

UNIVERSIDAD DE BARCELONA — ESCUELA DE ESTOMATOLOGIA  
CATEDRA DE ODONTOLOGIA CON SU CLINICA  
Prof. Dr. A. Nadal-Valldaura

# **LAS REACCIONES INMUNOLOGICAS COMO MECANISMO PATOGENICO EN PATOLOGIA PULPO-PERIAPICAL**

*por el*

*Dr. CARLOS CANALDA SAHLI*

*Colaborador de la Cátedra*

BARCELONA

## **INTRODUCCION**

Se evidencia en los últimos años un interés en dilucidar el papel que pueden desempeñar las reacciones inmunológicas en la patogenia de la patología pulpo-periapical, ya que tanto las bacterias como los tejidos pulpo-periapicales alterados pueden actuar como antígenos.

Una reacción inmunológica es un fenómeno biológico de protección del organismo frente a una sustancia extraña, reaccionando ante ella de una forma específica consistente en la formación por parte del organismo de unos elementos capaces de neutralizar la sustancia extraña una vez ésta ha sido identificada.

Si bien las reacciones inmunológicas constituyen un sistema biológico de defensa frente a sustancias extrañas al organismo, en numerosas ocasiones, durante el proceso de neutralización y eliminación de las mismas, se producen una serie de fenómenos que pueden resultar altamente dañinos para los tejidos del individuo. Ello es especialmente evidente cuando aquel ha tenido contactos previos con el irritante o cuando hay un contacto repetido o continuo con él, como sucede en patología periapical a partir del contenido séptico de los conductos radiculares. Entonces el paciente puede desarrollar una reacción de hipersensibilidad, con aparición de lesiones en los tejidos: inflamación, trombosis, reabsorción ósea, etc.

El estudio de las preparaciones histológicas pertenecientes al archivo de la Cátedra de Odontología con su Clínica de la Universidad de Barcelona (Prof. A. NADAL-VALLDAURA) nos ha permitido la observación de las manifestaciones morfológicas de estos fenómenos, tanto en pulpa como en periápice.

En la pulpa existen reacciones inmunológicas defensivas. No obstante, debido a sus especiales características (vascularización terminal, limitación del tejido conjuntivo por paredes duras) presenta una resistencia escasa a la inflamación. En la microfotografía de la figura 1 se observa una intensa vasodilatación en la pulpa con los vasos ingurgitados. En los tejidos periapicales, la situación es completamente diferente (buena vascularización, posibilidad de reabsorción ósea, incluso cementaria) por lo que las reacciones de hipersensibilidad se pueden manifestar durante más tiempo y ello favorece su identificación.

El estudio histológico de las lesiones periapicales revela la existencia en ellas de numerosos linfocitos, plasmocitos, neutrófilos, macrófagos, mastocitos, células participantes en las reacciones inmunológicas de hipersensibilidad. En la microfotografía de la figura 2 observamos un intenso acúmulo de plasmocitos en una lesión periapical crónica; por su abundancia en ellas, algunos autores alemanes etiquetaron estas lesiones como «plasmomas». En la microfotografía de la figura 3 se observa un periápice normal. En cambio, en la microfotografía de la figura 4 observamos la presencia de fenómenos inflamatorios en el periápice, con intensa dilatación vascular.

El papel de los conductos radiculares como fuente emisora de antígenos al periápice ha sido demostrada ampliamente, tanto para antígenos de tipo bacteriano (KENNEDY (9), ROSENBERG (24)) como para antígenos no microbianos (BARNES (2), OKADA (17)) y para tejidos pulpaes patológicos (DIETZ (4)).

El objetivo del presente trabajo es sintetizar los conocimientos derivados de las investigaciones publicadas en torno al papel de las reacciones inmunológicas en la patogenia de las lesiones periapicales, así como dilucidar qué tipo de reacciones se producen en el periápice.

### MATERIAL Y METODO

Hemos revisado los trabajos publicados en la pasada década (1975-1984) como material para nuestro estudio.

La metodología utilizada consiste en agrupar los resultados de los trabajos según pongan de manifiesto un tipo u otro de reacción de hipersensibilidad: Tipo III, hipersensibilidad mediada por complejos; Tipo I, hipersensibilidad inmediata; y Tipo IV, hipersensibilidad celular.

