

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE ODONTOLOGIA



**LA RESPUESTA INMUNOLOGICA  
EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL**

**TESIS**

que para obtener el Título de

**CIRUJANO DENTISTA**

Presenta

**JESUS RAMIREZ PUIG**



México, D.F.  
1984



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

- 1 -

INDICE

1.	Introducción .....	3
2.	Historia : .....	5
3.	Periodonto Sano .....	8
3.1	Encía .....	8
3.1.1	Encía marginal .....	8
3.1.2	Encía interdientaria .....	9
3.1.3	Encía insertada .....	9
3.2	Ligamento Periodontal .....	10
3.3	Cemento .....	11
3.3.1	Cemento Celular .....	11
3.3.2	Cemento Acelular .....	12
3.4	Hueso alveolar .....	13
4.	Periodonto Enfermo .....	14
4.1	Lesión Inicial .....	14
4.2	Lesión Temprana .....	16
4.3	Lesión Establecida .....	18
4.4	Lesión Avanzada .....	20
5.	Filogenia y Ontogenia de la Respuesta Inmunológica .....	23
5.1	Vía Hematopoyética .....	24
5.2	Vía Linfopoyética .....	26
6.	Respuesta Inmunológica .....	27
6.1	Respuesta Inmunocelular .....	29
6.1.1	Linfocinas .....	35
	Factor Inhibitorio de la Migración de los Macrófagos	
	Efectos de la Activación de los Macrófagos	
	Factor Quimiotáctico	
	Factores Citotóxicos	
	Factor Activador de los Osteoclastos	
6.2	Respuesta Inmunohumoral .....	40
6.2.1	Inmunoglobulinas .....	43

6.2.1.1	Ig G .....	47
	Ig A .....	
	Ig M .....	
	Ig D .....	
	Ig E .....	
6.2.1.2	Las Inmunoglobulinas en Encía.....	52
6.2.2	Complemento .....	57
	Actividad Biológica de las Proteínas del Complemento	
6.2.2.1	Via clásica .....	61
6.2.2.2	Via alterna .....	61
6.2.2.3	El sistema del Complemento en la Enfermedad Periodontal ..	62
7.	Reacciones Inmunopatológicas.....	62
7.1	Reacciones tipo I.....	62
7.2	Reacciones tipo II.....	70
7.3	Reacciones tipo III.....	71
7.4	Reacciones tipo IV.....	73
8.	Reacciones Inmunopatológicas destructivas en la Enfer-	
	medad Periodontal.....	75
8.1	Reacciones Anafilácticas .....	75
8.2	Reacciones Citotóxicas .....	76
8.3	Reacciones Inmunes Complejas.....	77
8.4	Reacciones Celulares .....	77
9.	Conclusión .....	78
10.	Bibliografía .....	78

### 1. INTRODUCCION

La cavidad oral, es la puerta de entrada para una gran variedad de antígenos, incluyendo numerosos microorganismos. Normalmente estos antígenos no provocan enfermedad, los cuales son lavados con la saliva.

Los mecanismos inmunológicos de defensa, en particular las inmunoglobulinas, previenen probablemente la adhesión de los microorganismos a las superficies de los dientes y de las mucosas, aglutinando y volviéndolos más susceptibles a la fagocitosis.

La enfermedad periodontal es provocada por un desequilibrio entre los microorganismos orales y la respuesta del huésped, este desequilibrio puede ser un fenómeno de hipersensibilidad o la resultante de la deficiencia inmunológica.

Las inmunoglobulinas (IgA), constituyen el factor principal en la protección mediada por anticuerpos (inmunidad humoral) de las superficies mucosas.

La IgA es secretada como IgA secretoria (S IgA) a través de las mucosas o las glándulas exócrinas. En la cavidad oral, la S IgA es secretada por las glándulas salivales menores. Las células que producen anticuerpos S IgA se localizan en los tejidos linfoides submucosos; las inmunoglobulinas diméricas, son sintetizadas por los linfocitos B y las células plasmáticas, que producen S IgA.

En condiciones de salud el sistema inmunológico proporciona una defensa específica contra la penetración de sustancias de la placa bacteriana. Con la aparición de la gingivitis, se asocia la generación de un exudado seroso, el cual fluye alrededor de los dientes poniéndolos en contacto con la placa dentobacteriana. Este exudado, como el suero, contiene componentes funcionales del complemento y anticuerpos específicos contra antígenos de la placa.

El complemento de este exudado se activa rápidamente por una combinación de efectos los cuales incluyen:

- Actividad de la vía clásica por medio de anticuerpos IgG e IgM contra los antígenos de la placa subgingival.
- Activación de la vía alterna del complemento por endotoxinas de los microorganismos.

La inmunidad celular también puede desempeñar un papel en la evolución de la enfermedad periodontal. Los individuos con enfermedad periodontal, por lo general exhiben reactividad elevada de los linfocitos T contra diversos antígenos de la placa.

La respuesta inmunopatológica mal dirigida, junto con la actividad proteolítica y citotóxica de la placa, provoca la migración apical de la inserción del epitelio gingival del diente, originando una superficie mayor entre la placa bacteriana y el tejido del hueso. El ciclo patológico continúa, ya que al parecer las respuestas inmunitarias no están capacitadas para destruir y eliminar a los microorganismos subgingivales.

## 2. HISTORIA

La enfermedad periodontal es tan antigua como el hombre mismo; los primeros hallazgos se observaron en el fósil de la Chavelle Aux-Saints de la cultura paleolítica del hombre de Neanderthal. En él se observa una resorción ósea característica de la periodontitis marginal.

Entre los antiguos egipcios, hace 4,000 años, una de las enfermedades más comunes era una forma de periodontitis supurativa crónica (S. Schluser, 1981).

El tratado médico-chino más antiguo conocido, fué realizado por Hwang-Fi, cerca de 2,500 años antes de Cristo. Clasificó a las enfermedades en tres tipos:

1. "fon ya" o estados inflamatorios
2. "ya kon" o enfermedades de los tejidos blandos
3. "chong ya" o caries dental

Himócrates de Cos, padre de la medicina moderna, describió la etiología de la enfermedad periodontal. Creía que la inflamación de las encías era debida a la acumulación de "nituita" o cálculos.

Aulo Cornelio Celso, en el siglo I D. C. describe las enfermedades que afectan las zonas blandas de la boca y su tratamiento explicando que: "si las encías se separan de los dientes, es beneficioso masticar uvas y manzanas verdes, manteniendo su jugo en la boca".

Pierre Fauchard, padre de la odontología moderna, describe en 1746, en su libro "Le Chirurgien Dentiste" la enfermedad periodontal destructiva crónica como escorbuto de las encías.

(I. Glickman, 1975)

En el libro de Joseph Fox, se encuentra el primer sistema-



de clasificación de la enfermedad periodontal, aunque el término - periodonto no fue definido y a las enfermedades se les clasificó como lesiones que afectan el hueso alveolar y las encías.

En una publicación de 1977 la enfermedad periodontal y la enfermedad gingival inflamatoria, tomó el término de enfermedad de Riggs, debido al Dr. J. M. Riggs, el cual consideró que la enfermedad seguía cuatro etapas.

Etapas I: El margen de las encías muestra una acción inflamatoria - definida, con cierta absorción de su sustancia, y controlado al menor toque con un cepillo.

Etapas II: La inflamación se extiende sobre el borde alveolar más - delgado, causando absorción del hueso así como de los tejidos de la encía, formando pequeñas bolsas llenas de pus bajo la encía.

Etapas III: La enfermedad se arraiga, involucrando las porciones más gruesas del proceso alveolar, absorbiéndolo rápidamente en el punto más cercano al diente, causando la movilidad del diente hacia - atrás y adelante por falta de la mayor parte de su soporte óseo.

Etapas IV: La enfermedad ha destruido casi todo el alveolo y una - parte de la encía, y el diente es sostenido en su lugar por la conversión de la membrana periodontal a nivel del ápice del diente en una inserción ligamentosa resistente.

A principios de los años veintes Weski (1921) introduce el nombre de paradencia y posteriormente Box introdujo el término de periodontitis, para designar las enfermedades inflamatorias en las que el hueso, la encía y el ligamento periodontal se encuentran afectados. En 1931 operando en seres humanos y animales, Skillen demostró histológicamente que se produce una reacción inflamatoria rodeada, en el tejido sub-epitelial del periodonto, tan pronto como se desarrolla un sulcus, con la independencia de su profundidad.

Cattoni y Bernier, han demostrado que la infiltración de - leucocitos en el corion, inmediatamente debajo del epitelio de la

base del sulcus, es un hallazgo constante en los cortes histológicos del tejido gingival clínicamente sano (J.F. Prichard, 1977).

### 3. PERIODONTO SAÑO

#### Aspectos Clínicos

El periodonto está constituido por:

- Encía
- Ligamento Periodontal
- Cemento
- Hueso Alveolar

#### 3.1

##### Encía

La encía es la parte de la mucosa bucal que recubre a los procesos alveolares y cuello de los dientes; como toda mucosa está formada por tejido epitelial.

##### Clasificación de la Encía

- Encía Marginal Libre
- Encía Interdentaria
- Encía Insertada

#### 3.1.1

##### Encía Marginal Libre:

Se extiende desde el margen más coronario de los tejidos blandos hasta la hendidura gingival. Dicha encía forma la porción de unión entre los tejidos blandos y la superficie de la corona o de la raíz y se halla demarcada de la encía insertada adyacente por una depresión lineal poco profunda: el surco gingival.

Los tejidos que integran la encía marginal libre incluyen: el epitelio bucal en sentido coronario al surco gingival, epitelio bucal del surco, epitelio de unión y tejidos conectivos adyacentes.

### 3.1.2

#### Encía Interdentaria:

La encía interdentaria llena el espacio interproximal que va desde la cresta alveolar hasta el area de contacto entre los dientes; consta de dos papilas. una vestibular y una lingual presentando una morfología piramidal o cónica que se denomina papila interdentaria.

En la región de premolares y molares el vértice de la encía interdentaria es romo en sentido buco-lingual, dicho achataamiento puede tomar la forma de un cuello collado.

### 3.1.3

#### Encía Insertada:

La encía insertada se continúa con la encía marginal y se encuentra unida con firmeza mediante el periostio al hueso alveolar y por las fibras gingivales al cemento lo que da como resultado su característica movilidad.

En la cara lingual de la mandíbula la encía insertada termina en la unión con la membrana mucosa que cubre el surco sublingual en el piso de la boca.

La superficie palatina de la encía insertada en el maxilar se une indefectiblemente con la mucosa palatina.

El color de la encía insertada es rosa salmón y puede presentar una textura con un puntillado áspero. La altura de dicha encía en la región de los dientes anteriores superiores e inferiores puede ser de 9 mm. o más y de 1 mm. en la región de premolares y caninos (S. Schlager, 1981).

### 3.2 LIGAMENTO PERIODONTAL

El ligamento periodontal es el tejido conjuntivo que rodea las raíces de los dientes, las une al hueso alveolar y se encuentra en continuidad con el tejido conjuntivo de la encía.

Los elementos tisulares esenciales del ligamento periodontal son las fibras principales, todas unidas al cemento.

#### Fibras principales

1. Fibras transeptales
2. Fibras cresto-alveolares
3. Fibras horizontales
4. Fibras oblicuas
5. Fibras apicales
6. Fibras interradiculares

(Orban, 1978)

Las funciones del ligamento periodontal son las siguientes:

- Físicas
- Formativas
- Nutritivas
- Sensoriales

En el tejido intersticial del ligamento periodontal, los vasos sanguíneos, linfáticos y los nervios están contenidos en los espacios que quedan entre las haces de fibras principales, los cuales están rodeados por tejido conjuntivo laxo, en el que se encuentran los elementos celulares: fibroblastos, células endoteliales, cementoblastos, osteoblastos, osteoclastos, macrófagos y linfocitos.

### 3.3 CEMENTO

El cemento es el tejido mesenquimatoso dental calcificado que cubre las raíces anatómicas de los dientes; proporciona el medio de unión para las fibras que unen al diente con las estructuras que lo rodean.

Es de color amarillo claro y se distingue fácilmente del esmalte por su falta de brillo y su tono más oscuro; es ligeramente más claro que la dentina. Forma la interfase entre la dentina radicular y los tejidos conectivos del ligamento periodontal, estructuralmente se asemeja al hueso pero no presenta sus mismas funciones; carece de inervación, aporte sanguíneo directo y drenaje linfático.

Existen dos tipos de cemento:

- Cemento celular
- Cemento acelular

#### 3.3.1 Cemento celular

El cemento celular se forma ordinariamente sobre la superficie del cemento acelular y cubre las porciones media y apical de la superficie radicular; en ésta existe menor calcificación que en el cemento acelular y las fibras de Sharpey ocupan una porción menor de cemento celular.

En la unión amelo-cementaria hay tres clases de relaciones del cemento.

1. El cemento cubre el esmalte en un 60 a 65% de los casos.
2. En un 30% hay una unión de borde a borde.
3. En 5-10% el esmalte y el cemento no se ponen en contacto.

(I. Glickman, 1975)

3.3.2

Cemento Acelular

Este cemento puede ser la primera capa depositada y cubre a la dentina radicular desde la unión cemento-esmalte hasta el vértice. Su porción más delgada se encuentra a nivel de la unión cemento-esmalte (20-50 micras) y la porción más gruesa hacia el vértice (150-200 micras).

Las fibras de Sharpey en el cemento acelular desempeñan un papel importante en el sostén del diente.

### 3.4 HUESO ALVEOLAR

El proceso alveolar es el hueso que forma y sostiene los alveolos dentarios, se compone de la pared interna del alveolo, de hueso delgado compacto denominado hueso alveolar propiamente dicho, hueso de sostén que consiste en trabéculas reticulares (hueso esponjoso) y las tablas vestibular y palatina de hueso compacto.

El hueso alveolar fija al diente y sus tejidos blandos de revestimiento y elimina las fuerzas generadas por el contacto de los dientes como son la deglución, masticación y fonación.

(S. Schluser, 1931)

En la superficie de la masa externa del hueso, se encuentra una capa delgada de matriz ósea no calcificada denominada osteoide, la cual a su vez se encuentra cubierta por una membrana llamada periostio que tiene dos capas una interna y una externa. Las células que se encuentran en el periostio se incrustan dentro de la matriz calcificada transformándose en osteocitos; estos últimos están encerrados en pequeñas cavidades llamadas launae. La pared del alveolo está constituida por hueso laminado y se organiza en sistemas haversianos y hueso fasciculado.

La porción esponjosa del hueso alveolar tiene trabéculas que encierran espacios medulares y regulares, tapizados por una capa de células planas y delgadas.

