



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

25
ZET

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

**INMUNOLOGIA DE LA INFLAMACION CRONICA;
LESIONES EXPERIMENTALES INFLAMATORIAS
CRONICAS Y GRANULOMATOSAS EN
MANDIBULAS DE GATO.**

Tesina

Que para obtener el título de
Cirujano Dentista
presenta

ARCOS HINOJOSA MYRNA ELIZABETH

Asesores:

C.D. Dr. Sc. Juan Carlos Hernández Guerrero
D.D.S; M.S. Barnat M. Levy
C.D. Dr. Sc. Javier Portilla Robertson



MEXICO, D.F.

1995

FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

GRACIAS

A mi Universidad y Facultad a la cual me siento orgullosa de pertenecer y donde pasé los momentos mas bellos de mi juventud.

*A C.D. Dr. Sc. Javier Portilla Robertson; Director de la Facultad de Odontología de la UNAM.
Por permitirme utilizar su modelo experimental para este trabajo.*

A mi asesor Juan Carlos Hernández.; Jefe de la división de estudios de investigación de la Facultad de Odontología de la UNAM.

Al Dr. Levy por compartir conmigo su sabiduría y experiencia.

*A todas las personas de las que recibí ayuda y apoyo aun sin merecerlo durante este proyecto.
Bioterio, lab. de patología, de la oficina .
René, José Juan, Teo, Vicky*

"Si tienes un título Universitario, puedes estar seguro de una cosa.....!Que tienes un título Universitario!

A Dios: Quien camina siempre conmigo

A mi Familia: Nunca sabré quererlos bastante , me conformo con saber que son lo que más quiero

A Papá: Porque siempre podré contar con tu apoyo y cariño, eso me da fuerza cuando siento que ya no puedo más. Nunca me dejes.....Lo prometiste.

*A Mamá: Por darme el regalo más valioso que poseo "La vida"
Sabía como ella misma.....*

A mis Hermanos:

A Lety: Por ser un ejemplo a seguir.

A Paty: Sinónimo de comprensión y cordura.

A Migue: Sólo uno, pero vales por mil.

A Edy: No tengo palabras y estas pocas semillas de mi corazón. "Hermana Luna".....

A los Enanos:

Debby: No corras, el camino aún es largo, "Disfrútalo"

Jethi: Quien sólo necesita un caballo de palo para llegar a las estrellas.

Brendita: La "Princesita" de mis cuentos

A mis cuñados:

Enrique, Manu y Coque: Es una suerte tenerlos dentro de la familia.

A mis Amigos:

(por tener la fortuna de saber el significado de esa palabra.)

A Rosy: Quien me enseñó la palabra Amiga y mucho más : Gracias "Hermana".

A Patty: Sin ella 'EE.UU. no hubiera sido mi hogar.

A Gabby: Amigo y compañero de toda la vida. No me olvides.....

A Francisco (Mi diablo de la guarda): Siempre supe que no lo hacías por molestar.....

A Rodolfo: Quien me puso en este camino ("El diénte") y guió mi vida aún sin saberlo.

A "La michuclis": Compañera de mis desvelos durante la cruzada.

A todos gracias mil por su apoyo y cariño, sin 'Uds. no hubiera sido posible llegar a la "meta", que es el principio de un largo y difícil camino en el que sé que siempre estarán conmigo.....

"La distancia es tan grande como nuestro corazón nos lo permite y el mio se queda con ustedes..... Los voy a echar de menos"

*Especial Thanks for "Somebody" who always believes in me.
When I need depend on his support
He stand by me ,not matter what good or bad of my life
He tells me when i'm wrong
He loves me even when we disagree
Each day and night I feel his presence
He may not be near to touch
But he is in my mind and heart
I'm not alone anymore because of him.....*

*I love you Steve
and
Thanks for wait*

INDICE

INTRODUCCION.....	4
CAPITULO I INFLAMACION	5
1.1 DEFINICION.....	5
1.2 ETIOLOGIA.....	6
1.3 SIGNOS CLINICOS.....	7
CAPITULO II INFLAMACION AGUDA	
2.1 DEFINICION.....	9
2.2 FENOMENOS VASCULARES.....	10
2.2.1 DILATACION DE LOS VASOS.....	10
2.2.2 MARGINACION DE LOS LEUCOCITOS.....	11
2.2.3 MIGRACION DE LEUCOCITOS.....	11
2.2.4 EXTRAVASACION DEL PLASMA.....	12
2.3 MECANISMOS DE LOS FENOMENOS DE LA SANGRE	12
2.3.1 CAMBIOS CELULARES.....	13
2.3.1.1 MARGINACION Y AGRESIVIDAD.....	13
2.3.1.2 DIAPEDESIS.....	14
2.4 EXUDADO INFLAMATORIO.....	15
2.5 CELULAS DE LA INFLAMACION.....	17
2.6 COMPORTAMIENTO CELULAR.....	17

2.6.1	QUIMIOTAXIS.....	17
2.6.2	FAGOCITOSIS.....	18
2.7	MEDIADORES QUIMICOS.....	18
2.7.1	MEDIADORES QUIMICOS FUNDAMENTALES.....	19

CAPITULO III INFLAMACION CRONICA

3.1	DEFINICION.....	22
3.2	ETIOLOGIA.....	22
3.3	MANIFESTACIONES CLINICAS.....	26
3.4	DIFERENCIAS ENTRE INFLAMACION AGUDA Y CRONICA.....	26
3.4.1	CAMBIOS VASCULARES.....	27
3.4.2	RESPUESTA CELULAR.....	27
3.4.3	TIPOS CELULARES.....	28
3.4.3.1	MACROFAGOS.....	28
3.4.3.2	CELULAS GIGANTES.....	29
3.4.3.3	LINFOCITOS.....	31
3.4.3.4	NEUTROFILOS.....	32
3.4.3.5	EOSINOFILOS.....	33
3.4.3.6	CELULAS CEBADAS.....	33
3.4.3.7	CELULAS EPITELIALES.....	33
3.5	CAMBIOS EXTRA VASCULARES.....	34
3.6	RESPUESTA DE TEJIDO DE GRANULACION.....	34
3.7	MEDIADORES ENDOGENOS.....	35
3.7.1	FUNCION DE MEDIADORES.....	36

3.8	RESULTADO DE PROCESO FINAL.....	37
-----	---------------------------------	----

CAPITULO IV INFLAMACION GRANULOMATOSA

4.1	DEFINICION.....	38
4.2	ETIOLOGIA.....	38
4.3	GRANULOMA BACTERIANO.....	38
4.4	GRANULOMA DE CUERPO EXTRAÑO.....	39
4.5	RESPUESTA DE TEJIDO DE GRANULACION	39

CAPITULO V METODOLOGIA

5.1	PLANTEAMIENTO.....	43
5.2	OBJETIVO.....	43
5.3	EL GATO COMO MODELO EXPERIMENTAL.....	44
5.3.1	MORFOLOGIA DENTAL DEL GATO.....	44
5.4	ADYUVANTE COMPLETO DE FREUND (CFA).....	45
5.6	MATERIAL	47
5.7	METODO.....	48

RESULTADOS.....	49
-----------------	----

CONCLUSIONES.....	50
-------------------	----

BIBLIOGRAFIA.....	51
-------------------	----

**INMUNOLOGIA DE LA INFLAMACION CRONICA; LESIONES
EXPERIMENTALES
INFLAMATORIAS CRONICAS Y GRANULOMATOSAS
EN MANDIBULAS DE GATO**

INTRODUCCION

Las inflamación crónicas y granulomatosa es uno de los proceso patológico más frecuente en la práctica odontológica. Sin embargo, su estudio e investigación han sido poco profundos, y hasta la fecha encierra grandes incógnitas; Por lo tanto se llevo a cabo el siguiente estudio con el propósito de desarrollar un modelo experimental animal para el estudio histológico y radiográfico de los procesos de la inflamación crónica.

Consideramos a la inflamación en general como una reacción de la microcirculación, caracterizada por un desplazamiento de líquidos y leucocitos de la sangre hacia el comportamiento extravascular. Muchas veces es el intento del huésped por localizar y eliminar células metabólicas alteradas partículas extrañas, microorganismos o antígenos que representan la respuesta del organismo a diversas agresiones por diferentes mecanismos que implican factores neurológicos, vasculares, humorales y celulares; es por consiguiente, un precursor esencial para la restauración y debe considerarse "como un mecanismo de defensa no específico y muy efectivo"

CAPITULO I

INFLAMACION

1.1 DEFINICION

La inflamación puede definirse como la reacción del tejido vivo frente a una agresión, y como ésta, en cierto grado, aparece en casi cualquier estado patológico, es perfectamente lógico que sea una de las alteraciones morbosas observadas con mayor frecuencia, aunque no siempre en forma aguda o grave. En esencia, la inflamación es una reacción defensiva frente a una noxa.

La reacción inflamatoria local presenta dos fases. El objeto, o quizá el efecto, de la primera es eliminar y destruir la noxa; la finalidad de la segunda es reparar las lesiones provocadas en los tejidos. La primera fase se halla condicionada por la migración de las células de la sangre o de los tejidos, la segunda se halla a cargo de las células fijas de la parte inflamada .

Tradicionalmente se clasificaba a la inflamación según la persistencia de la lesión, sus características clínicas y la índole de la respuesta en inflamación aguda y crónica. Hoy en día, es posible reconocer las fases de la inflamación desde un punto de vista clínico e histológico.