### ELEMENTOS DE UNA REACCION INMUNOLOGICA

#### *Antígenos (inmunógenos). —*

Son sustancias extrañas al organismo, necesarias para iniciar una reacción del sistema inmunitario. Generalmente se trata de proteínas de elevado peso molecular, a veces combinadas con carbohidratos, lípidos o ácidos nucleicos. En la superficie de la molécula se encuentran los llamados determinantes antigénicos que son las estructuras que determinan la especificidad, es decir, la capacidad para crear una respuesta

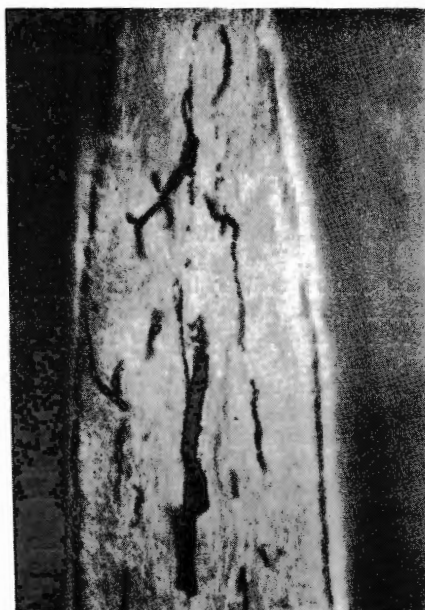


Fig. 1

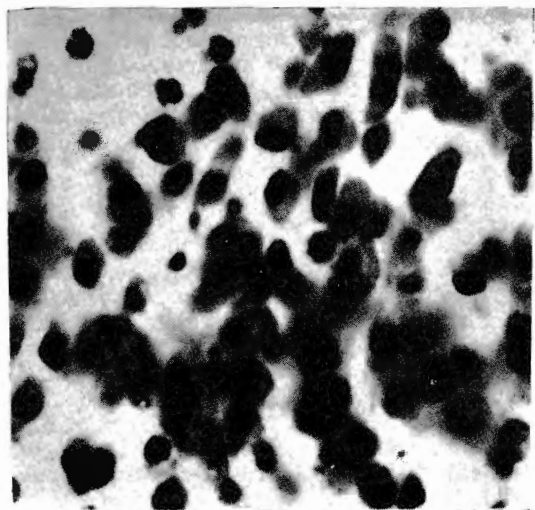


Fig. 2

del organismo ante la sustancia extraña y para ser reconocida posteriormente cuando penetra de nuevo en él.

También se puede tratar de elementos químicos más sencillos (haptenos), que por sí solos no tienen capacidad antigénica, pero que combinados con proteínas del propio individuo, pueden convertirse en antígenos completos.

#### *Anticuerpos (inmunoglobulinas). —*

Se forman en el organismo como reacción específica a la entrada de antígenos.

Se conocen cinco clases de inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. Se las encuentra dentro de la fracción gamma de las globulinas plasmáticas. Están formadas por dos fragmentos idénticos (Fab) con capacidad de unión al antígeno y otro fragmento (Fc) que permite la fijación del complemento y la unión a células.

La IgG es la más abundante en el suero, alrededor de un 80 por ciento del total de inmunoglobulinas (20); es la que mejor pasa al espacio extravascular para neutralizar toxinas y gérmenes. Se pueden adherir a ellos y también formar complejos antígeno-anticuerpo (dos IgG para un antígeno), activando al complemento.

La IgA se encuentra en el suero, representando un 13 por ciento del total; pero en cambio es la más abundante en las secreciones seromucosas, como la saliva. Por agregación se fija a los polinucleares y activa el complemento por la vía alternativa. Presenta sinergismo con la lisozima.

La IgM representa alrededor del 6 por ciento. Es de peso molecular elevado. Aparece antes que la IgG, pero es de vida más efímera. La combinación de un antígeno y una IgM en la superficie de una célula, activa el complemento y produce lisis celular.

La IgD representa sólo un 1 por ciento. No activa el complemento.

La IgE está en mínima cantidad en el suero, menos del 1 por ciento. No activa el complemento. Se une a los mastocitos (células cebadas). En contacto con el antígeno, se produce la desgranulación de los mastocitos, liberándose aminas activas.

#### *Complemento. —*

El sistema del complemento está formado por 11 proteínas designadas por la letra C y por los números 1 al 9. El C1 es una combinación de 3 de las 11 proteínas. El complemento es un componente habitual del suero. Se puede activar por dos vías: la clásica y la alternativa.

