

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE ODONTOLOGIA

---



ETIOPATOGENIA INMUNE DE LA LESION  
INFLAMATORIA PARODONTAL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
CIRUJANO DENTISTA  
P R E S E N T A

LASTENIA AYALA LOPEZ

México, D. F.

1977



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



ETIOPATOGENA INMUNE DE

INFLAMACIÓN PARODONTAL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
CIRUJANO DENTISTA

SE PRESENTA

LASLENA AYALA LOPEZ

A MIS PADRES Y HERMANOS

A LOS DRS :

JESUS KUMATE

MAXIMILIANO RUIZ CASTAÑEDA

FERNANDO GARCIA TAMAYO

**AL HONORABLE JURADO**

**AL DR. ANTONIO FRAGOSO RAMIREZ**

**A MIS MAESTROS COMPAÑEROS Y  
AMIGOS.**

Etiopatogenia inmune de la lesión inflamatoria paradontal.

Indice :

1. Introducción,
2. Sistema inmune e inflamación,
3. Mecanismos inmunológicos de lesión tisular,
4. La flora bacteriana oral y su patogenicidad sobre la mucosa,
5. Los anticuerpos de secreción y sus funciones,
6. Gingivitis,
7. Inmunodeficiencias e infección oral,
8. Autoinmunidad y lesión de la mucosa oral,
9. Resumen y comentarios,
10. Bibliografía.

## 1.- INTRODUCCION :

El crecimiento exponencial de la ciencia en el curso de las últimas décadas ha conducido a un aumento impresionante del conocimiento humano sobre los fenómenos biológicos que controlan la vida. Ha aumentado no solo el número de personas dedicadas a investigaciones, sino también la cosecha de publicaciones que aportan cada vez más nuevos descubrimientos a diferentes niveles. Se ha mejorado notablemente la tecnología, colocando en las manos de nuestras inteligencias múltiples métodos de estudio tan adelantados, que rápidamente hemos avanzado de un nivel de observación macroscópica o morfológica a otro plano más interior o molecular. La inmunología no ha escapado a este desarrollo. Más aún, su crecimiento ha desbordado en tal forma, que actualmente es difícil encontrar una revista de medicina que no esté saturada con informaciones nuevas sobre las relaciones del sistema inmune con diferentes enfermedades y ya no existe un órgano o sistema del cuerpo que no presente alguna patología cuya causa sea atribuida, directa o indirectamente, a la competencia o incompetencia inmunológica.

Paralelamente, la odontología ve aumentar también el número de estudios que tratan sobre los aspectos inmunológicos de las enfermedades orales. No podría ser de otra forma si consideramos que la boca es la puerta de entrada para un porcentaje elevado de todos los estímulos antígenicos que diariamente recibimos y, además, una cavidad natural a la cual se vierten grandes cantidades de anticuerpos de secreción y en donde habita una compleja flora bacteriana y viral, cuyo comportamiento puede oscilar desde un comensalismo ordinario a una patogenicidad de grados variables.

Los estudios inmunológicos sobre las enfermedades de la boca se han centralizado sobre la caries dental, ya que esta es una enfermedad muy común y de importancia particular por lo definitivo de sus lesiones y por la repercusión de éstas sobre la función de los otros órganos del cuerpo. Sin embargo, reconocido el papel etiológico que tienen otros factores

no inmunológicos, estos estudios sobre la caries se han orientado fundamentalmente hacia la búsqueda de una profilaxis inmune efectiva, con la intención de mejorar o estimular mecanismos defensivos inmunes que ayuden a prevenirla o a detener la lesión que ya se ha establecido. No por esto dejan de ser importantes las aportaciones que se han hecho últimamente sobre la patogenia inmunológica que tienen otras enfermedades estomatológicas y, más concretamente, paradontales.

Este trabajo es una revisión que trata de actualizar la bibliografía publicada sobre el capítulo de los procesos inflamatorios gingivales y de la mucosa bucal en general que tienen un mecanismo etiopatogénico inmunológico. Una primera parte va a consistir de una breve presentación de los diferentes mecanismos inmunes que se aceptan como causas de lesión tisular. Y a continuación se tratará de relacionar cada uno de ellos con los procesos inflamatorios de la mucosa que se observan más frecuentemente en la práctica estomatológica.

## 2. SISTEMA INMUNE E INFLAMACION :

La respuesta del sistema inmune ha sido considerada como un mecanismo defensivo que confiere protección contra los agentes patógenos, pero además, ya desde el siglo pasado Koch (1890) y en la primera década de este siglo, Portier y Arthus, suponen que la respuesta inmune también puede causar lesiones en los tejidos sanos. Esta dualidad en las consecuencias de una respuesta inmune normal ha determinado por ser aceptada y el término de "hipersensibilidad" se aplica a todos aquellos casos en los cuales la enfermedad tiene una causa inmunológica.

Esta situación se hace evidente a nivel de los tejidos de la boca. La mucosa oral está expuesta a sufrir estados inflamatorios y enfermedades, infecciosas o no, en algunas de las cuales se forman vesículas y úlceras características. Se ha comprobado que la respuesta del sistema inmune es importante en estos casos y que su participación puede ser vista



desde dos ángulos opuestos. Por una parte, los anticuerpos de secreción (en una primera línea de defensa) y los anticuerpos humorales más las linfocinas producidas por los linfocitos (en un segundo frente) participan todos como un mecanismo defensivo específico en una reacción por eliminar los agentes infecciosos y contribuyen de una manera notable a la patogenia del cuadro inflamatorio por medio de una serie de reacciones colaterales, entre las cuales la activación del sistema complemento es la más importante. Por otro lado, la misma participación de los anticuerpos y de las linfocinas puede, en algunas otras situaciones, causar, directamente lesiones de la mucosa oral que no se hubieran presentado en el caso de no haber ocurrido la intervención de un mecanismo inmunológico. En la primera situación, la inducción inflamatoria se puede clasificar como "inmunidad" ya que proporciona una mejor protección o defensa contra un agente nocivo. En el segundo caso, el fenómeno inflamatorio se clasifica como "hipersensibilidad" y por esto se entiende que la lesión de los tejidos de la mucosa es causada por la misma respuesta inmune.

Desde 1963 se mantiene la clasificación de Coombs y Gell, quienes propusieron cuatro mecanismos diferentes de "hipersensibilidad". Sin embargo, antes de iniciar una breve descripción de cada una de estas formas de daño tisular inmunológico, es conveniente primero ubicar la respuesta del sistema inmune entre los diferentes mecanismos defensivos que tienen los tejidos de la boca (Cuadro # 1) y enumerar en qué forma los tejidos inmunocompetentes identifican los antígenos contra los cuales va dirigida la respuesta inmune.

Como un concepto inicial, se puede afirmar que el sistema inmune tiene como función distinguir, individualmente, lo propio de lo no-propio. Tolerar los grupos químicos que integran las estructuras del propio cuerpo y rechaza todas aquellas sustancias ajenas (microbios, transplantes, neoplasias) que por una u otra puerta de entrada alcanzan a colonizar o substituir algún tejido propio del cuerpo de cualquier animal vertebrado o humano. El sistema inmune funciona para mantener la individualidad bioquímica de un organismo.

## Cuadro # 1

Mecanismos defensivos de la boca

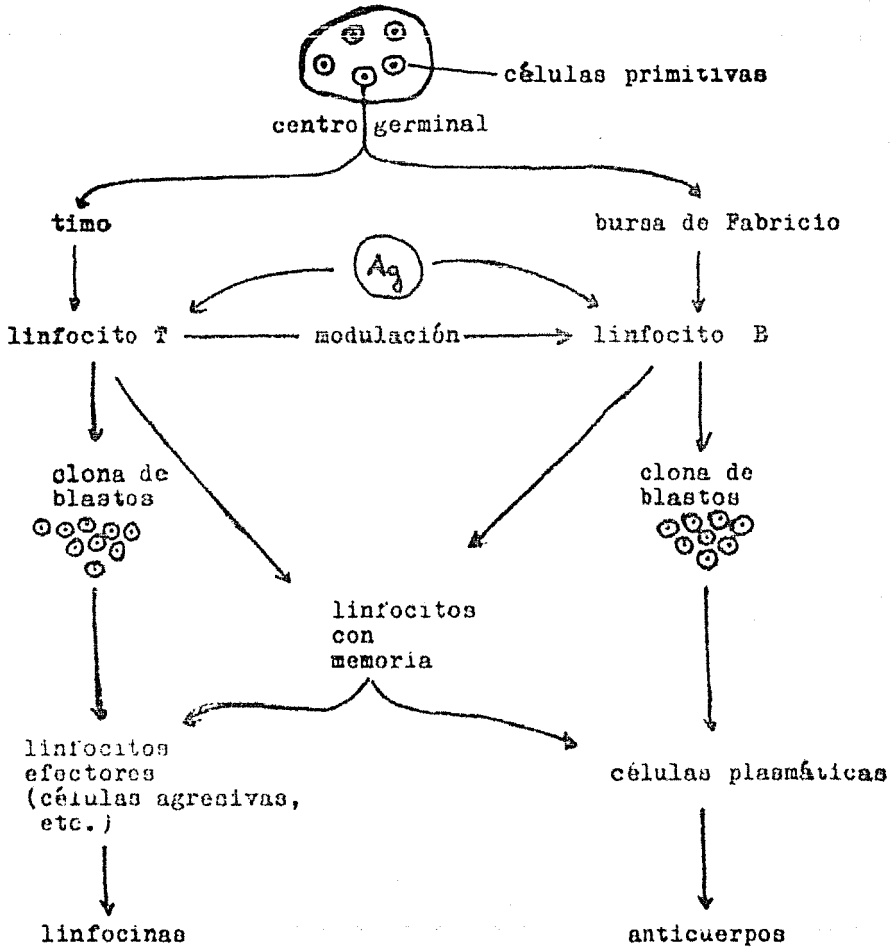
1. Anatómicos :
  - a. epitelio estratificado, con descomación.
  - b. estrecho contacto entre el epitelio crevicular y el esmalte de los dientes,
  
2. Saliva :
  - a. flujo que lava mecánicamente las mucosas,
  - b. glicoproteínas que forman una delgada película sobre el esmalte de los dientes,
  - c. pH ácido y capacidad amortiguadora,
  - d. concentración de fluoruro iónico,
  - e. lisozima,
  - f. enzimas : lactoperoxidasa, etc.
  - g. lactoferrina.
  
3. Temperatura de 37° C,
  
4. Antagonismo bacteriano,
  
5. Fagocitosis,
  
6. Respuesta inmune.

"Antígeno" viene a ser toda aquella sustancia no-propia que el sistema inmune reconoce y contra la cual va dirigida su respuesta. Para que las células inmunocompetentes reconozcan su "antigenicidad", esta sustancia extraña al cuerpo debe poseer la suma de algunas características (cierto peso molecular y naturaleza química, valencia, etc.) y además su penetración al cuerpo debe ocurrir bajo condiciones (una cantidad suficiente de la misma, ciertas vías de penetración, etc.). Cuando una sustancia reúne las características necesarias para ser "Antígeno" y además satisface las condiciones del sistema, entonces queda asegurada su "immunogenicidad" y los tejidos inmunocompetentes evocan una respuesta específica en contra de ella.

La respuesta del sistema inmune tiene dos brazos eferentes. Uno de ellos lo integra el conjunto de los linfocitos "T" (timo-dependientes) y el otro lo integra el conjunto de los linfocitos B ( Bursa-dependientes). Esta clasificación de los linfocitos en T y B, se basa en el diferente desarrollo ontogénico que tiene cada uno de estos dos grupos de células y también en su diferente comportamiento cuando alcanzan a reaccionar con los antígenos. Cuando esto ocurre, los linfocitos B inician un proceso de multiplicación y diferenciación hasta llegar a transformarse en células plasmáticas, las cuales sintetizan los anticuerpos (tanto los humorales como los de secreción); mientras que los linfocitos T, también cuando entran en contacto con el antígeno, se multiplican y diferencian a su vez hasta lograr una población suficiente de células hijas que van a ejercer un control o modulación sobre la función de los linfocitos B, siendo necesaria su cooperación para que se inicie (y también para que se limite) la síntesis de anticuerpos por las células plasmáticas. Tanto los linfocitos B como los T pueden a su vez producir "linfocinas", que son sustancias inflamatorias y citolíticas sobre las cuales escribiremos más adelante, y también pueden multiplicarse para dar origen a otros linfocitos hijos, de larga supervivencia, que funcionan como la "memoria" del sistema inmune, almacenando información sobre las características de los antígenos y quedando en la posibilidad de reconocerlos rápidamente cuando vuelvan a penetrar al cuerpo de esa persona. La Figura # 1 resume todo lo anterior.