El hueso interproximal de los dientes anteriores es plano mientras que en la zona de molares es plano en sentido buco-lingual; la forma, posición y tamaño de las raíces van a ejercer una influencia decisiva sobre la morfología del hueso.



#### 4. PERIODONTO ENFERMO

La placa dentobacteriana es un factor etiológico siempre presente en el desarrollo de las enfermedades gingivales y periodontales. Mientras que las bacterias poseen el potencial de originar la reacción inflamatoria, las respuestas inmunológicas del huésped pueden involucrarse en la inflamación gingival crónica, así como en el progreso hacia una periodontitis destructiva.

(I. M. Roitt-T. Lehner, 1980)

En la enfermedad periodontal no ha sido posible determinar con exactitud cuándo comienza dicha enfermedad, esto puede tomar muchos años. El rompimiento del ligamento periodontal y la pérdida del hueso de soporte conduce a la formación de bolsas, movilidad y eventualmente la pérdida dental.

Los análisis de los cambios histopatológicos y ultraestructurales de la enfermedad permite establecer cuatro etapas de desarrollo:

1. Lesión Inicial
2. Lesión Temprana
3. Lesión Establecida
4. Lesión Avanzada

##### 4.1 Lesión Inicial

Las características de la lesión inicial solamente reflejan niveles aumentados de actividad de mecanismos de defensa normales del huésped que operan dentro del tejido gingival.

Debido a que las bacterias y sus productos son encontrados normalmente en los dientes, es difícil distinguir entre las reacciones tisulares normales y patológicas.

La lesión inicial es una respuesta a la inflamación aguda

que se desarrolla de 2-4 días a la acumulación de la placa microbiana; la lesión se localiza en la región del surco gingival, el epitelio de unión adyacente y la porción más coronaria de tejido conectivo.

Los vasos sanguíneos del plexo gingival se congestionan y se dilatan presentándose un exudado rico en inmunoglobulinas, especialmente de Ig G, complemento, fibrina y un gran número de polimorfonucleares (P.M.N.) que se desplazan hacia el epitelio de unión y hacia el surco gingival.

Algunos linfocitos se encuentran en transformación blástica dentro del epitelio de unión y en el tejido conectivo. Este tipo de histopatología es consistente con un complejo inmunológico y de hipersensibilidad de tipo III.

El surco gingival contiene leucocitos en migración, células epiteliales descomadas y microorganismos. En el epitelio de unión en las regiones superficiales pueden observarse neutrófilos intactos y en proceso de degeneración y en las regiones más profundas de dicho epitelio se pueden presentar numerosos P.M.N. intactos - así como otros leucocitos.

### Inmunidad Sistémica

En este estado están presentes anticuerpos séricos y gran variedad de placa bacteriana, así que los complejos inmunes podrían ser formados con algunos de los antígenos de la placa. Los complejos inmunes activarán el camino clásico del complemento y L. P. C. y otras sustancias de la placa pueden activar el patrón alternativo de la misma. Los efectos biológicos de la activación del complemento parece ser adecuado para la lesión inicial;  $C_{3a}$  y  $C_{5a}$  inducen el incremento de la permeabilidad vascular y son quimiotácticas - para los P.M.N.

#### 4.2

#### Lesión Temprana

La lesión temprana se confunde y evoluciona a partir de la lesión inicial, sin una línea divisoria clara; dicha lesión se encuentra frecuentemente en la gingiva normal cuando el control de placa no se practica frecuentemente.

Una infiltración densa de células linfoides se desarrolla dentro de los 4-7 días después del comienzo de la acumulación de placa, en el sitio de la lesión inicial. Los fenómenos inflamatorios exudativos agudos todavía persisten en la lesión temprana.

El exudado de inmunoglobulinas séricas (Ig G), complemento, fibrinógeno y leucocitos P.M.N. se ve aumentado.

(I.M. Roitt-T. Lehner, 1980)

Dentro del tejido conectivo continúa y existe un fluido incrementado y exudado de P.M.N. de la crevícula. El fluido crevicular gingival y el número de leucocitos en la hendidura gingival alcanza un máximo nivel y se estabilizan de los 6-12 días después de que se establezca la gingivitis crónica.

Aunque el epitelio del surco bucal y el epitelio bucal generalmente no son infiltrados, el epitelio de unión contiene un número mayor de leucocitos encontrándose entre éstos los P.M.N. en transigración y células linfoides; la mayoría de los linfocitos son de la serie de las células T con un número menor de células B, también se localizan algunos macrófagos, células plasmáticas, células cebadas e inmunoblastos.

El tejido conectivo afectado se diferencia claramente del tejido normal circundante por encontrarse presentes células inflamatorias y la disminución del contenido de colágena.

El componente celular del tejido conectivo infiltrado sin incluir las estructuras vasculares es de:

a. Linfocitos pequeños	39.3%
b. Linfocitos medianos	34.7%
c. Fibroblastos	14.8%
d. Neutrófilos	2.6%
e. Células Cebadas	2.4%
f. Monocitos y macrófagos	2.1%
g. Células plasmáticas	2.0%
h. Immunoblastos	1.0%

(S. Schluger, 1981)

Los leucitos P.M.N. se infiltran densamente en el epitelio de unión y en el surco gingival y algunos se observan dentro de los vasos sanguíneos, pero no es común observarlos dentro de la sustancia del tejido conectivo.

Los fibroblastos que se presentan dentro de la zona del tejido conectivo infiltrado, sufren degeneraciones; estas alteraciones citoréticas parecen estar relacionadas con la actividad de las células linfoides y es muy frecuente observar linfocitos adyacentes a los fibroblastos alterados y una pérdida localizada de fibras colágena.

### Inmunidad Sistémica

Los linfocitos de la sangre periférica obtenidos de ratones con enfermedad gingival inflamatoria, están sensibilizados en las sustancias antígenas de la placa dental. Las células B que han sido estimuladas recientemente en la circulación tienen una alta y no específica afinidad hacia el tejido inflamado y pueden por lo tanto ser implantadas en el foco inflamatorio gingival desarrollado en la lesión, en esta, los linfocitos son capaces de liberar algunos mediadores tales como la inhibición de la migración leucocitaria el factor mitogénico, estos pueden aumentar la localización de leucitos y la proliferación de linfocitos.

#### 4.3 LESION ESTABLECIDA

La lesión se desarrolla entre la segunda y tercera semana de acumulación de la placa y su característica distintiva es la infiltración prominente de células plasmáticas, comparada con la infiltración linfóide de la lesión temprana. Es posible que algunos linfocitos B que se encontraron en la lesión temprana han sido estimulados por antígenos de la placa para poder diferenciarse en células plasmáticas. La lesión aún continúa confinada alrededor del fondo del surco gingival y limitada a una porción pequeña del tejido conectivo gingival, estando presentes numerosas células plasmáticas, sin embargo agrupaciones de células plasmáticas aparecen entre los vasos sanguíneos y fibras colágena profundas de los tejidos conectivos.

La mayoría de las células plasmáticas producen Ig G, un número pequeño contiene Ig A y las células que contienen Ig M son muy raras. También hay algunos linfocitos T. En el tejido conectivo extravascular y en el epitelio de unión se encuentran inmunoglobulinas, complemento y probablemente complejos inmunes, especialmente alrededor de los vasos sanguíneos puede encontrarse una suboblación de células plasmáticas en degeneración.

(S. Schlager, 1971)

El epitelio de unión y el epitelio oral pueden proliferar anicalmente al tejido conectivo y hay una pérdida de colágena, el surco gingival y el epitelio de unión puede convertirse en la ca.

Este estado puede resistir por muchos años y tiene la característica histológica de una lesión de tipo IV, es posible que una hipersensibilidad de tipo III sea importante ya que las células plasmáticas son la característica principal.

(J.M.A. Wiltton-T. Lehner, 1975)

Inmunidad Sistémica

La respuesta proliferativa de los linfocitos a los antígenos de la placa se tornan evidentes de los 14-21 días de la acumulación de la placa. Los antígenos específicos de la placa pueden estar involucrados en este proceso, pero los mitógenos poli-clonales de las células B encontradas en la placa podrían actuar como agentes más potentes.

Los linfocitos T y B son estimulados por agentes de la placa y las células blasto recientemente estimuladas son preferencialmente implantadas en el foco inflamatorio, existe un abastecimiento continuo de estas células en la lesión establecida.

Las células plasmáticas son células secretoras terminales, así que la lesión establecida puede ser mantenida por años o décadas y un flujo continuo de linfocitos es requerido.

Otra característica significativa de la lesión es su capacidad para estimular la respuesta inmune local y la estimulación no específica de los linfocitos T y B de la sangre periférica. Esto puede exacerbar la reacción local y ser responsable de la persistencia de la lesión establecida.

A.A

Lesión Avanzada

El cambio de la lesión establecida a la lesión avanzada, - marca la transición de una reacción defensiva crónica y exitosa, a un mecanismo inmunopatológico destructivo.

Esta etapa es reconocida clínicamente como una periodontitis, donde se presenta formación de bolsas periodontales con ulceración del epitelio de la bolsa, destrucción de ligamento periodontal, fibrosis gingival y destrucción ósea, que conduce al aflojamiento y pérdida eventual de los dientes.

La destrucción ósea, al parecer por resorción osteoclástica, comienza a lo largo de la cresta alveolar generalmente en el tabique interdentario y alrededor de los vasos sanguíneos comunicantes.

El infiltrado celular consiste de macrófagos, linfocitos y células plasmáticas encontrándose dichas células en la sección más profunda de los tejidos conectivos entre los restos de haces de fibras colágena y alrededor de los vasos sanguíneos. La exudación de fluido crevicular persiste, conteniendo elevadas concentraciones de Ig G, Ig A, Ig M, complemento y una infiltración predominante de P.M.N. (J.M.A. Wilton-T. Lehner, 1970)

La síntesis de inmunoglobulinas en tejidos con inflamación crónica fué detectada in vitro por la incorporación de C-lisina y C-isoleucina por técnica de inmunoelectroforesis y autoradiografía. La síntesis de Ig G e Ig A fueron detectadas pero no se encontraron huellas de Ig M; dichos resultados indican que la síntesis local - ocurre en tejidos gingivales enfermos, sugiriendo que no todas las inmunoglobulinas en el surco gingival y en los tejidos gingivales son derivados de la circulación.

(E.T. Lally-P.C. Bachni-E.P. McArthur, 1972)

El porcentaje aproximado de inmunoglobulinas en los tejidos gingivales afectados por lesión avanzada son:

78% de Ig G

9% de Ig M

4% de Ig A

La presencia predominante de Ig G e Ig M en la lesión, tiene implicaciones importantes para la contribución de mecanismos -- efectores no específicos en la destrucción del tejido periodontal.



Inmunidad Sistémica

El proceso destructivo crónico involucra mecanismos que contribuyen a la inmunopatología de las lesiones crónicas. La complejidad del desarrollo de la lesión avanzada en la enfermedad periodontal se hará evidente cuando se aprecie que tanto el mecanismo tipo IV como el tipo III son responsables de la destrucción tisular, - también hay evidencia de participación de los mecanismos tipo I y tipo II.

Mientras que todas estas reacciones pueden contribuir a los mecanismos complejos de la eliminación bacteriana y la destrucción tisular inevitable y su reparación. La significancia biológica de cualquier mecanismo no es bien conocido.

## 5. FILOGENIA Y ONTOGENIA DE LA RESPUESTA INMUNOLOGICA

En la filogenia, el timo es el primer órgano linfoide que aparece en vertebrados más primitivos. En los animales superiores, como las aves se forma a partir del intestino primitivo otra estructura anatómica denominada bolsa de Fabricio, fundamental para el desarrollo de células que sintetizan anticuerpos en dichos animales.

En el hombre se consideran tejidos que están bajo el control del timo, que dan lugar a fenómenos de origen celular, como tejidos dependientes del timo. Los tejidos que secretan anticuerpos por otra influencia, son los tejidos independientes del timo, - ambos son importantes para la maduración de la respuesta inmunológica.

La transferencia de anticuerpos en el hombre, tiene lugar en la placenta, más sin embargo, la leche materna sigue siendo una fuente principal de anticuerpos para el recién nacido. Dichos anticuerpos no son absorbidos por el tubo digestivo del infante, pero puede actuar localmente en el tubo digestivo (como anticuerpos).

La maduración de la respuesta inmune se inicia en el útero, entre el segundo y tercer mes de vida intrauterina. Las células - encargadas de llevar a cabo las funciones inmunológicas específicas e inespecíficas tienen el mismo origen; ambas variedades de células parecen provenir de una población de células progenitoras: las células primitivas o hemoblastos, las cuales se encuentran en los tejidos hematopoyéticos embrionarios (saco vitelino, hígado y médula ósea). Estas células pueden seguir dos vías:

1. Vía Hematopoyética
2. Vía Linfopoyética

## 5.1 VIA HEMATOPOYETICA

Las primeras células hemáticas se forman en los islotes sanguíneos del saco vitelino y del mesodermo, este periodo inicial de la hematopoyesis se conoce con el nombre de mesoblástico, el cual dura algunas semanas produciéndose elementos que contienen hemoglobina llamados eritroblastos. El siguiente periodo de la hematopoyesis es hepato esplénico, el cual abarca hasta el 50. mes de vida intrauterina aproximadamente; formándose megacariocitos y leucocitos con granulaciones. (J.P. Villaseñor, 1970)

Posteriormente la hematopoyesis hepato esplénica es reemplazada por la médula ósea la cual pasa a ser el principal órgano hematopoyético después del nacimiento; adquieren también actividad hematopoyética el bazo, el hígado y los ganglios linfáticos. A principios de la vida adulta, ya que se ha completado el desarrollo la médula ósea hematopoyética está localizada en los huesos del cráneo, vértebras, esternón, costillas, huesos iliacos y en los tercios próximos al húmero y fémur.

Las células sanguíneas tienen un origen común: dichas células provienen de una célula reticuloendotelial especializada, a la cual se le considera pluripotencial en el sentido de que puede dar lugar a elementos de la serie eritrocítica, granulocítica y a los megacariocitos.