La activación clásica del complemento se produce de la siguiente forma: células extrañas son reconocidas por los anticuerpos; cuando dos IgG o una IgM se colocan junto a una célula extraña (complejo inmune), el factor C1 se activa con lo que adquiere la propiedad de activar a varias moléculas del componente siguiente y, cada una de ellas a su vez, ocasiona el mismo efecto en cascada, con amplificación, hasta llegar a la activación del C9.

Fragmentos del C1, C2 y C4 forman un complejo con actividad enzimática que parten el C3 en C3a y C3b. El C5 también se parte en C5a y C5b.



Fig. 3



Fig. 4

El C5b continúa la activación del C6, C7, C8 y C9 sobre la superficie celular.

El C3a tiene actividad quimiotáctica para polinucleares y actividad de anafilotoxina, la cual induce a los mastocitos y basófilos a desgranularse y liberar histamina. Esta aumenta la permeabilidad vascular, permitiendo la llegada de nuevos anticuerpos séricos y complemento a la zona.

El C5a tiene una acción parecida.

El C3b se une fácilmente a polinucleares y macrófagos. Gracias a ello, los complejos antígeno-anticuerpo-C3b se adhieren a estas células y son fagocitados por ellas (adherencia inmune).

El C8 tiene actividad citolítica por sí solo, actuando sobre la membrana citoplasmática y permitiendo la actuación de la lisozima. Eficaz sobre todo contra gérmenes Gram —. Al final de la reacción en cadena se une al C9 que incrementa su actividad.

El complejo C5b67 atrae polinucleares y se adhiere a la superficie de células cercanas. Encima de ellas continúa la activación hasta el C8 y C9 y se destruyen las células.

Estos efectos se resumen en la fig. 5.

La activación alternativa del complemento se puede producir sin anticuerpos por la acción de polisacáridos microbianos como las endotoxinas, por inmunoglobulinas agregadas, por la properdina (es una proteína), etc., incidiendo en C3 o en C5.

#### EFFECTOS DE LA ACTIVACION DEL COMPLEMENTO

C3a	{	Quimiotaxis polinucleares Anafilotoxina → mastocitos → histamina
C5a		Acción semejante
C3b		Unión a polinucleares y macrófagos (adherencia inmune) → → fagocitosis
C8 y C9		Lisis celular
C5b67	{	Quimiotaxis polinucleares Unión a células vecinas → activación hasta C8 y C9 → lisis celular

Fig. 5

*Linfocitos.* —

Son producidos en la médula ósea. Son susceptibles de sensibilizarse ante antígenos. Distinguimos dos tipos básicos:

1. *Linfocitos B*, diferenciados bajo la influencia del tejido linfoide

gastrointestinal, productores de anticuerpos circulantes y responsables de la inmunidad humoral, mediada por anticuerpos.

2. *Linfocitos T*, diferenciados bajo el influjo del timo, no producen anticuerpos circulantes y son responsables de la inmunidad celular, medida por células.

Los macrófagos reciben a los antígenos, los procesan y los presentan a los linfocitos. Se produce el siguiente efecto: los linfocitos B proliferan, sufriendo cambios morfológicos y transformándose en células plasmáticas que sintetizan y segregan anticuerpos circulantes. También se producen «células de memoria», que serán las que permiten la identificación del antígeno específico en la respuesta secundaria.

Los linfocitos T, al contactar con los antígenos procesados por los macrófagos, proliferan y se transforman en linfoblastos. Estos no segregan anticuerpos, pero tienen en su superficie receptores para los antígenos, que no son moléculas convencionales de inmunoglobulinas. En la proliferación de linfocitos T se producen también «células de memoria» y células T mortales («killer») que son citotóxicas. También se liberan unos mediadores o linfocinas (en la proliferación de linfocitos B también se observan).

En la Fig. 6 se muestra la evolución de los linfocitos desde su formación en la médula ósea, así como el efecto de su sensibilización ante antígenos y la respuesta secundaria.

