



Universidad Nacional Autónoma de México.



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA.

**"DETERMINACIÓN DE LA PRIMERA RESPUESTA CLÍNICA EN UN MODELO  
EXPERIMENTAL FRENTE A UN SISTEMA DE ADHESIÓN FOTOCURABLE DE  
MARCA COMERCIAL".**

**TESIS.**

**Que para obtener el título de:**

**CIRUJANA DENTISTA**

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

**ALEJANDRA VILLEGAS PÉREZ.**

DIRECTORA:

DRA. SANTA PONCE BRAVO.

ASESOR:

MTRO. ISRAEL MORALES SÁNCHEZ.

*Vs 300  
Santa Ponce Bravo*



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.

**A MI MADRE:**

*Por su ejemplo, lucha, esfuerzo  
y sacrificio constantes.  
Por tu incondicional apoyo,  
aliento y estímulo.  
Por ti y para ti, es esta meta que  
juntas cumplimos.*

**A MIS ABUELOS:**

*Porque gracias a su cariño, guía  
y apoyo, he realizado uno de mis  
mayores anhelos; fruto del amor,  
dedicación y confianza que en mi  
han depositado, y por los cuales  
he logrado concluir mi carrera  
profesional.  
Con cariño, admiración y  
respeto: Gracias.*

**A MI HERMANA:**

*Porque me comprendes, apoyas y  
quieres. Porque me escuchas  
y brindas ayuda incondicionalmente.*

**A MIS TÍOS:**

*Porque cada uno de ustedes,  
en etapas distintas de mi desarrollo,  
me brindaron amor, confianza, apoyo y  
orientación.*

**A MIS PROFESORES Y REVISORES:**

*Por darme la oportunidad de acercarme  
al conocimiento que poseen y porque este trabajo  
se constituyó a través de sus saberes,  
experiencias y orientaciones.  
Porque guiaron mi camino como  
estudiante y lo forjaron con su ejemplo.*

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la  
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el  
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: ALEJANDRA  
VILLERAS PÉREZ  
FECHA: 5 - NOV - 07  
FIRMA: [Firma]

**A MI DIRECTORA Y ASESOR:**

*Porque sin escatimar esfuerzo alguno,  
han sacrificado tiempo y espacios,  
para contribuir en mi formación  
profesional.  
Reconozco mi admiración a su  
labor docente, la cual está  
impregnada de conocimientos  
que constituyeron el legado  
más grande que pudiera recibir.  
Por su apoyo.... Gracias.*

## ÍNDICE.

CONTENIDO.	PÁGINA.
I. RESUMEN.....	1
II. INTRODUCCIÓN.....	2
III. MARCO TEÓRICO.....	5
1. PROPIEDADES GENERALES DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS. ....	5
1.1. HISTORIA.	
1.2. FUNCIÓN.	
2. INMUNIDAD INNATA Y ADAPTATIVA.....	5
3.1. Inespecíficos.	
3.2. Específicos.	
3.3. INMUNIDAD INNATA.....	7
3.4. INMUNIDAD ADAPTATIVA.....	8
3.4.1. TIPOS DE RESPUESTAS INMUNITARIAS ADAPTATIVAS.	
3.4.2. COMPONENTES CELULARES DEL SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO.	
3.4.3. FASES DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS ADAPTATIVAS.	
3.4.3.1. Reconocimiento de los antígenos.	
3.4.3.2. Activación de los linfocitos.	
3.4.3.3. Fase efectora de las respuestas inmunitarias: eliminación de los antígenos.	
3.4.3.4. Homeostasis: disminución de las respuestas inmunitarias.	
3. BARRERAS NATURALES DE PROTECCIÓN.....	11
4. PIEL, UN ÓRGANO DE PROTECCIÓN.....	12
4.1. MELANOCITOS.	
4.2. CÉLULAS DE LANGERHANS.	
4.3. QUERATINOCITOS.	
4.4. TERMINACIONES NERVIOSAS Y PROCESOS AXONALES.	
4.5. GLÁNDULAS SUDORÍPARAS.	
4.6. FOLÍCULOS PILOSOS.	
4.7. CÉLULAS DENDRÍTICAS.	
4.8. SISTEMA INMUNITARIO CUTÁNEO.	
5. MUCOSA.....	16
5.1. TIPOS.	
5.1.1. Mucosa de Revestimiento.	
5.1.2. Mucosa Masticatoria.	
5.1.3. Mucosa Especializada.	
5.2. SISTEMA INMUNITARIO DE LA MUCOSA.	

<b>6.</b>	<b>RESPUESTA INFLAMATORIA.....</b>	<b>18</b>
<b>7.</b>	<b>INFLAMACIÒN AGUDA.....</b>	<b>19</b>
	<b>7.1. ALTERACIÒN VASCULAR:</b>	
	<b>7.2. EXUDACIÒN.</b>	
	7.2.1. Patogenia del exudado.	
	7.2.2. Patogenia del exudado de plasma.	
	7.2.3. Exudaciòn de agua y solutos de bajo peso molecular.	
	7.2.4. Exudaciòn de proteínas.	
	7.2.5. Patogenia de la exudaciòn de células.	
	7.2.6. Exudaciòn de leucocitos (células polimorfonucleares).	
	7.2.7. Exudaciòn de otras células hemáticas.	
	7.2.8. Exudaciòn de eritrocitos.	
	<b>7.3. SECUELAS LOCALES DE LA INFLAMACIÒN AGUDA.</b>	
	7.3.1. DEMOLICIÒN.	
	7.3.2. RESOLUCIÒN.	
	7.3.3. NECROSIS Y SUPURACIÒN.	
<b>8.</b>	<b>INFLAMACIÒN CRÒNICA.....</b>	<b>24</b>
	<b>8.1. MEDIADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACIÒN.</b>	
	8.1.1. Mediadores exógenos.	
	8.1.2. Mediadores endógenos.	
	<b>8.2. MEDIADORES TISULARES DE LA INFLAMACIÒN.</b>	
	<b>8.3. MEDIADORES PLASMÁTICOS DE LA INFLAMACIÒN.</b>	
	<b>8.4. CÉLULAS INVOLUCRADAS EN LA INFLAMACIÒN.</b>	
	8.4.1. FAGOCITOS.	
	8.4.2. EOSINÓFILOS.	
	8.4.3. BASÓFILOS Y CÉLULAS CEBADAS.	
	8.4.4. PLAQUETAS.	
	8.4.5. CÉLULAS NATURAL KILLER (NK).	
	<b>8.5. SISTEMA DEL COMPLEMENTO.</b>	
	8.5.1. FUNCIONES DE LA CASCADA DEL COMPLEMENTO.	
	8.5.2. OTROS EFECTOS BIOLÓGICOS DE COMPONENTES DEL COMPLEMENTO.	
<b>9.</b>	<b>VARIACIONES DE LA REACCIÒN INFLAMATORIA. ....</b>	<b>27</b>
	9.1. Inflamaciòn supurativa.	
	9.2. Inflamaciòn serosa.	
	9.3. Inflamaciòn fibrinosa.	
	9.4. Inflamaciòn hemorrágica.	
	9.5. Inflamaciòn membranosa.	
	9.6. Inflamaciòn pseudomembranosa.	
	9.7. Inflamaciòn gangrenosa.	
	9.8. Inflamaciòn caracterizada por respuesta mononuclear.	
	9.9. Inflamaciòn caracterizada por eosinófilos.	

<b>10.</b>	<b>REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD.....</b>	<b>28</b>
10.1.	HIPERSENSIBILIDAD TIPO I.....	28
10.1.1.	CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA.	
10.1.2.	SÍNTESIS DE IgE.	
10.1.3.	NATURALEZA DE LOS ALÉRGICOS.	
10.1.4.	ANTÍGENOS BIOLÓGICOS.	
10.1.5.	FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS CEBADAS, BASÓFILOS Y EOSINÓFILOS.	
10.1.6.	PROPIEDADES DE LAS CÉLULAS CEBADAS Y BASÓFILOS.	
10.1.7.	MEDIADORES PRODUCIDOS POR LAS CÉLULAS CEBADAS.	
10.1.7.1.	AMINAS BIÓGENAS.	
10.1.7.2.	PROTEÍNAS Y PROTEOGLUCANOS.	
10.1.7.3.	MEDIADORES LIPÍDICOS.	
10.1.7.4.	CITOCINAS.	
10.1.8.	PROPIEDADES DE LOS EOSINÓFILOS.	
10.1.9.	REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA.	
10.1.9.1.	LA REACCIÓN INMEDIATA.	
10.1.9.2.	LA REACCIÓN DE FASE TARDÍA.	
10.1.10.	MANIFESTACIONES ALÉRGICAS.....	33
10.1.10.1.	ANAFILAXIA SISTÉMICA.	
10.1.10.2.	REACCIONES ALÉRGICAS CUTÁNEAS.	
10.2.	HIPERSENSIBILIDAD TIPO II.....	35
10.3.	HIPERSENSIBILIDAD TIPO III.....	35
10.4.	HIPERSENSIBILIDAD TIPO IV.....	35
10.5.	REACCIONES ANAFILÁCTICAS.....	36
10.5.1	ANAFILAXIS GENERALIZADA.	
10.5.2	ANAFILAXIS LOCAL.	
<b>11.</b>	<b>ADHESIVOS.....</b>	<b>37</b>
11.1.	DEFINICIÓN.	
11.2.	HISTORIA.	
11.3.	COMPOSICIÓN.	
11.4.	SISTEMAS ADHESIVOS CONTEMPORÁNEOS.	
11.4.1	CUARTA GENERACIÓN.	
11.4.2.	QUINTA GENERACIÓN.	
11.5.	FUNCIÓN.	
11.6.	PRESENTACIÓN.	
<b>12.</b>	<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>42</b>
<b>13.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>43</b>
<b>14.</b>	<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>44</b>
<b>15.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>44</b>
15.1.	OBJETIVO GENERAL.	
15.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.	

<b>IV. MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>45</b>
1. TIPO DE ESTUDIO.....	45
2. VARIABLES.....	45
2.1. DEPENDIENTES.	
2.2. INDEPENDIENTES.	
2.3. DEFINICIÓN DE VARIABLES.	
3. CRITERIOS.....	46
3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.	
3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.	
4. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	47
4.1. Recursos Físicos.	
4.2. Recursos Biológicos.	
4.3. Recursos Materiales.	
4.3.1. Soluciones y reactivos.	
4.3.2. Quirúrgicos.	
4.3.3. Alimento.	
4.3.4. Consumibles.	
5. METODOLOGÍA.....	47
5.1. Preparación de los modelos experimentales.	
5.2. Sitios de prueba.	
5.2.1. Positivo.	
5.2.2. Negativo.	
5.2.3. Estudio.	
5.3. Producto de estudio.	
6. PROCEDIMIENTO.....	48
6.1. Preparación del material.	
6.2. Aplicación del material.	
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS.....	48
8. VALIDACIÓN DE PRUEBAS.....	49
8.1. Respuesta positiva.	
8.2. Respuesta negativa.	
9. EVALUACIÓN DE PRUEBAS.....	49
9.1. Respuesta positiva.	
9.2. Respuesta negativa.	
9.3. Repetición de pruebas.	
9.4. El estudio se realizará en 5 ocasiones como se sugiere en los intervalos de tiempo que marca la ISO 10993-10.	
<b>IV.RESULTADOS.....</b>	<b>50</b>
1. PRIMERA APLICACIÓN (DÍA 1).....	50
2. SEGUNDA APLICACIÓN (DÍA 5).....	51
3. TERCERA APLICACIÓN (DÍA 9).....	52
4. CUARTA APLICACIÓN (DÍA 13).....	53
5. QUINTA APLICACIÓN (DÍA 17).....	54

V. DISCUSIÓN.....	56
VI. CONCLUSIONES.....	62
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63-66

## DETERMINACIÓN DE LA PRIMERA RESPUESTA CLÍNICA EN UN MODELO EXPERIMENTAL FRENTE A UN SISTEMA DE ADHESIÓN FOTOCURABLE DE MARCA COMERCIAL.

### I. RESUMEN.

La utilización de los sistemas de adhesión se ha convertido en un procedimiento cotidiano en la Odontología Restauradora. Es constante la investigación, para el desarrollo del adhesivo ideal, el cual debe cumplir con dos características predominantes: adhesividad y biocompatibilidad.

Los adhesivos, se emplean directamente sobre las estructuras dentarias, por lo que, independientemente, de aspectos como la técnica de restauración, composición, estética, durabilidad, propiedades físico-químicas, entre otros, la presencia o no de efectos biológicos del adhesivo hacia el órgano dentario, sistema estomatognático o al organismo en general, debe de condicionar el uso discriminado o indiscriminado de los sistemas de adhesión.

Considerando lo anteriormente expuesto, la siguiente investigación está basada en la: "Determinación de la primera respuesta clínica en un modelo experimental frente a un sistema de adhesión fotocurable de marca comercial". El objetivo principal de este estudio es determinar la biocompatibilidad, por medio de pruebas de irritación y sensibilidad, valoradas por las respuestas clínicas (respuesta inflamatoria), que produce la aplicación de un adhesivo de marca MEDENTAL, a la superficie cutánea de un modelo experimental. El estudio se realizó de acuerdo a lo estipulado por la norma internacional ISO-10993-10, la cual permite satisfacer las condiciones del uso y exposición de biomateriales a prueba, en este caso, el adhesivo MEDENTAL, y también, por medio de las pruebas de irritación y sensibilidad, determinar la biocompatibilidad del material de estudio. Para el presente estudio, se emplearon 5 conejos jóvenes, albinos, hembras, sanos, con un peso de 2.5 Kg. Los conejos fueron sedados con Calmivet® 50 mL y se anestesiaron con Zoletil® 50 mL con una dosis de .5 mL por mg/Kg de peso (según instrucciones del Laboratorio Farmacéutico). Posteriormente, se rasuro la zona dorsal del conejo y se limpio con una solución aséptica de Bonux®. La zona de prueba fue delimitada; se ocuparon 3 sitios de prueba: Positivo (Adhesivo de otra marca comercial); Negativo (Zona de abrasión sin ningún producto) y de Estudio (Adhesivo MEDENTAL). El material Light-Cure Bonding system de la marca MEDENTAL, se aplicó sobre la superficie cutánea e intacta del conejo de forma fluida en uno de los tres sitios, en el lado contrario se aplicó un material de marca comercial, la parte superior se dejó como control. Las aplicaciones se realizaron 5 veces, en un período de 21 días, a diferentes intervalos de tiempo: días: 1, 5, 9, 13, 17; con observación, en horas: 1, 24, 48 y 72.

Los logros del presente estudio, fueron alcanzados, demostrando que el material de estudio (adhesivo de marca MEDENTAL), no originó los signos y síntomas clásicos (edema y eritema) de la respuesta inflamatoria (primera reacción clínica ante un agente causal (adhesivo), lo cual significa que no se originaron respuestas de irritación y sensibilidad, durante la evaluación biológica, como resultado del contacto directo del adhesivo con la piel, en el sitio expuesto; por lo tanto, es clínicamente aceptable. Sin embargo, el adhesivo utilizado para el control positivo (otra marca comercial), sí originó una reacción de tipo inflamatoria localizada, a las primeras 24 hrs, y en los días: 5 (24 y 48 hrs.), 9 (1 hr.), 13 (1 y 24 hrs.) y 17 (1 hr.); y retraso en el proceso de cicatrización en el modelo experimental, por tal razón, ante la obtención de resultados ambiguos, el estudio pretende: que el clínico discrimine las características positivas de las negativas que ofrecen los distintos sistemas de adhesión, que se encuentran actualmente en el mercado; de modo que, elija el adhesivo que cumpla con la característica preponderante: "biocompatibilidad", debido a que el adhesivo no sólo formará parte de un complejo sistema estomatognático, sino de un conjunto de sistemas, que trabajan simultánea y colectivamente, logrando mantener un equilibrio biológico del organismo.

[Escribir texto]

## II. INTRODUCCIÓN.

Los sistemas de adhesión actuales han abierto una infinidad de posibilidades para la aplicación de nuevos tratamientos con éxito.

Gracias a las resinas de hibridación, se logra una excelente unión mecánica entre la resina y la dentina; brindando nuevas expectativas en la odontología restauradora.

La utilización de los sistemas de adhesión a dentina se ha convertido en un procedimiento cotidiano en la práctica diaria de la odontología restauradora.

Siempre ha existido la inquietud de desarrollar un material restaurador ideal, las características que éste debe cumplir principalmente son: la biocompatibilidad y adhesividad con la estructura dental.

Hoy en día los sistemas de adhesión son más eficientes y confiables, y permiten efectuar tratamientos con unión mecánica a la dentina, que superan la unión de éstos con el esmalte; sin embargo es importante no olvidar que la dentina es un tejido sensible que forma parte de el complejo pulpo-dentinario. Con frecuencia los clínicos olvidan el cuidado que deben tener con ésta para no causar irritación pulpar durante los procedimientos restaurativos.

Las reacciones pulpares causadas por los materiales restauradores, dependen de la estructura y la cantidad de dentina remanente, entre la preparación y la pulpa, (usualmente llamada *Grosor de dentina remanente*). El remanente dentinario de más de 2 mm, es considerado adecuado para efectuar procedimientos restauradores, aún si se emplean técnicas adhesivas.<sup>1,2</sup>

El objetivo de la odontología restauradora, es precisamente devolver la función y estética pérdidas de los órganos dentarios y además proteger el remanente dentario, con el fin de mantener el órgano en su estado vital. El fin último al aplicar un protector dentino-pulpar es mantener la integridad de la pulpa, ya que ésta es la responsable de generar una respuesta defensiva e inducir la reparación. Para conocer cuáles materiales son los más indicados para obtener la mejor respuesta reparativa, es necesario comprender muy bien la composición de los materiales y el tipo de respuesta que generan.

Las técnicas actuales incluyen la grabación ácida y el uso de adhesivos, así como el uso de recubrimientos directos e indirectos.

Algunos autores aseguraron que el grabado dentinario profundo no causa daño pulpar ni efectos tóxicos causados por los materiales utilizados en las técnicas adhesivas<sup>3,4</sup>; sin embargo otros autores aseguraron que el grabado ácido y posterior restauración causan irritación, daño pulpar y fenómenos histopatológicos de reabsorción interna, cuando éste es aplicado en cavidades profundas con grosores de dentina remanente de 0.5 a 1 mm.<sup>5,6</sup>

Kitasako Y. publicó un trabajo respecto a la respuesta pulpar en monos ante la aplicación de un sistema de adhesivo dentinario de una sola aplicación; el objetivo de este estudio fue analizar la biocompatibilidad y resistencia a la tensión de un primer o adhesivo de una sola aplicación; los resultados indicaron que solo 2 de 30 pulpas mostraron una leve infiltración de células inflamatorias. No hubieron diferencias significativas en la incidencia de la leve infiltración de células inflamatorias entre diversos intervalos de tiempo. La penetración bacteriana no pudo ser verificada. La respuesta pulpar se determinó como "aceptable", debido a una baja toxicidad.<sup>7</sup>

Estudios clínicos de investigación demostraron que debido al uso de los sistemas de adhesión y el grabado ácido, se incrementaron significativamente los efectos pulpares adversos,<sup>8,9</sup> poniendo así en duda la biocompatibilidad de los componentes de los adhesivos.

[Escribir texto]

La técnica del grabado total en zonas profundas y la aplicación de adhesivos dentinarios como recubrimiento pulpar directo e indirecto, ha sido adoptada por muchos odontólogos para su aplicación en la práctica diaria, basados en el beneficio que supuestamente brinda este tratamiento, buscando mayor retención y sellado en la cavidad. Sin embargo, otros autores aunque reconocen que estos sistemas aunque favorecen el sellado y retención, han demostrado que en los estratos profundos pueden en muchas ocasiones lesionar la pulpa.<sup>10</sup> Gwinnet y Tay, evaluaron las características de la respuesta pulpar luego de la aplicación de un sistema adhesivo en dentina coronal profunda no expuesta y acondicionada con ácido. Los autores reportaron una reacción inflamatoria pulpar en la zona adyacente al sistema adhesivo junto con presencia de partículas de resina desplazadas en los túbulos dentinarios. Estos glóbulos de resina parecían haber desencadenado una reacción de cuerpo extraño caracterizada por la presencia de macrófagos y células gigantes multinucleadas. Una lesión irreversible a los odontoblastos cercanos al sitio de preparación cavitaria dio como resultado la muerte de los odontoblastos y las células adyacentes.<sup>11</sup>

Numerosos factores están relacionados con la aplicación del grabado en dentina profunda y la aplicación de adhesivos. Es importante resaltar que no solamente el grabado es el elemento agresor a la pulpa, sino también los componentes del adhesivo, que son tóxicos para las células pulpares.<sup>12</sup>

Muchos estudios in vitro reportaron los efectos citotóxicos metabólicos de los componentes de adhesivos. También han sido reportados los efectos citotóxicos del HEMA (2-Hidroxi-etil-metacrilato), un monómero hidrofílico presente en la mayoría de los primers y las resinas adhesivas.<sup>13</sup>

Jontell et. al., evaluaron los efectos citotóxicos provocados por ciertos componentes no polimerizados de las resinas compuestas en la función de las células pulpares en la proliferación mitogénica-inducida en linfocitos T. El autor reportó que altas concentraciones de UDMA (Dimetacrilato de Uretano), BIS.GMA (Bisfenol-glicidil-metacrilato), TEG.DMA (Tri-etilenglicol-dimetacrilato), y Bis-fenol A, promovían la inhibición de la formación de las células pulpares. Al evaluar efectos citotóxicos de algunos sistemas adhesivos se vio que tanto el componente ácido, como el no ácido de estas resinas no polimerizadas, eran responsables por los efectos citopáticos en células similares a los odontoblastos. El autor demostró que el ranking de toxicidad de los componentes de los adhesivos dentinarios era el siguiente: BIS.GMA>UDMA>TEG.DMA>HEMA, luego de exposiciones de 24 y 72 horas.<sup>13</sup> Ellos demostraron también, que al aplicar HEMA a un cultivo celular, dicho componente causó una inhibición del metabolismo de los fibroblastos en un 50% después de las 24 horas de aplicación; a las 72 horas la actividad y concentración de fibroblastos decreció notablemente, por lo que se puede pensar, que clínicamente los adhesivos pueden promover un daño más intenso a lo largo del tiempo.<sup>13</sup>

Por otro lado estudios en dientes de primates mostraron que la aplicación de resinas en heridas pulpares permite una reparación normal y formación de puente dentinario, en tanto, en dientes humanos demostraron que la aplicación de resinas adhesivas en heridas pulpares retardaban la regeneración pulpar, sin formación de puente dentinario, inclusive después de 60 días desde el recubrimiento directo. El sitio de exposición pulpar mostraba una respuesta inflamatoria persistente con macrófagos y células gigante multinucleadas. (Brown y Brenn, 2004).<sup>14</sup> Además, es importante señalar que la difusión intertubular: (capacidad de un material a propagarse por el túbulo dentinario); es proporcional a la longitud y diámetro de los túbulos y al peso molecular de las sustancias.<sup>15,16</sup> Los adhesivos modernos contienen una gran cantidad de HEMA (2-hidroxietil metacrilato) con un peso molecular de 130.<sup>17</sup> Este componente permite una excelente interdigitación entre el adhesivo y la dentina modificada. Sin embargo, en zonas cercanas a la cámara pulpar el HEMA tiene la capacidad de difundirse a través de los túbulos hasta llegar a cámara pulpar y causar daño pulpar.<sup>18,19</sup>

Es importante destacar la diferencia entre el concepto de vitalidad y sensibilidad, ya que el tejido pulpar puede estar en un proceso de necrosis y responder positivo a los estímulos, como los cambios de temperatura como respuesta de vitalidad, pero es bien conocido que el tejido nervioso en un proceso de necrosis es el último que muere, así que en estos casos se puede detectar sensibilidad pulpar sin vitalidad pulpar, confundiendo el diagnóstico clínico, ya que la ausencia de sintomatología no necesariamente representa el estado de salud pulpar.

