



**Universidad Nacional Autónoma  
de México**



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**PRUEBA DE TOXICIDAD SUBCRÓNICA DE UN  
COMPOSITE FOTOPOLIMERIZABLE EN UN  
MODELO EXPERIMENTAL**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**CIRUJANA DENTISTA**

**P R E S E N T A:**

**SURISADEY ALBARRÁN VERGARA**

**DIRECTORA: DRA. SANTA PONCE BRAVO  
ASESOR: MTRO. ISRAEL MORALES SÁNCHEZ**

**Ciudad Universitaria 2007**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

---

---

A mis padres:

**Eleazar Albarrán García  
Gloria Vergara Santamaría**

**Gracias por todo lo que me han dado,  
porque con su esfuerzo y dedicación,  
forjaron esta linda personita que soy.**

**Porque cada logro de cosecho es y  
será gracias a sus consejos y porque  
siempre me brindan todo su apoyo y  
amor. Los amo.**

A mis hermanos:

**Lizbeth, Javier, Arais y Eleazar**

Por formar parte de mi linda familia,  
porque siempre están conmigo y me  
brindan su apoyo; por estar ahí en mis  
momentos más difíciles y compartir los  
de mayor alegría. Gracias por creer en  
mí, los quiero.

A mi Universidad:

**Universidad Nacional Autónoma de  
México  
Facultad de Odontología**

La máxima casa de estudios, por  
permitirme formarme dentro de ella y  
obtener conocimientos importantes con  
los cuales logré concluir esta etapa de mi  
vida.

No olvidaré de donde salí, ya que le  
debo el cariño a todos a los que desde  
mi ingreso me ayudaron a cumplir mi  
mayor meta.

---

---

A mi cho:

**Paulo César Díaz Barroso**

Gracias infinitas por estar a mi lado, por el cariño y apoyo incondicional que siempre me brindas, por ser el mejor compañero, amigo y cómplice que tengo, por los días de risa y felicidad; porque siempre estas ahí en el momento preciso y nunca permites que me rinda. Porque siempre llenas mi vida de amor, alegría y sueños. Por ser parte de importante en este logro.

A mis asesores:

**Dra. Santa Ponce Bravo**  
**Mtro. Israel Morales Sánchez**

Por su apoyo para la elaboración de este proyecto, por compartir sus conocimientos y darme la oportunidad de colaborar a su lado por compartirme su experiencia, por todas las atenciones que me han brindado.

A todos los que de alguna u otra forma colaboraron, para hacer de este proyecto una realidad; que con alguna frase me alentaron a seguir.

A:

**Dios**

Porque siempre es bueno creer en algo o en alguien, y que mejor si nos apoya.

# ÍNDICE

---

---

	Página
I. Resumen	1
II. Introducción	2
III. Marco teórico	3
A. Resinas Compuestas	3
1. Proceso y Reacción de Polimerización de las resinas compuestas	5
2. Ventajas	7
3. Desventajas	7
B. Órganos y tejidos susceptibles a toxicidad	9
1. Corazón	9
1.1 Anatomía	9
1.2 Funciones	10
1.3 Histología	11
2. Sistema Nervioso Central	12
2.1 Encéfalo	13
2.1.1 Cerebro	13
2.1.2 Cerebelo	16
2.1.2.1 Funciones	17
2.1.3 Bulbo	17
2.2 Médula Espinal	18
3. Hígado	20
3.1 Anatomía	20
3.2 Funciones	22
3.3 Histología	23
4. Riñones	25
4.1 Anatomía	25
4.2 Funciones	26
4.3 Histología	26
5. Pulmones	28
5.1 Anatomía	28
5.2 Funciones	28
5.3 Histología	28
6. Intestino Delgado	30
6.1 Anatomía	30
6.2 Funciones	30
6.3 Histología	30
7. Intestino Grueso	33
7.1 Anatomía	33
7.2 Funciones	34

7.3 Histología	34
C. Obtención de la muestra patológica	35
1. Fijación	35
2. Deshidratación y aclaramiento	35
3. Inclusión	35
4. Corte y sección	36
5. Tinción	36
6. Montaje	36
D. Tinción de Hematoxilina y Eosina	37
E. Pruebas de Biocompatibilidad	39
1. Iniciales	40
1.1 Mide los efectos del material	40
1.2 Ventajas	40
1.3 Desventajas	40
2. Secundarias	40
3. De uso	41
F. Normas	42
1. ISO 10993	42
2. Norma OECD No. 408	43
Descripción del Método según Norma OECD No. 408	43
Procedimiento según Norma OECD No. 408	44
G. Planteamiento del problema	46
H. Justificación	46
I. Hipótesis	46
J. Objetivos	47
General	47
Específicos	47
IV. Materiales y métodos	48
1. Tipo de Estudio	48
2. Criterios	48
2.1 Criterios de inclusión	48
2.2 Criterios de exclusión	48
3. Variables	48
3.1 Variables dependientes	48
3.2 Variables independientes	48
3.3 Definición de variables	49
4. Recursos Físicos	50
V. Metodología	51
1. Preparación de los modelos experimentales	51
2. Grupos	51
3. Producto de estudio	51
4. Identificación de los grupos de estudio	52
5. Preparación del producto	52
6. Administración del producto	54
7. Toma de muestras	54

Hematológica	54
Estudio histopatológico	55
VI. Resultados	56
a). Observación clínica	56
b). Hematológicos	57
c). Histopatológicos	59
1. Corazón	59
2. Sistema Nervioso Central	59
2.1 Cerebro	59
2.2 Cerebelo	60
2.3 Bulbo	60
2.4 Médula espinal	61
3. Hígado	61
4. Riñones	62
5. Pulmones	62
6. Intestino Delgado	63
7. Intestino Grueso	63
8. Aparato genitourinario	64
8.1 Masculino	64
8.1.1 Testículo	64
8.1.2 Próstata	64
8.1.3 Vejiga	65
8.2 Femenino	65
8.2.1 Útero	65
8.2.2 Ovario	66
8.2.3 Vejiga	66
VII. Discusión	69
VIII. Conclusiones	75
IX. Bibliografía	76

## I. RESUMEN

**INTRODUCCIÓN.** Los composites (resinas compuestas) son empleados a diario en la práctica dental y no se sabe, si estos al momento de ser deglutidos de forma accidental pueden causar alguna enfermedad al paciente. **OBJETIVO:** Establecer si el **Light-Cure COMPOSITE** de la marca **MEDENTAL** con  (fecha de producción) 20060823,  (número de lote) 06082303, y  (fecha de caducidad) 20081103; ocasiona **toxicidad subcrónica** en un período de 90 días, aplicando las normas ISO-10993-11 y OECD-408 en ratas cepa Wistar. **METODOLOGÍA:** Estudio observacional, descriptivo. Se emplearon 20 ratas de la misma camada (10 hembras y 10 machos), de 250g, de 9 semanas de nacidas, del criadero del Bioterio de la DEPI FO UNAM por especificación de las normas, determinados clínicamente sanos. Los procedimientos quirúrgicos se realizaron en el Bioterio. Las muestras Hematológicas se procesaron en Patología de la FVZ UNAM y el estudio histopatológico en Patología Clínica y Experimental DEPI FO UNAM. **Grupos. Estudio:** “*LIGHT CURE COMPOSITE*” con 5 ratas hembras y 5 machos; **Control:** Solo alimento (mismo número de ratas). El **composite** se polimerizo, se trituro, se pesaron 100g de resina pulverizada para cada rata, se colocó en tubos eppendorf, diario se administró el producto en el hocico de cada rata con un vial perforado como embudo, se vació la resina pulverizada y se les dio agua para ayudarlas a tragar. Se observaron diario para determinar cambios de comportamiento, signos oculares y actitudes de agresividad. **RESULTADOS: Observación clínica.** Las ratas fueron pesadas semanalmente ganando peso, finalizando con 450g. **Signos:** No presentaron cambios de comportamiento, alteraciones en piel, mucosas y ni en secreciones corporales, por el contrario cada vez fueron más dóciles. **Hematológicos.** La toma de muestra sanguínea fue previa al sacrificio de los animales, los resultados obtenidos de los grupos de estudio y control se encontraron dentro de los valores de referencia. **Estudio histopatológico.** Los tejidos se procesaron y observaron al microscopio, los órganos y los tejidos estudiados no presentaron ninguna alteración por la administración del composite. **CONCLUSIONES. En base a los resultados clínicos, hematológicos e histopatológicos el producto: “LIGHT CURE COMPOSITE” de MEDENTAL NO CAUSA TOXICIDAD SUBCRÓNICA.**

## II. INTRODUCCIÓN

Las resinas compuestas son materiales dentales desarrollados en 1940, pero no fue sino hasta 1950 que logró su formulación como hoy en día las conocemos. Cobraron gran importancia debido a las características estéticas que proporcionan; además de su resistencia, lo que hace que se empleen en distintos casos como son la restauración y reconstrucción de los dientes.

Actualmente es un material que por su versatilidad se usa en la práctica diaria de forma indiscriminada; al mismo tiempo que se desarrollan nuevas presentaciones que superan las características de los materiales anteriores. Por lo cual es necesario que estos nuevos productos sean sometidos a un análisis y revisión generales en cuanto a su contenido para tener la certeza de que es un material seguro y no dañará al organismo.

Dichas pruebas se realizan de acuerdo a lo establecido por la American Dental Association (ADA) e Internacional Organization for Standardization (ISO) que se encargan de regular la serie de pruebas biológicas empleadas en dichos productos para así, autorizar su salida al mercado y consumo.



---

---

### III. MARCO TEÓRICO.

#### A) RESINAS COMPUESTAS

Los composites (conocidos también como resinas compuestas) fueron introducidos a finales de 1940 y principios de 1950, la formulación tal cual como hoy la conocemos fue establecida por Bowen en 1962.<sup>1</sup>

Las resinas compuestas iniciales contenían alrededor del 50% del volumen de rellenos inorgánicos con diámetro promedio de partícula de 8 a 15  $\mu\text{m}$  (resinas de macrorrelleno); son de tipo convencional y se clasifican como materiales tipo II. Las resinas de partículas de 0.04  $\mu\text{m}$  (microrrelleno) conocidas como resinas compuestas de superficie lisa se clasifican como materiales tipo I. Al igual que las resinas con rellenos inorgánicos y sílice coloidal de 5  $\mu\text{m}$  llamadas resinas compuestas mezcladas, también materiales de tipo I. La matriz orgánica de estas resinas se basa en un sistema llamado BIS–GMA formado por dos compuestos que son el bisfenil A y el glicidil metacrilato que da como resultado un material viscoso denominado dimetacrilato.<sup>2</sup>

Desde entonces han tenido buena aceptación debido a sus propiedades fisicoquímicas y estéticas (biocompatible, estética, tiempo de trabajo e insolubilidad).<sup>3</sup>

Son materiales compuestos a base de materiales orgánicos (Bis-GMA, bisfenol-glicidil-metacrilato; UDMA: dimetacrilato de uretano; TEGDMA: (triethylenglicol dimetacrilato), materiales inorgánicos (óxido de sílice, bario, hidroxiapatita, zirconio y aluminosilicatos) y de acoplamiento como el silano (Figs. 1 – 4)<sup>1</sup>. Estos componentes forman la matriz de la resina, las partículas de relleno mejoran sus propiedades mecánicas como son la resistencia a la compresión, así como la resistencia a la abrasión.

- **METACRILATO DE METILO**

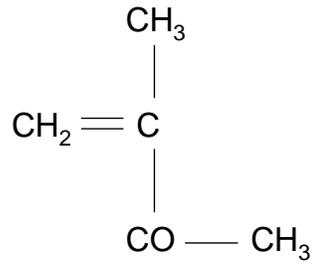


Figura 1. Configuración estructural de la molécula del metacrilato de metilo.<sup>4</sup>

- **Bis-GMA**

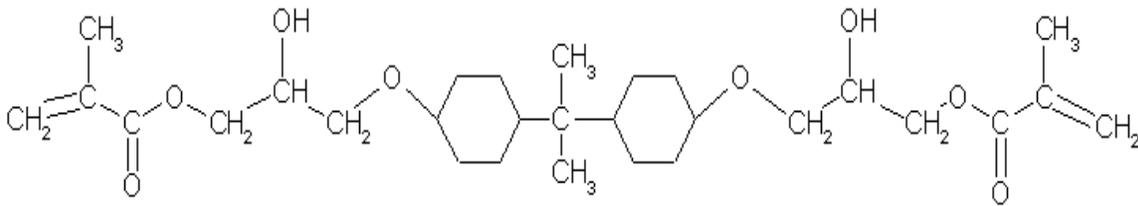


Figura 2. Configuración estructural de la molécula de Bis-GMA.<sup>4</sup>

- **UDMA**

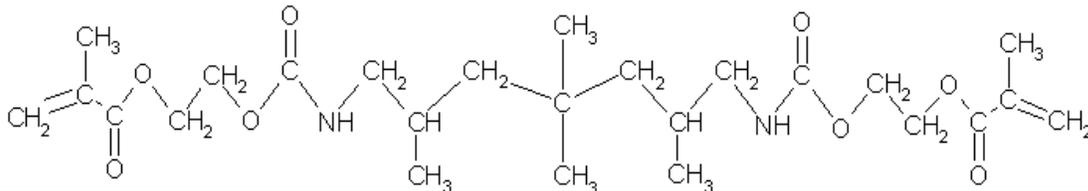


Figura 3. Configuración estructural de la molécula de UDMA.<sup>4</sup>

- **TEGDMA**

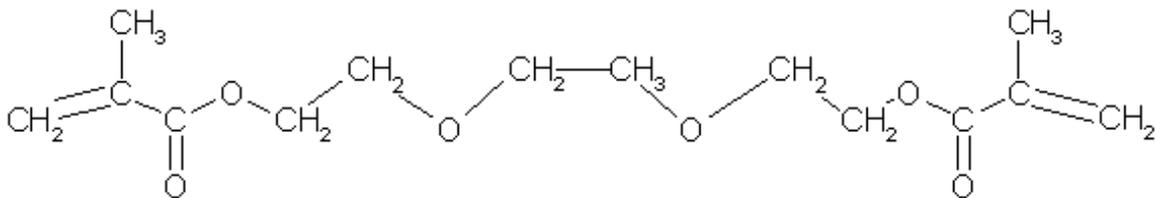


Figura 4. Configuración estructural de la molécula de TEGDMA.<sup>4</sup>

Los agentes de acoplamiento permiten que la matriz del polímero se enlace a las partículas de relleno, impartan propiedades físicas y mecánicas mejoradas proporcionando estabilidad hidrolítica evitando la penetración del agua. Un sistema activador – iniciador que puede ser químico o lumínico de tal forma que tenemos 2 tipos de resinas.<sup>2</sup>

Tipo I. Quimiopolimerizable – Autopolimerizable.

Tipo II. Activación por energía externa de la luz – Fotopolimerizable.

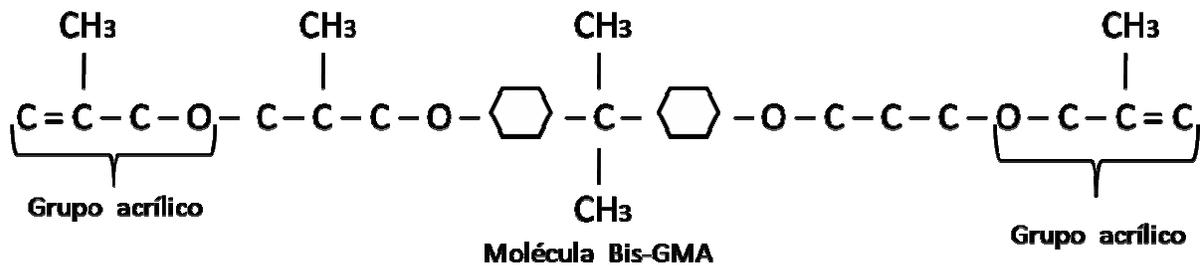


Figura 5. Configuración estructural de la resina compuesta.<sup>1</sup>

## 1. PROCESOS Y REACCIÓN DE POLIMERIZACIÓN DE LAS RESINAS COMPUESTAS

Para entender los procesos de polimerización y la reacción de los mismos es necesario conocer su estructura (fórmula química, Fig. 6).

**Proceso de las resinas autopolimerizables:** se presenta por una reacción entre un peróxido y una amina terciaria, produce energía para romper la doble ligadura y se inicia el proceso de polimerización.

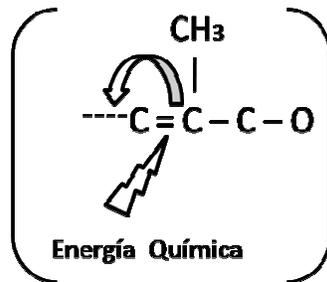


Figura 6. Reacción de polimerización química.<sup>1</sup>

**Proceso de las resinas fotopolimerizables:** Estimulación de la luz en un rango de 469 nm a la canforoquinona o una dicetona y cualquiera de ellas a una amina terciaria, produce energía para romper la doble ligadura y se inicia el proceso de polimerización.

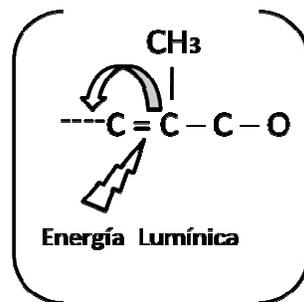


Figura 7. Reacción de polimerización lumínica.<sup>1</sup>

En la configuración estructural de la resina (Fig. 5) esta presenta en cada uno de sus extremos, un grupo acrílico el cual tiene un doble enlace (C = C), durante el proceso de polimerización éste se rompe, lo cual da paso a la polimerización y endurecimiento de la resina.