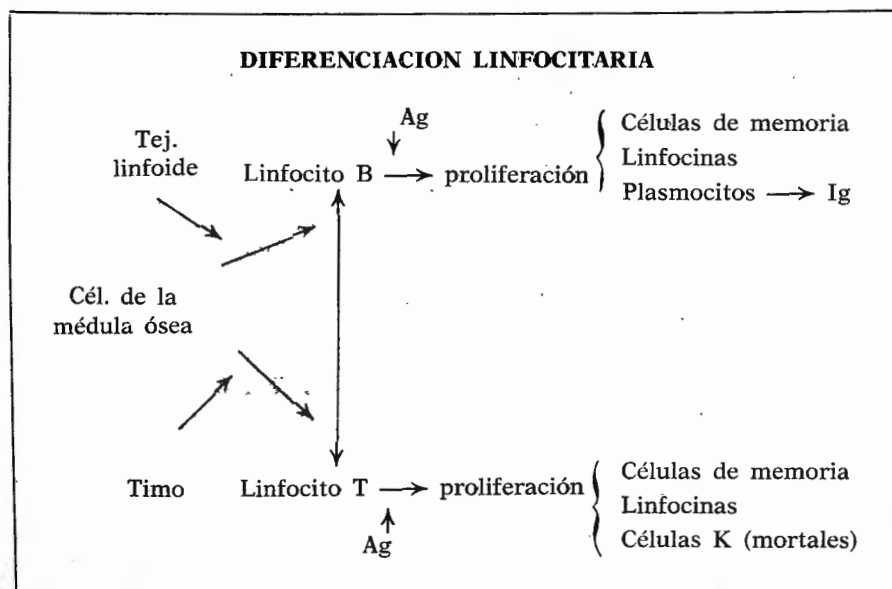


Fig. 6

*Macrófagos.* —

Los monocitos circulantes son atraídos por quimiotaxis a los tejidos inflamados y entonces se diferencian en macrófagos, que son células mononucleares con actividad fagocítica. Las linfocinas liberadas activan y regulan la actividad de los macrófagos.

Intervienen en las reacciones inmunológicas, captando el antígeno, concentrándolo en su superficie y procesándolo para presentarlo a los linfocitos.

Producen prostaglandinas, que juegan un papel en la reabsorción ósea y en la regulación de los linfocitos. Segregan enzimas lisosómicas, proteasa y colagenasa, así como sustancias que intervienen en la regulación de la proliferación fibroblástica.

Los macrófagos, como los neutrófilos polinucleares, fagocitan complejos inmunes.

*Mastocitos.* —

Los mastocitos y los basófilos circulantes intervienen en las reacciones inmunológicas liberando el contenido de sus gránulos, constituido por mediadores de la inflamación. Los eosinófilos neutralizan estos mediadores.

En síntesis se puede distinguir:

1. Una *inmunidad humoral*, por interacción entre antígenos y anticuerpos circulantes (Ig), con formación de complejos inmunes que son fagocitados por polinucleares y macrófagos y con activación del complemento.

2. Una *inmunidad celular*, sin antígenos circulantes, que actúa mediante células citotóxicas y mediante mediadores o linfocinas, algunos citotóxicos directamente y otros que actúan a través de células (atracción de macrófagos, etc.).

Así pues, el denominado sistema de defensa del individuo ante agentes tóxicos o bacterianos es una compleja interrelación entre elementos celulares (linfocitos, macrófagos, polinucleares, mastocitos, etc.), sus productos (anticuerpos, linfocinas, prostaglandinas, etc.) y elementos del suero (sistema del complemento, sistema de coagulación, sistema peroxidasa, lisozima, etc.).

**REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD**

Se pueden tipificar las siguientes reacciones de hipersensibilidad (21):

*Tipo I. Hipersensibilidad inmediata o anafiláctica.* —

Para que se produzcan se precisa un tipo específico de anticuerpo, la IgE, que se fija a los mastocitos y basófilos mediante su fracción Fc. Cuando el antígeno o alérgeno interacciona con el anticuerpo se produce una desgranulación de los mastocitos y basófilos liberándose sustancias



como la histamina que aumenta la permeabilidad, la sustancia de reacción lenta (SRS-A) que produce contracción de ciertas fibras musculares lisas, el factor activador de plaquetas (PAF), heparina, el factor quimiotáctico para neutrófilos y el factor quimiotáctico para eosinófilos. Estos neutralizan los efectos de las sustancias liberadas como consecuencia de la desgranulación de los mastocitos.

### *Tipo II. Hipersensibilidad citotóxica dependiente de anticuerpo. —*

Solamente ha sido estudiada «in vitro» (22). Se produce como consecuencia de localizarse los antígenos en la superficie de una célula. Cuando interacciona con una IgG o IgM se producirá la lisis de la célula por una serie de mecanismos:

— por favorecerse la fagocitosis de las células por opsonización: al unirse el antígeno presente en la superficie de la célula con las inmunoglobulinas, se incrementa la adherencia del complejo a neutrófilos y macrófagos gracias a la fracción Fc de las inmunoglobulinas.