Las etapas de maduración de los elementos celulares se representan en el siguiente cuadro:

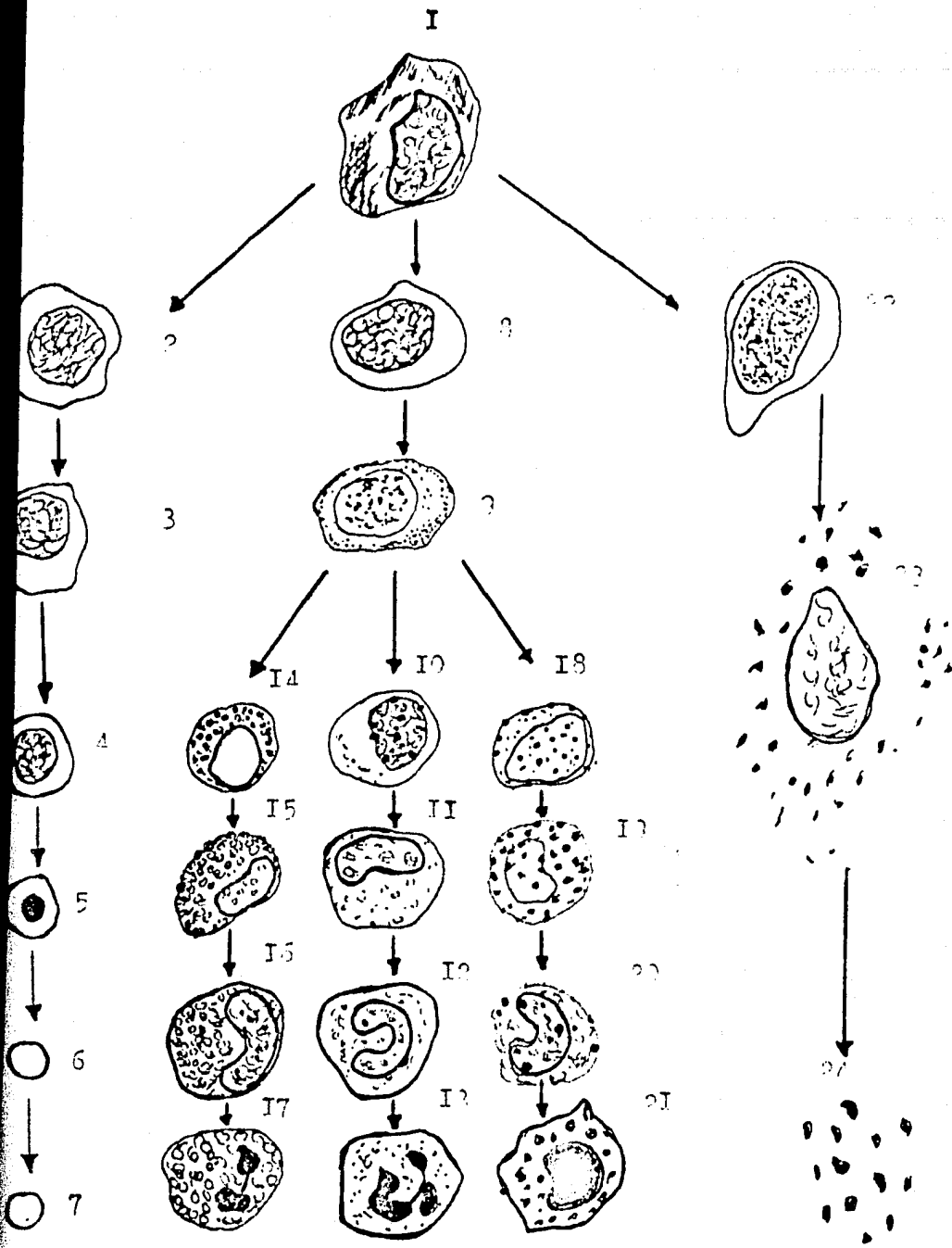


Figure I. Maduración de los diversos elementos celulares.

1. Célula reticuloendotelial heparinogénica.
2. Proeritroblasto.
3. Eritroblasto basófilo.
4. Eritroblasto policromático.
5. Eritroblasto ortocromático.
6. Reticulocito.
7. Eritrocito.
8. Mieloblasto.
9. Promielocito.
10. Mielocito neutrófilo.
11. Metamielocito neutrófilo.
12. Neutrófilo no segmentado.
13. Neutrófilo segmentado.
14. Mielocito eosinófilo.
15. Metamielocito eosinófilo.
16. Eosinófilo no segmentado.
17. Eosinófilo segmentado.
18. Mielocito basófilo.
19. Metamielocito eosinófilo.
20. Basófilo no segmentado.
21. Basófilo segmentado.
22. Megacarioblasto.
23. Megacariocito.
24. Plaqueta.

### 5.2 VIA LINFOPOYETICA

La célula madre del linfocito proviene de la célula reticular embrionaria por vía de la célula reticular linfática, que procede al linfoblasto el cual va a dar origen a los tipos de linfocitos: el linfocito pequeño y el linfocito grande, siendo este último tres veces mayor en su volúmen que el pequeño linfocito.

Durante la vida fetal, los precursores de los linfocitos se originan en la médula ósea y se programan para desempeñar una función determinada en algunos de los órganos linfoides primarios, sea el timo o la bolsa o saco equivalente. En los últimos meses de la vida fetal y en la vida post-fetal, los linfocitos se producen en el tejido linfoide: bazo, ganglios linfáticos, amígdalas y tejido linfoide intestinal. (Todd-Sanford, 1973)

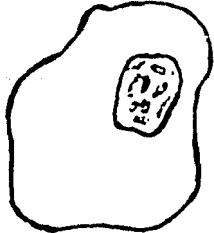
El número total de leucocitos al nacer y durante las primeras 24 horas, varían dentro de unos límites amplios. Pueden oscilar entre 4,000 y 40,000 con predominio de granulocitos. Forkner (1970) reporta que el promedio durante el primer día era un total de 25 mil leucocitos con:

1. 69% de granulocitos neutrófilos
2. 2% de eosinófilos
3. 7% de monocitos
4. 18% de linfocitos
5. 4% de mielocitos

Diez días después, las cifras correspondientes eran de 13 mil leucocitos:

1. 29% de granulocitos neutrófilos
2. 3% de eosinófilos
3. 17% de monocitos
4. 49% de linfocitos
5. .2% de mielocitos

HEMATOPOYESIS MEDULAR



CELULA RETICULAR



CELULA RETICULAR LINFOCITICA



LINFOPLASTO

MEDULA

BARRERA  
SANGRE



LINFOCITO GRANDE



LINFOCITO PEQUEÑO

SANGRE PERIFERICA

Figura 2. Se presenta la maduración linfocítica.

## 6. RESPUESTA INMUNOLOGICA

La respuesta inmunológica, es una serie de complejos iniciados por la introducción de una sustancia antígenica, resultado de la síntesis de anticuerpos moleculares y la presencia de linfocitos "efectores" específicos, contra los antígenos usados para la inmunización.

El escalón central en esta respuesta, es la activación de células inmunocompetentes, su subsecuente proliferación y diferenciación y la regulación de estos procesos.

El sistema inmunológico, puede considerarse como el tejido linfóide organizado, donde los elementos linfoides centrales son:

- El timo
- Médula ósea

Y los focos circulantes son:

- El bazo
- Módulos linfáticos
- Placas de Peyer

Dentro de estos tejidos y órganos, pueden identificarse tres categorías principales de células:

1. Los linfocitos Timo-dependientes (Células T)
2. Los linfocitos Bazo-dependientes (Células B)
3. La línea de células Monocitos-Macrófagos.

En los órganos linfáticos encontramos el tejido linfóide, en el que predominan las células linfocitarias; los linfocitos de la sangre y de la linfa, los linfocitos y el monocito del tejido conectivo los cuales constituyen el sistema inmunológico, poseen una función de defensa contra los antígenos, de encadenando entre sí los timos la respuesta inmunológica.

Los antígenos son capaces de ser identificados por los linfocitos, por medio de los anticuerpos existentes; el reconocimiento de



encadena la respuesta inmunológica que según el estímulo o agente causal, puede ser por medio de los linfocitos B.

(J.C. Junqueira, - J. Carneiro, 1981)

Se sabe que los linfocitos provienen de la célula madre - de la médula ósea; los linfocitos T desempeñan reacciones inmunológicas provocadas por células que se diferencian bajo la influencia del timo. Los linfocitos B en el hombre, están representados por tejido linfático del intestino; estas células plasmáticas productoras, las cuales producen la mayor parte de las inmunoglobulinas circulantes. Tanto los linfocitos T como los linfocitos B adquieren la capacidad para responder a un antígeno durante su diferenciación; ambas células circulan a través de la sangre y la linfa. Los anticuerpos y las linfocinas reaccionan en forma íntima con otros sistemas como por ejemplo: el sistema de coagulación, la microcirculación y el sistema del complemento, todo este conjunto se conoce como "Sistema Linfático del Huésped".

Cuando penetra un antígeno al organismo, es llevado a través de la sangre o la linfa, hasta los ganglios linfáticos, donde se relaciona con los macrófagos que los procesan de una manera aún desconocida, presentándolos a los linfocitos de tal forma que puedan responder.

Después de 12 a 24 horas de exposición del antígeno, las células comienzan a experimentar plasmocitosis, aumentando de tamaño considerablemente y en ocasiones produciendo y secretando linfocinas. Esta reacción puede durar hasta 4 días, dando lugar a la formación de una población de células sensibles a los antígenos; algunas de estas células poseen la morfología de linfocinas, aunque se denominan células de memoria, reconocibles de la característica observada cuando existe un segundo encuentro con los antígenos.

Algunas células estimuladas salen de los ganglios linfáticos y bazo a través del torrente circulatorio, formando una población linfocitaria de vida corta (Linfocitos B), esta población puede localizarse en el lugar de la lesión o deposición del antígeno, así como en los pulmones y en la pared del intestino, diferenciándose en células plasmáticas maduras.

Los linfocitos T estimulados dan lugar a una población de células que no producen ni liberan anticuerpos, sino que llevan en su superficie sitios específicos reconocedores de anticuerpos. Estas células recirculan y participan en una gran variedad de reacciones, incluyendo una vigilancia inmunológica y una función auxiliar en la producción de anticuerpos y células B. Algunos de los linfocitos T sensibilizados denominados células efectoras o células mortales T, poseen la capacidad para matar a las células que llevan los determinantes antígenicos, a los que se han sensibilizado a través de interacciones entre célula y célula. Estas subpoblaciones adicionales de linfocitos sensibilizados, producen y secretan linfoquinas.

(S. Schlager, 1971).

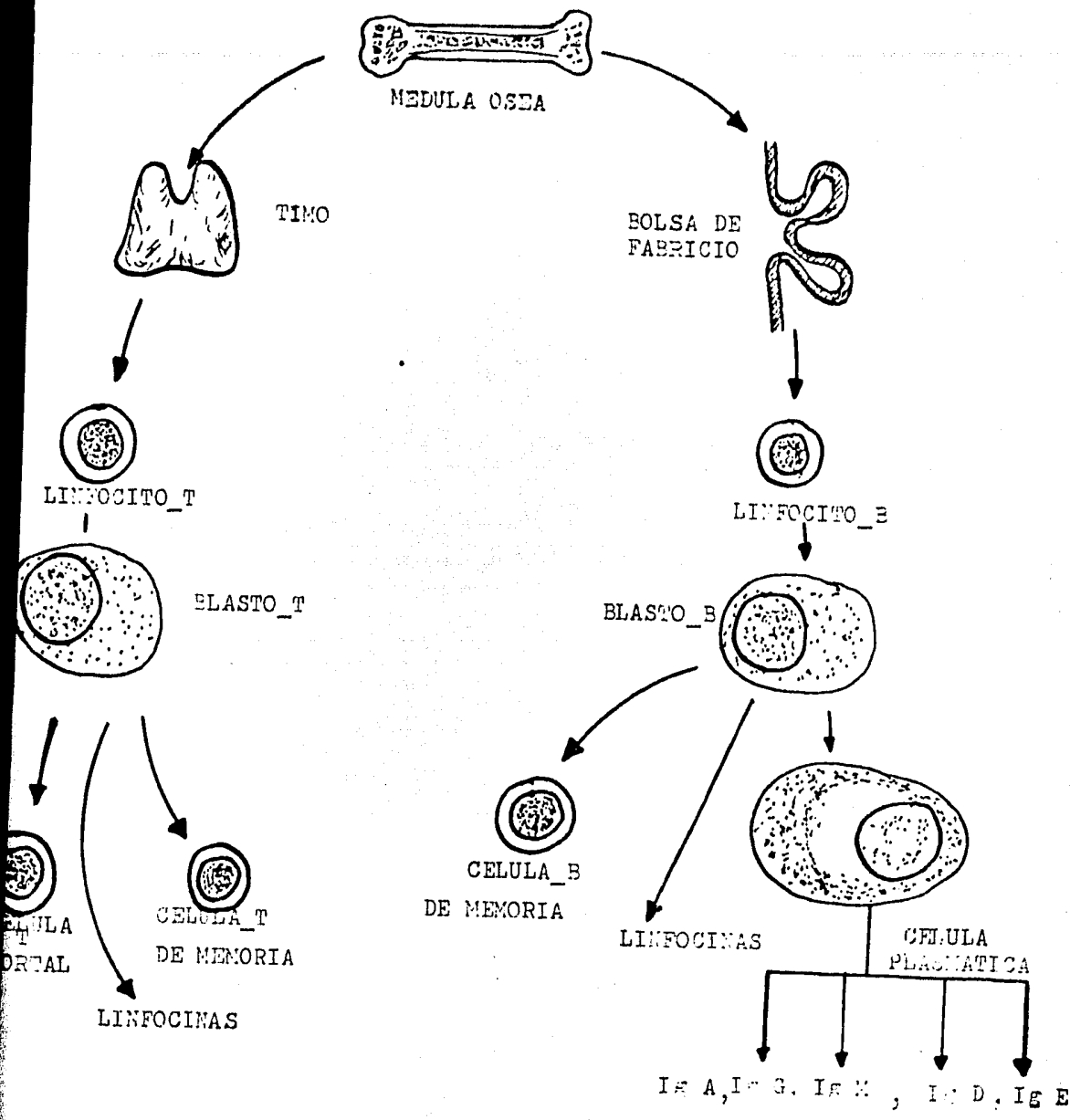


Diagrama esquemático de la respuesta inmune mostrando la diferenciación de las células-inmunocompetentes.

## 6.1 RESPUESTA INMUNOCELULAR

Los linfocitos influenciados por el timo o células timo-dependientes son las células responsables de una amplia variedad de reacciones inmunológicas celulares las cuales incluyen:

- Reacción a la tuberculina.
- Rechazo de aloinjertos y resistencia tumoral.
- Defensa contra infecciones bacterianas, micóticas, virales y protozoarias.
- Actividades auxiliares para los antígenos dependientes de las células T.
- Funciones supresoras.

El timo es el primer órgano que se desarrolla y en el cual se puede demostrar la existencia de linfocitos pequeños en dicho tejido alrededor de la octava o novena semana de vida intrauterina; consecutivamente se presenta un aumento de células linfocíticas en el bazo, ganglios linfáticos y médula ósea, durante la decimosexta semana.

