



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA.
MAESTRIA DE MEDICINA ESTOMATOLÓGICA.

CAMBIOS MICROSCÓPICOS E INMUNOLÓGICOS PRODUCIDOS POR EL
TABAQUISMO EN LA MUCOSA BUCAL APARENTEMENTE SANA

Trabajo especial presentado ante la ilustre
Universidad Central de Venezuela por la
Odontóloga Ana María Golaszewski para
optar al título de Magíster Scientiarum de
Medicina Estomatológica.

Caracas, Septiembre 2011.



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA.
MAESTRIA DE MEDICINA ESTOMATOLÓGICA.

CAMBIOS MICROSCÓPICOS E INMUNOLÓGICOS PRODUCIDOS POR EL
TABAQUISMO EN LA MUCOSA BUCAL APARENTEMENTE SANA

Autor (a): Ana María Golaszewski.

Tutor (a): Mariana Villarroel Dorrego.

Caracas, Septiembre 2011.

Aprobado en nombre de la Universidad Central de Venezuela por el siguiente jurado examinador:

Firma: _____

(Coordinador) (Nombre y Apellido)

Firma: _____

(Nombre y Apellido)

Firma: _____

(Nombre y Apellido)

Lugar y fecha. _____

Observaciones: _____

AGRADECIMIENTOS:

A la Facultad de Odontología, por ayudarme a ser quien soy hoy en día, por brindarme un universo de conocimientos.

A la Dra. Mariana Villarroel Dorrego quien incansablemente ha estado a mi lado, brindándome lo mejor de sí misma en todo momento.

A la Dra. Aura Yolanda Osorio, persona a quien admiro y quien me ha ayudado inmensamente en la consecución de mis metas.

A la Dra. Nilka Díaz, la Dra. Yisis López y a Wirman Tirado quienes me apoyaron y me instruyeron valiosamente en la parte experimental de este proyecto.

A mis compañeras, Eva Nuñez y María Alejandra Gerardi porque no me permitieron rendirme.

DEDICATORIA:

A mi madre, a mi padre desde el cielo, a mi hermano y a mi compañero de vida, dedicarles este logro tan importante es lo mínimo que puedo hacer por las personas a quien más quiero y a quienes más admiro en el mundo. Ellos son y siempre serán mi impulso para seguir adelante.

ÍNDICE DE CONTENIDOS:

	Página
Resumen	XII
I.- Antecedentes de la investigación	24
1.1.- Características histológicas de la mucosa bucal sana	24
1.2.- Características histológicas del epitelio (población intrínseca) de la mucosa bucal sana	26
1.3.- Características histológicas del epitelio (población extrínseca) de la mucosa bucal sana	31
1.4.- Características histológicas del corion de la mucosa bucal sana	34
1.5.- La mucosa bucal como parte integral de la inmunidad innata y adquirida del ser vivo	35
1.5.a.- Células accesorias	38

1.5.b.- Linfocitos	41
1.6.- Tabaquismo – Definición	42
1.6.a.- Componentes del cigarrillo	43
1.6.b.- Epidemiología del tabaquismo	48
1.6.c.- Efectos del tabaquismo en la cavidad bucal. Cambios morfológicos y moleculares de la mucosa bucal producidos por el tabaquismo	55
1.7.- Cambios en la respuesta inmune local de los individuos con tabaquismo	62
II.- JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	73
III.- OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	78
3.-1.- Objetivo general	78
3.2.- Objetivos específicos	78

IV.- MATERIALES Y MÉTODOS	80
4.1.-Tipo de investigación	80
4.2.- Muestra	80
4.2.a.- Criterios de inclusión y exclusión para los individuos que pertenecen al grupo de pacientes con tabaquismo activo	81
4.2.b.- Criterios de inclusión y exclusión para los individuos que pertenecen al grupo de pacientes con tabaquismo pasivo	83
4.2.c.- Criterios de inclusión y exclusión para los individuos que pertenecen al grupo control (No fumadores)	85
4.3.- Materiales	87
4.4.- Métodos	89
4.4.a.- Entrevista	89
4.4.b.- Historia clínica	90

4.4.c.- Toma de muestra	91
4.4.d.- Procesamiento de la muestra	92
4.5.- Aspectos éticos de la investigación	98
4.6.- Análisis de los datos	99
V.- RESULTADOS	103
5.1.- Distribución de la población de acuerdo al género y al estatus tabáquico	103
5.2.- Distribución de la población de acuerdo al grupo etario y al estatus tabáquico	105
5.3.- Distribución de la población de acuerdo a la etnia y al estatus tabáquico	107
5.4.- Distribución de la población de acuerdo al consumo de alcohol y al estatus tabáquico	110

5.5.- Distribución de la población con estatus de tabaquismo activo en relación a la edad de inicio y a los años de consumo	112
5.6.- Distribución de la población con estatus de tabaquismo activo y su relación con el test de Fargerström	114
5.7.- Distribución de la población con estatus de tabaquismo pasivo y cuál es el origen del tabaco inhalado y la cantidad inhalada por día	116
5.8.- Distribución de la población de acuerdo al estatus tabáquico y al grado de queratinización del epitelio de la mucosa bucal	118
5.9.- Distribución de la población de acuerdo al estatus tabáquico y las características del estrato basal del epitelio de la mucosa bucal	123
5.10.- Distribución de la población de acuerdo al estatus tabáquico y la cantidad de infiltrado inflamatorio presente en el corion de la mucosa bucal.	126
5.11.- Distribución de la población de acuerdo al estatus tabáquico y la localización del infiltrado inflamatorio presente en el corion de	129

la mucosa bucal

5.12.- Distribución de la población de acuerdo al estatus tabáquico 134
y a la cantidad de vasos sanguíneos presentes en el corion de la
mucosa bucal

5.13.- Distribución de la población de acuerdo al estatus tabáquico 137
y la expresión del anticuerpo policlonal S-100 en las células
dendríticas presentes en la mucosa bucal

5.14.- Distribución de la población de acuerdo al estatus tabáquico 141
y la expresión del anticuerpo monoclonal HLA-DR en las células
de Langerhans presentes en la mucosa bucal

5.15.- Distribución de la población de acuerdo al estatus tabáquico 145
y la expresión del anticuerpo monoclonal HLA-DR en los
queratinocitos de la mucosa bucal

VI.- DISCUSIÓN 148

VII.- CONCLUSIONES 163

VIII.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	166
IX.- ANEXOS	181
9.1.- Historia clínica aplicada a los individuos incluidos en el estudio	181
9.2.- Consentimiento informado del grupo de individuos control	186
9.3.- Consentimiento informado del grupo de individuos con tabaquismo activo	190
9.4.-Consentimiento informado del grupo de individuos con tabaquismo pasivo	195
9.5.- Carta aprobatoria del Comité de Bioética para la toma de la muestra para el presente estudio	198

INDICE DE GRÁFICOS:

	<u>Página</u>
Gráfico 1.- Distribución de la población de acuerdo al género y al estatus tabáquico	104
Gráfico 2.- Distribución de la población de acuerdo al grupo etario y al estatus tabáquico	106
Gráfico 3.- Distribución de la población de acuerdo a la etnia y al estatus tabáquico	109
Gráfico 4. –Distribución de la población de acuerdo al consumo de alcohol y al estatus tabáquico	111
Gráfico 5.- Distribución de la población con estatus de tabaquismo activo en relación a la edad de inicio	113
Gráfico 6.- Distribución de la población con estatus de tabaquismo activo en relación a los años del consumo activo	113
Gráfico 7.- Distribución de la población con estatus de tabaquismo activo en relación con el test de Fagerström	115

Gráfico 8.- Distribución de la población con estatus de tabaquismo pasivo y cuál es el origen del tabaco inhalado y la cantidad inhalada por día	117
Gráfico 9.- Distribución de la población de acuerdo al estatus tabáquico y al grado de queratinización del epitelio de la mucosa bucal	120
Gráfico 10.- Distribución de la población de acuerdo al estatus tabáquico y las características del estrato basal del epitelio de la mucosa bucal	124
Gráfico 11.-Distribución de la población de acuerdo al promedio e intervalo de confianza de la cantidad de infiltrado inflamatorio en el corion de la mucosa bucal por el estatus tabáquico	128
Gráfico 12.- Distribución de la población de acuerdo al promedio e intervalo de confianza de la cantidad de infiltrado inflamatorio en el corion de la mucosa bucal por el estatus tabáquico	128
Gráfico 13.- Distribución de la población de acuerdo al estatus tabáquico y la localización del infiltrado inflamatorio en el corion de	131

la mucosa bucal

Gráfico 14.- Distribución de la población de acuerdo al promedio e intervalo de confianza de la cantidad de vasos sanguíneos presentes en el corion de la mucosa bucal por el estatus tabáquico 135

Gráfico 15.- Distribución de la población de acuerdo al promedio e intervalo de confianza de la cantidad de vasos sanguíneos presentes en el corion de la mucosa bucal por el estatus tabáquico 136

Gráfico 16.- Distribución de la población de acuerdo al promedio e intervalo de confianza del número de células que expresan S-100 de la mucosa bucal por el estatus tabáquico 139

Gráfico 17.- Distribución de la población de acuerdo al promedio e intervalo de confianza del número de células que expresan S-100 de la mucosa bucal por el estatus tabáquico 139

Gráfico 18.- Distribución de la población de acuerdo al promedio e intervalo de confianza del número de células que expresan HLA-DR de la mucosa bucal por el estatus tabáquico 143

Gráfico 19.- Distribución de la población de acuerdo al promedio e intervalo de confianza del número de células que expresan HLA-DR de la mucosa bucal por el estatus tabáquico	143
Gráfico 20.- Distribución de la población de acuerdo al promedio e intervalo de confianza del número de queratinocitos que expresan HLA-DR de la mucosa bucal por el estatus tabáquico	146
Gráfico 21.- Distribución de la población de acuerdo al promedio e intervalo de confianza del número de queratinocitos que expresan HLA-DR de la mucosa bucal por el estatus tabáquico	147

INDICE DE TABLAS:

	<u>Página</u>
Tabla I.- Sustancias carcinogénicas presentes en el humo del cigarrillo	45
Tabla II.- Prevalencia del tabaquismo e América Latina	49
Tabla III.- Prevalencia del tabaquismo en adolescentes en América Latina	50
Tabla IV.- Prevalencia de uso de tabaco entre estudiantes Venezolanos	53
Tabla V.- Variables de la investigación	99
Tabla VI.- Distribución de la población de acuerdo al género y al estatus tabáquico	104
Tabla VII.- Distribución de la población de acuerdo al grupo etario y al estatus tabáquico	106
Tabla VIII.- Distribución de la población de acuerdo a la etnia y al	109

estatus tabáquico

Tabla IX. –Distribución de la población de acuerdo al consumo de alcohol y al estatus tabáquico 111

Tabla X.- Distribución de la población con estatus de tabaquismo activo en relación a la edad de inicio y a los años de duración del consumo 114

Tabla XI.- Distribución de la población que padece tabaquismo activo y su relación con el test de Fagerström 115

Tabla XII.- Distribución de la población con estatus de tabaquismo pasivo y cuál es el origen del tabaco inhalado y la cantidad inhalada por día 118

Tabla XIII.- Distribución de la población de acuerdo al estatus tabáquico y al grado de queratinización del epitelio de la mucosa bucal 121

Tabla XIV.- Distribución de la población de acuerdo al estatus tabáquico y las características del estrato basal del epitelio de la 125

mucosa bucal

Tabla XV.- Distribución de la población de acuerdo al estatus 131
tabáquico y la localización del infiltrado inflamatorio en el corion de
la mucosa bucal

INDICE DE FIGURAS:

	<u>Página</u>
Figura # 1.- Arquitectura de la mucosa bucal sana	24
Figura # 2.- Estructura y organización del epitelio plano estratificado ortoqueratinizado	27
Figura # 3.- Estructura y organización del epitelio plano estratificado no queratinizado	29
Figura # 4.- Estructura y organización del epitelio plano estratificado paraqueratinizado	31
Figura # 5.- Molécula de nicotina	46
Figura # 6.- Microfotografía de paciente con estatus de tabaquismo activo en donde se muestra un epitelio plano estratificado ortoqueratinizado	122
Figura # 7.- Microfotografía de paciente sano en donde se muestra un epitelio plano estratificado paraqueratinizado	122

Figura # 8.- Microfotografía de individuo con estatus de tabaquismo activo en donde se muestra duplicación del estrato basal del epitelio de la mucosa bucal	126
Figura # 9.- Microfotografía de individuo sano donde se observa infiltrado inflamatorio localizado a nivel subepitelial y perivascular	133
Figura # 10.- Microfotografía de individuo con estatus de tabaquismo activo donde se observa infiltrado inflamatorio localizado en toda la extensión del corion	133
Figura # 11.- Microfotografía que muestra la cantidad de vasos sanguíneos presentes en el corion de la mucosa bucal de individuo sano	136
Figura # 12.- Microfotografía que muestra la cantidad de vasos sanguíneos presentes en el corion de la mucosa bucal de individuo con tabaquismo activo	137
Figura # 13.- Microfotografía mostrando positividad celular ante el anticuerpo S-100 en individuo sano	140

Figura # 14.- Microfotografía mostrando positividad celular ante el anticuerpo S-100 en individuo con tabaquismo pasivo	140
Figura # 15.- Microfotografía mostrando positividad celular ante S-100 en individuo con tabaquismo activo	141
Figura # 16.- Microfotografía mostrando positividad celular ante el anticuerpo HLA-DR en individuo con tabaquismo activo	144
Figura # 17.- Microfotografía mostrando positividad celular ante el anticuerpo HLA-DR en individuo con tabaquismo pasivo	144
Figura # 18.- Microfotografía mostrando positividad celular ante el anticuerpo HLA-DR en individuo sano	145
Fig.-19.- Microfotografía de individuo sano donde se observa positividad en los queratinocitos ante el anticuerpo HLA-DR	147

RESUMEN

Evaluar los cambios tisulares y celulares producidos por el tabaquismo en la mucosa bucal aparentemente sana es el paso inicial que permite la comprensión del complejo mecanismo por el cual se rompe el equilibrio biológico que trae como consecuencia el desarrollo de lesiones, para alcanzar este objetivo se tomó una muestra de treinta (30) individuos agrupados en tres grupos, tomando en cuenta el estatus tabáquico (tabaquismo activo, tabaquismo pasivo e individuos sanos).

De cada individuo se obtuvo una muestra de mucosa bucal aparentemente sana más específicamente de la zona retromolar, a dicha muestra se le realizó un estudio histopatológico e inmunohistoquímico, el primero para corroborar cambios en la arquitectura de la mucosa bucal (epitelio y corion) y el segundo para permitir el estudio de la población extrínseca presente en el epitelio que no es observable con tinciones usuales y más aún para determinar la actividad de las células dendríticas, una vez realizados estos procedimientos cada muestra fue evaluada exhaustivamente y se logró determinar que existen numerosos cambios microscópicos en la mucosa de individuos con tabaquismo que incluyen: ortoqueratinización del epitelio, duplicación de la capa basal, alteraciones en la cantidad y calidad de la respuesta inflamatoria, disminución en la cantidad

de vasos sanguíneos, aumento en la cantidad de células dendríticas presentes en el epitelio pero disminución en su actividad.

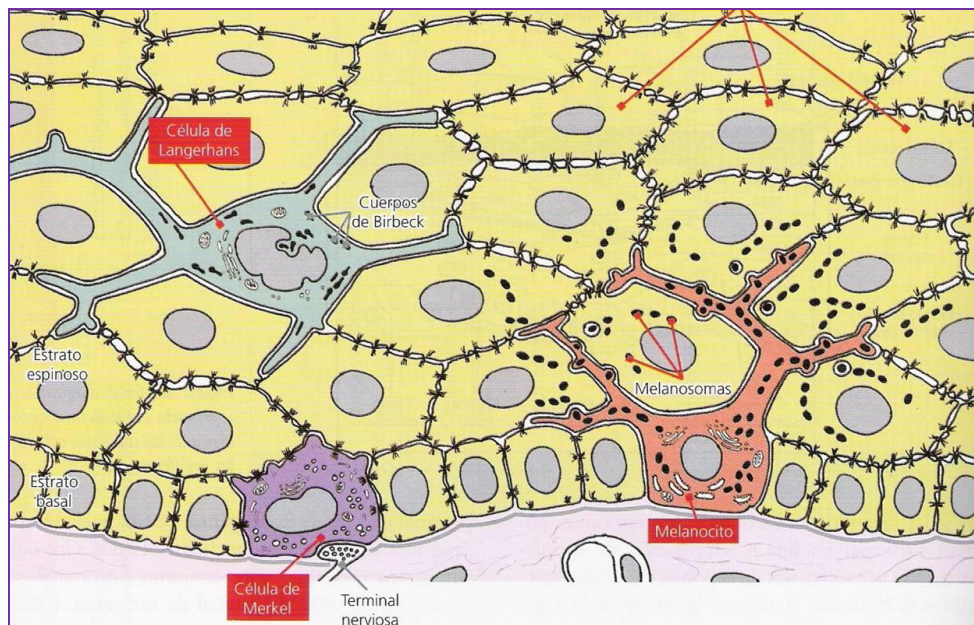
El contacto directo del humo del cigarrillo con la mucosa bucal ocasiona cambios tisulares importantes, debido a esto se activan una serie de mecanismos protectores tales como; engrosamiento del epitelio que trata de crear una barrera protectora, aumento de la cinética celular para compensar el engrosamiento de la capa de queratina, aumento del número de células presentadoras de antígenos tipo Langerhans para así activar la respuesta inmune la cual lamentablemente se vuelve ineficiente ante este nuevo antígeno.

I.- ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

1.1- Características histológicas de la mucosa bucal sana.

La cavidad bucal, como toda cavidad orgánica que se comunica con el exterior, está tapizada por una mucosa, que a su vez está integrada por dos capas de tejido estructuralmente diferentes: el epitelio o capa superficial y el corion o capa subyacente de tejido conectivo, denominado también lámina propia. Ambas están conectadas por la membrana basal; tal como lo muestra la figura # 1 (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz 2009).

Figura # 1.- Arquitectura del epitelio de la mucosa bucal.



Fuente: Tomado de Gómez de Ferraris y Campos Muñoz (2009).

Desde el punto de vista topográfico y funcional la mucosa bucal puede ser clasificada en tres tipos:

a.- Mucosa de revestimiento.

b.- Mucosa masticatoria.

c.- Mucosa especializada (Avery y Chiego 2007; Gómez de Ferraris y Campos Muñoz 2009).

La mucosa de revestimiento cumple una función de protección, está constituida por un epitelio plano estratificado no queratinizado o paraqueratinizado con un corion laxo o semilaxo. Este tipo de mucosa se encuentra en la cara interna del labio, paladar blando, cara ventral de lengua, carrillos y piso de boca (Avery y Chiego 2007; Gómez de Ferraris y Campos Muñoz 2009).

Por su parte la mucosa masticatoria está sometida directamente a las fuerzas intensas de fricción y presión originadas por el impacto masticatorio, trayendo como consecuencia que esté conformada por un epitelio plano estratificado queratinizado y corion denso. En este tipo de mucosa se encuentran la encía y el paladar duro (Avery y Chiego 2007; Gómez de Ferraris y Campos Muñoz 2009).

Y por último, la mucosa especializada recibe este nombre porque aloja botones gustativos intraepiteliales, que tienen una función sensitiva, esta variedad de mucosa se localiza exclusivamente en la cara dorsal de la lengua (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz 2009).

1.2.- Características histológicas del epitelio (población intrínseca) de la mucosa bucal sana.

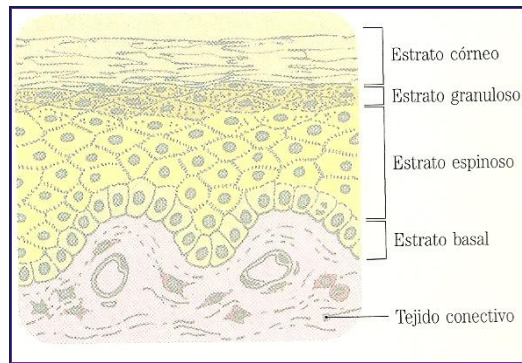
El epitelio de la mucosa bucal en líneas generales es de tipo plano estratificado, éste a su vez puede ser no queratinizado, paraqueratinizado o queratinizado; presentando entre ellos similitudes y diferencias importantes a ser mencionadas (Avery y Chiego 2007; Gómez de Ferraris y Campos Muñoz 2009).

A.- Epitelio plano estratificado queratinizado. Está constituido por dos tipos de poblaciones celulares: la intrínseca, propia del epitelio, formada por los queratinocitos, que representan el 90%, y la extrínseca, de origen ajeno al epitelio.

Las células que conforman este epitelio se denominan queratinocitos ya que están destinadas a formar queratina; durante su evolución sufren una migración desde las capas más profundas del epitelio hasta la superficie (Gómez de Ferraris y

Campos Muñoz 2009). Los queratinocitos que integran el epitelio que tapiza la cavidad bucal se disponen formando cuatro estratos que se describen a continuación y se observan en la figura # 2.

Figura # 2.- Estructura y organización del epitelio plano estratificado ortoqueratinizado.



Fuente: Tomado de Gómez de Ferraris y Campos Muñoz (2009).

- Estrato basal o germinativo. Constituido por una capa única de células de forma cúbica alta o cilíndrica. El núcleo es redondo u oval y el citoplasma es intensamente basófilo, esta basofilia es conferida por los ribosomas y el retículo endoplasmático rugoso. En este estrato se observan figuras mitóticas y comienza el proceso de renovación epitelial, a partir de células troncales o células madre. En este estrato también se encuentran inmersas otras células como las células de Merkel, los melanocitos y las

células de Langerhans que conforman la población celular extrínseca del epitelio (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz 2009).

- Estrato espinoso. Está formado por varias hileras de queratinocitos, las células que lo constituyen son poligonales, de núcleo redondo, cromatina laxa, citoplasma ligeramente basófilo; caracterizado por presentar abundantes tonofibrillas. Además, estas células poseen en su citoplasma gran cantidad de inclusiones de glucógeno (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz 2009).

- Estrato granuloso. Está constituido por dos o tres capas de células aplanadas con un núcleo pequeño de cromatina densa; el citoplasma está lleno de gránulos de queratohialina intensamente basófilos (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz 2009).

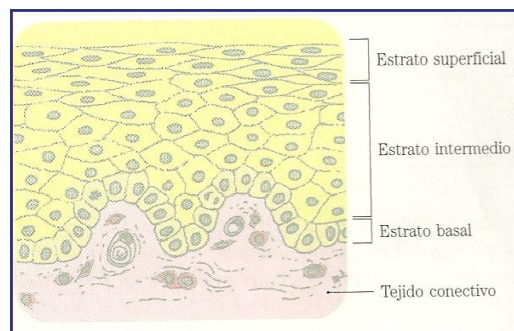
- Estrato córneo. Se caracteriza por estar constituido por células planas, sin núcleo evidente y con un citoplasma fuertemente acidófilo; estas células reciben la denominación de corneocitos y no presentan gránulos de queratohialina. Ultraestructuralmente, las células de las capas cornificadas carecen de orgánulos y están compuestas por filamentos agrupados de modo compacto,

que se forman a partir de los tonofilamentos de queratina (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz 2009).

Se ha demostrado que los queratinocitos expresan moléculas del complejo principal de histocompatibilidad e ICAM-1 durante el proceso inflamatorio (Bueger, Bakker y Goulmy 1993; Ljunggren y Anderson 1998; Villarroel, Speight y Barrett 2005).