— por favorecerse la fagocitosis por adherencia inmune: en este caso, la formación de un complejo inmune en la superficie de la célula fija el complemento. El C3b presenta adherencia para neutrófilos y macrófagos.

— lisis celular, no fagocítica, por células mortales («Killer») diferenciadas a partir de linfocitos T, que tienen receptores para el fragmento Fc de las inmunoglobulinas. Posiblemente la destrucción celular sea debida a enzimas proteolíticos de las células K.

— lisis celular, por activación completa del complemento, C8 y C9.

### *Tipo III. Hipersensibilidad mediada por complejos. —*

La unión de antígenos con inmunoglobulinas G y M da lugar a la formación de complejos inmunes con las siguientes consecuencias (Fig. 7).

#### *1. Activación del complemento:*

— quimiotaxis para neutrófilos (C3a y C5a), con fagocitosis y posterior liberación de enzimas proteolíticos.

— adherencia inmune (C3b) a neutrófilos y macrófagos.

— actividad de anafilotoxina (C3a y C5a), con desgranulación de mastocitos.

— lisis celular por unión de C5b67 a células vecinas y completarse la activación del complemento.

#### *2. Agregación de plaquetas:*

— liberación de aminas vasoactivas.

— formación de microtrombos con isquemia local.

Debido a estas complejas reacciones se produce un cuadro inflamatorio agudo, con graves lesiones tisulares.

Se han tipificado dos tipos de estas reacciones:

1. *Reacción tipo Arthus*, cuando hay un exceso de anticuerpos. En el lugar de entrada de los antígenos se producirá su precipitación (por ejemplo, el periápice).

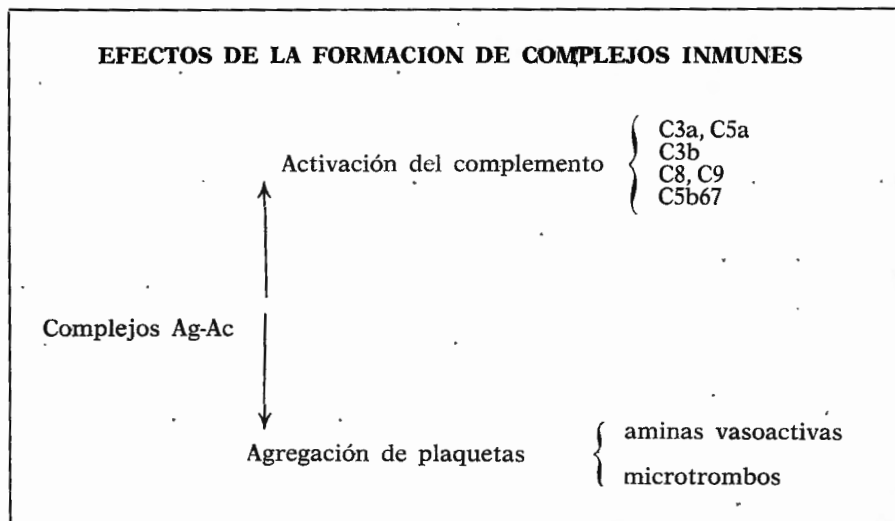


Fig. 7

2. *Reacción tipo enfermedad del suero*, cuando hay un exceso de antígenos, circulan por todo el organismo y entonces la precipitación se puede producir en diversos órganos (piel, articulaciones, riñón, etc.), distantes del punto de partida.

*Tipo IV. Hipersensibilidad celular o retardada.* —

En este caso quien reacciona contra los antígenos no son anticuerpos circulantes sino linfocitos T, que presentan en su superficie receptores específicos y que entran en proliferación, liberándose unos mediadores o linfocinas (25, 31):

- factor de inhibición de la migración de macrófagos (MIF).
- factor activador de macrófagos (MAF).
- factor estimulador de la proliferación de linfocitos.
- linfotóxina, que causa lisis celular.
- factor inhibidor de la migración de leucocitos (LIF).
- factor activador de osteoclastos (OAF) que produce reabsorción ósea.
- etc.

Otro mecanismo efector en estas reacciones de hipersensibilidad celular lo constituyen las citadas células mortales con actividad citotóxica no fagocítica.

*Tipo V. Hipersensibilidad estimuladora.* —

Se trata de anticuerpos que no fijan el complemento y que, en vez de destruir células, las estimulan.

