteliales. Cuando se forman estos complejos activan el complemento. Se generan anafilotoxinas y factores quimiotácticos que causan entrada de fluidos y leucocitos en el área de formación. Las plaquetas son dañadas en su superficie por la activación del complemento y liberan aminas vasoactivas. Con la entrada de fluido y células, más sustratos son disponibles para la reacción. Se agrega más complemento y más células invaden el área inflamada. Los PMN intentan ingerir los complejos pero no pueden rodear las células endoteliales que ligan los inmunocomplejos y por tanto descargan sus gránulos lisosomales contra las células endoteliales y tejido circundante e intensifica la reacción inflamatoria. La intensidad de la reacción inflamatoria comienza en las vías de coagulación y se deposita fibrina localmente. Si la lesión es debido a una sola dosis de antígeno, la inflamación se resuelve y el daño al tejido es reparado (cicatriz). Si se expone a más antígeno al grado de inflamación crónica ocurre un daño más severo al tejido.

Tipo IV (Reacciones de hipersensibilidad tardía).- Es una reacción inmunológica mediada por células, no envuelven anticuerpo. Los linfocitos timodependientes son responsables de esta reacción, por la liberación de linfocinas que participan en la toxicidad de células

presentadoras de antígeno. Datos disponibles en estudios in vitro demuestran la presencia de macrófagos y células T, una localización significativa de Pg2 y OAF (factor activador de osteoclastos) en lesiones periapicales humanas e indican que la reacción inmunológica mediada por células representa un papel significativo en el cambio patológico de los tejidos periapicales. Aparece que la producción de prostaglandinas es un elemento importante para la destrucción de hueso<sup>17</sup>.

#### 3.2.4 Papel de la inmunidad adquirida en la patogenia de las lesiones periapicales humanas.

La enfermedad pulpar puede causar acumulación de varias clases de bacterias, sus toxinas y sus derivados dentro del sistema del conducto radicular. Varios estudios han demostrado que el sistema del conducto radicular actúa como vía para sensibilizar al huésped. El egreso de macro o micromoléculas extrañas (antígenos o haptenos) del sistema del conducto radicular atrae fagocitos macrófagos a la región del periápice. Estos macrófagos fagocitan antígenos y los presentan a los linfocitos T o B específicos. Muchos antígenos interactúan con los linfocitos T y estimulan varias respuestas funcionales. Algunos antígenos estimulan linfocitos B directamente o con la cooperación de linfocitos T resultando en la producción de varias clases de anticuerpos. Varias respuestas inmunológicas pueden ocurrir en una sensibilización a un antígeno en los tejidos periapicales.



En las reacciones tipo I o anafilácticas, el principal anticuerpo es la IgE. Alergenos, basófilos y mastocitos pueden estar involucrados. Varios investigadores han encontrado IgE en células del plasma. Fuentes posibles de alérgenos pueden ser varias especies de bacterias del conducto radicular de dientes patológicos. Se han identificado numerosos mastocitos en lesiones periapicales unidos con IgE ya que presentan afinidad por estos. La presencia de todos estos elementos indican que la reacción tipo I puede ocurrir en esta región y las agudizaciones en endodencia estarían mediadas seguramente por IgE. En abscesos apicales agudos se han encontrado niveles elevados de IgE. Cuando el alérgeno que incita una agudización en endodencia no es bacteria viva la terapia antibiótica será ineficaz.

Las reacciones tipo II ocurren cuando anticuerpos IgG o IgM se combinan con determinantes antigénicos en la membrana de la célula, las reacciones liticas en la célula es por el complemento o un anticuerpo; en la lisis dependiente del complemento hay interacción de bacterias vivas del sistema del conducto radicular, y anticuerpos presentes en los tejidos periapicales pueden resultar fijados al complemento. Atracción de leucocitos polimorfonucleares descargan enzimas lisosomales que lesionan el tejido periapical. La presencia de moléculas IgE, células K, leucocitos PMN y macrófagos así como fragmentos de complemento (C3) indican que reacciones de tipo II pueden ocurrir en esta región.

En la reacción tipo III se forman inmunocomplejos en los tejidos periapicales cuando factores extrínsecos de la bacteria como

metabolitos o sus toxinas interactúan con IgG o IgM. Estos complejos se unen a plaquetas y originan la liberación de aminas vasoactivas, aumento de la permeabilidad vascular, y quimiotaxis de leucocitos PMN. La unión de complejos inmunes a leucocitos PMN pueden llevar a la liberación de enzimas lisosomales y secuelas patológicas por deposición de complejos.