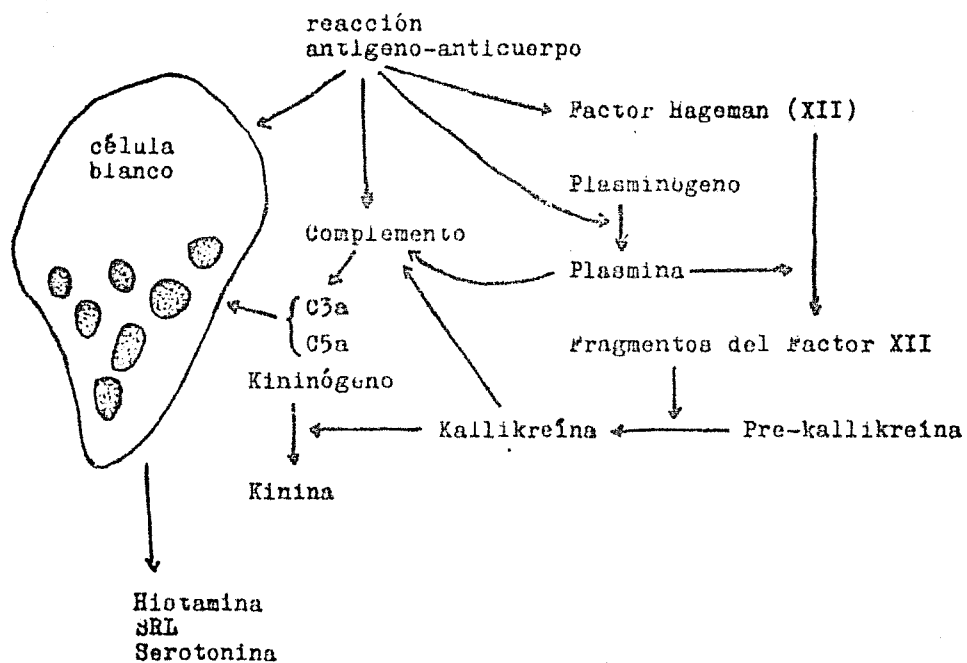
Figura # 1

La respuesta del sistema inmune

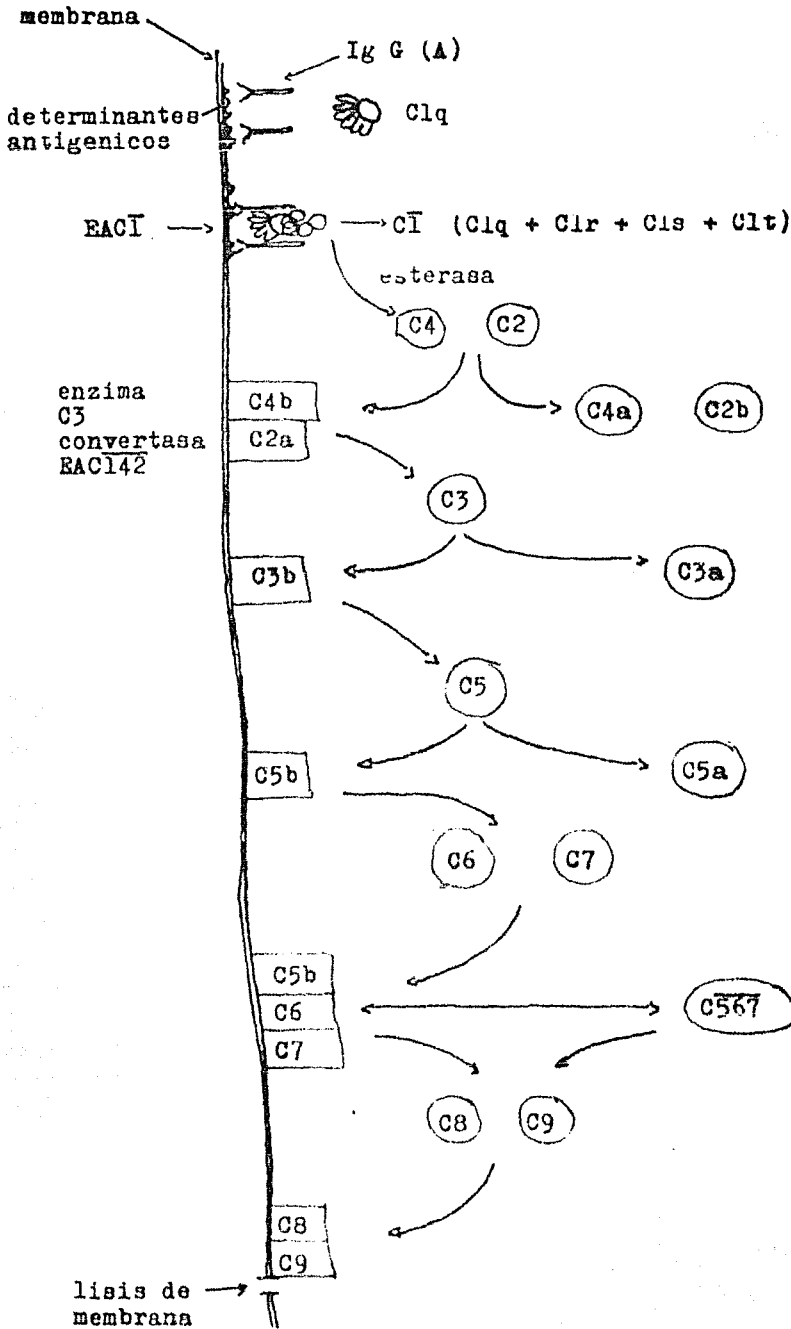


Cuadro # 2

Activación de las kininas



Secuencia de la activación del complemento



## Cuadro # 4

Actividades biológicas de los  
fragmentos del C' activado

C2b	.....	kinina (?)
C3a	.....	factor quimiotáctico anafilotoxina
C3b	.....	inmuno-adherencia opsonina Ag para las IK
C5a	.....	factor quimiotáctico anafilotoxina
C567	.....	factor quimiotáctico lisis reactiva
C9	.....	lisis de membrana

Entonces, al escribir sobre "hipersensibilidad", vamos a ver cómo algunas lesiones dependen del efecto de los linfocitos B (anticuerpos), mientras que otras dependen más bien del trabajo que llevan a cabo los linfocitos T. El primer tipo de "hipersensibilidad" corresponde al estado conocido también como "humoral o inmediato", mientras que el segundo se conoce también como "tardío" o "mediado por células".

Es lógico suponer que no toda lesión de "hipersensibilidad", inmediata o tardía, corresponde exclusivamente a lo que pueden hacer los anticuerpos o los linfocitos. Estos elementos del sistema inmune no actúan solos y más bien su papel se reduce en muchos casos a promover y activar la participación conjunta de varios otros sistemas de proteínas y células que son los que verdaderamente van a causar la reacción inflamatoria final de la "hipersensibilidad" o el simple mecanismo defensivo que representa la "inmunidad". Las células fagocíticas, el sistema complemento, el sistema de las kininas y los factores de la coagulación se pueden "activar", en un grado variable, cada vez que los anticuerpos o los linfocitos T reaccionan específicamente con algún antígeno.

En el Cuadro # 2 se presenta un esquema de la activación de algunas kininas, como resultado de la reacción antígeno-anticuerpo. Estos oligopéptidos activados participan activamente como agentes inflamatorios, aumentando la permeabilidad capilar localmente y provocando además vasodilatación. En el Cuadro # 3 se presenta otro esquema que resume los diferentes pasos de la activación en secuencia de los nueve componentes del sistema complemento y enumera los fragmentos que se forman en el curso de la reacción. El Cuadro # 4 señala algunas de las actividades biológicas que se les han atribuido a estos fragmentos. Y puede observarse que, aún actuando en sentidos diferentes, todos ellos contribuyen a la extensión del fenómeno inflamatorio, estimulando la participación de factores humorales y de células fagocíticas. Es conveniente aclarar que existen varias clases y subclases de anticuerpos y que lo mismo puede afirmarse del conjunto de los linfocitos T, aunque esto último no esté todavía completamente aclarado. Esto significa, además de estructuras químicas diferentes, que también son distintas sus capacidades para desarrollar una cierta actividad biológica. De allí que, no



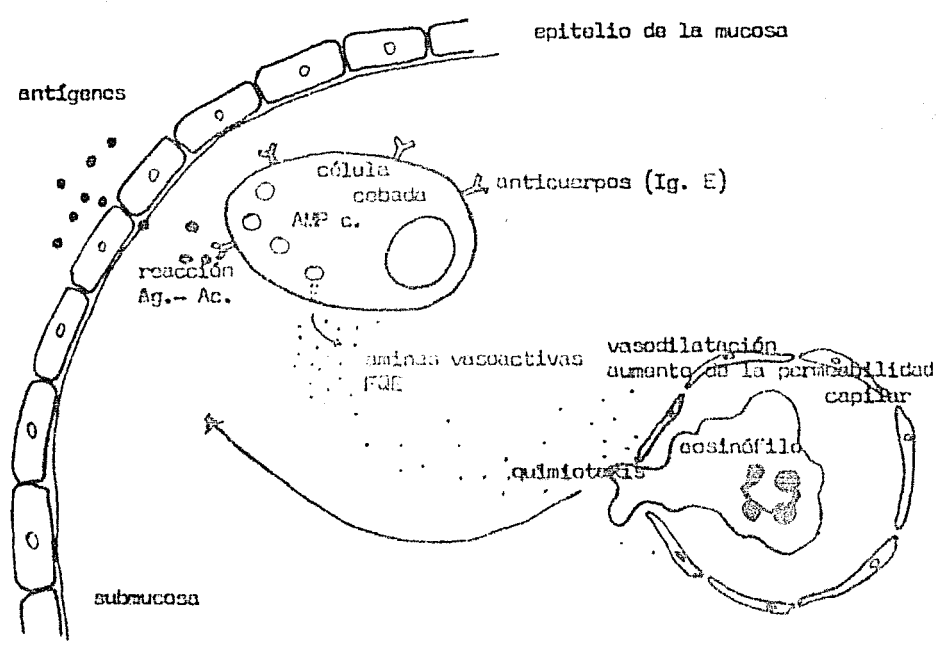
toda reacción antígeno-anticuerpo va seguida del mismo grado de activación del sistema complemento, ni todos los linfocitos T se comportan igual ante varios antígenos. Aunque la "dosis" y la naturaleza química del antígeno son factores importantes para orientar la "clase" de respuesta inmune que va a ser evocada, también intervienen en el manejo de esta situación otros factores que varían según la individualidad genética de la persona.

### 3.- MECANISMOS INMUNOLÓGICOS DE LESIÓN TISULAR (HIPERSENSIBILIDAD):

Mecanismo Tipo I : (Figura # 2). Es conocido también como "anafilaxis" y está causado por anticuerpos de una clase (immunoglobulinas E) llamadas también "reaginas". En estos casos, un factor genético importante predispone a ciertos individuos (atópicos) para que sintetizen mayores cantidades de Ig E cuando entran en contacto con algunos antígenos que reciben el nombre general de "alergenos". Estos anticuerpos de la clase E (y también algunos de la clase G) tienen un cito-tropismo por las membranas de algunas células del cuerpo (basófilos y células cebadas). Cuando los alergenos, que penetran al cuerpo generalmente a través de las mucosas, reaccionan con los anticuerpos Ig E que están sobre las membranas de estas células blanco ("target-cells"), ocurre un bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos subyacentes al sitio de la unión antígeno-anticuerpo. Esto se traduce por una disminución del nivel de intracitoplasmática del nucleótido 3,5,AMP cíclico, lo cual provoca cambios en la concentración de los iones de calcio y magnesio intracitoplasmático que regulan el ordenamiento del sistema de microtúbulos que tiene la célula. Los cambios que ocurren a nivel de este sistema de canales permiten la salida al exterior de las aminas vaso-activas que se encuentran en las vacuolas o granulaciones de las células cebadas y de los basófilos. Estas sustancias (histamina, sustancias de reacción lenta, factores quimiotácticos para los eosinófilos, serotonina, etc.) son las responsables de la infiltración por los eosinófilos, en la musculatura lisa de los vasos vecinos y de un aumento en la permeabilidad de los capilares, todo lo cual se traduce en un fenómeno inflamatorio, más o menos extenso según la cantidad de complejos antígeno-anticuerpo depositado

Figura # 2

Mecanismo de Hipersensibilidad  
Tipo I

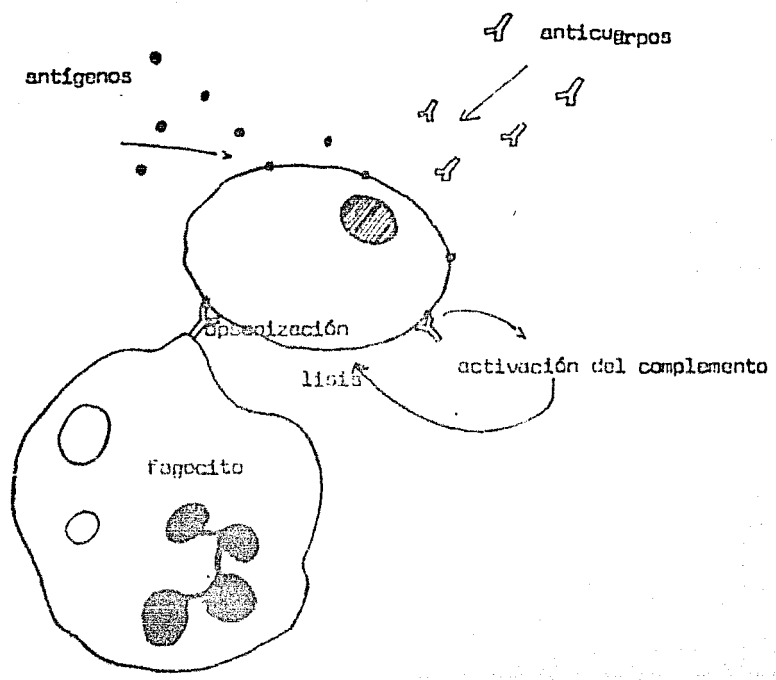


sobre la membrana y según el grado de bloqueo que ellos causen a los receptores beta-adrenérgicos de las células. La situación que hemos descrito es reversible generalmente por un mecanismo de retroalimentación, en el cual participan fundamentalmente las prostaglandinas liberadas por los eosinófilos que se han acercado atraídos químicamente por algunos de los péptidos liberados por las células blanco. Este mecanismo tipo I es la causa de la mayor parte de los cuadros clínicos conocidos como "alergia": asma bronquial, fiebre del heno, urticarias, etc.

