



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

RESPUESTA INMUNE EN INJERTOS PERIODONTALES.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ANAID FERNANDA SANDOVAL ABRAJÁN

TUTORA: Dra. CLAUDIA PATRICIA PEDRAZA ZAMORA



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.

DEDICATORIA

A mi mamá por siempre creer en mí y enseñarme a dar lo mejor para alcanzar cada meta y cada sueño.

A mi papá por siempre darme amor incondicional y cuidar cada paso que doy en la vida.

A Cami por alegrar mis peores días y compartir risas todos los días.

A Carmen por ser mi más grande inspiración para ser más valiente y nunca rendirme.

A Fernanda, Sujhey y Saide por ser palabras de aliento, cariño y apoyo en todo momento.

A Sebastián, Diego, Karina, Sandra y Lulú por ser los mejores amigos desde siempre.

CONTENIDO

1.- INTRODUCCIÓN	4
2.- SALUD Y ENFERMEDAD PERIODONTAL.....	6
2.1.- Salud periodontal.....	6
2.2.- Enfermedad periodontal	7
2.2.1.- Diagnóstico	7
2.2.2.- Clasificación de la enfermedad periodontal.....	8
2.3.- Tratamiento periodontal.....	10
3.- INJERTOS PERIODONTALES	12
4.- SISTEMA INMUNOLÓGICO	15
4.1.- Componentes celulares del sistema inmunitario.....	16
4.2.- Complejo mayor de histocompatibilidad (CMH).....	17
5.- RESPUESTA INMUNE A BIOMATERIALES.....	20
5.1.- Respuesta inflamatoria.....	20
5.1.1.- Inflamación aguda	20
5.1.2.- Inflamación crónica.....	22
5.1.3.- Metaloproteinasas	25
5.1.4.- Etapas implicadas en la cicatrización del injerto	29
6.- RECHAZO DE INJERTOS	36
6.1.- Rechazo de aloinjertos	36
6.2.- Rechazo de xenoinjertos	37
6.3.- Rechazo de injertos aloplásticos	38
6.4.- Reacción inflamatoria de injertos epiteliales y de tejido conectivo	38
7.- CONCLUSIÓN	41
8.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	43

1.- INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal se caracteriza por la inflamación de los tejidos de soporte del diente, que puede llegar a destruir los mismos si no se lleva a cabo el tratamiento adecuado. El uso de injertos en el tratamiento periodontal quirúrgico es cada día mayor y es importante que el cirujano dentista reconozca la respuesta biológica inflamatoria que lleva a la cicatrización y éxito de un injerto, así como la respuesta de rechazo y fracaso.

Los injertos utilizados en el tratamiento periodontal pueden ser de tejido epitelial, conectivo, óseo de diversos orígenes y algunas membranas o barreras utilizadas en regeneración tisular guiada.

Aunque el procedimiento quirúrgico y las propiedades del injerto son factores importantes que influyen en el tipo de respuesta, el sistema inmune también juega un papel importante en la aceptación o rechazo del injerto. El sistema inmune se encarga del reconocimiento de agentes nocivos y materiales extraños por medio de componentes celulares como linfocitos y células presentadoras de antígeno. Después del reconocimiento, se desencadena una reacción inflamatoria que consiste en la liberación de componentes celulares especializados y moléculas de señalización, y que tiene como finalidad la eliminación del agente nocivo y la reparación del tejido dañado.

El equilibrio en la liberación de estas moléculas y células da como resultado una respuesta inflamatoria normal que termina en la reparación del tejido lesionado y éxito del injerto. Por otra parte, existe la posibilidad de una respuesta inadecuada por parte de los componentes celulares del sistema inmune que llevará al rechazo y fracaso del injerto.

El presente trabajo tiene como objetivo recopilar información actualizada y de relevancia sobre la respuesta biológica de los tejidos periodontales tras la colocación de injertos, describiendo la respuesta inflamatoria normal y las

causas de rechazo de injertos; y que de esta manera el Cirujano Dentista cuente con los conocimientos básicos implicados en la colocación de injertos periodontales y sea capaz de identificar la problemática y remitir a estos pacientes a un especialista en el área.

2.- SALUD Y ENFERMEDAD PERIODONTAL

2.1.- Salud periodontal

“La salud es un estado de completo bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades”. De acuerdo a esta definición por parte de la Organización Mundial de la Salud, la salud periodontal se debe definir como un estado libre de enfermedad periodontal inflamatoria que permite al individuo funcionar de forma normal y no sufrir consecuencia alguna (mental o física) como resultado de enfermedades pasadas. Sin embargo, esta definición es poco práctica y limitada para los propósitos del manejo clínico de la enfermedad periodontal. Por lo tanto, una definición más práctica de salud periodontal sería un estado libre de enfermedad periodontal inflamatoria. Esto quiere decir que la ausencia de inflamación asociada a gingivitis o periodontitis es un prerrequisito esencial de salud periodontal. (1)

En condiciones de salud las encías son de consistencia firme, color rosado, con un margen festoneado y no sangran al sondeo. Hay un surco gingival poco profundo (1-3 mm), el epitelio de unión está firmemente unido al esmalte y el sistema de fibras gingivales está bien organizado (figura 1). (2)



Fig. 1 Encía sana. Color rosado, consistencia firme, margen festoneado y ausencia de signos clínicos de inflamación. Tomado de Eley, 2011.

2.2.- Enfermedad periodontal

La enfermedad periodontal es el conjunto de condiciones patológicas en los tejidos de soporte del diente, que presentan un grupo de signos y síntomas clínicos y hallazgos de laboratorio peculiares o diferentes a lo normal. (3)

Se caracteriza por alteraciones del color y la textura de la encía (enrojecimiento y tumefacción), así como una mayor tendencia al sangrado durante el sondeo del surco gingival o bolsa con una profundidad mayor de 4 mm (figura 2). (4)



Fig. 2. Sondeo de encías con signos clínicos de inflamación. Tomado de Eley 2011

2.2.1.- Diagnóstico

El diagnóstico periodontal debe determinar el tipo, extensión, distribución y gravedad de la enfermedad además de proporcionar una comprensión de los procesos patológicos y su causa. Éste se realiza después de un análisis cuidadoso de los antecedentes del caso y la evaluación de los signos y síntomas clínicos presentes.

Como métodos auxiliares de diagnóstico de la enfermedad periodontal se encuentran: la historia clínica que incluye síntomas actuales, historia odontológica, historia médica y periodontograma; el examen oral en el que se evalúan mucosa, dientes, encía, restauraciones presentes, higiene oral, y sondeo periodontal; estudio radiográfico de serie radiográfica u

ortopantomografía; fotografías clínicas, modelos de estudio, estudios de laboratorio y cultivos microbiológicos (en casos específicos).

Algunos datos relevantes para el diagnóstico de la enfermedad periodontal durante la exploración clínica son:

- Profundidad de la bolsa. Es la distancia entre la base del surco gingival y el margen gingival. En estado de salud es igual o menor a 3 mm.
- Presencia de sangrado y/o supuración.
- Movilidad dentaria. Según Miller (1950) se clasifica en:
 - Grado 0 o fisiológica. Movilidad entre 0.1-0.2 mm en sentido horizontal.
 - Grado 1. Movilidad de 1 mm en sentido horizontal.
 - Grado 2. Movilidad excede 1 mm en sentido horizontal.
 - Grado 3. Movilidad severa en sentido horizontal y vertical, la funcionalidad del diente se ve afectada.
- Involucración de la furcación.
- Deformación mucogingival.
- Recesiones gingivales.
- Inflamación clínica de la encía. Se presentan cambios de color, consistencia y localización.

Todos estos datos se recopilan en el periodontograma e historia clínica del paciente. Basados en la información obtenida se puede llegar a un diagnóstico y clasificación de la enfermedad que se presenta. (2,3)

2.2.2.- Clasificación de la enfermedad periodontal

La enfermedad periodontal es un grupo de enfermedades de tipo inflamatorio que presenta un amplio rango de características clínicas. La forma clínica inicial se presenta como una gingivitis, la cual puede progresar a periodontitis si el factor etiológico no es controlado.

La gingivitis es la inflamación de la encía causada por bacterias que se acumulan en el margen gingival. Este diagnóstico se suele aplicar a dientes que presentan sangrado al sondeo y cuya profundidad del surco permanece entre 1 y 3mm.

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria de los tejidos de soporte dental causada por microorganismos específicos. Inicia como gingivitis y presenta pérdida de inserción periodontal detectable clínicamente. (1,2)

La clasificación de las enfermedades y condiciones periodontales y periimplantarias de 2017 organiza las condiciones periodontales de la siguiente forma:

Salud periodontal, enfermedades y condiciones gingivales
<ul style="list-style-type: none">•Salud periodontal•Gingivitis inducida por película biodental•Enfermedades gingivales no inducidas por película biodental
Periodontitis
<ul style="list-style-type: none">•Enfermedades periodontales necrosantes•Periodontitis•Periodontitis con manifestaciones de enfermedades sistémicas
Otras condiciones que afectan el periodonto
<ul style="list-style-type: none">•Enfermedades sistémicas que afecten los tejidos periodontales•Abscesos periodontales y lesiones endo-perio•Deformidades y condiciones mucogingivales•Fuerzas oclusales traumáticas•Factores relacionados con prótesis dentales
Enfermedades y condiciones periimplantarias
<ul style="list-style-type: none">•Salud periimplantaria•Mucositis periimplantaria•Periimplantitis•Deficiencias de los tejidos blandos y duros periimplantarios

Tabla 1. Clasificación de enfermedades y condiciones periodontales y periimplantarias (5).