El timo actúa sobre la diferenciación celular en dos formas:

1. Modula la transformación de las células protimicas en células protimicas funcionales.
2. Después de que las células han dejado el medio timico y migrado hasta los tejidos periféricos, el timo continúa afectando la cantidad y la actividad funcional de las células T.

Se ha comprobado que los timocitos marcados, emigran a zonas timo-dependientes de tejido linfóide secundario (vainas periaortarias del bazo y zona paracortical de los ganglios linfáticos (Parrot y Colaboradores, 1966), y aparecen en la linfa del conducto torácico.

Las intervenciones que reducen la reserva de células T en recirculación son, por ejemplo: La timectomía neonatal, la administración de suero antilinfocítico o la timectomía en el adulto seguida de una irradiación letal y reconstitución de la médula ósea. De esta manera se inhibe profundamente las respuestas inmunitarias de base celular.

Durante la inducción de la inmunidad celular se provoca una proliferación de linfocitos T en las zonas timo dependientes de los ganglios linfáticos ( Davies y Cols, 1969 ), y bazo; los estímulos que no provocan respuesta en esas zonas, no confieren inmunidad protectora contra diversos agentes parasitarios.

Parece ser que los elementos celulares que proceden de las células efectoras de la inmunidad celular, se encuentran en el timo bazo y la reserva circulante de linfocitos, pero son escasos en la médula ósea.

Una última indicación es que los antisueros contra marcadores de linfocitos, eliminan células efectoras específicas de las poblaciones de células linfoides inmunes. ( Blanden y Langman, 1962 ).

Se ha pensado que la inducción del ciclo vital de los elementos celulares, progenitores de las células T efectoras, pueden requerir una colaboración entre dos clases distintas de células T. Estos dos tipos de células podrían pertenecer, a diferentes estirpes celulares o representar diferentes fases de maduración dentro de una misma estirpe celular.

Los linfocitos T del primer tipo (T<sub>1</sub>), se encuentran normalmente en el timo y el bazo, y su número puede disminuir en el tejido linfóide secundario del adulto. A la 2<sup>a</sup> 6 semana de la timectomía es decir podrían representar una fase inicial de la maduración morfológica en esos tejidos.

El segundo tipo de células ( T 2 ), es escaso en el timo y su número no disminuye en el tejido linfóide secundario, después de la timectomía en el adulto, es decir, podría corresponder a una fase tardía de maduración postfímica.

Se ha supuesto que las células T1 son las progenitoras de las células efectoras y que las células T2 actúan como amplificadores de la respuesta.

También se ha demostrado que las células T que intervienen en la resistencia antibacteriana proceden de las células progenitoras que llevan menos de 3 semanas en tejidos linfoides secundarios.

Como no hay evidencia de que los linfocitos específicamente sensibilizados sean capaces de destruir por sí mismos a los microorganismos, es muy posible, que la resistencia a la infección requiera la colaboración de células efectoras auxiliares. La principal célula colaboradora, parece ser una célula fagocítica mononuclear.

Los fagocitos mononucleares (macrófagos) se distinguen por su capacidad fagocítica, la naturaleza y el contenido de lisosomas y por la presencia de su membrana plasmática de receptores para ciertas inmunoglobulinas (Ig G 1, Ig G 3 e Ig M) y para el complemento C3.

Generalmente los macrófagos se remueven de manera continua y lenta dividiéndose infrecuentemente. En alteraciones patológicas los macrófagos de las lesiones inflamatorias, derivan principalmente de los monocitos de la sangre, pero puede presentarse una multiplicación local.

La principal función fisiológica de los macrófagos, consiste en limpiar la sangre, la linfa y los tejidos de partículas, microorganismos y células degeneradas. Este proceso se puede dividir en tres etapas:

1. Adhesión de las partículas a la membrana plasmática de los macrófagos.
2. Fagocitosis.
3. Descarga de enzimas lisosómicas en las vesículas fagocíticas, que contienen las partículas.

La transferencia de células linfoides inmunes o reproductores, singénicos, en modelos de infección bacteriana, ha permitido demostrar que la expresión de la inmunidad celular, requiere una colaboración entre células T específicamente sensibilizadas y células inflamatorias inespecíficas.

Como se mencionó anteriormente, la célula auxiliar más importante parece ser el macrófago; la colaboración entre las células T y los macrófagos puede ser de la siguiente manera: Las células T específicamente sensibilizadas reconocen a los antígenos en los focos de infección, este reconocimiento puede producirse en lesiones o superficies de los vasos sanguíneos, adyacentes a la zona de infección. Las células T sensibilizadas desencadenan o aumentan el flujo de células tanto PMN como macrófagos.

Esta atracción depende posiblemente de la producción de células T, de factores inmunológicamente inespecíficos que atraen y detienen a los leucocitos PMN y macrófagos de la sangre.

Los leucocitos PMN no pueden estar presentes en algunos focos infecciosos, pero en ocasiones predominan en lesiones incipientes. Dentro de la zona de infección, la activación de los macrófagos se produce en respuesta a la producción local de mediadores químicos.

Por lo tanto la colaboración entre las células T y los macrófagos se realiza a dos niveles diferentes:

1. Las células T atraen o detienen a los monocitos de la sangre, fomentando su acumulación en la zona de la infección.
2. Una vez que los monocitos han sido acumulados influyen en su estado metabólico para producir macrófagos activados.



### 5.1.1 LINFOCINAS

Los linfocitos T y B en transformación, además de producir y secretar inmunoglobulinas responsables de una gran variedad de actividades biológicas, dando como resultado la producción de "medidores solubles" o linfocinas.

La producción de linfocinas puede presentarse independientemente de la síntesis del DNA y de la mitosis, lo que indica que algunas subpoblaciones de células pueden estar involucradas o que las células activadas pueden poseer la capacidad de producir linfocinas únicamente, durante un periodo limitado después de la estimulación.

Estas sustancias pueden servir como medio de comunicación entre los reactivos celulares que en ultimo termino participan en la respuesta de la hipersensibilidad celular y pueden tambien proporcionar un medio por el cual se amplifique esta reacción.

(M.E. Fudencera, 1980).

Algunas linfocinas que se consideran de especial importancia en la enfermedad inflamatoria gingival y periodontal incluyen:

#### FACTOR INHIBITORIO DE LA MIGRACION DE LOS MACROFAGOS (MIF)

Las sustancias liberadas por los linfocitos sensibilizados reaccionan con los antígenos o mitógenos induciendo efectos sorprendentes en la morfología y propiedades funcionales de los monocitos y los macrófagos. Dichos linfocitos sensibilizados portan una reacción inmunitaria y elaboran un factor soluble, MIF, después de que han sido estimulados por antígenos específicos. El MIF actúa sobre los macrófagos para inhibir su migración. Los linfocitos producen MIF el cual inhibe la migración de monocitos humanos o a los macrófagos del cobayo los cuales se han empleado como células indicadoras.

La actividad del MIF no es disminuida cuando el material es tratado con RNA-asa y DNA-asa, pero es inactivado después del tratamiento enzimático con tripsina y quimiotripsina.

FACTOR DE ACTIVACION DE LOS MACROFAGOS

(MAF)

Los macrófagos obtenidos de animales inmunizados por infección, muestran aumento en su función cuando son cultivadas "in vitro" son más fagocitarias y muestran una actividad bactericida, inclusive contra organismos antigenicamente diferentes a los que han infectado al huésped.

La activación de los macrófagos o de los monocitos requiere de varios días mientras que la inhibición de la migración de los macrófagos (MIF) puede observarse antes de 24 horas.

EFFECTOS DE LA ACTIVACION DE LOS MACROFAGOS

"IN VITRO"

POR LOS MEDIADORES LINFOCITARIOS

- \_\_ Aumento de la actividad de la membrana con arrugas.
- \_\_ Adherencia aumentada en el frasco de cultivo.
- \_\_ Fagocitosis aumentada.
- \_\_ Pinocitosis aumentada.
- \_\_ Disminución de las cifras de ciertas enzimas lisosómicas.  
(fosfatasa acida,  $\beta$ -glucuronidasa).
- \_\_ Aumento del número de gránulos citoplasmáticos.
- \_\_ Bacteriostasis aumentada.

FACTOR QUIMIOTACTICO

La mayoría de las células que se infiltran en el sitio de la reacción de hipersensibilidad retardada, son las células mononucleares. Esta observación ha sugerido que los pocos linfocitos presentes activados por antígenos podrían estar produciendo sustancias que reclutarían monocitos.

Los linfocitos activados por los antígenos o los mitógenos elaboran una sustancia quimiotáctica que atrae a los macrófagos o a los monocitos.

FACTORES CITOTÓXICOS (LINFOTOXINAS)

Los linfocitos inmunes pueden provocar la citólisis de ciertas células blanco suceptibles de dos maneras:

- 1.- La adherencia de linfocito directamente a la célula blanco, provocando la lisis celular por mecanismos aún desconocidos. Esto se conoce como citólisis directa mediada por linfocitos.
- 2.- Los linfocitos humanos sensibilizados, en respuesta al antígeno específico o a los mitógenos, liberan un factor soluble que tiene efecto citotóxico sobre ciertas células blanco. Este material se le ha dado el nombre de linfotoxina.

Se ha postulado el siguiente mecanismo para explicar la acción de la linfotoxina sobre las células blanco. Cuando ha sido activado el linfocito, por el contacto íntimo con las membranas de las células blanco, es inducido a sintetizar el mediador; después de su producción, la linfotoxina se fija a la membrana de la célula blanco, donde efectúa la lisis de la misma.

La desintegración de la membrana celular o el desarrollo físico, promueve la liberación de linfocitos de la célula blanco causando la secreción de linfotoxina; este mecanismo inhibirá una destrucción indiscriminada por los linfocitos que producen el factor e impedirán el daño celular en el huésped.

En la enfermedad inflamatoria gingival y periodontal, la linfotoxina puede ser importante en algunas de las alteraciones que se presenta en esta enfermedad. Los linfocitos cultivados de sangre periférica humana de individuos con enfermedad periodontal crónica expuestos a placa dentaria producen y secretan una linfotoxina con la capacidad para alterar en forma citopática y matar a los fibroblastos mantenidos "in vitro". (S. Schluger, 1981)

### FACTOR ACTIVADOR DE LOS OSTEOCLASTOS

Existen varias sustancias que son capaces de provocar resor<sub>ción</sub> ósea, entre estas se encuentran la hormona paratiroidea y la prostaglandina E<sub>2</sub>. Recientemente se ha descrito un factor elaborado por los linfocitos de sangre periférica (probablemente células B), observados en gingiva y expuestos a placa dentobacteriana, denominada factor activador de los osteoclastos. La técnica para medir la resorción ósea en el cultivo de órganos consiste en marcar la diáfisis del radio y del cúbito del feto de rata a los diecinueve días con <sup>45</sup>Ca. Los líquidos del cultivo de linfocitos son incubados con los cultivos del órgano de cuatro a seis días; la relación entre el <sup>45</sup>Ca liberado en el medio de los cultivos testigos y los de hueso tratados, se emplea como una medida de resorción ósea.

El factor estimulante de los osteoclastos tiene un peso molecular de 13-25 mil, es termolábil y es inactivado por las enzimas proteolíticas. Este mediador quizá sea el más importante con respecto a la pérdida ósea en la periodontitis crónica.

Las reacciones de hipersensibilidad retardada son mediadas generalmente por linfocitos T. Se ha sugerido, además, que la producción de mediadores linfocitarios inducida por los antígenos es también una función de las células T.

Tanto los linfocitos T y B pueden producir los mediadores, por lo consiguiente se debe de reinterpretar el papel de los linfocitos B en la inmunidad celular.

### 5.2 RESPUESTA INMUNOHUMORAL

La respuesta inmunohumoral está dada por los linfocitos B, los cuales maduran en la bursa aviaría, la cual es infiltrada por células primordiales que emigran del saco vitelino y de las fuentes hemáticas.

Con un aumento en la proliferación de las células, la bursa se transforma en un órgano linfóide durante los 13-19 días del desarrollo embrionario.

En el hombre ha sido imposible identificar el sitio anatómico donde ocurre la maduración de las células B. Algunos estudios indican que la médula ósea, el hígado y el vaso fetal son los sitios más probables del equivalente de la bursa.

Los primeros linfocitos que demostraron la presencia de inmunoglobulinas de membrana, fueron las células que portaban Ig G o Ig M que se desarrollan en el hígado fetal alrededor de la 8 a 10 semanas de gestación, la células con Ig A de membrana son observadas aproximadamente a las 11 1/2 semanas y posteriormente se observan células con Ig M, Ig G e Ig A en el hígado, bazo, timo y superficie periférica.

La proliferación de las células da como resultado un incremento de células B, de tal manera que alrededor de la 15a. semana, la proporción de inmunoglobulinas presentes sobre las células B es parecida a la que se encuentra en un lactante.

Existen otras dos clases de inmunoglobulinas que se encuentran en el hombre. La Ig D y la Ig E de las cuales se sabe muy poco acerca de su presencia o de su maduración en el desarrollo fetal.

Para comprender la maduración de las células B, se presentan los siguientes modelos:

- 1) Las células primordiales pro-bursas migran hacia los tejidos linfoides.

sales y se diferencian en células B, las etapas de maduración siguen el patrón Ig M---Ig A y los linfocitos que han madurado hacia un tipo de inmunoglobulina, pueden poseer todavía inmunoglobulinas de membrana, es decir una célula encargada de producir Ig G puede tener todavía unas moléculas de Ig M. Estas células dejan de moverse continuamente el medio de la bursa y se localizan en los tejidos linfoides periféricos. Cuando estas células quedan expuestas al antígeno, responden con la producción de células plasmáticas limitadas a la secreción de una sola clase de anticuerpos.

b) En el modelo de diferenciación de las células B, las células plasmáticas productoras de anticuerpos se originan de una célula B multipotencial. En este modelo, el antígeno es el que inicia la producción de maduración de las diferentes clases de cadenas pesadas; por lo tanto las células destinadas a la producción de Ig G o Ig A podrían resultar de los linfocitos que expresan sólo inmunoglobulinas Ig M sobre su superficie.

c) El tercer modelo, tiene linfocitos aleatoriamente seleccionados para la producción de Ig M, Ig G o Ig A. con la mayoría de estas células reteniendo todavía Ig M como su principal inmunoglobulina de superficie; al ser expuestas al antígeno, estas células secretan Ig M y posteriormente maduran convirtiéndose en células secretoras de Ig G o Ig A.