1.2 ETIOLOGIA

Según la definición dada resulta evidente que cualquier noxa o irritante puede actuar como causa de la inflamación, de modo que una relación completa de las causas incluiría todos los irritantes conocidos. Estos agentes pueden clasificarse en dos grandes grupos, los vivientes y elementos diversos entre los irritantes vivos los más importantes son los microorganismos patógenos, es decir, capaces de provocar enfermedad. Entre éstos se incluyen las bacterias, virus, micoplasma, Rickettsia, parásitos, protozoos y hongos. Los parásitos animales tienen menor importancia. Tanto unos como otros actúan como irritantes, principalmente en virtud de los tóxicos químicos que elaboran, y en menor grado por la irritación mecánica que determinan. Las bacterias patógenas provocan habitualmente una reacción aguda, a consecuencia de la cual tanto las células como el componente líquido de la sangre pasan de los vasos a los tejidos.

Los agentes irritativos inanimados pueden dividirse en físicos y químicos. Entre los irritantes físicos podemos mencionar los traumatismos, la presencia de un cuerpo extraño, la acción del calor o frío (quemadura o congelación), la presión, la luz, la electricidad, los rayos X, las radiaciones gamma del radium, etc.

Entre los irritantes químicos figuran los ácidos y álcalis fuertes, así como los tóxicos de cualquier índole. No debe de olvidarse que las sustancias químicas endógenas también son causa importante de reacciones inflamatorias. La liberación de la histamina durante las reacciones de hipersensibilidad pueden causar ronchas de urticaria, edema angioneurótico, salpullido eritematoso y vasculitis. En la muerte del tejido debido a la isquemia, como ocurre en el infarto, también existe una respuesta inflamatoria en los tejidos vivos adyacentes.

Finalmente, la unión antígeno anticuerpo resultante de la liberación de los mediadores químicos de la inflamación pueden ocurrir en la enfermedad de autoinmunidad. La reacción inflamatoria es susceptible de presentarse in situ, como en la enfermedad de Hashimoto de la glándula tiroides, o puede resultar en múltiples lesiones extendidas debido a la deposición compleja antígeno anticuerpo; tal es el caso del lupus eritematoso sintético.

1.3 SIGNOS CLINICOS

Los signos clínicos que caracterizan a la inflamación son: "calor, rubor, tumor, dolor" y recientemente "pérdida de la función", signos que sirvieron durante muchos años para identificarla.

CALOR.- El calor producido en una lesión inflamatoria es debido al aumento del suministro sanguíneo y también, posiblemente, a un incremento de la actividad metabólica en la zona afectada. La apreciación del calor es solo posible en aquellas partes de la superficie del cuerpo a las que pueden aplicarse receptores calóricos, la piel y el tejido subcutáneo; por ejemplo, las inflamaciones agudas en los órganos y estructuras profundas del cuerpo, aunque están asociadas con el aumento de calor, no es posible su percepción.

RUBOR.- El aspecto rojizo de una parte inflamada es debido a un marcado incremento del aporte de sangre consiguiente a la dilatación vascular.

TUMOR.- La hinchazón de una zona inflamada es debida al incremento de vascularidad y a la acumulación de líquido y células en la parte dañada. Cuando

existe también trombosis de los vasos sanguíneos vecinos, la hinchazón aumenta considerablemente.

DOLOR.- El dolor es una manifestación de las lesiones inflamatorias, tanto superficiales como profundas, producidas a través de la estimulación de los terminales nerviosos de la parte expuesta; los impulsos son transmitidos por los nervios somáticos desde la piel y tejidos superficiales, y a través del sistema nervioso autónomo, cuando el origen está en estructuras profundas. El tipo de dolor experimentado depende de la extensión del estímulo más que del agente causal . El dolor es un mecanismo protector.

PERDIDA DE LA FUNCION .- Este signo generalmente significa una perturbación de función más que su pérdida.

Estudios subsecuentes han demostrado que "no" todos los tipos de inflamación comparten todos los signos "clásicos". Esto ha llevado a realizar estudios más exhaustivos para lograr una definición microscópica del proceso mucho más acertada. Quizá precisamente este es el aspecto más importante ... "que se trata de un proceso y tiene que estudiarse como tal..."

CAPITULO II

INFLAMACION AGUDA

2.1 ETIOLOGIA

Es una respuesta relativamente corta, su duración puede ser de días o semanas. La reacción inflamatoria comienza cuando la lesión tisular provoca vasodilatación iniciando así el proceso inflamatorio que comienza con los cambios vasculares. Se considera que los cambios vasculares son los fenómenos centrales de la inflamación.

En el hombre y otros vertebrados, las células mesodérmicas de defensa pueden dividirse en dos grupos: las células migratorias de la sangre (leucocitos) y las células migratorias de los tejidos. Las primeras son las que desempeñan un papel más importante en las fases iniciales de la inflamación aguda. Además, existe un factor humoral defensivo junto al factor celular. Los componentes de los factores humorales se hallan contenidos en el plasma sanguíneo. Es necesario, pues, que tanto los leucocitos de la sangre como el plasma abandonen el interior de los vasos a fin de actuar sobre la noxa. Esta salida de líquidos y elementos formes de la sangre se halla condicionada por el componente vascular de la inflamación. La morfopatología de la inflamación se clasifica para su estudio en tres:

1) fenómenos vasculares, 2) exudado inflamatorio y 3) alteraciones hísticas.

2.2 FENOMENOS VASCULARES

Las fenómenos vasculares comienzan inmediatamente después de la agresión, pero alcanzan distinta magnitud según la intensidad de la misma y comienza con:

2.2.1 DILATACION DE LOS VASOS.

Si bien puede producirse una breve contracción de los vasos debido al efecto estimulante sobre la pared vascular provocado por el irritante, mientras su acción es aún débil, el primer fenómeno que llama poderosamente la atención es la dilatación más acentuada en las arterias, menos en las venas y menos aún en los capilares. Esta vasodilatación parálitica se acompaña de una aceleración transitoria de la corriente sanguínea, seguida después por su retardo. En esta fase, la reacción vascular es muy acentuada y se visualizan numerosos capilares, pues los que se hallaban vacíos se llenan ahora de sangre, de modo que el lecho capilar activo aumenta notablemente y la irrigación del territorio puede llegar a ser el doble de la primera. El aumento de la irrigación determina dos signos, como son el enrojecimiento y el calor. El retardo de la corriente sanguínea en los vasos dilatados aumenta progresivamente, y, si la acción del irritante es de suficiente intensidad, puede llegarse a la detención total de la corriente en la circulación local, fenómeno denominado "estasis". La prolongación de la estasis puede conducir a la trombosis de la columna sanguínea, cuyo efecto pernicioso se desprende del hecho que, la circulación capilar constituye la clave de la respiración de los tejidos, los cuales son incapaces de sobrevivir si se les suprime la irrigación sanguínea, produciéndose inevitablemente la muerte de la zona afectada (necrosis o gangrena).

2.2.2 MARGINACION DE LOS LEUCOCITOS.

Cuando la corriente sanguínea se retarda, es posible distinguir los distintos elementos formes de la sangre, cuya ordenación difiere de la normal. En condiciones normales los glóbulos rojos y los leucocitos circulan entremezclados por la parte central del vaso, constituyendo la corriente axial, separada de la pared vascular por una zona plasmática clara, libre de células. En las venas de la zona inflamada, los leucocitos abandonan la corriente axial para ocupar la zona plasmática marginal, y tiende adherirse a las paredes del vaso por cuya superficie se desplazan mediante movimientos ameboides. De esta manera, la superficie interna de la pared del vaso queda tapizada por una capa casi continua de leucocitos, desprovista en absoluto de glóbulos rojos.

El endotelio vascular no permanece pasivo durante este período de intensa actividad. Las células de revestimiento aumentan de tamaño y proliferan, adoptan una forma redondeada, proyectándose hacia la luz del vaso, y exhiben movimientos ameboides.

2.2.3 MIGRACION DE LOS LEUCOCITOS.

La fase siguiente corresponde a la migración o diapédesis de los leucocitos. La sustancia fundamental o cemento de las células endoteliales tumefactas pierden su consistencia, al mismo tiempo que se borran los contornos de las células endoteliales, perdiéndose sus límites. A través de esta esponja protoplasmática fluye el citoplasma de los leucocitos polimorfonucleares. En ocasiones, una cantidad de glóbulos rojos siguen en pos de los leucocitos, pero su número depende ampliamente de la índole del agente irritante. Cuando son muy abundantes, la inflamación se denomina hemorrágica. De lo dicho se desprende que la esencia de

la inflamación, el centro de gravedad de todo el proceso, es el aumento de la permeabilidad de las paredes de las vénulas capilares.

2.2.4 EXTRAVASACION DEL PLASMA.

La extravasación no queda limitada a los elementos formes de la sangre. El plasma hemático también pasa a los tejidos en cantidad que varían según la naturaleza del irritante; en ellos determina en gran parte la tumefacción, constituyendo el "edema inflamatorio".

En la inflamación no sólo se abren a la corriente capilares ya existentes, sino que también se forman otros nuevos, con neoformación simultánea de capilares linfáticos, de modo que al término de diez días se ha formado ya un plexo de linfáticos notablemente rico.

Es evidente que cuando más rápida y completa sea la hiperemia inducida, tanto más satisfactoria sería la respuesta inflamatoria, menores los daños producidos y mas completa la vuelta a la normalidad. Los fenómenos actúan por intermedio de los nervios vasodilatadores locales, aumentando la hiperemia, acelerando la formación del exudado y limitando la extensión del proceso inflamatorio. Es posible que se produzca, además, una liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas, la cual actuaría localmente sobre los vasos.

2.3 MECANISMOS DE LOS FENOMENOS DE LA SANGRE

Los fenómenos vasculares que se acaban de describir tienen por objeto favorecer la salida de los componentes sólidos y líquidos de la sangre desde el interior de los vasos a su exterior, donde se enfrentan con el agente irritante

responsable de la inflamación. Los diversos fenómenos con que cursa la inflamación, tanto en relación con el exudado inflamatorio.