La radiografía y hallazgos histológicos sugieren que el desarrollo de lesiones periapicales se asocia con características del tejido en la reacción tipo Arthus. La reacción clásica de Arthus fue primero producida por repetición de inyecciones intradérmicas en conejos. Resultaron complejos inmunes que activaron el complemento y llevaron a un proceso destructivo inflamatorio que aumento de una hinchazón local y eritema neutrofilico a una infiltración de célula mononuclear subsecuente para la degradación de los complejos inmunes, y finalmente a la resolución del proceso inflamatorio. Se ha podido cuantificar en investigaciones la concentración de inmunocomplejos circulantes en el suero, varias clases de inmunoglobulinas y el componente C3 del complemento en pacientes con lesiones periapicales crónicas y agudas. Aunque los complejos inmunes en las lesiones crónicas es mínimo o se confinan dentro de las lesiones y no entran a la circulación. La formación de inmunocomplejos es un mecanismo protector porque neutraliza y elimina antígenos, este fenómeno perpetúa el desarrollo de lesiones periapicales humanas.

La reacción inmune medida por células (tipo IV) es mediada por citotoxicidad directa o por liberación de linfocinas o ambas. La

citotoxicidad incluye células T, células NK (asesina natural) y células K (asesina). Se han establecido las porciones de varios tipos de células inflamatorias en lesiones periapicales humanas, como macrófagos y linfocitos que constituyen el 80% de esta población, se incluyen linfocitos T y sus subpoblaciones como linfocitos T supresores y linfocitos T auxiliares. También hay numerosos macrófagos en lesiones periapicales humanas que indican que la reacción mediada por células puede ocurrir en esta región<sup>17</sup>.

## CAPITULO IV PROCESOS INMUNOPATOLÓGICOS TIPO I EN ENDODONCIA

Los procesos inmunopatológicos tipo I en endodoncia tienen diferentes denominaciones: flare-up, agudización, exacerbación aguda. Se ha especulado sobre los mecanismos que intervienen en este fenómeno entre los cuales podemos mencionar la reacción tipo I de la inmunidad. La reacción presenta una serie de reacciones celulares y bioquímicas necesarias para que se produzca. Las reacciones inmunopatológicas tipo I fueron descritas por primera vez por Gell y Coombs, quienes expusieron detalladamente los eventos que se presentan en la enfermedad<sup>11</sup>.

La reacción tipo I de la enfermedad es alérgica, la cual es inducida por Ag (antígenos) externos no patógenos y contra los cuales se producen Ac (anticuerpos) tipo IgE. La reacción entre ellos produce un proceso de degranulación de mastocitos y el desencadenamiento de un proceso inflamatorio agudo. El efecto ocurre a pocos minutos de ponerse el Ag en contacto, debido a que la reacción es sensible en extremo a cantidades mínimas de Ag pudiendo en hipótesis ser productoras de síntomas clínicos, de pulpitis y periodontitis sin necesidad de iniciar un tratamiento endodóntico.

La reacción tipo I es causa de alergia atópica (fiebre, asma y dermatitis atópica), anafilaxis sistémica y urticaria alérgica<sup>2</sup>.

Brummer y Wyk (1987) encontraron correlación positiva en pacientes con alergia sistémica y lesiones periapicales radiográficamente visibles en dientes desulpados.

En esta reacción intervienen principalmente: anticuerpo IgE, mastocitos y basófilos, células presentadoras de antígeno (CPA) como macrófagos y plaquetas, PMN, linfocitos T con sus subpoblaciones (linfocitos T cooperadores y supresores), linfocitos B, así como mediadores de la inflamación y el complemento.

Para que una agudización ocurra es necesario la introducción de antígenos, como pueden ser restos necróticos de pulpas durante el tratamiento, materiales de obturación, bacterias y toxinas, así como agentes irrigadores que pueden causar lesión física y química de los tejidos los cuales inician una respuesta inflamatoria. Esta respuesta inflamatoria es causada por diferentes mecanismos como pueden ser la liberación de histamina de los mastocitos, principalmente en la reacción tipo I inducida por IgE<sup>15</sup>.