Es sustancial mencionar que en los diferentes sistemas adhesivos disponibles en el mercado mundial, las sustancias o componentes empleados varían significativamente, estableciendo claras diferencias entre unos y otros. Las patentes, a menudo establecen rígidos parámetros de referencia que llevan a diferencias e innovaciones en la composición de estos sistemas adhesivos, buscando una altísima eficiencia con el material restaurativo del mismo productor. En la Odontología actual, se utilizan una gran variedad de medicamentos y materiales dentales, es poco recomendable y ortodoxo, el pretender utilizar los materiales restaurativos (sistemas de adhesión), sin conocer con exactitud los componentes de los mismos, propiedades físicoquímicas, efectos secundarios favorables y desfavorables; sin advertir los resultados nocivos que pueden ocasionar en la práctica odontológica diaria.

¿Por qué poseer estos conocimientos? La respuesta a esta interrogante es la siguiente: en la práctica odontológica diaria, podemos encontrarnos pacientes hipersensibles clínicamente a diferentes medicamentos y materiales dentales como: la procaína, las resinas, el mercurio, la penicilina, los adhesivos, entre otros. Las manifestaciones clínicas bucales suelen ser: edema, erupción vesiculosa, gingivitis, glositis, queilitis y erosión. Sin embargo, también hay que tener presente que estas alteraciones bucales no siempre se deben a reacciones de hipersensibilidad clínica, se puede tratar del efecto de sustancias cáusticas como el eugenol, el fenol, el co-polímero líquido del metil-metacrilato y otros; también puede tratarse de la irritación mecánica causada por una prótesis mal ajustada, un diente fracturado, en fin, circunstancias que pueden dar lugar a confundir el diagnóstico de hipersensibilidad; de aquí se deriva la importancia de desarrollar conocimientos en múltiples áreas básicas de la Odontología; y en específico a lo que corresponde a la hipersensibilidad clínica a los adhesivos dentarios, cuyo material se estudió en un modelo experimental, en piel; abordando áreas básicas de la Odontología: Patología General y Bucal, Inmunología, Medicina Bucal, Fisiopatología, Materiales Dentales, Odontología Restauradora, entre otros.

### III. MARCO TEÓRICO.

#### 1. PROPIEDADES GENERALES DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS.

El término *inmunidad* deriva de la voz latina *immunitas*, que se refiere a la protección frente a los procedimientos judiciales que se ofrecía a los senadores romanos durante el ejercicio a su cargo. Históricamente *inmunidad* significa protección contra la enfermedad y, de forma más específica, frente a una enfermedad infecciosa. Las células y las moléculas responsables de la inmunidad forman el **sistema inmunitario** y la respuesta colectiva y, coordinada frente a sustancias extrañas se denomina **respuesta inmunitaria**.<sup>20</sup>

Una definición más completa de la inmunidad es la de una reacción frente a sustancias extrañas, incluidos los microorganismos y macromoléculas tales como proteínas y polisacáridos, con independencia de las consecuencias fisiológicas o patológicas de dicha reacción.

La **Inmunología** es el estudio de la inmunidad en este amplio sentido, así como de los fenómenos celulares y moleculares que tienen lugar después de que un organismo entre en contacto con microbios y otras macromoléculas extrañas<sup>20</sup>.

##### 1.1. HISTORIA.

Los historiadores atribuyen con frecuencia a Tucídides, durante el siglo V a. de C. EN Atenas, la primera mención al término *inmunidad* en relación con una infección que él llamó "peste". El concepto de *inmunidad* puede ser anterior, como hacer pensar la costumbre que existía en la antigua China de proteger a los niños frente a la viruela mediante la inhalación de polvos obtenidos a partir de lesiones cutáneas de pacientes que se recuperaban de la enfermedad.

La evolución de la inmunología como una disciplina experimental se ha sustentado en nuestra capacidad para manipular la función del sistema inmunitario bajo condiciones controladas. Históricamente, el primer ejemplo de esta manipulación y uno de los más espectaculares que se han logrado, fue el éxito de la vacuna de Edward Jenner contra la viruela. El histórico tratado de Jenner sobre vacunación (del latín *vaccinus*, relacionado con o procedente de las vacas) fue publicado en 1798. La vacunación sigue siendo el método más eficaz para prevenir las infecciones<sup>20</sup>.

Desde los años setenta, nuestro conocimiento del sistema inmunitario y de sus funciones ha sufrido una importante transformación. Los progresos obtenidos en las técnicas de cultivo celular (incluida la producción de anticuerpos monoclonales), la inmunología, los métodos de recombinación de ADN, y la creación de animales genéticamente modificados, han transformado la inmunología, que de ser una ciencia fundamentalmente descriptiva se ha convertido en una ciencia en que los fenómenos inmunitarios pueden explicarse en términos bioquímicos y estructurales<sup>20</sup>.

##### 1.2. FUNCIÓN.

La función fisiológica del sistema inmunitario es la defensa contra microorganismos infecciosos. Sin embargo, las sustancias extrañas no infecciosas también pueden desencadenar respuestas inmunitarias. Es más, los mecanismos que normalmente protegen a las personas de la infección y que eliminan las sustancias extrañas son capaces, en algunas circunstancias de provocar lesión tisular y enfermedad.<sup>20</sup>

## 2. INMUNIDAD INNATA Y ADAPTATIVA.

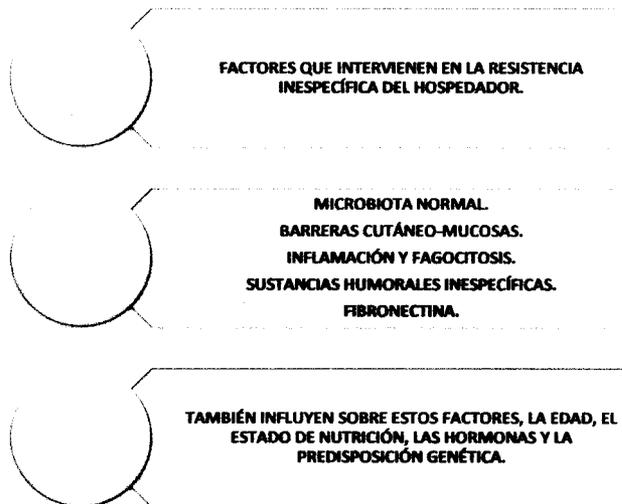
La defensa frente a los microorganismos está mediada por las reacciones tempranas de la inmunidad innata y las respuestas tardías de la inmunidad adaptativa.<sup>20</sup>

Frente a las bacterias y los microorganismos en general, el hombre dispone de una serie de mecanismos defensivos, que se relacionan entre sí, y que básicamente son de dos tipos: inespecíficos y específicos.<sup>21</sup>

### 3.1. Inespecíficos.

Son innatos de todos los individuos. Constituidos fundamentalmente por la barrera cutáneo-mucosa y la fagocitosis, protegen independientemente del agente que se trate, sin que necesariamente tenga que existir un contacto previo con el microorganismo. Constituyen lo que se denomina la primera y segunda línea defensiva (Tabla 1). Constituida por células tales como macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, células cebadas y células natural killer (NK), por mediadores químicos del sistema de complemento y citoquinas.<sup>22</sup>

Tabla 1. Factores que intervienen en la resistencia inespecífica.



(Modificado de: Microbiología Oral, Liébana, José, 2002).

### 3.2. Específicos.

Constituidos por el sistema inmunitario, son activados por la exposición previa al microorganismo, frente al que dirigen su acción. Forman la tercera línea defensiva, que actuará sinérgicamente con la primera y segunda. Su eficacia es mayor que la de los mecanismos inespecíficos, comprenden las inmunoglobulinas y la respuesta inmunitaria celular.<sup>21</sup> Completa la eliminación de los patógenos del organismo y genera memoria inmunológica. Las células involucradas en esta respuesta son los linfocitos T y B.<sup>22</sup>

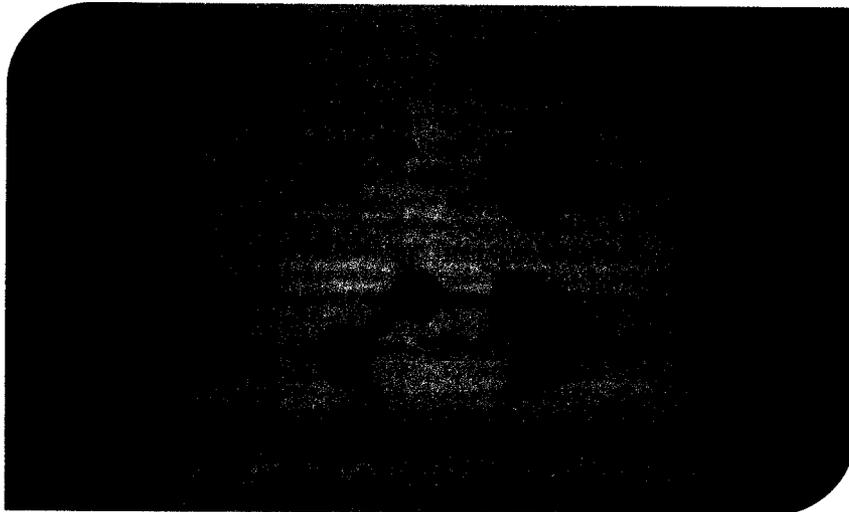
### 3.3. INMUNIDAD INNATA.

La inmunidad innata (también denominada inmunidad natural o *naïve*) comprende los mecanismos de defensa bioquímicos y celulares presentes incluso antes de que se produzca la infección y que están preparados para responder con rapidez ante ésta. Estos mecanismos reaccionan sólo frente a microorganismos y no frente a sustancias no infecciosas y responden de la misma manera frente a infecciones repetidas. Los principales componentes de la inmunidad innata consisten en:

- a) Barreras físicas y químicas como los epitelios y sustancias antimicrobianas sintetizadas en las superficies epiteliales.
- b) Células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos) y linfocitos citolíticos naturales (NK natural killer).
- c) Proteínas de la sangre, que incluyen componentes del sistema de complemento y otros mediadores de la inflamación.
- d) Proteínas, llamadas citocinas, que coordinan y regulan numerosas actividades de las células de inmunidad innata.<sup>20,23</sup>

Los mecanismos de la inmunidad innata son específicos frente a estructuras que son comunes a grupos de microorganismos relacionados y pueden ser incapaces de distinguir diferencias sutiles entre sustancias extrañas.<sup>20</sup> La inmunidad innata proporciona las primeras líneas de defensa frente a los microorganismos. (Figura 1).

Figura 1. Inmunidad innata y adaptativa.



(Tomado de: Abbas, Abul K. /Lichtman, Andrew, 2004.)

### 3.4. INMUNIDAD ADAPTATIVA.

En contraste con la inmunidad innata, existen otras respuestas inmunitarias que son estimuladas por la exposición a agentes infecciosos y que aumentan en magnitud y capacidad de defensa con cada exposición sucesiva a un microorganismo determinado. Esta forma de inmunidad se denomina inmunidad adaptativa porque se produce como una respuesta a la infección y se adapta a ésta. Las características que definen a la inmunidad adaptativa son una especificidad precisa por distintas moléculas y una capacidad de "recordar" y responder con más intensidad a la exposición repetida a un microorganismo.<sup>20</sup> El sistema inmunitario adaptativo es capaz de reconocer y reaccionar frente a un número de sustancias microbianas y no microbianas. Además, tiene una extraordinaria capacidad para distinguir entre moléculas y microorganismos diferentes, incluso muy relacionados, y por esto, también se denomina **inmunidad específica**. Algunas veces recibe el nombre de **inmunidad adquirida**, para resaltar que estas potentes respuestas protectoras se "adquieren". (Figura 1).

#### 3.4.1. TIPOS DE RESPUESTAS INMUNITARIAS ADAPTATIVAS.

Existen dos tipos de respuestas inmunitarias adaptativas, denominadas inmunidad humoral e inmunidad celular, que están mediadas por diferentes componentes del sistema inmunitario y cuya función es eliminar distintos tipos de microorganismos.

La **inmunidad humoral** está mediada por moléculas de la sangre y las secreciones mucosas, denominadas anticuerpos que son producidas por células que reciben el nombre de linfocitos B. La inmunidad humoral es el principal mecanismo de defensa contra los microorganismos extracelulares y sus toxinas, ya que los anticuerpos sintetizados se unen a los microorganismos y sus toxinas y ayudan a eliminarlos. Por ejemplo, algunos tipos de anticuerpos estimulan la fagocitosis, mientras que otros activan la liberación de mediadores de la inflamación por parte de leucocitos, como las células cebadas.

La **inmunidad celular**, está mediada por los linfocitos T. Los microorganismos intracelulares, como virus y algunas bacterias, sobreviven y proliferan en el interior de los fagocitos y otras células del huésped, donde son inaccesibles los anticuerpos circulantes. La defensa frente a dichas infecciones es una función de la inmunidad celular, la cual favorece la destrucción de los microorganismos que residen en los fagocitos o de las células infectadas con el fin de eliminar los reservorios de la infección.<sup>20</sup>

#### 3.4.2. COMPONENTES CELULARES DEL SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO.

Las células principales del sistema inmunitario son los linfocitos, las células presentadoras de antígenos y las células efectoras.

Los linfocitos son células que reconocen y responden de forma específica a antígenos extraños y que, por tanto, son los mediadores de la inmunidad humoral y celular. Los linfocitos B son las únicas células capaces de producir anticuerpos, reconocen los antígenos extracelulares (incluidos en la superficie celular) y se diferencian en células productoras de anticuerpos, actuando así como mediadores de la inmunidad humoral. Los linfocitos T, las células responsables de la inmunidad celular, reconocen los antígenos de los microorganismos intracelulares y su función consiste en destruir estos microorganismos o las células infectadas. Los linfocitos T no sintetizan anticuerpos. Los linfocitos T se dividen en poblaciones funcionalmente distintas: los linfocitos T cooperadores, los linfocitos T reguladores y los linfocitos T citotóxicos o citolíticos.<sup>20</sup>

Los linfocitos T cooperadores sintetizan unas proteínas denominadas citocinas, cuya función es estimular la proliferación y la diferenciación de los linfocitos T y otras células como los linfocitos B, los macrófagos y leucocitos.

Los LTC destruyen las células que producen antígenos extraños, como células infectadas por virus y otros microorganismos intracelulares. Los linfocitos citolíticos naturales (NK), están implicados en la inmunidad innata contra virus y otros microorganismos intracelulares.<sup>20</sup>

La función principal de los linfocitos T reguladores, consiste en la inhibición de las respuestas inmunitarias.

El inicio y desarrollo de las respuestas inmunitarias adaptativas requieren que los antígenos sean capturados y expuestos a linfocitos específicos. Las células que desempeñan esta función reciben el nombre de células presentadoras de antígenos (CPA). Las CPA más especializadas son las células dendríticas, que capturan los antígenos microbianos que proceden del medio externo, los transporta a los órganos linfáticos y los presenta a los linfocitos T vírgenes para iniciar la respuesta inmunitaria<sup>20</sup>.

La activación de los linfocitos por un antígeno pone en marcha numerosos mecanismos cuyo objetivo es la eliminación del antígeno. Su destrucción suele requerir la participación de unas células denominadas células efectoras.

Los linfocitos y las células accesorias están concentrados en órganos linfáticos anatómicamente diferenciados donde interactúan para iniciar las respuestas inmunitarias. Los linfocitos están también presentes en la sangre; desde la sangre puede circular hacia los tejidos linfáticos y hacia las zonas periféricas de exposición al antígeno para destruirlo.<sup>20</sup>

### **3.4.3. FASES DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS ADAPTATIVAS.**

Las respuestas inmunitarias adaptativas pueden dividirse en distintas fases: (Figura 2).

#### **3.4.3.1. Reconocimiento de los antígenos.**

Cada persona posee numerosos linfocitos derivados mediante clonación, de manera que cada uno procede de un único precursor y es capaz de reconocer y responder a un determinante antigénico específico, de forma que cuando llega un antígeno, éste selecciona y activa el clon específico preexistente.

#### **3.4.3.2. Activación de los linfocitos.**

La activación de los linfocitos requiere dos señales distintas, la primera consiste en un antígeno y la segunda en productos microbianos o componentes de las respuestas inmunitarias innatas a los microorganismos.

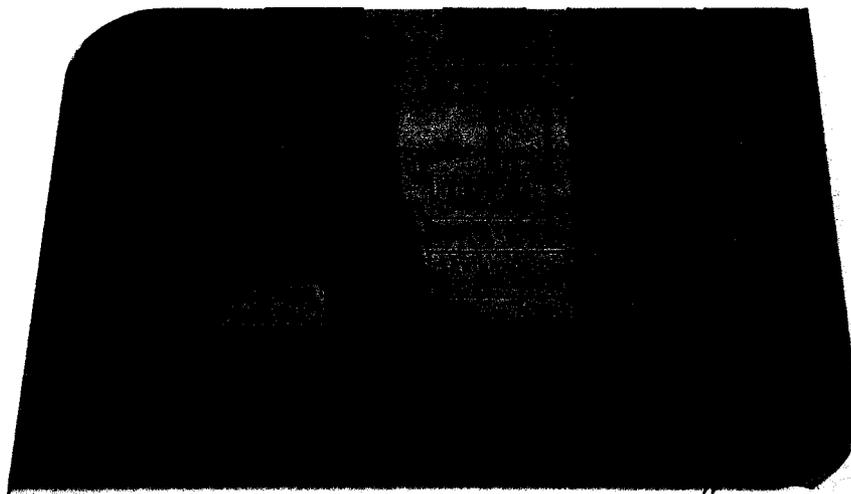
#### **3.4.3.3. Fase efectora de las respuestas inmunitarias: eliminación de los antígenos.**

Durante la fase efectora, los linfocitos que han sido activados de forma específica por los antígenos, realizan las funciones efectoras que conducen a la eliminación de los antígenos. Los anticuerpos y linfocitos T eliminan los microorganismos extracelulares e intracelulares, respectivamente.<sup>20,22</sup>

#### 3.4.3.4. Homeostasis: disminución de las respuestas inmunitarias.

Al término de una respuesta inmunitaria, el sistema inmunitario recupera su estado de salud basal de reposo, debido en gran parte a que la mayoría de la progenie de los linfocitos estimulados por el antígeno muere por apoptosis. La apoptosis es una forma de muerte celular fisiológica. Una gran proporción de los linfocitos estimulados por antígenos experimentan apoptosis, debido probablemente a que la supervivencia de los linfocitos depende de los antígenos y de los factores de crecimiento inducidos por los antígenos.<sup>20,22</sup>

Figura 2. Fases de las respuestas inmunitarias adaptativas.



(Tomado de: Abbas, Abul K. /Lichtman, Andrew, 2004.)

### 3. BARRERAS NATURALES DE PROTECCIÓN.

Las barreras naturales están constituidas por la piel y las mucosas que tapizan el tracto respiratorio, gastrointestinal y genitourinario.

Cuando se superan estas barreras se ponen en juego otros mecanismos inmunológicos en tejidos profundos: la inflamación es uno de los primeros en desencadenarse.<sup>22</sup>

Su función de barrera se completa por la acción de diversos factores de actividad antibacteriana. La piel íntegra, provista de una capa córnea queratinizada, constituye una barrera que los microorganismos difícilmente pueden traspasar. Las únicas soluciones de continuidad son los orificios de los conductos excretores de las glándulas sudoríparas, sebáceas y folículos pilosos, que es por donde pueden penetrar algunos microorganismos a la piel intacta. En general sólo cuando existe una alteración a la integridad de la piel, por circunstancias patológicas o iatrogénicas, los agentes microbianos pueden superar esta barrera. En la dermis e hipodermis existen células fagocíticas, que ejercen una acción defensiva frente a los patógenos.<sup>21</sup>

En las mucosas, el moco que las recubre es un excelente sistema de captación de microorganismos, que son eliminados por el movimiento ciliar o peristáltico. Además están bañadas por secreciones que tienen acción antibacteriana como:

- a. Lisozima: Se encuentra en la saliva, secreción nasal, lágrimas y granulaciones de los neutrófilos.
- b. Lactoferrina: Que capta hierro, evitando que pueda ser utilizado por los microorganismos. Está en la saliva, intestino y leche.
- c. Lactoperoxidasa: Que en presencia de  $H_2O_2$  y tiocianato, origina hipotiocianato, que es un inhibidor bacteriano, se detecta en la leche y saliva.
- d. Bilis: Que permite el desarrollo de un número limitado de microorganismos.
- e. Sustancias tenso activas: Son complejos de lípidos, glucolípidos y lipoproteínas presentes en los alvéolos pulmonares. Inhiben la adherencia microbiana y facilitan la fagocitosis.

En las secreciones mucosas, también se encuentran inmunoglobulinas de clase A, constituyen un mecanismo de defensa específico.<sup>21</sup>

#### 4. PIEL, UN ÓRGANO DE PROTECCIÓN.

Hace más de cien años, Virchow describió a la piel como una cubierta protectora de otras vísceras internas más delicadas y de función más sofisticada. En aquella época se creía que la piel era fundamentalmente, una barrera pasiva contra la pérdida de líquidos y las agresiones mecánicas. Sin embargo, durante los últimos tres decenios la investigación científica ha demostrado que la piel es un órgano complejo, en el que las interacciones celulares y moleculares controlan muchas respuestas importantes frente a nuestro medio ambiente.<sup>24</sup>

La piel es el órgano más extenso del cuerpo, al que recubre en su totalidad. Además de actuar como escudo protector contra el calor, la luz, lesiones e infecciones, la piel también cumple estas funciones:<sup>24</sup>

- Regula la temperatura corporal.
- Almacena agua y grasa.
- Es un órgano sensorial.
- Evita la pérdida de agua.
- Previene la entrada de bacterias.

La piel está compuesta por las siguientes capas, cada una de ellas desempeña distintas funciones (Tabla 2):

- Epidermis.
- Dermis.
- Capa de grasa subcutánea.

Tabla 2. Componentes de la piel.

Epidermis	La epidermis es la capa externa delgada de la piel compuesta por las tres partes siguientes: <ul style="list-style-type: none"><li>• Estrato córneo (capa córnea) Esta capa consiste en queratinocitos completamente maduros que contienen proteínas fibrosas (queratinas). La capa más externa se renueva constantemente. El estrato córneo previene la entrada de la mayoría de las sustancias extrañas y la pérdida de fluidos corporales.</li><li>• Queratinocitos (células escamosas) Esta capa, que se encuentra debajo del estrato córneo, contiene queratinocitos activos (células escamosas), que maduran y forman el estrato córneo.</li><li>• Capa basal La capa basal es la capa más profunda de la epidermis que contiene células basales. Las células basales se dividen continuamente, formando nuevos queratinocitos que reemplazan a los antiguos que se desprenden de la superficie cutánea.</li></ul>
	La epidermis también contiene melanocitos que producen melanina (el pigmento de la piel).
Capa subcutánea	La capa subcutánea es la capa más profunda de la piel. Está compuesta por una red de células de colágeno y grasa, que ayuda a conservar el calor corporal y protege el cuerpo contra lesiones puesto que amortigua los impactos.

(Tomado de: University of Virginia, Health System).