Las funciones propias de los componentes de la resina son las siguientes:

- Inhibidores: BHT (triterciaributilfenol)
- Iniciadores: Aminas terciarias, canforoquinonas
- Controladores: TEGDMA (trietilenglicol de metacrilato)
- Estabilizadores: BHT <sup>2</sup>

## 2. Ventajas

- Resistencia a la compresión acorde al diente, cuya durabilidad depende de las características de oclusión.
- Capacidad de igualar la tonalidad del diente gracias a la diversidad de colores/tonos en que se fabrica
- Resistencia mecánica a la compresión o abrasión.
- Máxima preservación del tejido dental por su capacidad de adhesión a las estructuras.
- Por ser un cerámico no hay interacción corrosiva como en el caso de los metales.
- Debido a su resistencia a la compresión soporta las fuerzas de masticación.
- La frecuencia de fractura o del reemplazo es baja.

## 3. Desventajas

- Sensibilidad moderada del diente.
- Costo elevado, además de requerir equipo especializado para su uso.
- El material puede contraerse durante y posterior a la polimerización, lo que podría provocar sensibilidad.
- Su colocación requiere de mayor tiempo de trabajo.

Las resinas fotopolimerizables son las de mayor interés para este estudio.

El proceso de fotocurado se inicia por estimulación de la luz en un rango de 400 – 500 nm, a la canforoquinona o una dicetona y cualquiera de éstas a una amina terciaria produciendo energía para romper la doble ligadura e iniciar de esta manera la polimerización.

Sin embargo la biocompatibilidad de este material de restauración es cuestionable en dos aspectos específicos que son la toxicidad química inherente del material (los componentes se difunden a través de los materiales y alcanzan el tejido pulpar, que su liberación en cantidades tan pequeñas para causar una reacción toxica – alérgica (desde el punto de vista inmunológico) y que con la contracción del material causara dicha filtración y así el crecimiento bacteriano y los microorganismos causaran caries y reacción pulpar.

Estos materiales de restauración pueden contener componentes que presenten efectos secundarios o causar reacciones alérgicas, así como otros materiales o sustancias con las que tenemos contacto en nuestra vida diaria.

No hay casos documentados de reacciones alérgicas a la resina compuesta, al ionómero de vidrio o a la porcelana. Sin embargo, ha habido respuestas alérgicas raras a otros materiales dentales de restauración tal es el caso de la amalgama dental, la porcelana con soporte metálico, las aleaciones de oro y las aleaciones del níquel o del cobalto – cromo.

Por ello es importante conocer cuales son los daños que los composites pueden causar en el organismo por la ingesta accidental de ellos durante el proceso de la masticación.

---

---

## B) ÓRGANOS Y TEJIDOS SUSCEPTIBLES A TOXICIDAD

### 1. CORAZÓN

Es el órgano principal del aparato circulatorio. Es un órgano muscular estriado hueco. Está situado en medio del tórax (mediastino), entre los pulmones, encima del diafragma, delante de la columna vertebral, separado de las vértebras por el esófago y la aorta, y detrás del esternón y de los cartílagos costales. Tiene forma de pirámide triangular o cono truncado, su vértice se proyecta hacia abajo, a la izquierda y hacia adelante y la base se dirige a la derecha, hacia arriba y un poco hacia atrás<sup>5</sup>

Su volumen se calcula según el sexo y la edad de la persona, este se ha comparado con el de un puño de la persona, pero cambia considerablemente dependiendo del estado de función en que se encuentre (sístole o diástole). El volumen total varía entre 500 a 800 mL. Su peso es de 275 g en el hombre y 250 g en la mujer aproximadamente, late más de 100,000 veces al día, bombea 3874 L diarios a lo largo de 100,000 Km. de vasos sanguíneos.<sup>5</sup>

#### 1.1. Anatomía

Tiene cuatro cámaras que se dividen en dos mitades laterales, que son el corazón derecho, en la que circula la sangre venosa y el corazón izquierdo, en la que circula la sangre arterial. Cada una se divide en dos que son el atrio y el ventrículo, estas se comunican por medio del orificio auriculoventricular, que tiene una válvula derecha llamada válvula tricúspide y una válvula izquierda llamada válvula mitral. Que a su vez estarán separados por un septo interauricular entre las dos aurículas y septo interventricular entre los dos ventrículos.<sup>5</sup>

El lado derecho del corazón bombea la sangre hacia los pulmones, mientras que el izquierdo la impulsa hacia el resto del cuerpo.



---

---

Los ciclos cardiacos se forman con cada latido del corazón y son: sístole auricular, sístole ventricular y diástole. El ciclo cardíaco hace que el corazón alterne entre una contracción y una relajación aproximadamente 75 veces por minuto, es decir el ciclo cardíaco dura unos 0,8 segundos.

- Sístole auricular, las aurículas se contraen y proyectan la sangre hacia los ventrículos. Dura aproximadamente 0,1 segundos.
- Sístole ventricular implica la contracción de los ventrículos expulsando la sangre hacia el sistema circulatorio. Dura aproximadamente 0,3 segundos.
- Diástole es la relajación de todas las partes del corazón para permitir la llegada de nueva sangre. Dura aproximadamente 0,4 segundos.<sup>6,5</sup>

## 1.2. Funciones

Las funciones básicas del sistema circulatorio son:

- Transporte: sustancias esenciales para el metabolismo celular.
- Respiratorias: glóbulos rojos (eritrocitos).
- Nutritivas: degrada mecánica y químicamente el alimento de forma que pueda absorberse a través de la pared intestinal al interior de los vasos sanguíneos.
- Excretoras: los desechos metabólicos exceso de agua y de iones.
- Regulación: hormonal y de temperatura
  - Hormonal: transporta hormonas desde su lugar de origen a los tejidos diana.
  - Temperatura: desplazamiento de la sangre de los vasos cutáneos más profundos a los más superficiales (termorregulación).
- Protección: protege contra pérdida sanguínea por heridas, contra microorganismos o sus toxinas.
  - Coagulación: protege contra la pérdida de sangre al lesionarse los vasos sanguíneos.
  - Inmunidad: es realizada por los leucocitos, protegiéndolo contra agentes patógenos.<sup>5</sup>

### 1.3. Histología

Por ser un músculo se encuentra estructurado en capas que de adentro hacia fuera son el endocardio, el miocardio, el epicardio y el pericardio. Entre las capas del corazón se encuentran fibras nerviosas que constituyen el plexo cardíaco.<sup>7</sup>

---

---

## 2. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

Este sistema se integra principalmente por:

- 2.1. Encéfalo.
- 2.2. Médula Espinal.

Se le llama también "de la vida en relación" porque sus funciones principales son:

- Percibir los estímulos procedentes del mundo exterior.
- Transmitir los impulsos nerviosos sensitivos a los centros de elaboración.
- Producción de los impulsos efectores o de gobierno.
- Transmisión de estos impulsos efectores a los músculos esqueléticos.

El SNC esta protegido por las meninges, por el cráneo y la columna vertebral. Muchas células se especializan en funciones de sostén, que forman la neuroglia.

Respecto a su origen se sabe que es ectodérmico. Durante su etapa embrionaria se forma por tres partes y a su vez cada uno de ellos se subdividen.<sup>8</sup>

- Encéfalo
  - Prosencélafo.
  - Mesencéfalo. Conformado por techo, tubérculos cuadrigéminos, tegmentum y pedúnculos cerebrales.
  - Telencéfalo. Hemisferios cerebrales, lóbulos olfatorios, cuerpo estriado y corteza cerebral.
- Rombencéfalo.
  - Metencéfalo. Parte del bulbo (porción anterior), cerebelo y protuberancias.
  - Mielencéfalos. Parte del bulbo (porción posterior).
- Médula espinal.

Los nervios aferentes y eferentes del sistema nervioso central; constituyen el sistema nervioso periférico (SNP).

## **2.1. ENCÉFALO**

Es la masa nerviosa contenida dentro del cráneo. Esta envuelta por las meninges, que son tres membranas llamadas: duramadre, piamadre y aracnoides. El encéfalo consta de tres partes: Cerebro, Cerebelo y Bulbo Raquídeo.

### **2.1.1. CEREBRO**

Tiene tres regiones básicas: Prosencéfalo, relacionado con el olfato; Mesencéfalo, relacionado con el ojo; y el Rombencéfalo, con el oído. Esta división corresponde al desarrollo en las etapas de desarrollo embrionario (en torno a la sexta semana de desarrollo intrauterino), y la filigénesis (a través de la evolución).

#### **PROSENCÉFALO**

##### **a) DIENCÉFALO**

Zona de relevo de las vías aferentes y eferentes de los hemisferios, es el centro donde se integran los sistemas nervioso y endocrino. El hipotálamo representa la parte posterior del cerebro anterior el cual esta colocado arriba del mesencéfalo y abajo del cerebro, constituye la mayor parte de las paredes de otro ventrículo. Este último es una ligera hendidura que conecta el cuarto ventrículo del bulbo por medio de un pequeño canal de mesencéfalo hacia los ventrículos laterales derecho e izquierdo del cerebro. El hipotálamo sirve como una estación transmisora y receptora de casi todos los impulsos que llegan de las diferentes áreas sensoriales del cuerpo antes de pasarlos a la corteza cerebral en donde se transforman en sensaciones conscientes.<sup>8</sup>

Es la región principal del encéfalo poseedora de centros de reflejos viscerales que controlan e integran el metabolismo y varias actividades de órganos y tejidos internos. Regula la temperatura del cuerpo, la actividad del músculo liso, balance hídrico, apetito, presión sanguínea y posiblemente metabolismo de las grasas y carbohidratos.

También es el centro de enlace de los impulsos sensitivos, regula y coordina las manifestaciones externas de las emociones, participa en la producción del sueño y en el mantenimiento del estado de vigilia. Determina el comportamiento sexual y desarrolla sensaciones básicas tales como regular la temperatura, el equilibrio del agua, el apetito, sed, miedo, y cólera.<sup>8</sup>

El tálamo es una masa ovoidea, formada principalmente por sustancia gris, situada en el centro del cerebro que actúa como estación de relevo sensorial o posada sensitiva. Hasta el tálamo llegan las vías aferentes que van hacia el cerebro, excepto las olfativas que lo hacen directamente. Del tálamo nacen otras vías que conducen los impulsos hasta la corteza y otros centros, propaga los impulsos y quizá los integra; a nivel talámico se hacen conscientes los estímulos dolorosos. Está formado por distintos núcleos de células nerviosas que poseen conexiones, tanto con la corteza como con los niveles inferiores.

### **Funciones**

- Es una estación de análisis y de integración sensitivo sensorial: analiza y sintetiza los impulsos sensoriales.
- Es estación de distribución de señales sensoriales.
- Es centro de asociación intra-diencefálica y cortico-diencefálica.
- Está relacionado con la coordinación y regulación de actividades motrices.

---

---

## b) TELENCEFALO

Está formado por la corteza cerebral (neocórtex en los organismos más evolucionados), los ganglios basales y el sistema límbico.

**Corteza cerebral** (hemisferios cerebrales) está constituida por:

- **Corteza cerebral** (o sustancia gris): formada por millones de cuerpos neuronales o somas dándoles esa apariencia grisácea.
- **Cuerpo calloso** (o sustancia blanca): formada por los axones de los cuerpos neuronales de las células nerviosas. Las vainas de mielina provocan esa apariencia blanquecina.
- **Ganglios basales**: También forman parte de la sustancia gris. Están involucrados en el control motor. Incluyen:
  - Núcleo lenticular, formado por el globus pallidus y el putamen.
  - Núcleo caudado

También se hace referencia dentro de los ganglios basales a la amígdala y a las cápsulas interna y externa. En relación con esta estructura se encuentra ya en el tronco encéfalo tanto el núcleo rojo como la sustancia negra.

**Sistema límbico.** Su límite es alrededor del centro del cerebro. Destaca la amígdala límbica, el hipocampo, y la corteza cingulada. Centro encargado de las emociones y la memoria. Representado por los hemisferios cerebrales. Aquí se realizan las funciones mentales más elevadas y se dirigen todas las actividades. Cada hemisferio está unido al otro por el cuerpo calloso, formados por el hipocampo, el cuerpo estriado, la paleocorteza y la neocorteza que forma las circunvoluciones separadas por las cisuras.

- La cisura de Rolando separa una zona frontal motora y otra posterior sensitiva, hay una zona específica para el oído y el ojo.

La corteza de asociación es donde se plantean y organizan las ideas.<sup>8</sup>

### **c) MESENCÉFALO**

Se encuentra por debajo de la protuberancia o inmediatamente bajo la parte inferior del cerebro (en medio de los hemisferios), son una masa de tractos de proyección constituidos en su mayor parte de materia gris rodeando una cavidad central. Su porción central posee también una masa prominente de materia gris que, junto con el cerebelo, controla la coordinación muscular. La porción ventral del cerebro medio tiene dos masas acordonadas o tractos de materia blanca que constituyen la principal conexión entre el cerebro posterior (bulbo raquídeo, protuberancia y cerebelo) y el cerebro anterior. La porción dorsal del cerebro medio muestra cuatro protuberancias redondeadas en las cuales residen ciertos centros reflejos auditivos y visuales. Estas protuberancias rigen reflejos tales como contracción pupilar (cuando el ojo es expuesto a luz intensa), el movimiento de las orejas de los animales (en respuesta a un sonido).

#### **2.1.2. CEREBELO**

Se desarrolla en la parte anterior al bulbo, esta ubicado en la parte posterior-inferior de la cavidad craneana. Esta formado por dos masas laterales llamados hemisferios cerebelosos que tienen un peso aproximado de 150g, siendo sus dimensiones aproximadas: 9 cm. de ancho por 6 cm. de alto y 6 cm. de espesor. Consta de tres partes: Dos hemisferios cerebelosos y el cuerpo vermiforme. Por fuera tiene sustancia gris y en el interior sustancia blanca, esta presenta una forma arborescente por lo que se llama el árbol de la vida. Coordina los movimientos de los músculos al caminar.<sup>8</sup>

En la línea media del cerebelo se aprecia una estructura alargada que corresponde a su lóbulo medio. Su cara superior tiene forma de corazón, pero cuando se le ve desde su cara inferior, su aspecto es similar al de una mariposa cuyo cuerpo corresponde al vermis. En la superficie del cerebelo se aprecia una infinidad de surcos profundos o de primer orden que le divide en varios lóbulos, existen también surcos superficiales o secundarios que dividen a los lóbulos en láminas y laminillas.

En el cerebelo la sustancia gris se dispone en forma de ramificaciones que penetran dentro de la sustancia blanca, razón por la cual se le ha denominado el árbol de la vida. Este órgano se relaciona y une a los demás centros nerviosos por medio de un punto formado por tres pares de haces de sustancia blanca que son los pedúnculos cerebelosos, de los cuales los superiores se comunican con el cerebro, los medios con la protuberancia y los inferiores con la médula y el bulbo.

#### **2.1.2.1. Funciones**

- Regulación y coordinación de los movimientos.
- Control del tono muscular.
- Recibe sensaciones de las estructuras sensitivas musculares, la coordinación motriz y el equilibrio del cuerpo.
- Desarrolla la corteza cerebelosa.<sup>8</sup>

#### **2.1.3. BULBO**

Se localiza entre la médula espinal y la protuberancia y forma parte de lo que se conoce como el cilindro eje. Tiene forma de un cono truncado que se une a la protuberancia por medio de su base mayor y a la medula por su base menor. La parte superior del bulbo se aloja en el interior de la cavidad craneana y la inferior en el primer segmento del conducto raquídeo. A nivel de este órgano se produce el entrecruzamiento de las estructuras nerviosas llamadas Haces Piramidales. Este fenómeno se conoce como decusación. Comunica los troncos nerviosos con las regiones superiores del cerebro.

Presenta dos tipos de vías de conducción que son las sensitivas y las motrices. Las vías sensitivas tienen dirección ascendente y conducen los estímulos periféricos hasta el cerebro, siendo las responsables de la producción de las sensaciones. Las vías motrices son descendentes y conducen los órdenes del cerebro hasta los músculos, generando como respuesta sus movimientos.<sup>8</sup>

Se localizan algunos centros reflejos como son el moderador de la función digestiva, de la glicosuria, de la poliuria y de la albuminuria.

El centro moderador del bulbo es el encargado de regular los movimientos del corazón y el control de la respiración y la tos. El centro de la función digestiva controla la succión, secreción salival, deglución, secreción gástrica y movimientos peristálticos.

El centro de la glicosuria regula el metabolismo de la glucosa a nivel hepático. El centro de la poliuria controla el funcionamiento de los riñones y regula su acción de vasoconstrictor. El centro de la albuminuria regula la producción de la albúmina.<sup>8</sup>

## **2.2. MÉDULA ESPINAL**

Es un cordón nervioso, blanco y cilíndrico encerrado dentro de la columna vertebral. La superposición de las vértebras, da origen a la formación en su interior de un tubo denominado conducto raquídeo, que sirve de medio de alojamiento a la médula espinal, Su función más importante es conducir, mediante los nervios de que está formada, la corriente nerviosa que conduce las sensaciones hasta el cerebro y los impulsos nerviosos periféricos hacia los centros nerviosos y de estos, hacia la periferia. Se origina a nivel del "foramen mágnum" o agujero occipital. A la altura de la segunda vértebra lumbar su diámetro disminuye, dando origen a una prolongación filiforme o "filum terminal" que por su aspecto recibe el nombre de cola de caballo, por presentar un gran número de terminaciones nerviosas. En su trayecto, la medula presenta las mismas curvaturas que la columna vertebral y dos ensanchamientos a nivel cervical y lumbar que dan origen a los nervios que se dirigen hacia los miembros superiores e inferiores respectivamente.<sup>8</sup>

Se encuentra protegida por tres membranas meníngeas: la duramadre se encuentra hacia afuera, es de estructura resistente y esta en contacto directo con las superficies óseas de los conductos vertebrales. La piamadre es la membrana inferior y por lo tanto, le recubre íntegramente a la medula. Entre la duramadre y la piamadre se encuentra la aracnoides, que es una membrana serosa formada de dos hojas: la parietal que se adhiere a la duramadre y al visceral a la piamadre. Entre la piamadre y la aracnoides existe el espacio subaracnoides en el cual se aloja el líquido cefalorraquídeo.