2.3.- Tratamiento periodontal

Una vez establecido el diagnóstico, se organiza un plan de tratamiento específico para el caso. El tratamiento periodontal tiene como objetivo la reducción o resolución del sangrado al sondeo, reducción de la profundidad de la bolsa (no debe haber bolsas residuales mayores a 5mm), eliminación completa de las lesiones que involucren la furcación de dientes multirradiculares, ausencia de dolor y satisfacción del paciente. (4)

El tratamiento periodontal se divide en 3 fases:

Fase I o terapia no quirúrgica

El objetivo de esta fase es eliminar la etiología y los factores locales contribuyentes al desarrollo de la enfermedad. Se realiza la remoción completa de cálculo supra y subgingival, raspado y alisado radicular, eliminación de restauraciones mal ajustadas o deficientes, tratamiento de caries y se establece un régimen estricto de control personal de biopelícula dental. Es en esta fase donde también se realizan interconsultas con otras áreas odontológicas como endodoncia y prótesis. Al finalizar estos tratamientos, se hace una revaloración y se determina si se requiere tratamiento quirúrgico.

Fase II o quirúrgica

En esta fase se pretende reconstruir los tejidos destruidos y corregir las anomalías anatómicas y mucogingivales presentes a través de intervenciones quirúrgicas, devolviendo la función y estética.

Se consideran técnicas quirúrgicas periodontales a aquellos procedimientos que incluyen una incisión o elevación de los tejidos blandos. La cirugía periodontal incluye procedimientos resectivos, de regeneración tisular y cirugía plástica periodontal.

Fase III o de mantenimiento

Se realizan procedimientos que tienen como objetivo prevenir o minimizar la recurrencia de la progresión de la enfermedad periodontal y la incidencia de pérdida dental o implantes en pacientes que fueron tratados previamente. Esto se lleva a cabo mediante monitoreos periódicos e incluye la actualización de la historia clínica, examen dental y de tejidos, sondeo periodontal, valoración radiográfica, control personal de placa, eliminación de cálculo supra y subgingival y raspado y alisado radicular selectivo. (1,3)

La frecuencia de las citas dependerá del caso, tomándose en cuenta el número de dientes o implantes presentes, cooperación del paciente, salud sistémica y la distribución y profundidad de las bolsas periodontales.

Se ha observado que cuanto más corto sea el intervalo entre citas de mantenimiento después del tratamiento quirúrgico, los resultados a largo plazo serán mejores. Así mismo, los pacientes que reciben limpieza profesional dental cada tres meses, mantienen la misma profundidad de bolsas periodontales y niveles de inserción post tratamiento durante más tiempo. (3)

3.- INJERTOS PERIODONTALES

Injerto es cualquier tejido o material utilizado para ser implantado o trasplantado, colocado en contacto con tejido herido para reparar un defecto o corregir una deficiencia. Se utilizan en tratamientos periodontales quirúrgicos de regeneración tisular. (3) Existen tres tipos:

✓ Tejido blando

- **Injerto de tejido libre:** Constan de una capa epitelial y una porción fina de tejido conectivo. Estos suelen obtenerse del paladar duro, cuya herida cicatriza por segunda intención. (Fig. 3) El grosor debe ser de 1-1.5 mm y homogéneo. Si es demasiado fino o demasiado grueso, se corre el riesgo de necrosis y pérdida del injerto.
- **Injerto de tejido conectivo:** Se obtiene del paladar o la región retromaxilar/mandibular. Pueden utilizarse para compensar defectos del proceso alveolar, así como para cubrir recesiones. (6)



Fig. 3. Obtención de injerto con mucotomo. Tomado de Meyle.

- ✓ Tejido duro. Por su origen, se clasifican en:
 - **Autólogo o autógeno:** Es un injerto que se obtiene del mismo paciente, lo que le confiere muy poca capacidad antigénica y lo convierte en el “Golden standard” para procedimientos de regeneración ósea. El injerto se obtiene de “sitios no esenciales” como la cresta iliaca, sínfisis mandibular y proceso coronoides. Cuenta con excelentes propiedades osteoinductoras, osteoconductoras y osteogénicas. Las desventajas de este injerto son la necesidad de otra intervención quirúrgica y el riesgo de molestias o morbilidad de la zona donante. (7)
 - **Homólogo o aloinjerto:** Su procedencia es de un individuo de la misma especie, pero genéticamente diferente. Se obtiene de cadáveres que han sido donados. Entre sus ventajas se encuentran su amplia disponibilidad, existencia en diferentes presentaciones (según las necesidades del procedimiento) y su obtención no compromete otras estructuras del paciente. Su mayor desventaja es que en ocasiones no tiene buena osteointegración. La esterilización y desinfección pueden reducir la activación de la respuesta inmunológica y el riesgo de infección sin dañar la matriz ósea. (8)
 - **Heterólogo o xenoinjerto:** Proviene de otra especie (bovinos, equinos y porcinos). Posee propiedades similares a las del hueso humano y es utilizado en procedimientos que requieren ganancias óseas mayores.
 - **Aloplástico o sintético:** Son materiales creados sintéticamente. Los más utilizados son la hidroxapatita y fosfato tricálcico. El cerámico es el de mayor uso, pues tiene gran capacidad osteoconductoras. Su respuesta biológica depende de las técnicas de fabricación. (9)

- ✓ Barreras. Son utilizadas en regeneración tisular guiada y existen dos tipos:
 - **Membranas absorbibles:** Pueden ser de colágena, ácido poliláctico o poliglicólico. El tiempo de absorción depende del material utilizado y como su nombre lo indica, no es necesaria una segunda intervención para retirarlas, pues son absorbidas por el organismo.
 - **No absorbibles:** Generalmente se utiliza el teflón (politetrafluoretileno o PTFE). Su mayor desventaja es que requiere de una segunda intervención para retirarlo. (3)

4.- SISTEMA INMUNOLÓGICO

El sistema inmunológico es el encargado del reconocimiento y la diferenciación ente lo propio y lo ajeno. Las células y moléculas responsables de la inmunidad constituyen el sistema inmunitario y su respuesta conjunta y coordinada a la introducción de sustancias extrañas se llama respuesta inmunológica. (10) La respuesta inmunológica protege al individuo de infecciones, además de que ayuda a mantener la homeostasis del cuerpo al eliminar células innecesarias. (11)

La función fisiológica del sistema inmunitario es la defensa contra los microbios infecciosos. Sin embargo, sustancias extrañas no infecciosas pueden desencadenar respuestas inmunitarias. En algunas ocasiones los mecanismos que normalmente protegen a los individuos de infecciones y eliminan las sustancias extrañas también son capaces de provocar lesiones tisulares y enfermedad.

La respuesta inmunológica comienza cuando los componentes de los microbios, macromoléculas como proteínas y polisacáridos y pequeñas sustancias químicas son reconocidos como extraños. En ciertas situaciones, incluso moléculas propias pueden desencadenar respuestas inmunitarias. (10)

Los leucocitos (glóbulos blancos de la sangre) son las células encargadas de la respuesta inmunológica. Dentro de este grupo celular se encuentran los neutrófilos, basófilos, eosinófilos, monocitos y macrófagos, que conforman la línea mieloide celular. Por otro lado, la línea linfoide incluye linfocitos B, linfocitos T, células NK y linfocitos NKT. (11)

4.1.- Componentes celulares del sistema inmunitario

Las principales células del sistema inmunitario son los linfocitos, las células presentadoras de antígeno y las células efectoras. (10)

Las células presentadoras de antígeno (CPA) se encargan de fagocitar o pinocitar microorganismos, hidrolizarlos en pequeños fragmentos moleculares e incorporarlos a las moléculas MHC tipo I o tipo II para presentarlas a los linfocitos T o natural killer T (NKT). Entre ellas, la más especializada, es la célula dendrítica. (12)

Los linfocitos son las células que reconocen los antígenos extraños presentados por la CPA y responden contra ellos. Existen distintos tipos de linfocitos que difieren en la forma de reconocer los antígenos y en sus funciones.

Los linfocitos B son responsables de la secreción de anticuerpos que nos proporcionan inmunidad humoral. También funcionan como células presentadoras de antígeno: por medio de sus inmunoglobulinas de superficie, los linfocitos B pueden endocitar algunos antígenos y presentarlos a las células T. También son las células responsables de la memoria inmunológica humoral. (13)

Los linfocitos T no producen anticuerpos. Presentan una especificidad restringida hacia los antígenos: reconocen péptidos derivados de proteínas extrañas que están unidas a proteínas propias llamadas moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Como resultado de ello, estos linfocitos reconocen y responden a antígenos asociados a la superficie celular.