La piel no solamente está expuesta al ambiente externo, sino que es un órgano compuesto complejo, que contiene: folículos pilosos, y sus glándulas sebáceas asociadas; glándulas sudoríparas ecrinas y apócrinas; epitelio de superficie; un componente de tejido conjuntivo con una dermis papilar laxa que apoya los elementos epiteliales y la dermis reticular, compuesta por haces de colágena, fibras elásticas gruesas, vasos sanguíneos, linfáticos y nervios. La facilidad con que es posible estudiar tomar biopsias de la piel y la importancia que el hombre da a su aspecto ha contribuido adicionalmente a la complejidad de la misma.<sup>25</sup>

Ahora sabemos que la piel está formada por diversos tipos de estructuras celulares interdependientes que actúan en conjunto por un mismo objetivo protector:

#### **4.1. MELANOCITOS:**

Son las células responsables de la producción de un pigmento marrón (melanina) que constituye una importante barrera endógena frente a los nocivos rayos ultravioleta.

#### **4.2. CÉLULAS DE LANGERHANS:**

Son células epidérmicas dendríticas que captan y procesan las señales antigénicas y comunican esta información a las células linfoides.

#### **4.3. QUERATINOCITOS:**

Son células epiteliales escamosas, son localizaciones fundamentales de la biosíntesis de citocinas, importantes para la regulación de las células epidérmicas adyacentes y de las células de la dermis.

#### **4.4. TERMINACIONES NERVIOSAS Y PROCESOS AXONALES:**

Alertan contra los posibles factores dañinos del entorno.

#### **4.5. GLÁNDULAS SUDORÍPARAS:**

Protegen frente a las variaciones lesivas de la temperatura corporal.

#### **4.6. FOLÍCULOS PILOSOS:**

Contienen depósitos protegidos de células epiteliales primordiales, capaces de regenerar las capas superficiales de la piel, alteradas por agentes internos y externos<sup>25</sup>.

#### **4.7. CÉLULAS DENDRÍTICAS:**

Células especializadas de la dermis, su misión consiste en presentar los antígenos y moléculas que intervienen en la coordinación del ensamblaje de complejos macromoleculares involucrados en los primeros estadios de la curación de heridas de las capas cutáneas más profundas.<sup>25</sup>

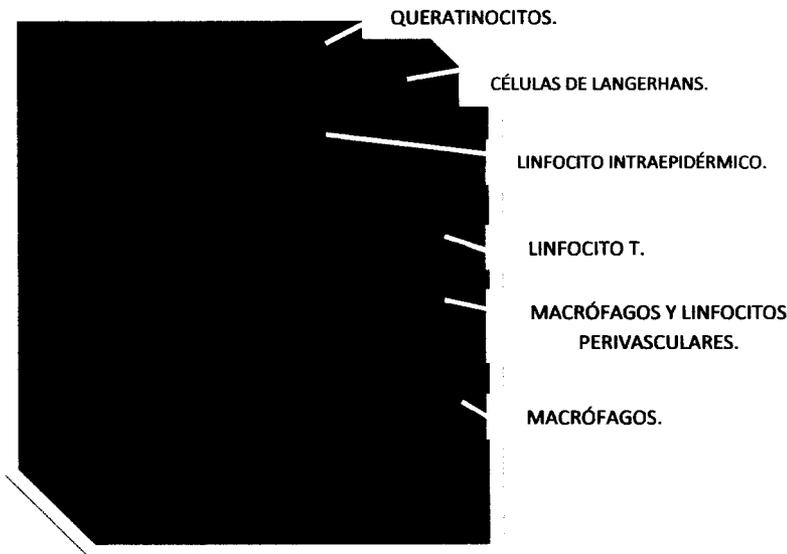
Los factores que influyen en la delicada homeostasis existente entre las células de la piel pueden dar lugar a procesos tan diversos como las arrugas, la pérdida del pelo, ampollas y erupciones, e incluso cánceres que ponen en peligro la vida y alteraciones de la regulación inmunitaria. Muy pocos microorganismos pueden atravesar la piel intacta. La piel cuenta con varios mecanismos por medio de los cuales evita el ingreso de los agentes patógenos. Uno de esos mecanismos, aparte de la barrera física, es la producción por las glándulas sebáceas de ácidos grasos que inhiben el crecimiento bacteriano. La descamación de las células epiteliales implica la eliminación de los microorganismos adheridos a ellas.<sup>24</sup>

#### 4.8. SISTEMA INMUNITARIO CUTÁNEO.

La piel contiene un sistema inmunitario especializado formado por linfocitos y células presentadoras de antígenos (CPA). La piel es el órgano más grande del cuerpo y supone una barrera física importante entre el organismo y su medio externo. Además la piel participa de forma activa en la defensa del huésped y tiene capacidad de generar y mantener reacciones inflamatorias e inmunitarias locales. Numerosos antígenos extraños logran entrar en el organismo a través de la piel, por lo que muchas respuestas inmunitarias comienzan en este tejido.<sup>20</sup>

Las principales poblaciones celulares de la epidermis consisten en queratinocitos, melanocitos, células epiteliales de Langerhans y linfocitos T intraepiteliales. (Figura 3).

Figura 3. Componentes celulares del sistema inmunitario cutáneo.



(Tomado de: Abbas, Abul K. /Lichtman, Andrew, 2004.)

Los queratinocitos y melanocitos no parecen ser mediadores importantes de la inmunidad adaptativa, aunque los queratinocitos sintetizan varias citocinas que pueden contribuir a las respuestas inmunitarias innatas y a la inflamación cutánea. Las células de Langerhans, que se localizan en la zona suprabasal de la epidermis, son células dendríticas inmaduras del sistema inmunitario cutáneo. Las células de Langerhans forman una red casi continua que les permite captar los antígenos que penetran a través de la piel. Estimuladas por citocinas proinflamatorias, las células de Langerhans retraen sus prolongaciones, pierden su adhesividad a través de las células epidérmicas y migran hacia la dermis. Posteriormente se dirigen hacia los ganglios linfáticos por los vasos linfáticos. Este proceso puede ser estimulado por quimiocinas que actúan de forma específica sobre las células de Langerhans.<sup>20</sup>

Los linfocitos intraepidérmicos constituyen tan sólo el 2% de los linfocitos asociados a la piel (el resto reside en la dermis). Los linfocitos T intraepidérmicos pueden expresar un grupo más restringido de receptores antigénicos que la mayoría de los linfocitos T de otros tejidos extracutáneos.<sup>20</sup>

La dermis contiene linfocitos T (CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>), sobre todo en las zonas perivasculares y macrófagos dispersos. Esto es similar a lo que sucede en tejidos conjuntivos de otros órganos. Los linfocitos T suelen expresar marcadores fenotípicos característicos de las células activadas o de memoria. No está claro si estas células residen de forma permanente en la dermis o si están en tránsito entre la sangre y los capilares linfáticos como parte de la recirculación de los linfocitos T de memoria.<sup>20</sup>

## 5. MUCOSA.

Una **mucosa** es un epitelio plano poliestratificado no queratinizado asociado a numerosas glándulas secretoras de moco.

Son tejidos orgánicos suaves y húmedos (como el del interior de la boca) que tapizan el interior de los órganos digestivos (cavidad oral, faringe, esófago, estómago, intestino delgado, colon y recto), los respiratorios (mucosa nasal, tráquea y bronquios), los urológicos (uretra, vejiga, uréteres) y genitales femeninos (parte de la vulva y vagina).<sup>26</sup>

### 5.1. TIPOS.

- 5.1.1. **Mucosa de Revestimiento:** su función es de protección. Ejemplo: paladar, sublingual, mucosa de las mejillas.
- 5.1.2. **Mucosa Masticatoria:** se caracterizan por tener una capa de queratina. Ejemplo La encía.
- 5.1.3. **Mucosa Especializada:** Ej. mucosa lingual con papilas gustativas.

Este tejido posee tres capas: un revestimiento de epitelio que tiene contacto directo con el contenido del tubo digestivo, una capa subyacente de tejido conectivo areolar y una capa delgada de músculo liso.<sup>26</sup>

a. **Mucosa:** Constituye el epitelio de boca, faringe, esófago y conducto anal que es de tipo escamoso estratificado no queratinizado y su principal función es de protección. El epitelio cilíndrico simple, que participa en la secreción y absorción, reviste al estómago y los intestinos. Las células de este segundo tipo de epitelio están unidas herméticamente una con otra de manera estrecha, lo cual evita el paso de material entre ellas.

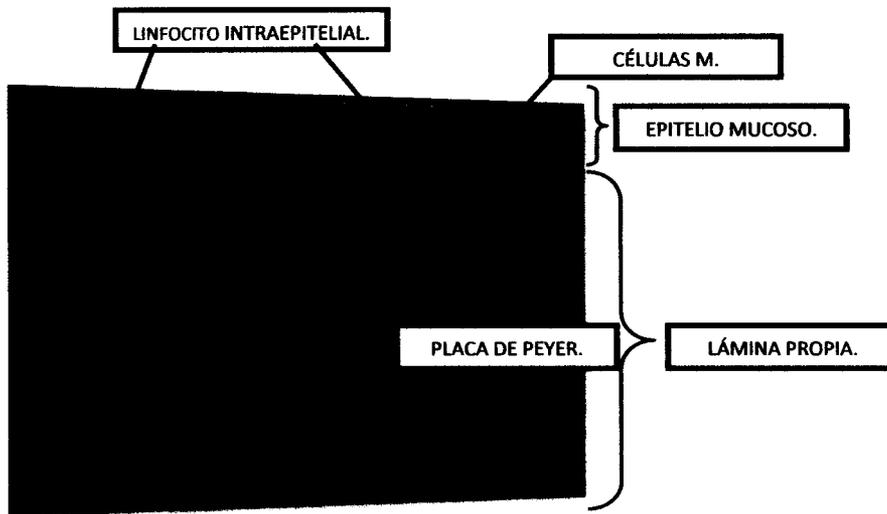
b. **Lámina Propia** es tejido conectivo areolar que contiene numerosos vasos sanguíneos y linfáticos, por los cuales se absorben los nutrientes del tubo digestivo y de esta forma llegan a otros tejidos. Esta capa brinda sostén al epitelio y lo une con la muscular de la mucosa. Esta capa de la mucosa incluye el Tejido Linfoides Relacionado con Mucosas (TLRM). Estos folículos linfáticos prominentes contienen células del sistema inmunitario, que protegen contra enfermedades. Los linfocitos y macrófagos del TLRM producen respuestas inmunitarias contra microbios, como las bacterias que penetran el epitelio.

c. Una delgada capa de fibras de músculo liso, la lámina muscular de la mucosa, hace que la mucosa del estómago e intestino delgado presente numerosos pliegues pequeños, los cuales incrementan el área de superficie para la digestión y la absorción. Los movimientos de la muscular hacen que todas las células de absorción estén expuestas al contenido del tubo digestivo.<sup>26</sup>

## 5.2. SISTEMA INMUNITARIO DE LA MUCOSA.

Como la piel las superficies mucosas de los aparatos respiratorio y digestivo están colonizadas por linfocitos y células presentadoras de antígenos (CPA) que inician las respuestas inmunitarias frente a antígenos ingeridos o inhalados. Igual que la piel, estos epitelios mucosos son barreras entre el medio interno y externo y por tanto, son un lugar importante de entrada de microorganismos.<sup>20</sup> Las vías respiratorias constituyen la puerta de entrada de antígenos más importante. (Figura 4).

Figura 4. Sistema inmunitario de las mucosas.



(Tomado de: Abbas, Abul K. /Lichtman, Andrew, 2004.)

Las respuestas inmunitarias a los antígenos orales difieren en algunos aspectos fundamentales de las respuestas a los antígenos que se encuentran en otras localizaciones. Las dos diferencias más llamativas son las altas concentraciones de anticuerpos IgA asociados a los tejidos mucosos y la tendencia de la inmunización oral con antígenos proteicos a inducir tolerancia más que activación de los linfocitos T.<sup>20</sup>

## 6. RESPUESTA INFLAMATORIA.

La respuesta inflamatoria es la reacción de los tejidos conjuntivos vasculares a un daño. Los vasos sanguíneos se dilatan y se tornan más permeables, permiten el escape de leucocitos y plasma hacia el área dañada.<sup>24</sup>

La respuesta frente a una lesión o una infección se manifiesta como inflamación. El objetivo fundamental de la inflamación es atraer células, líquidos y proteínas desde la sangre hacia el tejido dañado; la finalidad es desencadenar mecanismos de reparación tisular y destrucción del agente patógeno.<sup>22</sup>

Al principio se trata de un evento local que se manifiesta en forma de dolor e hinchazón por la entrada de líquidos (edema) y que puede estar acompañado de calor y rubor (eritema). La evolución de la inflamación dependerá de la extensión del daño.<sup>22</sup>

La inflamación se caracteriza por cuatro signos y síntomas cardinales, descritos originalmente por Celsus en el primer siglo después de Cristo: rubor, tumor, calor y dolor; Posteriormente, Galeno (130-200) añadió un quinto signo: pérdida de la función. El rubor y el calor se deben a un aumento del flujo sanguíneo en el área traumática y a la constricción de las vénulas. Los cambios de la micro circulación son inducidos por mediadores químicos. Estos mediadores, además, aumentan la permeabilidad capilar con lo que los líquidos y las células sanguíneas pasan al espacio extravascular provocando la hinchazón y un aumento de la presión local que es el que origina el dolor.<sup>21,27</sup>

La inflamación es la reacción aguda o crónica de un tejido vascularizado ante una agresión local, ya sea microbiana o de otra naturaleza. Supone un aporte de factores humorales celulares, favoreciendo la eliminación del agente patógeno por la fagocitosis. Tras ella, el tejido dañado sufrirá un proceso de reparación mediante regeneración celular o cicatrización, o ambas. Los procesos inflamatorios y de reparación constituyen una reacción defensiva fundamental; sin embargo, sobrepasados los límites normales de respuesta pueden ser perjudiciales.<sup>21</sup>

En algunos casos, como la hipersensibilidad, la inflamación puede tener consecuencias nocivas, por lo general es una respuesta protectora que trata de restaurar los tejidos lesionados. Tras un proceso inflamatorio puede ocurrir lo siguiente:

- Resolución con retorno a una estructura y función normales.
- Supuración con formación de absceso.
- Hinchazón con regeneración de tejido especializado o fibroso formando una cicatriz y
- Persistencia del agente causante, haciéndose el proceso crónico.

La respuesta inflamatoria está formada por plasma, células circulantes, vasos sanguíneos y constituyentes celulares y extracelulares del tejido conectivo. Entre las células circulantes se incluyen los neutrófilos, monocitos, eosinófilos, linfocitos, basófilos y plaquetas. Las células del tejido conectivo son las células cebadas, que rodean los vasos sanguíneos y los fibroblastos. La matriz extracelular consiste en proteínas fibrosas estructurales (colágeno, elastina), glicoproteínas adherentes (fibronectina, laminina, entactina, tenascina y otras) y proteoglicanos. La membrana basal es un componente especializado de la matriz extracelular que consiste en glicoproteínas adhesivas y proteoglicanos.<sup>27</sup>

## 7. INFLAMACIÓN AGUDA.

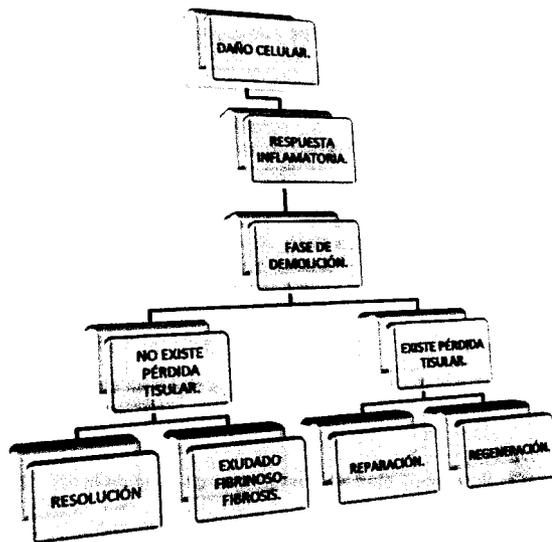
Tiene una duración de minutos, horas, o días. Se caracteriza por una rápida vasodilatación local, un incremento de la permeabilidad vascular y una acumulación de células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos). Si continúa el flujo de plasma y leucocitos, se produce un aumento de células muertas, y como consecuencia, la formación de un absceso.<sup>21</sup>

La inflamación aguda puede describirse mejor como una reacción de los elementos vasculares y de los tejidos de apoyo a una lesión; origina la formación de un exudado rico en proteínas, a condición de que la lesión no haya sido lo bastante grave para destruir el área.<sup>24,25</sup>

La inflamación aguda continúa en cuanto persista el daño tisular; cuando se elimina o suprime el agente causal, células limpiadoras eliminan los desechos de la reacción inflamatoria durante una fase de demolición. El tejido puede entonces normalizarse; cuando ha sufrido una pérdida tisular, hay una etapa final de cicatrización por reparación, regeneración, o ambas. (Diagrama 1).

Con fines descriptivos, la reacción inflamatoria aguda se subdivide en tres componentes: alteraciones vasculares, tumefacción y exudación.<sup>24,25</sup>

Diagrama 1. Reacción tisular local a lesiones.



## 7.1. ALTERACIÓN VASCULAR:

Es la presencia de vasodilatación, de tal forma que más sangre pasa hacia esa parte del cuerpo lesionada. Este aumento del contenido de sangre, llamado *hiperemia* explica porque se ve la zona roja inflamada. La piel, normalmente más fría que la sangre arterial, se torna caliente por el aumento de flujo sanguíneo.<sup>24,25</sup>

La sangre se torna más viscosa y la corriente es más lenta a medida que se deteriora la acción lubricante de la zona plasmática, este proceso se denomina *estasis*. Otras dos alteraciones importantes ocurren: se contraen las células endoteliales y se ensanchan los espacios entre células vecinas; al mismo tiempo, se mueven los leucocitos hacia la zona plasmática y se adhieren al endotelio alterado. Esta adhesión se observa mejor en las vénulas; este fenómeno es conocido como *marginación de leucocitos o pavimentación del endotelio*.<sup>24,25</sup>

## 7.2. EXUDACIÓN.

El exudado está formado por plasma y elementos hemáticos figurados: leucocitos (células polinucleares), células cebadas, eritrocitos y fibrina. Estos elementos se encuentran extravasados en un espacio natural (exudado) o en el intersticio (infiltrado inflamatorio).<sup>27,28</sup>

### 7.2.1. Patogenia del exudado.

El exudado se produce como consecuencia de un trastorno en la micro circulación. Dicho trastorno consiste en hiperemia activa y aumento de la permeabilidad vascular. El exudado se produce principalmente en el segmento venular.

En el desarrollo de la hiperemia activa pueden distinguirse tres fases:

- ✓ Fase transitoria de constricción arteriolar por estímulo de los nervios vasoconstrictores;
- ✓ Vasodilatación con aceleración de la corriente sanguínea, vasodilatación producida por la acción de sustancias vasoactivas;
- ✓ Estasis sanguínea acompañada de un aumento de viscosidad de la sangre por pérdida de plasma y a veces de microtrombosis.

Las sustancias vasoactivas están representadas por productos celulares: histamina, serotonina, prostaglandinas y productos de destrucción celular; y por factores plasmáticos: productos de la activación del sistema de cininas, del complemento, de fibrinólisis y de la coagulación. La principal sustancia vasoactiva en el hombre es la histamina.<sup>27,28</sup>

### 7.2.2. Patogenia del exudado de plasma.

El exudado de plasma está hecho de agua, solutos de bajo peso molecular y proteínas. El agua y solutos de bajo peso molecular salen de los vasos por acción de factores mecánicos; las proteínas, por aumento de la permeabilidad vascular.

### 7.2.3. Exudación de agua y solutos de bajo peso molecular.

El agua y los solutos de bajo peso molecular atraviesan el endotelio por los pequeños espacios intercelulares y también a través del citoplasma por pinocitosis.

### 7.2.4. Exudación de proteínas.

El aumento de la permeabilidad vascular traduce una alteración de la pared de los vasos pequeños. Esta alteración está condicionada por dos factores: acción de sustancias vasoactivas y lesión endotelial. El estudio experimental del aumento de la permeabilidad vascular ha mostrado que las sustancias vasoactivas producen por sí solas un aumento precoz pero sólo transitorio de la permeabilidad vascular, en tanto la lesión endotelial se traduce en un aumento persistente de la permeabilidad vascular. En el hombre la lesión endotelial es el factor

principal del aumento de la permeabilidad vascular. Entre las sustancias vasoactivas que aumentan la permeabilidad se cuentan también las sustancias quimiotácticas. Las sustancias vasoactivas aumentan la permeabilidad vascular por contracción de las células endoteliales y ampliación del espacio intercelular.

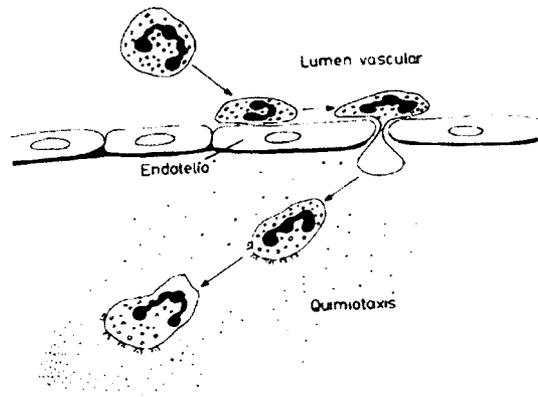
La exudación de proteínas se manifiesta en lo que clínicamente se llama exudado.<sup>27,28</sup>

#### 7.2.5. Patogenia de la exudación de células.

La exudación de células hemáticas se debe a un proceso activo en el caso de los leucocitos y células cebadas y, a un proceso pasivo en el caso de los eritrocitos.

#### 7.2.6. Exudación de leucocitos (células polimorfonucleares).

El proceso activo de la exudación celular corresponde a la quimiotaxis, puesto que en la



inflamación las sustancias quimiotácticas se concentran en el espacio extravascular. (Figura 5).

Los agentes quimiotácticos de los leucocitos son los siguientes: las sustancias liberadas en la activación de los sistemas plasmáticos en cascada; productos de la destrucción o alteración tisulares, entre ellos las prostaglandinas; microorganismos diversos; los propios leucocitos ya emigrados, y diversas proteínas desnaturalizadas.<sup>27,28</sup>

Figura 5. Exudación de leucocitos, marginación, adherencia y migración. (Tomado de: Modificado de Cotran et al, 1999.)

En el desplazamiento referido de los leucocitos pueden distinguirse las siguientes fases: marginación de estas células en la corriente sanguínea, es decir, se disponen en la periferia de ésta; adhesión de los leucocitos al endotelio y, por último, migración de los leucocitos a través de la pared vascular. La migración se realiza por el espacio intercelular y luego por la membrana basal (Figura 5).

#### 7.2.7. Exudación de otras células hemáticas.

La exudación de células cebadas, granulocitos eosinófilos y posiblemente también de linfocitos, se produce igualmente por quimiotaxis, cuyos agentes no están todavía bien determinados. Los granulocitos eosinófilos muestran una respuesta quimiotáctica positiva para ciertas bacterias y el factor C5 del complemento. Las células cebadas tienen menor movilidad que los granulocitos neutrófilos y su respuesta quimiotáctica ocurre después.

### 7.2.8. Exudación de eritrocitos.

La salida de eritrocitos es pasiva y está condicionada principalmente por el grado de lesión endotelial.