#### 4.1 Manifestaciones Clínicas

Posterior al procedimiento biomecánico de la fase preoperatoria de los dientes con necrosis o tratamiento iniciado, puede ocurrir un severo dolor y/o hinchazón, lo que en ocasiones causa serias secuelas y urgencias entre consultas.

El edema inflamatorio es inducido por mediadores químicos, sobre todo leucotrienos y prostaglandinas, vasodilatadores y supuración que resulta de infección.

La inflamación llega a ser tan grande que el paciente se alarma por el margen facial que abarca. Las terapias de drenaje alivian drásticamente.

Radiográficamente las agudizaciones pueden mostrar un signo clínico de periodontitis apical<sup>18</sup>.

#### 4.2 Inmunoglobulinas Presentes

Se han hallado varias clases de inmunoglobulinas en lesiones periapicales. La especificidad de secreción de anticuerpos contra el egresor de antígenos del sistema del conducto radicular todavía no se ha logrado esclarecer completamente. Algunos estudios en medio de cultivos de biopsias de lesiones periapicales han determinado estas clases: IgM, IgG, IgA e IgE.

Los estudios han mostrado el predominio de IgG en un 70% a 74% en lesiones periapicales, IgA, IgE e IgM en un promedio de 14 a 20%, 4 a 10% y 2 a 4% respectivamente. El tipo de contestación clínica es dictada por el tipo de inmunoglobulina que se elaboró.

Dado que la inmunoglobulina, IgE, es dominante en la pulpa y lesiones periapicales, hay posibilidad de una reacción tipo Arthus

después de la activación del complemento y la formación local de complejos inmunes. Si la inmunoglobulina es IgA, la actividad del complemento es baja; pulpa y destrucción del peritricope serian entonces las responsables de un cambio en la producción de IgG por arriba de IgA, provocando perpetuación y agravamiento del proceso inflamatorio. Enzimas proteolíticas y otras presentes en lisosomas de las células inflamatorias crónicas, llegan a ser activados. Las fibras colágenas se degradan y sustancia fundamental es entonces polimerizada. El material que se descompone es fagocitado por fibroblastos y macrófagos. La IgE dará una reacción de hipersensibilidad inmediata con manifestaciones anafilácticas típicas.

Los individuos atópicos tienen una disposición genética a desarrollar respuestas de anticuerpos IgE frente a moléculas antigénicas presentes en material usualmente no infeccioso, ni patogénico (pólenes, ácaros microscópicos, proteínas de alimentos, descamaciones y proteínas de animales, esporas fungicas, medicamentos, componentes de veneno de insectos, etc.) contra la mayoría (85%) de la población que no presenta tales respuestas.

Los anticuerpos IgE tienen la propiedad de unirse a la membrana de los basófilos y mastocitos a través de sus receptores de alta afinidad para Fc de la IgE (Fc= fragmento Fc de las inmunoglobulinas). En el primer contacto con el antígeno (sin manifestación clínica) o los sucesivos, se producen anticuerpos IgE, éstos difunden hacia los tejidos circundantes al territorio de producción y se fijan a los mastocitos. A continuación pasan a la circulación (una semana después

de exposición al antígeno) donde se fijan a los basófilos, y se distribuyen hacia otros territorios y se unen a otros mastocitos presentes en ellos. El conjunto de este proceso se llama sensibilización. Si un individuo sensibilizado entra en contacto con el mismo antígeno (alergeno), este interaccionará con los A: IgE fijados a la membrana de los mastocitos presentes en los territorios por los que el antígeno ha penetrado o difundido. Esta interacción induce en basófilos y mastocitos un estado de activación que determina la rápida y brusca liberación de los mediadores inflamatorios para formarlos (histamina y otros) que contiene en sus gránulos y la síntesis de novo de otros mediadores (prostaglandinas y leucotrienos).

Son los mediadores los que determinan la sintomatología clínica al causar en las estructuras histicas a las que acceden vasodilatación, hipersecreción mucosa, permeabilidad vascular con contracción de la musculatura lisa y acumulación de infiltrados inflamatorios, (eosinófilos y neutrófilos)<sup>14</sup>.

#### 4.3 Factores etiológicos posibles.

Los factores etiológicos no son muy claros pero se pueden mencionar como posibles los siguientes: síndrome de adaptación local, cambios en la presión de los tejidos periapicales, factores microbianos, efectos de los mediadores químicos, nucleótidos cíclicos, fenómenos inmunológicos y factores psicológicos.