Interiormente esta formada por dos elementos constitutivos: el conducto del epéndimo y la sustancia nerviosa.<sup>8</sup>

**a) Conducto del epéndimo.** Ocupa la parte central de la medula y por ahí circula el líquido cefalorraquídeo.

**b) Sustancia nerviosa.** Se presenta bajo dos fases que se diferencian por el color.

- **Parte central.** Es de color oscuro y corresponde a la disposición de la sustancia gris, la misma que lo hace bajo la forma de la letra H, en la que se identifican las siguientes estructuras: astas anteriores, astas posteriores y comisura gris.
- **Parte externa.** Sustancia blanca, rodea a la gris y se dispone hacia cada lado formando tres cordones llamados: lateral, anterior y posterior. Sobre la superficie de la medula existen unos surcos o depresiones que se identifican con los nombres de: medio anterior, medio posterior, laterales anteriores, colaterales posteriores y surcos paramedios.

El SNC realiza las más altas funciones, ya que atiende y satisface las necesidades vitales y da respuesta a los estímulos. Ejecuta tres acciones esenciales, que son la detección de estímulos, la transmisión de informaciones y la coordinación general.<sup>8</sup>

### 3. HÍGADO

Es la víscera más voluminosa del cuerpo y una de las más importantes en cuanto a la actividad metabólica del organismo. Desempeña funciones únicas y vitales como la síntesis de proteínas (asimilación), elaboración de la bilis (necesaria para la digestión y absorción de las grasas), función desintoxicante, almacén de vitaminas y glucógeno entre otros.<sup>5</sup>

#### 3.1. Anatomía

Está localizado en la región del hipocondrio derecho del abdomen (normalmente no sobrepasa el límite del reborde costal), llenando el espacio de la cúpula diafragmática, en donde puede alcanzar hasta la quinta costilla, y se relaciona con el corazón a través del centro frénico, a la izquierda de la cava inferior. Normalmente es blando y depresible, está recubierto por una cápsula fibrosa. Sobre esta cápsula fibrosa se encuentra el peritoneo en la mayor parte de la superficie del hígado.

Es alargado transversalmente, coloración rojo pardo, consistencia firme (constituido por parénquima, rodeada por una fina cápsula fibrosa, llamada cápsula de Glisson), en el adulto es de 28 cm por 15 cm aproximadamente en sentido anteroposterior y 8 cm de espesor a nivel del lóbulo derecho, pesa 2400gr aproximadamente.<sup>7</sup>

Está dividido en cuatro lóbulos:

1. Lóbulo derecho. Situado a la derecha del lóbulo falciforme.
2. Lóbulo izquierdo. Extendido sobre el estómago, situado a la izquierda del ligamento falciforme.
3. Lóbulo cuadrado. Visible solamente en la cara inferior del hígado. se encuentra limitado por el surco umbilical a la izquierda, el lecho vesicular a la derecha y el íleo del hígado por detrás.
4. Lóbulo de Spigel, situado entre el borde posterior del íleo por delante, la vena cava por detrás.

---

La base del hígado da entrada al íleo hepático, que no es sino la zona de entrada del epiplón menor (gastrohepático) con la vena porta, la arteria hepática y la salida del conducto hepático. El epiplón menor (fijado en una prominencia de la cara inferior denominada tubérculo del epiplón) reviste el fondo de los surcos de la base del hígado (surco del ligamento venoso, surco del ligamento redondo) y alcanza el borde posterior de la cara inferior, en donde el peritoneo que lo recubre pasa a revestir el diafragma y la pared posterior formando el ligamento heparrenal. Por delante el peritoneo reviste la cara diafragmática hasta su límite superior, en donde salta a revestir la cara abdominal del diafragma. Entre los dos repliegues de peritoneo que saltan de la superficie del hígado al diafragma queda comprendida la cara desnuda del hígado, zona en la que el peritoneo no recubre la cápsula hepática. En esta zona la cava inferior se relaciona con el hígado y recibe las venas hepáticas.<sup>9</sup>

**a) Cara inferior del hígado:** En la cara diafragmática se encuentra el ligamento falciforme, el cual se extiende hasta alcanzar la zona umbilical. Por su borde libre corre el ligamento redondo del hígado (restos de la vena umbilical embrionaria). Este resto de la vena umbilical se unen a las venas subcutáneas periumbilicales que irradian desde el ombligo, las cuales drenan en la vena ilíaca externa y finalmente en la cava inferior. La estructura del hígado va a seguir estrechamente las divisiones de la vena porta. Tras la división en ramos segmentarios, las ramas de la vena porta, acompañadas de las de la arteria hepática y de las divisiones de los conductos hepáticos, se encuentran juntos en el espacio porta.<sup>7,6</sup>

La circulación hepática es de carácter centrípeta y está formada por el sistema porta y la arteria hepática. El sistema porta constituye el 70-75% del flujo sanguíneo (15 mL/min) y contiene sangre poco oxigenada y rica en nutrientes proveniente del tracto gastrointestinal y bazo. La circulación general depende de la arteria hepática, rama del tronco celíaco, que contiene la sangre oxigenada (irrigación nutricia).

### 3.2. Funciones.

- Producción de bilis: El hígado excreta la bilis a la vía biliar y de allí al duodeno. La bilis es necesaria para la digestión de los alimentos.
- Metabolismo de los carbohidratos:
  - Gluconeogénesis. Es la formación de glucosa a partir de ciertos aminoácidos, lactato y glicerol.
  - Glucogenólisis: Es la formación de glucosa a partir del glucógeno.
  - Glucogénesis: Es la síntesis de glucógeno a partir de glucosa.
- Eliminación de insulina y de otras hormonas.
- Metabolismo de los lípidos.
  - Síntesis de colesterol.
  - Producción de triglicéridos.
- Síntesis de proteínas.
  - Albúmina.
  - Lipoproteínas.
- Síntesis de factores de coagulación.
  - Fibrinógeno.
  - Factores III, V, VII, IX y XI.
- Destoxificación de la sangre:
  - Neutralización de toxinas, la mayoría de fármacos y de la hemoglobina.
- Transformación del amonio en urea.

- Depósito de otras sustancias.
  - Glucosa en forma de glucógeno (reservorio importante de aproximadamente 150 g.)
  - Vitamina B12.
  - Hierro.
  - Cobre...
  
- Órgano Hematopoyético. En el primer trimestre del embarazo, el hígado es el principal órgano productor de glóbulos rojos (a partir de la semana 42 de la gestación, la médula ósea asume esta función).

### 3.3. Histología

El tejido hepático es un tejido estable. Presenta una gran capacidad de regeneración en respuesta a estímulos externos, como lesiones o procesos tumorales. Sin embargo las lesiones crónicas como el alcoholismo e infecciones hepáticas implican una pérdida constante y prolongada del parénquima sin existir proliferación compensatoria. Como resultado el parénquima hepático es reemplazado por tejido fibroso, cúmulos de grasa y cirrosis.<sup>5,6,10</sup>

El parénquima hepático está formado por:

- a) **Lobulillos hepáticos.** Son subunidades irregularmente hexagonales formadas por láminas fenestradas de hepatocitos que se disponen en forma radiada en torno a una vena central o vena centrolobulillar, ubicada en el centro del lobulillo.
- b) **Espacios porta o tríadas.** Son áreas triangulares situados en los ángulos de los lobulillos hepáticos, constituidas por un estroma conjuntivo laxo, que contienen en su interior una rama de la arteria hepática, una rama de la vena porta, un capilar linfático y un conductillo biliar. La bilis producida por los hepatocitos se vierte en una red de canalículos dentro de las láminas de hepatocitos y fluye en forma centrípeta al lobulillo hacia los conductillos biliares de los espacios porta.

- 
- c) **Sinusoides hepáticos.** Son capilares que se disponen entre las láminas de hepatocitos y donde confluyen desde la periferia de los lobulillos las ramas de la arteria hepática y vena porta. La sangre fluye desde las tríadas a la vena central, circulando en forma centrípeta. La pared de los sinusoides está formada por una capa discontinua de células endoteliales fenestradas que carecen de membrana basal. En los sinusoides confluyen la circulación hepática y porta. Estos drenan su contenido a la vena hepática central, de ésta a las venas hepáticas derecha e izquierda y finalmente a la vena cava inferior.
- d) **Espacio de Disse.** Es un estrecho espacio perisinusoidal que se encuentra entre la pared de los sinusoides y las láminas de hepatocitos, ocupado por una red de fibras reticulares y plasma sanguíneo que baña libremente la superficie de los hepatocitos. En el espacio de Disse se produce el intercambio metabólico entre los hepatocitos y el plasma donde se forma la linfa hepática. En este espacio también se encuentran células almacenadoras de grasa o células de Ito, de forma estrellada y función poco conocida.
- e) **Células de Küffer.** Son macrófagos fijos pertenecientes al sistema fagocítico mononuclear que se encuentran adheridos al endotelio y emiten sus prolongaciones hacia el espacio de Disse. Su función es fagocitar eritrocitos envejecidos y otros antígenos. Además actúan como células presentadoras de antígeno.<sup>10,5,11</sup>
- f) **Hepatocitos.** Los hepatocitos constituyen alrededor del 80% de la población celular del tejido hepático. Son células poliédricas con 1 ó 2 núcleos esféricos poliploides y nucléolo prominente. Presenta citoplasma acidófilo con cuerpos basófilos y son ricos en organelos. Además en su citoplasma contiene inclusiones de glucógeno y grasa. Las membranas plasmáticas de dos hepatocitos contiguos delimitan un canalículo donde se secreta la bilis. La presencia de múltiples organelos en el hepatocito se relaciona con sus múltiples funciones.<sup>10,5,11</sup>

## 4. RIÑONES

Están situados en la parte posterior del abdomen. Es un órgano par por lo tanto hay uno a cada lado de la columna vertebral. El riñón derecho descansa justo por debajo del hígado, el izquierdo debajo del diafragma y adyacente al bazo. Sobre cada riñón hay una glándula suprarrenal. La asimetría dentro de la cavidad abdominal causada por el hígado da lugar a que el riñón derecho esté levemente más abajo que el izquierdo. Los riñones están ubicados en el retroperitoneo, lo que significa que ellos descansan detrás del peritoneo. Están aproximadamente a la altura de las primeras vértebras lumbares, a nivel vertebral T12 a L3. Las partes superiores de los riñones están protegidas parcialmente por las costillas 11 y 12, y cada riñón es rodeado por dos capas de grasa que ayudan a amortiguarlos, las capas de grasa perirrenal y pararrenal.<sup>5,7</sup>

### 4.1. Anatomía.

Cada riñón mide cerca de 12 centímetros de largo y cerca de 5 centímetros de grueso, pesando 150 gramos. Los riñones son órganos con forma de frijol o haba, y tienen un lado cóncavo, en esta hay una abertura, que admite la arteria, la vena renal, los nervios, y el uréter.<sup>5</sup>

La porción externa del riñón se llama corteza renal, que descansa directamente debajo de la cápsula de tejido conectivo blando del riñón. Profundamente en la corteza descansa la médula renal, que en los seres humanos se divide entre 10 a 20 pirámides renales. Cada pirámide asociada junto con la corteza sobrepuesta forma un lóbulo renal. La extremidad de cada pirámide (llamada la papila) se vacía en un cáliz, y los cálices se vacían en la pelvis renal. La pelvis transmite la orina a la vejiga urinaria vía el uréter.<sup>5,6</sup>

La unidad funcional básica del riñón es la nefrona. Las nefronas regulan en el cuerpo el agua y la materia soluble (especialmente los electrolitos), al filtrar primero la sangre bajo presión, y enseguida reabsorbiendo algún líquido y moléculas necesarios nuevamente dentro de la sangre mientras que secretan otras moléculas innecesarias.

---

---

La reabsorción y la secreción son logradas con los mecanismos establecidos en las nefronas y conductos de recolección asociados.

El riñón también secreta tres hormonas importantes como son: la eritropoyetina, la renina y la vitamina D.

#### 4.2. Funciones

- Filtran la sangre del aparato circulatorio.
- Permiten la excreción a través de la orina de diversos residuos metabólicos del organismo (urea, creatinina, potasio y fósforo), por medio de un sistema complejo que incluye mecanismos de filtración, reabsorción y excreción.
- Diariamente los riñones procesan aproximadamente 200 litros de sangre para producir 2 litros de orina.
- La orina baja continuamente hacia la vejiga a través lo uréteres.
- La vejiga almacena la orina hasta el momento de orinar.<sup>5,6</sup>

#### 4.3. Histología

- a) **Glomérulos.** Son ovillos capilares envueltos por la cápsula de Bowman, que posee dos hojas, una interna adosada a los capilares y una externa que forma los límites del corpúsculo de Malpighi; entre estas existe un espacio capsular que recibe el líquido filtrado a través de la pared de los capilares del glomérulo y de la hoja visceral. La hoja externa o parietal de la cápsula de Bowman está constituida por un epitelio pavimentoso simple apoyado en la membrana basal y una fina capa de fibras reticulares (esta conserva su morfología epitelial), la hoja interna o visceral modifica su morfología durante el desarrollo embrionario, sus células se denominan podocitos, se encuentran sobre la membrana basal capilar, su citoplasma contiene microtúbulos y ribosomas libres. Las células endoteliales de los capilares glomerulares poseen un citoplasma delgado que aumenta su grosor en la zona del núcleo.
- b) **Túbulo contorneado proximal.** Su pared esta formada por un epitelio cúbico simple, el citoplasma de estas células es acidófilo. La porción basal de estas células presenta prolongaciones laterales que se interdigitan con las células

vecinas, estas aumentan la superficie basal de la célula donde las mitocondrias están concentradas.

- c) **Asa de Henle.** Cada asa tiene forma de U, con un brazo delgado y otro grueso; la pared de la porción delgada está formada por células aplanadas, la transición entre el túbulo proximal y el asa de Henle presenta células planas intercaladas con células cúbicas con borde de cepillo. La parte gruesa del asa es ascendente y la estructura de su pared esta formada por epitelio cúbico simple.
- d) **Túbulo contorneado distal.** Revestido por epitelio cúbico simple, sus células tienen menor número de mitocondrias, menos acidófilas y de menor tamaño, en su mitad basal presentan pliegues laterales que se unen a las células vecinas, con microvellocidades dispersas y más cortas que se encuentran cerca del corpúsculo de Malpighi por lo que se modifica su pared, las células se vuelven cilíndricas, con núcleos alargados y próximos entre sí, el aparato de Golgi se localiza en la región basal.
- e) **Túbulo colector.** Se reviste por epitelio cúbico de  $40\mu\text{m}$ , a medida que se unen las papilas, las células crecen longitudinalmente hasta hacerse cilíndricas.<sup>12</sup>

---

---

## 5. PULMONES

### 5.1. Anatomía

Los pulmones son un órgano par, con aspecto de cono, formados por tejido esponjoso de color rosa grisáceo. Ocupan la mayor parte del tórax. Se encuentran cubiertos por una membrana lubricada llamada pleura y separados el uno del otro por el mediastino. El pulmón derecho está dividido en tres partes, llamadas lóbulos (superior, medio, inferior). El pulmón izquierdo tiene dos lóbulos.<sup>5</sup>

Los cilios, cubren las paredes de las vías respiratorias. Eliminan el polvo y las bacterias de los pulmones. Un recubrimiento mucoso también captura el polvo.

Tienen alrededor de 300 millones de alvéolos, teniendo una superficie total de alrededor de 70 y 80 m<sup>2</sup> en los adultos. La capacidad pulmonar depende de la edad, peso y sexo- está en el rango entre 4,000-6,000 cm<sup>3</sup>, las mujeres suelen tener el 20-25 % menos de capacidad pulmonar.<sup>5,6</sup>

### 5.2. Funciones

- Realizar el intercambio gaseoso con la sangre, por ello los alvéolos están en estrecho contacto con los capilares.
- Paso de oxígeno desde el aire a la sangre y el paso de dióxido de carbono desde la sangre al aire, este se produce por la diferencia de presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono (difusión) entre la sangre y los alvéolos.

### 5.3. Histología

La pared interalveolar está formada por tres tipos de células principales:

- a) Endoteliales.** Son las más numerosas, tienen un núcleo menor y alargado que el de las de revestimiento, están próximas a los hematíes; el endotelio es continuo.
- b) Epiteliales de revestimiento.** Representan a los neumocitos tipo I, tienen núcleos aplanados con una ligera prominencia hacia el interior del alveolo, citoplasma delgado, retículo endoplasmático granular poco desarrollado y

microvellosidades en su superficie; además de presentar desmosomas que une las células.

- c) Septales.** Representa a los neumocitos tipo II, son las células menos frecuentes, forman complejos y se encuentran sobre la membrana basal del epitelio alveolar, aparecen en las paredes alveolares en pequeños grupos. Su núcleo es mayor y más vesicular que las otras células, presenta citoplasma vacuolado, presentan un retículo endoplasmático granular desarrollado y microvellosidades en su superficie libre, presencia de cuerpos multilaminares (citosomas) que son responsables del aspecto vesicular del citoplasma y contienen fosfolípidos.<sup>12</sup>

## 6. INTESTINO DELGADO

### 6.1. Anatomía

El intestino delgado es la porción del tubo digestivo que se inicia después del estómago y acaba en el ciego del colon.

Se divide en tres porciones:

- a) Duodeno
- b) Yeyuno
- c) Íleon

### 6.2. Funciones

- a) Digestión
- b) Absorción

El proceso digestivo del alimento avanza por este tubo de unos 6 metros a lo largo de los cuales se completa y se efectúa la absorción de las sustancias útiles. El fenómeno de la digestión y de la absorción van a depender del contacto del alimento con las paredes intestinales, por lo que cuanto mayor sea éste y en una superficie más amplia, tanto mejor será la digestión y absorción de los alimentos. Presenta numerosos pliegues que amplifican la superficie de absorción.

### 6.3. Histología.

El intestino se encuentra constituido por:

1. **Pliegues circulares.** Forma semilunar, circular o espiral que son dobleces de las mucosas y submucosas.
2. **Vellosidades intestinales.** Son evaginaciones de la membrana mucosa (de 0,5 y 1,5 mm de altura, con epitelio y lámina propia). De forma foliácea en el duodeno y en el íleon de aspecto digitiforme.
3. **Microvellosidades.** Localizadas en las células epiteliales.