El sistema inmunológico humoral es muy eficiente en la defensa contra diferentes infecciones bacterianas, los efectos de los anticuerpos incluye:

- a) Las toxinas y otras sustancias antígenicas nocivas que son inactivadas y neutralizadas por combinación de anticuerpos específicos formando complejos inmunes, los cuales son ingeridos y destruidos con gran facilidad por las células fagocíticas.
- b) El anticuerpo específico se combina con las determinantes superficiales de las bacterias para formar un complejo inmune el cual activa al complemento y conduce a la bacteriolisis.
- c) Los anticuerpos cubren con opsoninas a las bacterias, ya sea en forma específica o no específica, facilitando así la fagocitosis.



### 6.2.1 INMUNOGLOBULINAS

Las inmunoglobulinas (Ig), son proteínas séricas que han sido bien caracterizadas estructural y funcionalmente, cumpliendo las funciones de anticuerpos específicos combinándose con la sustancia que provocó su formación (antígeno).

Estas proteínas muestran mucha similitud antitécnica y biológica además de estructural, pero difieren respecto a la estructura primaria de ácidos aminados; se ha demostrado que estos anticuerpos emigran electroforéticamente en las regiones de la alfa y la beta globulina lenta.

Las inmunoglobulinas comprenden un grupo heterogéneo de proteínas que constituyen el 20% de las proteínas plasmáticas totales. Estas proteínas se encuentran presentes, no solo en el suero sino también en diversas secreciones del cuerpo como: saliva, secreciones nasales, sudor, leche y calostro. (M.H. Fudenberg, 1980)

En el hombre se conocen cinco clases diferentes de inmunoglobulinas, cada una con una estructura química especial y un papel biológico específico las cuales se designan con las letras G (gamma), A (alfa), M (Mu), D (delta) y E (epsilon).

Estas inmunoglobulinas son responsables de la neutralización de las toxinas, de la aglutinación bacteriana, de la lisis celular y de algunas reacciones alérgicas, por lo tanto, su producción representa un mecanismo de defensa.

#### ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Como se ha mencionado anteriormente las inmunoglobulinas reaccionan a los antígenos e inician fenómenos biológicos que son independientes de la especificidad de los anticuerpos.

En cualquier molécula de las inmunoglobulinas, las cadenas de polipeptidos son de dos tipos, conocidas como cadena pesada (H) y como cadena ligera (L). Estas cadenas se entrelazan por medio de una combinación de uniones disulfuro covalentes y de diversas uniones no covalentes, formando así unidades básicas de cuatro cadenas. Las dos cadenas pesadas y las dos cadenas ligeras que aparecen en la molécula de cualquier inmunoglobulina dada son siempre estructuras idénticas. También se presenta una región flexible o de bisagra (región "Hinge"), la cual se encuentra situada cerca de la porción media de las cadenas y proporciona flexibilidad al anticuerpo que se relacionara con la reacción al antígeno.

Los anticuerpos de la Ig G tratados con la enzima proteolítica papaina, rompe las cadenas pesadas a nivel de los enlaces disulfuro entre las cadenas, obteniéndose tres fragmentos, uno de los cuales contiene la mayor parte de los determinantes antigénicos, denominándose fragmento cristalizante "Fc"; los otros dos fragmentos conservan la capacidad de combinarse con los antígenos y se denominan fragmentos Fab. Aunque tengan casi el mismo tamaño, estos fragmentos difieren notablemente en cuanto a su función.

Por otra parte, pudo lograrse el desdoblamiento de una función enlazante antigénica, por medio de la enzima proteolítica papaina la cual actúa sobre la molécula de Ig G desdoblando la cadena pesada, emezando con el extremo carboxílico y continuando hacia el nudo disulfuro entre las cadenas. A diferencia de la fragmentación por papaina, este tratamiento produce un fragmento que posee dos focos de fijación de antígeno, y que por lo tanto todavía puede precipitar los antígenos. Este fragmento, llamado  $F(ab')_2$ , ha perdido todos los determinantes antígenicos propios de la Ig G, pues tales determinantes se encuentran en la mitad carboxílica de la cadena pesada de la Ig G (fragmento Fc).

Además de los fragmentos Fab,  $F(ab')_2$  y Fc, se conoce otra porción de la molécula de Ig G, designándose con el nombre "Fd" la mitad amino de la cadena pesada; o sea, es la mitad de la cadena pesada que se encuentra en el fragmento Fab.

Esta región de la cadena pesada tiene gran importancia biológica, ya que interviene en la formación del foco de fijación de anticuerpos.



6.2.1.1 INMUNOGLOBULINA G (Ig G)

Dicha inmunoglobulina es la más abundante en el organismo, este tipo de anticuerpo forma más del 85 % del total de las inmunoglobulinas del suero y es causante de la mayor parte de las funciones inmunológicas contra los agentes infecciosos diseminados en la sangre, incluyendo bacterias, hongos, parásitos y virus.

La Ig G presenta una vida media relativamente larga (70 días), y es la única inmunoglobulina que puede atravesar la placenta y fijar el complemento. Las moléculas pueden pasar con facilidad a la pared endotelial vascular alcanzando una alta concentración en los líquidos extravasculares.

Se han identificado cuatro subclases de la Ig G con base en diferencias menores en la composición de aminoácidos de las cadenas pesadas, las concentraciones de dichas subclases son aproximadamente de: Ig G1, 60-70 %; Ig G2, 14-20%; Ig G3, 4-8% e Ig G4, 2-6%. Los siguientes porcentajes varían de individuo a individuo.

PROPIEDADES DE LAS SUBCLASES DE Ig G

PROPIEDADES	Ig G1	Ig G2	Ig G3	Ig G4
CONCENTRACION EN SUERO (mg/ml)	5_12	2_6	0.5_1.5	0.1_0.3
VIDA MEDIA (en días)	23	23	11	21
TRANSFERENCIA PLACENTARIA	+	+	+	+
UNIENDO C1q	++++	++	++++	+/_
RECEPTOR DE MONOCITOS	+	-	+	-
RECEPTOR DE P M N	+	-	+	-
REACTIVIDAD CON PROTEINA ESTA _ FILOCOCICA A	+	+	-	+

### INMUNOGLOBULINA A (I<sub>g</sub> A)

La Ig A ocupa el segundo lugar desde el punto de vista --- cuantitativo y constituye el 15% del total de las inmunoglobulinas séricas. Su función más importante corresponde al sistema secretorio externo.

La I<sub>g</sub> A secretoria (S-Ig A) va a proporcionar el primer mecanismo de defensa contra las infecciones locales, debido a que se encuentra en gran abundancia en la saliva, lágrimas, secreciones bronquiales, líquido prostático, secreciones vaginales, secreciones mucosas del intestino delgado y en la leche normal.

Esta inmunoglobulina varía estructuralmente de las otras proteínas séricas, en que posee una cadena adicional de polipéptidos o porción secretoria, lo cual aparentemente permite al anticuerpo atravesar el epitelio secretor de varias glándulas y convertirse en parte de las secreciones normales.

El anticuerpo que se encuentra en mayor cantidad en la saliva humana es S-Ig A, lo cual desempeña un papel predominante en los mecanismos inmunohumorales de la cavidad oral.

El principal modo de acción de la S-Ig A, a conducto de la especulación de que su principal función puede no ser la destrucción de los antígenos (bacterias o células), sino que es impedir el acceso de sustancias extrañas al organismo, así como interfiere con la adhesión de las bacterias a las estructuras dentarias y a los epitelios.

### INMUNOGLOBULINA M (I<sub>g</sub> M)

Los anticuerpos Ig M se encuentran entre las moléculas de inmunoglobulinas de mayor tamaño, lo cual explica que las moléculas no puedan salir del espacio intravascular. Estas globulinas representan el 10% de las proteínas séricas.

Las macromoléculas tienen gran actividad para la aglutinación de antígenos tales como bacterias y glóbulos rojos y es muy eficaz para la activación del complemento.

La Ig M predomina en los primeros días de la respuesta inmune inicial; cuando se introduce el huésped por primera vez, se activa la síntesis de anticuerpos Ig M e Ig G, alcanzando la Ig M un nivel máximo en pocos días disminuyendo rápidamente al igual que la Ig G.

### INMUNOGLOBULINA D (I<sub>g</sub> D)

La cuarta variedad de inmunoglobulina, está presente de manera normal en el suero en cantidad de 0.2%, algunos reportes indican que la Ig D tiene una actividad de anticuerpo para algunos antígenos incluyendo la penicilina, insulina y el toxoide diftérico, no obstante la formación de la Ig D no ha sido aún determinada.

La Ig D con la Ig M es la inmunoglobulina preexistente sobre la superficie de los linfocitos B y se ha sugerido que la Ig D puede hallarse involucrada en la diferenciación de estas células.



### INMUNOGLOBULINA E (Ig E)

La globulina E se encuentra en el suero sanguíneo a una -- concentración de 0.004%. La identificación de los anticuerpos Ig E, como reagentes y la caracterización de esta inmunoglobulina, marcó un avance en el mecanismo de las enfermedades alérgicas.

Al combinarse la globulina E con ciertos antígenos específicos llamados alérgenos, los anticuerpos desencadenan la liberación a partir de las células cebadas, de los mediadores farmacológicos responsables de la roncha y de las reacciones de urticaria - sobre la piel, evocadas por la exposición de la piel de los individuos alérgicos a los alérgenos.

La Ig E es producida principalmente por las mucosas de las vías respiratorias y el tubo digestivo, formando parte del sistema secretor externo de anticuerpos. En algunos individuos con trastornos inmunológicos que muestran una sensibilidad poco común a las infecciones, se observa una deficiencia simultánea de Ig E e Ig A.

ENZIMAS	MOVILIDAD ELECTROFORÉTICA	VIDA MEDIA (días)	CONCENTRACION SÉRICA (mg/100 ml)	PESO MOLECULAR	FUNCIONES, PROPIEDADES Y VARIACIONES GENÉTICAS
		23	1,240	150,000	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ANTICUERPOS</li> <li>- SUBCLASES Ig G1, 2, 3, 4</li> <li>- ATRAVIESAN PLACENTA</li> <li>- FIJACION DEL COMPLEMENTO</li> <li>- LISIS ANTIBACTERIANA</li> <li>- ACTIVIDAD ANTIVIRAL</li> <li>- HETEROCITOTÓPICOS</li> </ul>
	RAPIDA A	6	280	160,000 PARA Ig A SÉRICA 400,000 PARA Ig A SECRETORA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ANTICUERPOS</li> <li>- SUBCLASES Ig A1, Ig A2</li> <li>- LISIS BACTERIANA +</li> <li>- ACTIVIDAD ANTIVIRAL +++</li> </ul>
	RAPIDA A	5	120	971,000	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ANTICUERPOS</li> <li>- SUBCLASES Ig M1, Ig M2</li> <li>- LISIS ANTIBACTERIANA +++</li> <li>- FIJAN COMPLEMENTO +++</li> <li>- ACTIVIDAD ANTIVIRAL +</li> </ul>
	RAPIDA	2.8	3	120,000	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ANTICUERPOS</li> <li>- RECEPTORES DE ANTIGENOS EN LINFOCITOS B</li> </ul>
	RAPIDA	1.5	0.05	190,000	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ANTICUERPOS DE TIPO REAGINA ++++</li> </ul>

### 6.2.1.2 LAS INMUNOGLOBULINAS EN LA ENCIA

Después de la estimulación de linfocitos B, algunos miembros del clon en expansión se diferencian para convertirse en células productoras de inmunoglobulinas (Ig G) de variada morfología y con una vida media de aproximadamente 5 días, siendo la célula plasmática la última etapa. Los miembros inmunitarios de un solo clon son tan altamente especializados que usualmente producen moléculas de una sola especificidad. Más aún, cada célula generalmente secreta sólo una de las 5 clases de Ig reconocidas (Ig G, Ig A, Ig M, Ig D, e Ig E) a un determinado tiempo aunque un "switch" en la expresión de clase puede ocurrir durante una diferenciación clonal. La inmunidad humoral está mediada por la actividad de las inmunoglobulinas secretadas mientras operan en varios mecanismos efectores. En este respecto, las funciones importantes están determinadas por la porción Fc de la molécula y el resultado por lo tanto dependerá de la clase de Ig.

Estudios tempranos de las células inmuno-competentes en la lesión establecida en el hombre, demostraron una respuesta inmunohumoral local fué una característica predominante, ya que numerosas células productoras de Ig G fueron encontradas. Posteriormente, cuando las técnicas para estudios "in vitro" de linfocitos habían sido desarrolladas, énfasis fue puesto en las funciones de células T en la inmunidad celular como un componente importante de la respuesta inmune humana a la placa dental. Sin embargo, cada vez es más aparente que las correlaciones del estudio "in vitro" de la inmunidad celular no son específicas de la actividad de células T.

El interés en varias funciones del sistema de células B ha por lo tanto renovado recientemente en relación a la enfermedad periodontal.

Para este fin, las actividades de células B pueden ser evaluadas principalmente en 3 diferentes maneras: 1.- Midiendo los niveles Ig y anticuerpos específicos en el suero, fluido crevicular o saliva; 2.- estudiando las respuestas de linfocitos circulares "B" creviculares a componentes relevantes de la placa dental u otros estímulos. 3.- por investigación directa de células B y sus productos en la lesión gingival. La mayoría de los estudios han sido hechos en inmunoglobulinas y anticuerpos en el suero y en linfocitos de sangre periféricas. Aunque la información sobre el suero y medidas de las respuestas de los linfocitos B circulantes son de interés, la extensión a la cual dicha información es relevante a la actual actividad inmunológica en el sitio gingival es difícil de estimar actualmente. Tales parámetros están obviamente influenciados por una actividad inmunológica en los nódulos linfáticos perigingivales y tejido linfoide asociado donde los componentes de la placa puede ejercer la estimulación de células B.

Las inmunoglobulinas derivadas del suero y formadas localmente contribuye a una homeostasis inmunológica en la gingiva y que la gingivitis y periodontitis son manifestaciones de una homeostasis asociada con el intento del huésped para limitar la entrada y dispersión del material extraño de la placa dental.

Función de las Inmunoglobulinas derivadas del Suero:

Algunos estudios indican niveles séricos deprimidos de Ig G asociadas con la inflamación gingival, mientras otros han reportado niveles elevados.

Los anticuerpos de una variedad de bacteria de la placa ha sido observado en el suero humano por varios investigadores pero no ha sido encontrado un real aumento en títulos durante la acumulación de placa dental. Los títulos de anticuerpos aumentados del *Fusobacterium polymorphum* y de *Actinomyces* en el suero de pacientes con enfermedad periodontal severa ha sido reportado aunque la influencia de edad en los títulos séricos también se ha tomado en cuenta.

