

51  
2 ejm



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE ODONTOLOGIA

FACTORES DE LA  
INFLAMACION PULPAR

*Vobo*  
*[Signature]*

T E S I S

Que presentan:  
CASARRUBIAS SANCHEZ DULCE MARIA  
BAENA MONROY MARIA DE LOURDES  
para obtener el Título de:  
CIRUJANO DENTISTA



Director de Tesis:  
Dra. Beatriz C. Aldape Barrios

Ciudad Universitaria

México D.F. 1994

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

DEDICATORIAS

Por ser el apoyo más fiel de mi vida...

Por ser lo más importante y valioso que poseo. Por sus enseñanzas, que han forjado la base para mi superación... A mis padres Guadalupe y Elías.

A quienes han compartido todo momento conmigo. Gracias por formar parte de mi vida...

Con Amor

DULCE MARIA CASARRUBIAS SANCHEZ

**A mis padres:**

**José Antonio Baena Acosta**

**Lourdes Monroy de Baena**

**Gracias a:**

**Dra. Beatriz Aldape Barrios**

**Dr. Luis A. Gaitán Cepeda**

**MA. DE LOURDES BAENA MONROY**

## INDICE

	Pág.
INTRODUCCION	6
FACTORES VASCULARES DE LA INFLAMACION	10
FACTORES CELULARES DE LA INFLAMACION	14
Fenómenos Leucocitarios:	21
1. Marginación	21
2. Adhesión	21
3. Migración	22
4. Quimiotaxis	22
5. Fagocitosis	23
6. Liberación de productos leucocitarios	23
ACCION DEL SISTEMA INMUNOLOGICO	24
Células del Sistema Inmune	24
Moléculas de Superficie de Células Regulatoras:	27
1. MHC	27
2. CD	28
3. ADHESINAS	29

Moléculas Efectoras	32
1. Inmonoglobulinas	32
2. Sistema del Complemento	39
3. Citoquinas	44
4. Mediadores	54
a. Metabolitos del Acido Araquidónico	56
b. Aminas Biológicamente Activas	58
5. Inmunidad Innata	59
INFLAMACION PULPAR	61
Hiperemia	62
Pulпитis	63
Necrosis pulpar	67
CONCLUSION	69
GLOSARIO	70
BIBLIOGRAFIA	71

## INTRODUCCION

En la defensa inmunitaria del individuo existe un gran número de células responsables de la inflamación que constituyen un órgano inmunitario de gran importancia en el organismo.

La inflamación se origina como un mecanismo de defensa que hace posible la reparación de los tejidos del individuo, pero constituye un "arma de doble filo" porque contribuye a la reparación de la integridad física del sujeto, pero con la amenaza de volverse en cualquier momento contra él.

La inflamación tiene lugar cuando la homeostasis de un tejido se rompe a causa de una lesión (entropía), y es preciso restablecer su integridad física. Los mecanismos de la inflamación son complejos e intervienen en "cascada", además guardan entre sí una estrecha relación. El resultado inmediato de la lesión en un tejido es la pérdida de sangre, si la lesión no es muy grande, esta se detiene, por la formación del coágulo: entra aquí la primer cascada, que es la de los factores de coagulación la cual provoca la oclusión de los lechos vasculares. Dentro de los factores de la coagulación de la sangre tenemos el factor XII que activa otra "cascada", la de las quininas, que desencadena el proceso inflamatorio a partir de precursores inactivos presentes en la sangre.

La sangre que circula por debajo de la lesión es un vehículo de los componentes de una tercera cascada, la llamada del "complemento", constituida por veinte componentes, activada a través de dos vías: 1. Vía clásica y 2. Vía alterna. La reacción inflamatoria se amplificará con la

participación de las células inmunitarias que residen en piel y en tejidos subyacentes, que migran al llamado foco inflamatorio incipiente.

Las células cebadas son las primeras células que residen en la piel y en las mucosas y que se ven afectadas por la inflamación. Estas presentan en su superficie numerosos receptores que pueden fijar específicamente moléculas, como los anticuerpos. Además poseen una compleja maquinaria enzimática que fabrica una variedad de sustancias promotoras de la inflamación a partir de un compuesto normal de las membranas celulares, el ácido araquidónico, productor de prostaglandinas y leucotrienos.

Las células cebadas, así como las otras células inmunitarias que acuden al lugar de la inflamación incipiente liberan en la sangre otras sustancias cuya propiedad reside en atraer a otras células con el fin de incrementar las defensas locales del organismo, lo que modifica el equilibrio celular normal. La eliminación de los agentes patógenos corre a cargo principalmente de unas células especializadas: los macrófagos.

Los factores de atracción liberados con ocasión de la amplificación del proceso inflamatorio, atraen asimismo a otras células inflamatorias, los macrófagos que fagocitan, digieren, liberan enzimas, y elaboran además un mensajero inmunitario de gran importancia, llamado interleucina 1 (IL 1), que actúa como mensajero entre los macrófagos y las células capaces de ofrecer una respuesta inmunitaria específica, los linfocitos. Cuando la respuesta obtenida gracias a las células del sistema inmunitario contra los antígenos es diferente de la habitual, intervienen los IgE, que son poco abundantes en el suero y se encuentran en las células cebadas. Estas células están

cubiertas de IgE, y en sus extremos libres pueden captar eficazmente un antígeno específico.

La inmunidad se puede mantener por diferentes medios o incluso provocar por si misma el proceso inflamatorio, haciéndolo patológico.

En toda reacción inflamatoria intervienen los mismos componentes antes mencionados.

La inflamación se desarrolla en forma semejante en la pulpa dental, que se encuentra totalmente encerrada dentro de una cámara. Cuando la pulpa es lesionada reacciona con inflamación, presentando un aumento de la permeabilidad vascular.

A diferencia de la mayor parte de los tejidos blandos, la pulpa carece de espacio para aumentar de volumen, esta falta de capacidad produce la muerte celular en un área cada vez más grande, a éste proceso de la inflamación pulpar se le conoce como pulpitis.

La capacidad de la pulpa para resistir la lesión, está relacionada con la gravedad de la inflamación, en un principio la inflamación es reversible, más allá de un punto crítico se torna irreversible.

La pulpitis reversible por definición es una inflamación reactiva que se resuelve o disminuye al eliminarse el irritante.

En la pulpitis irreversible la característica más importante es el grado de inflamación y el daño tisular. En este caso la pulpa ha sido dañada a tal grado que ya no es susceptible a la reparación.

En la inflamación aguda, los mediadores químicos liberados de las células lesionadas alteran fibras nerviosas sensoriales, que actúan sobre elementos musculares de vasos y los dilatan, aumentan la permeabilidad de los capilares, que carecen de células musculares, por acción de sustancias vasoactivas. Este aumento en la permeabilidad

vascular facilita la salida de proteínas plasmáticas y leucocitos, a capilares de la zona inflamada, para neutralizar, diluir y fagocitar al irritante.

En la inflamación crónica aumenta la presión del tejido pulpar; sin embargo, menos que las presiones elevadas de la inflamación aguda.

Así pues la inflamación debe considerarse como un proceso de autoprotección para la conservación del tejido pulpar.

## FACTORES VASCULARES DE LA INFLAMACION

La respuesta inflamatoria que sigue a la lesión del tejido tiene lugar dentro de la microvasculatura. Dentro de la cual se encuentran los componentes principales de la respuesta inflamatoria que comprenden: plasma, plaquetas, eritrocitos y leucocitos circulantes. Las alteraciones en la anatomía y en la función de la microvasculatura figuran entre las primeras respuestas a la lesión celular.

En la respuesta inicial de la microvasculatura se da vasoconstricción momentánea que es mediada por sistemas neurógenos y químicos. Posteriormente se produce la vasodilatación debida a la liberación de mediadores específicos y es en parte, responsable del enrojecimiento y calor producidos en los sitios donde se han lesionado los tejidos.

Al lesionarse los tejidos ocurren alteraciones en la estructura de la pared vascular, de modo que se pierde la organización de las células endoteliales, hay extravasación de líquidos y componentes del plasma desde el compartimiento intravascular (produciendo una migración de hematíes y leucocitos) hacia el tejido extravascular. Al aumento del líquido extravascular se le llama edema, y su manifestación clínica es la tumefacción o la hinchazón.

Los cambios antes descritos son característicos de la "Triple respuesta de Lewis". En 1924 Lewis (23) demostró que al existir un traumatismo en la piel, lo primero que sucedía era la formación de una línea roja rodeada de un halo rojizo más claro, que a continuación aumenta de volumen, palidece y forma un exantema. La secuencia de

los sucesos de dicha respuesta son: Vasodilatación por sustancias parecidas a la histamina, Vasodilatación secundaria debido a la iniciación de un reflejo axonal local ocasionado por las sustancias, formación de un exantema producido por el exudado de líquidos a causa del incremento de la permeabilidad vascular, la palidez es originada por la obliteración parcial de las arteriolas en razón de la presión del exudado. Lewis (5) además postuló la presencia de un mediador vasoactivo, que produce vasodilatación y aumenta la permeabilidad vascular, en el sitio de la lesión.

Los mediadores vasoactivos provenientes del plasma y de las células se generan en los sitios de la lesión celular por diversos mecanismos. Estos mediadores se fijan a receptores específicos que se encuentran en las células endoteliales del músculo liso y de los vasos sanguíneos causando vasoconstricción o vasodilatación. La fijación de mediadores vasoactivos en las células endoteliales, originan una compleja serie de acontecimientos bioquímicos que causan la contracción de éstas células y la formación de espacios entre ellas. El primer grupo de factores los de la coagulación, los cuales provocan la oclusión de los espacios vasculares. Uno de los factores mas importantes es el factor de Hageman (factor XII).

La activación de éste factor es mediante exposición a las superficies dotadas de carga negativa, como la membrana basal, enzimas proteolíticas, lipopolisacáridos bacterianos y cuerpos extraños, provoca la activación proteolítica de varias proteínas plasmáticas adicionales; dentro de las cuales tenemos la conversión de plasminógeno en plasmina, de precalicreína en calicreína y la activación de la vía alterna del complemento. La plasmina generada por el factor

de Hageman activado induce fibrinolisis. Los productos de la degradación de la fibrina aumentan la permeabilidad vascular, además desdoblan los componentes del sistema de complemento en una acción que genera productos biológicamente activos, entre ellos las anafilotoxinas (C3a y C5a). La calicreína plasmática generada por el factor Hageman activado, desdobra al cininógeno de alto peso molecular, generando así varios péptidos vasoactivos de bajo peso molecular, conocidos en conjunto como quininas. La más abundante de estas es la Bradiquinina, sustancia primeramente descrita por Rocha y Silva, Beraldo y Rosenfeld en Sao Paulo (23).

Además de las cininas y de las globulinas, se liberan ciertas sustancias en la zona lesionada que también producen un incremento de la permeabilidad capilar. Por ejemplo la histamina derivada de las células cebadas.