## REACCIONES INMUNOLOGICAS EN PATOLOGIA PULPO-PERIAPICAL

### 1. Reacciones de hipersensibilidad mediadas por complejos (Tipo III).—

1.1. *Niveles séricos de inmunoglobulinas.* NORDH (16) encontró en el suero de 34 pacientes con lesiones periapicales crónicas una tasa de gammaglobulinas superior a las del grupo control.

KEUDELL y col. (11) y TORABINEJAD (33) no hallaron diferencias significativas en la concentración sérica de complejos inmunes, IgG, IgM y C3 entre 30 pacientes con lesiones periapicales crónicas y el grupo control. De ello dedujeron que las lesiones crónicas no actúan como un foco que pueda causar enfermedades sistémicas vía complejos inmunes.

Sin embargo, KETTERING y TORABINEJAD (10) en una investigación sobre 35 pacientes con periodontitis supurada aguda, hallaron diferencias significativas entre el nivel sérico de complejos inmunes, IgG, IgM, IgE y C3 de los mismos y el grupo control. A 8 pacientes se les practicó tratamiento endodóncico conservador y se normalizaron los valores séricos. Según parece la lesión aguda podría causar una reacción inmunológica mesurada, pero el significado clínico de estos cambios aún está poco claro.

1.2. *Hallazgos en las lesiones periapicales.* GELLI (7) y MORSE (14) estudiaron por electroforesis extractos granulomatosos hallando una hipergammaglobulinemia en comparación con el suero. TOLLER (30) también la halló en el líquido de los quistes radiculares.

NAIDORF (15), mediante un método de inmunoelectroforesis e inmunodifusión demostró la síntesis de IgG, M y A en dos lesiones periapicales, mientras que en una lesión fibrosa apical residual no las halló. KUNTZ (12) y JONES (8) encontraron resultados semejantes analizando muestras más extensas de lesiones granulomatosas.

TORABINEJAD y KETTERING (32) y ADAMKIEWICZ (1), mediante técnicas de inmunofluorescencia anticomplemento, demostraron la formación de complejos inmunes en todas las lesiones periapicales estudiadas.

SPEER (26) observó niveles de IgG, M y A mucho más elevados en pulpas inflamadas que en pulpas normales, lo que parece indicar una síntesis local de inmunoglobulinas en aquéllas como respuesta inmunológica local. PEKOVIC (18) ha demostrado en pulpas inflamadas la formación de complejos inmunes, con fijación del complemento en ocasiones. También hallaron una proliferación de linfocitos T, lo que parece demostrar el papel de las reacciones de inmunidad celular en la defensa pulpar. GARGIULO (6), con un test de aglutinación, demostró la existencia de autoanticuerpos en pulpas inflamadas, estando ausentes en pulpa sana.

PULVER (19) analizó el porcentaje de inmunoglobulinas en las lesiones granulomatosas, siendo la IgG la más frecuente.

STERN (28) estudió 20 lesiones, de las que 15 eran granulomas y 5 quistes. No hallaron diferencias en el porcentaje de inmunoglobulinas entre ambas entidades patológicas.

MATTHEWS (13), mediante el método de inmunoperoxidasa, ha determinado el porcentaje de plasmocitos productores de inmunoglobulinas.

En la Fig. 8 se muestra el porcentaje de inmunoglobulinas hallado en las lesiones periapicales en diversas investigaciones.

Así pues, parece evidente que las reacciones de hipersensibilidad tipo III, mediadas por la formación de complejos inmunes, juegan un papel en la patogenia pulpo-periapical.

<b>PORCENTAJE DE INMUNOGLOBULINAS EN LESIONES PERIAPICALES</b>			
	<b>PULLVER 1978</b>	<b>STERN 1981</b>	<b>MATTHEWS 1983</b>
IgG	71.2	74.0	81.9
IgA	14.4	20.0	11.4
IgM	4.3	2.0	5.4
IgE	10.1	4.0	1.1
IgD	—	—	0.2

Fig. 8

### 2. Reacciones de hipersensibilidad inmediata (Tipo I). —

Para su aparición se precisa de la existencia de IgE unidas a mastocitos. Las investigaciones de PULVER (19), STERN (28) y MATTHEWS (13) han demostrado su síntesis en las lesiones periapicales. Además, este último observó que todas las células que se teñían para las IgE no eran plasmocitos, sino que una proporción notable eran mastocitos con IgE en su superficie.