B.- El epitelio plano estratificado no queratinizado se caracteriza por poseer tres estratos que son: estrato basal, estrato intermedio y estrato superficial, observados en la figura 3; dentro de los cuales se organizan los queratinocitos y las células que se corresponden a la población celular extrínseca (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz 2009).

Figura # 3.- Estructura y organización del epitelio plano estratificado no queratinizado.



Fuente: Tomado de Gómez de Ferraris y Campos Muñoz (2009).

- El estrato basal o germinativo, en el cual las células son semejantes a las descritas para el estrato basal del epitelio plano estratificado queratinizado.

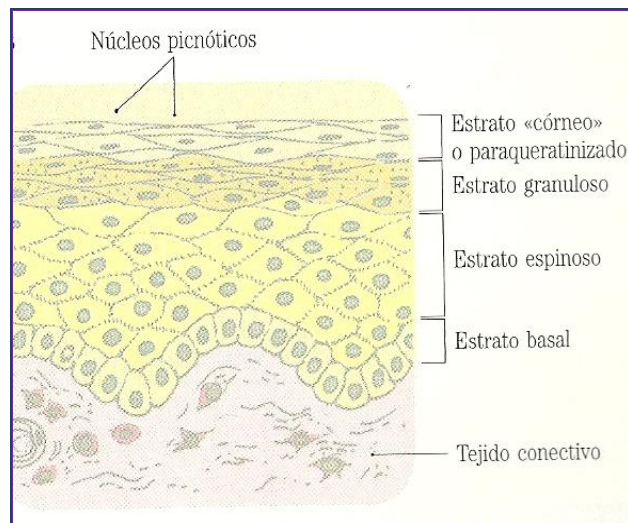
- El estrato intermedio que presenta células poliédricas con núcleo redondo de cromatina laxa y citoplasma ligeramente basófilo, provisto de abundante cantidad de glucógeno. Las uniones intercelulares predominantes son las interdigitaciones, aunque también existen uniones por desmosomas (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz 2009).

- El estrato superficial está constituido por células aplanadas, nucleadas, de aspecto normal (sin cambios nucleares ni citoplasmáticos), las cuales, finalmente se descaman (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz 2009).

C.- Epitelio plano estratificado paraqueratinizado. Presenta iguales características que el epitelio plano estratificado queratinizado a nivel de los estratos: basal, espinoso y granuloso, este último poco desarrollado, tal y como se observa en la figura # 4. Las diferencias se manifiestan en los elementos celulares del estrato córneo superficial, que en este tipo de epitelio conservan sus núcleos y también algunos orgánulos

celulares parcialmente lisados, hasta que se descaman; los núcleos son picnóticos, con un citoplasma acidófilo (pero no tan intensamente como los epitelios planos estratificados queratinizados) (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz 2009).

Figura # 4.- Estructura y organización del epitelio plano estratificado paraqueratinizado.



Fuente: Tomado de Gómez de Ferraris y Campos Muñoz (2009).

1.3.- Características histológicas del epitelio (población extrínseca) de la mucosa bucal sana.

La población extrínseca está formada por un grupo de células permanentes o residentes (9%) y una población transitoria (1%). Las células permanentes reciben la denominación de células dendríticas o células claras y engloban a los melanocitos, a las

células de Merkel y a las células de Langerhans. Por su parte la población transitoria está formada por granulocitos, linfocitos y monocitos, que, ocasionalmente, infiltran el epitelio (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz 2009).

- Melanocitos. Examinadas al microscopio óptico se presentan como células claras con núcleo pequeño; son células con citoplasma redondeado, con prolongaciones alargadas de aspecto dendrítico, el cuerpo celular se encuentra en el estrato basal. Para su visualización se requieren técnicas histoquímicas especiales (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz 2009).

- Células de Merkel. Se localizan entre las células de la capa basal del epitelio de la mucosa bucal. Se diferencian de los melanocitos porque carecen de prolongaciones de tipo dendrítico y porque se relacionan con los queratinocitos mediante ocasionales desmosomas. Son células claras con escasos y pequeños gránulos densos de forma esférica, presenta un núcleo con una invaginación profunda que contiene, a veces, una inclusión típica, constituida por un haz de filamentos paralelos cortos (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz 2009).

- Células de Langerhans. Poseen prolongaciones de tipo dendrítico, pertenecen al sistema fagocítico mononuclear. Ultraestructuralmente, exhiben un núcleo con numerosas indentaciones y el citoplasma contiene gránulos de forma bastoniforme llamados gránulos de Birbeck, los gránulos se forman por invaginación de la membrana plasmática; a través de este mecanismo, las células de Langerhans incorporan los antígenos ligados a la membrana para su procesamiento. Son células encargadas de procesar y presentar los antígenos a los linfocitos T, por lo que también se denominan células CPA (células presentadoras de antígenos); son por tanto, las células responsables de iniciar una rápida respuesta inmunológica a los antígenos que penetran por el epitelio (Cruchley y cols 1994; Gómez de Ferraris y Campos Muñoz 2009; Romani Clausen y Stoitzner 2010).

Estas células se encuentran en el estrato espinoso del epitelio de la mucosa bucal actuando en el procesamiento de material antigénico; están por tanto en una localización ideal para entablar contacto con antígenos y establecer los mecanismos de respuesta para proteger al organismo (Avery y Chiego 2007).

1.4.- Características histológicas del corion de la mucosa bucal sana.

Es una lámina de tejido conectivo de espesor variable que confiere sostén y nutrición al epitelio; puede ser de tipo: laxo o denso, su distribución está relacionada con las necesidades específicas de las diversas regiones de la cavidad bucal (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz 2009).

Como todo tejido conectivo presenta células, fibras y sustancia fundamental; entre las células podemos mencionar: fibroblastos, macrófagos, leucocitos, células cebadas y células plasmáticas (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz 2009).

En la lámina propia además existen vasos sanguíneos de origen arterial que forman redes capilares subepiteliales en las papilas; se han descrito una red capilar subpapilar y asas capilares primarias, secundarias y terciarias en el eje conectivo de las papilas y terminaciones nerviosas sensoriales que recogen información sobre la percepción del dolor, la temperatura, el tacto y la presión (Avery y Chiego 2007; Gómez de Ferraris y Campos Muñoz 2009).

1.5.- La mucosa bucal como parte integral de la inmunidad innata y adquirida.

La cavidad bucal constituye una puerta de entrada para una gran cantidad de antígenos, dentro de los cuales pueden incluirse los componentes químicos presentes en el humo inhalado del cigarrillo, mas sin embargo; la mucosa que tapiza esta cavidad presenta en respuesta a esas agresiones numerosos mecanismos de defensa; dentro de los cuales se hará mención a los más trascendentales para esta investigación.

La defensa frente a los antígenos está mediada por las reacciones precoces de la inmunidad innata y por las reacciones tardías de la inmunidad adaptativa. La inmunidad innata está constituida por mecanismos existentes antes del ataque de un antígeno; está conformada por: barreras físicas y químicas, tales como la integridad del epitelio y las sustancias antimicrobianas producidas en la superficie mucosa; células fagocíticas, proteínas sanguíneas, y proteínas denominadas citoquinas (Abbas, Lichtman y Pober 2002; David y Chaplin 2010).

El papel protector de la mucosa no es sólo el de un tegumento común que forma una barrera impermeable, sino que, por la presencia de calprotectina, tiene además un poder

bacteriostático propio (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz 2009).

La cavidad bucal cuenta, además, con formaciones linfoides diseminadas por toda la mucosa bucal; este sistema ejerce su mecanismo de protección contra los antígenos a través de los plasmocitos y de las células intraepiteliales de Langerhans. La ubicación estratégica de estas formaciones difusas diseminadas permite interceptar los antígenos y poner en marcha la respuesta inmunitaria. Tanto las amígdalas que constituyen el anillo de Waldeyer, como las formaciones linfoides difusas existentes en la cavidad bucal, forman parte del denominado Sistema MALT, que es el sistema formado por todo el tejido linfoides que está estructural y funcionalmente asociado a las mucosas del organismo (Berger y cols 2006; Gómez de Ferraris y Campos Muñoz 2009).

Por supuesto que las respuestas inmunitarias innatas y específicas forman parte de un sistema integrado de defensa del huésped en el que existe una cooperación funcional de numerosas células y moléculas. Existen dos vínculos importantes entre la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. En primer lugar, la respuesta inmunitaria innata frente a un antígeno

estimula el desarrollo de respuestas inmunitarias adaptativas e influye en la naturaleza de estas respuestas. En segundo lugar, las respuestas inmunitarias adaptativas utilizan muchos de los mecanismos efectores de la inmunidad innata para eliminar el antígeno y a menudo potencian la actividad de respuesta en los mecanismos de defensa de la inmunidad innata (Abbas, Lichtman y Pober 2002).

Hay dos tipos de respuesta inmunitaria adaptativa, la inmunidad humoral y la inmunidad celular; a su vez, la respuesta inmune adaptativa puede dividirse en tres fases: fase de reconocimiento del antígeno, fase de activación de los linfocitos y fase efectora (Abbas, Lichtman y Pober 2002).

Las células que participan en las respuestas inmunitarias adaptativas son linfocitos específicos de antígenos, células accesorias especializadas que participan en la activación linfocitaria y células efectoras cuya función consiste en eliminar el antígeno (Abbas, Lichtman y Pober 2002).

Las superficies mucosas, al igual que la piel, están colonizados por linfocitos y células accesorias que permiten al organismo responder de forma óptima a los antígenos ingeridos; por ello

constituye una primera línea de defensa importante (Abbas, Lichtman y Pober 2002).

1.5.a.- Células accesorias:

Son células que no expresan receptores para el antígeno de distribución clonal, pero que participan en la iniciación de las respuestas de los linfocitos frente a los antígenos. Las principales poblaciones de células accesorias del sistema inmunitario son los fagocitos mononucleares y las células dendríticas tipo Langerhans, ambos tipos celulares poseen la capacidad de presentación antigénica indispensable para desencadenar una respuesta ante el ataque de un antígeno (Abbas, Lichtman y Pober 2002).

Las dos propiedades necesarias que permiten a una célula comportarse como una célula presentadora de antígenos para los linfocitos T colaboradores restringidos por el Complejo Principal de Histocompatibilidad de clase II (MHC II) son la capacidad para procesar antígenos internalizados por endocitosis y la expresión de los productos génicos del MHC de clase II. La mayoría de las células de los mamíferos son capaces de internalizar por endocitosis y digerir mediante proteólisis antígenos, pero solo poblaciones celulares especializadas

expresan habitualmente las moléculas de clase II del MHC (Abbas, Lichtman y Pober 2002; da Fonseca Nadiais y cols 2005; Handunnetthi y cols 2010).

Bajo ciertas condiciones no sólo las células de Langerhans se encargan de la presentación antigénica, ya que en ciertos desórdenes inflamatorios los queratinocitos son capaces de expresar el Complejo Principal de Histocompatibilidad tipo II; esto se debe al contacto directo y prolongado entre los queratinocitos y las colonias de linfocitos (Czernielewski y Bagot 1986; Kim y cols 2009).

Ya que esta investigación comprende la caracterización de las células dendríticas tipo Langerhans, se hará mención específica a éstas.

- Células dendríticas (tipo Langerhans):

Son células accesorias que desempeñan un importante papel en la inducción de las respuestas de los linfocitos T. Estas células se identifican morfológicamente por la presencia de proyecciones membranosas o espinosas. Las células dendríticas se localizan en los epitelios de la piel y de la mucosa bucal, de los sistemas gastrointestinal y respiratorio, que son las principales puertas de

entrada para el acceso de los antígenos. Su principal función consiste en capturar y transportar antígenos expresando moléculas de superficie llamadas moléculas del Complejo Principal de Histocompatibilidad (Hasséus y cols 1995; Abbas, Lichtman y Pober 2002; Berger y cols 2006; Cutler y Jotwani 2006; Romani, Clausen y Stoitzner 2010).