Las fuentes primarias de mediadores vasoactivos son ciertas células y el plasma. Las fuentes importantes de estos mediadores son las plaquetas circulantes, las células cebadas de los tejidos y los basófilos. Las plaquetas son productores importantes de mediadores de la inflamación como ciertas sustancias vasoactivas y factores de crecimiento que modulan la proliferación de células mesénquimatosas indiferenciadas. Contienen por lo menos tres tipos bien definidos de gránulos: A) gránulos densos ricos en serotonina, histamina, Ca<sub>2</sub> y adenosin difosfato (ADP); B) gránulos alfa que contienen fibrinógeno, proteínas de la coagulación, factor de la proliferación derivado de las plaquetas, otros péptidos y proteínas y C) lisosomas que contienen hidrolasas ácidas. Cuando las plaquetas hacen contacto con las fibras de colágeno o con la trombina puede ocurrir adherencia, agregación y

degranulación de las plaquetas. La degranulación se asocia con la liberación de serotonina e histamina, mediadores que directamente inducen cambios en la permeabilidad vascular. La célula cebada y los basófilos son productores celulares adicionales de mediadores vasoactivos. Cuando el antígeno no se fija a la inmunoglobulina IgE y entabla enlaces cruzados con estas moléculas en la superficie de los basófilos y células cebadas, ocurre la liberación secretoria de estos mediadores a partir de los gránulos citoplasmáticos electrodensos hacia los espacios extracelulares; estos gránulos contienen histamina, mucopolisacáridos ácidos (heparina) y mediadores quimiotácticos para neutrófilos y eosinófilos.

## FACTORES CELULARES DE LA INFLAMACION

La reacción inflamatoria se amplifica con la participación de las células inmunitarias que residen tanto en la piel como en tejidos subyacentes y migran al llamado foco inflamatorio incipiente. Las células que participan en inflamación son:

1. Células cebadas
2. Macrófagos  
Leucocitos
3. Neutrófilos
4. Eosinófilos
5. Basófilos
6. Linfocitos
  - a. Linfocitos B
  - b. Linfocitos T

Los primeros cambios en la respuesta inflamatoria se dan a nivel vascular, y por su importancia, mencionaremos en primer plano a:

Plaquetas: consideradas como fragmentos celulares, son los elementos sólidos más pequeños en la sangre, de 2  $\mu$ m de diámetro que carecen de núcleo pero contienen por lo menos tres tipos bien definidos de gránulos ricos en serotonina, histamina, calcio y adenosin difosfato (ADP). Estas desempeñan un importante papel físico en el taponamiento de las heridas, y contribuyen a la cascada de interacciones moleculares entre los diversos factores de coagulación disueltos en el plasma.

Además cumplen una función primaria como fuente importante de mediadores de la inflamación.

Células cebadas: Las células cebadas son las primeras células presentes en la piel y en las mucosas. Se presentan en tejido conectivo, son relativamente grandes y contienen numerosos gránulos secretorios, circunscritos en la membrana, cada uno de ellos está encerrado en una membrana unitaria, los cuales contienen heparina, glucosaminoglicano sulfatado, e histamina, mediador primario de las reacciones inflamatorias agudas.

Estas células van a presentar en su superficie numerosos receptores, que pueden fijar específicamente moléculas como los anticuerpos. Además poseen una compleja maquinaria enzimática que produce una variedad de sustancias promotoras de la inflamación a partir de un compuesto normal de las membranas celulares, el ácido araquidónico, productor de las prostaglandinas y leucotrienos. Las células cebadas, así como otras células inmunitarias que acuden al lugar de la inflamación incipiente, liberan en la sangre otras sustancias cuya propiedad reside en atraer aún a otras células con el fin de incrementar la defensa local del organismo, lo que modifica el equilibrio celular normal.

Los factores de atracción liberados en la amplificación del proceso inflamatorio moderado, atraen así mismo a otras células inflamatorias: los macrófagos.

Macrófagos: se diferencian en el tejido conectivo laxo a partir de una célula: monocito. Participan en la inmunidad celular y humoral

fagocitando antígenos y complejos antígeno-anticuerpo; digieren, liberan enzimas y elaboran además un mensajero inmunitario de gran importancia, llamado interleucina 1 (IL 1), que actúa como mensajero entre los macrófagos y las células capaces de ofrecer una respuesta inmunitaria específica, los linfocitos.

Mencionaremos a continuación un importante grupo de células sanguíneas que desempeñan una gran función en la inflamación, los leucocitos o células sanguíneas blancas, los cuales pueden salir de los capilares desplazándose entre las células endoteliales, y entrar al tejido conectivo circundante en respuesta a la infección o inflamación.

Los leucocitos se dividen en granulocitos y agranulocitos, los primeros tienen núcleos segmentados y se describen como leucocitos polimorfonucleares (PMN) y los segundos tienen núcleos no segmentados, se describen como leucocitos mononucleares, y no tienen gránulos específicos.

Neutrófilos: son los leucocitos más abundantes en la sangre. Por lo general constituyen el 60 a 70% de los leucocitos, también se encuentran fuera del torrente sanguíneo, especialmente en el tejido conectivo laxo. Los neutrófilos son la primera línea de defensa celular contra la invasión bacteriana. Su vida media es de 8 a 12 horas.

El citoplasma de los neutrófilos es abundante y está lleno de gránulos específicos, contienen fosfatasa alcalina y proteínas catiónicas bactericidas, denominadas fagocitinas. En el plazo de pocas horas después de iniciarse la inflamación aguda, el número de neutrófilos de la sangre se incrementa a veces hasta cuatro o cinco veces. Además como son células maduras, están listos para empezar sus funciones de

limpieza de inmediato para eliminar el material extraño de los tejidos inflamados.

Eosinófilos: constituyen sólo el 1 a 4% de los leucocitos circulantes, su vida media es de 3 a 8 horas. Son capaces solo de fagocitosis limitada, mostrando una preferencia por complejos antígeno anticuerpo. El número de eosinófilos circulantes aumenta durante las reacciones alérgicas y en respuesta a las infecciones parasitarias. Son fagocitos débiles y manifiestan quimiotaxis.

Basófilos: son los menos numerosos de los leucocitos circulantes, constituyen el 1% de los leucocitos en los adultos. Los basófilos extravasculares se encuentran con mayor frecuencia en los sitios de inflamación y pueden ser el tipo celular principal en regiones de hipersensibilidad basófila cutánea.

Los gránulos específicos en el citoplasma, son la característica más sobresaliente de los basófilos, contienen heparina e histamina, que pueden ser liberadas mediante exocitosis en respuesta a ciertos tipos de estímulos antigénicos. Fig.1.

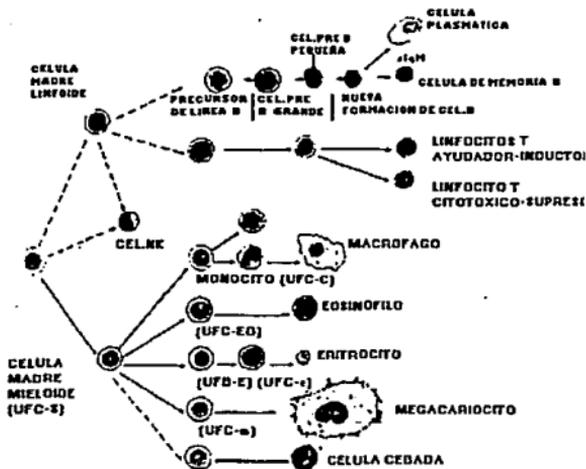


FIG.1 RELACION ENTRE LOS LEUCOCITOS DE DIFERENTES LINEAS.

LINFOCITOS: constituyen una clase diferente de células, tienen características similares morfológicamente pero una variedad de funciones muy específicas. Constituyen el 20 al 25% de los leucocitos en la sangre. Las dos principales clases funcionales de linfocitos son las células T y B.

Linfocitos B: se diferencian en células plasmáticas las cuales secretan moléculas llamadas anticuerpos o inmunoglobulinas, fijadoras de antígenos específicos y que circulan en la sangre y la linfa, y sirven como componente principal de la inmunidad humoral. Existen cinco clases principales de anticuerpos circulantes, o inmunoglobulinas (Ig); IgM, IgA, IgD, IgG e IgE, secretados por las células plasmáticas, a los líquidos corporales. IgG: es el tipo más abundante en la sangre y constituye el 75% de la Ig sérica. Estas inmunoglobulinas constituyen

la mayor parte de la respuesta inmunológica humoral secundaria y pueden permanecer activas en la sangre muchas semanas después.

La IgG es la única inmunoglobulina que cruza la placenta para proporcionar inmunidad pasiva al feto: también se encuentra en la leche materna.

IgA: es el anticuerpo secretor, y la principal Ig en las secreciones corporales, pero sólo constituye 0.2% de la Ig sérica.

IgM: constituye el 10% de la Ig sérica, pero es la principal inmunoglobulina en la respuesta inmunológica primaria. Se encuentra en la superficie de los linfocitos B.

IgE: está presente en cantidades muy pequeñas en el suero. La fijación de los antígenos a la IgE forman enlaces cruzados con los receptores y estimulan la liberación de sustancias como histamina, heparina y leucotrienos.

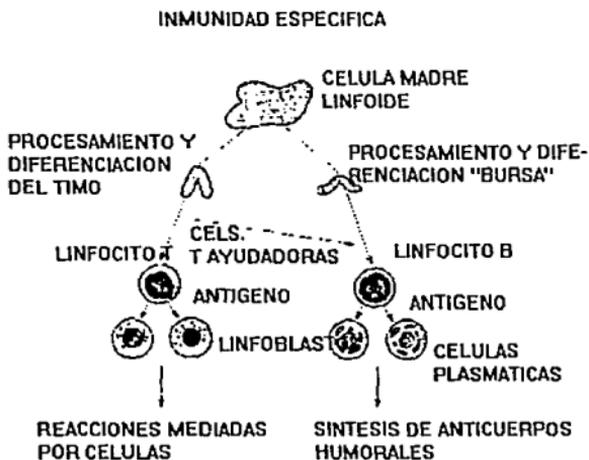
IgD: su concentración en el plasma es baja, sólo el 0.2% de la Ig sérica. Se cree que ésta inmunoglobulina funciona como un tipo embrionario o fetal de Ig.

Linfocitos T: sus derivados sirven como células principales de la respuesta inmunológica celular. Los linfocitos T se dividen en: Linfocitos T citotóxicos (asesinas): que secretan sustancias que eliminan otras células y en algunos casos, las eliminan mediante contacto directo.

Linfocitos T colaboradores: que inhiben la actividad de algunas células B y otras células T.

Linfocitos T supresores: que inhiben la actividad de algunas células B y otras células T.

Linfocitos T nulos: que son células circulantes que morfológicamente son semejantes a linfocitos pero no exhiben antígenos de superficie de células B. FIG.2.



**FIG.2 DIFERENCIACION DE LAS CELULAS MADRES LINFOIDES**

## Fenómenos Leucocitarios

La secuencia de eventos de la acción leucocitaria se divide en:

1. Marginación
2. Adhesión
3. Migración
4. Quimiotaxis
5. Fagocitosis y degradación intracelular
6. Liberación extracelular de productos leucocitarios

### MARGINACION

En la sangre que fluye de manera normal los leucocitos y eritrocitos en los microvasos quedan circunscritos a la columna central axial, dejando plasma libre de células en contacto con la pared vascular. Esto sucede en estado normal. En estado patológico, al sobrevenir la lentitud y estancamiento del flujo, los leucocitos se desprenden de la columna central y contactan con el endotelio, viajan lentamente y por último quedan en reposo. Con el tiempo el endotelio queda revestido de leucocitos, este fenómeno se denomina Pavimentación.