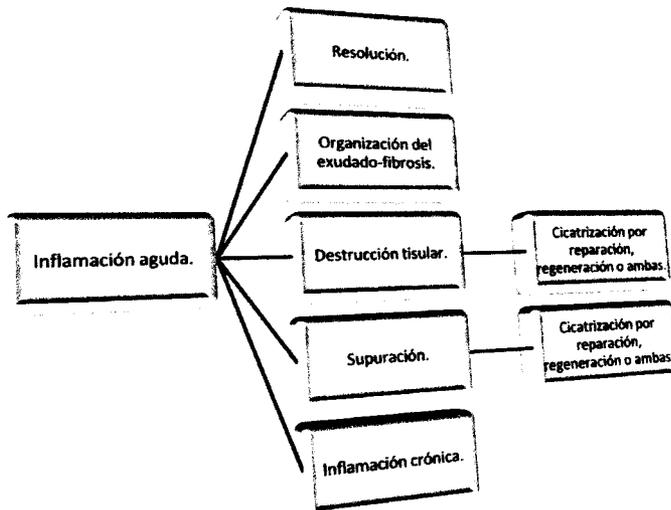
En resumen, la exudación está determinada por factores mecánicos, sustancias vasoactivas, lesión endotelial y agentes quimiotácticos.<sup>27,28</sup>

### 7.3. SECUELAS LOCALES DE LA INFLAMACIÓN AGUDA.

Casi en todos los ejemplos de inflamación aguda el exudado polimorfonuclear inicial es reemplazado por exudado mononuclear; este intercambio anuncia el inicio de la fase de demolición, durante la cual se elimina exudado inflamatorio y desechos, se lleva a cabo por actividad de macrófagos.<sup>25</sup>

Si se ha dañado por tejido, la cicatrización ocurre por resolución. Sin embargo, si se ha destruido una cantidad considerable de los tejidos fijos del órgano (y sobrevive el paciente) el área sufre autólisis y la cicatrización se lleva a cabo por regeneración o reparación. Si persiste el agente causal, sobreviene la inflamación crónica (Diagrama 2).

Diagrama 2. Secuelas de la inflamación aguda.



### 7.3.1. DEMOLICIÓN.

Las células cebadas que salen de los vasos sanguíneos como parte del exudado inflamatorio celular se acumulan de manera constante en el área de la inflamación. Se considera la mejor célula del sistema fagocítico. Una vez que penetra en el área de la inflamación crece y se torna altamente fagocítico, y se denomina macrófago, éste es la célula de mayor importancia durante la demolición, que es un preludio necesario para la resolución o cicatrización, sea por regeneración o reparación.<sup>25</sup>

### 7.3.2. RESOLUCIÓN.

Si el daño celular ha sido relativamente ligero en un proceso inflamatorio agudo, las alteraciones celulares y tisulares son reversibles y no ocurre necrosis. Después de la demolición, que se lleva a cabo principalmente por la actividad de macrófagos, por fagocitosis y la activación de plasmina, se elimina el exudado de tal forma que el órgano recupera su normalidad, esta normalización completa del tejido se denomina resolución.

### 7.3.3. NECROSIS Y SUPURACIÓN.

Cuando el agente nocivo produce necrosis importante, es imposible la resolución; si el paciente vive, la curación ocurre por reparación y regeneración.

La supuración se presenta cuando la necrosis tisular se acompaña de polimorfonucleares. Esta reacción es típica de infecciones piógenas, pero también ocurre cuando el agente irritante es una sustancia química. El agente nocivo destruye muchos de estos leucocitos. Las enzimas proteolíticas liberadas por los leucocitos muertos y la autólisis mediada por las enzimas lisosómicas propias de los tejidos causan reblandecimiento del tejido necrótico. El material líquido resultante, llamado pus, está incluido dentro de una cavidad, formando un absceso. La membrana piógena, pared que reviste al absceso, consiste al inicio de tejido inflamatorio agudo muy infiltrado de polimorfonucleares. Pronto se organiza un exudado fibrinoso, abundante en la pared hacia tejido de granulación, de tal manera que la membrana piógena consiste finalmente en tejido de granulación inflamatorio.<sup>25</sup>

El pus está constituido por leucocitos muertos y otros componentes del exudado inflamatorio-líquido de edema y fibrina. Además de desechos tisulares conteniendo ácidos nucleicos, lípidos y eritrocitos, así como los microorganismos causales. El pus tiende a fluir en la línea de menor resistencia hacia la superficie libre. A continuación el absceso se rompe y elimina su contenido de manera espontánea, o es insidioso quirúrgicamente. Una vez que se drena, un absceso cicatriza por reparación; sin embargo, si persisten las infecciones producen inflamación crónica y se produce un absceso crónico, su pared está compuesta por tejido de granulación con colágena e infiltración abundante de polimorfonucleares, macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. Puede producirse y eliminarse una gran cantidad de pus a través de un conducto, llamado seno; o hacia una superficie de la piel. En ocasiones, cuando un absceso no se drena, su pus se torna viscoso o impactado y el material, se calcifica y queda incluido en una pared fibrosa.<sup>25,29</sup>

## 8. INFLAMACIÓN CRÓNICA.

Es una secuela de la inflamación aguda. En inflamación crónica, la inflamación y cicatrización proceden juntas.<sup>25</sup>

Tiene una mayor duración, de semanas, meses e incluso años; se caracteriza histológicamente por el infiltrado de linfocitos y macrófagos con la proliferación de vasos sanguíneos y tejido conectivo. Se produce, por otra parte, una proliferación de vasos sanguíneos y tejido conjuntivo, una destrucción tisular gradual, y una reparación lenta fibrosa-cicatrizal.<sup>21</sup>

Tiene dos características importantes:

- a. El infiltrado celular está compuesto sobre todo por macrófagos, linfocitos y células plasmáticas.
- b. La reacción inflamatoria es más productiva que exudativa, es decir, que la formación de tejido fibroso prevalece sobre el exudado de líquidos.

La inflamación crónica puede producirse por diversas causas: a) progresión de una inflamación aguda; b) episodios recurrentes de inflamación aguda y c) inflamación crónica desde el comienzo asociada frecuentemente a infecciones intracelulares (tuberculosis, lepra, entre otros.).

Microscópicamente la inflamación crónica se caracteriza por la presencia de macrófagos y sus derivados (células epiteloides y gigantes), linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos, eosinófilos y fibroblastos.<sup>28</sup>

### 8.1. MEDIADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACIÓN.

Estos mediadores son sustancias solubles y difusibles que pueden actuar localmente en el sitio de la lesión (histamina, serotonina, entre otros.). Estos mediadores generados por sustancias o células propias del organismo o sean producidos por factores externos se clasifican en:

- > Mediadores exógenos.
- > Mediadores endógenos.

#### 8.1.1. Mediadores exógenos.

Son productos bacterianos y toxinas que pueden actuar por sí mismos como mediadores de la inflamación, entre ellos el lipopolisacárido (LPS), una endotoxina derivada de las bacterias gramnegativas. Ésta activa la vía alterna del complemento y da como resultado la producción de péptidos C3a y C5a, los que causan vasodilatación y aumentan la permeabilidad capilar. Estas endotoxinas también pueden generar la proliferación de linfocitos T.<sup>22,31</sup>

#### 8.1.2. Mediadores endógenos.

Son los producidos por el mismo sistema inmune. Algunos de ellos presentes en el plasma en forma inactiva como componentes de la cascada del complemento, de la coagulación y del sistema de las quininas. Otros pueden ser producidos en el sitio de la lesión por células cebadas (que liberan histamina), macrófagos, basófilos y plaquetas (liberan sustancias vasoactivas).

El mediador más importante es la histamina, responsable de la fase temprana de la inflamación, la liberación de histamina es inducida por anafilotoxinas (componentes activados en la cascada del complemento, C5a, C3a y C4a), así como por agentes físicos como traumatismos o el frío.<sup>22,31</sup>

Dado que la histamina tiene una vida media muy corta (disminuye el foco inflamatorio 60 minutos después de iniciada la reacción), los efectos vasculares tardíos son mediados por

prostaglandinas y leucotrienos, ambos metabolitos derivados del ácido araquidónico. Tanto el ácido araquidónico como sus productos son elaborados fundamentalmente por los macrófagos.

Los mediadores derivados de las quininas, son la bradiquininas, que también provocan vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y contracción del músculo liso.<sup>22,31</sup>

Los mediadores provenientes de la cascada de la coagulación se denominan fibrinopéptidos. Se producen en la etapa final de la cascada en el pasaje de fibrinógeno a fibrina, conducen a un aumento de la permeabilidad capilar.

Las citoquinas, que desempeñan un papel fundamental en la respuesta inmune, son hormonas liberadas por una gran variedad de células como los linfocitos (linfoquinas), células cebadas (monoquinas), entre otros; aumentan la adhesión en el endotelio capilar y favorecen la entrada de neutrófilos, células cebadas y linfocitos que continuarán en la respuesta inmune en el sitio de la inflamación.<sup>22</sup>

## **8.2. MEDIADORES TISULARES DE LA INFLAMACIÓN.**

La activación de los células cebadas, basófilos y plaquetas estimula el metabolismo del ácido araquidónico con la consiguiente síntesis de prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos.

La histamina y la serotonina, segregadas por células cebadas, basófilos y plaquetas, producen vasodilatación y aumentan la permeabilidad vascular. El PAF es un complejo lisofosfolípido-acetilado que induce la agregación plaquetaria y la degranulación. Además, aumenta la permeabilidad vascular, induce la adhesión leucocitaria y estimula la síntesis de derivados del ácido araquidónico. Estos derivados incluyen las prostaglandinas y los leucotrienos.<sup>30,31</sup>

El ácido araquidónico es un ácido graso derivado del ácido linoleico que se encuentra en la membrana celular y bajo estimulación puede ser liberado al exterior de la célula por una fosfolipasa. El óxido nítrico se produce por las células endoteliales, macrófagos y neuronas del cerebro.<sup>31</sup>

## **8.3. MEDIADORES PLASMÁTICOS DE LA INFLAMACIÓN.**

El factor XII de la coagulación (Factor Hageman) se activa por superficies extrañas cargadas negativamente, tales como la membrana basal, enzimas proteolíticas o lipopolisacáridos. Una vez activado, el factor XII puede activar el sistema de la coagulación y el de la fibrinólisis.<sup>31</sup>

## **8.4. CÉLULAS INVOLUCRADAS EN LA INFLAMACIÓN.**

### **8.4.1. FAGOCITOS.**

Dentro de los elementos de la inmunidad innata los fagocitos desempeñan un papel fundamental en la eliminación de los microorganismos tales como bacterias extracelulares. Su función es la endocitosis de partículas, incluso agentes infecciosos y destruirlos. Para ello están estratégicamente localizados a lo largo de los capilares sanguíneos en los distintos tejidos.

### **8.4.2. EOSINÓFILOS.**

Estas células residen fundamentalmente en los tejidos submucosos y comparten la capacidad fagocítica con los neutrófilos. Sus gránulos contienen grandes cantidades de proteínas catiónicas con gran capacidad para destruir parásitos extracelulares. Elaboran mediadores importantes de hipersensibilidad tipo I o alergia. También sintetizan citoquinas como la IL-3, la IL-5 y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF).<sup>22</sup>

#### 8.4.3. BASÓFILOS Y CÉLULAS CEBADAS.

Estas células tienen gránulos con una variedad de mediadores de la inflamación, entre ellos histamina y serotonina. Éstos se liberan cuando estas células son activadas. Las células cebadas se encuentran cerca de los capilares sanguíneos en todos los tejidos, mientras que los basófilos se encuentran en circulación.

#### 8.4.4. PLAQUETAS.

También liberan mediadores inflamatorios cuando se activa la cascada de coagulación.

#### 8.4.5. CÉLULAS NATURAL KILLER (NK).

También se denominan linfocitos granulares grandes (LGL), tienen la capacidad de reconocer cambios en la membrana de ciertas células, por ejemplo, las células tumorales o células infectadas por virus. Estos linfocitos destruyen a estas células "blanco". También destruyen a células que tienen anticuerpos pegados en superficie.<sup>22</sup>

#### 8.5. SISTEMA DEL COMPLEMENTO.

Consiste en un grupo de proteínas plasmáticas que median varios mecanismos efectores de la respuesta inmune. La activación del complemento facilita la eliminación de antígenos del organismo y aumenta la actividad de la respuesta humoral. La mayoría de los componentes del complemento están presentes en el plasma en forma de precursores inactivos. La iniciación de la llamada cascada del complemento determina la activación secuencial de cada uno de sus componentes.<sup>20</sup>

##### 8.5.1. FUNCIONES DE LA CASCADA DEL COMPLEMENTO.

- ❖ **OPSONIZACIÓN:** Fenómeno por el cual el antígeno cubierto por anticuerpos o componentes activados del complemento es eliminado por células fagocíticas.
- ❖ **LISIS:** De las células infectadas o de microorganismos invasores.
- ❖ **INFLAMACIÓN:** La activación de la cascada del complemento genera péptidos biológicamente activos con actividad anafiláctica y quimiotáctica.
- ❖ **SOLUBILIZACIÓN DE INMUNOCOMPLEJOS.**

##### 8.5.2. OTROS EFECTOS BIOLÓGICOS DE COMPONENTES DEL COMPLEMENTO.

C3<sub>a</sub> y C5<sub>a</sub> reciben el nombre de anafilatoxinas, porque son capaces de inducir la liberación de histamina y otros mediadores de la anafilaxia o alergia. Las células cebadas, los basófilos, los neutrófilos y las células del músculo liso poseen receptores para C3<sub>a</sub>. Esta unión produce la degranulación de las células cebadas y los basófilos que contienen gránulos de histamina y serotonina, los que son liberados y generan vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y contractura del músculo liso.

C5<sub>a</sub> es 200 veces más potente que C3<sub>a</sub> en cuanto a la liberación de histamina. Además aumenta la permeabilidad capilar, induce la quimiotaxis y aumenta la adhesividad de los neutrófilos y otras células a los endotelios capilares.<sup>20</sup>

## 9. TIPOS DE RESPUESTA INFLAMATORIA.

La respuesta inflamatoria varía según el tejido relacionado. Por ejemplo, en el tejido laxo tiende a mostrar mayor acumulación de edema inflamatorio y las cavidades serosas pueden llenarse con líquido, produciendo una inflamación serosa. En tejido compacto (como el óseo) se limita al grado de tumefacción y la inflamación causa un aumento de la tensión tisular y obstrucción del riego. En consecuencia una complicación común es la necrosis.<sup>25</sup>

**9.1. Inflamación supurativa:** Inflamación con presencia de pus. La supuración indica que la infección es localizada.

**9.2. Inflamación serosa:** En tejidos laxos, la inflamación se caracteriza por acumulación excesiva de líquido seroso claro.

**9.3. Inflamación fibrinosa:** Formación de fibrina. Es frecuente en infecciones por neumococos y estafilococos. Presente en la pericarditis y peritonitis.

**9.4. Inflamación hemorrágica:** Formación de exudado acompañado de sangre indica daño vascular grave.

**9.5. Inflamación membranosa:** Una membrana recubre un área inflamada de mucosa. El tejido consiste en moco y exudado fibrinoso.

**9.6. Inflamación pseudomembranosa:** La membrana contiene epitelio necrótico, fibrina y células inflamatorias.

**9.7. Inflamación gangrenosa:** Inflamación acompañada de tejido necrótico.

**9.8. Inflamación caracterizada por respuesta mononuclear:** Predominación de macrófagos y linfocitos, éstos constituyen el mayor componente del infiltrado inflamatorio, también son las células inflamatorias características de la piel en la dermatitis aguda.

**9.9. Inflamación caracterizada por eosinófilos:** Los eosinófilos son células móviles pero menos fagocíticas que los neutrófilos. Llevan receptores para factores activados por complemento y también para histamina, con frecuencia acompañado por algún tipo de reacción alérgica. El eosinófilo podría moderar el proceso inflamatorio alérgico.<sup>25</sup>

## 10. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD.

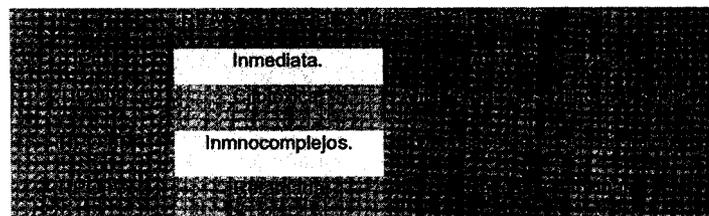
Una reacción de hipersensibilidad se puede definir como una expresión inapropiada, exagerada o mal dirigida, de los mecanismos de defensa frente a la infección, de tal forma que la acción del sistema de defensa produce efectos patológicos, en muchos casos más graves que los que produciría el agente inductor.<sup>21</sup>

En determinadas circunstancias y en algunos individuos, ciertos antígenos pueden originar una respuesta inmunitaria anómala, exagerada o inapropiada, dando lugar a una reactividad de la que se deriva lesión tisular u orgánica de gravedad variable. A este tipo de lesiones históricas se le denomina *hipersensibilidad* y a los mecanismos inmunopatológicos implicados en ella se denominan *reacciones de hipersensibilidad*.<sup>21</sup>

Literalmente, *alergia* significa alteración en la capacidad reaccional de un organismo al ponerse en contacto con ciertas sustancias, las cuales son denominadas *alérgenos*. Actualmente, el término *alergia* designa un estado de sensibilidad del organismo, tomándose como sinónimos los términos: *hipersensibilidad*, *anafilaxia* y *atopia*, estableciendo diferencias.<sup>26</sup>

Las reacciones de hipersensibilidad se agrupan según una clasificación propuesta por Gell y Coombs, en 1963, en 4 grupos básicos, de acuerdo con el mecanismo involucrado: (Tabla 3).

Tabla 3. Reacciones de hipersensibilidad. Clasificación de Gell y Coombs.



(Tomado de: Liébana, José, 2002).

### 10.1. HIPERSENSIBILIDAD TIPO I.

Una de las reacciones patológicas más potentes del sistema inmunitario es la que tiene lugar cuando la inmunoglobulina E (IgE) estimula a las células cebadas de los tejidos. Los anticuerpos IgE producidos en respuesta a un antígeno se unen a receptores Fc de las células cebadas. Cuando estos anticuerpos fijados a las células se unen al antígeno, las células se activan y liberan con gran rapidez diversos mediadores que en conjunto, provocan un aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación, contracción del músculo liso bronquial, y visceral e inflamación local. Esta reacción se conoce como hipersensibilidad inmediata, debido a su rápida aparición, que ocurre en los minutos siguientes al contacto con el antígeno (*inmediata*) y origina consecuencias patológicas importantes (*hipersensibilidad*).<sup>20,23</sup>

Este tipo de respuesta también es conocida como *alergia* o *atopia*, aparece cuando se produce una respuesta de IgE exagerada frente a antígenos ambientales inocuos, a los cuales se les denomina *alérgenos*. Esta IgE es producida por linfocitos B que reconocieron al alérgeno y además recibieron colaboración T en el ganglio regional del tejido al que ingresó el alérgeno.<sup>22</sup> Hoy en día se sabe que la *alergia* es el trastorno inmunitario más frecuente, afecta al 20% de la población de Estados Unidos.<sup>20</sup>

Una vez producida la IgE es liberada a la circulación y se pega a basófilos circulantes y células cebadas presentes en los tejidos, fenómeno denominado *sensibilización*. Mientras la IgE tiene una vida media de pocos días, la IgE pegada a una célula cebada puede durar meses. Una nueva exposición al alérgeno hace que éste se pegue a las IgE presentes en las células

sensibilizadas, esto desencadena la activación y degranulación de células cebadas, durante la degranulación se liberan mediadores farmacológicos tales como histamina, serotonina, heparina, entre otros, que median la respuesta inflamatoria característica de la alergia.<sup>20,22</sup>

Los factores implicados en la reacción de tipo I son: en primer lugar, los alérgenos, las IgE y las células cebadas; en segundo término, los niveles y el control de producción de IgE, el déficit de células T, la herencia genética y los factores ambientales e infecciosos.<sup>21</sup>

#### 10.1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA.

a) La secuencia típica de acontecimientos en la hipersensibilidad inmediata consiste en: exposición a un antígeno, activación de linfocitos T específicos para dicho antígeno, síntesis de anticuerpos IgE, unión de éstos con los receptores Fc de las células cebadas y activación de las células cebadas debido a la reexposición al antígeno, lo que da lugar a la liberación de mediadores a partir de estas células y a la consiguiente reacción patológica.

b) Existe una importante predisposición genética a presentar hipersensibilidad inmediata.

c) Los antígenos que desencadenan la hipersensibilidad inmediata, también denominados alérgenos, suelen ser proteínas y sustancias químicas habituales en el medio ambiente.

d) Las reacciones de hipersensibilidad inmediata dependen de la activación de los linfocitos T.

e) Las manifestaciones clínicas y anatomopatológicas de la hipersensibilidad inmediata consisten en una reacción vascular y del músculo liso que ocurre con gran rapidez después de la exposición al alérgeno (reacción inmediata) y una reacción tardía retardada que consta de inflamación.

f) Las reacciones de hipersensibilidad inmediata se manifiestan de varias formas, tales como alergias cutáneas y mucosas, alergias alimentarias, asma y anafilaxia sistémica. En su forma más extrema, la anafilaxia, los mediadores elaborados por las células cebadas pueden provocar una contracción de las vías respiratorias que conduzca a la asfixia o a un colapso cardiovascular mortal.<sup>20,23</sup>

#### 10.1.2. SÍNTESIS DE IgE.

Los anticuerpos IgE son los responsables de la sensibilización de las células cebadas y del reconocimiento de los antígenos en las reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Las personas atópicas sintetizan cantidades elevadas de IgE en respuesta a alérgenos ambientales, mientras que los sujetos normales suelen sintetizar otros isotipos de Ig, tales como IgM e IgG, y sólo producen pequeñas cantidades de IgE.

Varios factores pueden influir en esta tendencia a la aparición de respuestas frente a determinados antígenos, tales como los genes heredados, la naturaleza del antígeno y los antecedentes de exposición al mismo.<sup>20</sup>

#### 10.1.3. NATURALEZA DE LOS ALÉRGENOS.

Los antígenos que provocan reacciones de hipersensibilidad inmediata (alérgenos) son proteínas o sustancias químicas unidas a proteínas a las que la persona atópica se encuentra expuesta de manera crónica. Los alérgenos habituales consisten en proteínas del polen, ácaros del polvo doméstico, caspa de animales y ciertos alimentos y productos químicos, como el antibiótico penicilina.<sup>20</sup>

Dado que las reacciones de hipersensibilidad inmediata dependen de los linfocitos T, los antígenos independientes de estas células como los polisacáridos, no pueden provocar tales reacciones, salvo que se unan a proteínas. Algunos fármacos, como penicilina, desencadenan a menudo respuestas de IgE intensas. Estos fármacos reaccionan químicamente con los

aminoácidos de las proteínas del hospedero y estimulan la síntesis de IgE y la activación de células cebadas.<sup>20</sup>

Para que ocurra una reacción alérgica frente a un antígeno determinado debe haber una exposición repetida a dicho antígeno, ya que para que tenga lugar una reacción de hipersensibilidad a un antígeno, la producción de isotipos debe haberse desviado hacia la IgE y las células cebadas deben haber sido sensibilizadas por esta IgE.<sup>20,23</sup>

#### 10.1.4. ANTÍGENOS BIOLÓGICOS.

Un **antígeno** es cualquier sustancia que puede unirse específicamente a una molécula de anticuerpo o a un receptor de linfocito T. Los anticuerpos pueden reconocer como a antígenos a casi todos los tipos de moléculas biológicas, tales como metabolitos intermediarios simples, azúcares, lípidos y hormonas, así como macromoléculas, tales como hidratos de carbono complejos, fosfolípidos, ácidos nucleicos y proteínas. Esto contrasta con los linfocitos T, que sólo reconocen péptidos. Únicamente las macromoléculas son capaces de estimular a los linfocitos B para que inicien las respuestas inmunológicas humorales. Las moléculas que estimulan las respuestas inmunológicas se denominan **inmunógenos**. Las sustancias químicas pequeñas, pueden unirse a los anticuerpos pero no pueden activar a los linfocitos B por sí mismas, (es decir, no son inmunógenos) normalmente las fijan a macromoléculas antes de la inmunización. Para generar anticuerpos específicos para sustancias químicas pequeñas, los inmunólogos normalmente las fijan a macromoléculas antes de la inmunización. En estos casos, la sustancia química se denomina **hapteno** y la macromolécula, **transportador**.<sup>20</sup>

#### 10.1.5. FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS CEBADAS, BASÓFILOS Y EOSINÓFILOS.

Las células cebadas, basófilos y eosinófilos son las células efectoras de las reacciones de hipersensibilidad inmediata y de la enfermedad alérgica. Los tres poseen gránulos citoplásmicos en los que hay mediadores importantes de las reacciones alérgicas y los tres sintetizan mediadores lipídicos y citocinas que desencadenan la inflamación.