Existen diferentes tipos de linfocitos T con funciones diversas. Los linfocitos T cooperadores secretan citocinas a la respuesta de un estímulo antigénico. Estas citocinas estimulan la proliferación y diferenciación de los propios linfocitos T y activan otras células, incluidos los linfocitos B, macrófagos y otros

leucocitos. Los linfocitos T reguladores inhiben respuestas inmunitarias (10) y los linfocitos NKT son parte de la primera línea de defensa frente a infecciones víricas y células neoplásicas. Son linfocitos granulares grandes (tienen mayor tamaño respecto a los linfocitos T). Son capaces de secretar citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias y presentan mecanismos efectores comunes como la liberación de moléculas citotóxicas. Son capaces de eliminar células tumorales de forma espontánea sin previa inmunización. La alteración en su función provoca la inadecuada defensa frente a células infectadas por virus o células malignas. (14)

4.2.- Complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)

Las moléculas del CMH son glicoproteínas de membrana capaces de unir fragmentos peptídicos derivados de los patógenos y exponerlos en su superficie para el reconocimiento apropiado por las células T. (15)

Es una región genética formada por un conjunto de genes localizada en el brazo corto del cromosoma 6. Se heredan de acuerdo a las leyes de Mendel y su característica principal es su elevado polimorfismo: existe una gran cantidad de variaciones entre individuos. (16)

Su función es presentar fragmentos peptídicos de proteínas para su reconocimiento por linfocitos T específicos de antígeno. Es de gran importancia en la inmunobiología del trasplante y la autoinmunidad. (17)

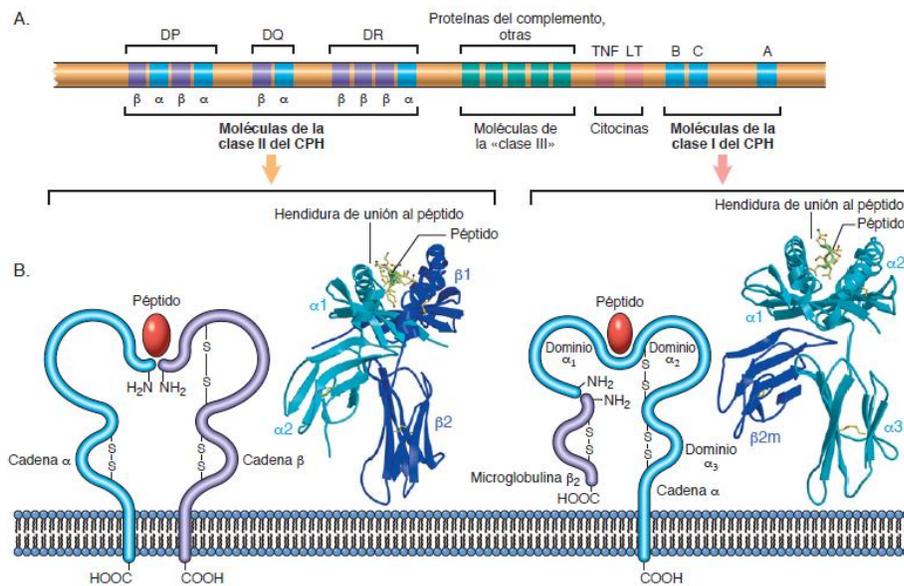


Fig. 4 Complejo de los antígenos leucocíticos humanos (HLA) y estructura de las moléculas del complejo HLA. A. Localización de los genes del complejo HLA. B. Diagramas esquemáticos y estructuras cristalinas de las moléculas HLA de las clases I y II. Tomado de Vinay 2010.

El CMH se encuentra en todos los mamíferos y en el humano se llama antígeno leucocítico humano (ALH) (fig. 4). Las moléculas ALH son las responsables de la regulación de la respuesta inmune a antígenos y el reconocimiento de lo propio y lo extraño. (18) Existen dos moléculas de CMH que difieren entre sí en cuanto a su estructura y distribución en las células del cuerpo.

- ✓ **Moléculas (genes) de la clase I del CMH.** Están formadas por dos cadenas polipeptídicas, una de las cuales es transmembranal. Se expresan en todas las células nucleadas y en las plaquetas. Muestran péptidos que derivan de proteínas (ej. antígenos víricos y tumorales) intracelulares procesados en el citoplasma de las células presentadoras de antígeno por proteosomas. El acoplamiento del péptido ocurre en el retículo endoplásmico y una vez formado el complejo péptido-molécula,

se transporta a la membrana celular donde son reconocidos por linfocitos T CD8+.

- ✓ **Moléculas (genes) de la clase II del CMH.** Formadas por dos cadenas polipeptídicas, ambas transmembranales. Expresadas en linfocitos B, macrófagos, células dendríticas y endoteliales. Presentan antígenos que suelen derivar de microbios extracelulares y proteínas solubles endocitadas por las células presentadoras de antígeno. Estos antígenos se interiorizan en forma de vesículas y se digieren por medio de proteólisis en los endosomas o lisosomas. Los péptidos resultantes se asocian a las moléculas de clase II y el complejo péptido-CMH es llevado a la superficie extracelular donde son reconocidos por linfocitos T CD4+. (17, 19)

La respuesta generada contra antígenos y contra cada combinación trasplantada de antígenos ALH del donador, está influenciada por el código genético ALH del receptor. Las moléculas del CMH son los principales blancos de respuesta inmune en contra del aloinjerto. El reconocimiento de aloantígenos del CMH por parte de las células T es el evento que inicia el rechazo al trasplante.

Las proteínas ALH en aloinjertos óseos tienen el potencial de sensibilizar a los antígenos anti-donador y servir como blancos de la respuesta de rechazo. (18)

5.- RESPUESTA INMUNE A BIOMATERIALES

El proceso de implantación de cualquier biomaterial tiene como resultado la lesión de tejidos u órganos. Esta lesión junto con la subsecuente alteración de la homeostasis del sitio, genera una cascada de procesos que tiene como finalidad la cicatrización y reparación de la herida. La respuesta a dicha lesión depende de factores como la extensión de la herida, la pérdida de estructuras basales, interacción de material sanguíneo, formación de una matriz provisional y extensión o grado de necrosis celular. Estos eventos, a su vez, pueden afectar el grado de formación de tejido de granulación, la reacción a cuerpo extraño y desarrollo de una cápsula fibrosa o fibrosis.

5.1.- Respuesta inflamatoria

La inflamación es una respuesta protectora en la que participan las células del huésped, los vasos sanguíneos y las proteínas/mediadores que tratan de eliminar la causa inicial de la lesión celular. Consigue su función protectora, en primer lugar, diluyendo, destruyendo o neutralizando de algún modo los agentes lesivos (ej. microbios y toxinas). A continuación, se desencadena una serie de acontecimientos que acaban con la cicatrización y reparación del tejido lesionado. La inflamación puede ser aguda o crónica. (19)

5.1.1.- Inflamación aguda

Es de duración relativamente corta: de minutos a días, dependiendo de la extensión de la lesión. Sus características principales son el exudado de fluido y proteínas plasmáticas (edema) y la migración de leucocitos (principalmente neutrófilos). (20, 21)

Los neutrófilos son las primeras células en llegar al sitio de la lesión. Se encargan de la fagocitosis de material extraño, bacterias y productos celulares que podrían proporcionar señales para reclutar macrófagos al sitio de lesión. (22)

La fagocitosis es un proceso que tiene como finalidad la destrucción del agente nocivo y tiene una secuencia de 3 pasos: reconocimiento y fijación de la partícula que será ingerida por el leucocito; atrapamiento con formación de una vacuola y destrucción o degradación del material ingerido. (23)

En lo que respecta a los biomateriales, la absorción y degradación pueden o no ocurrir dependiendo de las propiedades de éste. Generalmente, la diferencia en el tamaño de la superficie del biomaterial y los neutrófilos/macrófagos hace imposible que ocurra la fagocitosis, sin embargo, sí ocurren algunos eventos que forman parte del proceso fagocítico.

La superficie del material se recubre de proteínas específicas llamadas opsoninas (principalmente IgG y el producto de degradación C3b) y éstas son reconocidas por los receptores membranales encontrados en la superficie de neutrófilos y macrófagos. Así se llevan a cabo el reconocimiento y fijación. Aunque no se lleva a cabo el atrapamiento del biomaterial, ocurre la liberación de enzimas por parte de los neutrófilos con la intención de degradar el material. La cantidad de enzimas liberadas durante el proceso es proporcional al tamaño de la partícula polimérica del material. Esto sugiere que la activación de la respuesta inflamatoria depende del tamaño del injerto o implante y que un material en presentación fagocitable (ej. polvo) puede provocar una reacción inflamatoria diferente a la de un material en presentación no fagocitable (ej. lámina) (20)

La cantidad de proteínas que se adhieren al material y daño tisular durante la implantación, así como la contaminación de la zona son factores sumamente influyentes en el desarrollo de la respuesta inflamatoria aguda.

Se cree que los neutrófilos y macrófagos reconocen la superficie del biomaterial en las fases iniciales de la inflamación aguda. (21)

La degranulación de mastocitos junto con la liberación de histamina y adsorción de fibrinógeno son factores mediadores de la respuesta inflamatoria

aguda a la implantación de biomateriales. La respuesta inflamatoria por implantación de biomaterial usualmente se resuelve en menos de una semana. Si persiste por más de 3 semanas, se considera indicativo de un proceso inflamatorio (24)

5.1.2.- Inflamación crónica

Si la lesión tisular se prolonga, después de la fase aguda el reclutamiento y activación de monocitos y linfocitos en el sitio de la implantación conlleva a la fase de inflamación crónica. Tiene una duración no mayor a 2 semanas y se limita a la zona del implante. (23, 24)

Esta se caracteriza por la presencia de macrófagos, monocitos y linfocitos, junto con la proliferación de vasos sanguíneos y tejido conectivo.