Las células dendríticas tipo Langerhans son competentes en la presentación de antígenos a las células T CD4+ y CD8+ incluidas las células T vírgenes. Entre todas las células presentadoras de antígenos profesionales las células de Langerhans son las más eficaces en la iniciación de las respuestas inmunitarias dependientes de células T (Abbas, Lichtman y Pober 2002; Cutler y Jotwani 2006; David y Chaplin 2010).

- Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC):

Es una glicoproteína unida mediante péptidos a la superficie celular, gracias a esto se produce el reconocimiento por parte de los linfocitos CD4+ efectores (Steiniger y cols 1989).

Hay dos tipos diferentes de productos de iso genes del MHC, las moléculas de clase I y las moléculas de clase II que “muestran” conjuntos diferentes de antígenos proteicos y presentan péptidos

a los diferentes subgrupos de células T, los linfocitos T colaboradores CD4+ y los linfocitos T citolíticos CD8+, respectivamente (Abbas, Lichtman y Pober 200; David y Chaplin 2010).

Las moléculas de clase I se expresan de manera constitutiva en prácticamente todas las células nucleadas, mientras que las moléculas de clase II normalmente se expresan sólo en las células dendríticas, los linfocitos B, los macrófagos y algunos otros tipos celulares (Abbas, Lichtman y Pober 2002).

Su expresión se haya regulada por numerosos factores intrínsecos y extrínsecos, tales como: vitamina D, interferón gamma entre otros (Czernielewski y Bagot 1986; Steiniger y cols 1989; Handunnetthi y cols 2010).

1.5.b.- Linfocitos:

Existen distintas subpoblaciones de linfocitos que se diferencian en su mecanismo de reconocimiento de los antígenos y en sus funciones efectoras. Los linfocitos B son las únicas células capaces de producir anticuerpos, reconocen antígenos extracelulares y antígenos de la superficie celular y se diferencian en células secretoras de anticuerpos, actuando como

mediadores de la inmunidad humoral. Los linfocitos T, las células de la inmunidad celular, se subdividen en poblaciones funcionalmente diferentes, de las cuales las mejor definidas son las células T colaboradoras y las células T citolíticas; ambas tienen una especificidad limitada para los antígenos, sólo reconocen antígenos peptídicos unidos a proteínas del huésped codificadas por genes del Complejo Principal de Histocompatibilidad y que se expresan en la superficie de otras células (Abbas, Lichtman y Pober 2002).

1.6.- Tabaquismo – Definición.

En la actualidad, se define el tabaquismo como una enfermedad adictiva de tipo crónica con numerosas repercusiones en la salud general y bucal del individuo ocasionada por la absorción de nicotina y sus subproductos a través de la inhalación del tabaco contenido en el cigarrillo. Hoy en día la comunidad médico-científica lo considera un problema de salud pública que afecta a 8.4% de la población joven venezolana de acuerdo al reporte de la Organización Panamericana de la Salud en año 2005 (Müller y Wehbe 2008).

1.6.a.- Componentes del cigarrillo.

De numerosas investigaciones (Molero y Muñoz Negro 2005; Warnakulasuriya, Sutherland y Scully 2005; O'Dell y Khroyan 2009) se desprende el hecho de que existe un número importante de sustancias químicas que componen el cigarrillo, muchas de ellas con efectos tóxicos o dañinos para el individuo que los consume. Se debe mencionar además que muchos de estos componentes cambian durante la combustión del cigarrillo pasando a ser mucho más nocivos.

En inicio es importante indicar que en la combustión del tabaco existen más de 4000 componentes, los cuales no pueden ser fácilmente caracterizados con respecto a su composición química, nivel de exposición y la toxicidad de los constituyentes (Arredondo y cols 2005). Por su parte Willems y cols (2006) citando a numerosos autores (Leffingwell 1999; Baker Pereira y Smith 2004, Counts y cols 2004; Hoffman y Hoffman 2004) refiere que el tabaco es una mezcla compleja de sustancias químicas de varios miles de constituyentes potencialmente tóxicos y más de 5000 en su forma inhalada.

De todos ellos los más comúnmente mencionados son el alquitrán, el monóxido de carbono y la nicotina. El alquitrán se

desprende de la combustión del papel y, en menor medida, del propio tabaco que se encuentra en el cigarrillo; se considera un agente carcinogénico, responsable de numerosas lesiones malignas en el organismo asociadas al tabaquismo. Por otro lado, el monóxido de carbono se une en la sangre con la hemoglobina y forma el complejo denominado carboxihemoglobina, el cual desplaza el oxígeno de los eritrocitos e impide un adecuado abastecimiento de oxígeno a las células del organismo (Molero y Muñoz Negro 2005); y por último la nicotina es la sustancia responsable del mecanismo que genera la adicción que es la base a partir de la cual se desarrolla el tabaquismo (Molero y Muñoz Negro 2005; Willems y cols 2006).

Ahora bien, Cheng y Tsai (1999) y Hershkovich, Oliva y Nagler (2004) hicieron referencia a que el cigarrillo contiene además de los antes mencionados, un número de sustancias que son conocidas como carcinogénicas tales como hidrocarburos poliaromáticos, nitrosaminas y aminas heterocíclicas.

Como ya se mencionó el humo del tabaco contiene muchos productos de combustión carcinogénicos de los cuales los primeros que entran en contacto con el organismo son los

denominados hidrocarburos aromáticos policíclicos. De ellos el principal carcinogénico es el benzopireno el cual es activado por las isoenzimas P450 en el metabolito epóxido de dihidrodihidroxi-benzopireno; dicho metabolito reacciona con el ADN celular para formar preferentemente un ADN mutado que puede llevar en algunos casos a la carcinogénesis (Warnakulasuriya, Sutherland y Scully 2005; Sacks y cols 2011).

En la siguiente tabla se muestra de forma resumida los componentes carcinogénicos que han sido hallados en el cigarrillo.

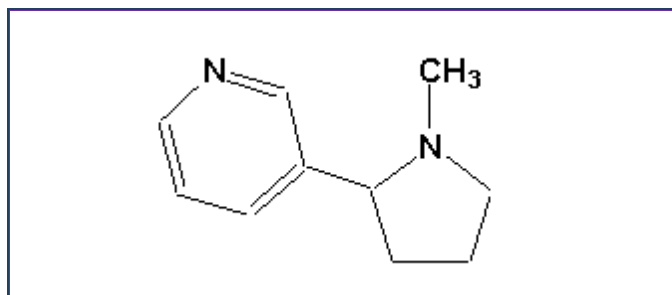
Tabla I.- SUSTANCIAS CARCINOGENICAS PRESENTES EN EL HUMO DEL CIGARRILLO	
<p><u>Hidrocarburos Aromáticos:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Benzopireno. 2. Dibenzopireno. 	<p><u>Componentes Fenólicos:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ácido cafeico. 2. Catecol.
<p><u>N-Nitrosaminas:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. N- Nitrosadimetilamina. 2. N- Nitrosoetilmetilamina. 3. N- Nitrosanorcotina 	<p><u>Hidrocarburos volátiles:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Benceno. 2. Nitrobenceno.
<p><u>Aminas Aromáticas:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Toluidina. 	<p><u>Componentes Orgánicos:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Óxido de etileno.

2. 6 – Dimetilanilina. 3. 2 – Naftilamina.	2. Óxido de propileno.
<u>Aldehídos:</u> 1. Formaldehído. 2. Acetalehído.	<u>Metales y Componentes</u> <u>Metálicos:</u> 1. Arsenico. 2. Niquel. 3. Cromo. 4. Cadmio.

Fuente: Tomado de Warnakulasuriya, Sutherland y Scully (2005)

Ahora bien O'Dell y Khroyan (2009) refieren que aunque hay más de 4800 componentes químicos que han sido identificados en el tabaco, la naturaleza adictiva de los productos se debe enormemente a un componente denominado nicotina, cuya molécula es sumamente sencilla y se muestra en la figura 5.

Figura # 5.- Molécula de nicotina.



Fuente: Tomado de Dueckershoff y cols (2005)

De todas las sustancias presentes en el humo del cigarrillo, la ruta de la nicotina en el organismo es la que se encuentra mejor descrita; es así como Yildiz (2004) señala que la absorción de la nicotina puede ocurrir en la cavidad bucal, piel, vejiga y el tracto gastrointestinal; a su vez refiere que una vez que ha culminado su paso por el organismo la nicotina puede ser excretada a través de numerosas vías como lo son: la orina, materia fecal, saliva, bilis, jugos gástricos, sudor y fluido mamario.

Esto indica que la mucosa que tapiza la cavidad bucal está doblemente expuesta a los componentes tóxicos provenientes del tabaquismo; ya que en un primer momento y durante la inhalación del humo contenido en el cigarrillo la mucosa bucal entra en contacto directo con todos los componentes químicos presentes en él, pero luego al ser metabolizada la nicotina; ciertos subproductos son excretados a través del flujo salival, lo que trae como consecuencia una segunda exposición.

En adición, se ha comprobado que la nicotina, a nivel celular, debido a la estimulación de los receptores nicotínicos conlleva a un aumento en la síntesis y posterior exocitosis de sustancias como la epinefrina, estabilización de los factores de crecimiento intracelular, aumento de la expresión de proteínas de shock de

calor, inducción a aberraciones cromosómicas, inhibición de la proliferación celular y supresión de la apoptosis (Willems y cols 2006).

1.6.b.- Epidemiología del tabaquismo.

Entre el 8 % y el 10% de las personas con tabaquismo del mundo, viven en América Latina; la mitad de estos individuos morirá de forma prematura debido a alguna enfermedad asociada a este fenómeno adictivo (Müller y Wehbe 2008).

En primera instancia se debe mencionar que, lamentablemente los datos relacionados a la incidencia y/o prevalencia del consumo en la región de Latinoamérica son pocos y frecuentemente controversiales, es por ello que se toma como referencia un solo autor cuya fuente es la más confiable (Müller y Wehbe 2008).

Müller y Wehbe (2008) tomando como referencia a la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud y tal como se observa en la tabla II; expresan en porcentajes la distribución de la población con tabaquismo en los diferentes países de América Latina, estableciendo además la distribución en cuanto al género de la

misma población logrando evidenciar como el tabaquismo ha ido aumentado en el género femenino.

Tabla II.- Prevalencia del tabaquismo en América Latina.

Country	Population ⁱ	Male (%)	Female (%)	Total (%)
Argentina ^a	36,772,000	28.9	22.6	25.8
Bolivia ^a	8,814,000	31.0	28.6	29.9
Brazil ^a	179,596,000	21.4	12.7	16.9
Chile ^a	15,774,000	39.0	34.9	37.0
Colombia ^b	44,584,000	26.8	11.3	18.9
Costa Rica ^a	4,005,000	2.5	3.5	3.0
Cuba ^a	11,326,000	43.1	26.5	34.8
Dominican Republic ^a	8,739,000	15.3	11.1	13.2
Ecuador ^a	13,008,000	7.9	1.9	4.8
El Salvador ^c	6,533,000	42.1	14.8	N/A ^f
Guatemala ^a	12,500,000	7.7	0.9	4.1
Haiti ^d	8,440,000	10.7	8.6	9.5
Honduras ^b	6,969,000	36.0	11.0	24.0
Mexico ^a	102,291,000	12.5	4.5	8.3
Nicaragua ^e	5,480,000	32.9 ^f	7.8	21.0 ^f
Panama ^b	2,984,000	19.7	6.1	12.9
Paraguay ^a	5,643,000	23.6	7.4	15.5
Peru ^b	27,148,000	52.5	17.8	33.8
Uruguay ^a	3,380,000	35.0	25.1	29.8
Venezuela ^a	25,674,000	26.7	23.3	25.0

Fuente: Tomado de Müller y Wehbe (2008)

Por otra parte, en los últimos años se ha demostrado que los adolescentes son más vulnerables al tabaquismo; de hecho el 88% de los individuos con tabaquismo iniciaron en edades cercanas a los 18 años de edad y el consumo diario de cigarrillos se inicia cerca de los 25 años de edad (Portugal y Gould 2008).