#### 10.1.6. PROPIEDADES DE LAS CÉLULAS CEBADAS Y BASÓFILOS.

Existen dos subpoblaciones principales de células cebadas que se diferencian por su localización anatómica, el contenido de sus gránulos y actividad. Las células cebadas mucosas humanas predominan en la mucosa intestinal y en los espacios alveolares del pulmón y su presencia depende también de los linfocitos T. A diferencia de las células cebadas de las mucosas, los del tejido conjuntivo dependen poco de los linfocitos T. En el ser humano, esta subpoblación se reconoce por la presencia en los gránulos de varias proteasas neutras, como la tripsasa, cinasa, proteasa y carboxipeptidasa. Las células cebadas del tejido conjuntivo humano se encuentran en la piel y submucosa intestinal.

Aunque no se sabe si estas subpoblaciones de células cebadas tienen funciones distintas, sus localizaciones, el contenido de sus gránulos y su dependencia relativa de los linfocitos T indican que cada uno de ellos puede intervenir en un espectro distinto de procesos patológicos. Es probable que las células cebadas de las mucosas participen en las enfermedades de hipersensibilidad inmediata dependientes de IgE y linfocitos T que afectan las vías respiratorias, como el asma bronquial, y otros tejidos mucosos. Por otro lado, las células cebadas del tejido conjuntivo intervienen en las reacciones de hipersensibilidad inmediata de la piel.

Los basófilos son granulocitos sanguíneos con semejanzas estructurales y funcionales a las células cebadas. Los basófilos representan menos del 1% del total de los leucocitos. Aunque en condiciones normales no se encuentran en los tejidos, pueden acudir a algunos focos inflamatorios, habitualmente junto con eosinófilos. Los basófilos que migran a los tejidos donde está presente el antígeno pueden contribuir a reacciones de hipersensibilidad inmediata.<sup>20</sup>

### 10.1.7. MEDIADORES PRODUCIDOS POR LAS CÉLULAS CEBADAS.

Las funciones efectoras de las células cebadas dependen de la liberación de moléculas solubles a partir de las células cuando se activan.<sup>20</sup>

#### 10.1.7.1. AMINAS BIÓGENAS.

Muchos de los efectos biológicos de la activación de las células cebadas están mediados por aminas biógenas que se almacenan en los gránulos citoplásmicos, desde donde son liberadas. Las aminas biógenas, a veces denominadas aminas vasoactivas, son compuestos de bajo peso molecular, que comparten la característica estructural de poseer un grupo amina. En las células cebadas humanas, el único mediador de esta clase presente en cantidades significativas es la histamina. Las acciones de la histamina son de corta duración. La unión de la histamina al endotelio causa la contracción de células, permitiendo así el paso del plasma a los tejidos. La histamina también estimula a las células endoteliales para que sintetizen relajantes de las células musculares lisas de los vasos, lo que se traduce en vasodilatación. Estas acciones de la histamina son las responsables de la respuesta de eritema asociada a las reacciones de hipersensibilidad inmediata.<sup>20</sup>

La histamina causa asimismo una contracción del músculo liso intestinal y bronquial, contribuyendo al aumento de peristaltismo y el broncoespasmo asociados, respectivamente, a los alérgenos ingeridos y al asma.<sup>20,30</sup>

#### 10.1.7.2. PROTEÍNAS Y PROTEOGLUCANOS.

Los componentes proteicos de los gránulos de secreción de las células cebadas son serina proteasas neutras, tales como triptasa y cinasa, que contribuyen a las lesiones hísticas de las reacciones de hipersensibilidad inmediata. La triptasa degrada el fibrinógeno activa la colagenasa, por lo que causa lesiones hísticas, mientras que la cinasa puede convertir la angiotensina I en angiotensina II, degradar la membrana basal de la epidermis y estimular la secreción de moco.<sup>20,23</sup>

Los proteoglucanos, tales como la heparina y sulfato de condroitina, también son componentes importantes de los gránulos de células cebadas y basófilos. Los proteoglucanos pueden controlar la cinética de las reacciones de hipersensibilidad inmediata.<sup>20</sup>

#### 10.1.7.3. MEDIADORES LIPÍDICOS.

La activación de las células cebadas se traduce en una rápida liberación de mediadores liberados de lípidos que ejercen distintos efectos sobre los vasos sanguíneos, el músculo liso de los bronquios y los leucocitos.<sup>20,23</sup>

Los mediadores más importantes son los metabolitos del ácido araquidónico. El principal mediador derivado del ácido araquidónico a través de la vía de la ciclooxigenasa es la prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>). La PGD<sub>2</sub> liberada se une a receptores de las células musculares lisas y actúa como vasodilatador y broncoconstrictor. Además estimula la quimiotaxis de los neutrófilos y su acumulación en los focos de inflamación. Los inhibidores de la ciclo-oxigenasa, como el ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos, impiden la síntesis de PGD<sub>2</sub>. Paradójicamente estos fármacos pueden empeorar la broncoconstricción del asma, ya que derivan el ácido araquidónico hacia la síntesis de leucotrienos.

Los mediadores más importantes del ácido araquidónico formados por la vía lipoxigenasa son los leucotrienos, encuentran en las células cebadas de las mucosas, pero no del tejido conjuntivo. Los leucotrienos de las células cebadas se unen de manera específica a receptores de las células musculares lisas, y provocan broncoconstricción.

Un tercer tipo de mediador lipídico producido por las células cebadas es el denominado factor activador de las plaquetas (PAF). El PAF ejerce una acción broncoconstrictora directa.<sup>20</sup> También produce retracción de las células endoteliales y puede relajar el músculo liso vascular. Datos genéticos recientes indican que el PAF es un mediador del asma.

#### 10.1.7.4. CITOCINAS.

Las células cebadas y los basófilos producen muchas citocinas distintas que pueden contribuir a la inflamación alérgica. Entre estas citocinas figuran TNF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13. Además de la inflamación alérgica, las citocinas de las células cebadas parecen contribuir a las respuestas inmunitarias innatas frente a las infecciones.<sup>20</sup>

#### 10.1.8. PROPIEDADES DE LOS EOSINÓFILOS.

Los eosinófilos son granulocitos procedentes de la médula ósea, que son abundantes en infiltrados inflamatorios de las reacciones tardías y que contribuyen a muchos de los procesos patológicos de las enfermedades alérgicas. En condiciones normales, se encuentran en los tejidos periféricos, sobre todo en las mucosas del aparato respiratorio, digestivo y urinario, y su número puede aumentar en un contexto inflamatorio.

Las citocinas producidas por los linfocitos T estimulan la activación de los eosinófilos y su atracción hacia los focos de inflamación de fase tardía.

Las proteínas liberadas de los gránulos de los eosinófilos son tóxicas para los microorganismos parasitarios y pueden dañar los tejidos normales.

Al igual que las células cebadas y basófilos, los eosinófilos activados producen y liberan mediadores lipídicos, entre ellos, PAF, prostaglandinas y leucotrienos, que contribuyen a los procesos patológicos de las enfermedades alérgicas. Los eosinófilos también forman citocinas que pueden estimular la respuesta inflamatoria.<sup>20</sup>

#### 10.1.9. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA.

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata mediadas por IgE y las células cebadas constan de una reacción inmediata, en la que predominan las respuestas de los vasos y el músculo liso a los mediadores, y una reacción tardía caracterizada por una migración de leucocitos e inflamación.<sup>20,23</sup>

La histamina desencadena cambios fisiológicos al fomentar la vasodilatación y los incrementos de la permeabilidad de capilares y vénulas. A nivel local, los resultados consisten en enrojecimiento, calor y tumefacción, síntomas característicos de la roncha alérgica típica que se observa en la piel.<sup>20,30</sup>

##### 10.1.9.1. LA REACCIÓN INMEDIATA.

Los cambios vasculares iniciales que tienen lugar durante las reacciones de hipersensibilidad inmediata se manifiesta por la tumefacción y eritema. Se produce una rápida tumefacción local de los vasos sanguíneos, que se hallan totalmente ocupados por eritrocitos. A continuación, se produce una rápida tumefacción local secundaria a la salida del plasma a partir de las vénulas. Esta tumefacción blanda recibe el nombre de habón y puede afectar un área de la piel e incluso varios centímetros de diámetro. Más tarde los vasos sanguíneos de los bordes del habón se dilatan y llenan de eritrocitos, produciéndose un característico ribete rojizo (eritema). La reacción de habón y eritema completos puede desarrollarse de 5 a 10 minutos a partir de la administración del antígeno y suele desaparecer en menos de 1 hora.<sup>20</sup>

##### 10.1.9.2. LA REACCIÓN DE FASE TARDÍA.

La reacción de habones y eritema se sigue entre 2 y 4 horas después de una reacción tardía caracterizada por la acumulación de leucocitos inflamatorios, tales como neutrófilos, eosinófilos, basófilos y linfocitos T. La inflamación alcanza su grado máximo en unas 24 horas y comienza a ceder de manera gradual. La reacción tardía difiere de las reacciones de hipersensibilidad retardada en que en éstas últimas, las células más habituales son los macrófagos y los linfocitos T.

La reacción tardía puede ocurrir sin una reacción de hipersensibilidad inmediata previa.<sup>20</sup>

En ciertos individuos muy sensibilizados puede producirse una anafilaxia muy generalizada con efectos sistémicos que pueden llevar a la muerte: broncoespasmo, obstrucción de la faringe y laringe por edema, hipotensión y shock. (Tabla 4). Los pacientes que presentan las manifestaciones clínicas de hipersensibilidad tipo I se denominan pacientes atópicos. Existe susceptibilidad genética a padecer esta patología.<sup>22</sup>

Estos son eventos rápidos de modo que puede haber manifestaciones a los pocos minutos del ingreso del alérgeno (Tabla 4).

**Tabla 4. Manifestaciones clínicas de las reacciones de hipersensibilidad tipo I.**


(Tomado de: Revista Odontológica: Gaceta Dental).

#### 10.1.10. MANIFESTACIONES ALÉRGICAS.

La degranulación de las células cebadas es un componente central de todas las enfermedades alérgicas, de modo que sus manifestaciones clínicas y anatomopatológicas dependen de los tejidos en que los mediadores de las células cebadas ejercen sus efectos y la cronicidad del proceso inflamatorio resultante. Las personas afectadas pueden presentar una o varias manifestaciones de atopia. Las formas más frecuentes de enfermedad atópica son la rinitis alérgica (polinosis), el asma bronquial, la dermatitis atópica (eccema) y las alergias alimentarias.<sup>20</sup>

Las manifestaciones clínicas y anatomopatológicas de las reacciones alérgicas varían según las localizaciones anatómicas de la reacción. El lugar del contacto con el alérgeno determina los órganos o tejidos o implicados. Por ejemplo, los antígenos inhalados, producen rinitis alérgica o asma; los ingeridos suelen causar vómito o diarrea; y los inyectados provocan efectos circulatorios sistémicos. La gravedad de las manifestaciones depende de las concentraciones de las células cebadas en los distintos órganos diana. Estas células son muy abundantes en la piel y en las mucosas de los aparatos respiratorio y digestivo, por lo que estos tejidos son los que sufren la mayor parte de las reacciones de hipersensibilidad inmediata. Por ejemplo, las células cebadas del tejido conjuntivo, que poseen grandes cantidades de histamina, son los responsables de las reacciones urticarias de la piel.<sup>20</sup>

### 10.1.10.1. ANAFILAXIA SISTÉMICA.

Es una reacción de hipersensibilidad inmediata sistémica que se caracteriza por edema en muchos tejidos y un descenso de la presión arterial debido a vasodilatación. Estos efectos suelen ser consecuencia de la presencia sistémica de un antígeno que se ha introducido mediante inyección, una picadura de insecto o absorción a través de una superficie epitelial como la piel o mucosa digestiva.

La disminución del tono vascular y la extravasación del plasma, provocadas por los mediadores liberados pueden causar una reducción de la presión arterial o shock, denominado shock anafiláctico, a menudo mortal. Los efectos cardiovasculares se acompañan de una constricción de las vías respiratorias superior e inferior; hipersensibilidad intestinal, vertido de moco hacia las luces del intestino y del árbol respiratorio y lesiones urticariales cutáneas.

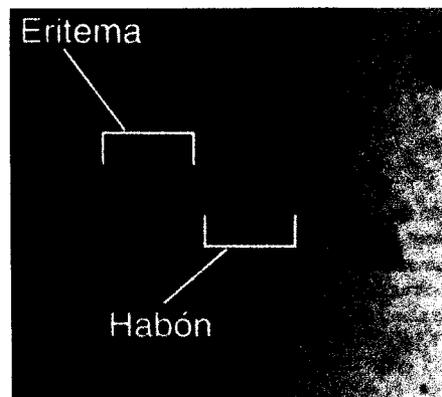
El pilar fundamental del tratamiento consiste en la administración de adrenalina sistémica, que puede salvar la vida del paciente invirtiendo los efectos broncoconstrictores vasodilatadores de los mediadores de las células cebadas. La adrenalina mejora el gasto cardíaco y la supervivencia amenazada por el colapso circulatorio. Los antihistamínicos también son beneficiosos en la anafilaxia.<sup>20</sup>

### 10.1.10.2. REACCIONES ALÉRGICAS CUTÁNEAS.

Se manifiestan como urticaria y eccema. (Figura 6). La urticaria que en esencia es una reacción de habones y eritema agudo inducida por mediadores de las células cebadas, aparece en respuesta a un contacto directo con el alérgeno o cuando éste penetra en la circulación a través del aparato digestivo o por inyección. Como la reacción depende en gran medida de la histamina, los antihistamínicos pueden bloquearla casi por completo. La urticaria puede persistir varias horas, probablemente debido a la permanencia del antígeno en el plasma.

El eccema crónico es una enfermedad cutánea frecuente que puede deberse a una reacción tardía de la piel frente a un alérgeno. En la reacción tardía cutánea, las citocinas actúan sobre las células endoteliales de las vénulas favoreciendo la inflamación. Como cabría esperar en una respuesta mediada por citocinas, los antihistamínicos no inhiben la reacción inflamatoria tardía, que sí puede combatirse con corticoides, ya que éstos inhiben la síntesis de citocinas.<sup>20</sup>

Figura 6. Reacción cutánea.



(Tomado de: Abbas, Abul K. / Lichtman, Andrew, 2004.)

### 10.1.10.1. ANAFILAXIA SISTÉMICA.

Es una reacción de hipersensibilidad inmediata sistémica que se caracteriza por edema en muchos tejidos y un descenso de la presión arterial debido a vasodilatación. Estos efectos suelen ser consecuencia de la presencia sistémica de un antígeno que se ha introducido mediante inyección, una picadura de insecto o absorción a través de una superficie epitelial como la piel o mucosa digestiva.

La disminución del tono vascular y la extravasación del plasma, provocadas por los mediadores liberados pueden causar una reducción de la presión arterial o shock, denominado shock anafiláctico, a menudo mortal. Los efectos cardiovasculares se acompañan de una constricción de las vías respiratorias superior e inferior; hipersensibilidad intestinal, vertido de moco hacia las luces del intestino y del árbol respiratorio y lesiones urticariales cutáneas.

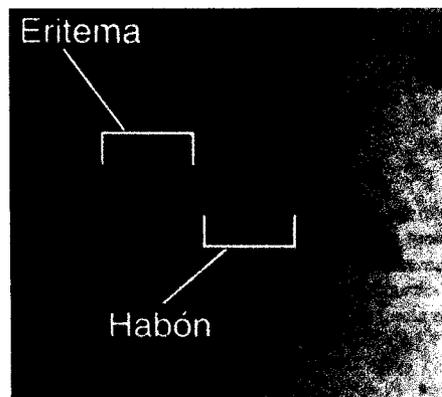
El pilar fundamental del tratamiento consiste en la administración de adrenalina sistémica, que puede salvar la vida del paciente invirtiendo los efectos broncoconstrictores vasodilatadores de los mediadores de las células cebadas. La adrenalina mejora el gasto cardíaco y la supervivencia amenazada por el colapso circulatorio. Los antihistamínicos también son beneficiosos en la anafilaxia.<sup>20</sup>

### 10.1.10.2. REACCIONES ALÉRGICAS CUTÁNEAS.

Se manifiestan como urticaria y eccema. (Figura 6). La urticaria que en esencia es una reacción de habones y eritema agudo inducida por mediadores de las células cebadas, aparece en respuesta a un contacto directo con el alérgeno o cuando éste penetra en la circulación a través del aparato digestivo o por inyección. Como la reacción depende en gran medida de la histamina, los antihistamínicos pueden bloquearla casi por completo. La urticaria puede persistir varias horas, probablemente debido a la permanencia del antígeno en el plasma.

El eccema crónico es una enfermedad cutánea frecuente que puede deberse a una reacción tardía de la piel frente a un alérgeno. En la reacción tardía cutánea, las citocinas actúan sobre las células endoteliales de las vénulas favoreciendo la inflamación. Como cabría esperar en una respuesta mediada por citocinas, los antihistamínicos no inhiben la reacción inflamatoria tardía, que sí puede combatirse con corticoides, ya que éstos inhiben la síntesis de citocinas.<sup>20</sup>

Figura 6. Reacción cutánea.



(Tomado de: Abbas, Abul K. /Lichtman, Andrew, 2004.)

## 10.2. HIPERSENSIBILIDAD TIPO II.

O citotóxica está mediada por anticuerpos que reconocen antígenos presentes en la superficie de la célula u otras estructuras tisulares. Algunas veces los anticuerpos están dirigidos contra proteínas propias de la superficie celular, por lo que se trata de fenómenos de autoinmunidad.<sup>23,26</sup>

## 10.3. HIPERSENSIBILIDAD TIPO III.

Los inmunocomplejos se forman cada vez que reaccionan antígenos y anticuerpos. Estos inmunocomplejos son eliminados de manera eficaz por el sistema fagocítico reticuloendotelial pero en algunas ocasiones persisten en la circulación y finalmente se pegan a distintos tejidos y órganos.<sup>23</sup> Este fenómeno de hipersensibilidad puede desencadenarse por tres mecanismos:

- 1) Infección persistente: El efecto combinado de una infección de bajo grado persistente y una respuesta de anticuerpos débil lleva a la formación crónica de inmunocomplejos y el depósito final de éstos en los tejidos infectados o en el riñón. Un ejemplo, es la endocarditis estreptocócica.
- 2) Enfermedades autoinmunes: La enfermedad por inmunocomplejos es una complicación frecuente de patologías autoinmunes ya que hay producción continua de anticuerpos contra algún antígeno propio. La cantidad de inmunocomplejos llega a ser tal que el sistema reticuloendotelial se satura y comienza el depósito en los tejidos, como riñones, arterias, piel, entre otros., Ejemplos son la artritis reumatoidea y el lupus eritematoso sistémico.
- 3) Inhalación de material antigénico: Los inmunocomplejos pueden formarse a partir de la exposición repetida a antígenos inhalados provenientes de plantas y animales. Un ejemplo es el pulmón del granjero, también conocida como alveolitis alérgica extrínseca, es un síndrome complejo caracterizado por inflamación difusa y granulomatosa del parénquima pulmonar y de la vía aérea, que resulta de la inhalación repetida de determinadas sustancias antigénicas, en su mayoría partículas orgánicas, tales como proteínas de aves y mamíferos, hongos, bacterias termofílicas, y ciertos compuestos químicos volátiles y no volátiles de bajo peso molecular. (El antígeno *Actinomyces thermophilic* presente en el heno), los inmunocomplejos formados en los alvéolos del tejido pulmonar inducen inflamación y fibrosis.<sup>23,26</sup>

## 10.4. HIPERSENSIBILIDAD TIPO IV.

Este tipo de reacción está mediada por linfocitos T activados y las citoquinas que liberan. Un ejemplo típico de esta hipersensibilidad es la intradermoreacción tuberculínica: la inoculación de PPD (derivado proteico purificado de *Mycobacterium tuberculosis*) en un individuo previamente sensibilizado a ese microorganismo produce una induración rojiza en el sitio de la inyección que aparece luego de 48 horas (por eso se denomina tardía o retardada).<sup>23,26</sup>

## 10.5. REACCIONES ANAFILÁCTICAS.

La anafilaxia resulta de la combinación de anticuerpo-antígeno en la propia superficie de las células cebadas y leucocitos basófilos, que ante tal estímulo liberan sustancias llamadas mediadores, los cuales por sus propiedades farmacológicas desencadenan los síntomas de los cuadros clínicos antes mencionados.<sup>26,30</sup> Los mediadores químicos liberados por las células afectadas son los siguientes:

- **Histamina:** Produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar (edema) y espasmo del músculo liso.
- **Serotonina:** Tiene acción farmacológica semejante a la anterior.
- **Sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A):** Es una mezcla de leucotrienos, que produce la vasoconstricción del asma y no es neutralizada por antihistamínicos.
- **Prostaglandinas y tromboxanos:** Las primeras producen bronco constricción y aumento de la permeabilidad de los capilares. Los segundos segregan plaquetas.

Las reacciones anafilácticas pueden diferenciarse en:

### 10.5.1 ANAFILAXIS GENERALIZADA.

Comienza entre los 5 y 30 minutos después de la introducción del alérgeno con bochorno, urticaria, disnea, tos, vómito, cianosis, colapso circulatorio y choque. En este momento los síntomas predominantes son el descenso de la presión arterial, de la temperatura y la dificultad respiratoria. Aunque las formas anafilácticas se presentan rara vez, no dejan de ser un peligro ante la introducción del alérgeno.<sup>26</sup>

### 10.5.2 ANAFILAXIS LOCAL.

Empieza unos minutos después de la inhalación o la ingestión del alérgeno. Las formas de respuesta más frecuentes son la fiebre del heno, el asma y la urticaria. Hay un factor que pudiera ser hereditario (Blackaller, Davis, Divo, Gebhardt), en esta respuesta llamada *atopia* (del griego, fuera de lugar), pues en más del 50% de los casos se encuentran antecedentes alérgicos en familiares inmediatos.<sup>26</sup>

## 11. ADHESIVOS.

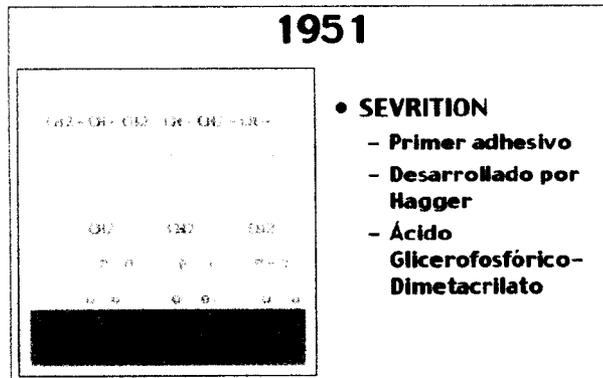
### 11.1. DEFINICIÓN.

Se denomina adhesivo a toda sustancia utilizada para unir dos cuerpos entre sí desde el punto de vista fisicoquímico.<sup>32</sup>

### 11.2. HISTORIA.

La revisión de la literatura nos remonta al año de 1952, cuando el químico suizo Hagger sintetiza una resina acrílica el sevricon, y un sistema adhesivo sevricon cavity seal. (Figura 7). Este primer sistema adhesivo de acuerdo con McLean es un ácido glicerofosfórico-dimetacrilato. Esta unión se lograba mediante grupos fosfóricos.<sup>33,34</sup>

Figura 7. Primer adhesivo sevricon.