Las células más comunes son:

- **Intestinales prismáticas (absorbentes).** Son columnares, plasmáticas, presentan una estriación longitudinal, estas células presentan microvellosidades que hidrolizan disacáridos en monosacáridos para hacer más fácil su absorción.
- **Células caliciformes.** Se distribuyen entre las absorbentes, producen glucoproteínas ácidas, su principal función es lubricar la luz intestinal. Son secretoras de mucina.
- **Células argirófilas.** Localizadas en la base de las glándulas entre las células cimógenas, presentan gran cantidad de gránulos de secreción electrodensos, revestidos por una membrana.
- **Células de Paneth.** Se localizan en la porción basal de las glándulas intestinales, son células exócrinas, seromucosas, sintetizan proteínas. Presentan una enzima llamada lisozima que regula la flora intestinal.
- **Células indiferenciadas.** Estas son responsables de la renovación.<sup>12</sup>

La lámina propia del intestino delgado está formada por tejido conjuntivo laxo, vasos sanguíneos y linfáticos, fibras nerviosas y musculares lisas, una capa de células productoras de anticuerpos (denominada músculo de Brucke, que es el músculo motor de las microvellosidades). El duodeno se caracteriza por su relación con el estómago, hígado y páncreas, pero el yeyuno e íleon son más difíciles de distinguir, y no hay una separación bien definida entre ambos. El final del intestino delgado es el íleon terminal que desemboca en el ciego por medio de la válvula ileocecal.<sup>12</sup>

En la constitución de la pared intestinal, además de las capas de mucosa, submucosa, muscular y serosa, destaca la presencia de cúmulos de tejido linfoide que alcanzan hasta la submucosa. Se localizan en el borde antimesentérico y su número es de 30 ó 40, y hasta 2.5 cm de diámetro.<sup>5</sup>

La mucosa intestinal está especializada en la digestión y la absorción de nutrientes y para ello consta de pliegues:

- **Pliegues circulares, válvulas de Kerckring o plica**, que son visibles a simple vista y son pliegues permanentes formados por mucosa y submucosa.
- **Vellosidades intestinales o villi**, que tienen un tamaño de 0.5 a 1 milímetro y dan la textura aterciopelada del interior del intestino.
- **Criptas de Lieberkühn**, que son glándulas tubulares situadas entre las vellosidades. En el fondo de estas criptas aparecen las células de Paneth.<sup>5</sup>

En la submucosa duodenal se encuentran las glándulas de Brunner que secretan una mucina que neutraliza el pH ácido del quimo, las cuales son diferentes a las de las criptas de Lieberkühn. En caso de no observarse se tratarían del yeyuno o íleon que carecen de estas<sup>6</sup>, esto es significativo debido a que es difícil diferenciar cada una de las divisiones del intestino delgado.

En el tubo digestivo es característica la presencia de MALT (tejido linfoide asociado a mucosa). Este tejido linfoide se encuentra en el corion o lámina propia de la mucosa. Es un tejido linfoide difuso o nodular. Junto a este tejido linfoide se encuentran linfocitos B en su mayoría, que se transforman en plasmocitos. En el íleon el tejido linfoide es especialmente notorio por su disposición en placas, denominadas placas de Peyer (equivalentes a la Bolsa de Fabricio en las aves). El nódulo linfático produce una modificación en el epitelio de revestimiento. La cantidad de células caliciformes aumenta desde el duodeno al recto, las células absorbentes disminuyen de duodeno a recto.<sup>6</sup>

## 7. INTESTINO GRUESO

### 7.1. Anatomía

El intestino grueso está formado por el colon y el recto. El colon es un tubo muscular de aproximadamente dos metros de largo. La primera y mayor parte del intestino grueso se llama colon. El colon continúa absorbiendo agua y nutrientes minerales de los alimentos y sirve como área de almacenamiento de la materia de desecho o quiec.<sup>7</sup>

El colon consta de cuatro secciones:

1. **Colon ascendente o derecho.** Es la primera sección y comienza en el área de unión con el intestino delgado. La primera porción del colon ascendente se llama ciego y es donde el apéndice se une al colon. El colon ascendente se extiende hacia arriba por el lado derecho del abdomen.
2. **Colon transverso.** Es la segunda sección y se extiende a través del abdomen del lado derecho hacia el lado izquierdo. Sus dos extremos forman dos ángulos que se llaman:
  - a) El ángulo hepático del colon, localizado en el lado derecho siendo la unión del colon ascendente con el colon transverso.
  - b) El ángulo esplénico del colon, localizado en el lado izquierdo, siendo la unión del colon transverso con el colon descendente.
3. **Colon descendente o izquierdo.** Es la tercera sección y continúa hacia abajo por el lado izquierdo.
4. **Colon sigmoide o sigma.** Es la cuarta sección y se llama así por la forma de S. El colon sigmoide se une al recto, y éste se une al ano.<sup>5,6</sup>

La pared de cada una de estas secciones del colon y del recto tiene varias capas de tejido.

## 7.2. Funciones

- La función principal la absorción de agua y electrolitos (las sustancias nutritivas han sido ya absorbidas en el intestino delgado)
- Formación y reservorio de las heces, por lo que en su estructura histológica destaca la presencia de células epiteliales y glándulas de secreción de moco.

## 7.3. Histología

El intestino grueso procede embriológicamente de la parte del asa intestinal primitiva. Presenta una membrana mucosa lisa sin pliegues, excepto en la porción rectal y final. El epitelio de revestimiento es de tipo columnar prismático y una fina región cuticular. No presenta microvellosidades, las glándulas de Lieberkühn son alargadas y se caracterizan por una gran abundancia de células caliciformes y una pequeña cantidad de células argirófilas.<sup>5</sup>

La lámina propia es rica en linfocitos, la capa muscular esta bien desarrollada y forma una capa de fibras circulares y longitudinales. Por encima del orificio anal la mucosa intestinal es gradualmente sustituida por epitelio pavimentoso estratificado.<sup>12</sup>

---

---

## C. OBTENCIÓN DE LA MUESTRA PATOLÓGICA

Constituye la primera etapa del estudio histológico e histopatológico. La obtención de la muestra debe ser de modo atraumático, ya que podría modificarse la morfología de los tejidos al separarlos de su ambiente. La obtención debe ser rápida y los tejidos se colocaran en un medio de fijación.<sup>11,12</sup>

### 1. FIJACIÓN

Es el tratamiento del tejido mediante sustancias químicas, inmovilizando y retrasando las alteraciones tisulares, preservando así su configuración normal. Consiste en sumergir la pieza de estudio en el líquido fijador y posteriormente se lava con agua para retirar sus excedentes.

Los agentes fijadores son: formalina amortiguada al 10% y fijador Bovin, paraformaldehído al 4% y glutaraldehído al 3%; que permiten el entrecruzamiento de las proteínas conservando la imagen del tejido similar al vivo.<sup>11</sup>

### 2. DESHIDRATACIÓN Y ACLARAMIENTO

Se aplica una serie de baños (gradual) con alcohol, iniciando con el 50% aumentando hasta el 100% para eliminar el agua “deshidratación” posteriormente tratado con xileno para su “aclaración” (el tejido se torna transparente).

### 3. INCLUSIÓN

Su objetivo es distinguir entre las células superpuestas en un tejido y la matriz extracelular. El medio habitual es la parafina. Se coloca el tejido en un recipiente con parafina fundida hasta que se infiltra por completo y se deja endurecer para formar un bloque. Este proceso proporciona a la pieza dureza y homogeneidad suficiente para obtener cortes finos.

#### **4. CORTE/SECCIÓN**

Mediante un microtómo que está equipado con una hoja y un brazo que desciende en el bloque de el tejido en incrementos específicos iguales (el corte entre 1 y 5  $\mu\text{m}^{11}$ , colocándose en un portaobjetos de vidrio. En este paso obtenemos cortes de tamaño micrométrico para su observación al microscopio.

#### **5. TINCIÓN**

Una vez colocado el corte en el portaobjetos es necesario eliminar primero la parafina del corte, se rehidrata y tiñe el tejido.

- Desparafinación: usando solventes orgánicos como el xileno.
- Deshidratación: en soluciones decrecientes de etanol y agua destilada.

Se tiñe mediante colorantes hidrosolubles que permiten diferenciar los diversos componentes celulares. Existen distintos colorantes que se agrupan en tres clases:

- Colorantes que diferencian ácidos y básicos de la célula
- Colorantes que distinguen componentes fibrosos de la matriz extracelular
- Sales metálicas que se precipitan en los tejidos y forman depósitos de metales en ellos

#### **6. MONTAJE**

Facilita el examen microscópico y conserva las preparaciones. Los cortes se lavan con agua, son deshidratados en solución creciente de etanol, aclarados con xileno y cubiertos con cubreobjetos con un medio de montaje (bálsamo de Canadá, eukitt, Dpx, etc).

---

---

## D. TINCIÓN DE HEMATOXILINA Y EOSINA

### HEMATOXILINA

Tiñe los componentes ácidos de la célula de color azul, casi todos los ácidos con ADN y ARN, el núcleo, matriz de cartílago y regiones ricas en ribosoma, tiñen azul oscuro; son llamados basofílicos.<sup>11</sup>

### EOSINA

Tiñe los componentes básicos de la célula de color rosa, las regiones de citoplasma y fibras de colágena se tiñen de rosa y son llamadas acidófilos.<sup>11</sup>

#### Tinción con hematoxilina y eosina para histología general

1. Lavar los cortes con agua corriente, remover precipitaciones de mercurio si fuera necesario.
2. Teñir con hematoxilina durante 5–20 minutos, dependiendo de la tintura que se utilice.
3. Lavar en agua corriente por 2 minutos.
4. Diferenciar en 0,5% alcohol ácido por algunos segundos. Verificar el nivel de diferenciación bajo microscopio.
5. Si los núcleos están suficientemente teñidos, azular en sustituto de agua corriente de Scott (ver más adelante) durante 5 minutos o como alternativa, en 2% de acetato de potasio (si se utiliza la hematoxilina de Lendrum) durante 5 minutos.
6. Lavar los cortes en H<sub>2</sub>O.
7. Teñir en 1% de eosina alcohólica durante 3–5 minutos.
8. Retirar el exceso de eosina enjuagando los cortes en alcohol absoluto.
9. Verificar la tinción con eosina y si fuera satisfactoria, aclarar en xileno.
10. Montar en un medio de resina sintética<sup>13</sup>.

## RESULTADOS DE LA TINCIÓN CON HEMATOXILINA Y EOSINA

### Hematoxilina

Azul: núcleo, regiones acidas de citoplasma, matriz de cartílago, cromatina nuclear.<sup>11</sup>

### Eosina

Rosa: regiones básicas de citoplasma, fibras de colágeno, células de sangre y músculos.<sup>11</sup>

## E. PRUEBAS DE BIOCOMPATIBILIDAD

La American Dental Association (ADA) inicio la regulación de los materiales dentales en 1926, cuando un grupo de científicos del National Bureau of Standards (actualmente National Institute of Science and Technologist) desarrolló las especificaciones para la amalgama dental.<sup>14</sup>

Una de las primeras investigaciones que se realizo para obtener una normalización de todos los materiales fue el estudio de Dixon y Ricket (1933) sobre la toxicidad de los materiales dentales usados en sus tiempos implantando dichos materiales en bolsas de tejido subdérmico. Esterilizaron y colocaron trozos del mismo tamaño de oro, amalgama, gutapercha, silicatos y amalgama de cobre en bolsas de igual tamaño abiertas en tejido muscular esquelético por 6 meses, después obtuvieron sus muestras mediante biopsias, mismas que analizaron al microscopio. De esta misma forma trabajaron Mitchell (1959) en tejido conjuntivo y Massler (1958) en tejido pulpar.<sup>14</sup>

Fue hasta 1972 cuando el Council of Dental Materials Instruments and Equipement del American National Standards Institute/American Dental Association (ANSI/ADA) aprobó el documento No.41 para las prácticas estándares recomendadas para la valoración biológica de los materiales de odontología.<sup>14</sup>

La versión de 1982 del documento No. 41 de ANSI/ADA especifica la regulación para la realización de la evaluación biológica de los materiales dentales mediante pruebas de biocompatibilidad en Estados Unidos.

Describe tres tipos de pruebas:

**1. Iniciales.** Ensayos “*in vitro*” de citotoxicidad, lisis de la membrana eritrocitaria (hemólisis), mutagénesis y carcinogénesis a nivel celular y alteración fisiológica aguda “*in vivo*” y muerte a nivel de todo el organismo.

**1.1. Mide los efectos del material:**

- Número de células o su crecimiento
- Integridad de las membranas celulares
- Biosíntesis o actividad de las enzimas
- Material genético de la célula

**1.2 VENTAJAS**

- a) Estudia una función específica del metabolismo celular.
- b) Examina un gran número de muestras (rápido/barato).
- c) Cuantifica resultados.
- d) Valora la sensibilidad de los materiales tóxicos.
- e) Normaliza los métodos de prueba.

**1.3. DESVENTAJAS**

- a) Las pruebas se limitan a un solo tipo celular.
- b) Las células utilizadas no son iguales que las del hospedero.
- c) Los tejidos cultivados carecen de mecanismos inflamatorios o de otro tipo de mecanismo de protección.<sup>14</sup>

**2. Secundarias.** Pruebas en pequeños animales (“*in vivo*”) para estudiar su potencial inflamatorio e inmunógeno. Se llevan a cabo diferentes pruebas a largo plazo para detectar reacciones inflamatorias o inmunitarias empleando ratones, ratas, hámsters o cobayos.

- a) Prueba de irritación de mucosas
- b) Prueba de sensibilización cutánea
- c) Prueba de implantación<sup>14</sup>

**3. De uso.** Son pruebas que se realizan “*in vivo*”, la aplicación del material es en animales de mayor tamaño y con la autorización de la Food and Drug Administration en caso de ser necesaria su aplicación en personas.

a) Permite identificar todos los efectos de los materiales dentales sobre los tejidos en los que se vayan a utilizar, el material debe cumplir en el animal la misma función que tendrá en las personas.<sup>14</sup>

## **F. NORMAS**

A partir de que surge la necesidad de realizar una serie de pruebas que garanticen la inocuidad de los productos a emplearse en los seres humanos surgen una serie de normas que son empleadas a nivel mundial y que son reconocidas como Normas Internacionales Estandarizadas, la comunidad europea al igual que en los Estados Unidos se dieron a la tarea de elaborarlas por ello son aplicadas de manera específica para cada producto.

### **1. ISO 10993**

La International Organization for Standardization es una organización mundial encargada de regular y establecer la preparación del comité técnico para la evaluación biológica de los recursos médicos y se compone de diversos apartados, entre ellos el apartado 11.

#### **Apartado 11: Prueba de toxicidad sistémica**

Este apartado provee la metodología para la evaluación de la toxicidad sistémica potencial de los recursos médicos, incluyendo la pirogenicidad. Ayudando a elegir el método más apropiado para el desarrollo del estudio.<sup>15</sup>

De esta derivan otras normas y documentos, tal es el caso del ANSI/ADA Documento No. 41 Evaluación Biológica de Materiales Dentales y documentos sobre el seguimiento de las pruebas recomendadas de acuerdo al tipo de estudio. Como es la NORMA OECD No. 408 Toxicidad Subcrónica Oral en Roedores, estudio de 90 días. (ISO 10993-11).<sup>15</sup>

---

---

## 2. NORMA OECD No. 408

Esta es la guía para los estudios experimentales a nuevos productos, específicamente estudios de toxicidad oral a roedores en dosis de 90 días. La original surgió en 1981 y sufrió modificaciones y ha sido adaptada. Con esta norma y este estudio en específico se obtiene toda la información posible de los efectos tóxicos causados por el producto; de acuerdo al órgano de estudio dando la posibilidad de una acumulación durante este proceso estimando el nivel de efectos adversos de acuerdo a su exposición y dosis. Se debe tener especial cuidado y atención a los animales durante el período de administración, teniéndolos en observación por si se presentaran cambios o signos de toxicidad. El método indica paso a paso la preparación del estudio experimental.<sup>16</sup>

### A. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO SEGÚN NORMA OECD No. 408

- a) Selección de la especie. Se puede emplear roedores (ratas), de 9 semanas o más, en excelentes condiciones de salud.
- b) Albergue. Deben colocarse en una habitación a  $22^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ , con una humedad relativa del 30%, con 12 horas de luz y 12 horas de noche (contando con luz artificial).<sup>16</sup>
- Preparación de los animales: deben estar en excelente estado de salud; aclimatarse al bioterio antes del inicio del estudio, se identifican de acuerdo al tipo de estudio (experimental/control); sexo, peso, edad.
  - Preparación de la dosis. Es importante especificar si la dosis se administrará en conjunto con los alimentos (alimento/agua) o de forma aislada y esta dependerá del estudio; además de que variará y se considerará el medio de suministro. Los cuales no deberán ser tóxicos.

---

---

## B. PROCEDIMIENTO SEGÚN NORMA OECD No. 408

1. **Número y sexo de los animales:** establecer el número de animales y sexo de para conformar los grupos de estudio, establecer un grupo control y la duración de la observación para la establecer los efectos tóxicos.
2. **Dosis:** se deberá observar y tener el control del grupo durante la aplicación de la misma, la cual se administra según la valoración del nivel de toxicidad.
3. **Límite del estudio:** el nivel de la dosis debe ser menor a 1000 mg/Kg de peso / día y sólo se elevará en caso necesario para la comparación con la exposición humana.
4. **Administración de la dosis:** esta deberá administrarse diariamente en un período de 90 días y no exceder de 1 mL/100 g de líquido; excepto en sustancias corrosivas donde deberá ajustarse esta proporción y si se administrará con la dieta se tendrá cuidado de no dañar su balance nutrición / agua.
5. **Observaciones:** se debe realizar posterior al tiempo de administración, con seguimiento en conjunto con el grupo control; esperando un tiempo posterior al procedimiento para observar los efectos tóxicos. La observación debe ser en tejidos y órganos, así como reacciones sensitivas y por estímulo.
6. **Peso y comida / agua consumo:** es importante tener esto en cuenta ya que sobre todo si la sustancia se aplica por este medio, variara la salud del animal.
7. **Hematología y Bioquímica:** es importante para el estudio debido a que muestra el mayor efecto tóxico presente.
  - a) Hematología (hematocrito, concentración de hemoglobina, conteo de eritrocitos, conteo de leucocitos, conteo de plaquetas y tiempos de coagulación)
  - b) Bioquímica: (contenido de sodio, potasio, glucosa, colesterol, urea, creatinina, proteína total, albúmina y 2 enzimas, etc.)
  - c) Análisis de orina (opcional).