Ello hace pensar en la presencia de reacciones Tipo I como mecanismo patogénico en patología pulpo-periapical. Se piensa que estas reacciones pueden intervenir en el inicio de las lesiones periapicales (MATTHEWS) (13) o en las reagudizaciones (TORABINEJAD) (31).

### 3. Reacciones de hipersensibilidad celular (Tipo IV). —

Su existencia dependerá de la presencia de linfocitos T, encaminándose las investigaciones a demostrar su proliferación en pulpas inflamadas y especialmente en lesiones periapicales.

STABHOLZ y MC ARTHUR (27), mediante un test de inhibición de la migración de leucocitos (LIF), pudieron demostrar la proliferación de linfocitos T en las lesiones periapicales.

PEKOVIC (18) también observó proliferación de linfocitos T en pulpas inflamadas.

FARBER (5), mediante microscopía electrónica, llegó a la conclusión que la mayor proporción de linfocitos en las lesiones periapicales eran del tipo T, que presentan una superficie lisa, mientras que los B muestran prolongaciones cubiertas de vellosidades.

STERN (28) en lesiones periapicales sólo halló un 19 por ciento de linfocitos productores de inmunoglobulinas, siendo el resto linfocitos T

o linfocitos inmunológicamente neutros. Es una ulterior investigación (29) halló un predominio de linfocitos T que representaban el 77 por ciento del total.

SKAUG (25) y CYMERMAN (3), mediante técnicas de inmunofluorescencia indirecta con anticuerpos monoclonales, han corroborado los hallazgos precedentes, identificando en lesiones granulomatosas monocitos, linfocitos T clásicos y linfocitos T supresores.

La proliferación de linfocitos T en las lesiones periapicales confirma la existencia de reacciones de hipersensibilidad celular en la patogenia de las lesiones pulpo-periapicales.

## CONCLUSIONES

Las reacciones inmunológicas, evidenciadas tanto en la pulpa como en el tejido conjuntivo periapical, en las dos vertientes de inmunidad humoral y celular, constituyen parte del sistema de defensa de ambos tejidos ante una irritación tóxico-bacteriana.

Los conductos radiculares con la pulpa necrosada e infectada constituyen una fuente de antígenos para los tejidos periapicales, determinando reacciones de hipersensibilidad que tendrán un efecto lesivo para los mismos.

Se ha demostrado en los tejidos periapicales la existencia de reacciones de hipersensibilidad mediadas por complejos (Tipo III), de reacciones de hipersensibilidad inmediata (Tipo I) y de reacciones de hipersensibilidad celular (Tipo IV).

Es evidente su participación como mecanismos patogénicos en patología pulpo-periapical, pudiendo intervenir las reacciones de Tipo III en el inicio y mantenimiento de las lesiones periapicales, las reacciones de Tipo IV en el mantenimiento de las mismas y las reacciones de Tipo I podrían ser responsables del inicio y de las reagudizaciones de las lesiones.

## BIBLIOGRAFIA

1. ADAMIEWICZ, V.W. y PEKOVIC, D.D.: *Experimental pulpal Arthus allergy*. O. Surg., 50: 450-456, 1980.
2. BARNES, G.W. y LANGELAND, K.: «Antibody formation in primates following introduction of antigens into the root canal». J. Dent. Res. 45: 1111-1114, 1966.
3. CYMERMAN, J.J.; CYMERMAN, D.H.; WALTERS, J. y NEVINS, A.: «Human T lymphocyte subpopulation in chronic periapical lesions». J. Endo., 10:9 Abs. 19, 1984.
4. DIETZ, V.H.: «Intracutaneous tests using filtrates prepared from pathologic pulps of human teeth, with especial reference to rheumatoid arthritis». O. Surg., 5:877, 1952.
5. FARBER, P.: «Scanning electron microscopy of cells from periapical lesions». J. Endo., 1:291-294, 1975.
6. GARGIULO, A.V.; KOHN, R.A. y TAYLOR, G.N.: «Identification of autoantibodies in human dental pulp by latex-slide agglutination». O. Surg. 58:327-329, 1984.
7. GELLI, M.; KOVACS, V. y ZANIBON, G.: «Caratteristiche istochimiche e biochimiche della parodontite apicale cronica granulomatosa». Mondo Odontostomatol., 10:459, 1968.
8. JONES, O.J. y LALLY, E.T.: «Biosynthesis of immunoglobulins isotypes in human periapical lesions». J. Endo., 6:672-677, 1980.
9. KENNEDY, D.R.; HAMILTON, T.R. y SYVERTON, J.T.: Effects on monkeys of introduction of hemolytic streptococci into root canals. J. Dent. Res., 36:496-506, 1957.
10. KETTERING, J. y TORABINEJAD, M.: «Concentration of immune complexes, IgG, IgM, IGE and C3 in patients with acute apical abscesses». J. Endo., 10:417-421, 1984.
11. KEUDELL, K.; POWELL, G. y DIEMER, R.: «Humoral antibodies to anaerobic bacteria isolated from patients with pulpal-periapical disease». O. Surg. 53:194-197, 1982.