Mecanismo Tipo II : (Figura # 3). En estos casos, los anticuerpos (Ig G o Ig M) son sintetizados contra los determinantes antígenicos (generalmente los de un fármaco o los de un virus) que, una vez introducidos al interior del cuerpo, van a unirse a las proteínas de las membranas de algunas células normales, tales como algún glóbulo rojo, plaqueta o glóbulo blanco. Existen otros casos en los cuales los anticuerpos van dirigidos directamente contra los antígenos de esas u otras células normales y entonces el cuadro clínico se conoce como una "enfermedad autoinmune". Pero en uno o en el otro caso, los anticuerpos que reaccionan con los antígenos de las membranas (propios o adquiridos) van a causar la destrucción de tales células, con la consiguiente aparición de una anemia, una trombocitopenia, una granulocitopenia, etc. Por tal motivo, esos anticuerpos se llaman también citotóxicos y su capacidad para eliminar o dañar el tejido sano depende de dos factores : a) en algunos casos, los anticuerpos citotóxicos son capaces de activar el sistema complemento y la reacción en cadena de los nuevos componentes (Cuadros # 3 y 4) termina por causar una serie de horadaciones en la membrana de la célula afectada, la cual es lizada por los cambios osmóticos que siguen a continuación; b) en otros casos, los anticuerpos citotóxicos depositados sobre las membranas, aunque no son capaces de activar el complemento, se comportan sin embargo como "ossoninas" y permiten la fagocitosis de la célula afectada. Este doble mecanismo de lesión inmunológica Tipo II es la causa de las anemias causadas por transfusiones de sangre incompatible o de las anemias hemolíticas causadas por drogas, por virus o por autoanticuerpos.

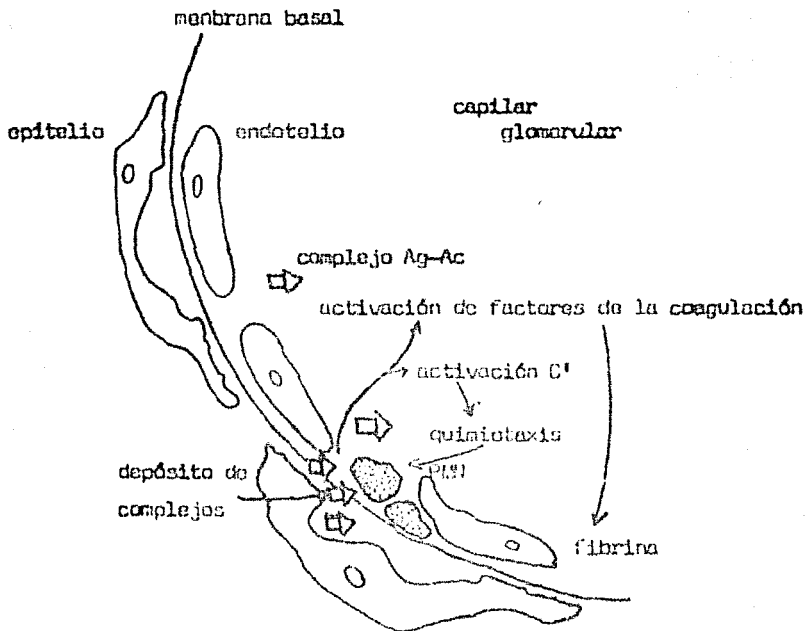
Figura # 3

Mecanismo de Hipersensibilidad Tipo II



Mecanismo Tipo III : (Figura # 4). Este mecanismo de hipersensibilidad es el que se encuentra en todas aquellas enfermedades cuyas lesiones son causadas por el depósito de complejos antígeno-anticuerpo. La formación de estos complejos es un caso fisiológico en el proceso de la metabolización de los diferentes antígenos que diariamente pasan a la circulación. Sin embargo, en algunas circunstancias tales complejos antígeno-anticuerpo no alcanzan a ser fagocitados completamente por las células del sistema retículo endotelial, permanecen en estado soluble y su depósito ocurre entonces en diferentes partes del cuerpo. Esto va seguido por la activación de los sistemas complemento, coagulación y kininas, todo lo cual se traduce en un fenómeno inflamatorio que puede tener un grado variable de intensidad y una evolución que también puede ser diferente según la participación de varios factores. En líneas generales, el estudio del mecanismo de hipersensibilidad tipo III se puede esquematizar en varias etapas : formación de los complejos antígeno-anticuerpo, factores que influyen en el depósito de estos complejos y sistemas que se activan colateralmente para causar la reacción inflamatoria. Brevemente, la primera situación depende de las proporciones en que reaccionan los antígenos con sus anticuerpos específicos. Esto puede conducir a que se formen dos clases diferentes de complejos inmunes : unos solubles (porque la reacción ocurre en exceso de antígeno) y otros insolubles (porque la reacción ocurre ahora en exceso de anticuerpos). Un ejemplo típico de lo primero es la enfermedad conocida como "del suero" y un ejemplo de la otra situación, cuando se forman los complejos insolubles, es la lesión experimental que lleva el nombre de su descubridor, Mauricio Arthus. Los complejos insolubles se circulan y su depósito tiene lugar en el mismo sitio donde reaccionaron los antígenos con el exceso de anticuerpos. En cambio, los complejos inmunes formados en exceso de antígenos son solubles y van a depositarse a un tejido distante. Diferentes factores ayudan la formación de estos depósitos inmunes : la clase o subclase de inmunoglobulina, la proporción en que ellas reaccionan con el antígeno, el grado de activación del complemento y el número de fragmentos de los componentes del mismo que se adhieren al complejo, la presencia de "receptores" de membrana para estos fragmentos en algunas células endoteliales, el número de comple-

Figura # 4

Mecanismo de Hipersensibilidad Tipo III

jos que circulan en un momento dado, el peso molecular de los tixicos, la liberación simultánea de aminas vasoactivas, la capacidad de las células del sistema reticuloendotelial para eliminar rápidamente el depósito, factores anatómicos como la tortuosidad de ciertos capilares, otros como la viscosidad de la sangre o la turbulencia de la corriente sanguínea. De cualquier modo, al depósito de unos pocos complejos tiene que seguir el acúmulo continuo de una cantidad mucho mayor en el mismo sitio, para que los fenómenos que siguen (principalmente la activación del complemento y del factor XIII de la coagulación) causen una reacción inflamatoria que alcance a lesionar los tejidos vecinos.

Mecanismo Tipo IV: (Figura # 5). En todos los tres casos anteriores, una respuesta inmune humoral era la responsable del daño tisular conocido como hipersensibilidad. Ahora, el mecanismo Tipo IV es un fenómeno inflamatorio causado por los factores solubles que liberan al medio los linfocitos T, o sea que esta es una reacción mediada por células. Los linfocitos T que están sensibilizados a un antígeno en particular y que llegan a entrar en contacto nuevamente con sus determinantes, no solamente se activan de liberar estos factores (conocidos también como linfocinas), sino que además adquieren la propiedad de fijar, específicamente o inespecíficamente, a otras células que se encuentran vecinas a ellos. Los efectos biológicos de las linfocinas son muy variados, pero, en líneas generales, se puede decir que acumulan químicamente células fagocíticas en el sitio de la reacción, facilitan la migración que ellas llevan a cabo y reclutan nuevos linfocitos para amplificar la intensidad del fenómeno. En el Cuadro # 5 se resumen algunas de las actividades biológicas de las linfocinas. La persistencia de los antígenos no solamente prolonga la reacción inflamatoria, sino que además agrava paulatinamente las lesiones y extiende la zona de tejido destruido. Un ejemplo de hipersensibilidad Tipo IV son las lesiones del pulmón invadido por el *Mycobacterium tuberculosis* y los granulomas de la lepra.

## Cuadro # 5

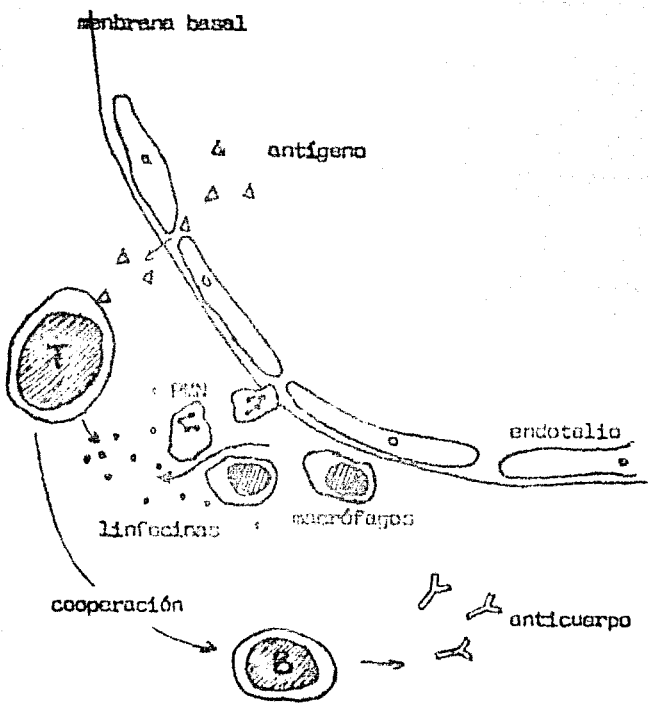
Actividades Biológicas de las Linfocinas.

- 1.- Atraer quimiotácticamente leucocitos PMN
- 2.- Atraer quimiotácticamente monocitos
- 3.- Provocar la agregación de estas células
- 4.- Activar la fagocitosis de los macrófagos
- 5.- Interferir con la multiplicación viral
- 6.- Destruir inespecíficamente células cercanas
- 7.- Transferir la "sensibilización" a otros linfocitos



Figura # 5

Mecanismo de Hipersensibilidad Tipo IV



#### 4.- LA FLORA BACTERIANA ORAL Y SU PATOGENICIDAD SOBRE LA MUCOSA:

La flora bacteriana de la cavidad oral es abundante, variada y tiene además la particularidad de presentar diferentes proporciones de microorganismos según los diferentes microambientes orales de donde se obtengan las muestras para su cultivo. De este modo, las bacterias que crecen en una muestra de saliva reflejan la suma de una flora que proceda de los dientes, de la región crevicular, de la superficie de los tejidos blancos, etc. y que además contiene todas aquellas bacterias que proceden del medio ambiente exterior y que se introducen a la boca con los alimentos y con los objetos que ordinariamente se llevan a ella.

Por razones anatómicas, la saliva representa la principal fuente de bacterias para el intestino. Diferentes trabajos han comprobado que las bacterias que se encuentran más frecuentemente en la saliva son los estreptococos, veillonellas, fusobacterias, espiroquetas, neisserias y vibriones anaeróbicos. También se encuentran habitualmente, aunque en menor cantidad, los estafilococos, lactobacilos, corynebacterias y bacteroides. La candida albicans se aísla en un 29 - 60% de las muestras de saliva. Las cantidades de estos microorganismos y las proporciones que guardan entre ellos ofrecen indudablemente variaciones que se observan en los resultados de diferentes trabajos y que son una consecuencia además del tipo de paciente que se estudia, de su edad, sus hábitos alimenticios, etc.

En cuanto a la relación constante entre los gérmenes comensales que se han mencionado y las superficies de las mucosas de la cavidad oral del huésped, esta no se traduce habitualmente en infecciones. Sin embargo, es posible que estos mismos microorganismos, por sí solos o en combinación con otros, puedan convertirse en patógenos bajo ciertas circunstancias que implican cambios en el medio ambiente bucal. La otra posibilidad serían las bacterias patógenas que ocasionalmente alcanzan la boca.

Poco tiempo después del nacimiento, la cavidad oral que era completamente estéril va a ser colonizada rápidamente por los estreptococos,

principalmente el estreptococo salivarius. También ocurre en seguida el establecimiento de una flora de estafilococos, candida y anaerobios, tales como la veillonella, aunque estas bacterias no se pueden aislar constantemente en el curso de los primeros días y algunas veces se tardan semanas antes de poder comprobar su presencia en la boca. El estreptococo es, indudablemente, el germen más importante y aunque su relación con las otras bacterias se va modificando paulatinamente desde el momento del nacimiento hasta edades más avanzadas, todavía a los doce meses de edad un 70% de las bacterias cultivables que se aíslan de la saliva pertenecen a este género. La erupción de los dientes va a introducir algunos cambios en la flora de la boca, ya que por una parte este hecho altera el balance que existe entre los aerobios y los anaerobios y por la otra, la boca comienza a ser invadida por gérmenes que necesitan la superficie de los dientes para mantener su colonización (como por ejemplo, el estreptococo mutans). Con la edad no solamente cambia la anatomía de la cavidad oral sino también, progresivamente, la dieta que recibe el niño y con ello se modifican las condiciones del medio ambiente oral y la flora comensal que habita los diferentes microcosmos de la boca.

Desde hace cierto tiempo, se ha intentado establecer una relación directa entre la flora bacteriana de la boca y la incidencia de algunas enfermedades; pero se ha comprobado que la situación es mucho más compleja y que son varios los factores que se suman tanto para causar una lesión (por ejemplo de los dientes, como en el caso de la caries) como para defender o reparar el daño causado por las infecciones. La enfermedad infecciosa viene a ser una consecuencia del desbalance entre dos fuerzas que constantemente se enfrentan, atacando y defendiendo el cuerpo, situación que, por otro lado, no solamente es característica de la cavidad oral sino que también se la encuentra en casi todos los tejidos del cuerpo.