- d) Patología: los objetivos de observación serán de superficie corporal, orificios, cráneo, tórax y cavidad abdominal (hígado, riñón, testículos, epidídimo, útero, ovarios, timo, bazo, cerebro y corazón) colocándose en un medio de fijación para su examinación histopatológica observando los cambios, examinando las lesiones.
- e) Reporte y datos: datos individuales, realizando tabulaciones, mostrar y describir signos de toxicidad y severidad de las lesiones y su tipo, reportándolo por sustancias, medio de suministro, por especie animal, condiciones de los mismos y los resultados de forma general.<sup>16</sup>

---

---

## G. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Actualmente, el hombre por su estilo de vida está expuesto a distintos agentes de riesgo que pueden afectar su cuerpo, dañando distintos órganos como el SNC, corazón, hígado y riñones entre otros. El uso de los materiales dentales de tipo estético como son los composites pueden causar daño debido a la ingesta accidental de los mismos, esto sucede cuando la restauración se desaloja de la cavidad dental deglutiéndola junto con los alimentos, causando con ello una posible toxicidad de forma secundaria. Por lo que es importante preguntarse ¿Puede causar la resina compuesta fotopolimerizable usada como material de obturación alguna reacción de toxicidad sistémica por su ingesta?

## H. JUSTIFICACIÓN

Por lo anterior, es importante conocer cuáles serían las implicaciones que debido a los avances tecnológicos y a la innovación de los materiales dentales podrían resultar nocivos al ser humano desencadenando reacciones de toxicidad afectando la morfología y función de órganos vitales.

Por ello, las pruebas deben ser realizadas en modelos experimentales para así poder analizar el desarrollo de alteraciones y la toxicidad en los tejidos y a su vez, tratar de establecer el posible daño al ser humano. Es importante realizar esta investigación ya que a pesar de haber empleado por muchos años las resinas compuestas como materiales de restauración existen pocos reportes que nos informen de su biocompatibilidad sistémica y la toxicidad que pudiera presentar la población, específicamente la toxicidad sistémica subcrónica. Permitiendo con ello un claro conocimiento acerca del comportamiento sistémico de la resina y su relación con la citotoxicidad.

## I. HIPÓTESIS

La ingesta de una resina compuesta **Light-Cure COMPOSITE** de **MEDENTAL** por un modelo experimental causará daño de tipo irreversible a órganos específicos.

## J. OBJETIVOS

### **Objetivo General.**

Determinar si la resina compuesta **Light-Cure COMPOSITE** de **MEDENTAL** causa toxicidad subcrónica, así como determinar qué órganos y tejidos tienen mayor daño en un modelo experimental, comparándolos con los resultados hematológicos.

### **Objetivos Específicos.**

1. Determinar el tipo de alteración física y motriz que causa la resina compuesta **Light-Cure COMPOSITE** de **MEDENTAL**.
2. Establecer la presencia o ausencia de alteraciones histológicas en los diferentes órganos y tejidos.
3. Conocer las alteraciones histopatológicas asociadas a este estudio.
4. Comparar la respuesta tisular de los diferentes modelos experimentales.
5. Determinar las alteraciones hematológicas que la ingesta de la resina compuesta **Light-Cure COMPOSITE** de **MEDENTAL** provoca en los modelos experimentales.
6. Comparar la asociación causa-efecto con el sexo del modelo experimental.

---

---

## IV. MATERIALES Y MÉTODOS

### 1. Tipo de estudio

Experimental, descriptivo, transversal.

### 2. Criterios

#### 2.1 Criterios de inclusión

- 20 Ratas cepa wistar (10 machos y 10 hembras).
- Sanas
- De la misma camada.
- Con 9 semanas de edad.
- Con peso de 200 a 250 gramos.
- Nacidas en el Bioterio de la DEPEl.
- Resina compuesta **Light-Cure COMPOSITE** de **MEDENTAL**.

#### 2.2 Criterios de exclusión

- Aquellos modelos experimentales que no cumplieran con los criterios de inclusión.

### 3. Variables

#### 3.1 Variables dependientes

- ✚ Cambios en el comportamiento del roedor.
- ✚ Pérdida de peso.
- ✚ Muerte prematura de los roedores
- ✚ Niveles hematológicos
- ✚ Características histológicas
  - Respuesta positiva.
  - Respuesta negativa.

#### 3.2 Variables independientes

- ✚ Edad
- ✚ Sexo
- ✚ Composición de la resina de estudio

 Dosificación de la resina

### 3.3. Definición de variables:

Cambios en el comportamiento del roedor:	Observar alteraciones como: signos oculares y actitudes de agresividad.
Pérdida de peso.	Se considerará si los roedores durante el período de estudio presentan un descenso en su peso de $\pm$ 5% de forma diaria, comparado con los grupos controles.
Muerte prematura de los roedores	Cuando esta se presente durante el período de estudio sin que se hayan alterado sus condiciones de albergue.
Alteraciones hematológicas	Cuando al término del período existan alteraciones (aumento o descenso) en los resultados de los análisis hematológicos en comparación con los niveles normales.
Características histológicas	
<b>Respuesta positiva.</b>	Se considerará positiva si los órganos y tejidos de las ratas experimentales presentan algún cambio comparado con los órganos y tejidos de los grupos controles.
<b>Respuesta negativa.</b>	Los órganos y tejidos de los grupos experimentales (hembras y machos) serán iguales en morfología a los grupos controles.

## 4. Recursos Físicos

### + Infraestructura.

Bioterio de la DEPI de la Facultad de Odontología de la UNAM.

Laboratorio de Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM.

Laboratorio de Patología Clínica y Experimental DEPI FO UNAM.

### + Recursos Materiales

**Equipo.** Horno para fotocurado (Heraflash, Heraeus Kulzer®), mortero, balanza analítica (Explorer, Ohaus®Pro), histokinette (Jung Histokinette 2000, Leica®), micrótopo (Jung RM 2055, Leica®), dispensador de parafina, tina de flotación, plancha, tren de tinción.

**Soluciones y reactivos.** Formaldehído, xileno, alcohol etílico, hematoxilina, eosina.

**Quirúrgicos.** Estuche de disección.

**Alimento.** Rodent Diet 5001®.

**Consumibles.** Tubos eppendorf, cuchillas desechables de perfil bajo, aros de inclusión, parafina, portaobjetos, cubreobjetos, jeringas, tubos para hematocrito.

**Material de estudio. Composite Light-Cure COMPOSITE de MENTAL, **  
(fecha de producción) 20060823, LOT (número de lote) 06082303, y  
⌚ (fecha de caducidad) 20081103).

---

---

## V. METODOLOGÍA

### 1. Preparación de los modelos experimentales.

Para realizar el presente estudio se siguieron los lineamientos que marca la ISO 10993-11 y la norma OECD no. 48. Se seleccionaron 20 roedores<sup>18,19</sup>, 10 hembras y 10 machos, 5 hembras como grupo experimental y 5 hembras como grupo control; en los machos se siguió el mismo procedimiento, se pesó cada roedor al inicio y cada semana hasta el término del estudio, su peso fue entre 200 y 250 gramos al inicio del estudio, para determinar si ganan o pierden peso.

### 2. Grupos.

#### Experimental

Resina **Light-Cure COMPOSITE** de **MEDENTAL**

#### Control

Solo alimento y agua.

### 3. Producto de estudio.

Resina compuesta **Light-Cure COMPOSITE** de **MEDENTAL**,  (fecha de producción) 20060823,  (número de lote) 06082303, y  (fecha de caducidad) 20081103 (Fig. 8).



Figura 8. Resina Light-Cure COMPOSITE de MEDENTAL

---

---

#### 4. Identificación de los grupos de estudio:

1. Grupo control (10 roedores).
  - ✚ 5 machos
  - ✚ 5 hembras
2. Grupo experimental (10 roedores; Fig. 9)
  - ✚ 5 machos
  - ✚ 5 hembras



Figura 9. Muestra al Grupo Experimental (machos y hembras)

#### 5. Preparación del producto

La resina **Light-Cure COMPOSITE** de **MEDENTAL** (se siguieron las indicaciones del fabricante establecidas en el instructivo que acompaña al material en estudio) se polimerizó el composite en el Horno para fotocurado (Figs. 10 y 11), se trituró en un mortero (Fig. 12), se pesaron 100 g de resina pulverizada para cada rata en la balanza analítica y se colocó cada muestra en tubos eppendorf (Fig 13).



Figura 10. Horno de Fotocurado.



Figura 11. Fotocurado de resina.



Figura 12. a) Resina polimerizada, b) Proceso de trituración y  
c) Resina triturada y pulverizada.

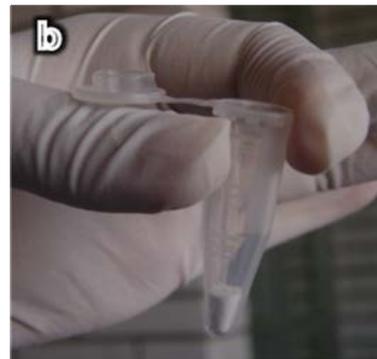


Figura 13. a) Se pesó en la balanza la dosis y b) Se colocó de forma individual en un tubo  
ependorf los 100 g de resina pulverizada.

## 6. Administración del producto.

Diariamente durante 90 días se les dio de comer de forma directa el producto, se tomaron del cuerpo, se les abrió el hocico, se colocó un tubo eppendorf vacío (previamente perforado en la parte inferior) semejando un embudo, se vació la resina pulverizada, y se les dio agua para ayudarlas a tragar (Fig. 14). Se les observó diariamente para determinar cambios de comportamiento, signos oculares y actitudes de agresividad y al término de los 90 días se sacrificaron.



Figura 14. Administración del producto.

## 7. Toma de muestras.

**Hematológicas.** Las ratas fueron sedadas y anestesiadas con Calmivet® (Acepromazine) a dosis de 2 mL I.M. e Inoketam 1000® (Ketamina) 1 mL/Kg. Se les aplicó solución antiséptica en zona torácica y ventral con Bonux®, se les realizó una incisión y se tomó la muestra sanguínea intracardiaca con jeringas y tubos con EDTA (Microvette®) y anticoagulante (S-Monovette®) (Fig. 15).

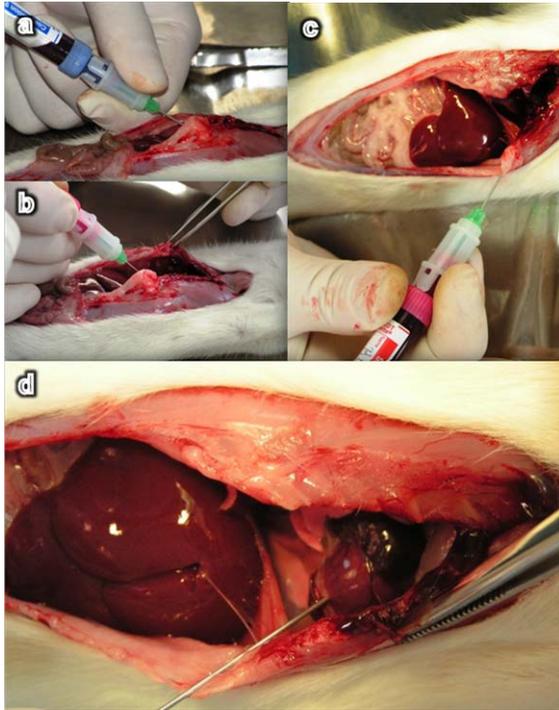


Figura 15. a) y b) Se observa la toma de muestra (técnica intracardiaca) con los dos tipos de agujas y tubos empleados para su obtención. c) y d) Muestran un acercamiento de la técnica.

**Estudio Histopatológico.** Se tomaron muestras de los órganos y tejidos (SNC, Corazón, Pulmón, Hígado, Riñón, Intestino Delgado e Intestino Grueso, Aparato Genitourinario) de los grupos experimentales y controles, tanto de las hembras como de los machos, se fijaron en paraformaldehído al 4%, se procesaron de manera automatizada en el histokinette (deshidratación, clarificación, emulsificación y embebido en parafina), se incluyeron en parafina, se cortaron a 3  $\mu\text{m}$ , se tiñeron y montaron para su observación microscópica y toma de fotomicrografía. Se compararon con los grupos control, para determinar cambios morfológicos y celulares en las muestras.

## VI. RESULTADOS

### a) Observación clínica.

**Peso:** Las ratas fueron pesadas semanalmente ganando peso, finalizando con un peso promedio de 450 g.

**Signos:** No se presentaron cambios en el comportamiento, por el contrario, día con día fueron más dóciles; tampoco presentaron alteraciones en piel, pelo, mucosas ni en secreciones corporales como orina o heces (Tabla 1).

**Tabla 1. OBSERVACIÓN CLÍNICA EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE ESTUDIO**

Actitud	Grupo control Machos	Grupo experimental Machos	Grupo control Hembra	Grupo experimental Hembra
Postura	Normal	Sin cambios	Normal	Sin cambios
Tipo de andar	Normal	Normal	Normal	Normal
Comportamiento	No agresivos	Dóciles	No agresivas	Dóciles
<b>Signos</b>				
Piel	Sana	Sin cambios	Sana	Sin cambios
Pelo	Blanco, sano y abundante	Sin cambios	Blanco, sano y abundante	Sin cambios
Ojos	Rojos, brillantes, bien hidratados, con reflejos.	Sin cambios	Rojos, brillantes, bien hidratados, con reflejos.	Sin cambios
Mucosas	Hidratadas, color rosa pálido.	Sin cambios	Hidratadas, color rosa pálido.	Sin cambios
Secreciones (moco)	Claras	Sin cambios	Claras	Sin cambios
<b>Excreciones</b>				
Heces	Sólidas, color café oscuro	Sin cambios	Sólidas, color café oscuro	Sin cambios
Orina	Clara y abundante	Sin cambios	Clara y abundante	Sin cambios
Actividad autónoma	Sin alteraciones	Sin cambios	Sin alteraciones	Sin cambios

La tabla 1 muestra la observación clínica de los grupos experimentales y controles, donde se valoró su actitud, signos y excreciones; los cuales resultaron sin alteraciones.

b) **Hematológicos.** La toma de la muestra sanguínea fue previa al sacrificio de los animales, lo que permitió obtener el hemograma (Tabla 2), la bioquímica sanguínea (Tabla 3) y los tiempos de coagulación (Tabla 4); los resultados se compararon entre cada uno de los grupos de estudio, control y los valores de referencia.<sup>22</sup>

**Tabla 2. HEMOGRAMA GRUPOS EXPERIMENTALES Y CONTROLES**

HEMOGRAMA							
	UNIDADES	VALORES DE REFERENCIA	GRUPO CONTROL MACHOS	GRUPO EXPERIMENTAL MACHOS	GRUPO CONTROL HEMBRAS	GRUPO EXPERIMENTAL HEMBRAS	
HEMATOCRITO	L/L	0.31 - 0.48	0.5	0.466	0.44	0.404	
HEMOGLOBINA	g/L	80 - 154	141.5	139.8	137.5	133.8	
ERITROCITOS	X10 <sup>12</sup> /L	3.5 - 8.7	8.1	8.28	7.25	6.66	
PLAQUETAS	X10 <sup>9</sup> /L	10 - 556	464	296	482	357.6	
PROTEÍNAS TOTALES	g/L	36 - 77	73	72	68	71.2	
LEUCOCITOS	X10 <sup>9</sup> /L	4.0 - 17.4	5.9	5.92	3.95	2.98	
CONTENIDO DIFERENCIAL	NEUTRÓFILOS	X10 <sup>9</sup> /L	0.2 - 4.5	1.35	0.68	0.35	0.42
	EN BANDA	X10 <sup>9</sup> /L	0.1	0	0.05	0	
	LINFOCITOS	X10 <sup>9</sup> /L	3.3 - 12.7	4.3	5.1	2.85	2.5
	MONOCITOS	X10 <sup>9</sup> /L	0.08 - 4.5	0.1	0.08	0.2	0.04
	EOSINÓFILOS	X10 <sup>9</sup> /L	0.08 - 0.5	0.15	0.06	0	0.026
	BASÓFILOS	X10 <sup>9</sup> /L	0 - 0.06	0	0	0	0

La tabla 2 muestra los valores obtenidos en el hemograma por grupos experimental y control, se encontró que en el grupo experimental de hembras se presentó un descenso en la mayor parte de los componentes excepto en las proteínas totales comparándolo con los valores del grupo control, la diferencia no se considera significativa. Por otra parte en los grupos experimental y control de los machos se presentó la misma tendencia, solo que el descenso en el conteo plaquetario fue mayor al del grupo control así como su comparación con los valores de referencia<sup>22</sup>; los cuales se encuentran dentro de los límites de los mismos.