Existen muchos factores que influyen en el curso y composición histológica de la inflamación crónica y tratándose de biomateriales, las propiedades químicas y físicas de éste, así como la manipulación del sitio donde se coloca, pueden ser factores que modifiquen la respuesta inflamatoria crónica. (20)

Los monocitos/macrófagos son las células más importantes en la iniciación, duración y resolución de la respuesta contra el material implantado. Llegan al sitio de lesión entre 48-72 horas después de la lesión inicial. Liberan una gran cantidad de productos como proteasas, factores quimiotácticos, metabolitos, factores de coagulación, factor promotor de crecimiento y citocinas. Son atraídos al sitio por factores de complemento, factor de crecimiento transformante B, factor de crecimiento derivado de plaquetas y proteínas quimioatrayentes de monocitos. También se encargan de fagocitar neutrófilos apoptóticos; esta fagocitosis ayuda a la creación de un tipo de macrófago reparativo (no proinflamatorio) y a la resolución de la fase inflamatoria. (20, 21, 22)

Después de que los macrófagos llegan al sitio de la lesión se adhieren, principalmente, al fibrinógeno y fibronectina de la matriz provisional. Esta unión

produce la activación de los monocitos y se pueden diferenciar algunos subtipos. Los macrófagos M1 son pro-inflamatorios, se caracterizan por la síntesis de diversas interleucinas y factor de necrosis tumoral. Estimulan el proceso inflamatorio y tratan de degradar el biomaterial por fagocitosis y por la liberación de enzimas lisosomales.

Opuesto a los macrófagos M1 y de forma alterna, se activan los macrófagos M2. Son anti-inflamatorios, secretan citocinas antiinflamatorias, factor de crecimiento transformante B e inducen la remodelación tisular por medio de metaloproteinasas de matriz.

Existen linfocitos en las zonas alrededor del sitio de implantación durante la fase de inflamación crónica. Son atraídos por las citocinas secretadas por los macrófagos y células gigantes de cuerpo extraño en el sitio de la lesión, se adhieren a los macrófagos y participan en el proceso inflamatorio secretando citocinas. Los linfocitos en el sitio de implantación son, principalmente, TCD4+ y secretan interleucinas. Independientemente del subtipo, los macrófagos fagocitan el tejido dañado y productos de degradación del implante y secretan citocinas y factores de crecimiento para facilitar el proceso inflamatorio y activar a los fibroblastos, regeneración tisular y formación de la cápsula. (22)

Cuando se resuelven los procesos inflamatorios agudo y crónico se observa tejido de granulación en el sitio junto con la presencia de macrófagos, fibroblastos y vascularización del tejido nuevo. (24)

Como respuesta a la lesión, el organismo del receptor comienza el proceso de reparación de tejidos. Este proceso se lleva a cabo en 5 pasos: interacción del material sanguíneo con el material, formación de matriz provisional, formación de tejido de granulación, reacción a cuerpo extraño y fibrosis. (Fig. 5)

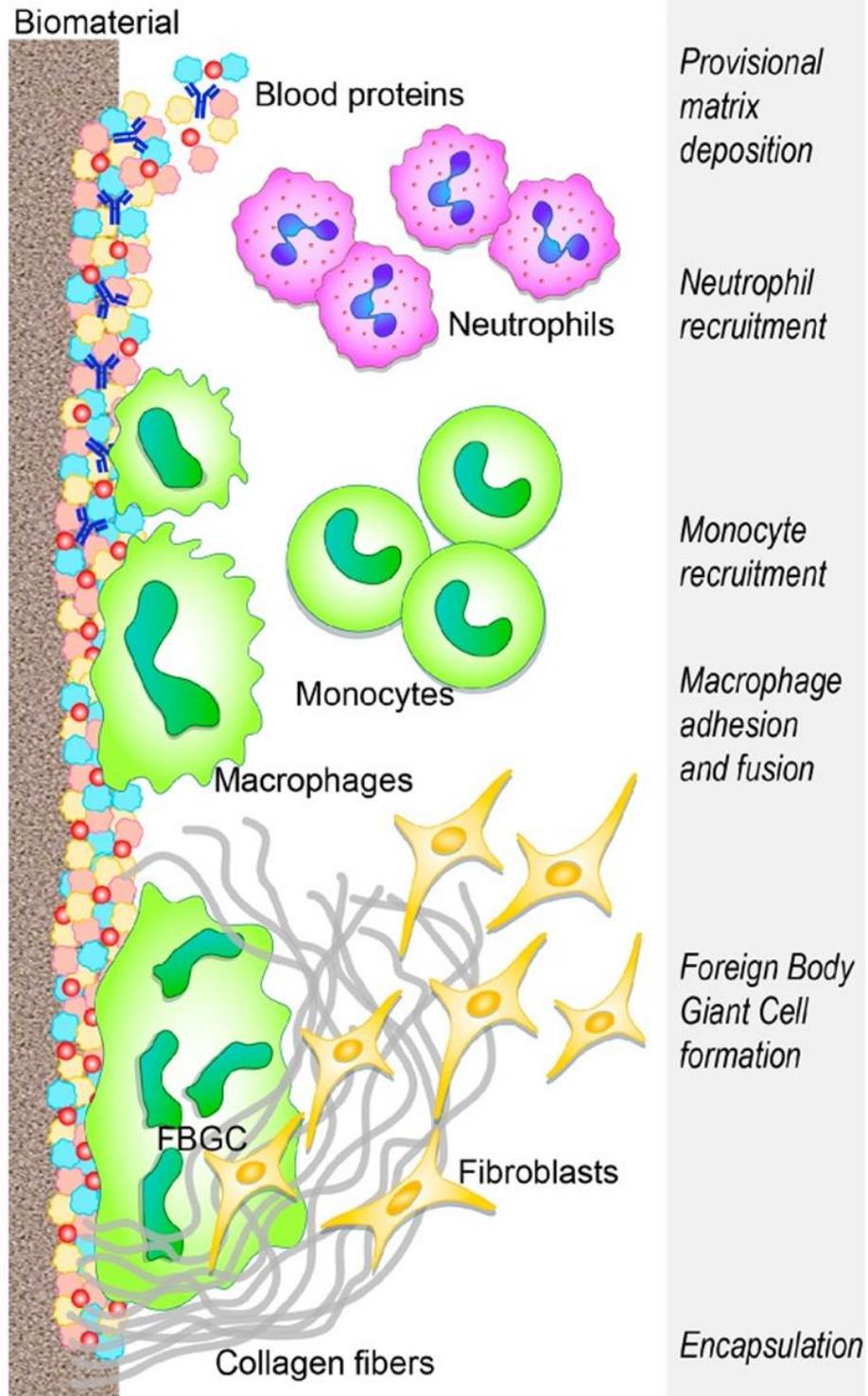


Fig.5. Proceso de reparación de tejidos. Tomado de Mairani 2019 (25)

5.1.3.- Metaloproteinasas

Las metaloproteinasas de matriz (MPMs) son una familia de enzimas proteolíticas capaces de degradar los componentes proteínicos estructurales dentro de la MEC y su superficie celular. Están involucradas en la reparación tisular, reacción a cuerpo extraño, inflamación, angiogénesis, remodelación ósea y juegan un papel muy importante en el flujo de leucocitos, angiogénesis y re-epitelización. Son liberadas de forma latente y posteriormente activadas por proteinasas, su actividad es inhibida por inhibidores de metaloproteinasas tisulares, degradan uno o más componentes de la MEC y tienen similitudes estructurales entre ellas. (Fig 6). (26, 27)