2.3.1 CAMBIOS CELULARES

Al mismo tiempo que aumenta la presión, la velocidad y el volumen del flujo sanguíneo, y se redistribuyen los elementos circulantes dentro de la luz de los vasos sanguíneos de pequeño calibre, tienen lugar importantes cambios en los elementos celulares de la sangre:

2.3.1.1 MARGINACION Y AGRESIVIDAD

En el área inflamada los eritrocitos que se encuentran en los vasos sanguíneos de pequeño calibre, se aglutinan en agrupaciones con aspecto de pila de monedas que se adhieren momentáneamente a las células endoteliales. Cuando la lesión es incipiente o de poca intensidad, los eritrocitos son transportados por el flujo sanguíneo fuera del área lesionada y pierden su adhesividad, con apariencia normal en todos los demás aspectos. Pero cuando la lesión es grave o ha transcurrido algún tiempo (de 2 a 3 hrs.), los eritrocitos se mantienen adheridos al endotelio y se acumulan dentro de la luz hasta que se interrumpe por completo la circulación. También se observa aumento de adhesividad de las plaquetas que se adhieren al endotelio vascular. De manera similar los leucocitos aparecen también adheridos a la paredes del vaso; en efecto, el fenómeno que se ve antes y es más intenso en estas células que en cualquier otro elemento y es más evidente en vénulas que en capilares o arteriolas.

El aumento de la adhesividad de los leucocitos a las células endoteliales no está necesariamente precedido por vasodilatación, dado que, puede observarse en los vasos sanguíneos de calibre normal. Además, los leucocitos no muestran

preferencia por las células endoteliales; también se adhieren entre sí, revelando que el cambio no está limitado al endotelio. Por último, si un leucocito se desprende de su adherencia al vaso y es llevado fuera del área inflamada por la circulación, no se adherirá a las paredes de los vasos intactos.

2.3.1.2 DIAPEDESIS

Poco después de que los leucocitos comienzan a adherirse al endotelio, algunos de ellos migran a través de la pared del vaso hacia los tejidos perivasculares. Este fenómeno recibe el nombre de diapedesis, y es uno de los mecanismos más importantes de acumulación de células en el área lesionada.

Antes de atravesar la pared del capilar, los leucocitos intravasculares se adhieren a la superficie interna del endotelio migran por encima de ésta de manera casual. Cuando encuentran un sitio adecuado para la penetración comienza el proceso de diapedesis; éste se completa en el término de 3 a 12 minutos y puede verse cómo la célula se mueve activamente hasta que aparece en el exterior de la pared del vaso.

Los leucocitos abandonan el vaso sanguíneo pasando entre las células endoteliales, a las cuales aparentemente pueden separar, introduciendo entre ellas un pseudópodo. Por supuesto, el paso entre las células endoteliales es solo parte de la migración; los leucocitos deben atravesar todavía la membrana basal vascular para completar su viaje hacia los tejidos circundantes. Indudablemente lo hacen, si bien es claro los detalles ultraestructurales de este proceso; el adelgazamiento de la membrana basal en el punto de su paso sugiere degradación, quizá enzimática. aún cuando no se sabe si es así.

En general la diapedesis alcanza la intensidad de la adhesividad leucocitaria y se advierte primero en las vénulas del área lesionada; con el tiempo, sin embargo,

muchos de los vasos de las adyacencias de la lesión presentan estasis y el cuadro de diapedésis más intensa se traslada a la periferia. Los leucocitos continúan migrando a través de las paredes de los vasos en los cuales ha cesado por completo el flujo sanguíneo, aunque entonces lo hacen en menor número.

La diapedésis no está limitada a los leucocitos; puede verse también que los eritrocitos salen de los capilares. Sin embargo este fenómeno parece que es puramente pasivo dado que sólo tiene lugar cuando la estasis y la vasodilatación son muy pronunciadas. Los linfocitos, monocitos y otros elementos circulante (células plasmáticas y plaquetas) poseen también la capacidad de migración a través de la área vascular; lo mismo ocurre con las células tumorales.

2.4 EXUDADO INFLAMATORIO

Todos los cambios celulares y vasculares descritos hasta el momento conducen al mismo fin, la acumulación de elementos circulantes, líquidos y celulares, en el área de la lesión.

Por mecanismos nerviosos (reflejo axónico) o bioquímico, un efecto de la agresión, es la dilatación y el aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos más finos. La dilatación de la arteriola, con aumento de flujo sanguíneo secundario al reflejo axónico provocado por la lesión o por mediadores químicos. La dilatación arteriola y capilar va acompañada por un aumento de la presión hidrostática la cual combinada con el aumento de permeabilidad capilar; impulsa los líquidos y las proteínas hacia el exterior de los vasos sanguíneos (capilares y vénulas) o sea, hacia el intersticio de los tejidos. La reducción de líquido intravascular aumenta en forma desproporcionada, la viscosidad de la sangre y esto junto a otros factores

provoca estasis y eventualmente trombosis. En los vasos sanguíneos pequeños sin trombosis, la obstrucción parcial de las vénulas distales aumenta la presión hidrostática y favorece la filtración de más líquido y proteínas. (fase líquida)

Este líquido rico en proteínas de alta densidad que contiene células inflamatorias en diverso número y tipo, como fagocitos, histiocitos y fibrina, todos ellos en cantidades variables; el tipo de exudado depende en gran medida de el tejido afectado y la naturaleza del agente agresor; puede ser fibroso, seroso o purulento.

El exudado permite la aparición de varias sustancias en los espacios extravasculares. De éstas, los anticuerpos, sustancias bactericidas, factores de coagulación y componentes del complemento también ayudan a mantener la reacción inflamatoria. Los anticuerpos, en presencia de los antígenos correspondientes y del complemento, ejercen un efecto quimiotáctico sobre los leucocitos y aumenta la permeabilidad vascular.

Inmediatamente después del aumento de la permeabilidad vascular se produce escape de líquido llamado exudado, que es precisamente lo que caracteriza a la inflamación aguda.

El plasma sanguíneo transporta gran cantidad de sustancias de forma, tamaño y peso molecular variable. La composición del exudado inflamatorio varía de acuerdo con el grado de aumento de la permeabilidad capilar, uno de los rasgos más constantes del líquido que se acumula en el espacio intersticial durante la inflamación es el elevado contenido proteico.

2.5 CELULAS DE LA INFLAMACION

Cuando se examina un preparado histológico de inflamación aguda, se observa gran cantidad de células entre las cuales predominan generalmente los leucocitos polimorfonucleares, aunque existen otros elementos diversos como macrófagos, linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos, mastocitos, células gigantes y otros. La gran mayoría de estas células (probablemente todas) provienen de la sangre. Muchos factores diferentes determinan cuál es el tipo de célula que se encontrará y cuáles predominarán, tales como la naturaleza del agente etiológico, la persistencia de la inflamación, la presencia o falta de hipersensibilidad, la localización del proceso y otros. Así como su comportamiento. (2)

2.6 COMPORTAMIENTO CELULAR

Quimiotaxis, Fagocitosis

2.6.1 QUIMIOTAXIS

La quimiotaxis podría definirse como la migración unidireccional de las células hacia algo que las atrae, o sencillamente, como el movimiento orientado a lo largo de un gradiente químico.

La mayoría de las células de un exudado inflamatorio posee la capacidad de moverse. Es cuando a dirección de este movimiento está determinada por las sustancias que se encuentran en el medio. Si los movimientos de la célula están dirigidos hacia la sustancia estimulante, la quimiotaxis es positiva.

Por lo general la quimiotaxis no implica aumento de la velocidad de desplazamiento; es solamente un cambio de dirección de la célula, si bien esto también es discutido.

La quimiotaxis cuando existe, es responsable de la mayor concentración de células inflamatorias próximas a la lesión y al agente causal; es posible que la diapedésis sea favorecida por la quimiotaxis.

Muchas sustancias quimiotácticas importantes son de carácter endógeno y se producen durante la inflamación aguda.

2.6.2 FAGOCITOSIS

La fagocitosis y la liberación de enzimas potentes por neutrófilos y macrófagos son dos de los beneficios principales que se obtienen con la acumulación de los leucocitos en el foco inflamatorio.

En la fagocitosis existen tres etapas netas pero están interrelacionadas.

En primer lugar, la partícula que va a ser ingerida se une a la superficie del leucocito, fenómeno que exige alguna clase de reconocimiento por parte del mismo.

La segunda etapa es el englobamiento, con formación ulterior de la vacuola fagocitaria.

La tercera consiste en muerte, degradación, o ambas, de la sustancia ingerida.

2.7 MEDIADORES QUIMICOS

La agresión desencadena la respuesta inflamatoria, pero ésta es mediada por sustancias químicas liberadas.

Se considera como mediador inflamatorio a cualquier sustancia endógena cuya concentración aumenta en el sitio del traumatismo inflamatorio, en asociación con la aparición de por lo menos una respuesta o cambio estructural del tejido.

Los mediadores pueden provenir del plasma, de la célula o, cabe suponer del tejido lesionado; puede clasificarse en los siguientes grupos:

- 1.- Aminas vasoactivas : histamina y serotonina.
- 2.- Proteasa plasmática (sistema de quininas, sistema del complemento, sistema fibrinolítico de la coagulación)
- 3.- Metabolitos del ácido araquidónico.
- 4.- Constituyentes lisosómicos
- 5.- Radicales libres derivados del oxígeno
- 6.- Fosfoglicéridos alquil-acetilado
- 7.- Linfoquinas
- 8.- Otros.