(Tomado de: Avances en Estomatología. Vol. 20 Núm.1, 2004).

Buonocore, inicia la técnica de grabado ácido en el año de 1955, con toda la importancia que este descubrimiento tiene para el fenómeno adhesivo. Fue el primero en describir el efecto sobre el esmalte de la aplicación de una solución ácida, que después se lavaba y secaba y con la que se obtenía un patrón de grabado con ácido de la superficie adamantina. El ácido actúa disolviendo selectivamente los extremos finales de los prismas de esmalte en la superficie, lo que consigue una superficie porosa e irregular, capaz de ser mojada y penetrada por una resina fluida, de baja viscosidad, que moja la superficie de los poros e irregularidades creadas por la disolución de los prismas de esmalte.<sup>34</sup>

En 1965, Bowen sintetiza un monómero de alto efecto superficial: N-fenil-glicine glicidilmetacrilato, cuya sigla química es NPG-GMA. Este sistema adhesivo con potencial de quelación al calcio dentario, posee muy bajo valor de resistencia adhesiva: 2 Megapascales; dentro de la evolución de los sistemas adhesivos, se le considera como primera generación.<sup>33,34</sup>

El adhesivo de Bowen, se considera el primer adhesivo dentinario comercial, con una molécula, el NPG-GMA (N-fenilglicina- glicidil Metacrilato) que tenía carácter bifuncional, de forma que el extremo del metacrilato se uniría a la resina compuesta como material restaurador y el otro extremo se uniría a la dentina. (Figura 8). Este adhesivo se comercializó como Cervident de la S: S: White. Los resultados clínicos a los 3 años mostraban un considerable 50% de fallos y más de la mitad de éstos tenía lugar en los primeros 6 meses de tratamiento.<sup>33</sup>

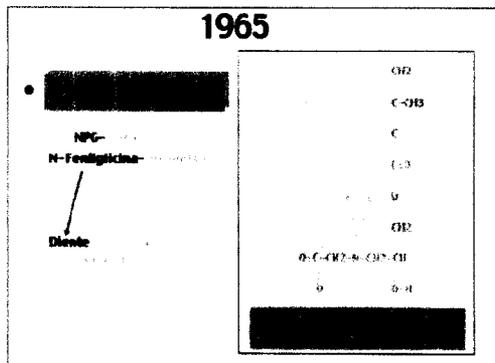


Figura 8. Adhesivo de Bowen.

(Tomado de: Avances en Estomatología. Vol. 20 Núm.1, 2004).

En 1978, se comercializa el primer adhesivo dentinario a base de fosfatos, *Clearfil Bond System* de Kuraray, que contenía un monómero hidrófobo, el metacriloxietil-fenil-hidrógenofosfato, junto con un metacrilato hidrosoluble, HEMA (Hidroxiethylmetacrilato) e incorporando activadores químicos, por lo que se presentó como un sistema de dos componentes, es lo que los promotores de la reacción de polimerización se repartían entre ambos componentes. Su mecanismo de unión se basaba en la interacción entre los fosfatos y el calcio de la dentina y del esmalte sin grabar. La capacidad de adhesión era todavía muy pobre debido a la poca capacidad de humectar la dentina, y se situaba alrededor de los 3 Mpa, valores que mejoraron cuando fue utilizado junto a una técnica de grabado ácido del esmalte, también el de la dentina (grabado total).<sup>35</sup>

En 1980 surge la segunda generación de adhesivos. Basado en la química de los grupo fosfato sobre el calcio dentinario. Los grupos halofosfóricos incluidos en las resinas BIS-GMA sin carga, pierden su capacidad adhesiva en corto tiempo por hidrólisis; su valor de resistencia adhesiva es de 10 Megapascales; no soporta la contracción de la polimerización, ocasionando fallas adhesivas con percolación marginal. Fórmulas registradas de esta generación Scotchbond dual y Bontite.<sup>33,35</sup>

La tercera generación de adhesivos reportados hacia 1989, radica su acción previa la modificación o eliminación de la capa de contaminantes dentinales (smear layer). Productos como Scotch bond- 2, Gluma, Prisma Universal Bond 3, Syntac y XR Bond. Se utilizan los primers o imprimadores, los cuales van a efectuar su acción penetrando la capa de desechos, y preparando al sustrato subyacente dentinal. Se utilizan otros agentes condicionadores: oxalatos, ácido nítrico, EDTA, glutaraldehído. Estos agentes adhesivos alcanzan valores hasta de 15MPa.<sup>33</sup>

Recientemente las investigaciones se han centrado en la búsqueda de un cemento capaz de unirse químicamente a la parte orgánica y a la parte inorgánica de la dentina. Surgieron en consecuencia, los denominados "Adhesivos dentinarios", presentan una mayor resistencia de unión a las estructuras dentarias, tanto de tipo micro mecánico como de tipo químico.<sup>32</sup>

Las técnicas adhesivas actuales han incluido el grabado ácido como terapia de recubrimiento de la dentina superficial y profunda. Algunos autores aseguran que el grabado dentinario profundo no causa daño pulpar ni efectos tóxicos causados por los materiales utilizados en técnicas adhesivas.<sup>36</sup>

### 11.3. COMPOSICIÓN.

La composición de los agentes de unión tradicionales (Bonding-Agent) fundamentalmente es la misma de la fracción orgánica de la resina compuesta, pero sin carga o con cargas de vidrio en porcentaje menor.<sup>33</sup>

Originalmente los adhesivos contenían sólo BIS-GMA con un peso molecular de 512, posteriormente fueron modificados con el TEG-DMA con un peso molecular más bajo de 286. En este momento los adhesivos contienen una gran cantidad de HEMA (2-Hidroxietilmetacrilato) con un peso molecular de 130.<sup>33</sup>

A continuación se muestran los diferentes componentes químicos de algunos de los más importantes adhesivos para uso odontológico, disponible en el mercado, tanto del tipo de multifrasco, como del monofrasco: (Sistemas contemporáneos de adhesión en odontología. Dr. Omar A. Vargas Beltrán, 2004).<sup>35</sup>

- BIS.GMA Bisfenol-glicidil-metacrilato
- HEMA 2 Hidroxi-etil-metacrilato
- TEG.DMA Tri-etilen-glicol- dimetacrilato
- TEG.GMA Tri-etilen-glicol-glicidil-metacrilato.
- PEG.DMA Polietilen-glicol-dimetacrilato
- GPDM Glicerol-propano-dimetacrilato
- DMA Dimetacrilatos
- MMPAA Poliacidos-dimetacrilato-modificado
- UDMA Dimetacrilato de Uretano
- HPMA Hidroxi-propil-metacrilato
- BPDm Bifenil-dimetacrilato.
- 4-META 4-metacril-oxi-etil-trimelitato-anhídrido.
- PENTA Ester-fosfonato-penta-acrilato

### 11.4. SISTEMAS ADHESIVOS CONTEMPORÁNEOS.

#### 11.4.1 CUARTA GENERACIÓN.

Vehículo: Medio de transporte de los diferentes químicos de composición. El tipo de vehículo generalmente usado en los distintos productos comerciales puede ser: agua, etanol o acetona.

Moléculas bifuncionales: Utilizadas en los denominados primers o imprimadores. Esta molécula bifuncional posee un extremo altamente hidrofílico, capaz de humectar la dentina y en especial, la malla colágena, preparándola para la unión. El otro extremo de este tipo es hidrofóbico apto para la unión con el adhesivo respectivo o la resina compuesta. Estos primers se basan químicamente en los grupos.<sup>33</sup>

- ✓ HEMA: 2 hidro-etil-metacrilato
- ✓ BPDm: bifenil-dimetacrilato
- ✓ 4-META: 4 metacril-oxil-trimelitato anhídrido.
- ✓ PENTA: Dipenta-eritritol-penta acrilato-monofosfato.

Grupo de moléculas poliméricas adhesivas: Generalmente hidrofóbica, en su gran mayoría con base en la molécula de Bowen el BIS-GMA bisfenol-glicidil-metacrilato.

Grupos químicos para la polimerización: O reacción química: diquetonas, canforoquinonas e iniciadores químicos.

Carga inorgánica: Algunos sistemas adhesivos incorporan vidrios en su composición con el fin de disminuir la contracción de polimerización, aumentar la resistencia y otorgar un efecto anticariogénico.

Cada sistema adhesivo es único y característico de cada casa fabricante, con modalidades especiales de acuerdo con instrucciones de cada producto.<sup>33,34</sup>

#### 11.4.2. QUINTA GENERACIÓN.

El recurso de la obtención de la adhesión a dentina con la formación de una capa híbrida, se manifiesta y consolida como el mejor mecanismo.<sup>35</sup>

El objetivo principal de los sistemas adhesivos de la quinta generación fue consolidar la formación de la capa híbrida y la búsqueda de adhesión química, pero con la simplificación de la técnica.

La idea de simplificar la técnica, se basa principalmente en buscar hacer esta técnica menos sensible y más rápida en obtener la adhesión, con un menor número de pasos clínicos.<sup>35,36</sup>

La mayoría de los sistemas adhesivos de la quinta generación, utilizan el grabado o acondicionamiento simultáneo de la dentina y esmalte (grabado total) y el sistema de "una botella" (one bottle) que contiene el imprimador y la resina adhesiva juntos y que se aplicaba después del grabado en un sólo paso. Algunos sistemas incorporaron pequeñas cantidades de partículas de relleno para dar más consistencia a la resina adhesiva.<sup>34,36</sup>

La capacidad de penetración y de encapsulamiento, basado en la impregnación simultánea de los dos materiales, es el factor primordial para el éxito de los adhesivos y el buen comportamiento clínico de las restauraciones de resinas compuestas.<sup>35</sup>

#### 11.5. FUNCIÓN.

El significado clínico principal de la acción de un buen adhesivo es la de lograr un sellado impermeable tanto en esmalte como en dentina que impida la percolación o micro filtrado de fluidos o toxinas indeseables.<sup>32,33</sup>

#### 11.6. PRESENTACIÓN.

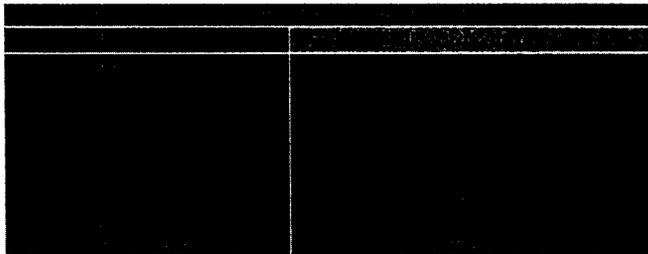
La gran mayoría de los fabricantes han sintetizado los sistemas adhesivos en un sólo envase, el cual se denomina monofrasco o monodosis.

Los nuevos sistemas adhesivos de *Monofrascos*, con características especiales de unión a diferentes sustratos, entre ellos tanto esmalte como dentina, poseen los siguientes elementos por lo que mal pueden ser clasificados como monocomponentes. (Tabla 5).

- **Vehículo:** medio de transporte de los diferentes químicos de composición. Los tipos de vehículo generalmente usados en los diferentes productos en el mercado mundial pueden ser agua, etanol o acetona.
- **Moléculas bifuncionales:** utilizadas también en los denominados Primers o Imprimadores en el caso de los adhesivos de *multifrascos*. Esta molécula bifuncional posee un extremo altamente hidrofílico, capaz de humectar la dentina y en especial la malla colágena de la misma, preparándola para la unión con el resto de materiales restauradores. El otro extremo es de tipo hidrofóbico apto para la unión con el adhesivo o material de restauración respectivo. Estas moléculas bifuncionales, promotoras de adhesión se basan químicamente en tres grupos.- HEMA: 2 hidroxi-etil-metacrilato. - BPDM: bifenil-dimetacrilato. - 4META: 4metacril-oxi-etil-trimelitato-anhídrido.<sup>33,34</sup>

- **Grupo de moléculas poliméricas adhesivas:** generalmente hidrofóbicas, utilizadas tradicionalmente en el caso de los adhesivos de multifrascos en el Bonding Agent o Agentes de Unión, en su gran mayoría con base en la llamada molécula de Bowen o BIS-GMA bisfenol-glicidil-metacrilato. Como también UDMA para el caso de algunos materiales europeos.
- **Grupos químicos para la polimerización:** Que pueden ser diquetonas, canforoquinonas e iniciadores químicos que permiten la reacción química indispensable para la conversión del biomaterial.
- **Carga Inorgánica:** Algunos sistemas adhesivos incorporan vidrios en su composición con el fin de disminuir la indeseable contracción de polimerización, aumentar la resistencia tensional y otorgar así mismo un efecto anticariogénico mediante la liberación de pequeñísimas cantidades de iones de flúor.<sup>33,34</sup>

Tabla 5. Sistemas adhesivos contemporáneos.



(Tomada de: Guzmán Báez, 2003.)

## 12. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Uno de los principales objetivos de la Odontología, es devolver la función y estética pérdidas, por medio de la prevención, diagnóstico, y tratamiento de enfermedades del sistema estomatognático; sin embargo, este no es su único objetivo, ya que como ciencia medica busca proteger al organismo en general, manteniendo siempre el equilibrio entre los diferentes sistemas.

El Cirujano Dentista debe poseer los conocimientos necesarios para actuar ante las respuestas defensivas del organismo, frente a la agresión de diferentes agentes físicos, químicos, biológicos, como es el caso en particular de la respuesta clínica a los adhesivos dentales, y aún más trascendente, es constatar la composición y el tipo de manifestaciones que generan los mismos.

El fenómeno de adhesión es el proceso que más importancia ha tenido para la odontología restauradora, ya que por medio de los adhesivos se han logrado realizar tratamientos más conservadores.

A través del tiempo han evolucionado los sistemas adhesivos. El uso de éstos se ha convertido en una alternativa para la aplicación de nuevos tratamientos y ha permitido la apertura de nuevas expectativas para la Odontología restauradora, es fundamental, por consiguiente que en el momento de seleccionar un adhesivo, prevalezca su compatibilidad biológica sobre cualquier otra característica. Ante esta afirmación, surgen los siguientes cuestionamientos: ¿Son los adhesivos dentales fotocurables agentes causales de respuestas clínicas? , ¿Son las barreras naturales (cutáneo-mucosa) susceptibles a una reacción de hipersensibilidad clínica ante los sistemas de adhesión?, ¿Son los adhesivos, materiales totalmente biocompatibles con los organismos?

Esta investigación pretende contribuir a resolver las interrogantes antes mencionadas, analizando las respuestas clínicas de un modelo experimental frente a un adhesivo de marca comercial; evaluando el efecto directo de éste sobre la superficie cutánea, valorando la respuesta de sensibilidad en diferentes intervalos de tiempo y comparando la respuesta del sitio experimental contra los grupos control.

### 13. JUSTIFICACIÓN.

El desarrollo y la evolución de los biomateriales dentales, como los sistemas de adhesión, ha sido una constante de la Odontología en los últimos años, sin embargo, la búsqueda del material (adhesivo) ideal continúa, éste debe poseer las características idóneas de:

- Biocompatibilidad.
- Óptimas propiedades físico-químicas.
- Óptima unión a la estructura dental (adhesividad).
- Anticariogénico.
- Que sea compatible tanto física como químicamente con la estructura dental.
- Durabilidad.
- Funcionalidad.
- Propiedades estéticas perdurables.

La primer característica deseable, mencionada con anterioridad (biocompatibilidad), involucra la premisa de este estudio, que se refiere a las respuestas clínicas que pueden producir estos sistemas de adhesión en el organismo de los pacientes durante la práctica odontológica diaria. Por esta circunstancia, la investigación se centra en evaluar la irritación y sensibilidad, que pueden originar el uso de los adhesivos dentales.

La importancia de esta investigación reside en determinar y mostrar si existe o no algún efecto hipersensibilidad clínica o sensibilidad en un modelo experimental, producido por un adhesivo dental, experimentado en piel, extrapolando los resultados del uso del adhesivo en pacientes humanos. Esto con la finalidad de tener un sustento que permita con un uso racional, científico y ortodoxo, la utilización de los sistemas de adhesión, otorgando al paciente seguridad, confiabilidad, funcionalidad y excelente comportamiento clínico del adhesivo en su organismo; o a su vez informarle los riesgos que puede ocasionar (reacción del organismo, y por consiguiente, las manifestaciones clínicas originadas por la misma: cutáneas, gastrointestinales, vasculares, cardiovasculares y respiratorias), que pueden variar desde una respuesta inflamatoria leve por alergia hasta un choque anafiláctico (pudiendo producir la muerte).

El uso ya cotidiano en la práctica odontológica diaria de los sistemas de adhesión, un uso muchas veces carente de conocimientos, como son: la composición química, las propiedades físicas, la función o manipulación de los adhesivos dentales, puede ocasionar resultados clínicos indeseables.

## IV. MATERIALES Y MÉTODOS.

### 1. TIPO DE ESTUDIO.

Experimental, observacional.

### 2. VARIABLES.

#### 2.1. DEPENDIENTES.

- ✓ Presencia de respuesta inflamatoria.
- ✓ Tipo de respuesta inflamatoria.
- ✓ Manifestaciones clínicas:
  - Aguda.
  - Crónica.
- ✓ Edema.
- ✓ Eccema.
- ✓ Rubor.
- ✓ Calor.
- ✓ Tumor.
- ✓ Dolor.
- ✓ Pérdida de la función.
- ✓ Cicatrización.
- ✓ Costra.

#### 2.2. INDEPENDIENTES.

- ✓ Modelo experimental.
- ✓ Edad.
- ✓ Sexo.
- ✓ Raza.

#### 2.3. DEFINICIÓN DE VARIABLES.

**Inflamación:** Es la reacción de los tejidos conjuntivos vasculares a un daño. Los vasos sanguíneos se dilatan y se tornan más permeables, permiten el escape de leucocitos y plasma hacia el área dañada. La respuesta frente a una lesión o una infección se manifiesta como inflamación.

**Manifestaciones clínicas:** Conjunto de signos y síntomas que determinan el diagnóstico clínico de la enfermedad.

**Respuesta inflamatoria clínica de tipo aguda:** Reacción de los elementos vasculares y de los tejidos de apoyo a una lesión; origina la formación de un exudado rico en proteínas, a condición de que la lesión no haya sido lo bastante grave para destruir el área. Tiene una duración de minutos, horas, o días. Se caracteriza por una rápida vasodilatación local, un incremento de la permeabilidad vascular y una acumulación de células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos).

**Respuesta inflamatoria clínica de tipo crónica:** Es una secuela de la inflamación aguda. Tiene una mayor duración, de semanas, meses e incluso años; se caracteriza histológicamente por el infiltrado de linfocitos y macrófagos con la proliferación de vasos sanguíneos y tejido conectivo. Se produce, por otra parte, una proliferación de vasos sanguíneos y tejido conjuntivo, una destrucción tisular gradual, y una reparación lenta fibrosa-cicatricial.

**Edema:** Acumulación de líquidos en los tejidos. Es una hinchazón que puede presentarse en todo el cuerpo (generalizada) o sólo en una parte específica del cuerpo (localizada).

**Eccema:** Enfermedad cutánea frecuente que puede deberse a una reacción tardía de la piel frente a un alérgeno, caracterizado por erupciones pruriginosas y con aspecto de escamas. Las personas con eccema a menudo tienen antecedentes de condiciones alérgicas. En la piel se presenta una reacción por hipersensibilidad (similar a la alergia), la cual produce una inflamación crónica que ocasiona picazón y descamación.

**Rubor:** Enrojecimiento de la piel debido a un aumento del flujo sanguíneo en el área traumática y a la constricción de las vénulas.

**Calor:** Aumento de la temperatura en el tejido lesionado, debido al aumento de flujo sanguíneo o hiperemia y también a un incremento de la actividad metabólica en la zona afectada.

**Tumor:** Aumento del volumen de parte de un tejido o un órgano. Hinchazón, aumento de volumen por infiltración, tumoración o edema, es debida al incremento de vascularidad y a la acumulación de líquido en la parte dañada.

**Dolor:** Irritación de las terminaciones nerviosas producida por la alteración y el descenso del pH que acompaña al exudado. Es una manifestación de las lesiones inflamatorias, tanto superficiales como profundas, producida a través de la estimulación de los terminales nerviosos de la parte expuesta.

**Pérdida de la función:** Perturbación de la función, manifestada por sensibilidad, adormecimiento o debilidad de la zona lesionada.

**Cicatrización:** Reparación del daño tisular, producido por una lesión de tejidos (con o sin solución de continuidad), se pone en marcha un complejo proceso desencadenado por estímulos químicos y físicos iniciados en las células y el medio que las rodea.

**Costra:** Tejido cicatricial que se forma a medida que la piel sana después de una lesión. El grado de cicatrización puede estar determinado por el tamaño, la profundidad y la localización de la herida, por la edad de la persona, la herencia y las características de la piel como el color (pigmentación).

### 3. CRITERIOS.

#### 3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- ✓ Conejos blancos Nueva Zelanda, adultos sanos de 2,500 gramos.
- ✓ Del mismo sexo.

#### 3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- ✓ Conejos de otra raza.
- ✓ De ambos sexos.
- ✓ Que no se hayan adaptado a las condiciones del Bioterio.
- ✓ Con peso inferior o superior al indicado.

#### 4. DISEÑO EXPERIMENTAL.

Para el presente estudio, se emplearon 5 conejos jóvenes, sanos (con certificado médico), hembras, raza Nueva Zelanda (albinos), de la misma camada, con peso de 2.5 Kg promedio, con certificado médico de salud.

Se albergaron en el bioterio de la DEPEL, FO, UNAM, por 15 días se mantuvieron en observación para su adaptación al lugar, no presentaron ninguna alteración ni enfermedad sistémica. Se les dio de comer de forma normal alimento denominado La Hacienda® y de beber agua corriente.

**4.1. Recursos Físicos.-** El presente trabajo se realizó en el Bioterio de la División de Estudios de Posgrado e Investigación (DEPI) de la Facultad de Odontología (FO) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), en donde se contó con la infraestructura adecuada para la realización de dicho análisis. Los procedimientos quirúrgicos en los modelos experimentales se realizaron en el mismo lugar.

**4.2. Recursos Biológicos.-** 5 conejos, hembras, con peso promedio de: 2500 gramos, determinados clínicamente como sanos.

**4.3. Recursos Materiales.**

**4.3.1. Soluciones y reactivos.** Antiséptico cutáneo para uso veterinario (Bonux®), anestésico: Zoletil®, sedante: Calmivet® (Maleato de acepromacina 0.5g).

**4.3.2. Quirúrgicos.** Rasuradora Golden A5 marca Oster®, peine para cirugía No. 40, rastrillos, mango para bisturí # 3, hojas para bisturí # 15.

**4.3.3. Alimento.** Marca la Hacienda®.

**4.3.4. Consumibles.** Gasas, cinta micropore, mallas, jeringas hipodérmicas.

#### 5. METODOLOGÍA.

**5.1. Preparación de los modelos experimentales.**

Para la realización de el presente estudio se siguieron los lineamientos que marca la ISO 10993-10. Los conejos fueron sedados con Calmivet® 50 mL y se anestesiaron con Zoletil® 50 mL con una dosis de .5 mL por mg/Kg de peso (según instrucciones del Laboratorio Farmacéutico). Posteriormente, se rasuro la zona dorsal del conejo y se limpio con una solución aséptica de Bonux®. La zona de prueba fue delimitada, y se ocuparon 3 sitios.

**5.2. Sitios de prueba.**

**5.2.1. Positivo.**

Canforoquinona 0.011 g; dimetil paratoluidina 0.00084 g; hidroquinona 0.00056 g, BISGMA 3.6 g y TEGDMA 2.0 g. (FORLIFY BISCO).

**5.2.2. Negativo.**

Zona de abrasión en la piel dorsal del conejo sin ningún producto.