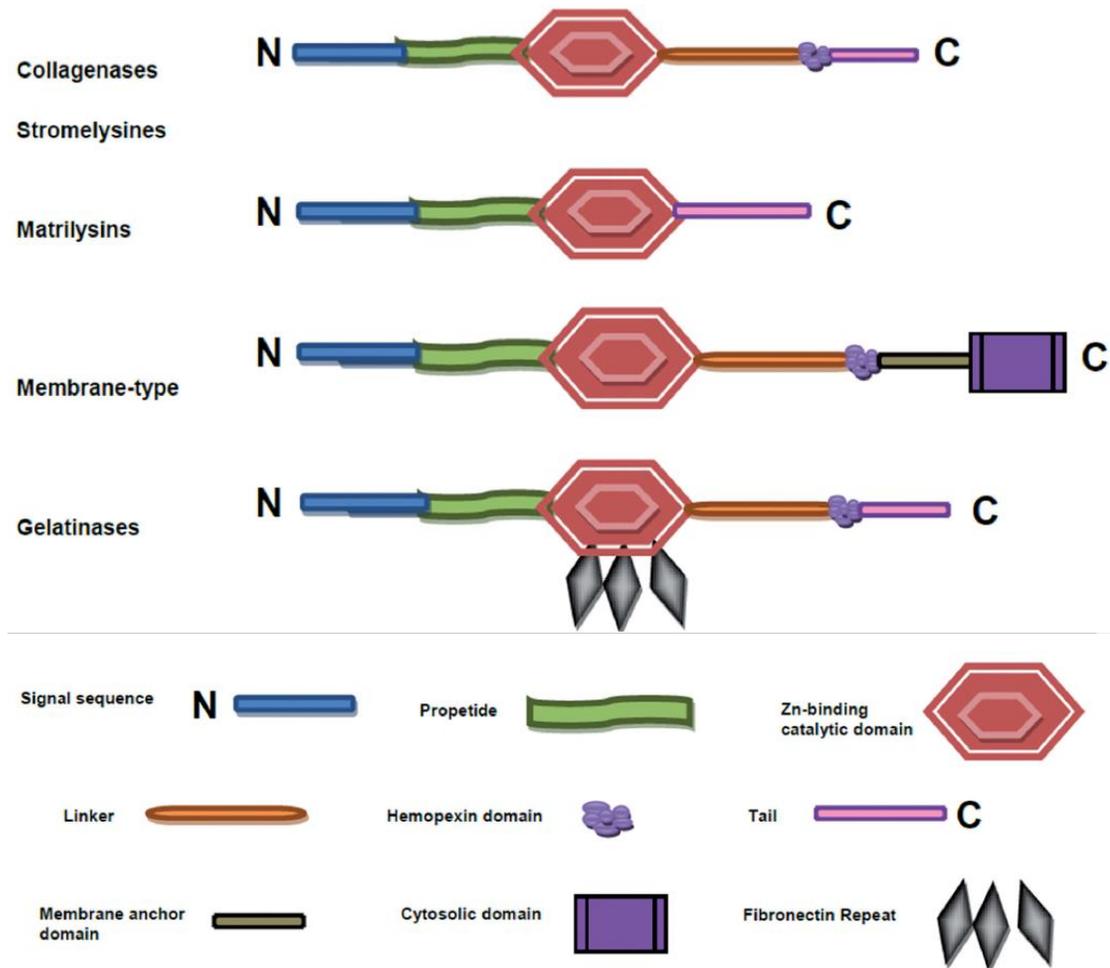


Fig. 6. Estructura de las MPMs.

Las MPMs rompen componentes estructurales de la MEC (colágeno, elastina y laminina) y así crean un espacio que permite la migración celular, crecimiento, proliferación y remodelado de la matriz. Además, regulan citocinas y factores de crecimiento como el factor de necrosis tumoral alfa, interleucina beta y factor de crecimiento transformante beta al romper los componentes de la MEC que los secuestran físicamente. La sobreexpresión de las MPMs está involucrada en invasión tumoral, metástasis, angiogénesis desregulada, inflamación y destrucción celular. (26, 28)

Favorecen la regeneración tisular al destruir proteínas dañadas y la matriz provisional, facilitando la migración celular al área de la lesión y la formación del tejido de granulación. También se encargan de degradar factores de crecimiento, factores angiogénicos y sus receptores, influenciando el comportamiento celular. La expresión controlada de MPMs es una parte crítica para que la reparación tisular normal se lleve a cabo y su expresión prolongada y elevada altera el balance entre la descomposición y reparación tisular, resultando en una degradación excesiva de MEC, causando un deterioro en la respuesta de reparación. Algunos factores que pueden prolongar la presencia de niveles elevados de estas enzimas son la presencia de bacterias, biopelícula, tejido dañado y un material extraño. Algunas bacterias son capaces de producir metaloproteinasas como factores de virulencia lo que genera un mayor daño tisular en los tejidos del huésped.

Para que la herida pueda convertirse en cicatriz se necesita una interacción compleja entre citocinas proinflamatorias, factores de crecimiento, componentes de la MEC, proteasas y sus inhibidores. La exposición prolongada a citocinas proinflamatorias puede estimular la producción de MPMs, inhibiendo así la síntesis de inhibidores de MPMs tisulares.

Las heridas crónicas se mantienen en un estado persistente de inflamación, caracterizado por niveles altos de proteasas y neutrófilos, que secretan esas mismas proteasas (como colagenasa y elastasa), y que se encargan de

degradar el tejido conectivo. Los neutrófilos y macrófagos se consideran la mayor fuente de esta actividad enzimática. (29)

Las MPMs se dividen en 2 grupos basados en su localización celular (secretadas o unidas a membranas) o en 6 grupos de acuerdo a su estructura y especificidad del sustrato: colagenasas, elastinas, estromelinas, matrilisinas, MPMs tipo membranales y otras MPMs (Tabla 2). (28)

Tras su secreción, las MPMs son reguladas por inhibidores de MPMs tisulares (TIMPs, por sus siglas en inglés), inactivación proteolítica o por anclaje a receptores o proteínas (ej. macroglobulina y trombospondina). Existen 4 TIMPs conocidos que son regulados por diversas células, incluidas las que secretan MPMs. Los TIMPs tienen la misma estructura y son capaces de unirse a la mayoría de las MPMs conocidas. El balance entre MPMs y TIMPs mantiene la homeostasis de la MEC y el desequilibrio altera el proceso de remodelado de la MEC, formando una cápsula fibrosa alrededor de los materiales implantados. (26)

Grupo	Número MPM	Substrato	Función
Colagenasas	MPM1, MPM 8, MPM 13	Colágeno, fibronectina.	Degrada colágeno, promueve la migración de queratinocitos.
Gelatinasas	MPM2, MPM 9	Gelatina, colágeno, laminina, elastina, fibronectina, laminina.	Promueve la migración celular y re-epitelización.
Estromelinasas	MPM3, MPM 10, MPM11	Colágeno, fibronectina, elastina, laminina.	Digieren proteoglicanos estromales y otros componentes de la MEC
Matrilisinas	MPM7, MPM26	Gelatina, laminina, elastina.	Degrada componentes de la MEC y procesa moléculas de la superficie celular. Participa en la re-epitelización de las mucosas
Metaloelastasas	MPM12	Elastina, fibronectina, colágeno, laminina.	Desconocida
MPMs tipo membranales	MPM14, MPM15, MPM17, MPM24, MPM25.	Gelatina, laminina, colágeno, elastina.	Degrada colágeno tipo I, II y III y otros componentes de la MEC
Otras	MPM20, MPM21, MPM22, MPM23, MPM28	Gelatina, amelogenina.	Desconocida

Tabla 2. Metaloproteinasas de matriz, substratos y sus funciones. Información tomada de Jones y Caley.

5.1.4.- Etapas implicadas en la cicatrización del injerto

➤ ***Interacción de material sanguíneo e inicio de la respuesta inflamatoria.***

Sin importar el tejido u órgano al cual se implanta el biomaterial, la respuesta inflamatoria inicial se activa cuando existe una lesión en el tejido conectivo vascularizado. Inmediatamente después de que ocurre la lesión, ocurren cambios en el flujo, calibre y permeabilidad vascular.

Fluido, proteínas y células sanguíneas salen del sistema vascular hacia el tejido lesionado en un proceso llamado exudación. Aunque la respuesta inflamatoria inicia cuando se produce la lesión, son los factores químicos liberados por el plasma, células y tejido lesionado los que se encargan de mediar este proceso. (20)

Las interacciones del material sanguíneo con el material empiezan a ocurrir inmediatamente después de la implantación del material, con adsorción de proteínas a la superficie del biomaterial y el desarrollo de un trombo en el sitio alrededor del material. (24)

Las células con mayor presencia durante la respuesta inflamatoria son neutrófilos y monocitos. Los neutrófilos migran hacia la lesión durante la primera etapa de la respuesta inflamatoria, tienen tiempos de vida cortos y se desintegran después de 24-48 horas. Después, los monocitos migran del sistema vascular hacia el sitio de la lesión y se diferencian a macrófagos. Esta migración puede llevarse a cabo durante semanas o meses, dependiendo del grado de lesión o el biomaterial utilizado.

El tamaño de los biomateriales modifica la respuesta inflamatoria: cuando tienen un tamaño de poro de entre 30-40 μm se asocian con un mayor número de infiltrado de macrófagos (especialmente M2), con mayor vascularización y, por lo tanto, mejor reparación tisular. Asimismo, la forma del material influye en la respuesta inflamatoria: materiales con formas

triangulares o con bordes afilados suelen incrementar la respuesta, pues hay más irritación mecánica.

➤ ***Formación de la matriz provisional***

La matriz provisional es rica en citocinas, factores de crecimiento y proteínas quimioatrayentes que son capaces de reclutar células del sistema inmune al sitio de la lesión. Cuando se lesiona un tejido vascularizado durante el proceso de implantación, comienza a formarse de inmediato (en los siguientes minutos u horas) una matriz provisional en el sitio del implante. Los componentes dentro de o liberados por la matriz inician la reorganización y reparación del tejido y a su vez se encarga del reclutamiento de fibroblastos y células inflamatorias. (20, 24)

Además de su importancia en la hemostasia y la formación de la matriz provisional, las plaquetas se encargan de liberar citocinas como factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento transformante beta y trombospondina. Estos factores, junto con otros, contribuyen al proceso inicial de reparación al reclutar neutrófilos, macrófagos y fibroblastos. (22)

➤ ***Tejido de granulación***

Dentro de las primeras 24 horas después de la implantación del biomaterial, la reparación tisular inicia por la activación de monocitos y macrófagos, seguida de la proliferación de fibroblastos y células endoteliales vasculares en el sitio del implante, conduciendo a la formación de tejido de granulación.