En la estasis sanguínea los eritrocitos se adhieren como pilas de monedas, este fenómeno es llamado Aglutinación intravascular.

### ADHESION

Posteriormente los globulos blancos se adhieren en grandes cantidades a la superficie endotelial, sobre las que fluye una corriente sin moverlas.

Algunos mecanismos para el aumento de adhesión pueden ser alteraciones del potencial de la membrana celular. Tanto el endotelio como los leucocitos están cubiertos por membranas celulares de carga negativa por lo que se repelen. Es posible que la lesión neutralice esas cargas negativas. El calcio está íntimamente implicado en el fenómeno de la adhesión leucocitaria.

## MIGRACION

Los leucocitos se contactan íntimamente con el endotelio inflamado emitiendo pseudópodos de adhesión que rompen la unión intercelular, y fuerzan su camino a través de la unión de la membrana basal, de la vaina perivascular y de las fibras colágenas perivasculares, para emerger en el tejido conectivo alrededor de la vena.

Parece ser que no quedan agujeros en el endotelio, después del paso de un leucocito, los bordes del endotelio se juntan de nuevo. El tipo celular que se presenta en la reacción inflamatoria, varía según la duración de la lesión inflamatoria y el tipo de estímulo. Predominan los neutrófilos en las primeras 5 a 24 hrs y son sustituidos por monocitos de las 24 a 48 hrs. Los neutrófilos poseen un factor quimiotáctico para monocitos y su activación en etapas iniciales de la inflamación.

## QUIMIOTAXIS

Es la migración unidireccional de las células de defensa hacia algo que las atrae; agentes quimiotácticos son:

- a) Productos bacterianos
- b) Componentes del sistema complemento C5a

### c) Leucotrieno B4

Estos son para leucocitos.

Productos bacterianos, C5a, Leucotrieno B4, Factor derivado de neutrófilos, factor derivado de linfocitos activados, fragmentos de fibronectina. Son para monocitos.

Reacciones inmunológicas (alérgicas anafilácticas como la Hipersensibilidad de tipo 1, C5a, ciertos productos liberados por linfocitos activados. Son para eosinófilos.

El mecanismo de la Quimiotaxis se debe a la propiedad que tienen las partículas de adsorber del medio, los compuestos que estimulan la migración celular, creando un gradiente de concentración que atrae a las células.

## FAGOCITOSIS Y DEGRADACION INTRACELULAR

Es un proceso activo basado en la ingestión de material extraño, requiere gasto de energía, ya que consume oxígeno, glucosa y ácido láctico. La fagocitosis se facilita por opsoninas (factores séricos naturales) y calcio presentes en los tejidos. Las células encargadas de fagocitar se dividen en: Macrófagos fijos y Macrófagos móviles.

## LIBERACION EXTRACELULAR DE PRODUCTOS LEUCOCITARIOS

Después de la unión ligando receptor en la quimiotaxis y fagocitosis las alteraciones en la membrana de neutrófilos y monocitos liberan productos dentro del fagolisosoma y en el espacio extracelular. Productos como: 1. enzimas lisosómicas, 2. metabolitos activos y derivados del oxígeno, 3. productos del metabolismo del ácido araquidónico, como las prostaglandinas y leucotrienos.

## ACCION DEL SISTEMA INMUNE

El entendimiento del papel de las células inmunológicas y sus moléculas regulatorias de superficie celular tales como MHC, antígenos CD, receptores, así como el conocimiento de sistemas efectores tales como fagocitos y células T citotóxicas y las moléculas efectoras tales como anticuerpos, complemento y citoquinas, han tomado el mando en el entendimiento de la compleja patogénesis de la enfermedad.

Muchas publicaciones recientes han sintetizado los avances en Inmunología. Para poder entender mejor esta compleja área se discutirá la Inmunobiología en cuatro partes: Células del sistema inmune, Moléculas de superficie de células reguladoras, Moléculas efectoras e Inmunidad innata.

## CELULAS DEL SISTEMA INMUNE

La respuesta inmune involucra la protección del huésped en contra de microorganismos patógenos, y otras sustancias extrañas. El reconocimiento de éstas moléculas extrañas, funcionalmente llamadas antígenos, es llevada a cabo principalmente por los linfocitos. Los linfocitos llevan a cabo el reconocimiento del antígeno mostrando especificidad, reconocimiento y reactividad con el antígeno original, así bien, memoria de reconocimiento del antígeno después de un encuentro secundario meses o años después. El antígeno es presentado por las células presentadoras del antígeno, los cuales incluyen macrófagos, células dendríticas en los folículos de los nódulos linfáticos, células Langerhan's de la piel y membranas mucosas, y

linfocitos B. Fragmentos del antígeno son presentados en forma inmunogénica o estimuladora por los linfocitos. Existen dos tipos de linfocitos: Linfocitos B, los cuales se desarrollan en la médula ósea y subsecuentemente se desarrollan formando las células plasmáticas; y las células T, las cuales se desarrollan en el timo. Las células T cambian a células T ayudadoras, las cuales asisten a las células B en la producción de anticuerpos o células T citotóxicas, las cuáles estimulan la lisis y la actividad citotóxica de otras células inmunes incluyendo macrófagos. FIG.3.

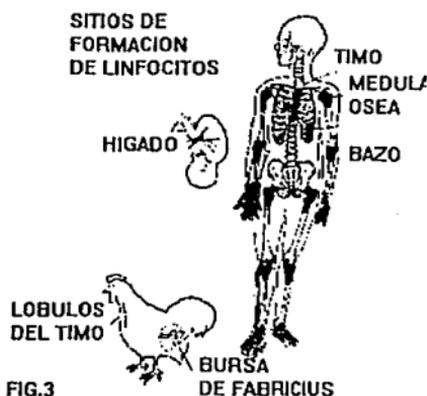


FIG.3

BURSA DE FABRICIUS

El antígeno es presentado a las células T ayudadoras y a las células B. Las células T ayudadoras activas entonces producen factores los cuales estimulan a las células B para que sufran diferenciación hacia células plasmáticas y eventualmente produzcan anticuerpos. Las células T ayudadoras activas también producen factores los cuales estimulan células citotóxicas y fagocitos armándolas para actividad citotóxica o microbiocida. Los fagocitos profesionales incluyen

macrófagos y neutrófilos y varias células del sistema fagocítico mononuclear el cual está distribuido a lo largo de todo el cuerpo. FIG.4.

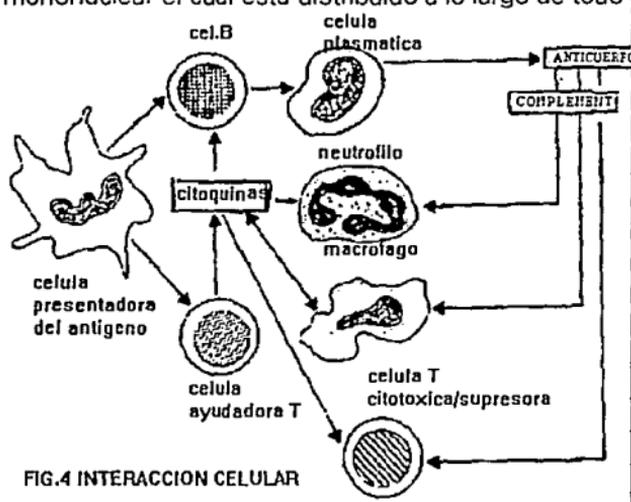


FIG.4 INTERACCION CELULAR

Los leucocitos polimorfonucleares neutrófilicos, o neutrófilos, son fagocitos los cuales son especialmente importantes en la defensa contra bacterias virulentas. Ellas son células de vida corta las cuales comprenden cerca del 70 % de los leucocitos de sangre periférica. Los neutrófilos son producidos en grandes cantidades por la médula ósea y circulan aproximadamente un día a día y medio en la circulación antes de migrar hacia los tejidos. En los tejidos ellos fagocitan agentes infecciosos, degranulan y lisan. El monocito sanguíneo por otro lado es una célula de vida larga que migra dentro de los tejidos donde posteriormente se diferencian en macrófagos tisulares que son altamente fagocíticos.

## MOLECULAS DE SUPERFICIE DE CELULAS REGULADORAS

Las interacciones de las células del sistema inmune no son solamente reguladas por moléculas efectoras tales como inmunoglobulinas y citoquinas, sino también por un grupo de moléculas las cuales se encuentran en la superficie de las células inmunes. Existen cuatro tipos de moléculas de superficie de células reguladoras. Estos son: a. el MHC o moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, b. Las CD o grupo de diferenciación de antígenos, receptores de superficie celular y c. adhesinas.

### 1. Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC)

Cuando tejido de un individuo es trasplantado a otro, éste es generalmente rechazado. Este rechazo es mediado por antígenos del donador los cuales difieren de los del receptor. Estos antígenos determinan si el tejido es inmunológicamente compatible con el individuo. Los antígenos de mayor histocompatibilidad son agrupados en determinado lugar, éstos antígenos son llamados antígenos del complejo de histocompatibilidad mayor o MHC. MHC es el nombre genérico de los antígenos de histocompatibilidad mayor en todas las especies de vertebrados, en cada especie el MHC tiene diferente nombre. Por ejemplo el MHC en humanos es llamado complejo leucocito antígeno humano. En humanos el complejo HLA es codificado por complejo de genes en cromosomas 6 y 15. El HLA es dividido dentro de dos clases mayores I y II; cada una de éstas clases tiene dos subclases alfa y beta. Las subclases son divididas dentro de familias y subfamilias las cuales son designadas con letras mayúsculas (17).

Los antígenos MHC clase I son encontrados en muchas células. Los antígenos MHC clase II son encontrados en muchas células T activadas y en células B.

Cuando la célula presentadora de antígeno presenta el antígeno a la célula T, la célula T simultáneamente une el antígeno y la molécula MHC sobre la célula presentadora de antígeno. En otras palabras el antígeno extraño es reconocido por la célula T de ayuda en el contexto de las propias moléculas MHC del huésped.

El reconocimiento de antígenos MHC es especializado en linfocitos T. Los linfocitos B pueden reconocer el antígeno solo.

## 2. Antígenos CD

Los antígenos CD son una familia de moléculas de superficie celular las cuales han sido encontradas por inmunización de conejos, ratones y otras especies con linfocitos humanos. Los anticuerpos producidos reconocen antígenos únicos designados como antígenos CD, los cuales son un pequeño grupo de diferenciación o un grupo de antígenos que se diferencia de las poblaciones leucocitarias. Estos antígenos son usados en la diferenciación de las células inmunes humanas. Por ejemplo antígenos CD2 y CD3 son presentados en todos los linfocitos T humanos y no así sobre los linfocitos B, y anticuerpos monoclonales. CD3 es utilizado para distinguir células T de células B. El antígeno CD4 está presente sobre las células T de ayuda, y el antígeno CD8 esta presente sobre las células T citotóxicas. El antígeno CD4 se encuentra sobre células T ayudadoras y es un correceptor para la clase de complejo antígeno MHCII, y es un receptor para el virus de la

inmunodeficiencia humana. El antígeno CD8 sobre las células T citotóxicas es un coreceptor para la clase MHC I.