### 5.2.3. Estudio.

Light-Cure bonding system de la marca MEDENTAL.

### 5.3. Producto de estudio.

Light-Cure bonding system de la marca MEDENTAL  fecha de producción 20060823, número de lote LOT 06082303, y  fecha de caducidad 20081103.

## 6. PROCEDIMIENTO.

### 6.1. Preparación del material.

El material se aplicó sobre la superficie de la piel, se preparó sin necesidad de emplear ningún solvente, debido a que el “**LIGHT-CURE BONDING SYSTEM**” tiene presentación líquida.

### 6.2. Aplicación del material.

El material Light-Cure Bonding system de la marca MEDENTAL , se aplicó sobre la superficie cutánea e intacta del conejo de forma fluida en uno de los tres sitios (**A**), en el lado contrario se aplicó un material de marca comercial (**B**), la parte superior se dejó como control (**C**). Las aplicaciones se realizaron según las indicaciones de la ISO 10993-10

Se aplicó el material 5 veces, en un período de 21 días, a diferentes intervalos de tiempo establecidos en la tabla 6:

**Tabla 6. Distribución de los días de aplicación y horarios de observación.**

Secuencia de aplicación.	Día de la aplicación.	Horario de observación posterior a la aplicación.
1ª aplicación.	Día 1	1, 24, 48 y 72 horas.
2ª aplicación.	Día 5	1, 24, 48 y 72 horas.
3ª aplicación.	Día 9	1, 24, 48 y 72 horas.
4ª aplicación.	Día 13	1, 24, 48 y 72 horas.
5ª aplicación.	Día 17	1, 24, 48 y 72 horas.

## 7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS.

No Aplicable, debido a que fue un estudio observacional, descriptivo.

## 8. VALIDACIÓN DE PRUEBAS.

El estudio se realizó en base a las especificaciones que marca la ISO 10993-10. Prueba en parche en la piel. Se removió la queratina de la superficie de la piel sana e intacta por medio de una hoja de bisturí y se colocó el material a estudiar, se revisó cada 24 horas hasta las 48 horas.

- 8.1. **Respuesta positiva.** Clínicamente se podrá observar una zona eritematosa, en una hora, a las 24, 48 y 72 horas.
- 8.2. **Respuesta negativa.** Clínicamente a la hora se encontrarán zonas con reacción eritematosa por la dermoabrasión, a las 24, 48 y 72 horas se encontrará piel sana en el lugar de la dermoabrasión. La respuesta es igual al sitio de control.

## 9. EVALUACIÓN DE PRUEBAS.

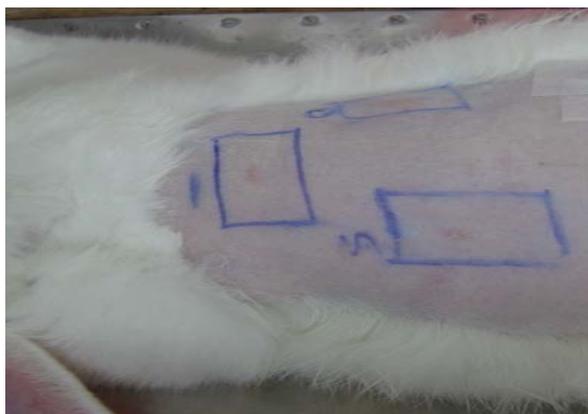
- 9.1. **Respuesta positiva.** Clínicamente se puede observar una zona eritematosa, en una hora, a las 24, 48 y 72 horas.
- 9.2. **Respuesta negativa.** Clínicamente no se encontrarán zonas con reacción eritematosa, se encuentra piel sana en el lugar de la dermoabrasión. La respuesta es igual al sitio control, en donde no se aplicó ningún material.
- 9.3. **Repetición de pruebas.** El estudio será repetido en parte o en su totalidad si en el caso de que el sitio control tuviera alguna alteración.
- 9.4. **El estudio se realizó en 5 ocasiones como se sugiere en los intervalos de tiempo que marca la ISO 10993-10, por lo que se procedió a tomar el tiempo máximo que marca la norma para obtener resultados con mayor certeza.**

## V. RESULTADOS

### 1. PRIMERA APLICACIÓN (día 1). Valoración clínica.

Después de una hora de la aplicación:

- **Control negativo.** Solo se observó la zona de la dermoabrasión. Sin reacción secundaria (Fig. 9).
- **Material de estudio.** La piel de la zona donde se aplicó el material no presentó ninguna respuesta por la aplicación de éste, solo se observó la respuesta inflamatoria por la dermoabrasión (Fig. 9).
- **Control positivo.** Respuesta inflamatoria en la zona de dermoabrasión como resultado a la preparación (Fig. 9).



**Fig. 9. Se observa el sitio de la abrasión en proceso de cicatrización a) sitio control, b) sitio de estudio del bonding de MEDENTAL y c) sitio control de otra marca comercial.**

Después de veinticuatro horas de la aplicación:

- **Control negativo.** Zona sin reacción secundaria (Fig. 10).
- **Material de estudio.** La piel de la zona donde se aplicó el material no presentó ninguna respuesta por la aplicación de éste. (Fig. 10).
- **Control positivo.** Respuesta inflamatoria en la zona en donde se aplicó el material de la marca comercial (Fig. 10).

No se encontró ninguna reacción adversa, la piel se encontró en proceso de cicatrización (Fig. 10).



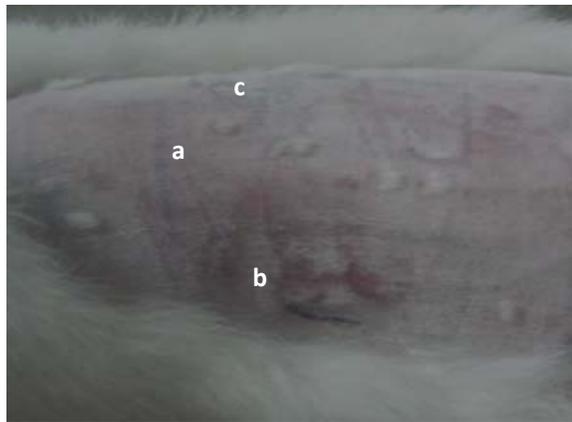
**Fig. 10.** En la figura (a) se observa el proceso de cicatrización en el sitio control, (b) en tanto que, en el sitio en donde se aplicó bonding de otra marca comercial, se encontró retraso en el proceso de cicatrización (c). Nota. En la piel se observa un rasguño causado por el mismo conejo.

**Después de cuarenta y ocho horas:** Se encontró cicatrización y regeneración del pelo.

- **Control negativo.** Piel sana.
- **Material de estudio.** La piel de la zona donde se aplicó el material no presentó ninguna respuesta.
- **Control positivo.** Piel cicatrizada.

**Setenta y dos horas:** Se encontró regeneración del pelo.

- **Control negativo.** Piel sana (Fig. 11).
- **Material de estudio.** La piel de la zona donde se aplicó el material se observó sana (Fig. 11).
- **Control positivo.** Piel sana sin respuesta inflamatoria (Fig. 11).



**Fig. 11.** Se puede observar la cicatrización de la piel y la regeneración del pelo.

**2. SEGUNDA APLICACIÓN (día 5). Valoración clínica.** Se procedió a rasurar y realizar la abrasión en la superficie dorsal de la piel del conejo, para la segunda aplicación (Fig. 12).



**Fig. 12. Se rasuró por segunda ocasión la superficie dorsal del conejo, en la fotografía se puede observar la piel sana, con rastros de la primera delimitación de las zonas de aplicación.**

**Después de una hora la respuesta fue:**

- **Control negativo.** Se observó la zona de la dermoabrasión. Sin reacción secundaria.
- **Material de estudio.** La piel de la zona donde se aplicó el material no presentó ninguna respuesta, solo se observó la respuesta inflamatoria por la dermoabrasión.
- **Control positivo.** Respuesta inflamatoria en la zona de dermoabrasión como resultado a la preparación.

**Después de veinticuatro horas:** No se encontró reacción en el sitio de la aplicación.

- **Control negativo.** Zona sin reacción secundaria.
- **Material de estudio.** La piel de la zona donde se aplicó el material no presentó ninguna respuesta por la aplicación de éste.
- **Control positivo.** Respuesta inflamatoria en la zona en donde se aplicó el material de la marca comercial.

**Después de cuarenta y ocho horas:** La piel se encontró sana.

- **Control negativo.** Zona sin reacción secundaria.
- **Material de estudio.** La piel de la zona donde se aplicó el material no presentó ninguna respuesta por la aplicación de éste.
- **Control positivo.** Respuesta inflamatoria en la zona en donde se aplicó el material de la marca comercial.

**Después de setenta y dos horas.** Piel sana y regeneración del pelo.

- **Control negativo.** Piel sana.
- **Material de estudio.** Piel sana con regeneración de pelo.
- **Control positivo.** Piel sana.

### **3. TERCERA APLICACIÓN (día 9). Valoración clínica.**

**Después de una hora de haber aplicado los productos:** Se observó la piel en la zona de la abrasión. Sin reacción secundaria.

- **Control negativo.** Zona sin reacción secundaria.
- **Material de estudio.** La piel de la zona donde se aplicó el material no presentó ninguna respuesta por la aplicación de éste.
- **Control positivo.** Respuesta inflamatoria en la zona en donde se aplicó el material de la marca comercial.

**Después de veinticuatro horas:** Sin reacción a la aplicación.

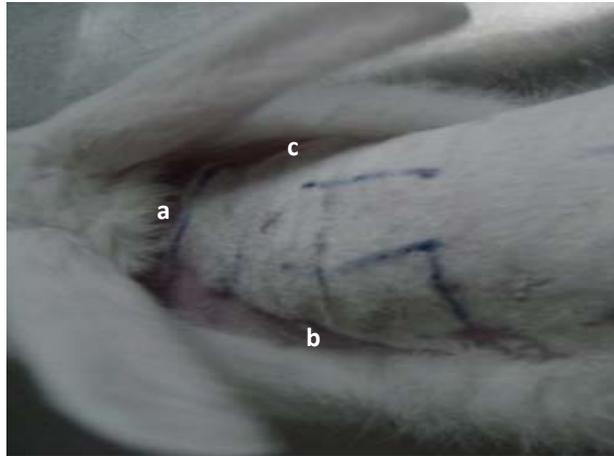
- **Control negativo.** Zona sin reacción secundaria.
- **Material de estudio.** La piel de la zona donde se aplicó el material no presentó ninguna respuesta.
- **Control positivo.** Sin respuesta inflamatoria en la zona.

**Después de cuarenta y ocho horas:** Piel sana y con regeneración del pelo.

- **Control negativo.** Zona sin reacción.
- **Material de estudio.** La piel sin respuesta por la aplicación.
- **Control positivo.** Piel sana.

**Después de setenta y dos horas:** Pelo crecido y piel sin lesión (Fig. 13).

- **Control negativo.** Zona de tejido sano (Fig. 13).
- **Material de estudio.** La piel de la zona se encontró sana (Fig. 13).
- **Control positivo.** Piel sana con regeneración de pelo (Fig. 13).



**Fig. 13.** En la imagen se puede observar la regeneración del pelo en el dorso del conejo, a las 72 horas, después de la tercera aplicación en las zonas de estudio a, b y c.

#### **4. CUARTA APLICACIÓN (DÍA 13). Valoración clínica.**

**Después de una hora:** Se observó la zona de la dermoabrasión. Sin reacción secundaria.

- **Control negativo.** Zona sin reacción secundaria.
- **Material de estudio.** La piel de la zona donde se aplicó el material no presentó ninguna respuesta por la aplicación de éste.
- **Control positivo.** Respuesta inflamatoria en la zona en donde se aplicó el material de la marca comercial.

**Después de veinticuatro horas:** Sin reacción inflamatoria.

- **Control negativo.** Zona sin reacción secundaria.
- **Material de estudio.** La piel de la zona donde se aplicó el material no presentó ninguna respuesta por la aplicación de éste.
- **Control positivo.** Respuesta inflamatoria en la zona en donde se aplicó el material de la marca comercial.

**Después de cuarenta y ocho horas:** Proceso de cicatrización normal.

- **Control negativo.** Piel sana, con regeneración de pelo.
- **Material de estudio.** La piel sana.
- **Control positivo.** Sitio de cicatrización.

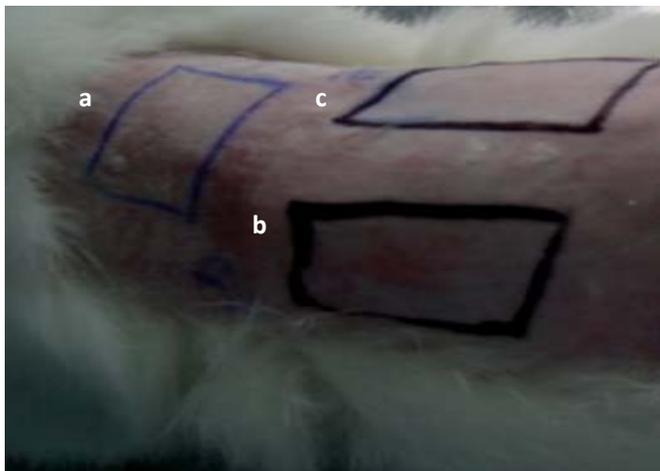
**Después de setenta y dos horas:** Piel sana y pelo regenerado.

- **Control negativo.** Piel sana con regeneración de pelo.
- **Material de estudio.** La piel de la zona recuperación de pelo.
- **Control positivo.** Piel sana.

## 5. QUINTA APLICACIÓN (DÍA 17). Valoración clínica.

**Después de una hora:** Se observó la zona de la dermoabrasión. Sin reacción secundaria (Fig. 14).

- **Control negativo.** Zona sin reacción secundaria.
- **Material de estudio.** La piel de la zona donde se aplicó el material no presentó ninguna respuesta por la aplicación de éste.
- **Control positivo.** Respuesta inflamatoria en la zona en donde se aplicó el material de la marca comercial.



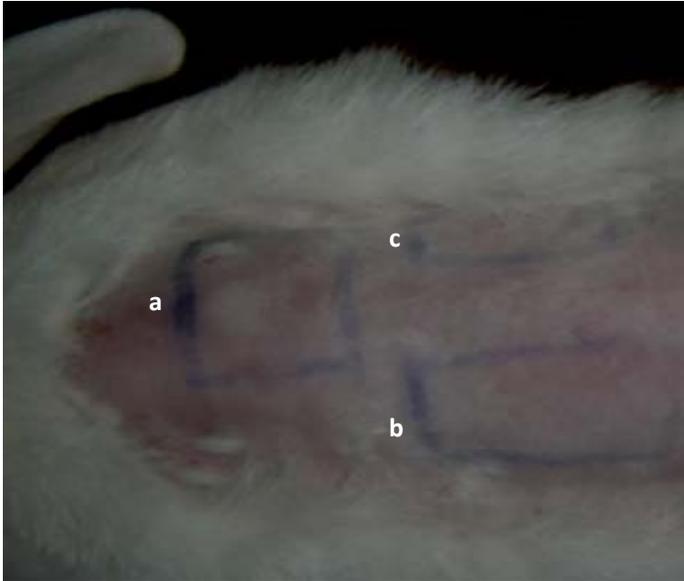
**Fig. 14.** Se aprecia en la superficie del conejo que se rasuro, se realizó la abrasión para la aplicación, por última ocasión del material de estudio.

**Después de veinticuatro horas:** No se observó reacción inflamatoria, solo se apreció ligeramente la zona de la abrasión cutánea.

- **Control negativo.** Zona sin reacción secundaria.
- **Material de estudio.** La piel de la zona donde se aplicó el material no presentó ninguna respuesta por la aplicación de éste.
- **Control positivo.** Respuesta inflamatoria en la zona en donde se aplicó el material de la marca comercial.

**Después de cuarenta y ocho horas:** La piel del conejo se encontró sin ninguna reacción, con regeneración del pelo (Fig. 15).

- **Control negativo.** Zona de la piel cicatrizada.
- **Material de estudio.** La piel se encontró totalmente cicatrizada.
- **Control positivo.** Piel sana.



**Fig. Fig. 15. Se observa a las 48 horas, la piel sana y regeneración del pelo.**

**Después de setenta y dos horas:** Piel completamente sana y pelo regenerado.

- **Control negativo.** Piel sana.
- **Material de estudio.** La piel completamente sana.
- **Control positivo.** Piel sana.

A los 21 días de haber terminado el estudio se observó piel sana y el pelo regenerado (Fig. 16).



**Fig. 16. Imagen final a los 21 días de haber terminado el estudio, la recuperación del pelo fue por completo en la superficie de estudio.**

## VI. DISCUSIÓN.

En la odontología moderna, las terapias mínimamente invasivas, se han adoptado como práctica común, especialmente dentro de la odontología restauradora. Estos tratamientos no invasivos, involucran el uso y manipulación de resinas de hibridación, y por ende, de los sistemas de adhesión.

Actualmente, en el mercado odontológico, se encuentran disponibles una gran diversidad de sistemas adhesivos, por tanto, es evidente que, se seleccione dicho material comparando las características de adhesividad (“fuerzas de adhesión”) que poseen, entre ellos. Es comprensible que en el momento de esta selección, el clínico opte por uno u otro en función de su adhesividad, carente de conocimientos teóricos (referencias bibliográficas, estudios actualizados, entre otros,) y experiencia clínica, al desconocer el tipo de respuesta que generan cada uno de los adhesivos comercializados. Sin embargo, los distintos adhesivos muestran cifras tan variables, que hacen dudar de su validez como única referencia, en el momento de seleccionar un adhesivo. No obstante, el éxito clínico de un adhesivo, no sólo depende de su adhesividad, sino de la ausencia de sensibilidad postoperatoria a corto, mediano o largo plazo, y de una manipulación sencilla que minimice la posibilidad de errores clínicos; pero aún más trascendente, es la decisión final ante la selección, y ésta debe ser determinada por la *compatibilidad biológica* del mismo.

Pero... ¿Cómo determinar si el adhesivo es o no es biocompatible con el organismo?, ¿Cuál de los adhesivos (material de estudio y control positivo), originan una respuesta clínica negativa o positiva? ¿Qué marca comercial ofrece excelentes características clínicas? Ante estas interrogantes, la selección es aún más compleja. Como un recurso, para la resolución de estas cuestiones, existe la Organización Internacional para la Estandarización (ISO), cuyo objetivo es establecer proyectos de normas internacionales, para la evaluación biológica de dispositivos médicos; estableciendo, por ejemplo, pruebas de: toxicidad sistémica, citotoxicidad, genotoxicidad, irritación y sensibilidad, entre otros. Esta última, correspondiente a la norma ISO 10993-10, la cual, rige el presente estudio: “Determinar la primera respuesta clínica en un modelo experimental frente a un sistema de adhesión fotocurable de marca comercial”. Esta ISO 10993-10, tiene como función, estipular las pruebas “in vivo” en animales, para así, ayudar a predecir la respuesta humana; por tanto, fue obligación del investigador conducir este estudio, respetando las regulaciones relacionadas con el bienestar animal. La metodología disponible para las pruebas, se desarrolló específicamente para detectar el potencial de sensibilización e irritación de la piel del modelo experimental frente a un sistema de adhesión. Con respecto a la irritación, el estándar ISO 10993-10, la define como: “Una respuesta inflamatoria localizada no específica, al uso sólo o repetido de el material, o el uso continuo de la sustancia de prueba, sin la implicación de un mecanismo inmunológico”,<sup>37</sup> en términos generales, la irritación, es una respuesta local del tejido fino, caracterizada por síntomas de rubor y tumor, acompañada a veces, de calor y dolor; los productos químicos son capaces de causar la irritación, inmediata o retrasada; el objetivo de esta prueba es evaluar los posibles peligros al contacto de los biomateriales, al contacto con piel o mucosa. Respecto a la prueba de sensibilidad, ésta es un elemento dominante de los estándares de biocompatibilidad; las reacciones de sensibilidad se desarrollan, solamente después de ingresar la piel o mucosa, en contacto con el material, en varias ocasiones o por el contacto repetido o prolongado de la sustancia química, que reacciona recíprocamente con el sistema inmune del organismo comprometido. Estas reacciones cutáneas de sensibilización (hipersensibilidad específica) en animales, son caracterizadas por dos síntomas clásicos de la respuesta inflamatoria: edema y eritema, originados por los componentes químicos de los biomateriales, quienes actúan como alérgenos (alergénico o sensitizer).<sup>37</sup>

Existe otra reacción de sensibilización, en la cual un individuo o animal ya se ha sensibilizado a un producto químico, y él experimentará una reacción cuando se exponga a el componente que contenga dicho producto químico; así el organismo previamente sensibilizado, desarrollará los síntomas días después del contacto con el alérgeno.

La importancia de realizar las aplicaciones del presente estudio, en piel, está estipulada también por la ISO 10993-10, y es fundamental, ya que el resultado de la prueba en piel, ofrece un duplicado de las respuestas fisiológicas del modelo animal "in vivo" a la respuesta humana. Además, la piel es considerada la primera línea defensiva en la respuesta inmunitaria (innata); contiene un sistema inmunitario especializado formado por linfocitos y células presentadoras de antígenos (CPA); es el órgano más grande del cuerpo y supone una barrera física importante entre el organismo y su medio externo; participa de forma activa en la defensa del hospedero y tiene capacidad de generar y mantener reacciones inflamatorias e inmunitarias locales. Numerosos antígenos extraños logran entrar en el organismo a través de la piel, por lo que muchas respuestas inmunitarias comienzan en este tejido.<sup>20</sup> Es decir, sí ante la exposición del adhesivo durante la prueba, se origina una respuesta inflamatoria, manifestada por rubor y tumor, es un indicativo de la respuesta celular, debido a que los queratinocitos sintetizan varias citocinas que pueden contribuir a las respuestas inmunitarias innatas y a la inflamación cutánea. Sin embargo, la función y uso clínico de los sistemas de adhesión, involucra a el sistema estomatognático, y aunque su aplicación es en esmalte y dentina; ya sea por un incorrecto aislamiento absoluto, por ausencia de éste, o por accidente durante la manipulación, existe la posibilidad de contacto del adhesivo con la superficie mucosa de la cavidad bucal, y al igual que la piel, está colonizada por linfocitos y células presentadoras de antígenos (CPA) que inician las respuestas inmunitarias frente a antígenos, y estos epitelios mucosos, también, son barreras entre el medio interno y externo y por tanto, son un lugar de inicio de la respuesta inmunitaria, manifestada con una respuesta inflamatoria.<sup>20</sup>

Los métodos utilizados del ISO 10993-10, ofrecen medios para reducir al mínimo el potencial de exposición de pacientes humanos ante los biomateriales (sistemas de adhesión), gracias a los resultados previos de la prueba animal.

La ISO 10993-10, permite satisfacer las condiciones del uso y exposición de los biomateriales a prueba, en este caso el material de estudio: adhesivo MEDENTAL; y también determinar cuál de los adhesivos (control positivo y material de estudio) es biocompatible, y por tanto, clínicamente aceptable o no aceptable.