De todos modos, no se puede negar que las bacterias, directa o indirectamente, se valen de diversos mecanismos de patogenicidad para dominar o esquivar los diferentes sistemas defensivos del cuerpo y que finalmente puedan resultar vencedoras cuando su invasividad las instala en determi-

nadas regiones. Esto es lo que se observa en los dientes sobre los cuales se forma la "placa dental".

Está comprobado que ciertos estreptococos del hamster pueden inducir caries en los dientes de estos animales. Desde que se hizo tal observación, se ha postulado que también los estreptococos son los responsables de la misma enfermedad en los humanos. Estas bacterias pueden metabolizar la sacarosa y convertirla en polisacáridos más complejos que son liberados al medio. El número de estreptococos salivarios que se pueden aislar de la boca depende de la dieta ingerida por esta vía, o sea que al aumentar el consumo de sacarosa, aumenta también la multiplicación del estreptococo salivarius en la "placa dental", aunque no se ha comprobado que suceda lo mismo sobre los dientes. Esta bacteria es importante indudablemente y en los hamsters estudiados experimentalmente, ella representa aproximadamente un 50% del total de los estreptococos que tiene la "placa dental". No obstante, se le ha dado una importancia similar al estreptococo mutans (llamado así por lo heterogéneo de su morfología), ya que en algunas personas esta bacteria puede constituir hasta más de un 50% del total de los estreptococos que tiene la placa dental. Sin embargo, en otras personas con caries, esta bacteria no ha podido ser aislada. Otro estreptococo que también se ha encontrado en los cultivos de la placa dental es el estreptococo sanguis, al cual algunos lo consideran como la bacteria responsable de los primeros depósitos que van a integrar la placa. Por todo lo mencionado, es conveniente dedicar un poco más de atención sobre la misma.

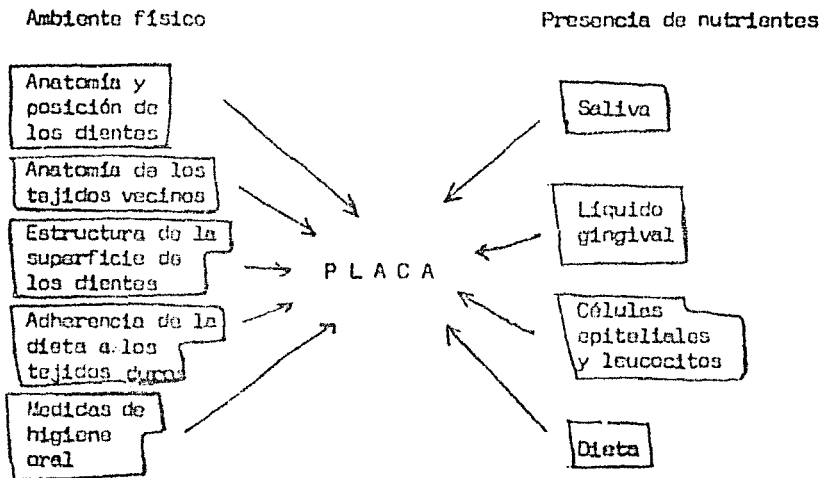
La placa dental se conoce desde 1893, cuando W.D. Miller la describió por primera vez y se encuentra formada por el depósito de cuerpos de bacterias sobre el esmalte de los dientes. En la década de los años 30, cobró importancia inusitada ya que fue en esta época cuando su presencia comenzó a relacionarse con el desarrollo de la caries. Y desde esas fechas hasta ahora, es abundante el material bibliográfico que se ha reunido sobre la anatomía patológica, bioquímica, bacteriología, inmunología, desarrollo y prevención de la placa dental, además de estudios clínicos y de experimentación que señalan sus interacciones y probable potencial patogénico en diferentes enfermedades.

A pesar de que inicialmente se pensó que la "placa dental" estaba integrada fundamentalmente por restos de alimentos y células epiteliales descamadas, actualmente se ha comprobado que son las bacterias de la boca las que contribuyen en su mayor parte para darle un cuerpo a esta estructura. Siendo variable la organización de la flora bacteriana de la boca según diferentes factores, resulta también variable, en el mismo grado, la clase de microorganismos que la componen, según se la estudie en personas de diferente edad, distintos hábitos alimenticios o con un particular cuadro clínico bucal. Esto ha conducido a reconocer que son múltiples los factores que influyen sobre el desarrollo de la placa, tal como lo expresamos en la Figura # 6, tomada del trabajo de Eelberg, en 1969.

Los estudios experimentales sobre voluntarios que se sometieron a pruebas en las cuales descubrían la limpieza que habitualmente le practicaban a sus dentaduras, revelaron que, como una primera consecuencia, esta conducta aumentaba exageradamente el número de bacterias comensales que normalmente contiene la saliva, principalmente el número de cocos Gram positivos al inicio del experimento y luego el número de vibrios y espiroquetas.

Ritz ha estudiado cultivos de la "placa dental" tomados al 1, 3, 5, 7 y 9 días después de haber iniciado su desarrollo experimental. Los cultivos del primer día revelan la presencia de estreptococos, neisserias y nocardias. Pero a medida que avanza la formación de la placa, se aprecia que los porcentajes en que se encuentran estos tres géneros van disminuyendo paulatinamente y que una nueva flora comienza a instalarse rápidamente. De tal modo que 9 días más tarde los cultivos de la placa revelan que los microorganismos predominantes son los estreptococos, actinomicos, veillonellas y corynebacterias. Estos estudios bacteriológicos se completaron casi simultáneamente con otros que utilizaban anticuerpos marcados con sustancias fluorescentes para detectar la localización de los determinantes antígenicos de algunas bacterias en cortes histológicos de la placa dental. Resultó interesante encontrar que por ejemplo, las neisserias se concentraban en la parte más externa externa, de más reciente formación; mientras los estreptococos se distribuían en una forma homogénea y la veillonella se encontraba en pequeños grupos de los cuales se hacían más aparentes a medida que

Figura N° 6

Factores que afectan el desarrollo de la placa

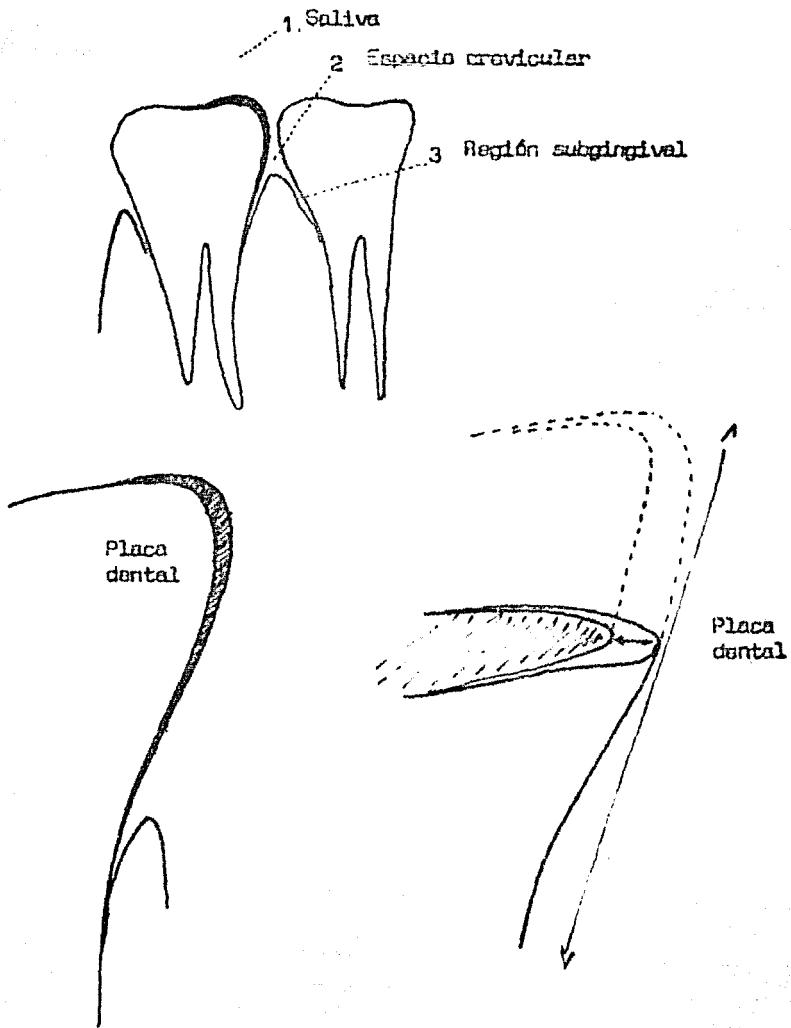
umentaba el espesor de la placa, localizándose entonces en las porciones más internas de la misma.

Así como se encontraron diferentes patrones de la clase de cuerpos bacterianos depositados en la placa cuando se estudiaron cortes histológicos que permitían distinguir los diferentes planos, desde los más superficiales a los más profundos, así también resultó evidente que al estudiar longitudinalmente la placa era igualmente diferente la distribución de las bacterias según el nivel considerado. Esto es fácil de comprender si se parte de una división anatómica de ésta. Como se puede apreciar en el esquema de la Figura # 7, es posible distinguir tres zonas que tienen relación con su superficie externa, cada una de ellas en contacto con un microambiente diferente, que en la Figura están numeradas como 1, 2 y 3. La composición de los líquidos de estos tres ambientes es distinto. En el primero, la saliva total es la que baña al diente. En el espacio crevicular, la saliva tiene características diferentes porque, además de los residuos de alimentos, contiene células fagocíticas y proteínas exudadas a través de la mucosa gingival próxima. La tercera región, subgingival, no contiene saliva producida por las glándulas sino que el diente está en contacto íntimo con la mucosa, cuyas células y líquido intersticial son las que bañan directamente la superficie del diente.

Todo esto determina que al variar las propiedades físico-químicas y biológicas que dominan en estos tres ambientes, varíe igualmente la flora comensal (y también la patógena) que en ellos se pueda multiplicar. De modo que la placa formada básicamente por el depósito de los cuerpos de estas bacterias, va a tener un aporte diferente de este material celular según se consideren las porciones subgingival, crevicular y exterior del diente.

Los gérmenes anaeróbicos parecen jugar un papel importante en su desarrollo. Se ha comprobado que la presencia de cantidades elevadas de anaerobios (principalmente neisserias) acelera los depósitos de bacterias, mientras que cuando están presentes cantidades mucho menores de anaerobios, entonces se forma mucho más lentamente. Indudablemente, en la cavidad oral

LA PLACA DENTAL





existe un complejo sistema ecológico y entonces es necesario analizar estos cambios de una determinada flora bacteriana en particular como una situación que siempre va a presentarse unida a otras alteraciones más o menos profundas o transitorias de la bioquímica de la cavidad oral. La Figura # 6, esquematiza los diferentes factores que influyen en la formación de la placa dental, pero es conveniente tener presente además que muchos de ellos se relacionan entre sí.

Al estudiar las bacterias como una de las causas de la formación de la placa o de la producción de algunas otras enfermedades, se debe tener en cuenta que no solamente el cuerpo de la bacteria participa en la patogenia de la lesión, sino que también lo hacen los productos de su metabolismo. Algunos polisacáridos sintetizados en las paredes celulares son más importantes para la lesión inicial y esto no se debe exclusivamente a que poseen un carácter tóxico, sino más bien porque, siendo inmunógenos y evocando por lo tanto una respuesta inmune, puede ser un mecanismo de hipersensibilidad la causa de la lesión inicial que luego puede resultar amplificada por la suma de otros factores no inmunológicos. Es posible que esta respuesta inmune se encuentre dirigida contra los polisacáridos de algunos estreptococos. La bibliografía sobre el papel de esta bacteria como agente de la caries es ya abundante, pero no existe todavía investigaciones sobre los anticuerpos de secreción que tienen especificidad por estos polisacáridos ni sobre el significado biológico de los mismos. Hay que destacar además que al acumularse los estreptococos en una zona, su metabolismo conduce a que disminuya el pH del medio ambiente donde ellos se encuentran, lo cual crea las condiciones necesarias para que una flora de lactobacilos prolifere más fácilmente y aumente la producción de metabolitos ácidos que van a disminuir más aún el pH.

Como se puede ver, el desarrollo completo de la placa dental, además de estar influido por múltiples factores, probablemente implica también una serie de pasos sucesivos en algunos de los cuales debe ser decisiva la participación de la respuesta inmune, del mismo modo que en otros son las condiciones del medio o el pH los parámetros críticos para que se forme

o continúe su desarrollo. Los estudios que tratan de impedir su formación mediante la inmunización de animales de laboratorio con los antígenos de algunos estreptococos, todavía no ofrecen resultados que permitan conclusiones definitivas ni la aplicación de algún esquema de vacunación que sirva para la profilaxis de esta enfermedad en los humanos.

##### 5.- LOS ANTICUERPOS DE SECRECIÓN Y SUS FUNCIONES:

Aunque desde hace muchos años se conocen algunas de las más importantes actividades biológicas de los anticuerpos, solamente en 1939 Tiselius y Kabat los identificaron como gamma globulinas y definieron su movilidad electroforética. Posteriormente, el método de la inmunoelectroforesis de Grabar y Williams permitió conocer que estas globulinas eran en realidad una familia heterogénea de proteínas, con distintas concentraciones séricas. Actualmente, los anticuerpos se denominan también "inmunoglobulinas" y de ellas se han identificado hasta ahora solo 5 clases y varias subclases. El cuadro # 5 resume algunas de las propiedades más importantes de las cinco clases de inmunoglobulinas séricas.