2.7.1 MEDIADORES QUIMICOS FUNDAMENTALES.

La multiplicidad de los mediadores propuestos es testimonio elocuente de que aún hay incertidumbre acerca de los fenómenos exactos que participan en la mediación de la respuesta inflamatoria. Se sugirió que la histamina no era suficiente como único mediador. En la actualidad, existen demasiados y sólo mencionaremos algunos mediadores que quizá tengan importancia in vivo. En el aumento de la permeabilidad vascular, casi indudablemente participan histamina y quinina, por lo menos en etapa temprana de la inflamación. En lo que se refiere a

la quimiotaxis, los protagonistas más probables son fragmentos del complemento (particularmente el C5a productos de la AA lipooxigenasa (leucotrieno B₄), C₄ y otros lípidos quimiotáxicos.(40) Así mismo, no puede negarse el papel importante de las prostaglandinas en los cambios vasomotores, el dolor, la fiebre y de otras maneras que se desconocen. Los productos lisosómicos, especialmente las proteasas neutras, son los candidatos más verosímiles como causas de la destrucción tisular ulterior.

Es importante recalcar que los distintos sistemas de mediación, están estrechamente ligados. Como, la función del factor Hageman activado en la cascada de la quinina, de coagulación y fibrinolítica. Otro es la influencia de los propios agentes quimiotácticos y estímulos fagocitarios en los leucocitos, al activar la cascada del ácido araquidónico y liberar de ellos proteasas y radicales libres derivados del oxígeno. Estas interacciones podrían explicar la respuesta inflamatoria prolongada, en la que los mediadores se activan quizás en secuencia. El segundo punto es que entre los mediadores parece haber un inteligente sistema de control y equilibrio.

Sin embargo, estos agentes químicos potentes están estrechamente secuestrados dentro de las células, o se presentan en el plasma o en los tejidos en forma de precursores que deben pasar por muchas etapas antes de ser activados. En consecuencia, los mecanismos bioquímicos de los cuales dependen la liberación o la activación de mediadores tienen importancia destacada para comprender la inflamación. A la inversa, una vez que han sido activados o liberados, estos mediadores son inactivados rápidamente; de lo contrario la inflamación nunca cesaría. Se conocen algunos inactivadores, como la kininasa, que destruye la bradikinina, un grupo de los llamados -inactivadores de factor quimiotáctico-, que

neutralizan el factor C5a, antioxidantes que bloquean los radicales libres de oxígeno-derivados; y antiproteasa que neutraliza las elastasas y colágenas.

CAPITULO III

INFLAMACION CRONICA

Hasta aquí hemos descrito el fenómeno inflamatorio en la reacción temprana a la lesión local, esto es, la inflamación aguda, pero cuando hay estímulos inflamatorios que persisten semanas meses, incluso años, como ocurre en algunas infecciones continuas y en reacciones inmunológicas que se autoperpetúan. Los estímulos persisten y originan una inflamación crónica.

Aunque es difícil precisar con exactitud la transición de la inflamación aguda a crónica tienen características lo suficientemente peculiares para diferenciarlas.

3.1 DEFINICION

La inflamación crónica puede definirse como una respuesta inflamatoria que persiste por meses quizá años; aunque es imposible distinguir en forma exacta de la inflamación aguda basándonos sólo en el tiempo de persistencia.

3.2 ETIOLOGIA

La causa principal de la inflamación crónica es la persistencia del factor etiológico que le es difícil al cuerpo eliminarlo. La mayoría de agentes causales son reconocidos.

GENTES INFECCIOSOS.-

Principalmente organismos extracelulares provocan una respuesta inflamatoria aguda en la cual los neutrófilos son las células predominantes

Sin embargo cuando los agentes infecciosos son persistente y los procesos de la inflamación aguda no lo pueden resolver, la inflamación crónica reemplaza a la aguda. La inflamación crónica puede desarrollar ya sea en ausencia de inflamación aguda o con sólo el inicio de una respuesta inflamatoria aguda.

Este es el caso de cuando un agente infeccioso es de baja toxicidad comparada con el organismo que es capaz de iniciar una respuesta inflamatoria aguda. Aunque pueden ser ingeridas por fagocitosis, algunos parásitos intracelulares son capaces de resistir la fagocitosis, de las enzimas y los mecanismos de muerte oxidativa. Dichos organismos normalmente provocan enfermedades crónicas en donde el papel de la célula mediadora de inmunidad es vital en la defensa del huésped.

COMPONENTES BACTERIALES.-

Bajo algunas circunstancias en realidad no es necesariamente para el microorganismos entrar al tejido y provocar una reacción inflamatoria. Por ejemplo, se ha mostrado que en ausencia de organismo vivo, el componente bacteriano utilizado para exponer la dentina es capaz de provocar una respuesta inflamatoria en la pulpa.(15,33,36.)

La caries dental es un proceso protector, el cual provoca una reacción inflamatoria en la pulpa. Presumiblemente estas células acumuladas en respuesta del influjo del componente antígeno bacteriano se difunden en la pulpa por el proceso cariioso. En los estadios tardíos de la caries. (5)

Algunas bacterias provocan una forma de reacción más crónica, caracterizada esencialmente por la proliferación de las células del tejido; ejemplos de tales

irritantes crónicos son los agentes patógenos de la tuberculosis y de la sífilis. Estas inflamaciones crónicas constituyen el importante grupo de los granulomas.(5,14,24,33.)

La participación bacteriana se confirma cuando se compara la respuesta pulpar, para la formación de granulomas, en animales libres de gérmenes y animales convencionales, con resultados de destrucción ósea,(8,21.)

REMANENCIA DE ORGANISMOS MUERTOS.-

La aparición de inflamación crónica también puede ser provocada por remanencia de bacterias. Algunos restos de estreptococo pueden ser fácilmente fagocitados y aniquilados por los neutrófilos y los macrófagos, pero no siempre posible por fagocitosis la digestión de la pared celular de esos organismos.

Aparentemente los componentes bacterianos como son aquellos que son transportados al tejido donde pueden actuar como estímulos antígenicos. Siguiendo la actividad de la infección normal constituyentes del tejido pueden causar reacción cruzada con el antígeno bacteriano y así volverse el blanco de la respuesta inmune celular.

CUERPOS EXTRAÑOS.-

Material extraño como puede ser astillas, espinas, tacleo, objetos de metal , material de sutura son materiales difíciles para el cuerpo de desechados como ellos no pueden ser realmente degradados. Tales sustancias llegan a provocar una respuesta por cuerpo extraño dando como resultado la acumulación de macrófagos y posiblemente la formación de células gigantes multinucleadas.

En la respuesta por cuerpos extraños, los macrófagos que ingieren partículas las cuales son incapaces de liberarse de su enzimas lisosómicas dentro del contorno,

tambien del tejido. Estas enzimas son capaces de degradar el tejido del huésped. Como consecuencia del daño, los fibroblastos en la lesión proliferan y secretan colágena. El resultado final es tejido de cicatrización .

PRODUCTOS DE METABOLISMO.-

Bajo algunas circunstancias, las secuelas del metabolismo puede ser la causa de la inflamación.

REACCION INMUNE.-

Varias condiciones de la inflamación crónica como son la artritis reumatoide y la tiroiditis de Hashimoto son actualmente reacciones inmunológicas en pacientes con sus propios tejidos. Como tal, ellos son clasificados como enfermedades autoinmunes. En desórdenes como esos, la presencia de autoanticuerpos llevan a la reacción autoinmune el cual inflige un daño en el tejido del huésped. La artritis reumatoide es caracterizada por la sinovitis crónica envolviendo edema e hipertrofia de quiste sinovial y una infiltración de células inflamatorias.

DESCONOCIDAS.-

En algunas condiciones asociadas con la inflamación crónica las causas quedan en la obscuridad. Se puede hipotetizar que al despejar las incógnitas que existen en cuanto a proceso inflamatorio, se despejaran esas dudas.

3.3 MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA INFLAMACION CRONICA

Desde el punto de vista clínico, todas las reacciones inflamatorias agudas provocan uno o más signos "clásicos". En la inflamación crónica que es una continuidad de la inflamación aguda, estos signos comienzan a disminuir y finalmente desaparecen. Esto provoca que la inflamación crónica tienda a ser menos dramática que la aguda.

RUBOR Y CALOR.-Estos se vuelven menos severos hasta que desaparecen.

TUMOR.- Persiste por un tiempo, pero con el tiempo la lesión se puede volver indurada como en forma de tejido conectivo fibroso.

PERDIDA DE LA FUNCION.- Inicialmente es el resultado de dolor y tumor, es posteriormente atribuible a pérdida de las células parenquimatosas y de la cicatrización.

DOLOR.- En la inflamación aguda es debido ampliamente a la presión del edema o a la supuración en las terminaciones nerviosas. La presión juega papel particularmente importante en tejido como el de la pulpa dental, médula ósea , el dolor frecuentemente es ausente hasta estados avanzados de la enfermedad.

3.4 DIFERENCIAS ENTRE INFLAMACIONES AGUDAS Y CRONICAS

Es importante destacar que la inflamación crónica no sólo es la prolongación de la inflamación aguda; existen muchas diferencias, no sólo en el mecanismo sino también de la naturaleza de las enfermedades basadas en cada proceso. Las principales diferencias entre inflamación aguda y crónica podrían resumirse en estas áreas:

3.4.1 CAMBIOS VASCULARES

En la inflamación crónica, los cambios vasculares son menos significativos y de carácter proliferativo, cuando se observa el aspecto microscópico de un proceso inflamatorio crónico. Una diferencia muy característica entre los cambios vasculares de una y otra es que la crónica generalmente hay proliferación o neoformación vascular.