Las pruebas de sensibilidad e irritación, son dos parámetros sumamente trascendentales, para determinar la biocompatibilidad del material de estudio (MEDENTAL) con el organismo, a través de la extrapolación de resultados obtenidos durante el desarrollo de pruebas. Sin embargo, cabe destacar, que la gran cantidad de bibliografías halladas para el sustento de este estudio<sup>5-11,13,14,39-58</sup>, manifiestan pruebas de *biocompatibilidad*, que difieren de: las técnicas de estudio, "in vivo" e "in vitro", los modelos experimentales (humanos, conejos, ratas, monos...), las diferentes marcas comerciales, los sitios de aplicación (piel, mucosa, dentina, pulpa...) y los intervalos y duración de tiempo. No obstante, todos estos estudios, ejecutados distintamente, tienen una característica predominante entre sí: extrapolar resultados y conclusiones obtenidas, del modelo experimental hacia el paciente humano, o del modelo humano a paciente humano; con la finalidad de determinar la biocompatibilidad (manifestada por: irritación, e hipersensibilidad clínica específica (sensibilización)) de los sistemas de adhesión, evitando un uso clínico indiscriminado de estos sistemas, y con esta condición, adquirir resultados clínicos deseables. Estos estudios comprueban y exponen:

- ✓ Stanley y Hebling, aseguran que el grabado ácido y posterior restauración con resinas, previa a la aplicación de adhesivo, causan irritación, daño pulpar y fenómenos histopatológicos de reabsorción interna, cuando éste es aplicado en cavidades profundas con grosores de dentina remanente de 0.5 a 1 mm.<sup>5,6</sup>
- ✓ Kitasako Y., publicó un trabajo respecto a la respuesta pulpar en monos ante la aplicación de un sistema de adhesivo dentinario de una sola aplicación; el objetivo de este estudio fue analizar la biocompatibilidad y resistencia a la tensión de un primer o adhesivo de una sola aplicación; los resultados indicaron que solo 2 de 30 pulpas mostraron una leve infiltración de células inflamatorias. La respuesta pulpar se determinó como "aceptable", debido a una baja toxicidad.<sup>7</sup>
- ✓ Estudios clínicos de investigación, realizados por Camps J., Dejou J., Remusat M., y Guertsen W., demostraron que debido al uso de los sistemas de adhesión y el grabado ácido, se han incrementado significativamente los efectos pulpares adversos.<sup>8,9</sup>
- ✓ Costa y Texeira, aunque reconocen que estos sistemas de adhesión favorecen el sellado y retención, demostraron que en los estratos profundos pueden en muchas ocasiones lesionar la pulpa.<sup>10</sup>
- ✓ Gwinnet y Tay, evaluaron las características de la respuesta pulpar luego de la aplicación de un sistema adhesivo en dentina coronal profunda no expuesta y acondicionada con ácido. Los autores reportaron una reacción inflamatoria pulpar en la zona adyacente al sistema adhesivo junto con presencia de partículas de resina desplazadas en los túbulos dentinarios. Estos glóbulos de resina parecían haber desencadenado una reacción de cuerpo extraño caracterizada por la presencia de macrófagos y células gigantes multinucleadas. Una lesión irreversible a los odontoblastos cercanos al sitio de preparación cavitaria dio como resultado la muerte de los odontoblastos y las células adyacentes.<sup>11</sup>
- ✓ Estudios "in vitro", realizados por la Dra. Laura Villaroel, de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, reportaron los efectos citotóxicos metabólicos de los componentes de adhesivos. Reportaron los efectos citotóxicos del HEMA (2-Hidroxietil-metacrilato), un monómero hidrofílico presente en la mayoría de los primers y las resinas adhesivas.<sup>13</sup>
- ✓ Jontell et. al., evaluaron los efectos citotóxicos provocados por ciertos componentes no polimerizados de las resinas compuestas en la función de las células pulpares en la proliferación mitogénica-inducida en linfocitos T. El autor reportó que altas concentraciones de UDMA (Dimetacrilato de Uretano), BIS.GMA (Bisfenol-glicidil-metacrilato), TEG.DMA (Tri-etilen-glicol- dimetacrilato), y Bis-fenol A, promovían la inhibición de la formación de las células pulpares.<sup>13</sup>
- ✓ La Publicación Oficial de la Asociación de Odontología Restauradora y Biomateriales, expone estudios en dientes humanos, demostrando que la aplicación de resinas adhesivas en heridas pulpares retardaba la regeneración pulpar, sin formación de puente dentinario, inclusive después de 60 días desde el recubrimiento directo. El sitio de exposición pulpar mostraba una respuesta inflamatoria persistente con macrófagos y células gigante multinucleadas. (Brown y Brenn, 2004).<sup>14</sup>
- ✓ Paz Pumpido, confirma los resultados obtenidos por otros autores (Camps y Dejou, 2000),<sup>38</sup> quienes concluyeron que la presencia de adhesivos en la pulpa no es el producto de una exposición directa de la misma, sino la facilidad de los adhesivos dentinarios de difundirse a través de los túbulos dentinarios, especialmente en los estratos cercanos a la pulpa, resultado de la longitud y amplitud de los túbulos. Por tanto, una vez introducido en los túbulos, tendrán una repercusión directa o indirecta sobre las células que están en su proximidad, los odontoblastos.<sup>39</sup>

- ✓ Mediante el estudio: “Biocompatibilidad de los adhesivos dentinarios”, se valoró la biocompatibilidad “in vitro” de 3 diferentes adhesivos de uso comercial, por medio de ensayos de biocompatibilidad específica (test de viabilidad celular), se extrajeron odontoblastos de dientes humanos para cultivo celular, se incorporó timidina tritiada, como índice de actividad proliferativa; y se determina que ésta es influida en forma significativa por la presencia de dos diferentes sistemas adhesivos ensayados; uno de ellos afectó negativamente la funcionalidad de los odontoblastos en cultivo, disminuyendo la actividad proliferativa de dichas células.<sup>39</sup>
- ✓ Conclusiones en estudio: “Difusión de los adhesivos dentinarios en el complejo pulpo-dentinario, un estudio “in vivo””, realizado por el Dr. Roberto Espinoza Fernández, indica que en estratos alejados a la pulpa, donde se aplica el grabado dentinario y posterior recubrimiento con adhesivos hidrofílicos, la difusión de los componentes de los adhesivos es nula o menor, no alcanzando zonas cercanas a la cámara pulpar. En estratos muy profundos, donde el espesor de remanente dentinario entre la cavidad y la cámara pulpar es muy delgado, el adhesivo fluye a través de los túbulos dentinarios hasta penetrar la pulpa, en este caso es recomendable, previo al grabado dentinario, aplicar en zonas de dentina profunda una base de hidróxido de calcio, para así evitar la toxicidad de dichas sustancias al llegar a la pulpa, no causar sensibilidad postoperatoria y lograr un tratamiento exitoso.<sup>40</sup>
- ✓ Resultados obtenidos del “Estudio histopatológico del recubrimiento pulpar directo e indirecto con adhesivos dentinarios en dientes humanos”, concluyen que en cavidades profundas donde el espesor remanente dentinario entre la cavidad y la cámara pulpar es muy delgado (1.0 mm), el adhesivo fluye a través de los túbulos dentinarios hasta penetrar a la pulpa causando una reacción inflamatoria crónica con dilatación vascular, zonas de necrosis, y nula formación del puente dentinario. Este proceso es asintomático (ausencia de síntomas y signos patológicos radiográficos). Mientras que, en los casos donde se aplicó una base protectora, se observó reorganización celular y formación de dentina reparadora.<sup>41</sup>
- ✓ Son varios los estudios “in vivo” que se han efectuado (“Biocompatibility of an adhesive system and 2-hydroxyethylmetacrylate”, Effect of dentin bonding agents on the secretion of inflammatory mediators from macrophages” y “Changes in cells phospholipids metabolism “in vitro” on presence of HEMA”), que concluyen que el método tradicional de aplicación de una base parcial de hidróxido de calcio, previo al grabado ácido y aplicación de adhesivo, ofrece a la pulpa el mejor tratamiento para su reparación y mantenerla exenta de daño pulpar.<sup>42,43,44</sup>
- ✓ Estudio: “Direct pulp capping with a dentin bonding system in human teeth”, determina que los componentes de los adhesivos y composites, dan resultado a alteraciones degenerativas de la pulpa.<sup>45,46</sup>
- ✓ Tsuneda, 1995; Olmez, 2003; y Ghavamnasiri, 2004; ostentan estudios realizados en dientes de animales, como roedores, perros y gatos, y demuestran que el contacto de agentes adhesivos con la pulpa, exhiben una respuesta inflamatoria inicial seguida de una falta de reparación celular y sin formación de puente dentinario.<sup>46,47</sup>
- ✓ Cox y colaboradores, en prueba de sistemas adhesivos, realizada en pulpas de monos, demostraron que estos sistemas, causan irritación pulpar, tanto de pulpas expuestas y no expuestas.<sup>48,49</sup>
- ✓ El estudio: “Response of human pulp capped with bonding agent”, en el que se realice exposición pulpar, utilizando el adhesive como recubrimiento pulpar, sin utilización de Ca (OH)<sub>2</sub>, demostró que tal procedimiento está contraindicado.<sup>49</sup>

- ✓ Estudio , "Direct pulp capping with a dentin bonding system in human teeth", demostró una respuesta inflamatoria crónica, con acción citotóxica de los agentes adhesivos, mostrando fragmentos de los mismos, dentro del espacio pulpar.<sup>46,50</sup> Componentes de los sistemas adhesivos, solos o combinados, causan daño a la salud pulpar y evitan la formación de puente dentinario.<sup>46,51</sup>
- ✓ Varios autores: Gwinnet y Tay, 1998; Porto-Neto, 1999; Costa, 2001; Koliniotou-Koumpia and Tziafas, 2005), indican la baja tolerancia del tejido conectivo pulpar en proximidad con sistemas adhesivos. En los periodos evaluados, no existen señales de migración y diferenciación celular en el área expuesta. Muestran también, ausencia de odontoblastos y nula formación de puente dentinario; la reacción de la pulpa descrita en dientes humanos, responde de manera similar a la reacción de los dientes en perros, usando diferentes agentes adhesivos.<sup>46,52</sup>
- ✓ Fue reportado, por Ferrari y Davison, en 1996; y posteriormente por Yoshida, Miyazaki; Hirohata y Moore, en el 2005, que el adhesivo aplicado a una capa superficial de dentina, mostró que no existen diferencias significativas entre la reacción de la dentina de un bovino y la dentina de un humano. Esto, debido, a que no existen diferencias en entre el diámetro de los túbulos dentinarios.<sup>53,54</sup> En este estudio, la dentina superficial de bovino fue usada como sustituta de dentina humana; fue reportado en otros estudios.<sup>56</sup>
- ✓ Ranly y García Godoy (2002), exponen que la aplicación directa de agentes de adhesión a sitios de exposición pulpar, mostraron la inducción e incremento de la inflamación y vascularización pulpar.<sup>57</sup>
- ✓ Condiciones experimentales, en las que autores (Ranly y García Godoy,1999; Silva, Lanza, López Junior, Alves,2006), manifestaron que la pulpa responde a un proceso de necrosis ante agentes adhesivos, éstos no representan una alternativa biológica aceptable, por lo tanto, no deben ser aplicados directamente en el tejido pulpar, en dientes humanos.<sup>46,57</sup>
- ✓ Mantellini y colaboradores, confirman que la producción de mediadores de la inflamación y citoquinas, contribuye a una regeneración pulpar, o a generar reacciones inflamatorias y necrosis pulpar, alrededor del incremento de la permeabilidad vascular y presión tisular.<sup>55,58</sup> En estudio in vitro, fue mostrado que el componente de sistemas adhesivos HEMA, induce la expresión VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial o vascular endotelial growth factor) en células odontoblásticas y macrófagos. Notablemente, la expresión VEGF, puede ser explicada por el incremento en la vascularización pulpar, observada cuando el adhesivo es usado directamente en la pulpa. Además, la vascularización mediada por VEGF, puede contribuir a un incremento en la presión intrapulpar y por último a una necrosis pulpar.<sup>55,58</sup>

Como se sustentó anteriormente, la mayoría de estudios exponen la premisa de este estudio "biocompatibilidad", evaluando la respuesta clínica de dentina y tejido pulpar,<sup>5-11,14,39-41,45-57</sup> ante la aplicación de los sistemas adhesivos, estos resultados, son un recurso mediante el cual, los clínicos establecerán criterios propios, de acuerdo a su experiencia clínica y conocimiento sobre dichos estudios; por tanto la selección de un adhesivo totalmente biocompatible, depende sólo de ellos. Sin embargo, no debemos prescindir, que el resultado clínico exitoso depende de varios factores, no obstante, estos resultados deben ser condicionados principalmente, por los efectos biológicos (irritación o sensibilidad) del adhesivo sobre la estructura dental y el organismo, en general. Igual beneficio, ofrece el presente estudio: intervenir en la selección del adhesivo con las mejores propiedades: físicas, químicas, y biológicas, con la prerrogativa de que el Odontólogo, adquiera resultados clínicos de máxima funcionalidad, durabilidad, y estabilidad biológica.

Durante la última década, muchos y diferentes sistemas de adhesión han sido desarrollados para la adhesión de resinas a la estructura dental. Esta gran variedad de sistemas adhesivos poseen muchas diferencias en su composición química y biocompatibilidad con la estructura dental. Los logros del presente estudio, fueron alcanzados, demostrando que el material de estudio (adhesivo de marca MEDENTAL), aplicado en la superficie cutánea a un modelo experimental (conejo albino), por los intervalos de tiempo que marca la ISO 10993-10, no originó los signos y síntomas clásicos (edema y eritema) de la respuesta inflamatoria (primera reacción clínica ante un agente causal (adhesivo), lo cual significa que no se originaron respuestas de irritación y sensibilidad, durante la evaluación biológica, como resultado del contacto directo del adhesivo con la piel, en el sitio expuesto; por lo tanto, es clínicamente aceptable. Sin embargo, cabe mencionar, que el adhesivo utilizado para el control positivo, sí originó una reacción de tipo inflamatoria localizada, a las primeras 24 hrs, y en los días: 5 (24 y 48 hrs.), 9 (1 hr.), 13 (1 y 24 hrs.) y 17 (1 hr.); y retraso en el proceso de cicatrización en el modelo experimental, por tal razón, ante la obtención de resultados ambiguos, el estudio pretende: que el clínico discrimine las características positivas de las negativas que ofrecen los distintos sistemas de adhesión, que se encuentran actualmente en el mercado; de modo que, elija el adhesivo que cumpla con la característica preponderante: "biocompatibilidad", debido a que el adhesivo no sólo formará parte de un complejo sistema estomatognático, sino de un conjunto de sistemas, que trabajan simultánea y colectivamente, consiguiendo mantener un equilibrio biológico del organismo.

## VII. CONCLUSIONES.

1. El material de estudio (adhesivo de la marca MEDENTAL), no originó ninguna reacción o respuesta inflamatoria en la superficie cutánea superficial del modelo experimental.
2. El adhesivo perteneciente al control positivo (adhesivo de otra marca comercial), sí originó una respuesta inflamatoria localizada, en el sitio expuesto a la prueba biológica, en los días 1 (24 hrs.), 5 (24 y 48 hrs.), 9 (1 hr.), 13 (1 y 24 hrs.) y 17 (1 hr.); y retraso en el proceso de cicatrización.
3. El grupo control (control negativo), obtuvo una respuesta negativa durante las 5 aplicaciones.
4. De los dos adhesivos aplicados, el adhesivo de la marca MEDENTAL, de acuerdo con la norma ISO internacional 10993-10, aprobó la evaluación biológica, de irritación y sensibilidad.

## VIII. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.

1. Christensen G. (1994). *Should we be bonding all tooth restorations*. JADA. 193-194.
2. Majör I.A., Ferrari M. (2002). *Pulp-dentin biology in restorative dentistry. Part. 6: Reactions to restorative materials, tooth restoration interfaces and adhesive techniques*. Quintessence Int. 33, 35-63.
3. Bränström M, Nordenvall KJ. (1988). *Bacterial penetration, pulpal reaction and the inner surface of concise enamel bond. Composite fillings in etched and unetched cavities*. J. Dent. 3,10.
4. Fusayama T. (1988). *Factors and prevention of pulp irritation by adhesive composite resin restorations*. Quintessence Int. 633-638.
5. Stanley H.R, Going R.E, Chaunce HH. (1985). *Human pulp response to acid pretreatment of dentin and composite restorations*. J. Amer Dent Ass. 817-819.
6. Hebling J.; Giro E.M. (1999). *Human pulp response after an adhesive system application in deep cavities*. J Dent Res. 557.
7. Estudio de la Universidad de Chile, Facultad de Odontología, 2004.
8. Camps J.;Dejou J.; Remusat M.(2000). *About Factors influencing pulpal response to cavity restorations*. Dent Mater. 432-40.
9. Guertsen W. (2000). *Biocompatibility of resin modified filling materials*. Crit Rev Oral Biol Med. 333-355.
10. Costa CA, Teixeira HM, Do nascimento.(1999). *Biocompatibility of an adhesive system and 2 hydroxyethylmethacrylate*. ASCD J Dent Child. 42,294.
11. MLR Accorinte, AD Loguercio. (2005). *Response of human pulp capped with a Bonding Agent*. Operative Dentistry. 147-155.
12. Mondelli J. (1998). *Protecao do complex dentinopulpar*. Editorial Artes Medicas. Sao Paolo, Brasil.
13. Villaroel, Laura. (2004). Estudio de la Universidad de Chile, Facultad de Odontología.
14. *Publicación Oficial de la Asociación de Odontología Restauradora y Biomateriales*. Revista Científica Fórmula Odontológica. (2005).
15. Bränström, M. & Nordenvall, KJ. (1978). *Bacterial penetration, pulpal reaction and the inner surface of concise enamel bond. Composite fillings in etched and unetched cavities*. J Dent Res. 3-10.
16. Pashley, DH. et al. (1984). *Effects of dentin permeability in vivo in the dog*. Arch oral Bigl . 725.

17. Craig R. (1998). *Materiales de Odontología restauradora*. Ed. Harcourt Brance. Madrid, España. 244-272.
18. Camps, J. Dejou, J. Remusat, M. (2000). *About, I. Factors influencing pulpal response to cavity retorations*. Dent Mater. 432-40.
19. Pashley, DH. et al. (2000). *Permeability of demineralized dentin to HEMA*. Dent Mater. 7-14.
20. Abbas K. Abul; Lichtman H. Andrew.(2004). *Inmunología Celular y Molecular*. 5ª edición, Ed. Saunders. 3-39, 411-459.
21. Liébana, Ureña, José. (2002).*Microbiología Oral*. Ed. Interamericana. 98-171
22. Negroni, Marta. (2001).*Microbiología Estomatológica. Fundamentos y Guía Práctica*. Ed. Panamericana. 129-163.
23. Roitt M. Ivan; Delves J. Peter. (2001). *Essential Inmunology*. Tenth Edition. 322-347.
24. Robbins, Stanley; Kumar, Vinay; Cotran, Ramzi. *Patología Humana*. Ed. Interamericana. 6ª edición.1215-1219.
25. Walter, John. (1995). *Patología Humana*. Ed. Manual Moderno. 45-66,843-849.
26. González Figueroa; Cameros Figueroa. (1999).*Microbiología Bucal*.2ª edición. 99-103.
27. McGeer PL, McGeer EG. (2002). *Innate immunity, local inflammation, and degenerative disease*. Aging Knowledge Environ.
28. Muller, W.A. (2002). *Leukocyte-endothelial cell interactions in the inflammatory response*. Lab. Invest. 521-533.
29. *Manual de Patología General*. (2005). Universidad Católica de Chile.
30. Miller, Marta. (1995). *Fisiopatología*. Ed. Interamericana. 175-177.
31. Hawiger, J. (2001). *Innate immunity and inflammation: a transcriptional paradigm*. 99-109.
32. Cova, Natera, José Luis. (2004). *Biomateriales Dentales*. 1ª edición. 150-155.
33. Guzmán Baéz, Humberto José. (2003). *Biomateriales Odontológicos de uso clínico*. 3ª edición. 217-225.
34. Jean Francois Roulet; Degrange Michel. (2000). *Adhesion. The silent revolution in dentistry*. Quintessence Publishing. 13-19.
35. Avances en Estomatología. (2004). Vol. 20 Núm.1. *Historia de los adhesivos*.

36. Van Meerbeek et al. (2001). *Adhesives and Cements to promote preservation dentistry*. Opero Dent. Suppl. 6. 119-44.
37. Revisión de la evaluación biológica de dispositivos médicos. Pruebas para la irritación y el tipo retrasado hipersensibilidad. ISO 10993-10. Junio.1998.
38. Camps, J.; Dejou, J.; Remusat M.; About I. (2000). *Factors Influencing pulpal response to cavity restorations*. Dent Mater. 432-435.
39. Paz Pumpido F. (2005). *Biocompatibilidad de los adhesivos dentinarios*. Revista Odontostomatológica. Vol. 21 Núm. 1. 339-345.
40. Dr. Roberto Espinoza Fernández; Diego Espinoza Sánchez. (2005). *Difusión de los adhesivos dentinarios en el complejo pulpo-dentinario, un estudio in vivo*. Revista Asociación Dental Mexicana. Vol. 62. Núm. 1. Enero-Febrero. 5-11.
41. Dr. Roberto Espinoza Fernández; Dr. Álvaro Cruz González; Dr. Diego Espinoza Sánchez; Dr. Eduardo Flores Herrera. (2006). *Estudio histopatológico del recubrimiento pulpar directo e indirecto con adhesivos dentinarios en dientes humanos*.
42. Costa CA.; Texeira HM.; Hebling J. (1999). *Biocompatibility of an adhesive system and 2-hydroxyethylmetacrylate*. Journal Dent Child. Vol. 6 Núm. 5. 337-342.
43. Rakich DR.; Wataha JC.; Weller RN. (1999). *Effect of dentin bonding agents on the secretion of inflammatory mediators from macrophages*. Journal Endod. Vol.25. Núm. 2. 114-117.
44. Shuster GS.; Caughman GB.; Rueggeberg FA. (2000). *Changes in cell phospholipids metabolism in vitro in the presence of HEMA*. Dent Mater. Vol. 16. Núm. 4. 297-302.
45. Accorinte and others; (2005).
46. GAB. Silva; LD. Lanza; N. López-Junior; A. Moreira; JB. Alves. (2006). *Direct Pulp Capping with a Dentin Bonding System in Human Teeth*. Operative Dentistry. Vol. 31. Núm. 3. Mayo-Junio. 297-307.
47. Tsuneda et.al.,1995; Olmez et.al. 2003; Ghavamnasiri et. al.2004.
48. Cox and others, 1998.
49. MLR. Accorinte; AD. Loguercio; A. Reis; A. Muench; VC.Araújo. (2005). *Response of Human Pulp Capped with a Bonding Agent*. Operative Dentistry. Vol. 30. Núm. 1. Enero-Febrero. 147-155.
50. Gwinnette and Tay, 1998; Porto-Neto and others, 1999; Hebling, Giro and Costa, 1999; Pereira, Segala and Costa, 2000; Costa and others, 2001.

51. Hebling and others, 2005; Accorinte and others, 2005; Subay and Demirci, 2005.
52. Gwinnett and Tay, 1998; Porto Neto and others, 1999; Hebling and others; 1999; Costa and others, 2001; Koliniotou-Koumpia and Tziafas, 2005.
53. Ferrari and Davison, 1996.
54. Yoshida T.; Miyazaki M.; Hirohata, N.; Moore BK. (2005). Influence of metal conditioner contamination of dentin surface on bond strengths of dentin adhesive systems using self-etching primers. *Operative Dentistry*. Vol. 30. Núm.1. Enero-Febrero. 359-367.
55. Heyerras KJ.; Berggreen E. (1999). *Interstitial fluid pressure in normal and inflamed pulp*. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* Vol. 10. 328-36.
56. Costa CAS.; Mesas AN.; Hebling J. (2000). *Pulp response to direct capping with an adhesive system*. *Am J. Dent.*; Vol. 13. 81-7.
57. Ranly y Garcia Godoy. (2002).
58. Mantellini G. Maria; Botero, Tatiana; Yaman, Peter; Dennison B. Joseph; Hanks T. Carl; Nör E. Jacques. (2006). *Adhesive and hydrophilic monomer HEMA induce VEGF expression on dental pulp cells and macrophages*. *Dental Materials*. Vol. 22. Núm. 5. Mayo. 434-440.