El tejido de granulación recibe su nombre por la apariencia rosa y granular de la superficie de las heridas en proceso de reparación. Está compuesto de una red holgada de fibras colágenas, capilares sanguíneos nuevos, fibroblastos secretores de colágeno y macrófagos fagocíticos. (20, 21)

Dependiendo de la extensión de la lesión, el tejido de granulación se puede observar de 3 a 5 días después de la colocación del biomaterial.

Los vasos sanguíneos nuevos se forman por medio de angiogénesis; este proceso involucra la proliferación, maduración y organización de células endoteliales a tubos capilares. En las etapas iniciales del desarrollo del tejido de granulación predominan los proteoglicanos y más tarde el colágeno (especialmente de tipo I), formando una cápsula fibrosa.

El tipo de reparación tisular depende de la extensión que tiene la lesión o el defecto creado por el procedimiento al colocar un material. La cicatrización por primera intención o primaria se refiere a la unión de los bordes de una herida en la que hay muy poca pérdida tisular, existe un riesgo muy bajo de infección y la formación de tejido cicatrizal es casi nula. La cicatrización por segunda intención ocurre cuando el defecto o lesión tisular es grande y hay mayor pérdida de tejido. La regeneración de las células parenquimales no puede reconstituir totalmente la estructura original y se forma más tejido de granulación, resultando en áreas grandes de fibrosis y cicatrización. (20)

➤ ***Reacción a cuerpo extraño***

Las interleucinas liberadas por parte de los mastocitos durante la fase inflamatoria aguda determinan la extensión y el grado del desarrollo de la reacción a cuerpo extraño. Se caracteriza por la formación de células gigantes (Fig. 6) y es lo que diferencia la reacción a cuerpo extraño de la inflamación crónica típica. La formación de células gigantes de reacción a cuerpo extraño es un proceso de fusión de macrófagos que da como resultado células de varios cientos de μm de largo y con docenas de núcleos. Esta fusión se da después de que la fagocitosis se ve frustrada y es un intento por parte de los macrófagos de mejorar su efectividad y evitar la apoptosis.

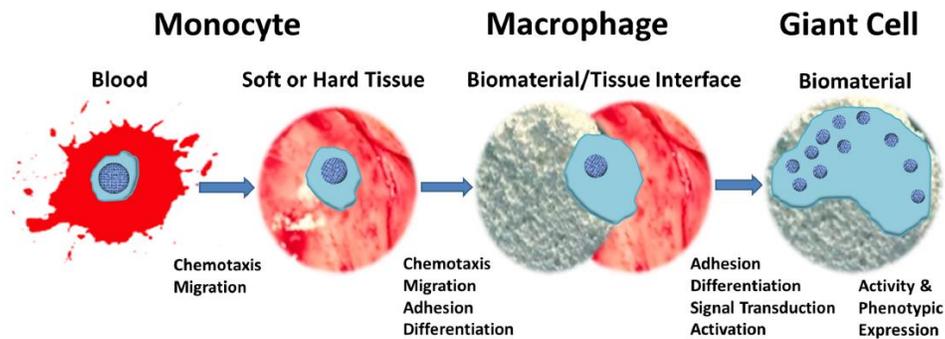


Fig. 6. Descripción de la transición de célula sanguínea a célula gigante de reacción a cuerpo extraño. Tomada de Sheikh.

Esta formación de células gigantes en la superficie del material se considera como indeseada, pues son la fuente principal de agentes bioreactivos, enzimas degradativas y ácidos que llevan a la biodegradación de dicho material. (21, 24)

La reacción puede persistir en el sitio del implante durante todo el tiempo de vida útil de éste. Aunque las células gigantes pueden permanecer adheridas a la superficie del material durante toda la vida útil del implante, se desconoce si permanecen activos todo este tiempo, liberando componentes lisosomales o se inactivan. (20)

Las características topográficas y la superficie del material son factores que influyen en la severidad de la reacción a cuerpo extraño y la formación de células gigantes. Aunque existen pocos estudios que reportan los efectos directos de la superficie del biomaterial en la formación de células gigantes, es bien sabido que materiales hidrofílicos, aniónicos y superficies con ácido poliacrílico tienen menos adhesión de monocitos y formación de células gigantes en comparación con las superficies hidrofóbicas y catiónicas. (21)

➤ ***Fibrosis y cápsula fibrosa***

Los resultados deseados a la implantación de un biomaterial son la integración total con los tejidos que lo rodean y una regeneración tisular completa. Sin embargo, la reacción inflamatoria crónica y la formación de células gigantes de cuerpo extraño pueden llevar a la formación de una cápsula de colágeno fibrosa alrededor del material. (21)

La reparación de los sitios de implante puede llevarse a cabo de dos formas: regeneración, que es la sustitución del tejido lesionado por células parenquimales del mismo tipo, o el reemplazo del tejido lesionado por tejido conectivo, que forma la cápsula fibrosa. (20)

La formación de esta cápsula se ve influenciada por factores de crecimiento pro fibróticos y angiogénicos secretados por los macrófagos M2 y también por otras células del sistema inmune, queratinocitos, fibroblastos, células endoteliales, trombocitos y adipocitos. Algunas enzimas proteolíticas como metaloproteinasas de matriz (secretadas también por los macrófagos o por células endoteliales) también están involucradas en el proceso de formación de la matriz extracelular que rodea al material.

Estos factores activan y atraen fibroblastos y células endoteliales a la superficie del biomaterial, los cuales depositan colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular para formar tejido de granulación. Este tejido después madura a una cápsula fibrosa, menos celular y con más colágeno (tipo I), que puede generar una interacción fallida entre el biomaterial y el tejido que lo rodea. Durante la formación de la cápsula, algunos fibroblastos se diferencian a miofibroblastos y pueden causar la contracción de la cápsula, generando deformación, estrés mecánico y problemas estéticos. Durante la reparación tisular normal, este proceso termina con la apoptosis de mio- y fibroblastos, regresión de la vasculatura nueva y la disminución del colágeno. Pero, durante la respuesta a cuerpo extraño, la resolución de

esta fase no ocurre pues el agente iniciador (biomaterial) sigue presente, así como los estímulos proinflamatorios a las células cerca del biomaterial. (21)

La capacidad regenerativa de las células permite clasificarlas en 3 grupos: lábiles, que proliferan durante toda la vida; estables, tienen la capacidad de proliferar, pero en condiciones normales no lo hacen; y permanentes, no se pueden reproducir después del nacimiento.

La reparación perfecta de las estructuras ocurre, teóricamente, en los tejidos formados por células lábiles y estables, mientras que los sitios formados por células permanentes se reparan por medio de fibrosis o por la formación de una cápsula fibrosa, con muy poca restitución de la estructura de tejido normal.

Los tejidos formados por células permanentes son sometidos a una organización del exudado inflamatorio, que después llevará a fibrosis. En cambio, los tejidos compuestos de células estables (fibroblastos, músculo liso, osteoblastos, condroblastos y células epiteliales) tienen la capacidad de resolver el proceso inflamatorio y restituir la estructura normal del tejido. La condición del estroma tras la lesión juega un papel muy importante en la restauración del tejido normal. Si se mantiene la estructura del tejido conectivo, se puede lograr la regeneración de la estructura tisular normal, pero si se destruye la estructura del tejido conectivo, comúnmente se genera fibrosis.

Existen factores locales y sistémicos que afectan la respuesta reparadora a biomateriales o implantes. Los factores locales incluyen el sitio del implante, irrigación y potencial de infección. Factores sistémicos incluyen nutrición, trastornos inmunológicos o hematológicos y enfermedades preexistentes como aterosclerosis y diabetes. (20)

Se ha intentado reducir o eliminar la formación de la cápsula fibrosa por diferentes medios como la modificación de la superficie del biomaterial, alteración de la reacción inmune sistémica y alteración de la reacción inmune local. Hasta ahora, ningún estudio ha demostrado que los tratamientos para eliminar la reacción sistémica sean eficaces. Por otro lado, la inclusión en agentes modificantes o el revestimiento molecular del biomaterial como carboximetilcelulosa, ácido hialurónico, solución antiadhesiva y celulosa oxidada regenerada pueden retardar la formación de la cápsula, pero una vez que estos componentes son degradados y metabolizados, se lleva a cabo a formación normal de la cápsula. También se ha recurrido a la aplicación local de fármacos en el sitio de implantación como esteroides o inhibidores del factor de crecimiento tumoral B. Ambas técnicas pueden influenciar la respuesta inflamatoria y reducir la formación de la cápsula.