12. KUNTZ, D.; GENCO, R.J.; GUTTUSO, J. y NATIELLA, J.R.: «Localization of immunoglobulins and the third component of complement in dental periapical lesions». *J. Endo.*, 3:68-73, 1977.
13. MATTHEWS, J.B. y MASON, G.I.: «Immunoglobulin producing cells in human periapical granulomas». *British J. Oral Surg.*, 21:192-197, 1983.
14. MORSE, D.: «Electrophoretic differentiation of radicular cysts and granulomas». *O. Surg.*, 35:249-356, 1973.
15. NAIDORF, I.J.: «Immunoglobulins in periapical granulomas: a preliminary report». *J. Endo.*, 1:15-18, 1975.
16. NORDH, F.: «The serum protein response in persons with radiolucent periradicular areas in the jaws». *Odont. Rev.*, 14:19-24, 1963.
17. OKADA, H.; AONO, M.; YOSHIDA, M.; MUNEMOTO, K., NISHIDA, O. y YOKOMIZO, I.: «Experimental study on focal infection in rabbits by prolonged sensitization through dental pulp canals». *Arch. Oral Biol.*, 12:1017-1034, 1967.
18. PEKOVIC, D.D. y FILLERY, E.D.: «Identification of bacteria in immunopathologic mechanisms of human dental pulp». *O. Surg.*, 57:652-661, 1984.
19. PULVER W., TRAUBMAN, M. y SMITH, D.: «Immune components in human dental periapical lesions». *Arch. Oral Biol.*, 23:435-443, 1978.
20. ROITT, I.: «Inmunología esencial». Ed. JIMS Barcelona, 3.ª ed. 1978, pág. 36.
21. *Ibidem*, pág. 151.
22. *Ibidem*, pág. 161.
23. *Ibidem*, pág. 176.
24. ROSENGREN, L.: «The antibody response to experimental streptococcal infection (S 84) of the dental pulp of the cast». *Odont. Sidsker*, 70:261-267, 1962.
25. SKAUG, N., NILSEN, R. y MATRE, R.: «Macrophages and T lymphocytes in human dental periapical inflammatory lesions». *J. Dent. Res.*, 61:310 Abs. 1190, 1982.
26. SPEER, M.L.: «Quantitative evaluation of the immunocompetence of the dental pulp». *J. Endo.*, 3:418-423, 1977.
27. STABHOLZ, A. y MC ARTHUR, W.P.: «Cellular immune response of patients with periapical pathosis to necrotic dental pulp antigens determined by release of LIF». *J. Endo.*, 4:282-287, 1978.
28. STERN, M.H.: «Antibody-producing cells in human periapical granulomas and cysts». *J. Endo.*, 10:447-452, 1981.
29. STERN, M.H.; DREIZEN, S.; MACKLER, B.F. y LEVY, B.M.: «Isolation and characterization of inflammatory cells from the human periapical granuloma». *J. Dent. Res.*, 61:1408-1412, 1982.
30. TOLLER, P.: «Origin and growth of cysts of the jaws». *Annual Roy. Coll. Surg. Engl.*, 40:306-314, 1967.
31. TORABINEJAB, M. y BAKLAND, L.K.: «Immunopathogenesis of chronic periapical lesions». *O. Surg.*, 46:685-695, 1978.
32. TORABINEJAD, M. y KETTERING, J.: «Detection of immune complexes in human dental periapical lesions by anticomplement immunofluorescence technique». *O. Surg.*, 48:256-261, 1979.
33. TORABINEJAB, M.; THEOFILOPOULOS, A.N.; KETTERING, J. y BAKLAND, L.K.: «Quantitation of circulating immune complexes, immunoglobulins G and M, and C3 complement component in patients with large periapical lesions». *O. Surg.*, 55:186-190, 1983.