Lo cual se ve confirmado en la data recopilada por la Organización Panamericana de la Salud (2005) y la Organización Mundial de la Salud (2002) que muestra que 13.16% de la población joven de América Latina con edad comprendida entre 15 y 18 años de edad son fumadores (Citado por Müller y Wehbe 2008).

Tabla III.- Prevalencia del tabaquismo en adolescentes en América Latina.

Country	Year	Boys (%)	Girls (%)	Total (%)
Argentina	2003	21.9	17.2	25.8
Bolivia	2003	16.3	20.3	12.0
Brazil	2005	12.3	9.1	12.9
Chile	2003	33.9	27.5	39.2
Colombia	2001	32.2	31.0	33.4
Costa Rica	2002	16.4	15.7	16.8
Cuba	2004	10.0	11.2	8.8
Dominican Republic	2004	6.6	7.3	5.8
Ecuador	2001	20.5	27.2	12.6
El Salvador	2003	14.0	18.4	10.9
Guatemala	2002	14.3	17.3	11.2
Haiti	2005	17.6	17.2	17.7
Honduras	2003	14.2	14.4	14.1
Mexico	2005	27.1	26.3	27.1
Nicaragua	2003	21.2	25.6	17.4
Panama	2002	13.2	14.7	11.1
Paraguay	2003	19.1	19.2	18.5
Peru	2003	19.2	20.8	17.0
Uruguay	2007	20.2	16.4	22.9
Venezuela	1999	7.4	6.0	8.4

Fuente: Müller y Wehbe (2008)

Específicamente en Latinoamérica se han reportado ciertos datos para sustentar la preocupación por el aumento del tabaquismo, y

es así como los siguientes países tienen las mayores tasas de fumadores jóvenes de la región de Latinoamérica: Chile (39.2%), Colombia (33.4%), México (27.1%), Argentina (25.8%), y Uruguay (22.9%); en el otro extremo se encuentran Cuba (8.8%), República Dominicana (5.8%), y Venezuela (8.4%) países que aunque poseen la tasas más bajas de fumadores jóvenes de la región, ésta debería ser mucho menor o de hecho inexistente (Warren, Jones y Peruga 2007; citado por Müller y Wehbe 2008). Por su parte, en data recopilada por la Fundación Antitabáquica en Venezuela (2003) indican que los individuos en edades mayores de 15 años o más para el año 1996 tenían una prevalencia de tabaquismo en el sexo masculino es de 37.4 % y en el sexo femenino es de 23.8% dando un total de 30.6% (Información suministrada por la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud 2003, recopilada de página Web <http://www.who.int/tobacco>).

De acuerdo a un estudio realizado en Venezuela por Encuesta Mundial sobre Tabaquismo (Emtajoven), en el cual se aplicó una encuesta a 3650 jóvenes de entre 13 y 15 años de edad explorando actitudes, conocimientos y conductas de los estudiantes en relación con el uso del tabaco y la exposición del

humo del tabaco en el ambiente entre otros aspectos; se lograron recolectar cifras alarmantes:

- Dos de cada diez estudiantes ha fumado alguna vez un cigarrillo con mayor prevalencia en el sexo masculino. En general 6.8% de los estudiantes habían fumado en los últimos 30 días.
- 7% de los estudiantes fumadores regulares fuman un cigarrillo como primera cosa que hacen en la mañana.
- Siete de cada diez estudiantes que son fumadores regulares y ocho de cada diez de los que alguna vez han fumado y creen que fumar es dañino para su salud.
- Seis de cada diez estudiantes que fuman regularmente tienen padres que fuman una cantidad mayor que los que nunca han fumado (4 de cada 10).

Para dejar ver los datos con precisión se muestra la siguiente gráfica en la cual se pueden observar algunos de los datos previamente mencionados.

(http://www.cdc.gov/tobacco/global/GYTS/reports/paho/2000/venezuela_emptajoven00.htm recuperado en fecha: 20/02 /2006).

Tabla. IV.- Prevalencia del uso del tabaco entre estudiantes Venezolanos.

	Nunca ha fumado cigarrillos	Fumador actual de cigarrillos ¹ %	Fumador frecuente ² %	Consumidores de otro producto de tabaco además de cigarrillo en los últimos 30 días. ³ %	Consumidores regulares de cualquier producto de tabaco. ⁴ %	Consumidores regulares de Chimó ⁵ %
Total	20.2	6.8	0.6	8.9	14.2	5.9
Masculino	22.6	6.1	0.4	10.8	15.4	7.8
Femenino	18.0	7.0	0.6	6.4	12.3	3.5
Grado 6	12.6	4.0	0.0	6.9	9.8	6.9
Grado 7	14.5	5.1	0.1	7.9	12.0	5.5
Grado 8	24.7	8.1	0.7	9.4	15.5	4.9
Grado 9	35.8	12.4	0.8	10.4	21.4	5.3
Rural	12.0	3.7	0.4	9.5	11.9	5.0
Urbana marginal	12.8	6.0	1.7	7.9	11.2	5.3
Urbana privada	28.7	8.7	0.4	9.0	16.7	4.2
Urbana pública	19.3	6.8	0.3	8.8	14.1	6.7

1. Prevalencia de estudiantes que fuman 1 o más días en los pasados 30 días.
2. Prevalencia de fumadores actuales que fumaron en más de 20 días en los últimos 30 días.
3. Prevalencia de consumidores de tabaco, además de cigarrillos, in los últimos 30 días.
4. Prevalencia de consumidores de cualquier producto, de tabaco en los últimos 30 días.
5. Prevalencia de consumidores de chimó (una pasta basada en tabaco) en los últimos 30 días.

Fuente: Tomado de http://www.cdc.gov/tobacco/global/GYTS/reports/paho/2000/venezuela_emptajoven00.htm recuperado en fecha: 20/02 /2006).

En otro orden de ideas, de acuerdo a Molero y Muñoz Negro (2005) se ha demostrado que la capacidad reforzadora de la nicotina del tabaco presenta un patrón diferencial de género, y la motivación para obtener nicotina es mayor en mujeres que en varones.

Pero, Yañez y cols (2006) refiere que aunque algunos estudios muestran una prevalencia mayor de tabaquismo en el género

femenino que en el género masculino, otros estudios no han encontrado diferencias significativas entre ambos géneros.

Ahora bien, la Organización Panamericana de la Salud (2005) indica que Latinoamérica es un buen ejemplo de la adicción cada vez más creciente hacia el tabaco que se está desarrollando en el género femenino a nivel mundial. Un país que claramente exhibe este patrón es Chile con 34.9% de mujeres fumadoras en el año 2005. Los patrones mostrados en Argentina (22.6% - 30.7%), Bolivia (28.6%), Cuba (26.5%), Uruguay (25.1%) y Venezuela (23.3%) son también preocupantes (Müller y Wehbe 2008).

El número de mujeres quienes sufren de tabaquismo es aún más preocupante cuando se estudia la población de mujeres jóvenes con edades comprendidas entre 15 a 18 años de edad; Colombia es el país con la más alta tasa de prevalencia, alcanzando 31.0%, seguido por Chile (27.5%), Ecuador (27.2%), México (26.3%) y Nicaragua (25.6%). Los niveles más bajos de consumo de tabaco en esta población están en Venezuela (6.0%), República Dominicana (7.3%) y Brasil (9.1%); y aunque se consideran bajos si se comparan entre sí, se debe considerar

que para Venezuela un 6% es un porcentaje alto de prevalencia (Warren, Jones y Peruga 2007; citado por Müller y Wehbe 2008).

1.6.c.- Efectos del tabaquismo en la cavidad bucal. Cambios morfológicos y moleculares de la mucosa bucal producidos por el tabaquismo.

Caldeira y cols (2007) muestran una revisión de varios estudios realizados en roedores para demostrar los efectos del tabaquismo en la mucosa bucal aparentemente sana y es así como: Summerlin Dunipace y Potter (1992) reportaron que los roedores luego de ser sometidos a tratamiento local con tabaco por 26 semanas mostraron acantosis, hiperqueratosis, hiperplasia epitelial y aumento de las células de la capa granulosa del epitelio de la mucosa bucal, con un aumento de los gránulos de queratina. Por su parte, Arredondo y cols (2005) indicaron que después de someter a roedores a 3 semanas de tratamiento sistémico de nicotina existe un aumento sumamente pronunciado de expresión de la proteína Bcl-2 en los queratinocitos en los individuos expuestos bien sea al humo del tabaco ambiental o a la nicotina, esta proteína señala los caminos por los cuales no existe una regulación de la apoptosis. Además la nicotina activa rápidamente la cinasa de serina/treonina que también inactiva la apoptosis celular.

Previamente estos aspectos habían sido tomados en cuenta en el estudio realizado por Bernal y Moreira (1991) en el cual se estudió mucosa bucal aparentemente sana en humanos determinando que existe un aumento de la queratinización de la mucosa del paladar en pacientes con estatus de tabaquismo activo y que estos a su vez presentaron un aumento de la granulación peri-nuclear interpretada como gránulos de queratohialina los cuales se disponen en forma grosera y abundante en el epitelio de la mucosa de los carrillos de pacientes con estatus de tabaquismo activo, siendo esto un fenómeno adaptativo de defensa ante la agresión química de los compuestos desprendidos durante la combustión del tabaco, que gradualmente va dando a lugar a cambios estructurales hasta llegar a modificaciones con traducción clínica.

Por su parte, Donetti y cols (2010) indican que a consecuencia del tabaquismo los queratinocitos de la mucosa bucal expresan en menor medida la citoqueratina 10 y desmogleina 3 lo que indica que la diferenciación terminal de esta célula se ve completamente alterada.

Más aún se ha demostrado que en consecuencia del tabaquismo los queratinocitos de la cavidad bucal sobre expresan metaloproteinasas tipo 2, 9 y 28 y filagrina (Reno y cols 2011).

Ahora bien, nivel intracelular existe un aumento significativo del conteo de células con micro - núcleos de la mucosa bucal, mucosa del paladar, y mucosa proveniente de los bordes laterales de la lengua. Esto puede deberse al efecto de la disolución de las nitrosaminas provenientes del tabaco en la saliva, tiempo en el cual estas sustancias pueden estar en contacto directo con la mucosa y ser la razón que ocasiona este cambio (Suhas y cols 2004).

Este hecho fue reportado también por Wu y cols (2004) quienes refieren un aumento en la frecuencia de micronúcleos en las células exfoliadas de la mucosa bucal de pacientes con tabaquismo y que esta frecuencia estaba en relación directa a la cantidad de cigarrillos consumidos por día, lo cual pone en evidencia el efecto genotóxico del tabaquismo.

Ali (2007) también reporta que ha observado en estudios microscópicos de mucosa bucal aparentemente sana de pacientes con tabaquismo cambios como acantosis,

hiperparaqueratosis, entre otros; sin que tenga ninguna correlación con el número de cigarrillos consumidos por día por el individuo. De hecho concluye que las personas que fuman cigarrillos poseen un riesgo mayor a cambios patológicos en la mucosa bucal aparentemente sana, estos cambios incluyen displasia epitelial, entre otros.

Tomando en cuenta otros rasgos histopatológicos López-Blanc y cols (2009) indican que en un estudio con microscopia óptica de muestras de mucosa bucal aparentemente sana de pacientes fumadores se exhibe en algunos casos una vascularización aumentada a nivel subepitelial dentro del tejido conectivo con congestión, edema e infiltración leucocitaria; empeorando esta situación cuando se combinan el consumo de cigarrillos y alcohol al unísono.

Es interesante referir que los cambios van más allá de la morfología vascular ya que el tabaquismo eleva los niveles plasmáticos de endotelina en humanos y en roedores, ocasionado posiblemente por una regulación a la alza de la expresión genética de las enzima que las sintetizan (Rahman y cols 2007)

En otro orden de ideas en estudio de Shani y cols (2010) en donde estudió a 152 sujetos con tabaquismo, reportó que alrededor del 20% de la población con o sin antecedente de cáncer pulmonar poseía células de la mucosa bucal aparentemente sana con rasgos de aneuploidia que es considerado un evento temprano pre-neoplásico.