La influencia de la topografía de la superficie del material y su relación con la formación de la cápsula ha sido más estudiada. Numerosos estudios han llegado a la conclusión de que los materiales altamente porosos están asociados a un mejor proceso de reparación tisular y procesos fibrosos reducidos. (21)

6.- RECHAZO DE INJERTOS

6.1.- Rechazo de aloinjertos

El rechazo agudo del aloinjerto se inicia cuando las células T receptoras reconocen los aloantígenos del donador. Las CPAs se encargan de procesar las moléculas CMH del donador y posteriormente son presentadas a linfocitos T. El rechazo agudo se puede describir clínicamente como el deterioro de la función del aloinjerto: el análisis histológico del tejido en el sitio trasplantado muestra infiltrado de linfocitos T CD4+ y CD8+ del receptor y otros leucocitos mononucleares, así como signos de daño al injerto por parte de estas células infiltrativas. (30)

El rechazo crónico es un evento que depende de la respuesta del hospedero contra los antígenos del donador. El reconocimiento de antígenos incompatibles del donador es el evento que inicia el proceso de rechazo crónico. Se caracteriza por el aumento en el infiltrado celular inflamatorio en la periferia de los vasos y estructuras tubulares y el reemplazo del parénquima del injerto por tejido cicatrizal fibroso. El blanco principal del sistema inmune del receptor contra los aloinjertos son los antígenos del CMH. El reconocimiento del ALH donador resulta en una activación inmune humoral y celular que conlleva al rechazo del aloinjerto. (31, 32)

“Aloreconocimiento” es el término usado para definir el reconocimiento inmunológico de los antígenos histocompatibles entre individuos genéticamente diferentes dentro de la misma especie. En términos de trasplante, la consecuencia del aloreconocimiento es la iniciación de la respuesta inmune adaptativa con el reclutamiento de células T aloespecíficas. Esta respuesta se conoce como alorespuesta. La presentación de antígenos se puede llevar a cabo mediante 3 vías diferentes de aloreconocimiento.

Vía directa: Es el mecanismo por el cual el receptor de las células T (TCR) reconoce moléculas del CMH del donador intactas en la superficie del injerto

sin que sea necesario el procesamiento por parte de las CPA. Las células dendríticas del donador desencadenan la respuesta inmune del receptor por esta vía. Dada la respuesta proinflamatoria durante el procedimiento de implantación, las células dendríticas del donador se sitúan en el tejido linfoide secundario del receptor e inician la respuesta en estos sitios.

Vía indirecta: Es el reconocimiento de péptidos procesados por las CPA a las células T a partir de antígenos alogénicos. Este reconocimiento invariablemente resulta en una alorespuesta dominada por linfocitos T CD4+.

Vía semidirecta: Las células inmunológicas tienen la capacidad de intercambiar moléculas de superficie. Las células dendríticas pueden adquirir complejos peptídicos CMH de otras células dendríticas y células endoteliales y presentarlas a las células T aloreactivas. Este intercambio molecular es la base de la vía semidirecta del aloreconocimiento, que propone que las CPAs receptoras adquieren complejos peptídicos CMH intactos a través de la transferencia de CMH y a su vez estimulan linfocitos T CD8+ por la vía directa. Así mismo presentan péptidos antigénicos de material celular necrótico fagocitado y que después es procesado y presentado al CMH propio por moléculas clase II, activando la vía indirecta a linfocitos T CD4+. (33)

6.2.- Rechazo de xenoinjertos

Similar a la respuesta alogénica, las células T durante el trasplante xenogénico se activan por las vías directa e indirecta. Como resultado de la activación por vía directa, el xenoinjerto sufre de rechazo por medio de citotoxicidad mediada por células T. La activación por la vía indirecta conlleva a la estimulación de linfocitos T CD4+, activación de linfocitos B, producción de anticuerpos y rechazo humoral del xenoinjerto.

Finalmente, las células T activadas producen citocinas que activan el sistema inmune innato, incluyendo macrófagos y células NK, un proceso que termina con la disfunción del xenoinjerto. (34)

El rechazo vascular está caracterizado por la presencia de isquemia, inflamación endotelial y coagulación intravascular. Se forma en un periodo de días en sistemas experimentales y meses en procesos clínicos. Se utilizan diferentes términos para referirse a este proceso: rechazo mediado por anticuerpos, rechazo humoral agudo y rechazo vascular agudo.

Anticuerpos anti-donador como los que se dirigen contra el CMH o antígenos de grupos sanguíneos, inician este tipo de respuesta y por eso recibe el nombre de rechazo mediado por anticuerpos.

Existe una respuesta humoral a la colocación de xenomateriales que es independiente de anticuerpos. El rechazo humoral agudo se da con la presencia de una lesión por isquemia-reperfusión. Esta lesión provoca el reclutamiento de células inflamatorias, estimulación de plaquetas y activación del sistema de complemento.

Por otra parte, durante el rechazo vascular agudo participan linfocitos T, macrófagos, células NK y plaquetas activadas. Algunas de estas células liberan citocinas que inducen cambios proinflamatorios y procoagulantes, resultando en el rechazo del injerto. (35)

6.3.- Rechazo de injertos aloplásticos

Los injertos aloplásticos se someten a diferentes procedimientos como modelado de la textura superficial y aplicación de agentes químicos para asegurar su aceptación por parte del receptor. Estos injertos tienen índices de rechazo muy bajos.

6.4.- Reacción inflamatoria de injertos epiteliales y de tejido conectivo

Los eventos celulares y moleculares que rigen la respuesta reparatoria de los tejidos extraorales también se aplican en la reparación de los tejidos intraorales. Los tejidos periodontales que son sometidos a procedimientos quirúrgicos pasan por procesos inflamatorios y de regeneración de los cuales

depende el éxito o el fracaso del procedimiento. (36) La respuesta inflamatoria comienza inmediatamente después de la lesión activando la cascada de coagulación y sistema inmune, con la finalidad de restaurar el tejido lesionado y evitar infecciones. (37)

La herida causada por un procedimiento quirúrgico provoca una disrupción en la microvasculatura y hemorragia en el sitio, formando un coágulo con dos funciones principales: proteger el tejido lesionado y servir como matriz provisional para la migración celular. El coágulo se compone de fibrina, fibronectina, vitronectina, trombospondina y componentes celulares sanguíneos (eritrocitos, leucocitos y plaquetas). (38)

Tras la formación del coágulo comienzan las primeras etapas de la inflamación, iniciando con la liberación de neutrófilos y monocitos, cuya función es limpiar la herida de bacterias y tejido necrótico por medio de fagocitosis y liberación de enzimas. Aproximadamente 3 días después de la lesión inicial, la reacción inflamatoria pasa a su siguiente fase, en la cual los macrófagos migran hacia la herida y secretan factores de crecimiento y citocinas, provocando la proliferación y migración de fibroblastos, células endoteliales y miocitos (músculo liso). Posterior a esto, el tejido de granulación se somete a maduración y remodelación. Aproximadamente una semana después de la lesión tisular y una vez que la matriz de colágeno se sintetizó, algunos fibroblastos se diferencian a miocitos. Este cambio es responsable de la contracción de la herida. Las células endoteliales migran hacia la matriz provisional para formar vasos sanguíneos y a medida que la matriz madura, las células endoteliales sufren de apoptosis y el número de unidades vasculares se ve reducido.

La maduración del tejido de granulación llevará a la regeneración o formación de tejido cicatrizal en la lesión. Si la lesión se resuelve como regeneración o formación de una cicatriz, depende de dos factores: la disponibilidad de las

células necesarias y la presencia o ausencia de las señales que de reclutamiento celular. (36)

El éxito o fracaso de los injertos de tejido epitelial y conectivo dependerá del grado de la respuesta inflamatoria.

7.- CONCLUSIÓN

La salud periodontal es un estado libre de inflamación asociada a gingivitis o periodontitis. La encía sana es de color rosado, con textura de “piel de naranja”, margen festoneado y un surco gingival no mayor a 3 mm que no presenta sangrado al sondeo.

La enfermedad periodontal es el conjunto de condiciones patológicas en los tejidos de soporte del diente que presentan un grupo de signos y síntomas clínicos diferentes a lo normal. Se caracteriza por el cambio en el color, consistencia y localización de la encía, sangrado y pérdida de soporte dentario.

El tratamiento periodontal tiene como objetivo la reducción o resolución del sangrado al sondeo, reducción de la profundidad de la bolsa, eliminación de dolor y satisfacción del paciente. Durante la fase I se realizan técnicas para el control y eliminación de biopelícula y cálculo dental. El objetivo de la fase II del tratamiento periodontal es devolver la función y estética de los tejidos afectados a través de técnicas quirúrgicas resectivas y regeneración tisular.

Los injertos empleados para la regeneración tisular pueden ser de tejido epitelial, conectivo, óseo y algunas barreras.

La respuesta inmunológica protege al individuo de infecciones y lesiones. En ella participan las células del huésped, los vasos sanguíneos, proteínas y mediadores inflamatorios que tratan de eliminar la causa inicial de la lesión. Las principales células del sistema inmunitario son las células presentadoras de antígeno, fagocitos, linfocitos y células efectoras.

Las células del sistema inmune innato, presentan la capacidad de reconocimiento de lo propio y lo ajeno a través de moléculas MHC de clase I. La implantación de cualquier biomaterial tiene como resultado la lesión de tejidos, activando la respuesta inflamatoria del receptor. La respuesta inflamatoria se da en diferentes etapas: interacción de material sanguíneo con el injerto, formación de una matriz provisional, formación de tejido de

granulación, reacción a cuerpo extraño, desarrollo de una cápsula fibrosa o fibrosis y finalmente cicatrización.