Estudios recientes han sugerido que las relaciones que se existen entre las respuestas de anticuerpos individuales a las diferentes bacterias de la placa. Los títulos séricos en general pueden depender de la cantidad de placa y la extensión de los estímulos de la bacteria oral, como está indicado por las correlaciones positivas regulares entre los títulos, a pares de ceras bacterianas. Por lo tanto, encontramos que los títulos de *Fusobacterium* y *Veillonella* estaban positivamente correlacionados probablemente reflejando una dependencia mancomunada de inmunógenos y mitógenos. En un grupo de individuos jóvenes con gingivitis moderada, no hubo ninguna asociación significativa entre el grado de la enfermedad y los títulos de anticuerpos bacterianos individuales. Sin embargo, dentro de los grupos de sujetos con títulos similares de *Veillonella*, aquellos con

los títulos más altos de Fusobacterium tendía a mostrar enfermedad de severidad menor. Esto podría indicar que los anticuerpos humorales de Fusobacterium tienen una función protectora en la fase inicial de la gingivitis. En los mismos pacientes hubo una correlación negativa entre los títulos de Veillonella.

Experimentos con Streptococcus mitis han indicado que los anticuerpos de esta bacteria son distribuidas a través del tejido conectivo a la gingiva normal en especímenes inflamados, la cantidad de anticuerpos son aumentados de acuerdo con la distribución extravascular de inmunoglobulinas. Estudios similares han revelado anticuerpos séricos de E. coli, Fusobacterium y Veillonella en secciones de gingiva inflamada. Extractos gingivales también han sido reportados que reaccionan con Streptococos y Actinomyces. Hasta ahora, anticuerpos no han sido encontrados en el fluido crevicular, aunque el Ig G, Ig A e Ig M han sido detectados en secciones y extractos de placa dental. Sin embargo, podrían en parte haber sido absorbido no específicamente. Una cubierta in vivo de algunas bacterias de la placa han sido observadas por inmunofluorescencia de Ig A, y en especímenes de Ig G, Ig A, Ig M e Ig E. Pero hay serias confusiones en estos estudios debido especialmente a la presencia potencial de receptores Fc en una variedad de bacteria que puede unir Ig G conjugado. Fragmentos (F ab)<sub>2</sub> conjugados debería ser usado. Ya que el nivel de Ig E en el fluido crevicular de Ig G, es difícil entender por qué las actividades antibacterianas específicas son igualmente demostrables en estas dos clases Ig por inmunofluorescencia.

Se puede especular que la cubierta bacteriana en la crevicular

La gingival reduce las propiedades invasivas de la bacteria de la placa. Ya que los factores del complemento están presentes en el fluido crevicular y pueden unirse a alguna bacteria de la placa, actividades bacteriolíticas y fagocíticas pueden ser postuladas. Es de interés que un número reducido significativamente de *Streptococo mutans* fué encontrado en el fluido crevicular y material de placa adyacente coleccionado de monas inmunizadas parenteralmente con este microorganismo y mostrando títulos elevados de anticuerpos séricos correspondientes.

Las inmunoglobulinas de las 3 clases importantes y factores de complemento también se han encontrado en el pedículo dental adquirido. Más aún, el anticuerpo de conejo se incorporó a los pedículos de dos horas crecidos in vitro, mostrados por retener actividad. Si estos descubrimientos reflejan la situación in vivo, la importancia biológica de inmunoglobulinas del pedículo es de gran interés. Es fácil visualizar una función detrimental por la absorción de bacteria y por lo tanto promoción de la colonización de la placa. Sin embargo, poco es sabido sobre el vuelco del pedículo y su posible papel protectorio.

### 6.2.2 COMPLEMENTO

El sistema del complemento es un mecanismo humoral, que -- contribuye a las respuestas protectoras contra antígenos y el daño al tejido del huésped. Muchos de los efectos biológicos de este sistema enzimático resulta de la liberación de péptidos activadores de las proteínas. Otro fenómeno importante resulta de la unión de estas proteínas o sus productos de unión hacia receptores específicos, encontrados en muchas células como por ejemplo: plaquetas, eritrocitos, neutrófilos, células mastocitos y macrófagos. Este sistema ha sido implicado como parte de fenómenos tales como:

- a) Fagocitosis
- b) Quimiotaxis
- c) Alteración de la permeabilidad vascular
- d) Citólisis
- e) Producción de linfocinas
- f) Síntesis de anticuerpos
- g) Liberación enzimática lisosomal
- h) Resorción ósea

El sistema del complemento consiste de 18 proteínas plasmáticas (Harvey A. Scherkein, 1982) química e inmunológicamente diferentes, que son capaces de activar de manera recíproca una a otra, con el anticuerpo y con las membranas celulares. Las proteínas normales de este sistema, se encuentran normalmente en la circulación como moléculas precursoras inactivas y comprenden alrededor del 50% de la fracción globulínica del plasma. Dicho sistema



puede dividirse en dos caminos o vías mayores: el camino alternativo y clásico provee mecanismos para la iniciación de sistemas enzimáticos, y comparten el propósito común de ensamblar una enzima capaz de hacer clivaje a  $C_3$ , el componente central del sistema.

La secuencia terminal resulta en el ensamblaje de un complejo de proteínas citolíticas. El camino clásico y las proteínas de secuencia terminal son denominados COMPONENTES y son simbolizados por la letra "C" seguida por un número; las proteínas del camino alternativo son llamados factores y están denotados por las letras "eg" factor B. Los fragmentos del clivaje están denotados por letras minúsculas, siguiendo la designación de la proteína, como por ejemplo:  $C_{3a}$ .

ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LAS PROTEÍNAS DEL COMPLEMENTO

Muchas de las reacciones bioquímicas que ocurren durante la activación del complemento, aumenta fragmentos de proteínas o complejos que son activos en diferentes sistemas biológicos. Muchos de los efectos observados dependen de la combinación de péptidos del complemento a receptores específicos encontrados en muchas células.

La interacción mejor conocida de  $C_{5b-9}$  para producir daño a la membrana celular, no involucra la combinación de un receptor específico sino que ocurre por la inserción del complejo a la mem-

brana l ndida. Varios efectos inflamatorios pueden resultar de la activaci3n del complemento:

1.- Cambios en la hermeabilidad vascular que sigue del clivaje de  $C_4$  y  $C_2$  por  $C_1$  ha sido notado, aunque la base de esta actividad todavía no ha sido determinada.

2.- Anafilatoxinas: Los fragmentos de  $C_3a$  y  $C_{5a}$  de  $C_3$  y  $C_5$  son capaces de liberar histamina de las células mastocitos y bas3filos así como inducir al músculo liso la contracci3n. Esta actividad está controlada por la carboxipeptidasa B del suero (anafilatoxina inactivadora), que remueve la argina terminal de  $C_3a$  y  $C_{5a}$ .

3.- Factores quimiotácticos: El factor quimiotáctico derivado del complemento más importante es  $C_{5a}$ , que atrae monocitos y neutr3filos también ha sido demostrado que  $C_3b$  Bb es quimiotáctico para los neutr3filos.

4.- Combinaci3n y fagocitosis: Las partículas cubiertas con  $C_3b$  se unen a los receptores  $C_3b$ , presentes en neutr3filos, monocitos y macr3fagos pero por sí solos no promueven la ingest3n; sin embargo, existe un sinergismo entre Ig G y  $C_3b$  en la fagocitosis mediante Ig G.

Una excepci3n a esto, es el llamado "macr3fago espontáneo" que va a unirse y englobar partículas en ausencia de Ig G. Los macr3fagos demuestran que los receptores de  $C_3b$  promueven la uni3n y la exacerbaci3n de la fagocitosis; los neutr3filos llevan s3lo el receptor  $C_3b$  ( $CR_1$ ).

5.- Esparcimiento de macr3fagos y la inhibici3n de migraci3n ha sido demostrada para el fragmento Bb del factor B.

6. La leucopenia seguida de leucocitosis ha sido demostrada después de la administración de  $C_{2a}$ , un fragmento tróptico de  $C_3$ .
7. La producción de linfoquinas por los linfocitos  $\alpha$  puede ser inducida en el cultivo tisular del fragmento  $C_{2b}$  de  $C_3$ .
8. Proliferación linfocitaria: Los linfocitos  $\alpha$  del ratón proliferan y responden al  $C_{2b}$  humano, pero no las células humanas. Sin embargo, la respuesta de los linfocitos periféricos humanos a los antígenos es inhibida in vitro por los productos de clivaje de  $C_2$ .
9. Desgranulación de macrófagos: Se ha demostrado que la unión de  $C_{2b}$  al macrófago, induce la liberación de enzimas lisosomales.
10. Síntesis de anticuerpos: La síntesis de  $I_2$  aparentemente previene el desarrollo de respuestas primarias a los antígenos dependientes del desarrollo de células B de memoria. Esto puede ser debido a la necesidad del  $C_3$ .
11. Resorción ósea: Algunos han demostrado en sistemas in vitro dependencia en el complemento de resorción ósea mediado por prostaglandina en la presencia del suero heterólogo o antisuero contra el tejido óseo. Esto puede resultar de la interacción antígeno-anticuerpo en la superficie de las células óseas.

6.2.2.1

CAMINO O VIA CLASICA:

La vía clásica puede ser activada por complejos antígeno-anticuerpo o inmunoglobulinas agregadas. Las inmunoglobulinas humanas pertenecientes a las subclases Ig G 1, 2 y 3 y a la clase Ig M son capaces de iniciar esta vía; mientras que las subclases Ig G 4 y las clases Ig A, D y E son inactivas al respecto. Entre las subclases de Ig G, la 3 es la más activa, siguiéndole la 1 y 2. La vía clásica puede tener también activación no inmunológica, por un número de sustancias químicamente diferentes, como por ejemplo: cianuros, hormonas celulares y enzimas semejantes a la tripsina.

6.2.2.2

CAMINO O VIA ALTERNATIVA:

La vía alternativa del complemento o de la propepdina, puede ser activada inmunológicamente con la Ig A humana, con algunas moléculas de Ig G e Ig E, estímulos completos de lipopolisacáridos y enzimas semejantes a la tripsina. La vía alternativa fué originalmente descrita como el sistema de la propepdina, los cuales son un grupo de proteínas involucradas en la resistencia a la infección, en el control de que dicho sistema interviniera en la destrucción de algunas bacterias, y en la neutralización de algunos virus.

ACTIVACION DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

	<u>CLASICA</u>	<u>ALTERNATIVA</u>
INMUNOLOGICA	I g G, I g M	I g A, I g D, I g E
NO INMUNOLOGICA	Enzimas como la tripsina	Enzimas como la tripsina
" "	DNA Proteína esta filocócica A Proteína reactiva C	Lipopolisacáridos Polisacáridos vegetales y bacterianos Factores del veneno de cobra

CELULAS QUE POSEEN RECEPTORES PARA C<sub>3</sub>b Y C<sub>4</sub>b

- Linfocitos B
- Neutrófilos
- Monocitos
- Macrófagos

### 6.2.2.3 EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

Se ha tratado de demostrar la función para las reacciones del complemento en el tejido periodontal. Gronco (1974), demostró que sólo algunos especímenes ocasionales, tenían  $C_3$  o  $C_4$ . Describieron que el lavado extenso de tejidos gingivales reducía al componente  $C_3$  y  $C_4$  detectables, indicando que una gran cantidad de proteína está presente, sólo como proteínas del suero extravasadas y no como un precipitado inmunológico.

El exudado inflamatorio del surco gingival o bolsa periodontal, denominado fluido gingival, ha sido identificado como un exudado plasmático, que contiene elementos celulares y constituyentes solubles derivados de los tejidos y de los microorganismos. Las proteínas plasmáticas, incluyendo las inmunoglobulinas, fueron descritas primero por Brandtzaeg, indicando que estaban presentes en el fluido gingival. El componente del complemento  $C_3$  fué primeramente cuantificado en el fluido gingival por Shillitoe y Lehner; desde entonces determinaciones inmunológicas y funcionales han sido empleadas, para caracterizar el complemento en el fluido gingival. En continuación, se describen algunos trabajos realizados por investigadores para determinar el sistema del complemento en la gingiva normal y enferma.

El componente del complemento  $C_3$  fué primeramente cuantificado por inmunodifusión, en el fluido gingival de pacientes con gingivitis y periodontitis por Shillitoe y Lehner, en 1972. Estos co-

tudios fueron ampliados por Attstrom, quien encontró  $C_3$  y  $C_4$  en el surco y en el fluido gingival de sujetos sanos. En pacientes con gingivitis, estuvieron presentes niveles más altos de  $C_3$  y  $C_4$ , además fué encontrado proactivador (factor B) en su forma ya convertida.

Ya que el  $C_3$  de la gingiva inflamada estaba en forma convertida fué considerado que la activación del complemento, podría tener lugar tanto por el camino clásico y el alternativo en el fluido gingival. El factor B, fué encontrado en el fluido gingival a una concentración de 85%,  $C_4$  en un 60% y  $C_3$  en un 23% de los niveles del suero; los niveles de suero en estos pacientes, estaban dentro de lo normal y se sugirió que la disminución en  $C_3$  y  $C_4$  indicaban que el complemento era activado en la crevícula gingival. Una forma alterada de  $C_4$ , estaba presente sólo en algunos fluidos, lo que sugiere que en estos pacientes la conversión del camino clásico había ocurrido, pero todos los demás pacientes mostraron pruebas de activación del camino alternativo.

En un estudio paralelo de fluido gingival en pacientes con periodontitis juvenil localizada, demostraron el clivaje de  $C_3$  y del factor B en dicho fluido, pero no en el suero (H.A.Schenkoin y R.J.Genco, 1978). Además el clivaje de  $C_4$  fué demostrado en la mayoría del fluido gingival de pacientes con periodontitis juvenil localizada. Por lo tanto un anticuerpo específico podría alcanzar los tejidos periodontales por vía del suero.

Existe mucha especulación pero poca evidencia de que los complejos antigénero-anticuerpo podrían ser importantes en la enfermedad periodontal, ya que los efectos dañinos y protectivos del complejo podrían ser mediados por la vía clásica o alternativa de la activación del complemento.

### MECANISMOS POTENCIALES EN LA ACTIVACION DEL COMPLEMENTO

Los anticuerpos se reactivan con los microorganismos de la placa dental que están presentes en el suero humano y en el fluido gingival. Los anticuerpos séricos se reactivan con bacterias tales como: *Lentotrichia*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Actinomyces*, *Streptococcus* oral, *Actinobacillus* y otros tipos de bacterias. Además la actividad del anticuerpo ha sido encontrada en extractos de tejidos gingivales inflamados.

Se ha demostrado el consumo *in vitro* de complemento inducido por placa y varias especies de bacterias orales. La activación de los caminos alternativo o clásico, han sido demostradas por: *Actinomyces viscosus*, *Streptococcus mutans*, *S. sanguis*, *Bacteroides* orales, *Veillonella parvula*, *Bacteroides melaninogenicus* y otras bacterias. Por lo tanto, la gran variedad y abundancia de bacterias Gram (+) y Gram (-) orales, capaces de activar el complemento, hace atractivo indicar que muchos de los eventos inflamatorios asociados con inflamación periodontal, están relacionados por el sistema del complemento.