3.4.2 RESPUESTA CELULAR

Las células se derivan tanto del torrente sanguíneo de la zona afectada como de los tejidos. Las procedentes de la sangre son principalmente linfocitos y monocitos, y en los estados de hipersensibilidad, eosinófilos. Las células derivadas de los tejidos son primordialmente las del sistema retículo endotelial, que se ve estimulado para producir una variedad de células dependiendo del tipo de irritante; éstas son principalmente epiteloides, del plasma y linfocitos. La no separación mitótica de las células epiteloides o, posiblemente, su fusión, conduce ocasionalmente a la formación de células multinucleadas que tienen una actividad

fagocítica incrementada. Las células epiteloides, monocitos, histiocitos y células gigantes ejercen todos sus efectos fagocitando el irritante. Las células plasmáticas y los linfocitos intervienen en la producción de anticuerpos o el transporte.

En la naturaleza y la variedad de tipos celulares se encuentran una de las diferencias más notables entre la inflamación aguda y crónica. Mientras que la primera se caracteriza por leucocitos polimorfonucleares, la segunda presenta predominio de células mononucleares.

3.4.3 TIPO CELULAR

3.4.3.1 MACROFAGO

Los macrófagos son fagocitos móviles, tienen un periodo de vida de varios meses. Ellos son derivados de los monocitos de la sangre y pertenecen al sistema fagocítico mononuclear (antiguamente conocido como sistema reticuloendotelial). Los monocitos dejan el torrente sanguíneo y entran al tejido donde sufren la diferenciación y se transforman en macrófagos. Los macrófagos responden a los estímulos quimiotácticos los cuales son Linfoquinas y fragmentos C5a del complemento. Ellos forman la primera línea de defensa contra los microorganismos como *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium leprae* los cuales son resistentes a la muerte. En reparación de las lesiones los macrófagos juegan un papel clave en el área de tejido dañado; así que los fibroblastos y los nuevos capilares pueden entrar a la lesión, en estadios tempranos, también pueden procesar antígenos.

Muchas de las más importantes reacciones de la inflamación crónica es la activación de los macrófagos.

Los macrófagos ordinarios tal vez son incapaces para arreglársela con los microorganismos o sustancias que son resistentes a la destrucción. En orden de aumento del valor de sus habilidades para tratar con ciertos agentes, los macrófagos pueden tornarse activos. La activación es mediada por las células T (citocinas) como interferon gamma y macrófagos-granuloso. Los macrófagos expuestos liberan endotoxinas una citoquina la cual puede ser activada por el mismo.

Lo más importante en muchas de las reacciones de inflamación crónica es la activación de los macrófagos. El macrófago normal puede ser incapaz de eliminar microorganismos o sustancias que son resistentes a la destrucción en orden de aumento, la habilidad de tratar con ciertos agentes, los macrófagos pueden tornarse activos. La activación es mediada por citoquinas células T como son interferón gamma y macrófagos granulocitos. Los macrófagos expuestos a endotoxinas liberan una citoquina la cual puede activar ella misma a los macrófagos, así eleva la posibilidad de que los macrófagos estén en contacto con la endotoxina en el sitio de la infección y puedan activarse ellos mismos. Comparado con los macrófagos no activos, los macrófagos activos tienen numerosas propiedades, las cuales proporcionan gran habilidad para destruir o digerir absorbiendo a los organismos, degradando partículas de materia, y participando en reacciones inmunes.

3.4.3.2 CELULAS GIGANTES

El estado final del desarrollo de los macrófagos son las células gigantes multinucleadas. Aunque la función de estas células no es totalmente clara, ellas

aparecen para ser capaces de fagocitar eritrocitos y ciertos microorganismos como *Cándida*.

Cuando los macrófagos aislados son incapaces de englobar las partículas que deben ser eliminadas; se unen entre sí para formar células gigantes multinucleadas.(11)

Podemos distinguir tres grandes grupos de células gigantes: Células gigantes de cuerpos extraños, células gigantes tumorales, células gigantes de otra índole.

CELULAS GIGANTES DE CUERPOS EXTRAÑOS.- Un ejemplo de la formación de estas células puede observarse alrededor de un cuerpo extraño como podría ser un fragmento de hueso, filamento de un ligadura o incluso una simple astilla .

Esta célula es más voluminosa de lo común y puede alcanzar enormes tamaño; contiene numerosos núcleos, a veces hasta cincuenta o cien del tamaño regular y rara vez muy grandes. En el tipo habitual de células gigantes dedicada a la eliminación de un cuerpo extraño, los núcleos están distribuidos por todo el citoplasma. Las células gigantes de cuerpo extraño pueden observarse en muy diversas circunstancias. La más frecuente tuberculosis. También aparecen en otras inflamaciones crónicas y destructivas, como la sífilis, la lepra, la actinomicosis. Toda lesión destructiva de tejido óseo puede contener células gigantes, que constituyen uno de los rasgos más característicos del tumor benigno de células gigantes del hueso.

CELULAS GIGANTES TUMORALES.- Son células voluminosas y poseen uno o varios núcleos, nunca muy numerosos, su tamaño y su forma son muy variables, por lo que la célula tiene un aspecto neoplásico mas atípico que las células de Langhans, por ejemplo. Su origen es también distinto pues las células gigantes tumorales se

forman por división de núcleo. Estas células gigantes no derivan de los macrófagos sino de las propias células tumorales ya sea de índole epitelial o conjuntiva.

CELULAS GIGANTES DE DIVERSA INDOLE.- En determinados procesos irritativos prolongados, las células mesodérmicas aumentan de tamaño y pueden llegar a contener varios núcleos.(10)

3.4.3.3 LINFOCITOS

El linfocito es una de las células más problemáticas de la sangre. Se encuentra en enorme cantidad en los tejidos, acumulándose especialmente en órganos tales como el bazo, el timo, los ganglios linfáticos y los folículos linfoides no encapsulados esparcidos por todo el organismo.

El linfocito es la célula primordial de la inflamación crónica así, como de los estadios avanzados de la inflamación aguda junto con las células plasmáticas, afines a los linfocitos, constituyen los denominados infiltrados de células redondas. Los linfocitos no fagocitan bacterias ni otras partículas, y frecuentemente se congregan en las porciones más periféricas de la lesión. La peculiaridad más notable del linfocito pequeño es su elevado cociente nucleocitoplasmático. El linfocito, junto con las células plasmáticas; se cree actualmente que desempeña una función nutricia, pues almacena núcleo protidos elaborados por sí mismo o por la célula plasmática y, actuando como portador deposita masas de trefonas en lugares donde serán utilizados por otras células. También se considera que los linfocitos transportan anticuerpos elaborados por las células plasmáticas y retículoendoteliales. Esto explicaría el gran número en que aparece en las inflamaciones crónicas.

Existen tres tipos de linfocitos los cuales son: células T, células B y linfocitos nulos. Las células T y B están programadas para responder ante antígenos específicos por lo tanto los linfocitos nulos no necesitan previa sensibilización para desarrollar su función. La actividad de las células B proviene de plasma celular el cual secreta anticuerpos. Los linfocitos nulos incluyen células destructivas y células destructivas naturales estas células son capaces de destruir células tumoríficas así como virus infectados y otras células.(20,32)

Las células T juegan un papel primordial en casi todas las inflamaciones crónicas. En los linfocitos predomina la circulación de células T y ellas recirculan constantemente de la circulación de linfocito. De la circulación ellos entran y rondan el tejido. Cuando es activado por antígeno, ellos participan en la respuesta inmune celular la cual es de gran importancia en enfermedades como tuberculosis y lepra.(29,37.)

Las células T desempeñan varias funciones a veces conectan con diferentes aspectos la respuesta inmune mientras en otra se desconectan de ella así hay células supresoras T y células helper T algunos linfocitos T son capaces de eliminar células que llevan antígenos como células tumorales o células de virus infectados estas son referidas como citotoxinas células T.(3,20,21,29,32.)

3.4.3.4 NEUTROFILO

Los neutrófilos responden rápidamente ante una lesión y son células inflamatorias que predominan más en la inflamación aguda. En la inflamación crónica, el número de neutrófilos presentes es generalmente reducido al número de células de inflamación crónica. Esto es cierto en el caso en que la reacción inflamatoria es provocada por la persistencia de parásitos intracelulares. Sin

embargo, en la reacción crónica supurativa, el neutrófilo continúa jugando un papel muy importante.

3.4.3.5 EOSINOFILOS

Es conocida que la respuesta de eosinófilo por factores quimiotácticos como son la histamina y factor quimotáctico de eosinófilo el cual es liberado por células cebadas. Sin embargo, el papel de eosinófilo en la inflamación crónica todavía tiene que ser aclarada. Ha sido sugerido que son importantes en la degradación de ciertos mediadores de la inflamación como la histamina y complejo inmune, de esta manera limita la respuesta inflamatoria.

3.4.3.6 CELULAS CEBADAS

Durante la inflamación crónica existe un incremento en el número de células cebadas, pero no es clara su participación. La heparina anticoagulante se encuentra en los gránulos de la célula cebada así como histamina. Las células cebadas también pueden producir una reacción lenta de anafilaxia la cual consiste en leukotrienes C4 y D4. La sustancia de reacción lenta de la anafilaxia es un potente agente en el incremento de permeabilidad vascular y causa contracción del músculo bronquial liso. Interleuquin 3 y el interleuquin 4 son factores de crecimiento de las células cebadas.

3.4.3.7 CELULAS EPITELIALES

Si se presentan en el área de la inflamación el epitelio es frecuentemente estimulado a la proliferación. Esta respuesta proliferativa es llamada hiperplasia inflamatoria. Es posible que el estímulo para la proliferación sea provisto por el factor de estimulación de crecimiento como interleuquin 1 y el factor de crecimiento

epidermal. La hiperplasia inflamatoria es responsable de la proliferación de células epiteliales, una característica de enfermedad periodontal y de la formación del quiste en granulomas periapicales.