### 3. Adhesinas

Muchas interacciones celulares son dependientes de la unión de células con otras o con un sustrato. Estas interacciones son controladas por receptores sobre la superficie de las células inmunes y ligandos sobre otras células o sobre un sustrato, llamadas moléculas de adhesión. Existen cuatro grupos de moléculas de adhesión: 1. Integrinas, 2. moléculas de adhesión de la familia de inmunoglobulina supergene, 3. lectina similar a moléculas de adhesión, y 4. CD44 o grupo Hermes el cual interactúa con ligandos llamados adhesinas sobre el endotelio vascular. Las moléculas de adhesión son distribuidas no solamente en células inmunes sino en otros tipos de células incluyendo células endoteliales.

#### Integrinas

Las integrinas son una larga familia de moléculas en donde cada miembro es un heterodímero compuesto de una cadena alfa y una beta. Cada integrina tiene cadenas alfa, las cuales son únicas. La cadena beta 1 integrina fué primeramente clasificada como antígeno, son llamadas VLA o antígenos muy lentos.

Esta designación ha sido extendida a otras integrinas las cuales comparten la cadena beta 1. Muchas integrinas reconocen la secuencia arginina-glicina-asparagina (RGD) en ligandos, así mismo los ligandos son componentes de la matriz extracelular, y ellas varían de la integrina VLA, incluyendo colágena por VLA-2, Laminin por VLA-3, Fibronectín

por VLA-4, Vitronectin por el VNR. Otras integrinas pueden variar en sus ligandos; por ejemplo C3bi por CR3 y CR4 e ICAM 1 e ICAM 2 (moléculas de adhesión intercelular) por LFA (función linfocitaria asociada al antígeno).

Por otra parte las integrinas beta 1 y beta 3 actúan en el movimiento celular a través de los tejidos y su retención en éstos.

#### Moléculas de adhesión de la familia Inmunoglobulina Supergene

ICAM-1 es expresado en células T y en células B, y se involucran en la interacción entre linfocitos y células presentadoras de antígenos.

FIG.5.

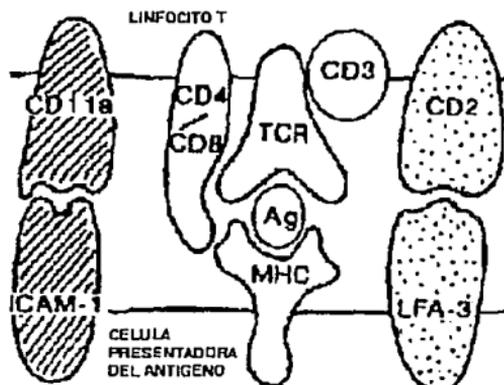


FIG.5 MOLECULAS QUE MEDIAN LA INTERACCION ENTRE LAS CEL. T AYUDADORAS Y LAS CEL. PRESENTADORAS DEL ANTIGENO.

ICAM-1 e ICAM-2 son miembros de familia de la inmunoglobulina supergene, consisten en una cadena de polipéptidos única. ICAM-1 es importante en la migración transendotelial de células y puede ser

inducida por el factor de necrosis tumoral, IL-1, y una gran extensión de INF.

### Selectinas

ELAM (moléculas de adhesión endotelial/leucocito), son llamadas selectinas y ellas comparten muchas similitudes estructurales. ELAM es inducido en el endotelio seguido del TNF (factor de necrosis tumoral), o la activación de IL-1. La unión de neutrófilos a ELAM es el primer paso en la migración de neutrófilos a través del endotelio capilar.

### Receptores propios CD44 y sus ligandos en las adhesinas vasculares

Los receptores propios CD44 son encontrados en los linfocitos aparentemente mediando la unión de los linfocitos a las vénulas endoteliales altas (HEV) y los nódulos linfáticos periféricos. Los ligandos de las células endoteliales para los antígenos CD44 sobre los linfocitos han sido llamados adhesinas vasculares. Las moléculas de adhesión son un eje en interacción entre células del sistema inmune, y es importante en el tráfico de linfocitos y fagocitos a través de las superficies endoteliales. La célula presentadora de antígenos presenta el fragmento antigénico en el contexto de MHC a la célula linfocito T. Esta interacción es limitada por interacción de las moléculas de adhesión de la superficie de células accesorias.

## MOLECULAS EFECTORAS

El reconocimiento de antígenos en la invasión del organismo y células tumorales es el primer paso esencial en la eliminación de esos patógenos. Una vez reconocidos, los sistemas efectores inmunes son agrupados en una serie de reacciones apuntando a la eliminación del material extraño. Los sistemas efectores consisten de células, tales como fagocitos, células T citotóxicas, y moléculas efectoras.

Las moléculas efectoras han sido clasificadas como inmunoglobulinas, muchas de las cuales son anticuerpos específicos, complemento y citoquinas. Otros mediadores incluyen metabolitos araquidónicos, factor activador de plaquetas, aminas bioactivas tales como la histamina, mediadores peptídicos tales como quininas, mediadores proteicos tales como enzimas, y proteoglicanos (heparina).

## INMUNOGLOBULINAS

Los inmunólogos notaron desde hace varias décadas que cuando un animal era inyectado con un antígeno, había un incremento en la cantidad de proteínas en las gammaglobulinas séricas, era en éste aumento de gammaglobulinas que la actividad de los anticuerpos residía por ejemplo, la habilidad para reaccionar específicamente con el antígeno inoculado era encontrada en moléculas de gammaglobulina. No todas las gammaglobulinas son anticuerpos, y para distinguir las globulinas que contienen anticuerpos del resto, el término inmunoglobulina (Ig) fué introducido. Las moléculas de las

Inmunoglobulinas son divididas en clases y subclases. Las cinco clases son: IgG, IgA, IgM, IgD, e IgE. La IgG se divide en cuatro subclases: IgG 1, 2, 3 y 4. Y la IgA en dos subclases: IgA 1 e IgA 2.

La subunidad básica de cada una de las inmunoglobulinas está condensada en una cadena polipeptídica ligera y una pesada. La cadena ligera está distribuída entre las clases y subclases de inmunoglobulinas; sin embargo, las clases y subclases son únicamente distintas en la cadena pesada. Las moléculas de IgG han sido separadas con la enzima proteolítica papaína en tres fragmentos, de aproximadamente igual tamaño. Dos de éstos son capaces de unir el antígeno y son llamados fragmentos Fab. El tercero no une el antígeno, pero cristaliza y es llamado Fc. FIG.6 y 7. Fc unen receptores sobre células llamados receptores Fc (FcR).

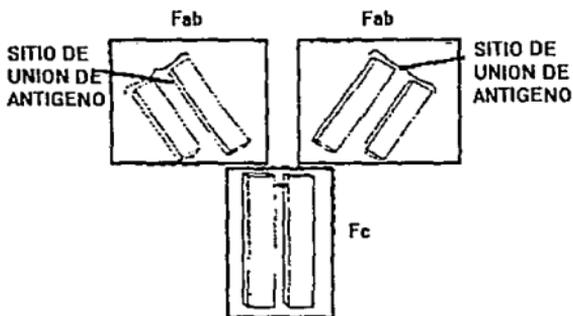


FIG. 6 Unión de la mol. de anticuerpo por papaína.

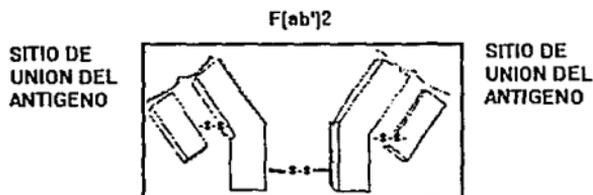


FIG.7 Unión de la mol. de anticuerpo por pepsina.

Las moléculas de inmunoglobulinas consisten de un grupo de dominantes los cuales corresponden a ésta porción de la cadena pesada y ligera codificada por un exón. Las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras contienen tres secuencias de aminoácidos cortas, éstas son variables (regiones hipervariables). FIG.8. El contacto

de aminoácidos con inmunoglobulinas, las cuales unen el antígeno, se realiza en las regiones hipervariables.

Diversidad de anticuerpos son generados por la variabilidad de aminoácidos en estas tres regiones hipervariables, así bien por recombinación genética, diversificación funcional, y mutación somática. La diversidad recombinante es generada por combinaciones de regiones de cadenas pesadas y ligeras, y cada combinación reconoce un antígeno.

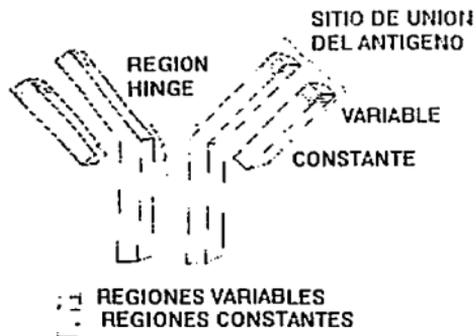
Cuando los linfocitos B entran en contacto con el antígeno, éste es estimulado para dividirse. Durante la replicación suceden errores y éstos son incorporados dentro del DNA, éste proceso es llamado mutación somática. Durante la diferenciación del plasma celular hay coexpresión de subclases. Eventualmente las células plasmáticas maduras producen solamente una clase o subclase de inmunoglobulinas, éste proceso es llamado intercambio del isotipo, el cual es influenciado por citoquinas.

Las propiedades y función de las inmunoglobulinas son mencionadas a continuación. La propiedad común de todos los anticuerpos de clases o subclases es que ellos pueden unir específicamente un antígeno vía de las porciones Fab de las moléculas. Ellas difieren marcadamente de otras propiedades biológicas las cuales están basadas en la habilidad de la porción Fc de las moléculas para unir células u otras moléculas, por ejemplo IgM y otras subclases de IgG, llamadas IgG1, IgG2 y algunas extensiones de IgG3 pueden unir compartimientos del sistema del complemento. Solamente IgG puede unir plaquetas y solamente algunas subclases de IgG pueden transferirse através de la placenta. IgE puede unir células cebadas y

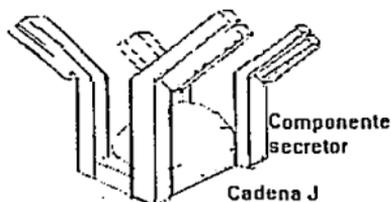
basófilos y sensibilizarlos por subsecuente interacción con el antígeno. Por lo tanto la respuesta biológica de varias inmunoglobulinas es marcadamente dependiente de las clases y subclases en las cuales residen.

### IgA SECRETORA.

La IgA secretora no solo se encuentra presente en el suero, si no que es la mas abundante en las secreciones tales como saliva, lágrimas, mucosa intestinal, bronquial y del tracto genitourinario, secreciones nasales y calostro. IgA es formada en secreciones consistentes de dos monómeros de IgA con una cadena J. Además, la forma de IgA secretoria contiene cuatro tipos de cadenas de polipéptidos llamados "componente secretorio". Este componente es producido por las células epiteliales y es expresado sobre su superficie donde éstas funcionan como receptores de moléculas de IgA poliméricas y es llamado receptor poli Ig. FIG.9. La IgA secretora con su cadena J es producida por las células plasmáticas de IgA, las cuales son prominentes en glándulas salivales y en otras glándulas en la lámina propia de la superficie mucosa. El dímero IgA unido por la cadena, J migra a la superficie basal lateral del epitelio de las células ductales en las glándulas secretorias, en donde se unen a un receptor Ig polimérico. El receptor Ig polimérico media la internalización de IgA la cual es transportada através de las células y dentro del lumen de la glándula, éste es llamado componenete secretorio. La inducción de anticuerpos IgA secretorios es controlada centralmente por las placas de Peyer en el intestino, con distribución de producción de células de IgA a los sitios periféricos, tales como glándulas salivales y lagrimales.