El síndrome de adaptación local implica la capacidad del organismo de adaptarse a los irritantes. Cuando un irritante se introduce por primera vez, causa una inflamación intensa. Cuando se introduce otra vez el irritante sobre la misma lesión, ésta tiende a formar tejido de granulación, de modo que el proceso inflamatorio se apacigua o no se produce. Referente a esto es el caso de la inflamación aguda que es dolorosa e intensa, pasa a un grado de inflamación crónica no dolorosa pero destructiva.

Los cambios en la presión de los tejidos pueden originar reacciones positivas que causan daño. Es posible que en dientes con pus aumente la presión en los tejidos periapicales, que a su vez ejercen presión sobre las terminaciones nerviosas y provoquen dolor. Pero además esa presión que se ejerce produce destrucción de los tejidos.

Se sabe que muchas bacterias de grupos aerobias y anaerobias, etc. son capaces de originar productos y toxinas que influyen sobre células, tejido y enzimas, y provocan inflamación. Asimismo son capaces de intervenir agentes microbianos y prolongar la infección. Las endotoxinas pueden activar la vía alterna del complemento que activa a otros sistemas (p.e.g.S. de coagulación) y reforzar el proceso inflamatorio. Las endotoxinas pueden poseer funciones neurotóxicas.

Sabemos que todos los mediadores químicos, provenientes tanto de los tejidos como de células, son capaces de perpetuar el proceso inflamatorio por: aumento de la permeabilidad vascular y contracción del músculo liso, asimismo la liberación de factores quimotácticos que

atraen más células y perpetúan el proceso inflamatorio y destrucción de los tejidos.

Además muchos sistemas son activados en el proceso inflamatorio como el de la coagulación, sistema de complemento, sistema de cininas.

El acto de los nucleótidos juega un papel importante en la liberación de los mediadores de la inflamación ya que son encargados del transporte de energía en el organismo, por el cual se realizan muchas funciones. Se sabe que muchas hormonas regulan su actividad a través de estos nucleótidos. Estos nucleótidos sirven como medios de comunicación que regulan la intensidad de las respuestas inflamatorias e inmunológicas.

La liberación de histamina de los mastocitos y basófilos depende de los nucleótidos.

Los nucleótidos cíclicos son: cAMP y cGMP.

Todos los efectos de los mecanismos inmunológicos contribuirían a la fase destructiva de la inflamación. Varios antígenos son capaces de provocar respuesta inmunológica en el conducto radicular como: bacterias, material de relleno de la raíz, irrigantes, etc. El tipo de respuesta clínica es dictado por el tipo de inmunoglobulina que se elabora.

Los factores psicológicos como la aprensión a la ansiedad en los tratamientos dentales pueden generar teóricamente sensaciones de dolor, aún más si habían experimentado un trauma.

Otros factores pueden influir en la etiología como son genéticos y ambientales<sup>15</sup>.

#### 4.4 Incidencia y tratamiento

La incidencia de agudizaciones en endodoncia es poco frecuente lo que no justifica un tratamiento de premedicación.

En estudios de exacerbaciones agudas se han realizado valoraciones estadísticas para diferenciar la importancia de la premedicación o limpieza del conducto en una sola cita y los resultados en los estudios realizados en pulpas necróticas revelan que no tiene valor significativo la premedicación, que las agudizaciones pueden presentarse tanto en una como en otra<sup>13</sup>.

En cuanto a la distribución por edad y sexo, se notó que tiene igual prevalencia tanto en hombres como en mujeres. También se notó que tiene mayor prevalencia en personas jóvenes por debajo de los 50 años. Las agudizaciones tienen un porcentaje promedio de 3.17% en los estudios realizados de casos presentados.

En relación al tratamiento, dado que los factores etiológicos no son precisos, muchos tratamientos han sido empíricamente establecidos

para la prevención o alivio de síntomas durante la terapia de conductos radiculares. Estos incluyen: alivio de la oclusión, premedicación de la cámara pulpar, establecimiento de drenaje por el conducto radicular o por excisión en los tejidos bucales (vestibular), varios medicamentos aplicados al conducto radicular o de administración sistémica.

Los principales medicamentos son agentes antimicrobianos, dirigidos a disminuir la infección. Otros dirigidos a eliminar el dolor, como pueden ser compuestos de sulfas y corticosteroides.