**Tabla 3. BIOQUÍMICA SANGUÍNEA**

BIOQUÍMICA SANGUÍNEA						
	UNIDADES	VALORES DE REFERENCIA	GRUPO CONTROL MACHOS	GRUPO EXPERIMENTAL MACHOS	GRUPO CONTROL HEMBRAS	GRUPO EXPERIMENTAL HEMBRAS
GLUCOSA	mmol / L	8.0 - 13.1	9.94	11.81	11.49	9.26
UREA	mmol / L	4.6 - 7.4	7.4	8.8	9.65	11.03
CREATININA	μmol / L	27 - 35	26	46	38	50.33
COLESTEROL	mmol / L	1.2 - 3.1	1.09	1.29	1.54	1.32
ALANINA AMINOTRANSFERASA	U / L	51 - 58	74	68	69	52
FOSFATASA ALCALINA	U / L	24 - 356	174	129.33	106	102
PROTEÍNAS TOTALES	g / L	36 - 77	64	66.66	60.5	62
ALBUMINA	g / L	21 - 46	32	32.33	32.5	34.33
POTASIO	mmol / L	3.7 - 4.7	6.27	7.23	5.95	5.84
SODIO	mmol / L	142 - 192	138	142.33	142	142

La tabla 3 muestra los valores obtenidos en bioquímica sanguínea de grupos experimentales y controles, así como su comparación con los valores de referencia<sup>22</sup>; se encontraron valores fuera de los límites máximos en los grupos experimentales como en los grupos controles. Estas modificaciones no son significativas, pero por ello y para evitar resultados erróneos se compararon con las características histopatológicas de los tejidos que pudieran estar afectados.

**Tabla 4. TIEMPOS DE COAGULACIÓN**

TIEMPOS DE COAGULACIÓN					
	UNIDADES	GRUPO CONTROL MACHOS	GRUPO EXPERIMENTAL MACHOS	GRUPO CONTROL HEMBRAS	GRUPO EXPERIMENTAL HEMBRAS
TIEMPO DE PROTROMBINA	SEGUNDOS	23	25	21.1	23.65
TIEMPO DE PROTOPLASTINA	SEGUNDOS	22.2	31.5	15.6	26.1

La tabla 4 muestra los valores obtenidos en tiempos de coagulación de grupos experimentales y controles, los cuales están ligeramente incrementados en ambos grupos experimentales en comparación con su respectivo grupo control.

**c) Histopatológico.** Los órganos y tejidos se procesaron y observaron al microscopio a aumentos de 10x y 40x (Tabla 5), éstos no presentaron ninguna alteración por la administración del **Light-Cure COMPOSITE** de **MEDENTAL**.

**1. CORAZÓN.** A la observación microscópica no se encontraron cambios en su arquitectura ni morfología (Fig. 16).

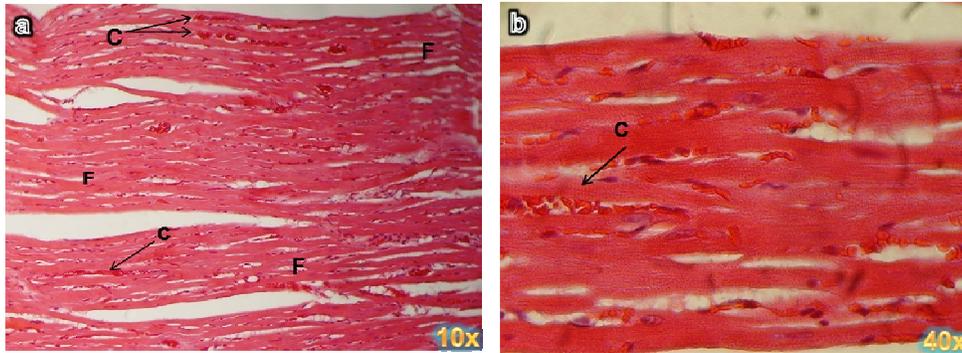


Figura 16. a) Fotomicrografía a 10x. En la que se puede observar la estructura y morfología de las fibras musculares cardíacas (F), así como la presencia de algunos capilares(C). b) A 40x se aprecian los miocitos con mejor detalle la disposición de sus fibras, un capilar (C) adyacente y con eritrocitos en su interior.

## 2. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

**2.1. CEREBRO.** El estudio histopatológico mostró características morfológicas de un tejido sano (Fig. 17).

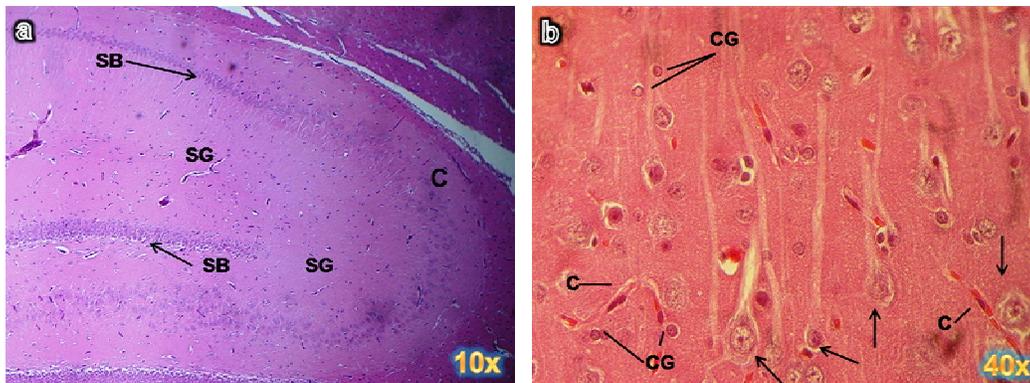


Figura 17. a) Fotomicrografía a 10 x. En donde se aprecia una circunvolución (C), así como la diferencia entre la sustancia gris (SG) y la sustancia blanca (SB). b) A mayor aumento (40x) se aprecian las neuronas piramidales (flechas) las cuales presentan un soma de gran calibre, núcleos pequeños correspondientes a las células de la glía (CG) y algunos capilares (C).

**2.2. CEREBELO.** Este tejido no mostró modificaciones en su arquitectura ni en su morfología (Fig. 18).

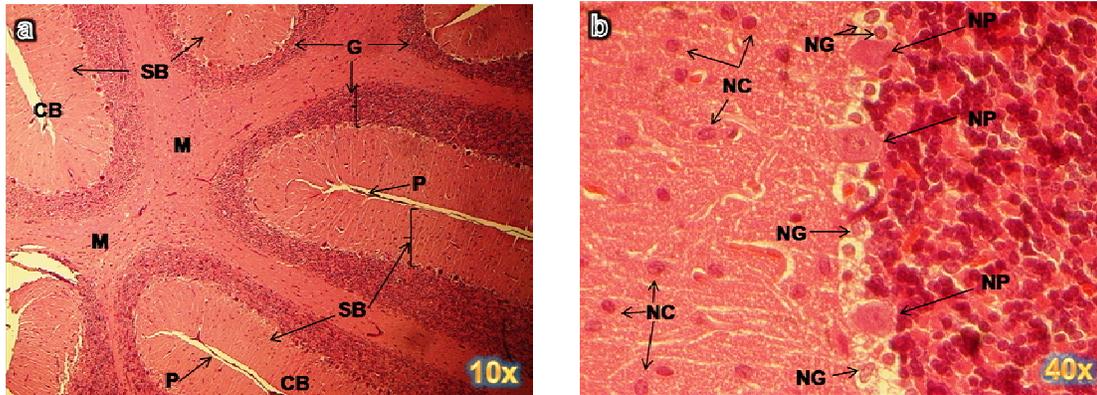


Figura 18. a) Fotomicrografía de Corte histopatológico de cerebelo a 10x. Donde se aprecia la diferencia de la sustancia blanca (SB) y gris (SG), se observan las circunvoluciones basófilas (CB), la capa molecular (M) y la capa granulosa (G), la piamadre (P). b) En el aumento de 40x se ven con mejor detalle los cuerpos de las neuronas de purkinje (NP) localizadas en la zona limítrofe del cerebelo, también se aprecian algunas somas neuronales conocidas como neuronas de cesto (NC), así como neuronas de Golgi tipo II (NG).

**2.3. BULBO.** Este tejido no presentó alteraciones, se encontró sano (fig. 19).

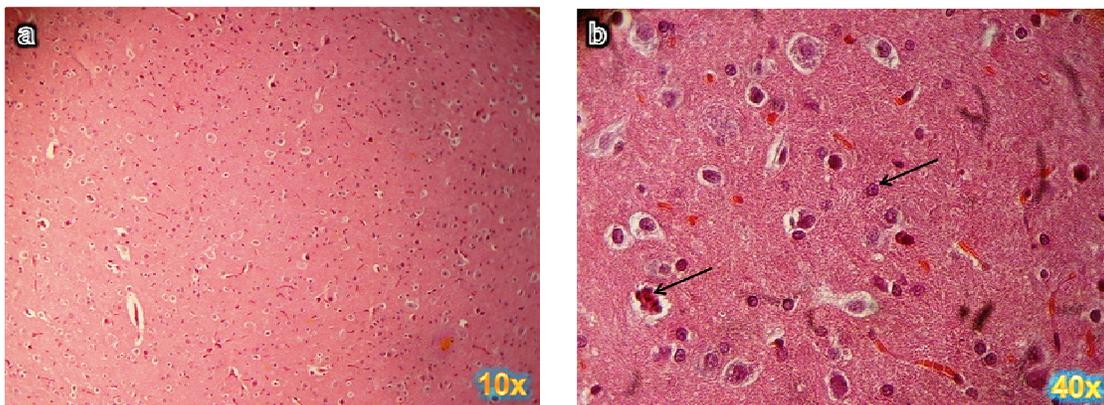


Figura 19. a) Fotomicrografía a 10x. En donde se observan abundantes somas neuronales distribuidos de forma uniforme. b) A 40x se aprecian los somas neuronales redondos y ovalados con núcleo prominente y nucléolos visibles, así mismo se puede apreciar células de la microglia y oligodendrocitos.

**2.4. Médula Espinal.** El tejido no mostró cambios morfológicos (Fig. 20).

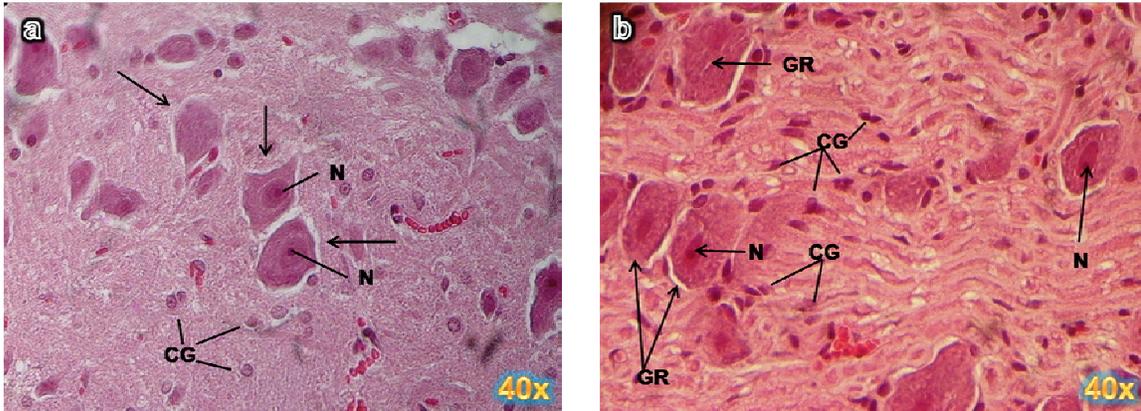


Figura 20. Fotomicrografías a 40x. a) Se observan las neuronas del asta anterior de la médula espinal (flechas), en ellas se puede apreciar su núcleo (N), así como también células de la glía (CG). b) Neuronas del ganglio raquídeo (GR) rodeadas por soma neuronal, núcleo redondo y central (N); aparecen pequeñas células de la glía alrededor (CG).

**3. HÍGADO.** El hígado como pequeño laboratorio del organismo, es considerado un órgano importante, por lo que se prestó más atención en su observación microscópica, la cual no reveló alteración alguna (Fig. 21).

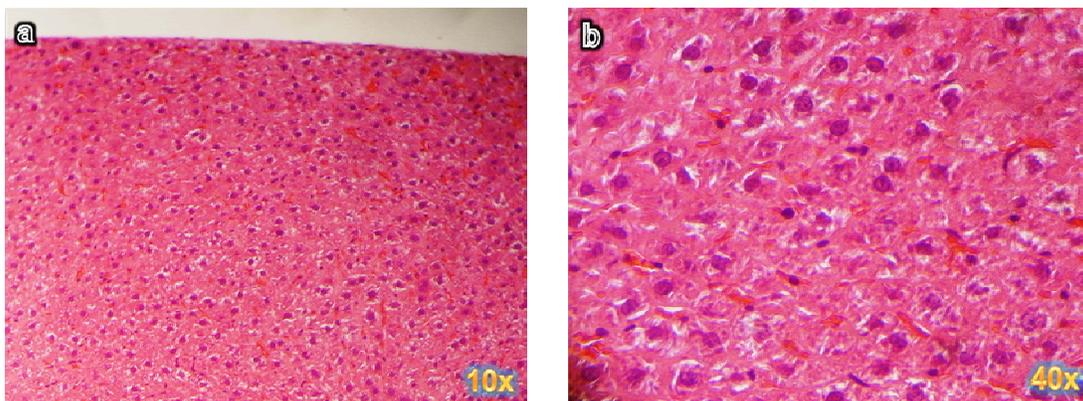


Figura 21. a) Fotomicrografía a 10x donde se ve el parénquima, con abundantes hepatocitos distribuidos de forma uniforme, la disposición de los hepatocitos es en láminas o trabéculas conocidos como cordones de Remak. b) A mayor aumento se observan depósitos de glucógeno; también hay presencia de eritrocitos y la morfología de los hepatocitos, conservan su forma poliédrica con núcleo grande, redondo y central.

**4. RIÑONES.** Al estudio histopatológico el riñón no presentó cambios, los glomérulos, así como los túbulos renales se encontraron sin cambios (Fig. 22).

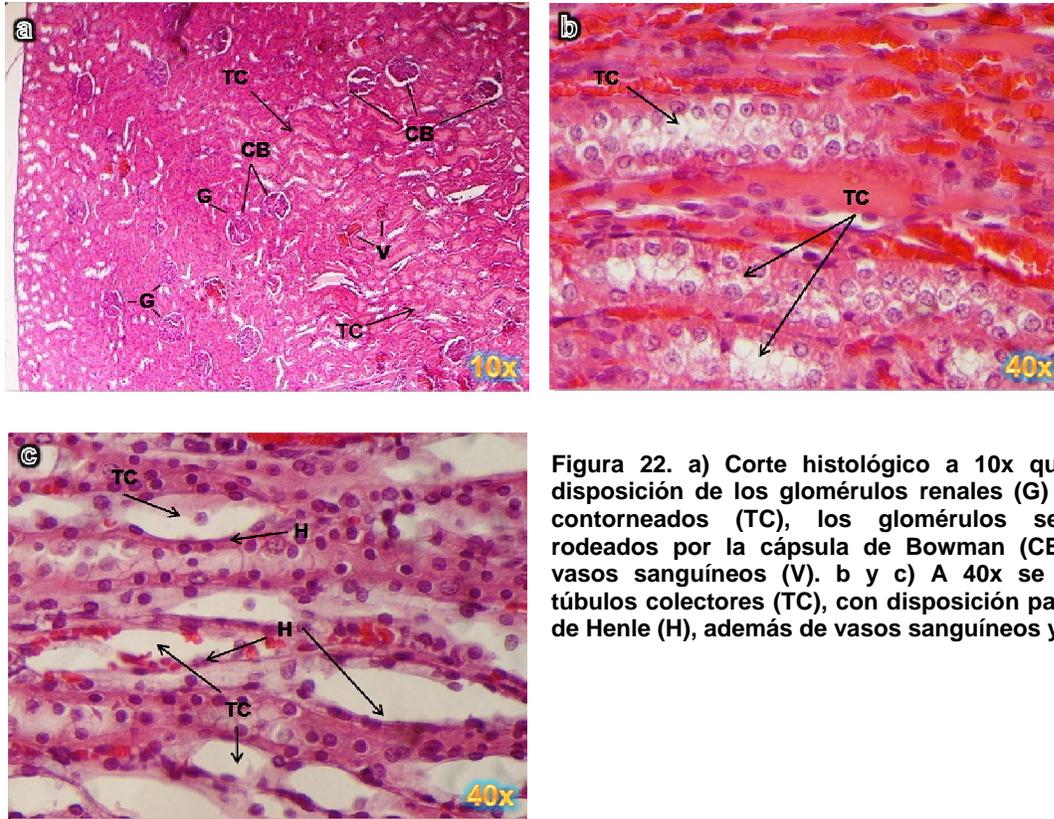


Figura 22. a) Corte histológico a 10x que muestra la disposición de los glomérulos renales (G) y los túbulos contorneados (TC), los glomérulos se encuentran rodeados por la cápsula de Bowman (CB) además de vasos sanguíneos (V). b y c) A 40x se observan los túbulos colectores (TC), con disposición paralela y la asa de Henle (H), además de vasos sanguíneos y eritrocitos.

**5. PULMONES.** El parénquima pulmonar no presentó cambios o alteraciones (Fig. 23).

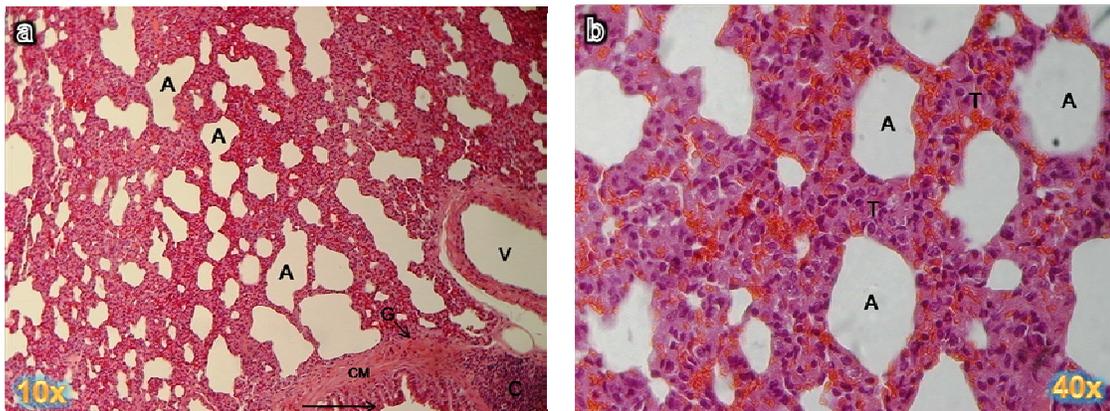


Figura 23. a) Fotomicrografía a 10x. que muestra los alveolos pulmonares (A) bien delimitados; con abundantes vasos sanguíneos (V), además se observa parte de un bronquio constituido por mucosa respiratoria (MR), glándulas (G), capa muscular (CM) formada por fibras lisas, bien definida. b) A 40x se ven los alveolos pulmonares (A), las células alveolares tipo I y tipo II, los tabiques alveolares (T).