**FIG. 8 Molécula de IgG, muestra de regiones variables y constantes.**



**FIG.9 IgA Secretora (IgAs).**

### Receptores Fc

Las inmunoglobulinas pueden unir células por sus fragmentos Fab, como anticuerpos que reconocen antígenos extraños en éstas células (ellas pueden unir vía sus regiones Fc), éstas reaccionan con moléculas complementarias sobre linfocitos, fagocitos y sobre células

accesorias llamadas receptores Fc o FcR, linfocitos, células cebadas, basófilos, neutrófilos, eosinófilos, macrófagos y plaquetas. Estos receptores Fc son específicos para IgG, IgA, IgM, e IgE. Hay tres receptores para IgG: Fc-γ-R1, Fc-γ-R2, Fc-γ-R3; dos para IgE llamados Fc-E-R1, y Fc-E-R2. Fc-E-R1 es predominante en macrófagos y monocitos. Fc-γ-R2 es predominante en neutrófilos, macrófagos y plaquetas. Fc-γ-R3 está presente sobre células Nk, así como en neutrófilos, macrófagos y eosinófilos.

Los linfocitos B contienen Fc-γ-R3, Fc- $\mu$ -R, y Fc- $\alpha$ -R, linfocitos T de ayuda contienen Fc- $\mu$ -R las células cebadas y basófilos contienen receptores para IgE llamados Fc-E-R1. Por lo tanto, se ve que dependiendo de la clase de inmunoglobulina y del receptor de la célula linfoide o accesoria, varios anticuerpos median reacciones.

En contraste si el anticuerpo es de la clase IgG, éste puede unirse por receptores Fc a neutrófilos y monocitos y al mismo tiempo complejos de antígeno. Esta es una reacción importante en la opsonización o preparación de la bacteria en la fagocitosis. Los anticuerpos unen antígenos específicos sobre la bacteria.

## EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

El sistema del complemento consiste de proteínas fluidas tisulares y séricas y comprende cerca del 10% del total de las proteínas séricas.

Las actividades del complemento son múltiples: es el mediador humoral más importante de la inflamación y de la resistencia no específica contra infecciones microbianas, puede neutralizar a ciertos virus, actúa como opsonina, provoca la lisis de un gran número de células, microorganismos y parásitos.

Los componentes del complemento juegan un importante papel en el desarrollo de la respuesta inmune y de las reacciones inmunopatológicas. Los componentes del complemento presentes en el plasma, se designan numéricamente, precedidos de la letra "C", así tenemos de C1 hasta C9.

Durante la activación del complemento, algunos de los componentes o factores sufren fragmentación, estos fragmentos resultantes se designan colocando una letra minúscula después del símbolo del componente del que se derivan (ejemplo C3a es un fragmento de C3).

Las moléculas que constituyen C difieren en sus características fisicoquímicas y en su concentración, pero todas son proteínas que contienen diferentes cantidades de carbohidratos (glicoproteínas). Varios de los integrantes del C están formados por más de una cadena polipeptídica diferente.

Existen aproximadamente 30 moléculas diferentes en el sistema del complemento, y la activación de éste ocurre en forma de cascada con dos tipos de vías: la vía clásica, iniciada por el complejo antígeno-anticuerpo y la vía alterna iniciada por una variedad de superficies.

La vía clásica es activada por el complejo inmune conteniendo IgG o IgM.

La vía alterna es activada en presencia de una variedad de moléculas sobre las superficies, y puede ser vista siempre en un estado de equilibrio dinámico.

La vía clásica y la vía alterna, activan C3, el cual es el reactivo central de la cascada del complemento. FIG. 10. Después de la activación de C3, ya sea por la vía clásica o la vía alterna, la vía lítica es disparada, resultando una activación de los componentes C3 a C9 y la formación de un complejo atacante de membrana (MAC), el cual se inserta dentro de las membranas de las células causando su lisis.

En el proceso de activación de la cascada del complemento, son generados subfragmentos por clivaje de C3, C4 y C5; éstos fragmentos son llamados C3a, C4a, y C5a y pueden tomar parte en las reacciones de defensa en los fluidos tisulares. FIG. 11.

FIG.10 Fijación y activación de C3.

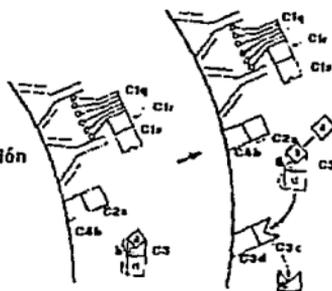
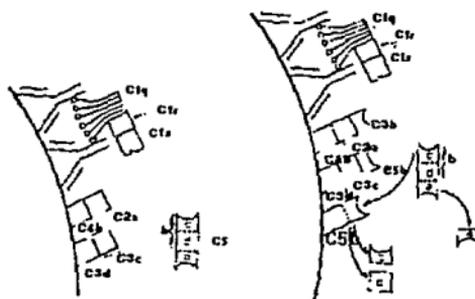
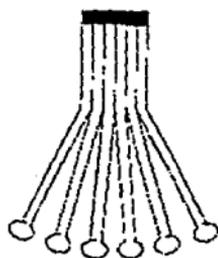


FIG.11 Fijación y activación de C5.



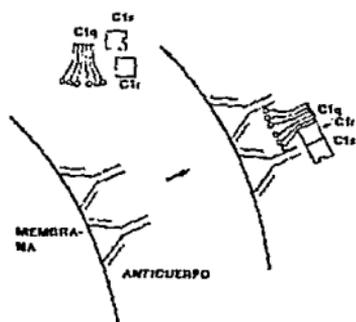
Células del sistema del linfóide, así como otras células accesorias incluyendo las células cebadas y eosinófilos tienen receptores para varios componentes del sistema del complemento. Los receptores del complemento funcionan de varias maneras dependiendo del compuesto del complemento que ellos unan y la célula sobre la cual ellos están. Por ejemplo la función de receptor del complemento 1 (Cr1) es opsonizar partículas para fagocitosis. FIG.12 y 13. El atrapa un gran

fragmento de C3 llamado C3b que se encuentra sobre macrófagos y neutrófilos, el número de moléculas de Cr1 en células fagocíticas en reposo es demasiado bajo para la opsonización, pero incrementa dramáticamente después de la estimulación de las células con péptidos quimiotácticos tales como C5a.



La molécula C1q.

FIG.12 Fijación y activación del primer componente del complemento (C1).



La función de opsonización del complemento es mediada principalmente por C3, sus productos y por C4. El proceso inflamatorio

es mediado por productos de C5. Muchas bacterias se protegen desde la opsonización del complemento mediante el desarrollo de cápsulas las cuales previenen el ataque de los componentes del complemento. Los complejos inmunes se unen al complemento activo el cual es reconocido por receptores sobre los eritrocitos. El complejo inmune, revestido de eritrocitos contiene fagocitos del sistema reticuloendotelial. Los complejos inmunes son solubilizados por el complemento.

## CITOQUINAS

Las citoquinas son sustancias elaboradas por el sistema inmune. En general promueven actividades de dirigirse y eliminar parásitos y promueven el reparo del daño tisular. Muchas citoquinas individuales son llamadas interleucinas, y ellas son designadas como IL1 a la IL10. Afectan la función de todos los tipos celulares involucrados en la respuesta inmune, son muy importantes en la patogénesis de diferentes enfermedades. Pueden funcionar en células que las producen, la cual es llamada función autocrina, o en células vecinas, la cual es la función paracrina. Además pueden funcionar como hormonas en sitios distantes después de su transporte através de la circulación.

Las citoquinas tienen una gran afinidad con receptores específicos sobre las superficies celulares. Su producción es controlada a nivel transcripción de RNA. Pueden derivarse de muchos tipos celulares diferentes. La siguiente lista muestra la gran diversidad de funciones asociadas a las citoquinas:

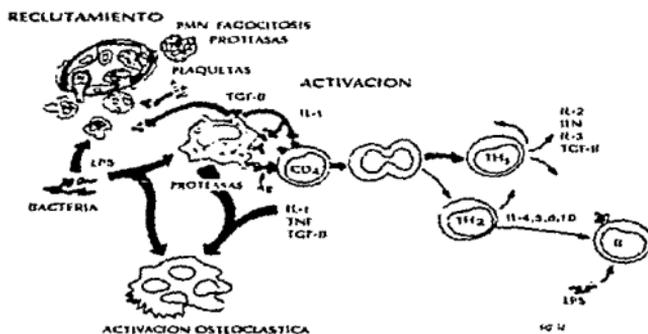
- 1.- Afectan macrófagos haciéndolos quimiotácticos e incrementando su actividad citotóxica, además . incrementan la producción de prostaglandinas.
- 2.- Son quimiotácticos para neutrófilos.
- 3.- Estimulan la proliferación de linfocitos B y la formación de anticuerpos.
- 4.- Estimulan a los linfocitos T para producir linfoquinas.

- 5.- Causan proliferación de fibroblastos, producen colágenasa y prostaglandinas.
- 6.- Estimulan la formación osteoclástica y la resorción de hueso y cartilago.
- 7.- Estimulan a las células endoteliales a su proliferación y producción de prostaglandinas.
- 8.- Estimulan el cerebro para producir somnolencia y anorexia.
- 9.- Estimulan las células epiteliales para su proliferación y la producción de colágena.

Incluidos en la lista de interleucinas, están los interferones, los cuales son una familia heterogénea de citoquinas descritas primeramente por sus propiedades antivirales.

Otra de las citoquinas que ha sido estudiadas es la linfoxina, dividida en dos proteínas llamadas TNF-alfa y beta (Factor de Necrosis Tumoral), las cuales tienen múltiples funciones incluyendo, la habilidad de estimulación ósea y resorción de cartilago, la cual realizan en sinergismo con IL-1, además causan necrosis hemorrágica de tumores.

FIG.14.



La producción de citoquinas por diversas células eucarióticas son esenciales para el desarrollo, crecimiento, proliferación, y diferenciación de las células inmunocompetentes.

## INTERLEUCINA 1

El término IL-1 fue introducido en 1979 para describir la molécula responsable de una multitud de actividades biológicas *in vitro*, asociadas con el sistema inmune (22). Es una citoquina multifuncional muy potente que actúa como regulador central de la inflamación y la respuesta inmune.

Muchos diferentes tipos de células han demostrado producir IL-1: macrófagos, queratinocitos, células epiteliales, fibroblastos, células endoteliales, linfocitos B, células de la línea T y algunas células musculares. Las células que responden a la IL-1 tienen específicamente una alta afinidad de receptores para las citoquinas.

La síntesis y la secreción de la proteína IL-1 ocurren en respuesta a muchos estímulos endógenos y exógenos, incluyendo componentes del complemento, colágena, trombina, citoquinas (TNF), irradiación y productos bacterianos.

La IL-1 es una citoquina difusible que es localmente producida por estimulación de células, actúa localmente de una manera autocrina o paracrina, y cuando se produce en suficientes cantidades, actúa sistemáticamente para mejorar a distancia defensas inmunológicas.