En la primera década de este siglo, Chvostek y Shiga habían realizado ya experimentos que demostraban la posibilidad de conferir inmunidad contra algunos virus practicando la administración oral de los mismos. Durante los años 1920 - 1930, varios investigadores llegaron a medir los títulos de anticuerpos en algunas secreciones. Pero solamente hasta los últimos años de la década de los 40, Burrows, trabajando sobre el cólera experimental de los cobayos, sugirió la importancia de los anticuerpos intestinales o locales como un mecanismo defensivo y propuso el nombre de coproanticuerpos para los mismos. En 1951, Fozekas y sus colaboradores enunciaron el concepto de inmunidad local a nivel del tracto respiratorio y comprobaron que los anticuerpos de secreción eran activos inmunológicamente y capaces por lo tanto de neutralizar los virus antes de que estos invadieran las células susceptibles. En 1959, Haremsans des-

## Cuadro N° 6

Concentración de las inmunoglobulinas (Ig) séricas

Ig	mg%	mg/ml
G	1200	12
A	160	1.8
M	100	1.0
D	3	0.03
E	0.03	0.0003

cribe la clase Ig A de anticuerpos séricos y posteriormente se encuentra que varias secreciones externas contienen cantidades medibles de esta clase de inmunoglobulinas, principalmente la saliva de la glándula parótida y el calostro. Actualmente no hay dudas de que la Ig A es la clase de anticuerpos más importante en las secreciones, a pesar de que trabajos posteriores han acumulado evidencias de que también las otras clases de inmunoglobulinas pueden encontrarse en los líquidos de las secreciones externas, aunque en menores cantidades.

Las inmunoglobulinas de la clase A (y también de las otras clases) que se encuentran en las secreciones externas son producidas en su mayor parte por células plasmáticas localizadas cercanas a las mucosas. Es decir, no se trata de las Ig A séricas que exudan al exterior, sino que la submucosa de diferentes sistemas contiene una concentración de linfocitos B y células plasmáticas lo suficientemente importante como para asegurar que las secreciones externas van a tener las concentraciones óptimas de anticuerpos. Esto justifica, en cierto sentido, el término propuesto por Tomasi de "sistema inmune secretor", diferente o independiente del sistema inmune humoral clásico. Aparentemente existe una disociación en las respuestas de estos dos sistemas porque se ha podido comprobar que los cambios cuantitativos y cualitativos de los anticuerpos de secreción no van paralelos a los cambios que pueden experimentar los anticuerpos humorales y viceversa. De modo que habría que admitir una inmunización local a través de las mucosas y una subsiguiente respuesta inmune secretora a ese nivel exclusivamente, en una forma independiente a los títulos de anticuerpos que pueden existir en la sangre en ese momento contra el mismo antígeno. No se descarta sin embargo, la posibilidad de que algunos antígenos que han penetrado al cuerpo por otras vías, puedan utilizar la circulación para alcanzar las células inmunocompetentes de la submucosa y estimularlas para que se produzcan anticuerpos de secreción; esto sería el caso de varias infecciones virales y existe una comprobación experimental de que tal cosa es cierta. Pero no todos los antígenos que pueden circular sistémicamente en un momento dado pueden presentar esta conducta o habilidad para estimular el

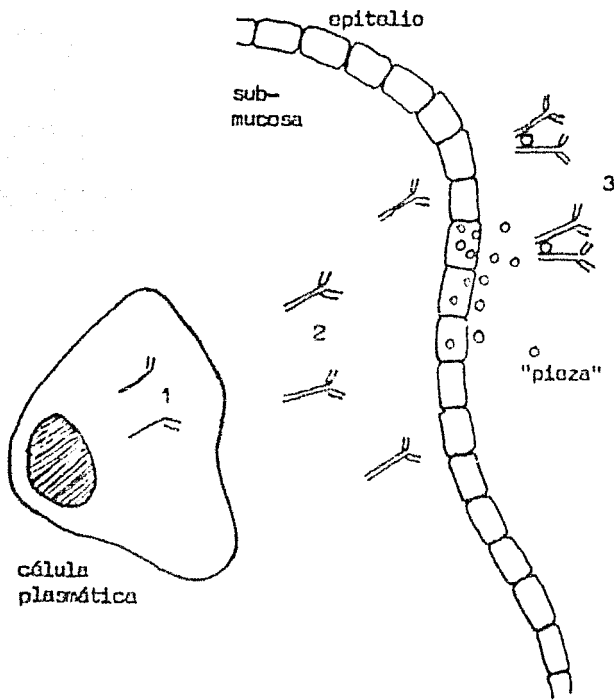
sistema inmune secretor. Realmente son los menos los que se comportan en esta forma. Bien pronto, los estudios inmunológicos sobre las diferentes clases de inmunoglobulinas monoclonales, separadas del suero de pacientes con mielomas, permitieron avanzar en el conocimiento sobre las estructuras de estas proteínas. Se comprobó, por ejemplo, que la Ig A sérica era una molécula con un coeficiente de sedimentación 7 S, mientras que la Ig A secretora era una forma polimérica de la anterior, un dímero, con un coeficiente de sedimentación de 11 S. Se encontró además que aproximadamente un 10% de las Ig A séricas estaban representadas por estos dímeros, que en el suero eran 10 S. Estudios posteriores revelaron que la Ig A secretora (11 S) poseía además un componente adicional que no tenían los dímeros de la Ig A sérica y estas observaciones condujeron al descubrimiento de la "pieza secretora", que es una glicoproteína sintetizada en las células epiteliales, capaz de unirse a la Ig de secreción antes de que ésta sea vertida a la superficie de las mucosas. No obstante que esta "pieza" es un carácter específico de las Ig A de secreción, se ha encontrado que el suero normal puede contener pequeñas cantidades de estos anticuerpos y que su concentración aumenta en algunas enfermedades en las cuales existe un proceso inflamatorio de la mucosa. Se ha propuesto teóricamente, que la pieza le confiere a la Ig A secretora una cierta resistencia ante las enzimas proteolíticas que pueden estar presentes en las secreciones. Estudios por inmunofluorescencia revelan que la pieza se encuentra en el citoplasma de las células acinares y en las de los principales conductos de las glándulas parótidas humanas. También se la encuentra en una forma libre en las secreciones. Brandtzaeg calcula que solamente la mitad de las "piezas secretoras" son utilizadas para su unión con la Ig A. Las investigaciones en este terreno no terminan todavía y aún es grande el número de "conocimientos" que se mantienen como hipótesis, admitidas hasta ahora porque falta una comprobación o nuevas hipótesis más sugestivas. Puede afirmarse que el sistema inmune secretor permanece inexplorado en su mayor parte. De allí que no se conoce encontrar una Ig A de secreción con su "pieza" que es indispensable para evitar su destrucción proteolítica, junto a otras Ig, G o M, también de secreción pero que no tienen "pieza", o junto a Ig E de secreción, que aún tiene una actividad biológica oscura a nivel de las mucosas.

La Figura # 8 es un esquema, modificación de otro presentado por Brandtzaeg, que señala los diferentes pasos que llevan la secreción de las Ig A a las superficies de las mucosas. Las Ig A de secreción son sintetizadas por células plasmáticas, derivadas de los linfocitos B, que están localizadas en la submucosa dentro de los acinos de las glándulas.

La Ig A, principal clase de anticuerpos de secreción, es un dímero formado por la unión de dos unidades monoméricas de Ig A, con la clásica estructura de cuatro cadenas polipeptídicas. Aproximadamente un 90% de la Ig A de la saliva son dímeros y el 10% restante son monómeros; aunque esto depende en una buena parte del estado fisiológico de la cavidad oral. La Figura # 9 esquematiza la estructura de una Ig A humoral (monómero) y una Ig A de secreción (dímero, más la pieza). Las cadenas de aminoácidos se dividen en H (pesadas) y L (livianas); las primeras están integradas por unos 450 aminoácidos aproximadamente y las livianas por unos 215 aminoácidos. Las cadenas L pueden ser kappa y lambda. Las cadenas H tienen determinantes antigénicos que permiten su identificación serológica y su diferenciación en cinco clases, correspondientes a las cinco clases de inmunoglobulinas conocidas. Pero las cadenas H tienen también otros determinantes que han permitido subclasificarlas, en el caso concreto de las Ig A, como Ig A<sub>1</sub> e Ig A<sub>2</sub>. Ninguna de las Ig A tiene una secuencia particular de aminoácidos que permita la activación del complemento por la vía directa, aunque observaciones recientes parecen indicar que las Ig A, agregadas, sí pueden activar este sistema a través de una reacción colateral en la cual participa el sistema properdina.

Las cadenas H y L de la Ig A se encuentran unidas entre sí por medio de interacciones no covalentes y puentes disulfuro. Además, otros puentes -S-S- establecen el mismo tipo de uniones en una forma intracatenaria, que le confiere la estructura terciaria a la molécula. Lo mismo que las Ig G, las Ig A son susceptibles al ataque enzimático de la papaína, la cual las divide en dos fragmentos Fab y uno Fc. Los dímeros de Ig A se encuentran unidos entre sí por medio de un péptido que tiene un PM : 15,000 y que ha sido llamado "cadena J". Esta cadena también reacciona por medio de uniones -S-S- con los aminoácidos cisteína de los monómeros para unir dos de ellos

Figura N° 8

Secreción de la inmunoglobulina A (Ig A)

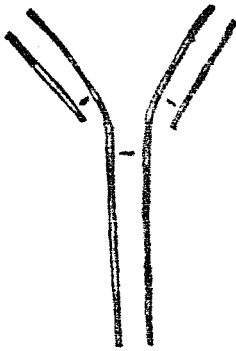
1. cadenas de polipéptidos,
2. monómeros de Ig A,
3. dímeros de Ig A de secreción

y formar el dímero en la forma que aparece en la Figura # 9. La cadena J también puede polimerizar la Ig A en forma de trímeros. El monómero de la Ig A tiene dos cadenas livianas (L) y dos cadenas pesadas (H); su PM aproximado es 170,000 y el PM de la "pieza secretora" ha sido estimado en 50,000.

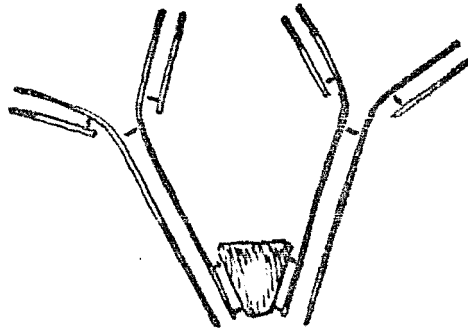
La concentración de la Ig A en la saliva es un punto controversial. Hay que tener en cuenta que las Ig de la saliva pueden proceder de tres fuentes diferentes: de la saliva que es secretada por las glándulas, a través de la mucosa procedentes de las células plasmáticas que están en la submucosa del tejido gingival y también exudadas desde el suero, principalmente a nivel de los espacios creviculars cuando existe una reacción inflamatoria. Esto aislado con el estado fisiológico de la cavidad oral puede influir en la concentración de las inmunoglobulinas de la saliva, no solamente porque puede representar una mayor o menor carga antígenica, sino también porque a las Ig que corrientemente trae la saliva pueden sumarse otras moléculas exudadas. También es necesario señalar que la concentración varía según se trate de saliva cuya producción se provoca o no por la estimulación con estímulos físicos o químicos. Tampoco se pueden obtener valores similares si la muestra de saliva se obtiene de diferentes puntos, como el conducto de Stenon, los espacios creviculars o en la saliva que fluye paralelamente en la boca. Si se utilizan dispositivos mecánicos para succiónarla, se debe evitar que lastimen la mucosa para que los anticuerpos de la sangre no se sumen a los de la saliva. Otra problema lo representa el diferente manejo de la saliva obtenida que hacen los diferentes autores, ya que algunos la dializan, otros la centrifugan, otros la utilizan directamente, etc. Finalmente, otra dificultad está representada por el antisuero que se va a utilizar, ya que debe ser específico para la Ig A de secreción, no reaccionar con los determinantes de la pieza secretora y concentrarse a una dilución tal que permita, por inmunodifusión radial, revelar la presencia de las cantidades relativamente bajas de Ig A que normalmente están presentes en las secreciones, sin la necesidad de extrapolar los resultados. Todo esto puede influir para que, al revisar los datos que traen los diferentes trabajos, no se encuentre la uniformidad deseada y resulte, por lo tanto, difícil emitir juicios sobre un aumento o una disminución realmente significativa de la concentración de la



Figura N° 9



monómero de  
inmunoglobulina A



dímero de  
inmunoglobulina A  
(con la "pieza")

Ig A salivar. Un ejemplo de todo lo que hemos señalado lo podemos tener presente si revisamos algunos de los resultados que se han obtenido en casos de pacientes que presentan caries dental. Lehner, en 1967, encuentra las Ig A disminuidas; Sims, en 1972, las encuentra normales y Balicka, en 1972 también, señala que las Ig A están más bien elevadas. Los tres estudios fueron practicados con saliva total y, como se puede ver, los resultados son completamente contradictorios. No obstante, en el cuadro # 2, tomado de Brandtraeg, señalemos las concentraciones promedio que este autor ha encontrado en la saliva, de la parótida y de la cavidad oral, obtenida de personas adultas normales. Estos valores pueden ser considerados como una estimación de la normalidad, siempre y cuando se tenga en la mente toda la serie de inconvenientes que se ha mencionado existen para su dosificación.