3.5 CAMBIOS EXTRAVASCULARES

En la inflamación aguda los cambios vasculares y celulares contribuyen a la formación del exudado inflamatorio, que se acumula en el espacio extravascular. En la inflamación crónica también existe exudado, pero además de líquido y componentes celulares ésta posee otros elementos que no se encuentran en la inflamación aguda. Estos elementos son el resultado de un proceso llamado "organización", que es en realidad el depósito de tejido conectivo. Si sumamos la neoformación vascular mencionada antes al reemplazo progresivo del exudado por tejido fibroso, lo que surge es un proceso esencialmente idéntico a la reparación de las heridas. La inflamación crónica puede ser definida por la coexistencia de células mononucleares de diferentes tipos con organización del exudado.

3.6 RESPUESTA DE TEJIDO DE GRANULACION

El tejido de granulación se forma por la proliferación de nuevos capilares a partir de los vasos sanguíneos dañados en la zona lesionada. Aquéllos son inicialmente simples brotes endoteliales que crecen hacia el área afectada, se convierten en tubulaciones y finalmente se ramifican. Diapédesis y exudación a partir de tales capilares es materia simple. Paralelamente a la proliferación capilar existe otra de jóvenes fibroblastos, desde el tejido conjuntivo lesionado en la zona

afectada y desde los vasos sanguíneos que han sufrido el trauma. Finas fibras del tejido conjuntivo se extienden rápidamente y forma un firme soporte de los capilares. A medida que la lesión envejece, el tejido fibroso se colageniza y de manera gradual constituye un muro alrededor de la afección. Esta reacción de tejido granuloso es la base de la respuesta inflamatoria crónica y cumple tres finalidades: rodea, canaliza y bloquea el irritante; su rico aporte sanguíneo permite que las células fagocíticas, las enzimas y las sustancias inmunológicas específicas y no específicas se pongan en contacto con el irritante; los elementos del tejido fibroso logran la reparación cuando se elimina el irritante.

3.7 MEDIADORES ENDOGENOS ESPECIALES

Además de compartir todos los mediadores endógenos antes mencionados en la inflamación aguda, la forma crónica del proceso tiene algunos otros propios. Dado que las células inflamatorias que predominan son fagocitos mononucleares y como muchas inflamaciones crónicas tienen una patina inmunológica casi obligatoria, los mediadores endógenos especiales son, en su mayoría linfocinas. Se ha demostrado que los macrófagos peritoneales activados estimulados por mitógenos o antígenos liberan un factor que es capaz de inducir hiperemia local o aumento del flujo sanguíneo regional, diferente de las prostaglandinas y de otros mediadores endógenos conocidos. Este factor fue identificado como fosfolipasa A₂, una enzima capaz de generar una serie de productos de reacción biológicamente activos, como la familia prostaglandínicas de derivado del ácido araquidónico, ácidos grasos libres citotóxicos, y a los ácidos lisofosfáticos altamente proinflamatorios.

No se sabe si la fosfolipasa A2 es secretada en forma activa o simplemente liberada de las células muertas; tampoco se estableció si otras células, aparte de los macrófagos, participan de su producción en la inflamación. No obstante, dado que las drogas antiinflamatorias esteroideas inhiben la actividad de la fosfolipasa A2 y también anula la hiperemia y otros signos del proceso inflamatorio, se cree que esto podría ser al menos en parte, la explicación de sus efectos.

Se ha demostrado que los macrófagos secretan un factor que específicamente estimula a los fibroblastos para que aumente la biosíntesis y la secreción de colágeno extracelular, se sugiere que este factor estimulante de los fibroblastos sería responsable de la organización del exudado de la inflamación crónica.

Al principio se dedicaban a explorar las posibles interacciones celulares en la reparación de heridas; y no se sospechaba de esta interacción, tal vez porque siempre se consideró al fibroblasto incapaz de realizar su labor sin ayuda de fuentes exógenas. Cuando se modifican ligeramente las condiciones experimentales en que se efectúan estos experimentos *in vitro*, se advierte entonces que los macrófagos secretan un factor que favorece la multiplicación de fibroblastos pero que no tiene ninguna influencia sobre la naturaleza o la cantidad de colágeno que sintetiza la célula. No se sabe si estos mediadores endógenos actúan *in vivo*, pero el cuadro microscópico de la inflamación crónica es compatible con esta hipótesis.

3.7.1 FUNCION DE LOS MEDIADORES

Los mediadores tienen una función local y a distancia.

LOCALMENTE: Está bien establecido que provocan vasodilatación y aumento de permeabilidad capilar. Además, a la acción sobre los vasos linfáticos, se agrega una acción directa sobre los leucocitos. De ahí se sabe que hay nucleótidos que pueden

aumentar la pinocitosis de los macrófagos, y que la bradiquinina a determinadas concentraciones aumenta la motilidad de los polimorfonucleares y principalmente de los macrófagos. Por otra parte, estudios preliminares parecen demostrar que la bradiquinina puede provocar la división de algunos linfocitos.

A DISTANCIAS: A su acción pirógena se agrega una acción sobre la médula ósea.

En efecto, se sabe que el suero de un enfermo o de un animal portador de una reacción inflamatoria aguda presenta grandes concentraciones de CSF, sustancia capaz estimular el desarrollo de los clones de macrófagos y de polimorfonucleares en la médula ósea. Por último, no se excluye la posibilidad de que algunos de estos mediadores puedan actuar sobre el sistema retículo histocitario.

3.8 RESULTADO DEL PROCESO FINAL

En esto reside una de las diferencias más importantes entre la inflamación aguda y crónica. Tiene que ver con la utilidad del proceso para el organismo. La inflamación aguda ofrece pocos problemas: Es la convergencia de varios mecanismos para la identificación, la neutralización y la destrucción de elementos extraños, con una participación mínima de las fuerzas endógenas dispuestas a su eliminación. En la inflamación crónica el caso es casi lo contrario: Las células se acumulan en los tejidos y provocan diversos tipos de lesiones, por lo común no relacionados con la protección del organismo o fuera de proporción con las lesiones moderadas que produciría el agente causal librado a sí mismo. Existen muchas enfermedades en las cuales gran parte de los esfuerzos terapéuticos están destinados a reducir o anular el proceso.

La respuesta inflamatoria crónica se subdivide en dos partes: una es la respuesta celular, variable según el agente irritante, y la otra es la granulación del tejido.

CAPITULO IV

INFLAMACION GRANULOMATOSA

4.1 DEFINICION

Es difícil, si no imposible dar una definición satisfactoria de granuloma. Se trata de una variedad de inflamación crónica caracterizada por lesiones predominantes circunscritas y por célula histicas.

Esta es una forma de inflamación caracterizada por la presencia de nódulos definidos de células epiteloides, que pueden ser puras o, lo que es más frecuente, estar mezclada con otros elementos, como células mononucleares (macrófagos, linfocitos y células plasmáticas), células gigantes, eosinófilos y hasta leucocitos polimorfonucleares.(6)

4.2 ETIOLOGIA

Los cuerpos extraños introducidos en el organismo, como sutura, casos experimentales, son rodeados frecuentemente por una reacción inflamatoria crónica que a veces se denomina granuloma.

4.3 GRANULOMA BACTERIANO.-

Los más importantes son los de la tuberculosis, sífilis y brucelosis. Los granulomas micóticos más importantes son los de la actinomicosis y blastomicosis, a los que se pueden añadir los de la esporotricosis, coccidioomicosis y histoplasmosis. El único granuloma vírico digno de mencionar es el linfogranuloma venéreo.

Diversos agentes causales pueden provocar reacciones histicas con idéntico cuadro histológica, y al la vez una misma especie bacteriana puede determinar imágenes histológicas muy diversas.

4.4 GRANULOMA DE CUERPO EXTRAÑO.-

Los cuerpos extraños susceptibles de provocar una reacción histiocitaria localizada son muy diversos, de ahí que este grupo de granulomas sea notablemente heterogéneo.

El diagnóstico histológico depende de la demostración de cuerpo extraño en el tejido, habitualmente rodeado por las células gigantes de cuerpo extraño, de notable tamaño y con numerosos núcleos dispersos por el citoplasma, sin la disposición polar o en corona periférica propia de la célula de Langhans, característica de la tuberculosis. El cuerpo extraño puede ser sólido o semilíquido, orgánico o inorgánico, inanimado o vivo. Entre otros enumeraremos los: talcos , licopodio, material de sutura , sílice, berilio, aceites y parafina, astillas, veneno de insectos, materiales necróticos y aceites CFA.

El granuloma por talco es causado por el material de cirujano para lubricar los guantes de goma. No se utilizan ya el polvo de talco, que contiene cristales de silicato de magnesio, ni el licopodio, conteniendo esporas, si bien aún son muy frecuentes los granulomas provocados por estos agentes. El polvo de almidón, actualmente en boca, es mucho menos irritante, pero en algunos individuos puede suscitar una reacción granulomatosa. En todos estos casos es posible evidenciar el agente causal en el interior de los histiocitos.

El granuloma por hilos es causado por hilachas de gasa que queda en una herida quirúrgica, o incluso después de una inyección hipodérmica en que la aguja se haya limpiado con una compresa.

4.5 RESPUESTA DE TEJIDO DE GRANULACION

El tejido de granulación se forma por la proliferación de nuevos capilares a partir de los vasos sanguíneos dañados en la zona lesionada. Aquéllos son inicialmente simples brotes endoteliales que crecen hacia el área afectada, se convierten en tubulaciones y finalmente se ramifican. Diapédesis y exudación a partir de tales capilares es materia simple. Paralelamente a esta proliferación capilar existe otra de jóvenes fibroblastos, desde el tejido conjuntivo lesionado en la zona afectada y desde los vasos sanguíneos que han sufrido el trauma. Finas fibras del tejido conjuntivo se extienden rápidamente y forman un firme soporte de los capilares, el tejido fibroso se colageniza y de manera gradual constituye un muro al rededor de la afección.