Los efectos biológicos de la IL-1 incluyen, activación de linfocitos (T y B), activación de macrófagos, estimulación de células matadoras naturales, formación de prostaglandinas, anorexia, realse de

adrenocorticotropina, elevación de corticoesteroides, expresión del gen citoquina (IL-1, TNF, IL-6), activación de células endoteliales e inhibición del crecimiento de células tumorales. Algunas de las actividades biológicas de la IL-1 son efectos indirectos y dependen en su habilidad para estimular la expresión de otras proteínas y la síntesis de metabolitos del ácido araquidónico (combinación).

Otra de las funciones de IL-1 es la inducción de fiebre, y resulta de su interacción en el cerebro, más específicamente, la IL-1 acariada en la corriente sanguínea al hipotálamo puede inducir la producción de prostaglandinas la cual podría alterar las actividades de las neuronas termoregulatoras. Otros efectos de la IL-1 tales como anorexia, somnolencia, e inducción de sueño se atribuyen a sus efectos en el sistema nervioso central.

Existen 2 moléculas distintas genéticamente y bioquímicamente, IL-1 gama y la IL-1beta. La IL-1gama madura tiene 159 aminoácidos largos y maduros y la IL-1beta tiene 153 aminoácidos largos.

En humanos, los genes de IL-1alfa y IL-1beta se localizan en el cromosoma 2. IL-1alfa y IL-1beta son producidas por muchos tipos de células. La forma predominante es la IL-1beta producida por la estimulación de monocitos.

Una proteína homóloga a IL-1 (26% homóloga a IL-1beta) que tiene actividad antagonista fue clonada en 1990, esta proteína fue encontrada por ser un potente y específico antagonista de las funciones de IL-1 ambos in vitro e in vivo.

Existen dos formas de receptores IL-1. El tipo de receptor I (80kDa) es encontrado en células T, fibroblastos, hepatocitos, células

endoteliales y células epiteliales. El tipo de receptor II (68kDa) es encontrado en células B, macrófagos y neutrófilos.

Las células osteoblásticas son las células del hueso que expresan receptores para IL-1 y responden a ella. Los efectos de la IL-1 en las células osteoblásticas incluyen estimulación de la formación de prostaglandinas y modulación de la expresión de genes de varias proteínas (citoquinas, enzimas, inhibidores de enzimas, etc.). Las células osteoblásticas también producen IL-1, sugiriendo una función autocrina-parócrina de IL-1 en el hueso.

En 1983 Gowen y colaboradores describieron la actividad de resorción ósea de la IL-1 (17). La resorción de hueso es un proceso complejo que requiere de la participación de muchos tipos de células diferentes y de varios mecanismos efectores celulares y mediadores, factores que inhiben la actividad de los osteoclastos que son las células efectoras durante el proceso de resorción.

Se han realizado estudios para detectar la actividad de IL-1 en lesiones periapicales (28). Los resultados demostraron que la IL-beta es producida y aumentada localmente en lesiones inflamatorias periapicales para regular la resorción ósea.

Las lesiones periapicales inflamatorias son una secuela común de necrosis pulpar. En esta enfermedad inflamatoria crónica, ocurre la resorción ósea.

## INTERLEUCINA 2

En 1979 fue descrita por primera vez la Interleucina 2 (IL-2), (20). IL-2 humana es una glicoproteína de 15.5 kDa, producida por células sanguíneas periféricas. Consiste de 153 aminoácidos.

La mayor función de IL-2 es la activación de una variedad de células del sistema inmune, incluyendo células T ayudadoras, células T citotóxicas, células B, macrófagos y células matadoras naturales.

La activación de monocitos por IL-2 induce secreción de IL-1, promueve la proliferación de precursores de macrófagos e incrementa la fagocitosis.

El mayor uso clínico de IL-2 ha sido reportado en la inmunoterapia de tumores, usándola sola o en combinación con células de activación linfocitaria matadora in vitro. La potencia para IL-2 como tratamiento de cáncer es basado en la activación de células, las cuales son citotóxicas para el tumor.

## INTERLEUCINA 6

La interleucina- 6 es una citoquina multifuncional producida por varias células. Ha sido demostrado que esta citoquina no solo actúa en células B, sino que también actúa en células T, células nerviosas, queratinocitos, células renales, megacariocitos y células de plasmacitomas y del mielomas. IL-6 originalmente fue identificada como una citoquina derivada de las células T que induce la maduración final de las células B. La IL-6 puede tener un papel central en los mecanismos de defensa del huésped.

La IL-6 es un miembro de las citoquinas inflamatorias juntamente con la IL-1 y TNF-gama. La producción local de cantidades excesivas de IL-6 contribuye a mejorar la respuesta de células B en sitios de enfermedades inflamatorias.

El receptor específico para IL-6 fue encontrado por ser expresado en células linfoides así como en células no linfoides en acuerdo con las

propiedades multifuncionales de IL-6. En tejidos normales, el receptor de IL-6 es expresado en hepatocitos y monocitos, no en células B en reposo pero si en células B activadas. El número de receptores en cada célula es relativamente pequeño.

## INTERLEUCINA 8

La IL-8 es una citoquina quimiotáctica producida por una variedad de tejidos y células sanguíneas. IL-8 atrae y activa neutrófilos, en regiones de inflamación. La respuesta de neutrófilos a IL-8 es caracterizada por migración de las células, aumento de enzimas de granulación y otros cambios intra y extracelulares.

Muchas diferentes células de tejidos pueden producir IL-8: células endoteliales, fibroblastos de diferentes tejidos, células sinoviales, condrocitos y diversos tipos de células epiteliales y varias células tumorales.

Los inductores mas potentes de IL-8 son: IL-1 alfa, IL-1 beta y el Factor de Necrosis Tumoral- alfa, los cuales son efectivos en varias células (monocitos, basófilos y linfocitos T). En macrófagos la producción de IL-8 es también inducida por complejos inmunes y fagocitosis.

La IL-8 atrae y activa neutrófilos, los cuales expresan selectivamente receptores para IL-8 que son comparable en número y afinidad para C5a.

La IL-8 (también conocida como Factor 1 activador de neutrofilos) y MCAF pertenecen a una familia de citoquinas que tienen actividad proinflamatoria.

## FACTOR TRANSFORMANTE DEL CRECIMIENTO BETA

El Factor Transformante de Crecimiento Beta (TGF-B), es una citoquina que se ha identificado en sitios de inflamación aguda y crónica, mediando el reclutamiento leucocitario y la activación esencial para el desarrollo de tales lesiones. El TGF-B tiene potentes actividades quimiotácticas para los neutrófilos circulantes, monocitos y linfocitos, además facilita la adhesión leucocitaria a las paredes de los vasos.

En humanos existen tres diferentes formas de TGF-B (TGF-B1, TGF-B2, TGF-B3), los cuales consisten de altas subunidades homólogas inicialmente producidas como propéptidos, y los cuales se expresan en condiciones fisiológicas y patológicas. Los lipopolisacáridos bacterianos (LPS) inducen la secreción de TGF-B por monocitos sanguíneos, los cuales contribuyen a la liberación de este péptido en el sitio de infección bacteriana.

El TGF-B se libera en grandes cantidades en sitios de inflamación.

## INTERFERON

El interferón fue descubierto por Isaacs y Lindenmann en 1957. Se trata de una glucoproteína de peso molecular variable según las condiciones de su obtención.

El interferón se sintetiza en las células poco tiempo después de la infección viral. FIG.15. Se ha demostrado la producción de interferón por muchos virus, sin embargo, la inducción de interferón no se limita a ellos; incluye también una serie muy diversa de bacterias, rickettsias y polímeros sintéticos. Fig. 15.

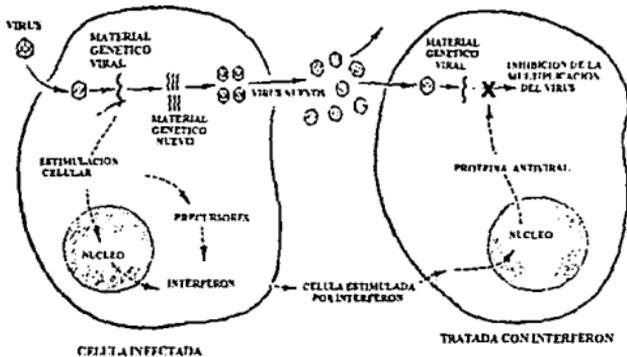


FIG. 15 REPRESENTACIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL INTERFERÓN

Se han identificado tres tipos diferentes de interferón, según sus células de origen y sus características funcionales. Se denominan interferones alfa, beta y gamma (inmunitarios). Los interferones alfa y beta son esencialmente antivirales; el gamma tiene una función inmunorreguladora.

El interferón no es directamente antiviral, ya que su acción estimula la formación de una segunda proteína antiviral.

La regulación de la inflamación involucra un balance de los efectos positivos y negativos de muchas citoquinas, teniendo una variedad de efectos, los cuales pueden ser promotores o supresores de la inflamación dependiendo de su contexto.

Las citoquinas actúan inhibiendo algunos aspectos de la inflamación por lo que actualmente se considera como una nueva clase

de agentes terapéuticos en el tratamiento de una variedad de enfermedades.

## MEDIADORES

La última categoría de moléculas efectoras son los mediadores, un diverso grupo de componentes biológicamente activos que participan en las reacciones de defensa e inmunopatológicas. Los mediadores pueden ser divididos dentro de tres categorías:

- 1.-Mediadores protéicos incluyendo enzimas y proteoglicanos biológicamente activos.
- 2.- Mediadores peptídicos incluyendo quininas y anafilotoxinas.
- 3.- Otros mediadores de bajo peso molecular, incluyendo los productos del metabolismo del ácido araquidónico y aminas biológicamente activas.

Incluidas dentro de los mediadores protéicos están las citoquinas. Los proteoglicanos son mediadores protéicos y ellos consisten de un 90 a 95% de carbohidratos, y el resto de proteínas nucleares. Un ejemplo es el proteoglicano heparina, el cual es obtenido por degranulación de células cebadas y funciona para prevenir la formación de coágulos sanguíneos.

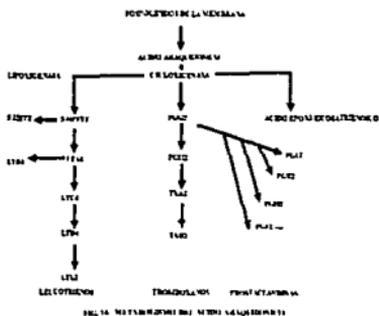
Los mediadores peptídicos incluyen las quininas, el factor quimiotáctico eosinófilo (ECF) y las anafilotoxinas, C3a, C4a, y C5a. Las quininas son pequeños péptidos básicos derivados del quininógeno, los cuales son largas proteínas presentes en el plasma. Cuatro tipos de quininas son producidas a partir de quininógenos por diferentes calicreínas.

La bradicinina es la mas conocida de las quininas y causa contracción lenta del músculo. las quininas incrementan la permeabilidad vascular y permiten la vasodilatación. Ellas inducen el dolor y pueden iniciar el metabolismo del ácido araquidónico. Los factores quimiotácticos eosinófilos son tetrapéptidos producidos por las células cebadas los cuales son quimiotácticos por eosinófilos y los eosinófilos tienen receptores que unen esos péptidos.