Estudiando la expresión genética de las células epiteliales del bronquio se ha establecido que existen similitudes entre el efecto del tabaquismo en el epitelio bronquial y la expresión genética en respuesta al tabaquismo en el epitelio de la mucosa bucal; ya que al comparar los genes que están regulados al alza en las vías aéreas superiores se establece que ellos están en el grupo de los genes que más frecuentemente están regulados al alza en las células epiteliales de la mucosa bucal, como por ejemplo la alta expresión de los genes que codifican la enzima P450 tanto a nivel bronquial como a nivel bucal de pacientes con tabaquismo; lo cual conlleva a deducir que los cambios histopatológicos pueden similares en ambos tejidos (Sridhar y cols 2008; Boyle y cols 2010).

Tan y cols (2008) por su parte refieren estudios que indican que la exposición al humo del cigarrillo afecta el ADN mitocondrial en las células de la cavidad bucal de los pacientes fumadores.

Ahora bien los receptores nicotínicos de la acetilcolina (nAChRs) presentes en el epitelio gingival pueden contribuir al desarrollo de la morbilidad asociada al tabaco, debido al mecanismo patobiológico de la progresión aberrante del ciclo celular trayendo como consecuencia lesiones en la mucosa bucal en los individuos con tabaquismo inducidos por la nicotina (Arredondo y cols 2005).

Cançado, Soares y Sant Anna (2004) utilizando un método de citología exfoliativa para el estudio de AgNORs (regiones de organización nucleolar) de mucosa bucal sana de 60 pacientes con tabaquismo con edades comprendidas entre 50 y 70 años de edad; encontrando una variación significativa en el promedio de AgNORs por núcleo en los pacientes con tabaquismo, siendo ésta mayor cuando la muestra fue tomada del piso de la boca, dicho promedio fue de 3 o más AgNORs por núcleo celular sin que esto tuviera relación alguna con el número de cigarrillos consumidos por día o el tiempo de duración de la enfermedad. Tomando en cuenta que los AgNORs son útiles cuando se desea

establecer la ploidia y la tasa de proliferación celular, este dato pudiera ser relevante.

Las moléculas CYP1A1 y CYP1B1 (enzimas que pertenecen a la familia del citocromo P450) pueden jugar un papel muy importante en la bioactivación de las diversas sustancias químicas pro-carcinogénicas (hidrocarburos policíclicos aromáticos presentes en el tabaco) en metabolitos reactivos. La expresión constitutiva e inducible de CYP1A1 y CYP1B1 son considerados unos determinantes muy importantes en la carcinogénesis, aunque la relación exacta entre la expresión de CYP1 y la inducción química de la carcinogénesis se mantiene aún no establecida (Nagaraj y cols 2006; Zhang y cols 2007; Sacks y cols 2011; Tsuji y cols 2011).

Rahman y cols (2007) reportaron un aumento de la expresión del ARNm de CYP1A1 y CYP1A2 en las ratas que se exponen al humo del cigarrillo lo que reafirma los efectos sistémicos del humo del cigarrillo sobre las ratas.

Yildiz (2004) resume los efectos específicos de la nicotina a nivel celular, siendo los siguientes:

1. Aumento de la síntesis y liberación de hormonas.

2. Activación de la enzima tirosina hidroxilasa.
3. Activación de numerosos factores de transcripción.
4. Inducción de las proteínas de choque térmico cardíacas.
5. Inducción de stress oxidativo.
6. Efectos en la apoptosis.
7. Inducción de aberraciones cromosómicas.

1.7.- Cambios en la respuesta inmune local de los individuos con tabaquismo.

Algunos investigadores citados por Wang y cols (2006) emiten conclusiones sobre el efecto de la nicotina en la respuesta inmune de un individuo con tabaquismo y es así que Albaugh y cols (2004); Kilaru y cols (2001); Wang y cols (2003); han dado información que evidencia que la nicotina puede promover una respuesta inflamatoria.

Ahora bien, Caldeira y cols (2007) refieren diversos estudios en ratas que indican los efectos nocivos de la nicotina en el organismo; dentro de los cuales destacan: el de Partsch y Jochmann (1994) y Eliakim y Karmeli (2003), quienes indicaron que las ratas sometidas a la administración crónica de nicotina vía oral mostraron cambios como afectación del proceso inflamatorio y obliteración vascular.

Por su parte, Moszczyński y cols (2001) reportaron que en los pacientes fumadores se evidencian los siguientes efectos en el sistema inmune: decrecimiento de los valores de IgA, IgG e IgM independientemente del número de linfocitos B; disminución de los valores de lisozima, disminución de la actividad de las células Natural Killer (NK), disminución de la reactividad de los linfocitos T, incremento de la cantidad de linfocitos T CD4+ y T CD8+.

Por otra parte el tabaquismo conlleva a una leucocitosis generalizada e influye sobre la producción de inmunoglobulinas de diferentes clases y sub-clases, puede inducir la anergia de las células T (falla en la respuesta ante un antígeno), afectar la dinámica vascular, causar una inapropiada unión y activación de los monocitos y los leucocitos neutrófilos, ocasionar un aumento generalizado en los marcadores inflamatorios a nivel local y a nivel sistémico (Scott y Palmer 2002).

En cuanto a la IgAs Griesel y Germishuys (1999) ya lo habían mencionado previamente al indicar que los valores de esta sustancia (Inmunoglobulina A secretora) son significativamente menores en pacientes fumadores cuando son comparados con pacientes no fumadores.

Se ha visto además, que existe un efecto sinérgico y letal en la exposición al humo del cigarrillo y la presencia de saliva sobre los linfocitos periféricos, esto se produce a pesar de la capacidad antioxidante natural de la saliva; en cuyo caso el ácido úrico es la molécula clave (Hershkovich, Oliva y Nagler 2004).

Ahora bien; Cheng y Tsai (1999) y Traverso, Gonzales y Rossa (2004) señalan que algunas de las alteraciones sistémicas en la respuesta de individuos con tabaquismo incluyen una respuesta inexacta de quimiotaxis y fagocitosis por parte de los polimorfonucleares neutrófilos tanto a nivel periférico como a nivel local, específicamente en cavidad bucal.

Esto es reafirmado por Scott y Palmer (2002) quienes indican que se ha reportado que en los fluidos de la cavidad bucal el número total de neutrófilos de pacientes fumadores es menor cuando es comparado con individuos sanos, esto a pesar del número creciente de neutrófilos localizados en la circulación sistémica de individuos fumadores.

En otras instancias, en un estudio realizado por Barrett, Williams y Scott (1991) en el cual se realizó el conteo de las células de

Langerhans usando el marcador inmunológico HLA-DR para observar si el consumo de cigarrillo ocasionaba un cambio en su cantidad local, concluyeron que las células de Langerhans humanas en cavidad bucal responden a toxinas externas, o cambios físicos en la barrera epitelial inducida por las toxinas, por ende necesita la presencia de una mayor cantidad celular para mantener la integridad de la mucosa bucal lo cual se traduce en un aumento del número local de las mismas (Barrett, Williams y Scott 1991).

Esto es confirmado por Cruchley y cols (1994) quienes demostraron que en adultos con mucosa bucal aparentemente sana existe un aumento del número de células de Langerhans en respuesta a una exposición al tabaco. Recientemente Boyle y cols (2010) refieren igualmente el aumento de este tipo celular.

Más aún Torres de Heens, van der Velden y Loos (2009) reportaron presencia de leucocitosis periférica y aumento de las citocinas (IFN- γ e IL-13) producidas por los linfocitos en individuos que padecen de tabaquismo.

En otro orden de ideas, Moszczyński y cols (2001) reportaron que existe un aumento en el número de micronúcleos que solo ocurre en los linfocitos T CD8+.

Por su parte Wu y cols (2004) reportaron daños a nivel cromosómico que incluyen aberraciones cromosómicas, aumento del número de micronúcleos, entre otros; en los linfocitos presentes en la cavidad bucal de pacientes expuestos al humo del cigarrillo.

Nuevamente, Steptoe y Ussher (2006) indican que el tabaquismo tiene efectos de índole inflamatorio causando leucocitosis aguda, aumento de los niveles de algunos marcadores inflamatorios tales como proteína C reactiva, IL-6, Factor de Necrosis Tumoral α . Además estimula la agregación plaquetaria, aumenta la viscosidad sanguínea y reduce la fibrinólisis. Cheng y Tsai (1999) indican que tratamientos locales con nicotina por 72 horas estimula la secreción de interleucina-1.

Ahora bien, tomando en cuenta que previamente se ha hecho mención de la posible similitud de los efectos del tabaquismo en la mucosa de vías aéreas y la mucosa bucal es importante indicar que se ha determinado que el tabaquismo suprime la

respuesta inmune en los pulmones de los pacientes fumadores haciéndolos más susceptibles a las enfermedades pulmonares. Sin embargo, los componentes específicos que ocasionan la inmunosupresión nunca han sido identificados definitivamente; se han conducido extensos análisis de los efectos inmunosupresores desprendidos del tabaquismo y se ha identificado que los componentes fenólicos en la fase particulada del fumar cigarrillo inhiben el ciclo de progresión celular que activa a las células T (Lambert y cols 2005).

Por otra parte, es sabido que el tabaquismo puede inducir a adhesión de los leucocitos al endotelio vascular, atrapamiento microvascular y macrovascular de leucocitos, y la agregación de leucocitos en modelos humanos y animales. La adhesión de los leucocitos al endotelio vascular y el subsecuente daño al tejido es un componente central de varias enfermedades inflamatorias asociadas al tabaquismo; ejemplo de ello es la enfermedad periodontal inflamatoria crónica (Scott y Palmer 2002).

En un estudio realizado por Whetzel, Corwin y Cousino (2006) en donde se estudió la respuesta inmune de una población que incluyó 20 individuos no fumadores (12 hombres y 8 mujeres) y 19 fumadores (11 hombres y 8 mujeres) con edades entre 19 –

41 años utilizando como puntos de referencia el interferón gamma (IFN- γ) e IL-10 para establecer el tipo de inmunidad desarrollada (Th1 o Th2), se llegó a las siguientes conclusiones: existe una significativa diferencia en el género y la interacción con el tabaquismo en donde las mujeres fumadoras mostraron los mayores niveles de IFN- γ comparado con mujeres no fumadoras y con hombres fumadores y no fumadores, este efecto permanece las siguientes 24 horas luego de abstenerse de fumar; estos resultados sugieren que el fumar cigarrillos pueden tener al menos un efecto dañino a corto plazo en la respuesta inmune. Aunado a esto los valores periféricos de IL - 10 fueron bajos para toda la población estudiada sin importar el estatus tabáquico.

Además estableció que la falta de respuesta tipo Th2 y la presencia de respuesta tipo Th1 del IFN- γ en mujeres fumadoras sugiere que el fumar cigarrillo rompe el balance normal y saludable entre los niveles de respuesta Th1/Th2 resultando en una mayor susceptibilidad de la normal para los fumadores jóvenes, en especial las mujeres quienes presentan un mayor riesgo a desarrollar ciertos desórdenes inmunes (Whetzel, Corwin y Cousino 2006).

Es importante señalar además, que existe un gran número de moléculas pertenecientes a diferentes familias que tienen como función modular de una u otra forma la respuesta inmunitaria del individuo, es por eso que es relevante mencionar las alteraciones que se producen en ellas a causa del tabaquismo.

Se puede mencionar en primera instancia la acroleína que es una molécula que está presente en una gran concentración en la fase de vapor de todos los cigarrillos es un potente inhibidor de la producción de citocinas por parte de los macrófagos y de los linfocitos; la acroleína inhibe una amplia variedad de citocinas de las células T que incluyen la interleucina-2 (IL-2); interleucina-4 (IL-4); interferón gamma (IFN- γ); Factor Estimulante de colonias de Granulocitos-macrófagos (GM-CSF); Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α), es importante señalar que la potencia y volatilidad de la acroleína puede incluso causar efectos en los fumadores pasivos (Lambert y cols 2005).