Desde que el clivaje del factor B y el  $C_2$  han sido observados regularmente, es posible que el fluido gingival contenga un camino alternativo intacto mientras entra al surco gingival, ya que esa activación ocurre mientras atraviesa fuera del tejido. Ya que la endotoxina ha sido encontrada en estos tejidos y puede ser capaz de entrar a la gingiva por el surco, la activación de los caminos alternativos y clásicos puede ocurrir dentro de la gingiva. Otra posibilidad es que el clivaje de los componentes del complemento, ocurre por una proteólisis no mediada por el complemento gracias al huésped y enzimas bacterianas presentes en la lesión.

Snyderman (1972), discutió el papel potencial de las endotoxinas bacterianas en la destrucción tisular, sugiriendo que un mecanismo para la inflamación periodontal, podría ser por vía de la interacción de productos bacterianos y el complemento sérico dentro de los tejidos conduciendo a una generación local de factores autóclásticos y proinflamatorios por medio de  $C_3a$  y desgranulación local de neutrófilos, mastocitos y la toxicidad de  $C_5a$  hacia los osteocitos.

El potencial del complemento para causar necrosis local, puede ser un componente esencial en el progreso de la enfermedad periodontal, la cual al haberse iniciado, podría alcanzar por medio de otros mecanismos tales como: el factor activador de los osteoclastos (OIF), producto de los macrófagos.

Los monocitos por su cuenta pueden reabsorber el hueso in vitro y pueden ser los precursores de los osteoclastos (Melcher,

artículo no publicado); el reabsorber el hueso es ya quimiotáctico para los monocitos. Los mecanismos de resorción ósea, son céntricos en la patogénesis de la periodontitis y el complemento puede desempeñar un papel importante en el proceso de la destrucción tisular.

Los niveles del complemento en el suero, han sido encontrados usualmente dentro de un límite normal, en pacientes con gingivitis y periodontitis, sin embargo, otros estudios (Norman, 1973), demostraron que el nivel total de complemento hemolítico  $C_{50}$  aumentó después de 21 días en pacientes con gingivitis experimental pero los niveles de  $C_3$  y del factor B no cambiaron. Un aumento en la actividad quimiotáctica espontánea de P.M.N. en el suero, también fué encontrada y esto podía ser inhibida con antisuero para  $C_5$ , lo que sugiere que  $C_{5a}$  aumentó durante la inflamación gingival.

## 7. REACCIONES INMUNOPATOLOGICAS

Mientras que las reacciones inmunológicas son generalmente respuestas protectoras del huésped a la presencia de bacterias y virus, también pueden resultar en una destrucción tisular local, en otras palabras el huésped, en su intento de eliminar a las bacterias puede reaccionar exageradamente como una reacción de hipersensibilidad o alergia, la cual se caracteriza por una respuesta inflamatoria crónica que las bacterias podrían obtener por un ataque directo.

Pocas horas después de que se presenta la agresión antígenica, los anticuerpos del suero los cuales juegan un papel predominante, se hacen presentes y se clasifica como hipersensibilidad inmediata. Las reacciones alérgicas asociadas con la inmunidad mediada por células, necesitan de cuatro a 75 horas o más, para evolucionar denominándoseles hipersensibilidad tardía.

Los cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad descritas por Gell y Coombs son:

- Reacción inmunopatológica o anafiláctica o reagénicas tipo I
- Reacción inmunopatológica o citotóxica tipo II
- Reacción Arthus tipo III
- Reacción de hipersensibilidad tipo IV

### 7.1

#### Reacciones tipo I

En estas reacciones una inmunoglobulina es producida por las células plasmáticas denominada reagin o Ig E que fija o sensibiliza las células mastos y leucocitos basófilos en membranas receptoras en la porción  $F_c$  del anticuerpo. Los restos antigénicos subsecuentes forman complejos de antígenos con dos moléculas de anticuerpos que resultan de una desgranulación de las células mastos y de los leucocitos basófilos. La disolución de estos gránulos libres liberan mediadores químicos de la reacción anafiláctica.

La histamina la cual aparece en los tejidos, actúa sobre la microcirculación y el músculo liso de los bronquios.

### Quininas Plasmáticas

La kalikaina y bradiquinina son péptidos simples que se forman a partir de las globulinas plasmáticas, merced a la acción de las enzimas kalikreina, plasmina o tripsina.

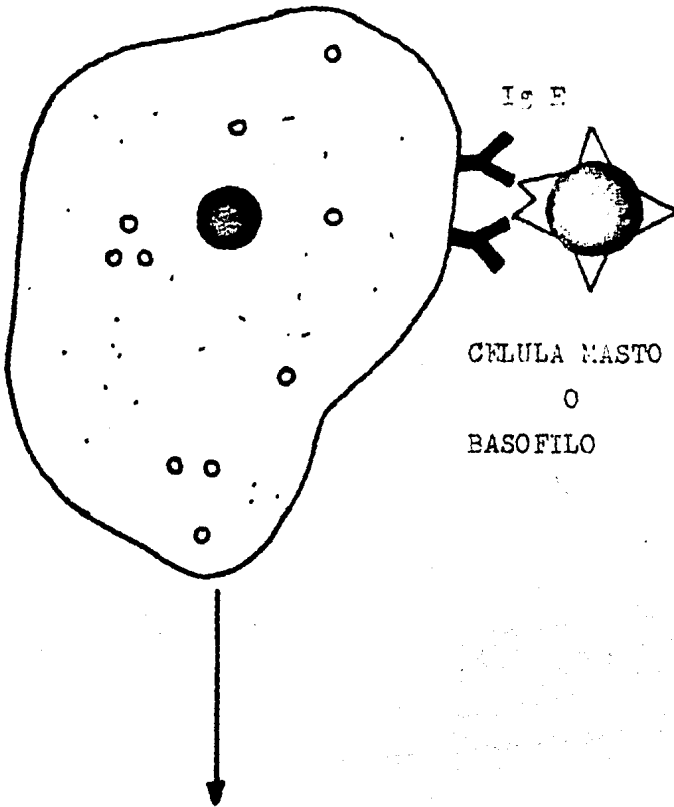
Las quininas producen aumento de la permeabilidad capilar, vaso dilatación e hipotensión. Bajo su acción, los P.M.V. emigran de la luz vascular hacia los tejidos (P.F.Valenti-C. Rozman, 1976)

La serotonina, un mediador de la hipersensibilidad inmediata en animales, no ha sido demostrada en el hombre. Estos mediadores producen la agregación de plaquetas, contracción de pequeñas vénulas y la movilización de la fagocitosis. El complemento aparentemente no juega un papel en las reacciones anafilácticas desde que la Ig E no se une al complemento.

Se ha sugerido que la reacción de tipo I puede ocurrir en los tejidos periodontales. En la encía están presentes un gran número de células cebadas, algunas parecen desgranularse durante la inflamación. Se han detectado pequeñas cantidades de células plasmáticas productoras de Ig E y es posible que antígenos de la placa puedan penetrar en el tejido conectivo. Si las reacciones de este tipo se presentan en respuesta a la acumulación de la placa, se anticiparía como resultado una reacción inflamatoria aguda.

TIPO I

REACION ANAFILACTICA O REAGINA\_DEPENDIENTE



CELULA MASTO  
O  
BASOFILO

HISTAMINA  
SUSTANCIA DE REACCION LENTA DE LA ANAFILAXIA  
FACTOR QUIMIOTACTICO DE EOSINOFILOS  
BRADIKININA

7.2

Reacción tipo II

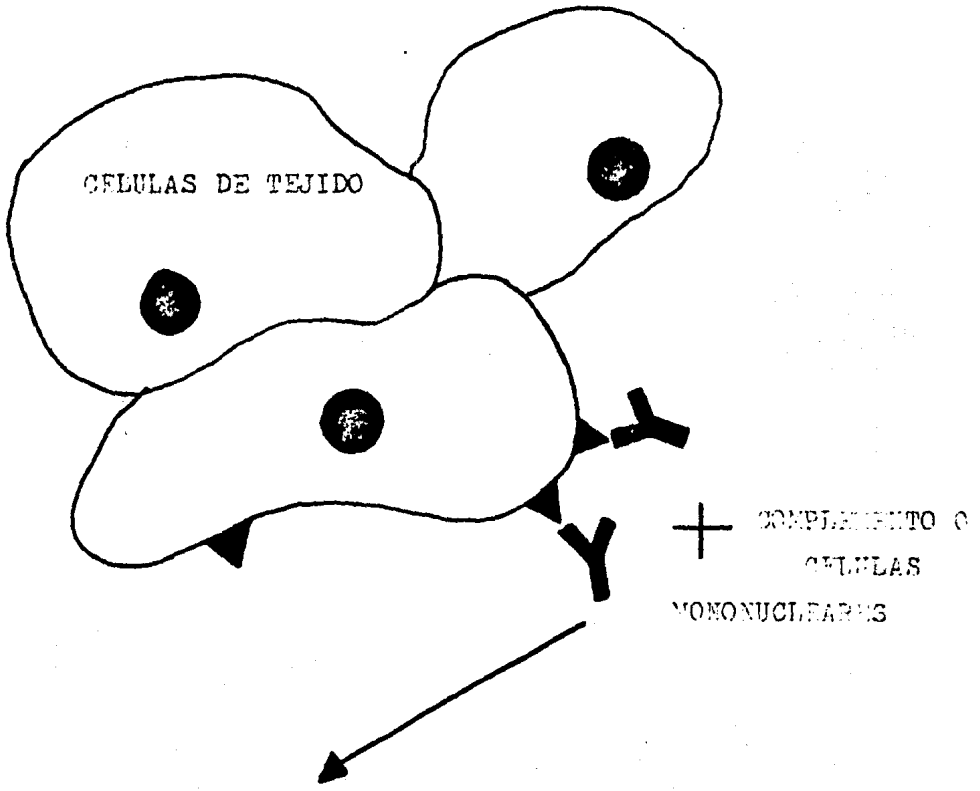
Este tipo de reacción ocurre cuando los anticuerpos Ig G e Ig M reaccionan directamente con antígenos celulares o tisulares; estos antígenos pueden ser tanto un constituyente celular actual, así como antígenos que se absorben temporalmente hacia las células.

Las reacciones citotóxicas se han observado en enfermedades autoinmunes, en donde los anticuerpos reaccionan con los componentes tisulares del propio paciente. La destrucción celular es favorecida por anticuerpos humerales que algunas veces conducen a la activación del complemento, a la lisis celular y a la fagocitosis por macrófagos. Esto ocurre en las anemias hemolíticas autoinmunes y la trombocitopenia; en estas enfermedades, los anticuerpos circulantes específicos contra eritrocitos o las plaquetas, constituyen la causa de la enfermedad. En el pénfigo, donde los anticuerpos reaccionan con membranas celulares y penfigoides dichos anticuerpos van a reaccionar con la membrana basal del epitelio.

No se sabe si la reacción de tipo II se presenta en los tejidos periodontales en caso de enfermedad periodontal. Se ha propuesto que el mecanismo de este tipo, puede ser responsable de las alteraciones citotóxicas de los fibroblastos y las células plasmáticas, observados en las diferentes etapas de la enfermedad.

TIPO II

REACCIONES CITOTÓXICAS



- LISIS
- INACTIVACION CELULAR
- ACTIVACION DEL COMPLEMENTO
- FAGOCITOSIS
- ESTIMULACION CELULAR

## 7.3

Reacción tipo III

La reacción de tipo III de Coombs resulta cuando existe una alta concentración de antígenos solubles, que se localizan extravascularmente, es decir, en condiciones de moderado exceso de antígenos. La reacción tiene lugar a través del siguiente mecanismo: el antígeno que se encuentra en el torrente circulatorio, reacciona con el antígeno situado en el espacio extravascular, tras de haber difundido éste, a través de las paredes de los vasos. El encuentro antígeno-anticuerpo se forma en los vasos de la microcirculación lo que conduce a la actividad de la cascada del complemento, por esto la iniciación de la reacción es más lenta en los tipos I y II y requiere de 4-6 horas para llegar a su máxima intensidad. A esto se le conoce como fenómeno de Arthus.

Tópicamente aparece un gran número de P.M.N. los cuales fagocitan el antígeno dentro y fuera de las paredes del vaso, provocando lesiones en éste; en algunos vasos parecen trombos formados por plaquetas y leucocitos, mientras que en otros la lesión es más intensa y determina una ruptura de la pared del vaso provocando extravasación de hematíes; los tejidos aparecen edematosos debido al aumento de la permeabilidad vascular.

La intensidad de la lesiones producidas en la reacción de Arthus puede diseminarse reduciendo el número de leucocitos P.M.N. circulantes. La reacción de la Ig G con el antígeno activa un sistema de fermentos distintos del estimulado por los anticuerpos anafiláticos.

Los componentes 5, 6 y 7 del complemento, se combinan bajo el estímulo de la reacción inmunológica, formando un compuesto quimotáctico para los P.M.N. Esto explica la infiltración masiva de P.M.N. presentes en la reacción de Arthus debido a la actividad del complemento. Tanto la Ig G como la Ig M se combinan con el complemento, no así la Ig A, debido a que la acción se ejerce básicamente fuera del organismo bajo circunstancias en las cuales no



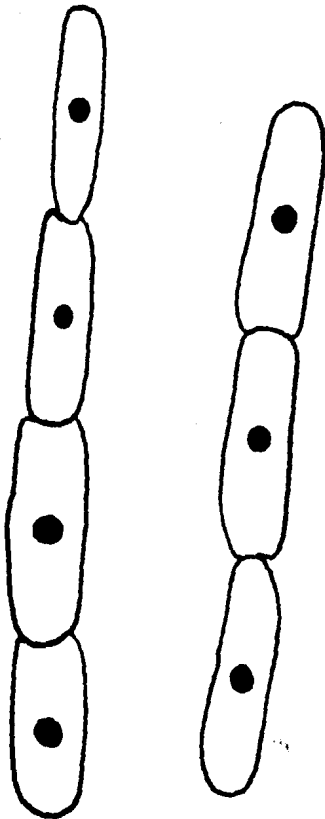
está presente el complemento.

Existe una marcada infiltración de leucocitos P.M.N. posiblemente como respuesta a los factores quimiotácticos activados del complemento. Estos leucocitos desprenden enzimas hidrolíticas de sus lisosomas, conduciendo a una trombosis que caracterizan las reacciones del complejo inmunológico. Estos complejos inmunes pueden también combinarse a las plaquetas dando como resultado una liberación de aminas vaso-activas almacenadas que incluye histamina.