Los anticuerpos de la clase Ig A secretores, lo mismo que los anticuerpos de las otras clases, juegan un importante papel como un mecanismo defensivo a nivel de las mucosas. Se cree que su función principal es la de neutralizar los virus que son agentes etiológicos de enfermedades y que pueden invadir ocasionalmente la cavidad oral. Es posible que los anticuerpos de secreción modulen, hasta cierto punto, la patogenicidad de los virus. De allí que últimamente se está ensayando el uso de vacunas nasales y orales con el objeto de inducir una mayor síntesis local de inmunoglobulinas, apoyadas en ya mencionado criterio de Tomasi sobre la independencia funcional que existe entre los dos sistemas, el humoral y el secretor. La importancia de todo esto se ha puesto de manifiesto en los casos de niños que son amigdalectomizados y que, según algunos autores, ven por esta causa que sus títulos de anticuerpos de secreción disminuyen significativamente. Esto es particularmente cierto mientras menor edad tenga el paciente en el momento de la intervención quirúrgica y algunos sostienen que la pérdida de este tejido linfóide extirpado es la razón de un aumento en la susceptibilidad a las infecciones por el virus de la polio. No obstante, existen autores a quienes no satisfacen completamente estas opiniones y ellos alean a su vez la relativa frecuencia de las inmunodeficiencias selectivas de Ig A secretora en niños que se encuentran en un es-

tado aparentemente sano y que no sufren de infecciones virales a repetición. En todo caso, es necesario ahora recordar el cuadro # 1 y tener presente que las Ig A de secreción no son el único mecanismo defensivo que opera a nivel de las mucosas.

Las Ig A, además, pueden cubrir los antígenos de la superficie de las bacterias y entonces el microorganismo, envuelto por inmunoglobulinas, encuentra difícil su adherencia a las células epiteliales de la mucosa y de este modo va reducida su virulencia. Otra forma de actuar sería que los anticuerpos provocarían una inhibición de la síntesis del polisacárido de la pared al inhibir la actividad de la enzima glucosil-transferasa. Además de su papel neutralizante de virus y bacterias, los anticuerpos Ig A de las secreciones deben servir también a grupos cutáneos libres, potencialmente inmunógenos que por esta razón no atraviesan las mucosas y no alcanzan a estimular el sistema inmune humoral. Esta función ha sido propuesta concretamente para explicar el bloqueo de algunos alérgenos que pueden llegar al tracto respiratorio. Según algunos autores, los niños con inmunodeficiencias selectivas de Ig A secretora son más susceptibles a esos alérgenos y por lo tanto presentan una mayor incidencia de crisis alérgicas durante su infancia.

#### 6.- GINGIVITIS :

La inflamación de los tejidos parodontales puede tener diferentes causas. Quizás uno de los agentes etiológicos más importantes lo representa la flora bacteriana de la boca, cuya papel en la formación de la placa dental ya se trató en el capítulo anterior. Diferentes autores se han ocupado de investigar los mecanismos (inmunológicos o no) por medio de los cuales estos depósitos de restos de bacterias, acumulados sobre el esmalte del diente, pueden ser la fuente de productos tóxicos que causan una buena parte de los cuadros de gingivitis que se observan en la práctica clínica.

La placa dental se encuentra muy próxima a la porción crevicular de la mucosa gingival, de modo que el material antigénico contenido en sus

depósitos no escapa a la competencia del sistema inmune. Hay que tener en cuenta que el líquido crevicular contiene células fagocíticas exudadas a través de la mucosa al nivel de los sitios donde ésta puede ser irritada mecánicamente por la placa. Estas células pueden representar el inicio de la metabolización de los antígenos por el sistema inmune. Varias personas han comprobado que los pacientes con gingivitis elevan sus títulos de anticuerpos séricos contra los determinantes antigénicos de la placa dental. Además se ha demostrado también que estos anticuerpos cruzan a través del epitelio de la mucosa crevicular inflamada y pueden encontrarse en la saliva obtenida a ese nivel. No se tiene una evidencia completa de que los antígenos de la placa dental penetran al tejido de la encía; tampoco ha sido posible demostrar su presencia localmente por medio de técnicas inmunocitoquímicas y, quizás por esto, algunos autores sostienen la hipótesis de que el material antigénico de la placa puede ser deglutido, pasar al tracto digestivo y posteriormente ser absorbido a nivel del intestino para, solamente en esta forma, provocar el estímulo del sistema inmune o inducir la síntesis de anticuerpos. Esto, indudablemente, puede ser una alternativa que no se pueda descartar; pero, aún admitiendo este mecanismo de estimulación sistémica, tiene mayor peso la otra hipótesis ya mencionada de la estimulación local, a nivel de la mucosa de las encías. Y la mayor parte de la evidencia acumulada está ciertamente a favor de este último mecanismo, que explica la síntesis in situ de los anticuerpos de secreción contra los antígenos bacterianos de la placa.

También existe discusión sobre el papel que juegan los anticuerpos una vez que son secretados o exudados a la cavidad bucal. No se niega que participan como un mecanismo defensivo importante, neutralizando virus o bacterias. Pero además, su presencia ha tratado de correlacionarse con la patogenia de algunas enfermedades como la caries dental. Una literatura abundante se ha ocupado de encontrar variaciones significativas de los niveles de la inmunoglobulina A, tanto sérica como de secreción, en estos pacientes, comparados con los valores que presenta una población sana control. Sin duda el papel de los anticuerpos de secreción en las lesiones inflamatorias parodontales debe ser importante. Una observación general que

apoya este punto de vista viene a ser la intensa infiltración por células plasmáticas (encargadas de sintetizar los anticuerpos) que se encuentra habitualmente presente en los tejidos de la encía inflamada. Esta observación ha sido válida tanto para los estudios practicados sobre cortes histológicos en humanos como para los que se han obtenido de animales de laboratorio sometidos a condiciones experimentales capaces de causarles una inflamación gingival.

Estos trabajos de experimentación se han extendido desde la simple reacción inflamatoria provocada por una mala higiene bucal durante un corto intervalo de días, hasta el fenómeno inflamatorio más intenso provocado por la inyección experimental de diferentes productos en las encías de algunos animales de laboratorio. Brandtzaeg ha inyectado conejos, gingivalmente, con polisímeros de la lisosina de la clara de huevo y también ha provocado, en monos, el depósito experimental de los constituyentes de la placa dental. Sus trabajos confirman la heterogeneidad de la respuesta inmune; pero la actividad de los anticuerpos contra los antígenos utilizados no permite definir completamente el grado de respuesta inmune secretora local, ya que, simultáneamente, ha ocurrido además síntesis de anticuerpos de secreción contra varios otros determinantes antigénicos y también exudación de anticuerpos humorales que son "no-reactivos" con el antígeno inyectado. Por otro lado, la activación de la serie de los linfocitos B por los antígenos de la placa no se ve reflejada completamente en el patrón de reacción de los linfocitos circulantes en la sangre, ya que la respuesta puede estar confinada en un grado variable, a las células linfoides localizadas en la encía, de tal modo que las pruebas *in vitro*, con linfocitos de la sangre periférica, no proporcionan una información que se puede correlacionar confiablemente con la competencia del tejido linfóide gingival. Solamente estudios sobre la lesión inflamatoria paradental pueden revelar con alguna certeza la relación que existe entre los antígenos de la placa, la respuesta del sistema inmune y el fenómeno inflamatorio de la encía. Y hasta ahora, este tipo de estudios inmunológicos locales no han sido lo suficientemente numerosos como para aclarar el papel de los constituyentes de la placa en la etiopatogenia de la gingivitis.

Otra posibilidad, presentada por Willoughby y Ryan, ha sido la de un fenómeno de "auto-hipersensibilidad". Ellos postulan que una lesión inicial de los tejidos periodontales puede ser la causa de que se formen nuevos determinantes antigénicos en los tejidos de la mucosa, los cuales serían capaces de inducir la síntesis de autoanticuerpos. Diferentes autores han comprobado la presencia de los mismos, pero principalmente en casos de ulceraciones como las aftas, herpes y síndrome de Behcet. En estas condiciones podrían existir antígenos en los microorganismos que mimifican las estructuras químicas de las membranas de las células humanas o también el depósito, sobre la superficie externa de estas membranas celulares, de los antígenos del agente infectante. En cualquiera de las dos situaciones, la respuesta del sistema inmune contra el virus o la bacteria va seguida de una lesión de las células que contienen los antígenos similares o que los presentan adheridos a sus membranas. Los fenómenos auto-inmunes serán tratados más adelante en particular.

Los anticuerpos de secreción o la Ig A particularmente, no son capaces de activar el sistema complemento por la vía clásica; además, por otra parte, ni aún en el líquido crevicular es probable que exista una concentración adecuada de los nueve componentes del sistema en una forma activable. Brandtzaeg, no obstante, ha comprobado la presencia del subcomponente C3 tanto en extractos de la encía inflamada como también en el líquido crevicular. Por otra parte, más recientemente Lachmann y Thomson han encontrado que en la saliva existe una actividad que ellos han identificado como de inmunoconglutinina (autoanticuerpo anti-C3), la cual probablemente corresponde a inmunoglobulinas de la clase Ig A secretada. En 1973, Genco identificó depósitos de C3 en algunas lesiones periodontales. De modo que la participación del complemento en estos fenómenos inflamatorios no pueda quedar completamente descartada. Ahora se conoce que la Ig A sí puede ser capaz de activar el complemento, solo que por la vía alterna o colateral, con una secuencia de eventos en los cuales participa el sistema properdina, todo lo cual queda esquematizado en la Figura # 10.

La formación de complejos inmunes, bien en los tejidos o sobre el

epitelio crevicular, es un punto que aún no está definido completamente, aunque diferentes autoras sostienen la hipótesis de que es posible su participación como un mecanismo de daño inmunológico en diversas circunstancias. Es conveniente recordar ahora que algunas enfermedades, como la nefritis de la púrpura anafilactoide, se caracterizan por el depósito de complejos antígeno-anticuerpo cuyo segundo componente es una o varias inmunoglobulinas de la clase A. No se ha aclarado si esto tiene algo que ver con la vía de penetración del estímulo antigénico, fundamentalmente porque no se conoce la naturaleza de los antígenos que integran los complejos en tales casos. Está comprobado que la saliva contiene una cantidad importante de Ig A, pero también que los anticuerpos séricos, principalmente la Ig G y en menor grado la Ig A y la Ig M, pueden atravesar el epitelio crevicular como parte de un exudado inflamatorio cuyos productos tienden a localizarse y actuar precisamente en los espacios creviculares. A este nivel quedan también los márgenes de la placa dental, con una elevada carga de material antigénico, parte de ella formando cuerpo con el esmalte y otra parte desprendiéndose para formar substancias solubles que puedan unirse a los anticuerpos para formar complejos cuyo destino no ha sido aun determinado, pero que, indudablemente, podrían depositarse allí mismo o sobre la placa, activar el complemento e influir desventajosamente en la evolución de la lesión inicial. No obstante, no debe olvidarse el papel fundamentalmente protector de los anticuerpos y, por lo tanto, cabe también la posibilidad de que ellos o sus complejos desarrollen más bien una actividad beneficiosa, atenuando la lesión inflamatoria en lugar de agravarla. El amplio espectro de actividad antibacteriana que se ha comprobado asociada a las inmunoglobulinas A de la saliva, más la elevación de la cantidad de Ig A secretada en los casos de pacientes con parodontitis así parecen sugerirlo. No se puede olvidar que estos anticuerpos detienen la adherencia de las bacterias a las células epiteliales de la mucosa y que otra de sus funciones protectoras consiste en el atrapamiento de los antígenos y en el bloqueo de los alérgenos. De tal modo que no siempre se puede considerar que el complejo formado lleva solamente un potencial patogénico.

No es muy abundante la cantidad de las inmunoglobulinas de la

clase E que son vertidas a la cavidad oral y no son muy frecuentes los casos de inflamación paradontal disparados por un mecanismo alérgico. Sin embargo, el órgano de choque del fenómeno alérgico puede ser perfectamente la mucosa bucal, o de la glotis, etc. Y en estos casos, la submucosa contiene tanto las células plasmáticas productoras de las inmunoglobulinas E, como las células "blanco" (que liberan histamina y kininas) sobre cuyas membranas se va a adherir el complejo Ig E-alérgeno. Aunque otras inmunoglobulinas distintas a la E pueden también estimular las células blanco, no es probable que sean de la clase Ig A secretora, sino más bien Ig G. Otra relación entre alergia y anticuerpos de secreción se puede encontrar en algunas enfermedades conocidas como inmunodeficiencias. Se ha postulado que algunos niños que no son capaces de sintetizar anticuerpos de secreción tienen, por esta razón, dificultad para neutralizar o bloquear la entrada a través de la membrana mucosa de algunos alérgenos y esto se traduce en una mayor propensión para presentar fenómenos inflamatorios alérgicos que, en algunos casos, pueden localizarse a nivel de la mucosa oral o en las encías en particular.

No obstante que la mayor parte de los estudios sobre la participación inmunológica en las gingivitis se han practicado sobre las inmunoglobulinas, tanto de secreción como humorales, los trabajos más recientes se han orientado más bien hacia el otro brazo efector de la respuesta inmune, o sea la que está mediada por los linfocitos de la serie T. Cada día se acumula más evidencia de que los linfocitos T también son capaces de intervenir a nivel de la mucosa oral no solamente como un eficiente mecanismo defensivo, sino además como agentes de reacciones de hipersensibilidad tipo IV que pueden lesionar los tejidos de la encía, independientemente de los anticuerpos.

Brandtzaeg informa sobre dos pacientes, quienes sin tener linfocitos B, presentan no obstante una densa infiltración linfocítica de sus encías inflamadas, lo cual permite suponer que se trataba de células de la serie T y que tales linfocitos debían estar participando en alguna forma en el fenómeno inflamatorio. Sin embargo, el mismo Brandtzaeg señala que en los pacientes con gingivitis que tienen una población normal de células



T y B, la respuesta inflamatoria guarda más relación con los linfocitos B, ya que técnicas inmunocitoquímicas han permitido demostrar que la mayor parte de los linfocitos que infiltran la lesión son células que tienen moléculas de inmunoglobulinas sobre sus membranas, cuando no se trata, como ya lo habíamos mencionado, de células plasmáticas.