## 1. METABOLITOS DEL ACIDO ARAQUIDONICO.

Cuando una célula es atacada, el ácido araquidónico es liberado desde la membrana plasmática, y esto ocurre con un ligero estímulo no específico, tal como un estiramiento o con un estímulo severo tal como quemadura o trauma mecánico. El estímulo específico tal como la bradiquinina, adrenalina y complejos antígeno anticuerpo, también liberan ácido araquidónico.

La liberación del ácido araquidónico puede ser metabolizado ya sea por ciclooxigenasa (Sintetasa Prostaglandín Endoperóxido) o por vía lipoxigenasa. La vía prostaglandín ciclooxigenasa, genera prostaglandinas, tromboxanos, y prostaciclina; mientras que la vía lipoxigenasa produce leucotrienos y lipoxinas. FIG.16.



Las prostaglandinas producidas contienen veinte átomos de carbono, siendo las más importantes aquellas que poseen dos dobles enlaces: PGE2 y PGF2-alfa.

La vía de ciclooxigenasa es inhibida por drogas antiinflamatorias no esteroideas tales como aspirina e indometacina. Tales drogas compiten con el ácido araquidónico por los sitios activos por la vía ciclooxigenasa.

El resultado neto es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, y una reducción de muchos procesos inflamatorios inducidos por las prostaglandinas.

La segunda vía del metabolismo araquidónico involucra lipoxigenasas su resultado es la producción de un ácido graso llamado leucotrieno A<sub>4</sub>, el cual es convertido posteriormente en leucotrienos C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>, F<sub>4</sub> dependiendo de la naturaleza del péptido. El leucotrieno LTB<sub>4</sub> es también un producto de ésta segunda vía del ácido araquidónico.

Las prostaglandinas tienen una amplia variedad de efectos biológicos incluyendo efectos sobre el sistema reproductor femenino, secreción gástrica, control de la presión arterial y procesos inflamatorios. También afectan la dilatación de los vasos sanguíneos, incrementan la permeabilidad vascular y causan dolor.

Los leucotrienos C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> y E<sub>4</sub> producen la contracción del músculo liso. El leucotrieno LTB<sub>4</sub> es un potente factor quimiotáctico para neutrófilos y de aquí que juegue un papel mayor en la inflamación.

## 2. AMINAS BIOLOGICAMENTE ACTIVAS.

Las dos aminas biológicamente activas mas importantes son la histamina y la serotonina y ambas afectan el diámetro y la permeabilidad de los vasos sanguíneos.

La histamina es sintetizada desde la histidina, y la serotonina del triptofano. La histamina es producida por las células cebadas. La histamina libera uniones de dos clases de receptores de histamina, H1 y H2. Estos dos receptores son encontrados sobre células en el sistema inmune.

La serotonina se encuentra principalmente contenida en las células cebadas del sistema nervioso central donde funciona como uno de los neurotransmisores. Además puede tener efectos sobre el músculo liso y vasos sanguíneos.

## INMUNIDAD INNATA

La resistencia natural a la infección es llamada inmunidad innata y es inmediatamente activada al contacto con antígenos ( 17).

Los componentes de ésta inmunidad innata, los cuales son frecuentemente la primera línea de defensa contra infecciones, incluyen células, moléculas regulatorias de la superficie celular y moléculas efectoras. Los componentes celulares de la inmunidad innata son fagocitos llamados neutrófilos, macrófagos, células naturales asesinas y células vasculares endoteliales.

Los macrófagos son estimulados por interacción con la bacteria directamente o vía complemento, liberando IL1 y Factor de Necrosis Tumoral y sintetizando y liberando factor quimiotáctico neutrófilo (NCF o IL8). Estos factores se difunden dentro de la región de los vasos sanguíneos locales y estimulan a las células endoteliales vasculares. La IL1 y el TNF liberados de macrófagos, inician la expresión de las moléculas de adhesión leucocitaria endotelial (ELAM 1) y regulan las concentraciones de las moléculas de adhesión ICAM 1 e ICAM 2 de las células endoteliales vasculares.

Las citoquinas IL 1 y TNF no solamente llevan a cabo la adhesión de neutrófilos al endotelio, también facilitan la migración de neutrófilos através de las células endoteliales independientemente del gradiente quimiotáctico. Una vez que los neutrófilos han pasado las células endoteliales y la membrana basal, atraviesan la matriz extracelular por un proceso de migración directa llamado quimiotaxis, através de un gradiente quimiotáctico. Lo hacen en respuesta a las quimiotaxinas

tales como derivados de macrófagos, factor quimiotáctico neutrofilico (NCF), C5a, péptidos derivados de la bacteria, y el leucotrieno B4. Los neutrófilos responden a estos efectos quimiotácticos en una forma directa pasando a través de la matriz subendotelial a las áreas de mayor concentración de quimiotaxinas. Las quimiotaxinas activan neutrófilos y ésta activación los arma para participar en la ingestión de la bacteria opsonizada.

## INFLAMACION PULPAR

La pulpa dental es un tejido conectivo delicado que se encuentra entre mezclado con vasos sanguíneos, nervios mielinizados y no mielinizados, además de células no diferenciadas de tejido conectivo.

La pulpa constituye un ambiente único, se encuentra totalmente encerrada dentro de una cámara.

Como tejido conectivo la pulpa reacciona a la infección bacteriana u otros estímulos mediante una respuesta inflamatoria. Como parte de esta reacción, se presenta un aumento en la permeabilidad vascular y una filtración de líquidos hacia los tejidos circundantes. A diferencia de la mayor parte de los tejidos blandos, la pulpa carece de espacio para hincharse, esta falta de capacidad, puede conducir a la muerte celular en un área cada vez más grande.

El agente lesivo mas frecuente al que reacciona la pulpa, es la caries. En general, al avanzar la caries desde la unión de la dentina con el esmalte, la pulpa reacciona cada vez más. La reacción más intensa se presenta en el momento en que existe la exposición pulpar franca. En orden progresivo, los estados de la pulpa en la reacción a la caries son los siguientes: salud, hiperemia, pulpitis reversible, y pulpitis irreversible, terminando en necrosis. FIG.17.

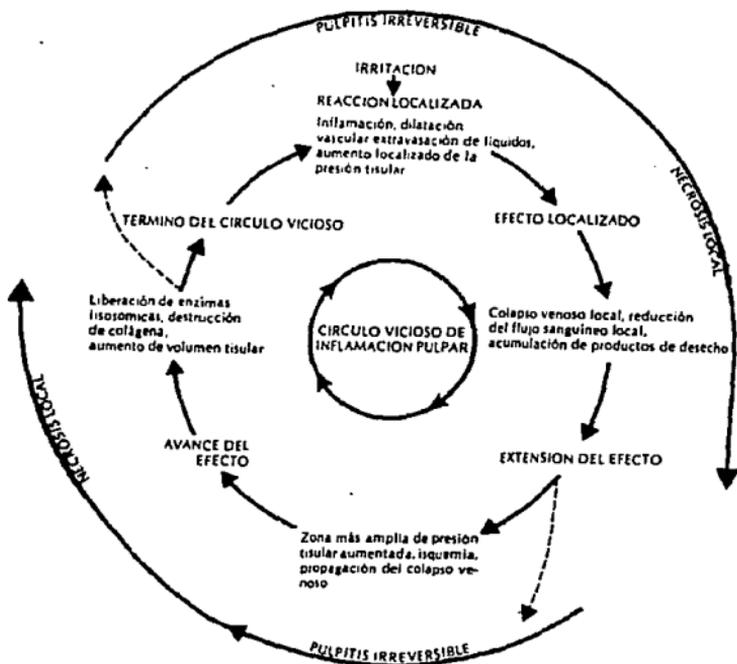


Fig. 17 Círculo vicioso de inflamación pulpar, que comienza con irritación (amba), avanza a una reacción localizada, y puede llegar hasta una lesión de gravedad cada vez mayor y finalmente pulpitis irreversible

## HIPEREMIA

Es la dilatación y agrandamiento de los vasos de la pulpa, junto a una pequeña reacción inflamatoria. Aunque el término suele ser mal empleado, pues se utiliza para señalar un diente que en realidad es hipersensible (reacción exagerada a estímulos diversos), (7).

Un efecto común de todas las hiperemias es un aumento en la presión hidrostática capilar y venosa, que propicia la salida de líquido hacia los espacios intersticiales circundantes. Si el líquido se acumula con mayor rapidez de lo que los vasos linfáticos pueden desalojarlo, la presión del tejido pulpar aumenta. Su sintoma es el dolor agudo, de corta duración y desencadenado por estímulos de calor, frío o dulce. La hiperemia progresa a pulpitis de no tratarse.

Su tratamiento es retirar la causa irritante.

## PULPITIS

La pulpitis es una alteración pulpar inflamatoria. Las causas de la pulpitis son numerosas; pueden clasificarse en naturales y yatrógenas. Las causas naturales son: caries, traumatismos por impacto, atricción y abrasión. Las causas yatrógenas son los irritantes relacionados con la preparación de cavidades, colocación de materiales irritantes, restauraciones mal adaptadas y movimientos ortodónticos dentales, etc.

Los cambios histológicos relacionados con la inflamación pueden presentarse aun con un estímulo leve a un diente. La reacción pulpar correspondiente a la caries es básicamente progresiva con el aumento en la penetración de la lesión.

La reacción puede ser directa, debido a los irritante o puede ser un fenómeno inmunológico o una combinación de ambos. En la lesión directa, la dentina cariada es expuesta a la cavidad bucal, que proporciona una gran cantidad de irritantes para la pulpa a través de los túbulos. Estos irritantes pasan entonces a través de los túbulos para

hacer contacto con los odontoblastos y células subyacentes y destruirlos.

La reacción inmunitaria y la lesión correspondiente es otro mecanismo causal del desarrollo de pulpitis. Los antígenos potenciales son numerosos (8).

El resultado final, ya sea que haya sido provocado por irritación directa o por el sistema inmunitario, es la liberación de mediadores químicos que inician la inflamación.

En un principio, la reacción es vascular. El aumento en la permeabilidad de los vasos más cercanos al sitio de la lesión y la extravasación de líquidos de estos vasos hacia los espacios del tejido conectivo (edema) causan un aumento de la presión local. Estos cambios van seguidos por la alteración de la capa odontoblástica (las células odontoblásticas pueden ser destruidas o trastornadas por el edema). La dilatación de los vasos sanguíneos se acompaña de aglomeración de eritrocitos y la marginación de leucocitos sobre las paredes de los vasos y dentro de los capilares, en reacción a las señales quimiotácticas que se originan en el tejido. Como resultado, pronto se puede apreciar un rico infiltrado de leucocitos alrededor de los vasos dilatados.

La capacidad de la pulpa de resistir a la lesión está relacionada con la gravedad de la inflamación. En un principio, la inflamación es reversible; más allá de un punto crítico se torna irreversible.

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

## 1. Pulpitis reversible

El tipo de células que se presentan en esta lesión es en mayor medida mononuclear; las señales de irritación e inflamación tienden a localizarse en la pulpa en la base de los túbulos afectados.

Esta inflamación es reactiva, y se resuelve o disminuye al eliminarse el irritante.

La franca penetración de bacterias hacia la pulpa suele ser el punto de partida para la pulpitis irreversible.