Esta reacción de tejido granuloso es la base de la respuesta inflamatoria crónica y cumple tres finalidades: su rico aporte sanguíneo permite que las células fagocíticas, las enzimas y las sustancias inmunológicas específicas y no específicas se pongan en contacto con el irritante; los elementos de tejido fibroso logran la reparación cuando se ha eliminado el irritante.

La inflamación crónica granulomatosa puede ser inmune o no inmune, dependiendo de la naturaleza del irritante y la respuesta del huésped sustancias como el carbón y talco, cuando se encuentra en una localización, pueden producir granulomas no específicos de cuerpo extraño. (granuloma no inmune)

Mientras la histología de las reacciones granulomatosas inmunes y no inmunes es muy similar, hay diferencias mínimas que pueden ser suficientes para diferenciar

los dos tipos de respuesta. Pequeño, pero medible, el incremento en el número de pequeñas células no nucleares, probablemente linfocitos, se han localizado con el granuloma de tipo inmune.

También se ha demostrado que las células plasmáticas, bajo algunas circunstancias, pueden ser inductoras de granuloma inmune y no inmune, pocas veces contienen células plasmáticas.(36)

Aún más, se ha demostrado que el grado de citopoyesis plasmática en la inflamación granulomatosa es más intensa posterior a una infección secundaria antigénica.

En estudios adicionales de esta naturaleza se ha demostrado que los macrófagos pueden ser entre el 15 y 40% del total de las células mononucleares dependiendo de la naturaleza del irritante.

Así que se entiende la participación de varios tipos de células en una respuesta, puede obtenerse conocimiento de la naturaleza del irritante, el status inmune del huésped y el tiempo de la reacción.

El cuadro histopatológico del granuloma periapical humano sugiere un tipo de respuesta inmune localizada. Muchos estudios han demostrado que células plasmáticas productoras de anticuerpos están presentes en las pulpas inflamadas se han identificado IgG IgA IgE IgM, en pulpa con este orden de frecuencia.(9,26,28.)

Células inmunoglobulino positivas, también han sido demostradas en granulomas periapicales y quistes (26)

En términos generales, la inflamación granulomatosa es el resultado indeseable de la inflamación , ya que en algunos casos puede producir una amplia destrucción de tejido con necrosis o fibrosis.

El granuloma periapical que es una variedad de la inflamación crónica (granulomatosa) que puede definirse como una acumulación focal de células inflamatorias y elementos reactivos adheridos a la raíz dental.

Histológicamente están compuestos de macrófagos , linfocitos, células plasmáticas leucocitos polimorfonucleares y elementos fibrovasculares delimitados por una cápsula fibrosa.

Este invariablemente precede a inflamación pulpar. Clínicamente, las lesión son normalmente indoloras, crónicas expansibles.

CAPITULO V

METODOLOGIA

5.1 PLANTEAMIENTO

Debido a que el estudio de los procesos inflamatorios crónicos encierra aún grandes incógnitas, es necesario un modelo animal para poder despejar las. Ya que la información es limitada y la experimentación en humanos no es práctica, es necesario utilizar un modelo animal para su estudio .

El modelo animal utilizado necesariamente tiene que tener características similares a los humanos como; sistema inmunológico, anatomía dentoalveolar, histológicas y patológicas.

Diversos animales han sido utilizados en investigaciones dentales tales como: monos, ratas, hámsters, perros, ratones más comúnmente .

Aunque estos no reúnen todas las características prescindibles para resultados óptimos.

5.2 OBJETIVO

El objetivo de este estudio es desarrollar un modelo experimental animal piloto para el estudio histológico y radiográfico de lesiones inflamatorias crónicas

5.3.1 EL GATO COMO MODELO EXPERIMENTAL

El gato se utilizó como animal experimental alrededor de 1881, en un experimento realizado bajo anestesia general. El cual reveló importantes descubrimientos como la transmisión sináptica, percepción de luz y sonido, secreción de glándulas digestivas, comportamiento cardiovascular, respiratorio, excrecional y del sistema nervioso. La ventaja es que es un animal fácil de conseguir, su costo no es elevado, fácil de manejar, el mantenimiento no es costoso, su cuidado en el bioterio no es muy complicado, fácil de anestésiar por periodos largos manteniendo una buena presión sanguínea, su longitud radicular es aceptable para realizar terapias radiculares.

5.3.2 MORFOLOGIA DENTAL DEL GATO

La anatomía del diente del gato se caracteriza por presentar coronas prominentes y puntiagudas, semejante a las del perro. Los incisivos son muy pequeños, con raíces largas y tres cúspides, siendo un poco más grande la central. El canino es ligeramente curvado, presenta una corona marcadamente puntiaguda y un prominente surco vertical en la superficie lateral de los dientes superiores. El canino, como en todos los carnívoros, se muda a edad temprana. En el gato adulto el canino es tres veces más grande que en el gato joven. Sin embargo, la cavidad pulpar es más amplia en los animales jóvenes. En la parte media de los dientes, la dentina incrementa su grosor diez veces más en el gato adulto, mientras que la corona sólo seis veces. Los túbulos dentinarios de la base del diente son un medio más grande en los gatos adultos; pero el diámetro cercano a la corona disminuye significativamente, teniendo la mitad del tamaño que en los gatos jóvenes y aun dos

y media veces más pequeño que el de la base del gato adulto. Sin embargo, la corona del diente del adulto sólo representa las tres cuartas partes de la amplitud de la raíz de los dientes temporales.(38)

5.4 ADYUVANTE COMPLEPLETO DE FREUND (CFA)

Freund fue el primero en demostrar, en 1947, la capacidad que tiene las emulsiones de aceite en agua y, especialmente las de agua en aceite , para hacer aumentar las respuestas inmunitarias. Desde entonces se han estudiado numerosos adyuvantes aceitosos de composición diversa.

El descubrimiento de que la acción adyuvante de las sustancias aceitosa aumentaba de manera importante con la adición de micobacterias , representó un gran adelanto. Esto fue el origen del adyuvante completo de Freund que es adyuvante más empleado en animales.

Con el CFA aumenta de manera importante la producción de los anticuerpos y hasta se vuelven inmunógenas las dosis de los antígenos que no lo eran espontáneamente. La mezcla de adyuvante y antígeno se debe inyectar por vía subcutánea o mejor intradérmica, ya que el adyuvante pierde su eficacia si se administra por vía intravenosa.

La acción del CFA que está ligada a la presencia de micobacterias. Provoea una proliferación linfocitaria que demuestra la hiperplasia de los órganos linfoides. Además, la canalización de los linfáticos regionales revela que el granuloma es el asiento de un intenso tránsito de linfocitos, quizá con secuestro de algunos de éstos. Los efectos característicos del CFA sobre la inmunidad celular y la producción de

anticuerpos contra antígenos timodependientes, llevan a pensar que el CFA estimula más específicamente la proliferación de los linfocitos T. A este respecto, es significativo que los efectos adyuvantes del CFA sobre la producción de los anticuerpos ya no se observan en los ratones que han perdido células de médula ósea. Las investigaciones recientes indicaron que el CFA también podría estimular las células T secretoras y, de acuerdo con algunos informes, propiciar en esta forma el desarrollo de ciertos tumores.(17)

Datos recientes sugieren que los adyuvantes pueden aumentar selectivamente las poblaciones de los linfocitos T y linfocitos B.

5.5 MATERIAL

Motor de baja velocidad Foredom

Aparato de Rx

Mango de bisturí del # 3

Pinzas hemostáticas

Porta agujas

Legra

Hojas de bisturí

Fresa quirúrgica N°8

Hilo de sutura Catgut 000

Jeringa Hipodérmica 5cc.

Jerga insulínica 3cc

Rx periapicales

Tranquilizante (Rompun)

Anestésico (Ketamina)

Adyuvante completo de Freund

Paraformaldeído al 4%

EDTA al 10%

5.6 METODO

Seis gatos machos de 3 Kg. fueron utilizados como animales de experimentación. Durante la fase experimental los animales estuvieron bajo condiciones estándar en el bioterio, alimentados con "Gatina" y agua corriente *ad libitum*. Se sometieron a intervención quirúrgica, previa anestesia general con una inyección combinada de Ketamina (40mg/KG) y Rompun (1.5 mg/Kg). Se realizaron en cada uno de los gatos una incisión con hojas de bisturí del n° 11, entre las raíces primer y segundo premolar izquierdo, con motor de baja velocidad y una fresa quirúrgica del N° 8, se perforó una cavidad entre primer y segundo molar, la profundidad la dio el grosor de la fresa teniendo cuidado de no lesionar las raíces. En la cavidad se inyectó el adyuvante completo de Freund (CFA) dirigiendo la punta de la aguja hacia mesial y distal de la perforación y dando margen a que el aceite fuera absorbido, se suturo con catgut 000 y de el lado opuesto se tomo como control; inyectando (CFA) en mucosa. Posteriormente a la intervención los animales se llevaron a recuperación y fueron mantenidos a las mismas condiciones, en esta ocasión la dieta fué blanda.

Para su estudio radiográfico previa intervención fueron tomadas radiografías periapicales de la zona intervenida y del lado contrario la intervención en la misma zona como control y a los 8, 16 y 24 días subsecuentes.