Ivanyi y Lehner han comprobado recientemente que un cierto número de microorganismos, tales como la *veillonella alcalescens*, *bacteroides melanogenicus*, *fusobacterium fusiforme* y *actinomyces viscosus*, pueden inducir la transformación blastoide de linfocitos cultivados in vitro que han sido obtenidos de la sangre periférica de pacientes que tienen gingivitis o una moderada periodontitis; sin embargo, en los casos de periodontitis severa, la transformación de los linfocitos se encuentra reducida significativamente. En estas pruebas se utilizaron como controles *lactobacillus acidophilus* y *proteus vulgaris*, ya que se comprobó también que los antígenos de estas bacterias no tenían la capacidad de estimular los linfocitos.

El mismo grupo de investigadores ha continuado estos estudios y trabajos posteriores han confirmado los hallazgos iniciales. Además, se han encontrado bases para suponer que, en estos casos de periodontitis severa de pacientes cuyos linfocitos no son estimulados con los extractos de varios microorganismos sonicados, es posible que un factor sérico sea la causa de tal inhibición. El grupo de Ivanyi, Lehner y colaboradores han medido la respuesta inmune medida por células, estimulando linfocitos con los antígenos que contienen los restos de *veillonella alcalescens* ultrasonicada y luego han estudiado la capacidad de los mismos para captar  $^{14}\text{C}$ -timidina, para lisar glóbulos rojos de pollo marcados con  $^{51}\text{Cr}$  y también para inhibir la migración de macrófagos obtenidos del exudado peritoneal de cobayos. Estas pruebas múltiples aclararon que, aunque los linfocitos de los pacientes con una periodontitis severa no sufren una transformación blástica significativa ni tampoco presentan una elevada síntesis de ADN, tienen no obstante una muy fuerte actividad citotóxica y son capaces de liberar linfocinas que inhiben la migración de los macrófagos. Otro aspecto interesante es la comprobación de que la citotoxicidad es un fenómeno no específico, ya que los

linfocitos pueden destruir los glóbulos rojos de pollo sin que estos se encuentren sensibilizados con antígenos bacterianos. Todo lo cual, según Lehner, se puede correlacionar con el daño no específico de las células del epitelio gingival y crevicular y también del hueso maxilar que se puede observar en los casos de periodontitis severa. En estos pacientes, la persistencia de antígenos bacterianos en la placa dental aseguraría un fenómeno de hipersensibilidad del tipo IV, el cual persistiría durante un largo período de tiempo para causar lesiones en una forma parecida a como los linfocitos de un paciente tuberculoso destruye inespecíficamente los tejidos pulmonares cuando persiste en este órgano el *Mycobacterium tuberculosis*. En resumen, se puede concluir que los linfocitos T participan en el fenómeno inflamatorio gingival o parodontal y que, aunque su estimulación es indudablemente específica, sus efectos citotóxicos o citolíticos sobre los tejidos de las encías resultan inespecíficos. Horton y sus colaboradoras han ampliado estos estudios, comprobando que no solo las células linfocíticas son citotóxicas, sino que además algunas de sus linfocinas o factores solubles liberados son también citotóxicos para fibroblastos gingivales humanos y también capaces de activar los osteoclastos para que ellos participen en la destrucción del tejido óseo. Todo esto enfatiza el papel que la respuesta inmune mediada por células puede tener en la patogenia de algunas enfermedades orales, principalmente en los casos de periodontitis severa o piorrea.

## 7.- INMUNODEFICIENCIAS E INFECCIONES DE LA CAVIDAD ORAL :

Al descubrimiento hecho por Bruton en 1952, de un niño con hipogammaglobulinemia y que por esta causa estaba predispuesto a contraer frecuentemente infecciones por gérmenes que, en condiciones normales, otros niños dominaban sin mayores complicaciones, la literatura médica de los años siguientes aportó la descripción de casos cada vez más numerosos de otros niños que presentaban el mismo problema u otros similares. En casi todos ellos el sistema inmune era deficiente, bien en una forma global o solo parcialmente y, según la clase de respuesta inmune comprometida, humoral, celular o ambas, variaba el curso de la enfermedad y variaba también las cla-

ses de microorganismos que los infectaban.

Probablemente una de las inmunodeficiencias que se observa con más frecuencia es la falta selectiva de inmunoglobulina de la clase A. Estos anticuerpos son muy importantes a nivel de las secreciones, tanto en la saliva como en las mucosas del árbol respiratorio y del tracto intestinal. La ausencia de las Ig A no se observa necesariamente en el suero y en las secreciones al mismo tiempo. Es posible encontrar esta deficiencia selectiva en una forma completa y también exclusivamente a un nivel de secreción. Pero en otras ocasiones la deficiencia no es causada por un problema a nivel del aparato inmune, sino más bien de las células del epitelio que están encargadas de sintetizar el componente proteico conocido como la "pieza", el cual puede no existir o no ser acoplado a las inmunoglobulinas que van a ser secretadas. En estos casos, los anticuerpos secretados quedan con una conformación que los deja vulnerables al ataque de las enzimas que corrientemente también son vertidas a las superficies de las mucosas. En cualesquiera de estas situaciones, los pacientes se encuentran mal defendidos contra los gérmenes potencialmente patógenos y lo más frecuente es que presenten una mayor incidencia de infecciones que el resto de la población con una inmunocompetencia normal. Sin embargo, también es posible que las personas con una inmunodeficiencia selectiva de Ig A se encuentren asintomáticas y que en esa forma vayan transcurriendo lapsos prolongados de su vida. Esto último se puede explicar porque, como ya ha sido mencionado, aunque las Ig A son la clase de anticuerpos más abundantes en las secreciones, otras clases de inmunoglobulinas también se encuentran presentes en las mismas e incluso pueden elevar su concentración en forma de compensación cuando faltan o se encuentran disminuidas las Ig A.

Al hacer todas estas consideraciones sobre las inmunodeficiencias a causa de la falta de anticuerpos a nivel de las secreciones, es conveniente recordar además los problemas que, como ya lo mencionamos, se presentaban en el momento de intentar dosificar el contenido de alguna clase de inmunoglobulina en la saliva. Por esta causa, los criterios para a-

pozar un diagnóstico de la naturaleza inmunodeficiente que estamos analizando, deben ser valorados muy cuidadosamente ya que son elevadas las posibilidades de obtener datos erróneos.

Existe otro grupo de pacientes que presentan una deficiencia de su respuesta inmune mediada por células o sea de su inmunidad timo-dependiente. Esto puede ocurrir en una forma aislada o también asociada a desórdenes selectivos o completos de la inmunidad humoral. Las personas con una inmunoincompetencia de sus linfocitos T también presentan una tendencia a sufrir cierto tipo de infecciones con mayor frecuencia que el resto de la población normal. Son particularmente incapaces de controlar la invasividad de los virus, de algunos hongos y de bacterias que se localizan y se multiplican intracelularmente. Desde un punto de vista odontológico, interesa mencionar con detalle las infecciones causadas por el virus del herpes y por el hongo *Cándida albicans*, sin dejar de reconocer que ellos también pueden causar infecciones en otras personas no inmunodeficientes, en la misma forma o sistémicamente o en otros tejidos diferentes a los de la cavidad oral.

El herpesvirus humano tipo I o virus del herpes simple es un agente infectante que generalmente invade los tejidos de un elevado número de personas, sobretudo en los primeros años de la vida. Las encuestas serológicas revelan que para la edad de la pubertad, más del 80% de los sueros investigados contienen anticuerpos específicos contra los antígenos de este tipo de virus. Sin embargo, no todos los niños, sino más bien una minoría, habían presentado manifestaciones clínicas de esta infección. La mayor parte de los casos habían seguido un curso asintomático, pese a que el virus continuaba latente dentro del organismo. Por esta última razón en algunas personas, diferentes circunstancias pueden provocar brotes del cuadro clínico en una forma recurrente. Quizás una de las formas clínicas más conocidas son los "fuegos" o pequeñas lesiones vesículo-ulceradas que afectan principalmente la mucosa labial y a veces la oral. Wilton y sus colaboradores han encontrado que, aunque los títulos de anticuerpos séricos no difieren significativamente entre los pacientes con la infección por el vi-

rus del herpes simple demostrado clínicamente y los de un grupo testigo sano, sin embargo las pruebas realizadas para valorar la función de los linfocitos T si revelan que su capacidad para producir algunas linfocinas y para ejercer su citotoxicidad se encuentran disminuidas en el grupo de los pacientes. No obstante, cuando se probaban los linfocitos con el estímulo de otros antígenos no relacionados como la *Cándida albicans*, entonces se encontraba que la respuesta de los mismos era completamente normal. El virus del herpes simple invade los núcleos de las células epiteliales de las mucosas, en donde puede permanecer mucho tiempo en un estado latente o bien multiplicarse e invadir las células vecinas causando cambios degenerativos, con formación de cuerpos de inclusión intranucleares y los síntomas mencionados de las pequeñas ulceraciones acompañadas de un fenómeno inflamatorio de intensidad variable. Otra posibilidad que también ha sido considerada es que los virus se localicen en las células nerviosas de los ganglios o también en las glándulas salivares. De todos modos, desde uno u otro sitio en el cual el virus se localice, la hipótesis de Wilton sugiere que su invasividad hacia los tejidos vecinos se encuentra controlada por el sistema inmune.

Glasgow, señala que las infecciones herpéticas recurrentes e intratables se encuentran frecuentemente en aquellos pacientes que tienen inmunodeficiencias con la respuesta de los linfocitos T afectada. La misma observación es válida para aquellos casos que reciben un tratamiento con drogas inmunosupresoras o con suero anti-linfocítico, que suprimen las actividades biológicas de las células típo-dependientes.

Todos estos datos obligan a que en los casos de pacientes con este tipo de infecciones recurrentes, resulte conveniente un estudio inmunológico para valorar la reactividad de los linfocitos sobre los cuales descansa la respuesta inmune mediada por células. Sin que esto quiera decir que los factores inmunológicos son los únicos que intervienen en el brote clínico de esta infección viral que generalmente evoluciona en una forma latente.

La candidiasis es otro tipo de infección oral que se comprueba comúnmente en los casos de inmuno deficiencias de los linfocitos T. La forma crónica de la candidiasis mucó-cutánea es la que se presenta con mayor frecuencia en estos pacientes y su tratamiento es difícil porque, en ausencia de una buena respuesta inmunológica, las dosis habituales de nistatina no logran eliminar el hongo. La presencia de títulos elevados de anticuerpos séricos o de secreción contra los antígenos de la *Cándida*, no son un buen índice del grado de defensa inmune, ya que esta se lleva a cabo fundamentalmente por medio de los linfocitos timo-dependientes. La mayor parte de los pacientes con candidiasis crónica revelan grados variables de una alteración de su respuesta inmune mediada por células. El tratamiento con el "factor de transferencia" ha dado buenos resultados en la mayor parte de los casos.

La *Cándida albicans* es un hongo que invade temporalmente las mucosas de la cavidad oral y que se pueden aislar de los cultivos de saliva de un porcentaje elevado de personas sanas. O sea que se trata de un microorganismo comensal que habita normalmente en la boca sin causar lesiones. No obstante, sus antígenos deben llegar fácilmente hasta la célula inmunocompetentes y en todas las personas adultas existe una sensibilización contra este hongo, la cual puede ponerse de manifiesto con pruebas cutáneas o pruebas *in vitro* con los linfocitos humanos. Seguramente esta sensibilización del sistema inmune juega un papel muy importante en mantener limitada la presencia del hongo a la superficie de las mucosas sin permitirle una penetración hacia los tejidos subyacentes o una multiplicación exagerada que altere el balance entre la *Cándida* y los otros microorganismos miembros de la flora de comensales que corrientemente existen en la boca. Lo mismo que señaláramos para el caso del virus del herpes simple, una deficiencia de la inmunidad mediada por células libera a los hongos de este control y entonces se presentan los cuadros de candidiasis oral que van paralelos a una falta de respuesta *in vitro* de los linfocitos del paciente ante los antígenos del hongo. Naturalmente, esto no implica que otros factores, como por ejemplo la antibióticoterapia, no puedan también ser responsables de situaciones similares, aunque ellos actúen en una forma diferente. Lo característico de estas candidiasis que se presentan como una consecuencia

de un defecto en la respuesta inmune mediada por células, es lo difícil de tratarlas con los fármacos convencionales y las mejorías que experimentan cuando el paciente recibe productos biológicos que contienen factores de transferencia de donadores normales.

### 8.- AUTOINMUNIDAD Y LESION DE LA MUCOSA ORAL :

Desde que fué definido el concepto de "horror autotóxicus" en 1901, se consideró que el sistema inmune no era capaz de producir anticuerpos contra los antígenos tisulares del propio cuerpo. A pesar de esto, Landsteiner en 1904 y posteriormente otros investigadores, han podido probar que en el suero de algunos pacientes es posible detectar autoanticuerpos. De estos hallazgos ha nacido el concepto de enfermedad autoinmune y este capítulo se ha ampliado considerablemente a medida que nuevos estudios aumentaban los conocimientos sobre estos estados clínicos. Al mismo tiempo que era posible demostrar la existencia de inmunoglobulinas que funcionaban como autoanticuerpos, también se comprobó que en otros casos eran células, concretamente los linfocitos T, los que adquirían esa reactividad contra los propios tejidos. En uno y otro caso, por inmunoglobulinas o linfocitos T, la enfermedad autoinmune lesiona diferentes tejidos y aunque los resultados pueden ser los mismos, son distintos los mecanismos patogénicos. Distintas pueden ser también las causas que disparan la autoinmunidad y son numerosos los trabajos experimentales que se han realizado en apoyo a las diferentes hipótesis que tratan de explicar porqué el sistema inmune pierde este "horror autotóxicus" al que se refería Ehrlich al comienzo de este siglo. Como el propósito de esta revisión ya está definido, no es conveniente extenderlo con un análisis de las causas de la autoinmunidad, que es un tema bastante amplio. El lector interesado puede cubrir esta información con los trabajos que recientemente han publicado algunos inmunólogos.