## 2. Pulpitis irreversible

Su característica mas importante es la gravedad de la inflamación y el daño tisular. La pulpa ha sido dañada a tal grado que ya no es susceptible a la reparación y con el tiempo la pulpa morirá, aun si se retira el irritante. Estas pulpas deberán ser eliminadas, de no ser asi, el tejido experimentará una degeneración progresiva, lo que a la larga dará por resultado necrosis y destrucción periapical reactiva.

Una exposición cariosa es el punto en el que la dentina alterada e infectada entra en contacto con los tejidos blandos de la pulpa. Esta infección franca, acompañada por otros irritantes, conduce invariablemente al desarrollo de un microabsceso.

Los microabscesos de la pulpa comienzan como pequeñas zonas de necrosis dentro de un infiltrado celular inflamatorio denso formado principalmente por células inflamatorias crónicas. El absceso contiene concentraciones de células necróticas y en proceso de degeneración, elementos celulares y microorganismos intactos pero desorganizados.

En términos histopatológicos, la naturaleza de la reacción pulpar al ataque carioso es variable. La duración de la afección y la resistencia de la pulpa son sin duda significativos.

### 3. Pulpitis hiperplásica

Suele denominarse como "pólipo pulpar", es la reacción pulpar más sorprendente. Su presencia se observa cuando el esmalte del diente afectado se ha fracturado, tras el efecto socavador de la caries, y surgiendo de la capa delgada de la corona se aprecia una masa de tejido pulpar vivo.

Microscópicamente, el polipo pulpar es un complejo de nuevos capilares, fibroblastos en proliferación y células inflamatorias. La porción de la pulpa de la que se desarrolla suele estar formada por los mismos elementos.

Esta pulpitis debe considerarse una forma de pulpitis irreversible. Por tanto, no puede ser tratada en forma conservadora con seguridad, por lo que se requiere pulpectomía.

### 4. Pulpitis Aguda

Es una secuela inmediata de la pulpitis reversible, una exacerbación aguda de un proceso crónico. Se presenta en dientes con lesión cariosa amplia o con una restauración defectuosa con caries recurrente alrededor.

Histológicamente existe presencia de leucocitos y migración hacia el área de penetración cariosa. Hay destrucción de odontoblastos y tejido pulpar. En pocos días la reacción inflamatoria afecta casi toda la pulpa y los leucocitos polimorfonucleares la llenan.

Su tratamiento es pulpotomía y colocación de  $\text{Ca(OH)}_2$  (favorece la calcificación) en dientes deciduos y en dientes permanentes obturación de conductos radiculares.

## 5. Pulpitis Crónica

Es una variedad de pulpitis poco frecuente y engañosa. Clínicamente existe dolor moderado, aumentando con la estimulación (calor, frío, masticación de alimentos duros ) y también puede ser espontáneo.

Histológicamente existe infiltración de linfocitos, capilares prominentes, actividad fibroblástica evidente por fibras colágenas unidas en haces.

## NECROSIS PULPAR

Debido a la falta de circulación colateral y a la rigidez de las paredes en la periferia, no hay suficiente drenaje de los líquidos inflamatorios. Esto puede dar como resultado un aumento localizado en la presión tisular, lo que permite que la destrucción avance sin control hasta que la totalidad de la pulpa se haya necrosado.

La región de necrosis contiene irritantes de los elementos de la destrucción tisular y bacterias. Estos irritantes hacen contacto con tejidos periféricos vitales y continúan ejerciendo daño.

Al parecer los tejidos alterados y los subproductos bacterianos incorporados en el área de la necrosis continúan siendo reconocidos como antígenos potentes. Por tanto, la defensa del huésped es principalmente inmunológica y destructiva para los tejidos circundantes así como para los irritantes.

Podría esperarse que la inflamación periapical no apareciera sino hasta que la pulpa estuviera totalmente necrosada. Esto no siempre ocurre; en ocasiones existe una pulpa coronaria vital (inflamada) y una pulpa radicular histológicamente normal. Ambas son acompañadas por pruebas sintomáticas y radiográficas de inflamación periapical. Los factores irritantes deben difundirse de los tejidos coronarios, pasar a través de la pulpa radicular y producir una reacción inflamatoria periapical con resorción ósea reactiva.

### Necrosis seca

Se reconoce como un espacio pulpar que contiene poco material. El espacio está casi vacío o sólo contiene residuos granulares. No ha podido explicarse el proceso mediante el cual ocurre esto. Al parecer ha habido necrosis, con pérdida subsecuente de líquido, que deja sólo residuos. Estos residuos constituyen un fuerte irritante, y de modo invariable existe una lesión inflamatoria periapical relacionada.

## CONCLUSION

El presente trabajo tiene como objetivo, realizar una revisión de los conceptos más recientes dentro de la respuesta inflamatoria.

El proceso inflamatorio incluye componentes humorales y celulares, los cuales son mencionados en su definición y sus funciones, además de su importancia.

Consideramos que la respuesta inflamatoria, es de suma importancia en nuestro conocimiento como Odontólogos, y la mayoría de las veces no le damos la importancia que requiere, por no contar con las bases en que se desarrolla.

Además debemos tomar en cuenta, que la defensa del organismo a manera de inflamación ante un antígeno, se puede llevar a cabo por diversos factores, y es indispensable conocer los mecanismos involucrados en ésta, para así poder llevar a cabo un tratamiento eficaz.

Por lo que esperamos constituya una base en nuestro conocimiento.

## G L O S A R I O

**ALELO:** Una de dos o más formas alternadas de un gen en el mismo sitio de un cromosoma, lo que determina características alternadas en la herencia.

**ALERGENO:** Sustancia capaz de producir o hipersensibilidad.

**ANTICUERPO:** Sustancia que aparece en líquidos orgánicos de animales inmunes, como defensa.

**ANTIGENO:** Sustancia que al introducirse en el organismo provoca la formación de anticuerpos.

**CLONACION:** Generación de una población de células o secuencias de ADN, genéticamente homólogas a partir de un único progenitor.

**EDEMA:** Acumulación excesiva de líquido en los espacios histicos.

**EXANTEMA:** Erupción cutánea.

**EXOCITOSIS:** Protuberancia ósea anormal.

**EXON:** Secuencia del código de ADN.

**FIBRINOLISIS:** Disolución enzimática de la fibrina debido a la conversión del plasminógeno en plasmina.

**GAMAGLOBULINA:** Clase de proteínas séricas, migran a una zona designada gamma.

**HEPARINA:** Heteropolisacárido complejo que se encuentra en gránulos metacromáticos de mastocitos.

**HIPOXICO:** Insuficiencia de oxígeno en la sangre arterial del corazón y pulmones.

**MUTACION:** Cambio estable hereditario de información genética del ADN celular.

## BIBLIOGRAFIA

1. A. Barkhordar, Rahmat, et al. "Detection of Interleukin-1 Beta in Human Periapical Lesions". Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. 1992. p.p. 334-336.
2. A. Bellanti, Joseph. Inmunología. Edit. Interamericana. 3a. ed. México 1986.
3. Bickel, Matthias. "The Role of Interleukin-8 in Inflammation and Mechanisms of Regulation". Journal of Periodontology. Vol. 64. No. 5. May 1993. p.p. 456-460.
4. Cohen, Bertram, et al. Fundamentos Científicos de Odontología. Edit. Salvat. 1a. ed. España 1981.
5. C. Fantone, Joseph, A. Ward, Peter. Inflamación. p.p. 33-59.
6. C. Guyton, Arthur. Fisiología Humana. Edit. Interamericana. 6a. ed. México 1981.
7. Cohen, Stephen, et al. Endodoncia, Los Caminos de la Pulpa. Edit. Panamericana. 4a. ed. Argentina 1992.
8. De Ingle, John, et al. Endodoncia. Edit. Interamericana. 3a. ed. México 1988.
9. E. William, Paul. Fundamental Immunology. Edit. Raven Press. 2a. ed. New York 1989. p.p. 3-38, 41-67, 69-93.
10. F. Paulsen, Douglas. Histología Básica. Edit. Manual Moderno. 1a. ed. México 1991. p.p. 218-264.
11. F. Williams, Alan. "La Superfamilia de las Inmunoglobulinas". Mundo Científico. Vol. 11. No. 116. p.p. 832-840.
12. Francois Buch, Jean. Inmunología. Edit. Limusa. 1a. ed. México

- 1984.
13. Fujihashi, Kohtaro, et al. "Cytokines and Periodontal Disease: Immunopathological Role of Interleukins for B Cell Responses in Chronic Inflamed Gingival Tissues". *Journal of Periodontology*. Vol. 64. No. 5. May 1993.
  14. González Guzmán, Ignacio. *Citofisiología de la Inmunidad*. Edit. Prensa Médica. México 1958.
  15. Gualde, Norbert. "La reacción Inflamatoria: Una Defensa Agresiva". *Mundo Científico*. Vol. 6. No. 60. p.p. 767-774.
  16. H. Cormack, David. *Histología de Ham*. Edit. Harla. 9a. ed. México. p.p. 212-220, 290-298.
  17. J. Genco, Robert. "Host Responses in Periodontal Diseases: Current Concepts". *Journal of Periodontology*. April 1992. p.p. 338-356.
  18. Kendell A., Smith. "Interleukin-2". *Scientific American*. 1990.
  19. M. Berne, Robert, et al. *Physiology*. Edit. Mosby. 2a. ed. St Louis 1988. p.p. 135-155.
  20. M. Roitt, Ivan. *Encyclopedia of Immunology*. Edit. Academic Press. 2a. Printing. Vol. I and II. St Diego 1992. p.p. 897-920, 886-896.
  21. Medina Santillán, Roberto, et al. *Prostaglandinas*. Edit. Syntex.
  22. N. Tatakis, Dimitris. "Interleukin-1 and Bone Metabolism: A Review". *Journal of Periodontology*. Vol. 64. No. 5. May 1993. p.p. 416-431.
  23. P. D. G., Holland. *Estructura y Función de la Célula*.

- Inflamación, Regeneración y Restauración. p.p. 131-148.
24. Pardo Mindán, F.J. Anatomía Patológica General. Edit. Doyma. Vol. I. Barcelona 1991. p.p. 191-210.
  25. Quezada P., Fausto. Moléculas de la Respuesta Inmune. El Sistema del Complemento. p.p. 477-491.
  26. Ramírez García, Carlos G. Inflamación Odontogénica, Complicaciones y Secuelas. Edit. Minal. México 1988. p.p. 26-38, 65-70.
  27. S. M., Wahl, et al. "Role of Transforming Growth Factor Beta in the Pathophysiology of Chronic Inflammation". Journal of Periodontology. Vol. 64. No. 5. May 1993. p.p. 450-455.
  28. Souza, R.D., et al. "Detection and Characterization of Interleukin-1 in Human Dental Pulp". Archs. Oral Biol. Vol. 34. No. 5. 1989. p.p. 307-313.
  29. Stanley L., Tobbins. Patología Humana. Edit. Interamericana. 3a. ed. México 1985.
  30. T. Barret, James. Inmunología Médica. Edit. Interamericana. 5a. ed. México 1991.
  31. W.B., Smith. "Cytokines in the Inflammatory Response". Basic Sciences. 1992. p.p. 26-29.
  32. Wallstrom, John, et al. "Role of T Cells in the Pathogenesis of Periapical Lesions". Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. Vol. 76. No. 2. August 1993. p.p. 213-218.