Los principales medicamentos aplicados intraradicularmente serían: formocresol, cresantín, yodine (yodo-potasio), eugenol y monoclórofenol alcanforado.

No cabe duda que la terapia del drenado del conducto radicular ofrece, por mucho, un gran alivio de los signos y síntomas<sup>16</sup>.

### CONCLUSIONES

El papel que desempeña el sistema inmunológico dentro de las lesiones periapicales, causadas por el depósito de material necrótico pulpar y efectos tóxicos de los materiales de obturación e irrigación, es importante para salvaguardar la salud del periápice y los tejidos circundantes.

Pocos casos de pacientes que presentan una reacción inmunopatológica tipo I se han presentado. Esta reacción es alérgica y la principal inmunoglobulina encontrada es la IgE por la cual tiene afinidad los mastocitos, que desempeñan un papel importante en la inflamación y en la reacción inmunológica tipo I.

La principal característica de la reacción inmunopatológica tipo I es la inflamación y dolor.

Es importante comprender todos estos procesos para poder establecer un buen diagnóstico y tratamiento.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Bellanti, Joseph A., *Inmunología II*, 2a. ed., México, Ed. Interamericana, 1981, pp. 199-208.
- 2) Bach, Joan Francois, *Inmunología*, 1a. ed., México, Ed. Limusa, 1984, pp. 311-329, 663-670.
- 3) Cohen, Stephen, *Endodoncia: los caminos de la pulpa*, 2a. ed., Argentina, Ed. Panamericana, 1988, pp. 451-465.
- 4) Franklin, S. Weine, *Terapéutica endodóntica*, 2a. ed., España, Ed. Salvat Editores, 1991, pp. 130, 183-195.
- 5) Guyton, Arthur C., *Fisiología humana*, 6a. ed., México, Ed. Interamericana, 1986, pp. 410-415.
- 6) Ingle, Joan Ide, *Endodoncia*, 3a. ed., México, Ed. Interamericana, 1988, pp. 580-583.
- 7) Rodés, Teixdor Joan, *El manual de medicina*, España, Ed. Ediciones científicas y técnicas, 1992, pp. 2780-2785, 2804-2813.
- 8) Seltzer, Manuel, *Pulpa dental*, 1a. ed., México, Ed. El manual moderno, 1987, pp. 143-156.

- 9) West, Jonh B., *Bases fisiológicas de la práctica médica*, 12a. ed., Argentina, Ed., Panamericana, 1993, pp. 430-444.
- 10) Balaban, Frank S., "Acute Exacerbations Following Initial Treatment of Necrotic Pulp", *Journal of Endodontics*, USA, vol. 10, núm. 2, febrero 1984, pp. 78-81.
- 11) Córtes Torres, Jorge Orlando, "Procesos inmunopatológicos tipo I", *Práctica Odontológica*, Colombia, vol. 16, núm. 8, 1995, pp. 8-15.
- 12) Craig Baumgarther, J., "Detection of immunoglobilins from Explan Cultures of Periapical Lesions", *Journal of Endodontics*, USA, vol. 17, núm 3, marzo 1991, pp. 105-109.
- 13) Imura, N., "Factors associated with endodontic flare-ups: a prospective study", *International Endodontic Journal*, Brazil, nim 28, 1995, pp. 261-265.
- 14) Nairdof, Irving J., "Endodontic Flare-ups: Bacteriological and Immunological Mechanisms", *Journal of Endodontics*, USA, vol. 11, núm 11, noviembre de 1985, pp. 462-464.
- 15) Seltzer, Samuel, "Flare-ups in Endodontics: I. Etiological Factors", *Journal of Endodontics*, USA, vol. 11, núm 11, noviembre 1995, pp. 472-477.

16) Seltzer, Samuel, "Flare-ups in Endodontics: II. Therapeutic Measures, *Journal of Endodontics*, USA, vol. 11, núm 12, diciembre 1985, pp. 559-565.

17) Torabinejad, Mahmoud, "Inflammatory and immunological Aspects of the Pathogenesis of Human Periapical Lesions", *Journal of Endodontics*, USA, vol. 11, núm 11, noviembre de 1985, pp. 479- 486.

18) Trope, M., "Flare-up of single-visit endodontics", *International Endodontic Journal*, USA, núm 24, 1991, pp. 24-27.