**6. INTESTINO DELGADO.** La mucosa intestinal y su pared no mostraron alteraciones (Fig. 24).

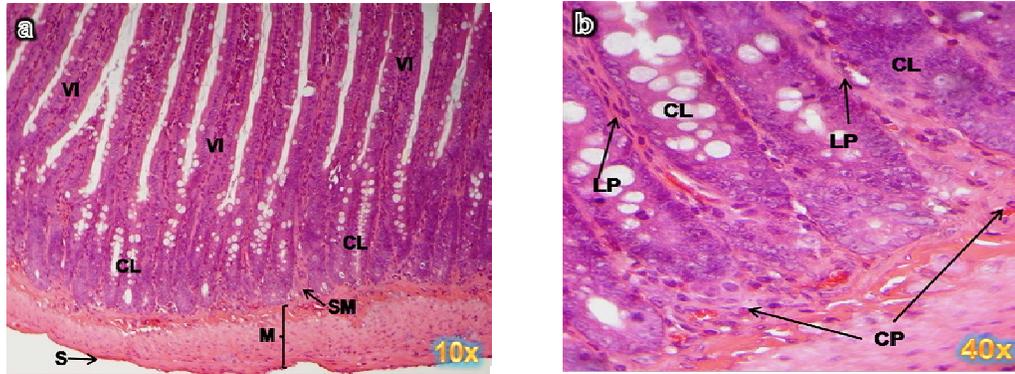


Figura 24. a) Corte histopatológico a 10x en el que se observan las vellosidades intestinales (VI), con características digitiformes, revestidas por células epiteliales cilíndricas (enterocitos), se aprecian también criptas de Lieberkühn (CL), las capas mucosa (M), submucosa (SM) y serosa (S). b) A 40x las criptas de Lieberkühn (CL) se encuentran divididas por la lámina propia (LP), también se pueden identificar las células de Paneth situadas al fondo (CP).

**7. INTESTINO GRUESO.** El tejido no reveló cambios en su morfología (Fig. 25).

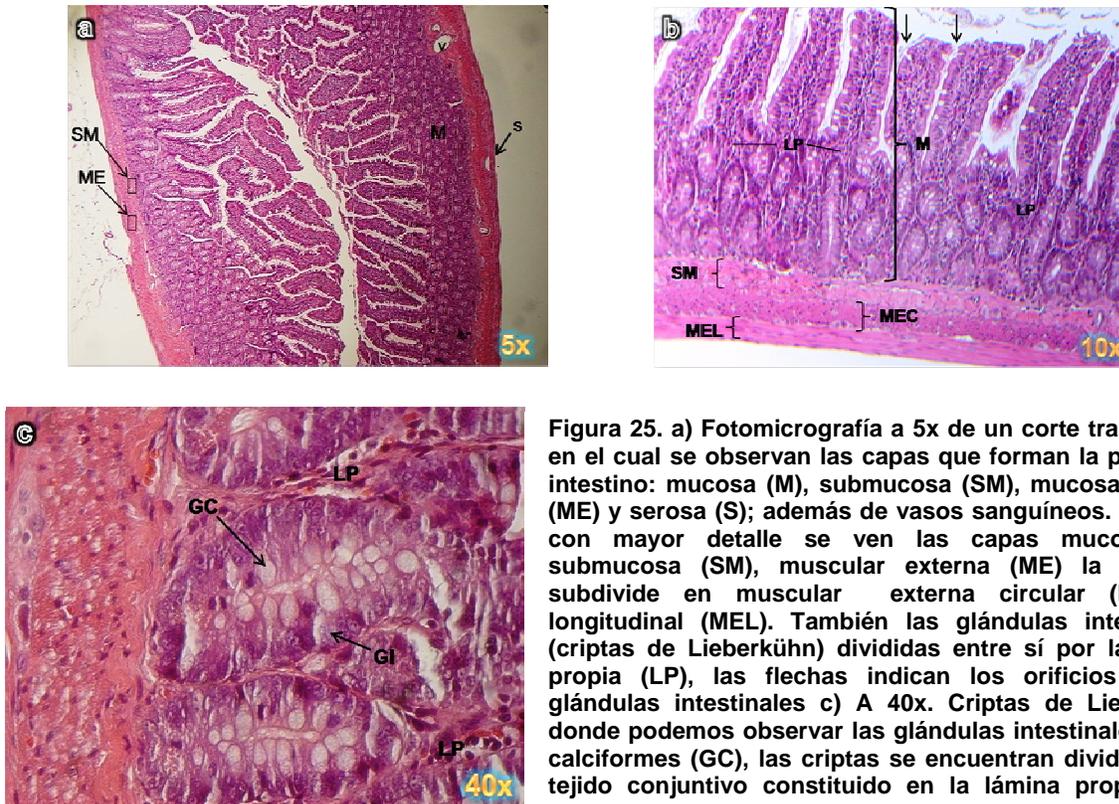


Figura 25. a) Fotomicrografía a 5x de un corte transversal en el cual se observan las capas que forman la pared del intestino: mucosa (M), submucosa (SM), mucosa externa (ME) y serosa (S); además de vasos sanguíneos. b) A 10x con mayor detalle se ven las capas mucosa (M), submucosa (SM), muscular externa (ME) la cual se subdivide en muscular externa circular (MEC) y longitudinal (MEL). También las glándulas intestinales (criptas de Lieberkühn) divididas entre sí por la lámina propia (LP), las flechas indican los orificios de las glándulas intestinales c) A 40x. Criptas de Lieberkühn donde podemos observar las glándulas intestinales (GI) y calciformes (GC), las criptas se encuentran divididas por tejido conjuntivo constituido en la lámina propia (LP).

## 8. APARATO GENITOURINARIO

### 8.1 MASCULINO

**8.1.1 TESTÍCULO.** El estudio histopatológico reveló características morfológicas de un tejido sano (Fig. 26).

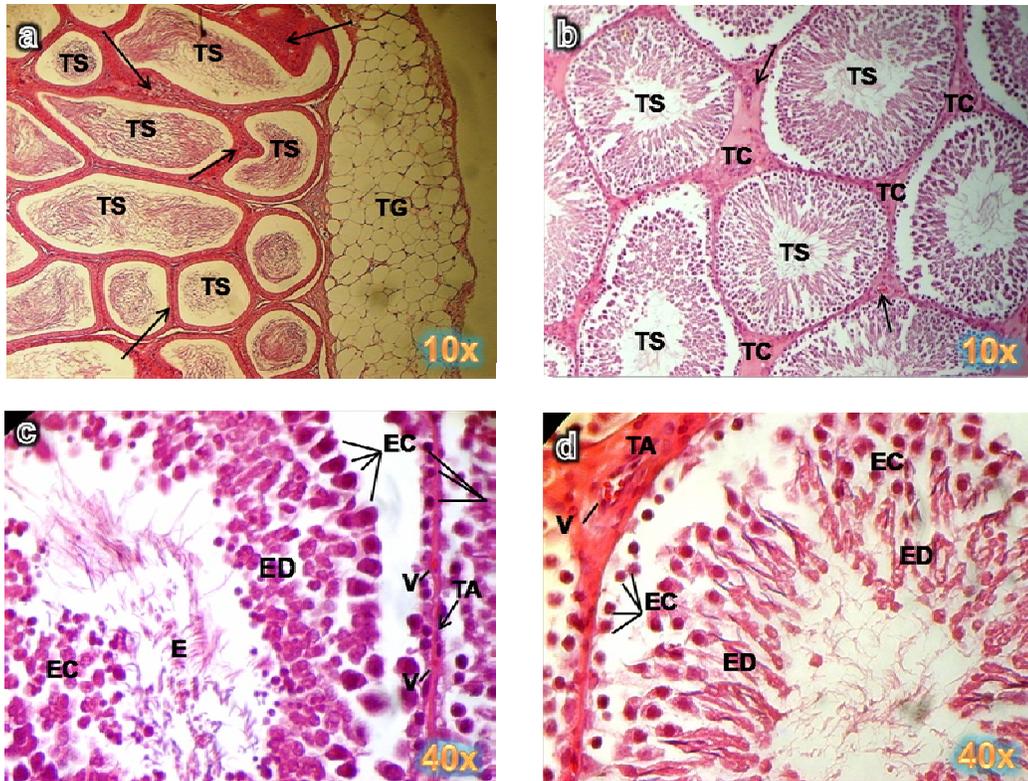


Figura 26. a) Fotomicrografía a 10x. Se observa el área central del testículo donde se encuentran los túbulos seminíferos (TS), divididos por tejido conectivo (flechas), también se aprecia una zona de tejido adiposo (TG). b) Se aprecian los túbulos seminíferos (TS), separados por tejido conjuntivo (flechas) el cual contiene vasos (V), nervios y células de Leydig. c) y d) A mayor aumento se distingue la túnica albugínea (TA) que rodea a los túbulos seminíferos, de la pared al centro se distinguen las espermatogonias (EG), espermatocitos (EC), espermatídeos (ED) y los espermatozoides (E).

**8.1.2 PRÓSTATA.** En los especímenes observados el tejido no mostró signos de alteración en base al comparativo con el control correspondiente, por lo cual se estableció la NO alteración histopatológica.

**8.1.3 VEJÍGA.** El tejido mostró el patrón de transición característico del órgano, sin que éste presentara alteraciones en su estructura, por lo que se establece como sin cambios histopatológicos.

## 8.2 FEMENINO

**8.2.1 ÚTERO.** Al realizar la observación microscópica no se encontraron alteraciones en su organización ni morfología (Fig. 27).

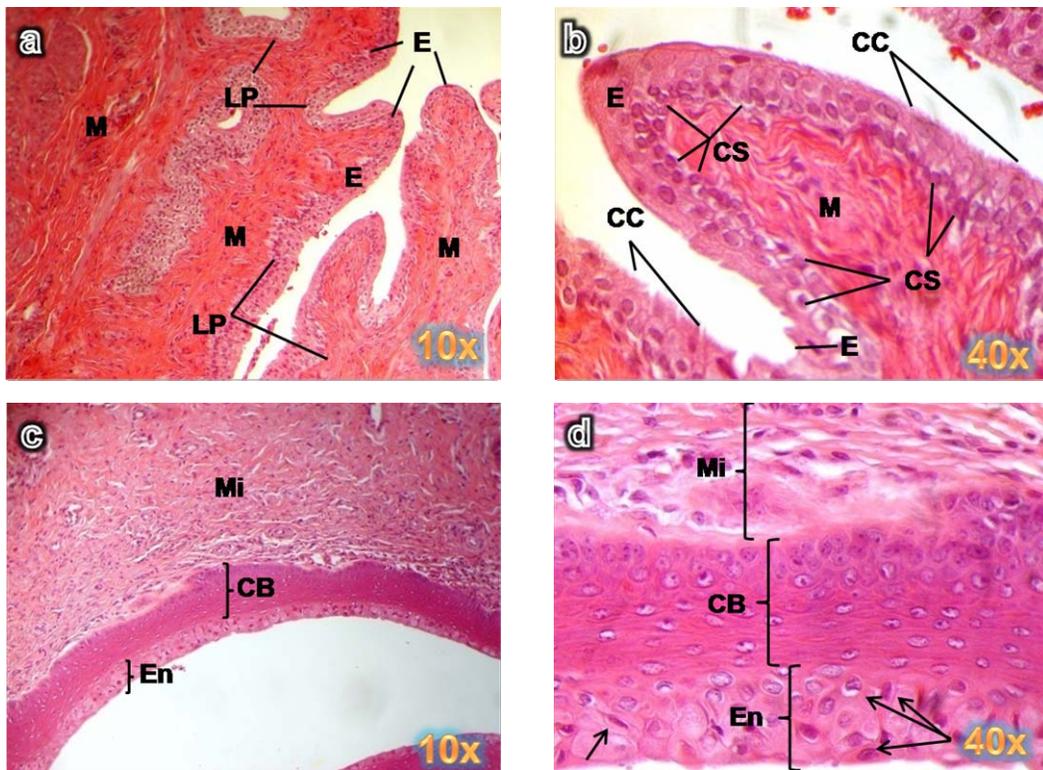


Figura 27. a) Fotomicrografía a 10x podemos apreciar la pared de la tuba uterina, muestra algunos pliegues que contienen la mucosa (M) conformada de tejido conectivo, estos además poseen epitelio (E) y una lámina propia (LP). b) A mayor aumento se distingue un pliegue el cual contiene células secretoras (CS) con sus núcleos alargados y células ciliadas (CC). c) y d) Se aprecia la pared uterina conformada por el endometrio (En), la capa muscular, miometrio (Mi) y la capa basal (CB); también se diferencian las células estromales (flechas).

**8.2.2 OVARIO.** El tejido no presentó alteraciones en su estructura (Fig.28).

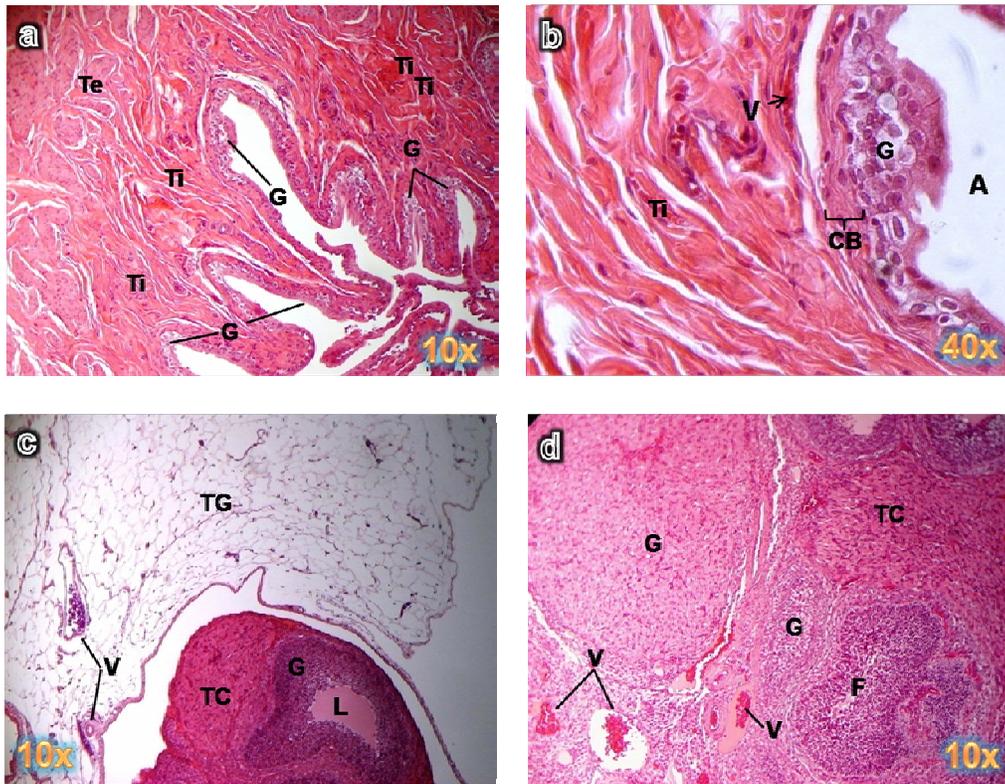


Figura 28. a) Fotomicrografía a 10x. Se observa la pared del folículo antral, se diferencian las capas granulosa (G), teca interna (Ti) y teca externa (Te). b) A mayor aumento además de estas capas se aprecia parte del antro folicular (A), se distinguen el ovario y la capa basal (CB) que separa la teca interna (Ti) de la capa granulosa (G). c) Podemos ver parte de un folículo primordial que comprende una capa de tejido conectivo (TC), una capa granulosa (G) y su cuerpo lúteo (L), éste se encuentra rodeado por tejido adiposo (TG) en él se distinguen algunos vasos sanguíneos (V). d) Se aprecia el folículo atrésico (F) constituido por una gran capa granular (G) y tejido conectivo (TC), acompañados de vasos sanguíneos (V).

**8.2.3 VEJIGA.** A la observación microscópica el tejido no reveló cambios en su morfología.

**Tabla 5. Resultados Histopatológicos de los órganos y tejidos estudiados**

ÓRGANO / TEJIDO	GRUPOS EXPERIMENTALES	
	MACHOS	HEMBRAS
Cerebro	Sin alteración	Sin alteración
Cerebelo	Sin alteración	Sin alteración
Bulbo	Sin alteración	Sin alteración
Medula Cervical	Sin alteración	Sin alteración
Médula Torácica	Sin alteración	Sin alteración
Médula Lumbar	Sin alteración	Sin alteración
Pituitaria	Sin alteración	Sin alteración
Tiroides	Sin alteración	Sin alteración
Paratiroides	Sin alteración	Sin alteración
Timo	Sin alteración	Sin alteración
Esófago	Sin alteración	Sin alteración
Glándula Salival	Sin alteración	Sin alteración
Estomago	Sin alteración	Sin alteración
Intestino Delgado	Sin alteración	Sin alteración
Intestino Grueso	Sin alteración	Sin alteración
Placas de Peyer	Sin alteración	Sin alteración
Hígado	Sin alteración	Sin alteración
Páncreas	Sin alteración	Sin alteración
Riñón	Sin alteración	Sin alteración
Suprarrenal	Sin alteración	Sin alteración
Bazo	Sin alteración	Sin alteración
Corazón	Sin alteración	Sin alteración
Tráquea	Sin alteración	Sin alteración
Pulmón	Sin alteración	Sin alteración
Aorta	Sin alteración	Sin alteración
Gónada	Sin alteración	Sin alteración
Próstata	Sin alteración	Sin alteración
Vejiga	Sin alteración	Sin alteración
Nodo Linfático	Sin alteración	Sin alteración
Nervio Periférico	Sin alteración	Sin alteración
Medula Ósea	Sin alteración	Sin alteración
Piel	Sin alteración	Sin alteración
Ojos	Sin alteración	Sin alteración

**d) EVALUACIÓN DE PRUEBAS.**

**Respuesta positiva.** Se consideró positivo si los órganos y tejidos de las ratas experimentales presentaban algún cambio comparado con los órganos y tejidos de los grupos controles.