En algunas lesiones estomatológicas se ha podido comprobar que el sistema inmune de esos pacientes ha formado autoanticuerpos, los cuales parecen jugar algún papel en la evolución de las mismas. Estos casos son generalmente ulceraciones de la mucosa que afectan algunas personas en una

forma recurrente; aftas y ulceraciones herpatiformes. Las primeras pueden ser mayores o menores, mientras que las segundas, a pesar del término, no son causadas por el virus del herpes simple. Cuando alguno de estos tipos de ulceraciones recurrentes de la mucosa oral se encuentran asociadas con manifestaciones articulares, vasculares, neurológicas, cutáneas, oculares o genitales etc. entonces el cuadro clínico se denomina síndrome de Behcet.

Las ulceraciones aftosas menores se conocen también como aftas de Mikulicz y son las que se observan con más frecuencia. Aproximadamente un 80% de todas las ulceraciones bucales recurrentes pueden ser clasificadas dentro de este grupo. Las lesiones se observan generalmente en personas con edades entre los 10 y los 40 años y las mujeres son más afectadas que los hombres. Las pequeñas ulceraciones se localizan en los labios, carrillos y en los bordes de la lengua y cesaran unos 4 a 14 días en curar, para luego reaparecer al cabo de algunos meses.

Las aftas mayores se conocen también como pariaodontitis mucosa necrótica recurrente, se observan menos frecuentemente que las anteriores y se acompañan de síntomas generales además, de dificultad para comer y pérdida de peso. Estas lesiones tienen una particular incidencia en los pacientes con colitis ulcerosa.

La enfermedad de Behcet ha sido descrita con una amplia variedad de manifestaciones a causa de que puede afectar diferentes órganos y sistemas. La mayor parte de los casos han sido descritos en el Japón e Inglaterra. De los diversos síntomas que presentan estos pacientes, las úlceras orales y luego las úlceras genitales son las más frecuentes. Las lesiones articulares se presentan solamente en un 16 - 64% de los casos.

En estos pacientes que sufren de ulceraciones de la mucosa oral en una forma recurrente, se han invocado una larga serie de agentes etiológicos para explicar el carácter ulcerativo de las lesiones y la recurrencia de las mismas. Las investigaciones han descartado la posibilidad de que ellos tengan deficiencias vitamínicas o infecciones virales lentas. Los factores



emocionales y endócrinos parece que predisponen a la enfermedad, pero no se puede tomar como la causa directa. Aunque algunas bacterias, como el estreptococo sanguis y también su forma L, se han aislado frecuentemente en cultivos de muestras tomadas de las úlceras, sin embargo tampoco parece haber una relación causa-efecto entre este germen y la enfermedad, ya que ha podido ser cultivado igualmente de muestras tomadas de la cavidad oral de las personas sanas. Además un cierto número de estos controles sanos son capaces de dar reacciones de hipersensibilidad cuando sus linfocitos son estimulados con los antígenos de las bacterias. Igualmente, ha sido descartada la posibilidad de que el *Mycoplasma pneumoniae* este relacionado con la formación de las ulceraciones.

La imagen histológica, de una intensa infiltración de linfocitos en las etapas iniciales de las ulceraciones, la comprobación de que las mujeres resulten más afectadas que los varones y la observación de que el tratamiento con esteroides los mejoraba, ha servido para sostener la hipótesis de que algún mecanismo inmunológico podía estar involucrado en la patogenia de estas lesiones. Este punto de partida estimuló el interés de diferentes investigadores y los resultados de sus trabajos parecen probar el carácter autoinmune de las ulceraciones orales recurrentes.

En 1954, Lehner demostró que los pacientes con la enfermedad de Mickulicz tenían anticuerpos séricos con actividad anti-mucosa. Estos autoanticuerpos eran inmunoglobulinas de la clase M. En 1955, Graykowski, Barile, Boyd Lee y Stanley aportaron datos anatómopatológicos que les permitieron suponer un mecanismo de hipersensibilidad mediada por células más que por anticuerpos humorales. En 1956, Lehner continúa sus estudios sobre esta estomatitis ulcerativa menor y comprueba que los títulos de anticuerpos anti-mucosa no presentan cambios significativos cuando varía la severidad de la enfermedad. Dolby, en 1959, estudia el efecto del suero y de los linfocitos de estos pacientes sobre cultivos de células epiteliales derivadas de la mucosa oral y observó que el suero (con anticuerpos anti-mucosa) no causaba mayor daño a los cultivos de las células epiteliales, mientras que la adición de los linfocitos de los pacientes con la enfermedad de Mickulicz sí causaba la

muerte de un cierto número de estas células epiteliales, significativamente diferente al número de células lesionadas cuando los linfocitos que se añaden al cultivo procedían de donadores de un grupo testigo sano.

Lehner ya había demostrado que los pacientes con el síndrome de Behcet y la enfermedad de Mikulicz eran los que tenían los mayores títulos de anticuerpos anti-mucosa demostrados por hemaglutinación pasiva y que estos anticuerpos eran igualmente capaces de activar el complemento y dar positivas las pruebas de precipitación en geles de agarosa. También en estos casos se pudo encontrar una elevación de las inmunoglobulinas A de secreción. Los anticuerpos anti-mucosa detectados no eran órgano-específicos, ya que exhibían una reactividad cruzada con los antígenos de la mucosa del colon y de la piel fetal, pero no con los antígenos de la mucosa del estómago, duodeno, yeyuno e ileon. Todavía no se ha demostrado un cruce antigénico entre las células de la mucosa oral y algunos microorganismos, aunque se han practicado estudios con las bacterias comensales más abundantes en la cavidad oral.

#### 9.- RESUMEN Y COMENTARIOS :

Se hizo una revisión sobre los adelantos logrados en los últimos años en relación al papel que juegan los mecanismos de la lesión inmunológica en la inflamación paradental. Aunque la respuesta del sistema inmune, de anticuerpos y linfocitos sensibilizados, representa un importante mecanismo defensivo a nivel de la boca, también sucede a veces que las mismas reacciones provocan lesiones tisulares más o menos extensas. Estas lesiones o el cuadro clínico de enfermedad al que ellas conducen, se conoce con el nombre de hipersensibilidad. Los Cirujanos Dentistas observamos que cada vez es más numeroso el grupo de entidades nosológicas cuya etiopatogenia se atribuye a un fenómeno de hipersensibilidad. Por este motivo, uno de los capítulos iniciales de este trabajo trata sobre los mecanismos por medio de los cuales la respuesta inmune puede lesionar los tejidos y allí mismo se desglosan varios de los factores humorales y celulares que participan en el ataque a las células de la mucosa oral.

Reconocido y aceptado el papel de la respuesta inmune como la causa de algunas enfermedades, queda no obstante por aclarar cuál es el agente etiológico o antígeno que la provoca. En este sentido no es mucho lo que se ha avanzado, pero indudablemente la mayor parte de los investigadores están de acuerdo en que la flora bacteriana que se encuentra en la cavidad oral representa un cuantioso aporte de antígenos que, por una u otra razón, pueden inducir en algunos casos una respuesta inmune cuyas consecuencias son perjudiciales para el organismo. Por ello nos hemos detenido en un análisis de esta flora y en revisar los estudios que en estos últimos años se han realizado sobre el posible papel patogénico que tienen los polisacáridos de las bacterias. La formación de la placa dento-bacteriana y sus relaciones con la etiopatogenia de la caries y de la gingivitis también fueron revisadas.

Un capítulo aparte se dedicó a los anticuerpos de secreción. Su importancia ha aumentado considerablemente en los últimos años y han sido los estudios sobre el material obtenido de la cavidad oral los que han contribuido con un mayor número de aportaciones para conocer mejor las verdaderas funciones biológicas de las inmunoglobulinas de la clase A.

Otro grupo de enfermedades está representado por aquellas que aparecen en el curso de situaciones que implican un deterioro, parcial o global del sistema inmune o una pérdida de su capacidad para distinguir lo ajeno de lo propio. Lo primero se conoce como "inmunodeficiencia" y lo segundo es la "autoinmunidad". También en estos problemas ha sido notable el adelanto logrado y los Cirujanos Dentistas hemos comprobado como se aclara progresivamente un apellido criptogénico, lo cual era muchas veces un obstáculo para instalar una terapéutica razonable.

La bibliografía que se presenta es otra prueba de la importancia que ha adquirido la inmunología en el estudio de las enfermedades de los dientes y tejidos vecinos. Este breve estudio monográfico tuvo como principal objetivo actualizar algunos de los adelantos que se han logrado en los últimos años y trata además de llamar la atención sobre una ciencia auxiliar

cuyos progresos se reflejan indudablemente en nuestra especialidad y seguramente contribuirán a que el estudio y el tratamiento de las enfermedades buco-dentales sea cada vez mas completo y más satisfactorio para todos los pacientes que acuden a solicitar nuestros servicios profesionales.

10.- BIBLIOGRAFIA :

- 1.- Attström, R. Studies on neutrophil polymorphonuclear leucocytes at the dentogingival junction in gingival health and disease. J. Periodont. Res. Supplem. 8. 1971.
- 2.- Berkenbilt, D.A. y Bahn, N. Development of antibodies to cariogenic streptococci in children. J. Amer. Dent. Ass. 83-332. 1971.
- 3.- Bickley, H.C. Immunity and oral disease: a synopsis of the Science of immunity. J.A.D.A. 79-368. 1969.
- 4.- Bowen, W.H. A vaccine against caries. Brit. Dent. J. 126-159. 1969.
- 5.- Brandtzaeg, P. Immunology of inflammatory periodontal lesions. Internat. Dent. J. 23-438. 1973.
- 6.- Brandtzaeg, P. y Krauss, F.W. Autoimmunity and periodontal disease. Odont. Foren. Tidskr. 73-284. 1965.
- 7.- Geller, J.H. y Rowelstad, G.H. Electrophoresis of saliva relationship of protein components to dental caries. J. Dent. Res. 38-1060. 1959.
- 8.- Genco, R.J. y col. Antibody mediated effects on the periodontium. J. Periodontol. 45-330. 1974.
- 9.- Harton, J.E. y col. A role for cell mediated immunity in the pathogenesis of periodontal disease. J. Periodontol. 45-351. 1974.
- 10.- Ivanyi, L. y Lehner, T. Stimulation of lymphocyte transformation by bacterial antigens in patients with periodontal disease. Arch. Oral Biol. 16-1117. 1971.
- 11.- Kennedy, A.E. y col. Antibodies to cariogenic streptococci in human. Arch. Oral Biol. 13-1275. 1968.

- 12.- Lehner, T. Autoimmunity and management of recurrent oral ulceration. Brit. Dent. J. 122-15. 1967.
- 13.- Lehner, T. Cell mediated immune responses in oral disease. A. Review. J. Oral. Path. 1-39. 1972.
- 14.- Lehner, T. Serum antibodies in dental caries in man. Arch. Oral. Biol. 15-481. 1970.
- 15.- Lehner, T. Immunoglobulin estimation of blood and saliva in human recurrent oral ulceration. Arch. Oral. Biol. 14-351. 1969.
- 16.- Lehner, T. Characterization of mucosal antibodies in recurrent aphthous ulceration and Behcet syndrome. Arch. Oral. Biol. 14-413. 1969.
- 17.- Lehner, T.  $\gamma$  col. Immunoglobulin in saliva and serum in dental caries. Lancet. 1-1294. 1967.
- 18.- Lehner, T.  $\gamma$  col. Sequential immunological changes in experimental gingivitis in man. J. Dent. Research. 52-928. 1974.
- 19.- Lehner, T. Immunoglobulin abnormalities in ulcerative gingivitis. Brit. Dent. J. 127-165. 1969.
- 20.- Mc Hugh, W.D. Dental Plaque. D.C. Thomson & Co. Inglaterra 1970. p. 14
- 21.- Mergenbagen, S.E.  $\gamma$  col. Immunologic reactions and periodontal inflammation. J. Dent. Res. 47-257. 1970.
- 22.- Nisengard, R. Immediate hypersensitivity and periodontal disease. J. Periodont. 35-344. 1974.
- 23.- Nisengard, R.  $\gamma$  col. Immunologic studies of periodontal disease. J. Periodont. 39-25. 1968.
- 24.- Platt, D.  $\gamma$  col. Evidence for the presence of immunoglobulins and antibodies in inflamed periodontal tissue. J. Periodont 41-215. 1970.

- 25.- Rizzo, AA. y Mitchell. Chronic allergic inflammation induced by repeated deposition of antigen in rabbit gingival pockets. J. Periodontics. 4-5. 1966.
- 26.- Schiött, C.R. y Loe, H. The origin and variation in the number of leukocytes in human saliva. J. Periodont. Res. 5-36. 1970.
- 27.- Shillito, y Lehner, T. Immunoglobulins and complement in crevicular fluid, serum and saliva in man. Arch. Oral. Biol. 17-241. 1972.
- 28.- Simon, y col. The role of endotoxin in periodontal disease. J. Periodont. 41-81. 1970.
- 29.- Snyderman, R. Immunological mechanisms of periodontal tissue destruction. J.A.D.A. 87- 1020. 1973.