Los animales fueron sacrificados al día 24. Las mandíbulas se fijaron en paraformaldeido al 4%, durante 8 días, descalcificadas con EDTA al 10%, por cuatro días tres cambios, se colocaron en el istoquinet por 17 hrs., su deshidratación en alcoholes ascendentes 1 1/2 cada uno, embebidos en parafina para hacer cortes seriados a 5 micras y teñido con hematoxilina y eosina para use estudio histológico.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

RESULTADOS

Si comparamos nuestros resultados con otras investigaciones podremos observar que la respuesta inmunoinflamatoria del gato es muy similar a la respuesta en el humano (7,23,28,22,)

Histológicamente.- Se encontró la presencia de macrófagos, linfocitos y células gigantes que son células características de las lesiones inflamatorias crónicas. Esto sugiere que existe una respuesta inmune en diversos estudios se han demostrado que la células plasmáticas productoras de anticuerpos, están presentes en los procesos inflamatorios.

Algunos estudios apoyan nuestros hallazgos; ejemplo de ello son Levy y col.(36) que realizaron estudios cuantitativos de células inflamatorias al igual que Stern y col.(7) y otros (5)

Radiográficamente.-A los primeros 8 días se observó sólo una pequeña zona radiolúcida en el área donde se realizó la cavidad y se le inyectó el CFA, mientras que del lado contrario que nos sirvió como control no se encontraron hallazgos.

A los 16 días la zona radiolúcida fue más extensa y del lado control sin cambio.

A los 24 días la resorción ósea fue evidente.

CONCLUSIONES

Este estudio demostró que el gato como modelo experimental puede desarrollar lesiones inflamatorias similares a las de los humanos y puede ser utilizado como modelo experimental, bajo ciertas condiciones.(21)

Los resultados sugieren que es imposible distinguir entre los tipos de inflamación sólo basándonos en el tiempo de su duración.

Sería importante destacar que la inflamación es un proceso, el cual puede fluctuar de acuerdo a su respuesta inmune.

Con este estudio se pretende poner a disposición un modelo experimental animal fácil económico y efectivo que sea útil en la práctica de la investigación. Y tratar de esclarecer algunas preguntas que aún quedan en el aire como:

¿Que tipo de antígenos causan la reacción inmunológica?

¿De los complementos inmunes presentes en la inflamación crónica, cuál es el papel que juegan?

Aunque se sabe el tipo de células presentes en la reacción inflamatoria. ¿Qué papel desempeñan en la respuesta inflamatoria?

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Torabinejad M, Kinger RD. Experimentally induced alterations in periapical tissue of cat. *J Dent Res* 1980; 59:87-96.
- 2.- Walton RE, Garnick J, The histology of periapical inflammatory lesions in permanent molars in monkeys. *J Endodont* 1986; 12:49-53
- 3.- Stashenko P ,Yu SM. T helper and T suppressor cell reseval during the development of induced rat periapical lesions. *J Dent Res* 1989; 68:830-838.
- 4.- Yu SM, Stashenko P. Identification of inflammatory cells in developing rat periapical lesions.. *J Endodont* 1987;18:535-540.
- 5.- Walton RE, Ardjmmand K. Histological evaluation of the precense of bacteria in induced periapical lesions in monkeys. *J Endodont* 1992;18:216-221.
- 6.- Stern MH,Dreizen S,Mackler BF,Levy BM. Isolation and characterization of inflamnatory cells from the human periapical granuloma. *J Dent Res* 1982;61:1408-1409.
- 7.- Stern MH, Dreizen S, MackLer BF,Selbest AG, Levy BM. Quantitative analysis of cellular composition of human periapical granuloma. *J Endodont* 1981;7:117-122.
- 8.- Wang CY, Stashenko P. Kinetics of bone-resorbing activity in developing periapical lesions. *J Dent Res* 1991;70:1362-1366.
- 9.- Torabinejad M,Bakland L. Immunopathogenesis of chronic periapical lesions (A reviw) *Oral Surg* 1978;46:685-699.
- 10.- Catanzaro S,Guimaraes C Percinoto C. Effect of some endodontic materials on the influx of macrophages and multinucleated giant cell development in experimental granulomas. *J Endodont* 1984;10:101-104.

- 11.- Dayan D, Buchner A, Garlick J. Tuton-like giant cells in periapical granulomas. *J Endodont* 1989;15:210-211.
- 12.- Koppang HS, Koppang R, Solheim T, Aarnes H, Stolen SO. Cellulose fibers from endodontic periapical granulomas and cysts. *J Endodont* 1989;15:369-372..
- 13.- Experimental odontogenic cysts and granulomas. *Handbook of experimental stomatology*.
- 14.- Pascon EA, Gremsky, Llangeland K, Precense of bacteria in experimentally-induced periapical lesions. *J Endodont* 1989; Abstrac N^o, 49 May.
- 15.- Korzen BH, Krakow AA, Green DG. pulpal and periapical tissue response in conventional and monoinfected gnotobiotic rats. *Oral Surg* 1974;37:783-802.
- 16.- Torabinejad M, Bakland LK. An animal model for the study of immunopathogenesis of peripical lesions. *J Endodont* 1978;4:273-277.
- 17.- Block RM, Lewis RD, Sheats JB, Burke SH. Antibody formation to dog tissue altered by N2-type paste within the root canal. *J Endodont* 1977;3:309-315.
- 18.- Trowbridge HO. Immunological aspects of chronic inflammation and repair. *J Endodont* 1990;16:54-61.
- 19.- Skakehashi, Stanley HR, Fitzgerald. The effects of surgical exposure of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. *Oral Surg, oral Med and Oral Pathol* 1965;20:340-349.
- 20.- Torabinejad M, Kettering JD. identification and relative concentration of B and T lymphocyte in human Chronic periapical lesions *J Endodont* 1990; 16:54-61.
- 21.- Dwyer TG, Torabinejad M. Radiographic and histologic evaluation of the effect endotoxin on the periapic al tissue of the cat. *J Endodont* 1981; 7:31-35.

- 22.-Nair PN. Light and electron microscopic studies of root canal flora and periapical lesions. *J Endodont* 1987; 13:29-39.
- 23.-Malooley J, Patterson SS, Kafrawy A. Response of periapical pathosis to endodontic treatment in monkeys. *Oral Surg* 1979; 47:545-554.
- 24.Burstone MS, Levy BM, The production of experimental apical granulomata in the syrian hamster. *Oral Surg* 1950; 3:807-811.
- 25.Yanagisawa S. Pathologic study of periapical lesions I. Periapical granulomas: clinical, histopathologic and immunohistopathologic studies. *J Oral Pathol* 1988; 9:288-300.
- 26.-Macker BF, Waldrop TC, Shur P, Portilla R, Levy BM. IgG subclasses in human periodontal disease. *J Periodont Res*, 1978;13:109-119.
- 27.-Stern MH, Dreizen S, Mackler BF, Levy BM. Antibody-producing cells in human periapical granulomas and cysts. *J Endodontic*, 1981; 7:447-452.
- 28.- Löning TH, Albers HK, Lisboa BK, Burkhard A, Caselitz J. Prostaglandin E and the local immune response in the chronic periodontal disease. *J Periodont Res*, 1980; 15:525-535.
- 29.-Kopp W, Schwarting R. Differentiation of T lymphocytes subpopulations macrophages, and HLA-DR-restricted cells of periapical granulation tissue. *J Endodont*, 1989; 15:72-75.
- 30.-Babal P, Soler P, Brozman M, Jakubovsky J, Beyly M, Basset F. In situ characterization of cells in periapical granulomata by monoclonal antibodies. *Oral Surg Oral Med and Oral Pathol*, 1987; 64:348-352.
- 31.-Morton TH, Clagett JA, Yavorsky D. Role of immune complex in human periapical periodontitis. *J Endodont*, 1977; 3:261-368.

- 32.-Nilsen R, Johannessen AC, Skaug N, Matre R. In situ characterization of mononuclear cells in human dental periapical inflammatory lesions using monoclonal antibodies. *Oral Surg*, 1985; 58:160-165.
- 33.-Portilla RJ, Leyva ER, Ledezma MC, Gaitán CL Reyes XA. Estudio comparativo en microscopía óptica de la respuesta periapical y pulpar entre dos estímulos diferentes (Primera Parte) *PO.*, 1989; 10:13-18.
- 34.-Portilla RJ, Leyva ER, Ledezma MC, Gaitán CL Reyes XA. Estudio comparativo en microscopía óptica de la respuesta periapical y pulpar entre dos estímulos diferentes (Segunda Parte) *PO.*, 1990; 11:51-56.
- 35.- Portilla RJ, Leyva ER , Gaitán CL. Papel inmunológico de la etiopatogenia de granulomas perioapicales. *PO.*, 1987; 8:12-16.
- 36.- Levy BM, Portilla RJ, Leyva ER, Gaitán CL, Ledezma MC. Inducción de lesiones periapicales “esteriles” en roedores: Informe preliminar. *PO.*, 1988; 9:11-
- 37.- Leyva ER, Franco MF, Ledezma MC, Díaz JD, Jiménez MG. Bacterias bucales. Presencia en granulomas periapicales humanos. *Dentista y Paciente.*, 1992; 1:21-25.
- 38.-Ramos RH, Nava MA, Olivera RR. Desarrollo, erupción y características de los dientes del gasto doméstico. *Rev. Amm .*, 1992; 49:182-187.
- 39.- Yamasaki M, Kumazawa M, Kohsaka T, Nakamura H, Kameyama Y. Pulp and periapical tissue reactions after experimental pulp exposure in rats. *J Endodont* 1994; 20:13-17.
- 40.- Cotti E, Torabinejad M. Detection of leukotrine C4 in human periradicular lesions. *J Endodont* 1994;27:82-86.
- 41.- Marton J , Kiss C. Characterization of inflammatory cell infiltrate in dental periapical lesions. *Inter Endodont J* 1993; 26: 131-136.