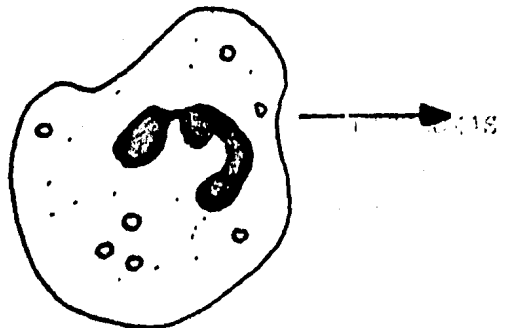
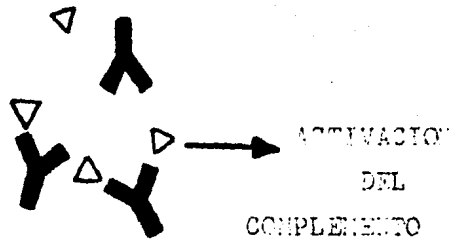
Un ejemplo de reacción tipo III, es la enfermedad del suero caracterizada por alergia a la penicilina. Los complejos inmunes circulantes pueden ser responsables de la destrucción tisular observada en las enfermedades autoinmunes: glomerulonefritis estreptocócica y artritis reumatoide.

TIPO III

COMPLEJOS INMUNES O REACCION DE ARTHUS



VASO SANGUINEO



DANOS

7.4

#### Reacción tipo IV

Este tipo de reacción se diferencia de las otras, debido a que no existen anticuerpos humorales detectables, siendo los pequeños linfocitos sensibilizados timo-dependientes los que "vehicular" la información inmunológica hasta el lugar en donde tiene lugar la reacción.

La observación clínica de este mecanismo obedece fundamentalmente a la emigración de un número considerable de células inflamatorias mononucleares no sensibilizadas (macrófagos) hacia la zona donde ocurre el encuentro, entre algunos linfocitos sensibilizados específicamente y el antígeno. Las células mononucleares tardan de 24-48 horas en concentrarse en el sitio de la reacción lo que explica el retardo de la lesión en dicha reacción.

La lesión se caracteriza histológicamente por la infiltración de células linfoides; muchas de estas células parecen estar experimentando transformación blástica. Las células se localizan al rededor de los vasos sanguíneos; pueden liberarse linfocinas por las células linfoides activadas. Esta sustancia recluta y activa otras células linfoides y macrófagos y probablemente son responsables de la mayor parte del daño tisular, característica de la reacción de hipersensibilidad tardía.

El paradigma clínico de la reacción tipo IV es la dermatitis de contacto. Las reacciones cutáneas tardías son un ejemplo de la misma reacción. La hipersensibilidad celular o tardía desempeña un papel importante en el rechazo de los injertos.

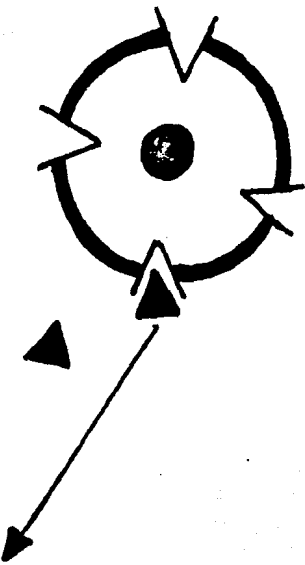
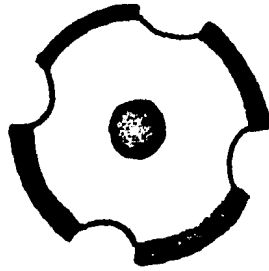
La histamina, un mediador de la hipersensibilidad inmediata, tambien ha sido medida en los tejidos gingivales; los niveles de histamina en gingiva inflamada cronicamente, son significativamente más altos que en gingiva normal.

Cuando la gingiva normal es tratada "in vitro" con anti Ig E, se libera histamina; esto indica que la Ig E esta ya fijada a celulas mastos en la gingiva.

TIPO IV

REACCIONES MEDIADAS POR CELULAS O HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA

LINFOCITO T



LINFOQUINAS

CAF

MIF

LINFOTOXINAS

FACTORES QUIMIO-TACTICOS

8.

## RESPUESTAS INMUNOLÓGICAS DESTRUCTIVAS EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

Las respuestas inmunológicas, pueden proveer protección por un lado y por otro pueden contribuir indirectamente en la enfermedad periodontal. Tanto los linfocitos T como los linfocitos B que se han aislado de la sangre periférica, producen linfocinas en pacientes con periodontitis, pero no en pacientes con gingiva normal: esto sugiere que tanto la respuesta celular, como la respuesta humoral responden durante la periodontitis a los antígenos de la placa. La hipersensibilidad inmediata, el complejo inmune o la reacción de Arthus y la hipersensibilidad celular, pueden ser inducidas oralmente.

8.1

### REACCIONES ANAFILÁCTICAS.

Se sugiere que las reacciones de hipersensibilidad inmediata, puede duplicar algunos aspectos de la gingivitis y periodontitis. La respuesta inicial de la hipersensibilidad inmediata en la gingiva es una infiltración de Neutrófilos. Sin embargo reacciones inmediatas múltiples resultan en una infiltración de células plasmáticas y linfocitos.

Las reacciones de tipo anafiláctico a las bacterias orales han sido demostradas y se correlacionan con la severidad de la enfermedad Periodontal. Pruebas cutáneas con reagentes, han sido preparadas con extracto de Actinomyces y han demostrado que los humanos tienen reacciones inmediatas y retardadas contra estos microorganismos.

Una estadística significativa fue encontrada entre la incidencia de hipersensibilidad inmediata y la severidad de la enfermedad Periodontal. La incidencia más grande de hipersensibilidad, estuvo en la Periodontitis, en los casos de gingivitis generalizada la incidencia de hipersensibilidad inmediata fue deprimida significativamente, comparada con los pacientes con gingiva normal, gingivitis localizada y periodontitis. Esto puede resultar por un anticuerpo de bloqueo.

8.2

### REACCIONES CITOTOXICAS.

La reacción del anticuerpo, directamente con el tejido gingival del huésped como una respuesta autoinmune, ha sido considerada. En un estudio con 78 pacientes con Periodontitis, no hubo pruebas de anticuerpos para el tejido gingival. Tal resultado negativo hace la posibilidad de un tipo autoinmune de reacción citotóxica altamente dudoso.

8.3

### REACCIONES INMUNES COMPLEJAS.

La presencia de anticuerpos para las bacterias orales, cuando a la penetración de antígenos en la gingiva, provee ingredientes para el complejo inmune o reacción de Arthus.

Las reacciones de Arthus en gingiva experimental, tiene una histopatología similar a la gingivitis y Periodontitis. Exposiciones repetidas de la crevícula gingival a concentraciones bajas de antígenos, induce la producción de anticuerpos. La fase temprana de las reacciones gingivales de Arthus en conejos, frecuentemente presentan edema, congestión de las venulas, trombosis venosa, fibrinoide extravascular y exudado celular caracterizado por Leucocitos PMN. Cinco días después de la provocación, los sitios de la reacción tienen principalmente un infiltrado de células plasmáticas.

Cuando hay provocaciones múltiples, como ocurriría en los humanos (una lesión de mayor severidad y duración) se caracteriza por una descompensación de colagena y un infiltrado predominante mononuclear, macrófagos, linfocitos y algunas células plasmáticas.

Tanto las reacciones de Arthus inducidas experimentalmente y reacciones pasivas reversibles en la gingiva, produjo actividad osteoclastica.

8.4

REACCIONES CELULARES.

Ivanyi y Lehner fueron los primeros en demostrar la inmuni  
dad celular para bacterias tales como: Actinomyces viscosus, Veillo  
nella alcalescens, Bacteroides melaninogenicus y Fusobacterium fusi  
forme en pacientes con gingivitis y Periodontitis leve o moderada.

Los pacientes con Periodontitis severa, tenían una respu \_  
esta significativamente reducida, que parecia ser el resultado de \_  
factores de bloqueo en el suero. Una correlación similar de inmu \_  
dad celular y la enfermedad Periodontal, ha sido observada con an \_  
tígenos de placa; sin embargo una respuesta disminuida a la placa, \_  
no fue vista en la Periodontitis severa.

La inmunidad celular a otros microorganismos que incluyen:  
A. israelii, A. naeslundii, Archia pronrionica, Pronionibacterium \_  
acnes, Lentotripchia buccalis y un bacilo gram ( - ) tambien se re \_  
laciona con el estado de la enfermedad.

La inmunidad celular a algunas bacterias es frecuentemente  
duradera sobreviviendo incluso al periodonto. Pacientes edéntulos \_  
por al menos cinco años, responden a: A. viscosus, A. naeslundii y pla  
ca dental homologa, asi como pacientes con gingivitis y Periodonti \_  
tis. Los pacientes edéntulos no respondieron a: V. alcalescens, L. bu  
ccalis, B. melaninogenicus.

Por lo tanto la inmunidad celular para bacterias gram ( - )  
puede relacionarse incorrectamente a la Periodontitis.



## 9. CONCLUSION

La respuesta inmunologica es una serie de sofisticados \_\_ eventos activados por la introducción de una sustancia antigénica y resultando en la síntesis de anticuerpos específicos contra el \_\_ antígeno inmunizante. La evaluación sistémica de la inmunocompetencia que incluye la evaluación del sistema inmunohumoral y el sistema inmunocelular permite la definición de la naturaleza del efecto inmune y el desarrollo de una estrategia terapéutica.

Las inmunoglobulinas participan de manera primordial en la respuesta inmunologica humoral, reaccionando directa y específica \_\_ mente con el antígeno. Las concentraciones de anticuerpos en el \_\_ organismo son susceptibles de responder ante mínimos estímulos \_\_ agresores y hay evidencia de que su concentración en sangre y secreciones seromucosas varía a un ritmo circadiano.

Las modificaciones a las concentraciones de anticuerpos \_\_ se relacionan a diferentes enfermedades y el conocimiento de estas alteraciones es auxiliar para la elaboración de un diagnóstico de presunción, de un diagnóstico diferencial y de un control de la terapia.

18. BIBLIOGRAFIA

1. Arthur Gross, : Jean A. Setterstrom, : Sandra M. D' -  
Alessandro, : Ronald L. Van Erol. : Immuno-lobu-  
lins in Periodontal Tissues. Journal of Pe-  
riodontology. Vol. 50. Number II. ( 1973 ).
2. Bellanti J. A. : Inmunología. Edit. Interamericana  
( 1972 ).
3. Bowry T. R. : Immunology Simplified. Edit. Oxford -  
University Press. ( 1977 ).
4. Edward T. Lally, : Pierre C. Baehni and William P. -  
McArthur. : Local Immunoglobulin Synthesis in -  
Periodontal Disease. Journal of Periodontal -  
Research. 15: 159-164. ( 1976 ).
5. Farreras Valenti P. : Medicina Interna. Tomo II -  
8<sup>a</sup> ed. Edit. Marin. ( 1976 ).
6. Fritz H. Bachm. J. ; Robert A. Good. : Clinical Immun-  
ology. Edit. Academic Press. ( 1976 ).
7. Rufenberg H. H. : Inmunología Clínica. Edit. El ma-  
nual moderno S. A. ( 1980 ).
8. Glikaen I. : Periodontología Clínica. 4<sup>a</sup> ed. Edit  
Interamericana. ( 1974 ).
9. Gordon B. L. : Lo Esencial de la Inmunología. 2<sup>a</sup> ed.  
Edit. El Manual moderno. ( 1975 ).

- I). Ham A. W. : Tratado de Histología. 7<sup>a</sup> ed. Edit. Interamericana. ( 1975 ).
- II. Informe de un Grupo de Científicos de la O.M.S. : Inmunología Clínica. Edit. O.M.S. Ginebra ( 1972 ).
- I2. Informe de un Grupo de Científicos de la O.M.S. : Inmunodeficiencia. Edit. O.M.S. Ginebra ( 1978 ).
- I3. Irving L. Weissman. ; Leroy E. Hood. ; William B. Wood. : Essential Concepts in Immunology. With The Benjamin/Cummings Publishing Company. ( 1978 ).
- I4. Ivan M. Roitt. ; Thomas Lehner. : Immunology of Central Diseases. Edit. Blackwell Scientific Publications. ( 1980 ).
- I5. José Beez Villaseñor. : Hematología Clínica. ( 1970 ).
- I6. Junqueira L. C. ; J. Carneiro. : Histología Clínica. 2<sup>a</sup> ed. Edit. Gelyet Editores. S.A. ( 1981 ).
- I7. Heckler B. F. ; Frostad K. F. ; Robertson D. F. and Levy B. M. : Immunoglobulin Bearing Macrophages and Plasma Cells in Human Periodontal Disease. Journal of Periodontal Research. 1977; 37\_45. ( 1977 ).
- I8. Mariano F. Lavie. ; Rolfo B. Hill. : Patobiología. Edit. El Manual Moderno. ( 1977 ).

19. Orban. : Histología y embriología Bucales. Edit. \_  
La prensa Medica Mexicana. ( 1973 ).
20. Organización Mundial de la Salud. : Inmunología \_  
Clinica. N<sup>o</sup> 436.
21. Parquer. C. W. : Clinical Immunology. Vol. I\_II. \_  
Edit. Saunders Company. ( 1980 ).
22. Prichard J. F. : Enfermedad Periodontal Avanzada. \_  
3<sup>a</sup> ed. Edit. Labor. ( 1977 ).
23. Robert J. Genco. : Stephen E. Mergenhagen. : Host \_  
Parasite Interactions in Periodontal Diseases.  
Edit. American Society for Microbiology. (1980)
24. Russell J. Nisengard. : The Role of Immunology in \_  
Periodontal disease. Journal Per odontol.  
Volume 48. Number 3. ( 1977 ).
25. Schluger S. ; Roy. C. Page. : Enfermedad periodon-  
tal. Edit. Continental ( C. E. C. S. A. ).  
( 1981 ).
26. Thomas Lehner. : The Borderland Between Gums \_  
and Periodontal Disease. Edit. Academic Press  
London, George Stutton, N. York. ( 1977 ).
27. Thompson P. A. : Recent Advances in Clinical Immun-  
nology. Number Two. Edit. British Library of  
teologging in Publication Data. ( 1980 ).
28. Todd Sanford. : Diagnostico clinico por el labora-  
torio. 6<sup>a</sup> ed. Edit. Salvat. ( 1978 ).

29. Wilton J. M. A. ; Renggli H. H. and T. Lehner. \_  
The Isolation and Identification of Macromolecular  
Cells from the gingival crevice in Man. Journal  
of Periodontal Research. II:252-258. ( 1975 ).