**Respuesta negativa.** Los órganos y tejidos de los grupos experimentales (hembras y machos) son iguales en morfología a los grupos controles.

**Repetición de pruebas.** El estudio será repetido en parte o en su totalidad en el caso de que el grupo control tuviera alguna alteración.

---

---

## VII. DISCUSIÓN

Estudios previos han demostrado la afectación pulpar causada por compómeros, pero poco se han enfocado a la citotoxicidad que puedan causar dichos compómeros y sus componentes.

Ratanasathien y colaboradores en 1995 investigaron 4 componentes adhesivos (Bis – GMA, Hema, TEGDMA y UDMA) y sus efectos interactivos en tres combinaciones (HEMA y Bis – GMA, Bis – GMA y TEGDMA, TEGDMA y UDMA) en fibroblastos de ratón (balb/c3T3) en prueba control de MTT, determinaron y evaluaron los efectos interactivos de las diferencias observadas y las expectativas de la actividad celular, el rango de toxicidad en una evaluación promedio fue Bis – GMA, UDMA , TEGDMA y HEMA siendo este el menos toxico después de 4 y 72 horas de exposición. Presentando acciones de sinergismo, adición y antagonismo; un período prolongado de exposición provoca un aumento considerable de la citotoxicidad, además de cambios en el tejido patológico causado por dilatación y congestión de los vasos sanguíneos, desplazamientos de odontoblastos, así como sensibilidad dental posterior a la obturación con el composite.<sup>25</sup>

Geurtsen y colaboradores en 1998 realizaron un estudio a 3 compómeros para evaluar la citotoxicidad de sus componentes; la realizaron con fibroblastos de ratón 3T3 incubados en un medio de agua destilada por 24 hrs. Estos fueron analizados por una cromatografía de gas y una espectrometría de masa y los resultados comparados en un medio de cafeína estándar (%CF). Se encontraron monómeros (HEMA y etilenglicol), componentes aditivos (canforoquinona y dipeniliodoinmunoclorido) y productos de descomposición. Estos tres extractos encontrados inhibieron el crecimiento celular de forma moderada 3% y 1.2%; el compómero tuvo efectos citotóxicos severos. FLC, CG y DY inhibieron de forma moderada la proliferación de 3T3 monolineales, este crecimiento varía entre 72% y 80% de los controles.<sup>26</sup>

---

Los compómeros encontrados fueron severamente tóxicos ( $ED_{50}$ :  $0.19mM \pm 0.04$ ) en células permanentes 3T3 y distintos cultivos de fibroblastos orales humanos; HEMA mostró menos efectos tóxicos durante el proceso de polimerización se liberaron gases de cloril y bromil benceno que son mutagénicos y causan efectos adversos severos al sistema con su segregación.<sup>26</sup>

Shendle y cols. en 1998 compararon un cemento composite, además de un hidróxido de calcio y un carboxilato para cementar. Estos fueron cultivados en un sistema de cultivo celular con I-929 fibroblastos, los materiales fueron adicionados después del fotocurado, así como a 1, 2, 7 días y 6 semanas, se incubaron por 72 hrs. Los composites frescos resultaron citotóxicos, estos efectos disminuían con el incremento de la preincubación y no fueron significativos después de 7 días, pero no después de 6 semanas. El carboxilato mostró severa toxicidad y efectos persistentes aún después de 6 semanas de preincubación.<sup>27</sup>

Sletten Gaynour y Dahl Jon 1999 Evaluaron diez compómeros de marcas comerciales utilizando como medio de cultivo L-929 fibroblastos, fueron expuestos por 24 hrs. Y se evaluaron con MTT y NRU; los resultados obtenidos mostraron toxicidad severa, moderada y baja, siendo del 30%, 30% - 60% y 60% respectivamente. Los compómeros no polimerizados resultaron ser más tóxicos que los fotocurados, teniendo estos una toxicidad moderada.<sup>28</sup>

Ríos Hernández, et al. 2001 Evaluaron dos resinas de tipo Bis-GMA fotocurables y autocurables, aplicaron el método de citotoxicidad in vitro descrito por Stanley para la evaluación toxicológica de materiales dentales. El sistema de ensayo recomendado es la línea celular L-929 de fibroblastos, estas son especializadas en el establecimiento y mantenimiento de la estructura de la matriz extracelular de la interacción celular. Las células L-929 se cultivaron en medio RPMI 1640 con 10% de suero fetal bovino, durante 3 y 5 días, se polimerizaron en placas de poliestireno estériles de 24 pozos por 10 replicas; se incubaron a  $37^{\circ}$  por 4 y 24 hrs. **In vitro:** indicaron que ambos son severamente citotóxico; ya que los porcentajes de liberación de cromo exceden el doble

del valor en los ensayos de 24 hrs con material fresco y polimerizado. Efectos tóxicos significativos sobre cultivos celulares, que se atribuye a la migración de los monómeros u oligómeros residuales hacia el cultivo celular, el material migrable representa alrededor de 1/3 del peso de la porción orgánica del composite. La extracción previa del material con solventes adecuados provoca la reducción de su citotoxicidad casi en un 90% directamente dependiente de la temperatura de extracción. El material polimerizado 30 min. Antes del cultivo fue más tóxico que el polimerizado con anterioridad, el retardar su cultivo es menor la cantidad de sustancias que se desprenden. **In vivo:** se mostraron irritantes al tejido pulpar por difusión de algunos monómeros a través de la dentina (metacrilato de metilo). Las resinas fotocurables y autocurables resultaron severamente citotóxicas en contacto con la línea L-929 de fibroblastos de ratón de acuerdo con las resinas Bis-GMA.<sup>29</sup>

Darmani Homa y Al – Hiyasat Ahmad 2006 Realizaron un estudio de fertilización en ratas, donde observaron los efectos del Bis-GMA y TEGDMA en 75 ratas de 60 días de edad, divididas en 5 grupos de 15, se les administró el Bis-GMA y TEGDMA de 0.25 y 100  $\mu\text{m}/\text{Kg}$  de forma intragástrica (intubación) durante 28 días; al término de la administración en uno de los grupos 10 ratas se usaron para la fertilización y 5 para estudio de los órganos, con igual cantidad de ratas control. Se unió a diez machos, una semana después el macho les fue retirado y las hembras fueron sacrificadas. Obteniendo que las ratas expuestas al Bis-GMA presentaron un incremento en las reabsorciones fetales en relación a las implantaciones encontradas, así como disminución del tamaño corporal y un incremento significativo en ovarios. La exposición al TEGDMA presentó una reducción significativa de ratas preñadas e incremento las reabsorciones embrionales, así como reducción en el tamaño corporal e uterino. Establecieron que la exposición a estos materiales causa efectos tóxicos en la reproducción y fertilización.<sup>30</sup>

Pedro Souza, et. al. 2006 Realizaron un estudio in vitro e in vivo de la biocompatibilidad de las resinas compuestas y cementos de ionomero de vidrio modificados aplicados en cultivos celulares o en tejidos subcutáneos de ratón. Fueron colocadas en el medio de cultivo e incubadas por 24, 48 y 72 hrs. Los materiales fueron implantados con tubos de polietileno en el dorso (subcutáneo) de los ratones. Después de 30 y 90 días, los animales se sacrificaron y se realizaron las biopsias y el procesamiento histopatológico.

Los resultados obtenidos a las 24 hrs de incubación fueron ligeramente menos tóxicos que los de 48 y 72 hrs. El ionomero de vidrio mostró un alto efecto citotóxico disminuyendo la actividad de 85%, 83% y 89% después de 24, 48 y 72 hrs respectivamente, disminuyeron significativamente el metabolismo celular comparado con el grupo control. En cuanto a la reacción de los tejidos conectivos, éstos presentaron inflamación celular, formación de cápsula fibrosa alrededor de los tubos implantados, además de presencia de macrófagos y células gigantes.

Siete días después presentaban características histológicas similares, la presencia de macrófagos y la consistencia gruesa de la cápsula fibrosa se mostraba en todos los grupos experimentales, además de macrófagos. La inflamación responde a células mononucleares, y la presencia de numerosos, pequeños, congestionados y dilatados vasos sanguíneos, edema local y degradación de colágeno. A los treinta días la inflamación era moderada, presencia de cápsula fibrosa y algunos macrófagos adyacentes al tubo implantado. A los noventa días se observó tejido conectivo de reparación, adelgazamiento de la cápsula de fibrina y ausencia de la reacción inflamatoria.

Concluyendo así que los efectos tóxicos de estos materiales dependerá de la cantidad y los componentes que lo integran y su relación con el medio.<sup>31</sup>

Moharamzadeh Keyvan, et. al.2007 Evaluaron y compararon los efectos biológicos de tres resinas en tres fibroblastos gingivales humanos (HGF) y queratinocitos humanos (HaCaT). HGFs y HaCaT fueron cultivados por 24 hrs y tuvieron un desarrollo lineal, las resinas se disolvieron en dimetil sulfoxide y a su vez se disolvieron en el medio de cultivo. Se expusieron a diferentes concentraciones de monómero ( $10^{-2}$  a 10 mM) en 24 hrs. Los monómeros mostraron efectos tóxicos en HGFs y HaCaT.<sup>32</sup>

Al material de estudio se le realizaron las pruebas de toxicidad subcrónica de conformidad con la ISO 10993-11 y de acuerdo a la norma OECD No. 48.

Durante la observación clínica realizada estos 90 días a los grupos experimentales, no se encontraron cambios en el comportamiento, alteraciones en la piel, mucosas ni secreciones; es importante destacar que durante el estudio los modelos experimentales ganaron peso y terminaron pesando alrededor de 450 g.

En las pruebas hematológicas realizadas se obtuvieron algunas variaciones en los resultados; tal es el caso del hemograma donde se presentó un descenso en la mayor parte de los componentes a excepción de las proteínas totales en las hembras del grupo experimental y control, en los machos el descenso en el conteo plaquetario fue mayor en comparación con el grupo control y los valores de referencia, los cuales se encuentran dentro de los límites de los mismos. En la bioquímica sanguínea se encontraron valores fuera de los límites máximos de referencia en los grupos control y experimentales. Se presentó un aumento en los tiempos de coagulación de los grupos experimentales en comparación con los valores de referencia del grupo control.

Estas alteraciones no fueron significativas ni se atribuyeron al suministro del composite, por lo que se esperaron los resultados histopatológicos.

Durante el análisis histopatológico realizado a los órganos y tejidos, los cuales fueron observados al microscopio, presentaron respuesta negativa al suministro del composite pues no hubo hallazgos de alteraciones; los órganos y tejidos son iguales en morfología a los grupos control.

Es importante establecer que si se le administra el composite sin fotopolimerizar a los animales experimentales, la respuesta será más agresiva como lo reportan los autores antes citados, pero en este estudio se realizó con el composite polimerizado, debido a que en cavidad bucal se encuentra fotopolimerizado y albergado en una cavidad, al momento de desalojarse de la misma, este se ingiere triturado y en combinación con los alimentos, así como también la cantidad que llegase a ingerirse es menor que la que se administró en el grupo de animales experimentales.

## VIII. CONCLUSIONES.

Una vez realizadas las pruebas Clínicas, Hematológicas e Histopatológicas y debido a los resultados obtenidos se concluye:

1. La resina **Light-Cure COMPOSITE** de **MEDENTAL** **NO CAUSA TOXICIDAD SUBCRÓNICA.**
2. Puede ser empleado en la práctica dental cotidiana de forma segura y confiable,
3. Su uso no debe ser indiscriminado y convendrá seguir las indicaciones del fabricante para su empleo.

---

---

## IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Barceló Santana FH, Palma Calero JM. Materiales Dentales: Conocimiento Básicos Aplicados. México. Trillas.2004. 2ª edición.
2. Anusavice KJ. Ciencia de los Materiales Dentales de Phillips. México. McGraw Hill Interamericana. 2004.
3. Macchi RL. Materiales Dentales. Argentina. Medica Panamericana. 2000. Capitulo 3
4. Klinikum der Universität Manchen Innenstadt. Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie, Reinhard Hickel. <http://www.dent.med.uni-muenchen.de/>. Acceso Marzo 26, 2007
5. Fox Stuart I. Fisiología Humana. México. McGraw-Hill. 2002. 1º edición. 1º reimpresión.
6. Ganong W F. Manual de Fisiología Médica. México. Manual Moderno. 2004. 7º edición.
7. Seidel HM. Manual Mosby. Anatomía humana. Madrid, España. Mosby. 1993
8. Dassen R, Fustinoni O. Sistema nervioso. Buenos Aires. El Ateneo.
9. Diccionario Enciclopédico Quillet. México. Cumbre. 13º edición. Vol. 5.
10. Tortora GJ, Anagnostakos NP. Principios de Anatomía y Fisiología. México. Harla. 1996. 5º edición.
11. Gartner LP, Hiatt JL. texto Atlas de Histología. México. McGraw-Hill Interamericana. 2002. 2º edición.
12. Junqueira LC, Carneiro J. Histologia básica. Barcelona. Masson. 2000.
13. Keim A. Manual de métodos parasitológicos e histopatológicos en piscicultura <http://www.fao.org/docrep/field/003/AC566S/AC566S00.htm#TOC> PROYECTO FAO/PNUD/URU/78/005 ASISTENCIA AL INAPE
14. Craig R, Marcos L. Ward. Materiales de Odontología Restauradora. España. Hacourt Brace. 1993. 10º edición.
15. **ISO 10993-11**. "Biological evaluation of medical devices". Part 11: Tests for systemic toxicity.

16. **OECD Guideline no. 408:** Subchronic oral toxicity – Rodent 90 day study.
17. Durante Montiel I; Negrete Rivera I. Manual de Servicio Social de la Carrera de Médico Cirujano. México. UNAM Facultad de Estudios Superiores Iztacala. 2003. 1° reimpresión, 4° edición.
18. Chiasson, R. Laboratory Anatomy of the White Rat. McGraw Hill.1994. 5° ed.
19. Baker HJ., Russell JL, Weisbroth SH. The Laboratory Rat, Biology and Diseases. USA. Academic Press Inc.1979. Vol I.
20. Warren F.; Walker Jr.; Dominique, G; Humberger, Wh. Anatomy and Dissection of the Rat. New York. Freeman and Company.1997. 3° ed.
21. Banks, J. Histología Veterinaria Aplicada. Manual moderno. 1996. 2° ed.
22. **ISIS.** International Species Information Systems. Teare JA. Ed 2002. www.iucn.org.
23. Roos MH., Kaye GI., Wojciech P. Histología Texto y Atlas Color con Biología Celular y Molecular. Buenos Aires. Médica Panamericana. 2005. 1° reimpresión 4° edición.
24. Boya Vegue J. Atlas de Histología y Organografía Microscópica. Madrid, España. Médica Panamericana. 2004. 2° edición.
25. Ratanasathien, S, Wataha, JC, Hanks CT, Dennison JB. Cytotoxic Interactive Effects of Dentin Bonding Components on Mouse Fibroblasts. J. Dent Res. 1995. September, 74 (9): 1602-1606.
26. Geurtsen W, Spahl W, Leyhausen G. Residual Monomer/Additive Release and Variability in Cytotoxicity of Light-curing Glass-ionomer Cements and Compomers. J. Dent Res. 1998. December, 77 (12): 2012-2019.
27. Schedle A, Franz A, Rausch-Fan, Xiaohui, Spittler A, Trevor L, Samorapoompichit, Puchit., Sperr, Wolfgang., Boltz-Nitulescu G. Cytotoxic Effects of Dental Composites, Adhesive Substances, Compomers and Cements. Dent Mater. 1998. November, 14: 429-440.
28. Sletten Gaynour BG, Dahl JE. Cytotoxic effects of Extracts of Compomers. Acta Odontol Scand. 1999. 57: 316-322.
29. Ríos Hernández M; Cepero Cañas J; Davidenko N; Krael R; González Pérez A; Pérez K; Bello Gárciga J. Anuario Toxicología. 2001. 1 (1): 65-72.
30. Darmani H; Al-Hiyasat AS. The Effects of Bis-GMA and TEG-DMA on Female Mouse Fertility. Dental Materials. 2006. 22. 353-358.

31. Souza P; Aranha A; Hebling J; Giro E.; de Souza Costa CA. In Vitro Cytotoxicity and In Vivo Biocompatibility of Contemporary Resin-Modified Glass-Ionomer Cements. *Dental Materials*. 2006. 22. 838-844.
32. Moharamzadeh K; Van Noort R; Brook IM.; Scutt AM. Cytotoxicity of Resin Monomers on Human Gingival Fibroblasts and HaCat Keratinocytes. *Dental Materials*. 2007. 23. 40-44
33. Eiriksson SO.; Pereira PNR; Swift EJ; Heymann HO; Sigurdsson A. Effects of Blood contamination on Resin-Resin Bond Strength. *Dental Material*. 2004. 20. 184-190.
34. Gurpinar A; Ali Onur M; Cehreli Zafer C; Tasman F. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*. 2006. January. 21. 54-69.
35. Boland EJ; MacDougall M; Carnes DL; Dickens SH. In Vitro Cytotoxicity of a Remineralizing Resin-Based Calcium Phosphate Cement. *Dental Materials*. 2006. 22. 338-345.