Sin embargo, una reacción inflamatoria exacerbada induce la persistencia crónica de neutrófilos y la producción de enzimas proteolíticas (ej. elastasa, colagenasa), lo que puede prolongar la inflamación de tipo crónico, donde las células inmunes, como los linfocitos, producen citocinas y moléculas proinflamatorias (interleucinas y TNF) orquestando un reclutamiento y activación de otros tipos celulares que perpetúan la inflamación debido a la liberación de estas citocinas y de otras enzimas proteolíticas, lo que además de inhibir la respuesta regulatoria (responsable de la cicatrización y regeneración tisular) tiene un efecto directo en la destrucción de los tejidos orales que brindarían soporte a los implantes e injertos periodontales, llevando con esto al fracaso del tratamiento.

Por esta razón, el desarrollo de una respuesta regulatoria llevada a cabo principalmente por células T regulatorias (Tregs) después de la inflamación aguda y crónica asociada al proceso quirúrgico, favorece la regeneración y reparación tisular.

De esta manera, el éxito o el fracaso de un injerto periodontal, independientemente de su origen, dependerá del tipo de respuesta inflamatoria, su intensidad y duración establecida por parte hospedero.

8.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Lang, N. and Bartold, M., 2018. Periodontal Health. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(0303-6979), pp. S9-S16.
2. Eley BM, Eley BM, Manson JD, Soory M. Periodoncia [Internet]. Sexta edición. Elsevier; 2012 [cited 2021 Jan 21]. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat02025a&AN=lib.MX001001681864&lang=es&site=eds-live>
3. Vargas Casillas AP, Yañez Ocampo BR, Monteagudo Arrieta CA. Periodontología e implantología [Internet]. Editorial Médica Panamericana; 2016 [cited 2021 Jan 21]. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat02025a&AN=lib.MX001001901821&lang=es&site=eds-live>
4. Lang NP, Lindhe J. Periodontología clínica e implantología odontológica. [Internet]. 6a edición. Editorial Médica Panamericana; 2017. Disponible en: <http://pbidi.unam.mx:8080/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat02025a&AN=lib.MX001002058752&lang=es&site=eds-live>
5. Chávez AAS, Ruiz Gutierrez A del C, Martinez Rodriguez V. Clasificación de enfermedades periodontales. *Clasificación de enfermedades periodontales*. 2018;9(1-2):24-7.
6. Meyle J. Injertos de tejido blando en cirugía periodonta plástica y estética. *Periodoncia y Osteointegración*. 2010;20(3):225-235.
7. Titsinides S, Agrogiannis G, Karatzas T. Bone grafting materials in dentoalveolar reconstruction: A comprehensive review. *Jpn Dent Sci Rev*. noviembre de 2019;55(1):26-32.
8. Shegarfi H, Olav R. Bone transplantation and immune response. *Journal of Orthopedic Surgery*. 2009;17(2):206-11.
9. Kumar P, Vinitha B, Fathima G. Bone grafts in dentistry. *J Pharm Bioallied Sci*. junio de 2013;5(Suppl 1):S125-7.
10. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, Baker DL, Baker A, Abbas AK. Inmunología celular y molecular. [Internet]. Octava edición. Elsevier España; 2015. Disponible en: <http://pbidi.unam.mx:8080/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat02025a&AN=lib.MX001002022071&lang=es&site=eds-live>
11. Pavón Romero L, Jiménez Martínez MC, Garcés. Alvarez ME. Inmunología: molecular, celular y traslacional. [Internet]. Wolters Kluwer; 2016. Disponible en: <http://pbidi.unam.mx:8080/login?url=http://search.ebscohost.com/login>

- .aspx?direct=true&db=cat02025a&AN=lib.MX001002092998&lang=es
&site=eds-live
12. Sanz JM, Martín M, Reyes E, Martín AP. Células presentadoras de antígeno. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2013;11(28):1720–7.
 13. Martín AP, Escudero JB, Torrijos CG, Sanz JM. Linfocitos B. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2013;11(28):1710–9.
 14. Sanz JM, Torrijos CG, Martín DD, Martín AP. Linfocitos natural killer. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2013;11(28):1728–36.
 15. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th edition. New York: Garland Science; 2001.
 16. Trujillo AY, Arce BS, Viguera R, et al. El complejo mayor de histocompatibilidad. Organización genética, estructura, localización y función. *Cuba y Salud*. 2018;13(1):53-57.
 17. López-Martínez A, Chávez-Muñoz C, Granados J. Función biológica del complejo principal de histocompatibilidad / Histocompatibility main complex biological function. *Revista de investigación clínica*. el 1 de abril de 2005;57(2):132–41.
 18. Nelson KA. Human leukocyte antigen system and the immune response to it. *Clin Orthop Relat Res*. mayo de 1996;(326):35–42.
 19. Vinay Kumar, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, Perkins JA. *Robbins y Cotran : patología estructural y funcional*. [Internet]. Octava edición. Elsevier Health Science; 2010. Disponible en: <http://pbidi.unam.mx:8080/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat02025a&AN=lib.MX001001670884&lang=es&site=eds-live>
 20. Anderson JM. Biological Responses to Materials. *Annu Rev Mater Res*. 2001;31(1):81–110.
 21. Klopffleisch R, Jung F. The pathology of the foreign body reaction against biomaterials. *JOURNAL OF BIOMEDICAL MATERIALS RESEARCH PART A*. marzo de 2017;105(3):927–40.
 22. Brown BN, Badylak SF. Chapter 11 - Biocompatibility and Immune Response to Biomaterials. En: Orlando G, Lerut J, Soker S, Stratta RJ, editores. *Regenerative Medicine Applications in Organ Transplantation* [Internet]. Boston: Academic Press; 2014. p. 151–62. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123985231000112>
 23. Abbas AK, Aster JC, Kumar V, Perkins JA. *Patología estructural y funcional*. [Internet]. Novena edición. Elsevier España; 2015. Disponible en: <http://pbidi.unam.mx:8080/login?url=http://search.ebscohost.com/login>

.aspx?direct=true&db=cat02025a&AN=lib.MX001002022126&lang=es
&site=eds-live

24. Sheikh Z, Brooks PJ, Barzilay O, Fine N, Glogauer M. Macrophages, Foreign Body Giant Cells and Their Response to Implantable Biomaterials. *Materials (Basel)*. el 28 de agosto de 2015;8(9):5671–701.
25. Mariani E, Lisignoli G, Borzì RM, Pulsatelli L. Biomaterials: Foreign Bodies or Tuners for the Immune Response? *Int J Mol Sci*. el 1 de febrero de 2019;20(3):636.
26. Jones JA, McNally AK, Chang DT, Qin LA, Meyerson H, Colton E, et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the foreign body reaction on biomaterials. *J Biomed Mater Res A*. enero de 2008;84(1):158–66.
27. Steffensen B, Häkkinen L, Larjava H. Proteolytic events of wound-healing--coordinated interactions among matrix metalloproteinases (MMPs), integrins, and extracellular matrix molecules. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2001;12(5):373–98.
28. Maciejczyk M, Pietrzykowska A, Zalewska A, Knaś M, Daniszewska I. The Significance of Matrix Metalloproteinases in Oral Diseases. *Adv Clin Exp Med*. abril de 2016;25(2):383–90.
29. Caley MP, Martins VLC, O'Toole EA. Metalloproteinases and Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. el 1 de abril de 2015;4(4):225–34.
30. Sánchez–Fueyo A, Strom TB. Immunologic Basis of Graft Rejection and Tolerance Following Transplantation of Liver or Other Solid Organs. *Gastroenterology* [Internet]. enero de 2011 [citado el 24 de febrero de 2021];140(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3866688/>
31. Nath D, Basha HI, Mohanakumar T. Anti-Human Leukocyte Antigen Antibody Induced Autoimmunity: Role In Chronic Rejection. *Curr Opin Organ Transplant*. febrero de 2010;15(1):16–20.
32. Angaswamy N, Tiriveedhi V, Sarma NJ, Subramanian V, Klein C, Wellen J, et al. Interplay between Immune responses to HLA and Non-HLA self-antigens in allograft rejection. *Hum Immunol* [Internet]. noviembre de 2013 [citado el 24 de febrero de 2021];74(11). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3813452/>
33. Afzali B, Lombardi G, Lechler RI. Pathways of major histocompatibility complex allorecognition. *Curr Opin Organ Transplant* [Internet]. agosto de 2008 [citado el 24 de febrero de 2021];13(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3815495/>
34. Higginbotham L, Ford ML, Newell KA, Adams AB. Preventing T cell rejection of pig xenografts. *International Journal of Surgery*. el 1 de noviembre de 2015;23(Part B):285–90.

35. Saadi S, Takahashi T, Holzknrecht RA, Platt JL. Pathways to Acute Humoral Rejection. *The American Journal of Pathology*. el 1 de marzo de 2004;164(3):1073–80.
36. Polimeni G, Xiropaidis AV, Wikesjö UME. Biology and principles of periodontal wound healing/regeneration. *Periodontol* 2000. 2006;41:30–47.
37. Smith PC, Cáceres M, Martínez C, Oyarzún A, Martínez J. Gingival wound healing: an essential response disturbed by aging? *J Dent Res*. marzo de 2015;94(3):395–402.
38. Harrison JW. Healing of surgical wounds in oral mucoperiosteal tissues. *J Endod*. agosto de 1991;17(8):401–8.