El interferón gamma (IFN- γ) es una de las muchas citosinas que regulan la expresión del Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo II por parte de las células especializadas en la presentación antigénica y por parte de células no especializadas como los queratinocitos (Czernielewski y Bagot 1986).

ICAM-1 por su parte es una glicoproteína integral de membrana con 5 dominios extracelulares tipo inmunoglobulinas y una cola corta intracitoplasmática que se expresa en las células del endotelio vascular y en algunos leucocitos; puede activarse con algunos mediadores inflamatorios como TNF- α , IL-1 β entre otros (Simmon, Makgoba y Seed 1998; Staunton y col 1988; Hubbard y Rothlein 2000; Budnik y cols 1996 citados por Scott y Palmer 2002).

En los años 90' Cheng y Tsai (1999) refieren que la nicotina y la acroleína bien sean por separado o en conjunción generan un aumento en la expresión de ICAM-1. De hecho se mencionó que esta variación en los valores de ICAM-1 en el tejido gingival es relevante en la distribución de la respuesta inmune modificada.

La evidencia de que el humo del cigarrillo lleva a un significativo aumento de los niveles de ICAM-1 soluble en la circulación es impresionante. En una investigación que estudió la relación entre la inflamación sistémica y local (periodontal) se notó un aumento significativo de los niveles de ICAM-1 soluble en individuos fumadores independientemente de su estatus periodontal, esta observación ha sido confirmada por un número importante de autores (Scott y Palmer 2002).

En otra instancia en una investigación designada a examinar el potencial específico de asociación a tumores de las isoformas de la molécula circulante sCD44 para que actúe como biomarcador en ciertas lesiones malignas (Kittl y cols. (1997) citado por Scott y Palmer. 2002) observaron una elevación significativa en la concentración de sCD44 que contenía el producto de exon 5 (sCD44v5) y el sCD44 que contenía el producto exon 6 (sCD44v6) en fumadores comparado con no fumadores. El total de sCD44 ha sido reportado como elevado en la sangre de los individuos fumadores, comparado con los pacientes no fumadores, aunque pequeña pero significativa, así como ICAM-1 soluble ocurre la elevación en CD44v5 y v6 pero no en el total de CD44 y éste es dependiente de la dosis y totalmente reversible (Scott y Palmer 2002).

Wang y cols (2006) indican que existe evidencia de que la nicotina aumenta el efecto o la expresión de VCAM-1 soluble, E-selectina en las células endoteliales, pero además indican que estos resultados están mediados por el influjo de Calcio por el receptor de nicotina.

Ahora bien como ya se ha mencionado la nicotina aumenta los niveles de concentración de IL-1 y la expresión de ICAM-1, de

hecho se ha visto la expresión de ICAM-1 en fibroblastos primarios humanos, en fibrosarcoma, condrosarcoma, y adenocarcinoma. En un estudio realizado por Cheng y Tsai. (1999) concluye con la hipótesis de que la inducción de la expresión de ICAM-1 en células de carcinomas de la cavidad bucal con nicotina puede contribuir a la destrucción del tejido.

II.- JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

El rol del médico bucal dentro de la sociedad está encaminado a la prevención, diagnóstico y adecuado tratamiento de todas aquellas condiciones que alteren el estado de equilibrio que le permite al ser vivo vivir en salud óptima.

Uno de los problemas que ha venido aquejando de forma creciente a los individuos, es el tabaquismo que afecta a 8.4 % de la población joven venezolana; de acuerdo al reporte de la Organización Panamericana de la Salud en año 2005 (Müller y Wehbe 2008).

Es inquietante, el hecho de que el tabaquismo ha ido en aumento en un grupo de la población con edades comprendidas entre los 13 y los 25 años de edad; tal y como lo refieren numerosos estudios; como la data recopilada por la Organización Panamericana de la Salud (2005) y la Organización Mundial de la Salud (2002); quienes muestran que 13.16% de la población joven en América Latina con edades comprendidas entre 15 y 18 años de edad sufren de tabaquismo (Yañez y cols 2006; Müller y Wehbe 2008).

El consumo prolongado de sustancias químicas potencialmente carcinogénica a través de la inhalación del humo del cigarrillo ocasionará inevitablemente cambios en el organismo del individuo que padece de tabaquismo; estas consecuencias serán en un inicio indistinguibles por parte del paciente, razón por la cual es necesario que el odontólogo y más aún el médico bucal tomen un rol de guía en informar respecto a las consecuencias que conlleva esta enfermedad, basándose en los datos que aportan las diferentes investigaciones presentes en la literatura.

El hecho de que la edad de inicio del tabaquismo sea de forma creciente en individuos de menor edad trae como consecuencia que el tiempo de consumo del tabaco contenido en los cigarrillos sea mayor. Por ende los efectos de este tipo de enfermedad son ahora visibles en personas cada vez más jóvenes; esta es la razón principal del porqué la prevención del tabaquismo se ha vuelto tan importante para el profesional de la salud bucal.

Toda la literatura concuerda en describir la relación directa que existe entre el tabaquismo y el desarrollo de desórdenes potencialmente malignos y patologías malignas, de hecho numerosos estudios reflejan la relación causa – efecto entre ellos.

Tal como lo indica, Bokor y Vučković (2002); quienes determinaron que la posibilidad de observar desórdenes potencialmente malignos es mayor en pacientes que sufren de tabaquismo por un mínimo de 4 años o más, indicando a su vez que el riesgo de prevalencia de este tipo de lesiones es de 3 a 5 veces mayor en individuos con tabaquismo cuando se compara con individuos sanos.

Más aún, está presente el hecho de que existe una fuerte relación dosis – respuesta entre la cantidad de consumo y el riesgo de carcinogénesis, siendo el tabaco uno de los más importantes e independientes factores de riesgo en el desarrollo de cáncer faríngeo y bucal y otras lesiones malignas del tracto aéreo – digestivo (Warnakulasuriya, Sutherland y Scully 2005).

Es fundamental tener en cuenta que para que se produzca una lesión en la cavidad bucal producto del tabaquismo, tuvo que existir previamente una serie de cambios estructurales, morfológicos y moleculares tal como lo demuestran Bernal y Moreira (1991); Sham y cols (2003); Caldeira y cols (2007) quienes enumeran cambios precoces en la mucosa bucal de pacientes con tabaquismo aún en ausencia de evidencia clínica, sugiriendo entre otros, aumento en el grado de queratinización,

cambios morfológicos a nivel epitelial, alteraciones en la microvasculatura de la zona, alteraciones en la respuesta inmune local de la mucosa, etcétera.

El conocimiento de estos cambios es indispensable como recurso que permita la comprensión del mecanismo patobiológico del desarrollo de desórdenes potencialmente malignos y lesiones malignas en una búsqueda por prevenir su aparición.

El desarrollo de líneas de investigación que permitan una mayor comprensión de la realidad en la cual se encuentra el tabaquismo es trascendental para así poner en evidencia la situación actual y poder desarrollar programas que sean eficaces y que puedan incluir a los profesionales de la salud bucal quienes son usualmente los que mantienen un contacto más cercano con el paciente.

Cobra mayor importancia aún, la validez del uso de este conocimiento en la obtención de herramientas que le permitan al odontólogo y más aún al médico bucal motivar a los pacientes para que logren por completo el proceso que implica la cesación tabáquica que al final de cuentas es el mecanismo de prevención más eficiente.

A la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela acuden a diario un número importantísimo de pacientes, muchos de los cuales se encuentran dentro de este rango etario, ésta es una población susceptible a ser incluida en un protocolo de cesación tabáquica acorde a las necesidades especiales que el mismo requiere.

Además, la población joven debe ser motivada de alguna manera para que desee apegarse a un protocolo de cesación tabáquica, este grupo de la población usualmente desea pruebas de que realmente estos programas son necesarios; razón por la cual este tipo de investigación adquiere un rango de importancia ya que permite tener pruebas fehacientes de que existen cambios en la salud, y que éstos a largo plazo podrían ser irreversibles, haciendo un poco más atractiva la idea de la cesación por completo del tabaquismo.

III.- OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.

3.1. Objetivo general:

- ✚ Evaluar los cambios tisulares y celulares producidos por el tabaquismo en la mucosa bucal aparentemente sana.

3.2. Objetivos específicos:

- ❖ Determinar el grado de adicción a la nicotina de los pacientes con tabaquismo activo mediante el test de Fagerström y correlacionar éste con los cambios histológicos de la mucosa bucal.
- ❖ Determinar y comparar las características histológicas de la mucosa bucal aparentemente sana de los individuos con tabaquismo activo y pasivo así como no fumadores.
- ❖ Cuantificar y comparar la población de células dendríticas de la mucosa bucal aparentemente sana de pacientes con tabaquismo activo y pasivo así como no fumadores.

- ❖ Determinar y comparar la expresión del Complejo Mayor de Histocompatibilidad en la mucosa bucal aparentemente sana de pacientes con tabaquismo activo y pasivo así como no fumadores.

IV.- MATERIALES Y MÉTODOS.

4.1.- Tipo de investigación:

Esta investigación es experimental de tipo descriptiva.

4.2.- Muestra:

La muestra fue tomada del banco de pacientes que son atendidos en el Servicio de Cirugía Bucal de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela que ameritaron exodoncia de terceros molares totalmente incluidos, previo consentimiento de los pacientes. Los pacientes que participaron en este estudio fueron agrupados en tres grandes grupos:

- Grupo A: que incluyó 10 pacientes con tabaquismo activo. Para la inclusión de individuos dentro de este grupo era necesario que tuvieran un mínimo tiempo de consumo de 6 meses continuos.
- Grupo B: que incluyó 10 pacientes con tabaquismo pasivo. Para la inclusión de individuos dentro de este grupo era indispensable mantener contacto directo con un familiar o

amigo con tabaquismo activo por un tiempo no menor a 6 meses continuos. El consumo de cigarrillos en su presencia debía ser de mínimo 1 vez por día.

- Grupo CONTROL: que incluyó 10 pacientes no fumadores.

La forma de seleccionar la muestra fue de tipo intencional; ya que los pacientes para ingresar al estudio debían cumplir ciertos criterios de inclusión y no poseer ninguno de los criterios de exclusión establecidos para este estudio; gracias a esto se puede asegurar cierta uniformidad en la muestra. Los criterios establecidos para cada grupo en particular son los siguientes:

4.2.a.- Criterios de inclusión y exclusión para los individuos que pertenecen al grupo de pacientes con tabaquismo activo:

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
1. Pacientes que refieren abiertamente el deseo de estar incluido en el	1. Pacientes que presenten al examen clínico intrabucal lesiones

<p>estudio.</p> <p>2. Poseer historia clínica, radiografía panorámica del caso.</p> <p>3. Poseer al menos un tercer molar totalmente incluido.</p> <p>4. Leer y firmar de propia voluntad el consentimiento informado.</p> <p>5. Pacientes que al examen clínico intrabucal no posean ningún tipo de lesión asociada al tabaquismo.</p> <p>6. Pacientes que refieran el consumo activo de cigarrillos manufacturados exclusivamente.</p>	<p>asociadas al tabaquismo (desórdenes pre-malignos y/o desórdenes malignos).</p> <p>2. Pacientes que refieran el consumo activo de tabaco de formas diferentes a los cigarrillos manufacturados.</p> <p>3. Presentar antecedentes de algún proceso inflamatorio relacionado a los terceros molares.</p> <p>4. Presentar enfermedades sistémicas de índole inmunitario.</p> <p>5. No desear participar en el estudio.</p> <p>6. Pacientes que presenten terceros molares parcialmente</p>
--	---

<p>7. Pacientes que posean un tiempo de consumo de cigarrillos manufacturados mayor a 6 meses como mínimo.</p>	<p>erupcionados.</p> <p>7. Consumo de medicamentos que alteren la respuesta inmune del individuo.</p> <p>8. Pacientes que posean terapia inmunosupresora.</p>
--	---

4.2.b.- Criterios de inclusión y exclusión para los individuos que pertenecen al grupo de pacientes con tabaquismo pasivo:

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<p>1. Pacientes que refieren abiertamente el deseo de estar incluido en el estudio.</p> <p>2. Poseer historia clínica, radiografía panorámica del caso.</p> <p>3. Poseer al menos un</p>	<p>1. Presentar al examen clínico intrabucal lesiones asociadas al tabaquismo (desórdenes pre-malignos y/o desórdenes malignos).</p> <p>2. Pacientes que refieran poseer un contacto</p>

<p>tercer molar totalmente incluido.</p> <p>4. Leer y firmar de propia voluntad el consentimiento informado.</p> <p>5. Pacientes que al examen clínico intrabucal no posean ningún tipo de lesión asociada al tabaquismo.</p> <p>6. Pacientes que refieran poseer un familiar de primera línea o un grupo de personas cercano que posean tabaquismo activo con un tiempo compartido no menor a 6 horas diarias.</p> <p>7. Estar en presencia cercana al individuo con tabaquismo mientras</p>	<p>ocasional con uno o más individuos con tabaquismo.</p> <p>3. Pacientes que refieran estar en contacto con personas que consuman tabaco en alguna presentación diferente a cigarrillos manufacturados.</p> <p>4. Presentar antecedentes de algún proceso inflamatorio relacionado a los terceros molares.</p> <p>5. Presentar enfermedades sistémicas de índole inmunitario.</p> <p>6. No desear participar en el estudio.</p> <p>7. Pacientes que presenten terceros molares parcialmente</p>
---	--

<p>realiza el consumo por más de 1 hora al día como mínimo.</p> <p>8. Pacientes que posean un tiempo de contacto con un individuo con tabaquismo no menor a 6 meses.</p>	<p>erupcionados.</p> <p>8. Consumo de medicamentos que alteren la respuesta inmune del individuo.</p> <p>9. Pacientes que posean terapia inmunosupresora.</p>
--	---

4.2.c.- Criterios de inclusión y exclusión para los individuos que pertenecen al grupo control (No fumadores):

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<p>1. Pacientes que refieren abiertamente el deseo de estar incluido en el estudio.</p> <p>2. Poseer historia clínica, radiografía panorámica</p>	<p>1. Presentar al examen clínico intrabucal algún tipo de lesión (asociada o no al tabaquismo).</p> <p>2. Pacientes que refieran poseer un contacto</p>

<p>del caso.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Poseer al menos un tercer molar totalmente incluido. 4. Leer y firmar de propia voluntad el consentimiento informado. 5. Pacientes que al examen clínico intrabucal no posean ningún tipo de lesión. 6. Pacientes que refieren nunca haber consumido tabaco en ninguna de sus formas de presentación. 	<p>ocasional y/o cercano con uno o más individuos con tabaquismo.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Presentar antecedentes de algún proceso inflamatorio relacionado a los terceros molares. 4. Presentar enfermedades sistémicas de índole inmunitario. 5. No desear participar en el estudio. 6. Pacientes que presenten terceros molares parcialmente erupcionados. 7. Consumo de medicamentos que alteren la respuesta inmune del individuo. 8. Pacientes que posean terapia inmunosupresora.
--	---

4.3.- Materiales:

- Fragmentos de mucosa bucal no menores a 1 centímetro de tamaño aproximadamente, tomado al momento quirúrgico realizado para la exodoncia de los terceros molares.

- Formol buffer al 10%.

- Frascos recolectores para colocar las muestras de mucosa bucal (Urolab).

- Láminas portaobjetos y láminas cubreobjetos.

- Kit para coloración de hematoxilina/eosina.

- Solución de recuperación antigénica (Dako, S1700).

- Xilol, batería de alcoholes en diferentes grados de concentración (99%, 70%).

- Medio de montaje DPX (BDH Chemicals).

- Anticuerpos primarios: anticuerpo policlonal anti S-100 (DAKO, Z0311 anticuerpo policlonal inespecífico utilizado para identificar las células dendríticas presentes en el epitelio, tejido nervioso), anticuerpo monoclonal HLA-DR (DAKO M0746 anticuerpo monoclonal específico utilizado para identificar las células que expresan el complejo mayor de histocompatibilidad en las células que son presentadoras de antígenos).

- Anticuerpos secundarios: Anti IgG de ratón biotinado (Vector BA2009), anti IgG de conejo biotinado (Vector BA 1000).

- Peroxidasa-streptovidina (Vector SA5004).

- Cromógeno: sustrato para peroxidasa NovaRed (Vector, SK4800), el cual produce un precipitado insoluble de color violeta en el sitio de la reacción.

- Buffer Fosfato Salino (PBS).

- Microscopio óptico de luz (Leits), cámara (Lica).

4.4.- Métodos:

Cada paciente que fue atendido en el Servicio de Cirugía Bucal de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela fue previamente seleccionado de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión previamente expuestos, para así poder asignarlo a un grupo en específico.

Una vez seleccionado se siguieron los siguientes pasos:

4.4. a.- Entrevista:

Esta entrevista se realizó previo a la realización de la cirugía, en la misma se le realizaron las explicaciones pertinentes al paciente respecto a la investigación, sus alcances, sus limitaciones y sus objetivos.

Posteriormente se consultó al paciente si deseaba participar en el estudio, en caso de ser afirmativa su respuesta se inició una entrevista cordial para recolectar los siguientes datos del paciente:

- Establecer en una ficha socio – económica los datos del paciente: nombre completo, cédula de identidad, edad, sexo, género, entre otros. (Ver anexo 9.1).

- Permitirle al paciente en caso de poseer tabaquismo activo un test de Fagerström, para así determinar el grado de adicción a la nicotina.
- Explicar de forma clara y concisa el consentimiento informado y luego solicitar la firma del paciente, en caso de ser un individuo menor de edad se solicita la asistencia del responsable legal quien será el responsable de autorizar el ingreso del paciente al estudio. (Ver anexo 9.2, 9.3 y 9.4).

4.4. b.- Historia clínica:

Posterior a la entrevista se realizó un examen clínico extrabucal e intrabucal minucioso que aseguró que el paciente podía ser incluido en el estudio. Se examinó el estado en el que se encontraban los terceros molares tomando también como referencia la radiografía panorámica del paciente.

Era condición indispensable poseer terceros molares totalmente incluidos tapizados por mucosa con características clínicas de una mucosa sana.

4.4.c.- Toma de la muestra:

Una vez que el paciente ingresó al área quirúrgica del servicio de Cirugía Bucal de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela, se seleccionó el área en cavidad bucal de donde se tomó la muestra (zona retromolar bien sea superior o inferior que se corresponda con una zona tapizada por mucosa de revestimiento), previa asepsia y antisepsia se procedió a la infiltración de anestésico local (lidocaína 2% con epinefrina 1:80000); utilizando la técnica cigomática baja en el caso de la zona del maxilar y la técnica tronco mandibular en el caso de la mandíbula, es importante señalar que bajo ninguna circunstancia se aplicó técnicas infiltrativas de anestesia en la zona de donde se decidió realizar la toma de la muestra, ésta se llevó a cabo previo a la realización de la exodoncia de la unidad dentaria correspondiente (tercer molar) utilizando la técnica de colgajo triangular o de Winter que implica la toma de una cuña distal a la incisión; la muestra bajo ninguna circunstancia debía ser menor al tamaño establecido. Posterior a la exodoncia se hizo lavado del área quirúrgica y se procedió a realizar la colocación de puntos de sutura.

4.4.d- Procesamiento de la muestra:

Una vez tomada la muestra durante el momento quirúrgico se lavó la misma con solución fisiológica para eliminar los residuos sanguinolentos que pudieron alterar su procesamiento, posteriormente se colocó la muestra en formol buffer al 10%, para ser procesada mediante la técnica rutinaria de preparación de cortes histológicos para tinciones rutinarias como la tinción de Hematoxilina/Eosina.

- Fijación: proceso que no fue mayor a 24 horas, pues de lo contrario se podrían dañar los epítopes necesarios para desarrollar la técnica de inmunohistoquímica; se lavó la muestra para eliminar el exceso de agente fijador.

- Deshidratación: se colocó la muestra en una batería de alcoholes con concentraciones crecientes hasta alcanzar alcohol al 100%.

- Aclaramiento: se colocó la muestra en Xilol, un agente intermedio entre el alcohol y la parafina.

- Inclusión: se orientó de la muestra para su propia inclusión en parafina y obtención de bloques.

Una vez obtenidos los bloques de parafina se realizaron cortes del tejido de 4 μm de espesor utilizando un microtomo; se colocaron sobre láminas portaobjetos rutinarias para llevar a cabo el proceso de tinción rutinaria (Hematoxilina y Eosina) y sobre laminas silanizadas para evitar el desprendimiento de los cortes durante la aplicación de la técnica de inmunohistoquímica.

-Procesamiento para tinción de hematoxilina y eosina.

De cada paciente se tomó 1 lámina para ser procesado con la técnica de tinción básica de Hematoxilina/Eosina.

Luego de aplicar la técnica para realizar la tinción, la misma fue observada en microscopio óptico para hacer conteo de los siguientes parámetros:

- Grado de queratinización.
- Características del estrato basal.
- Patrón de localización, contaje y caracterización del infiltrado inflamatorio presente en el corion.
- Contaje de los vasos sanguíneos.

- Procesamiento para técnica de inmunohistoquímica:

De cada paciente se tomaron 5 láminas: uno para determinar la expresión de la proteína S-100; otra para detectar el Complejo Principal de Histocompatibilidad (HLA-DR) para identificar a las células dendríticas; una tercera lámina que sirvió como control negativo de la técnica y dos cortes en caso de desprendimiento durante la técnica. Cada lámina portaobjetos fue previamente rotulada.

Previo al desarrollo de la técnica de inmunohistoquímica se realizó un procedimiento que se denomina rescate antigénico el cual consiste en los siguientes pasos:

- Desparafinado las muestras en Xilol, dos cambios de dos horas de cada uno.

- Se colocaron las muestras en alcohol isopropílico al 100%, tres cambios de 10 minutos cada uno.

- Se lavó con agua corriente.

- Se coloraron los cortes en agua destilada o biodestilada por 5 minutos.

- Se colocaron los cortes en la solución de recuperación antigénica (Antigenic Retriever Dako 1699) en baño de maría previamente atemperada por 30 minutos en estufa con una temperatura no mayor a 40°C. Se mantuvieron los cortes durante toda la noche.

- Al día siguiente, se retiraron los cortes de la estufa y se dejaron enfriar durante 20 minutos a temperatura ambiente en la propia solución.

- Posteriormente, se realizaron varios lavados con agua destilada y luego con PBS (dos cambios cada uno).

- Se colocaron los cortes en cámara húmeda con PBS durante 5 minutos.

- Se realizó el proceso de inhibición de la peroxidasa endógena con H₂O₂ al 3% en metanol durante 5 minutos, se colocan 100 µL de la solución por corte durante 5 minutos en la cámara húmeda cerrada.

- Se lavaron los cortes con PBS 100µL por corte durante 5 minutos.

- Se colocaron los cortes en cámara húmeda (coverplate) con la finalidad de llevar a cabo el proceso de inmunohistoquímica. Se agregó PBS durante 5 minutos.

- Se bloquearon las uniones inespecíficas con Suero Normal de Caballo (NHS) en los cortes a ser procesados con el anticuerpo primario monoclonal HLA-DR; y con Suero Normal de Cabra (NGS), para los cortes a ser procesados con S-100. Se colocaron 100 μ L por corte y dejar durante 30 minutos.

- Se lavaron los cortes con PBS durante 5 minutos.

- Se colocó anticuerpo primario: S- 100 en dilución 1/500 y HLA-DR en dilución 1/20 100 μ L por cada corte durante 90 minutos. A los controles negativos no se les colocó el anticuerpo primario y se colocó solo PBS por el mismo tiempo.

- Se lavaron los cortes con PBS durante 5 minutos.

- Se colocaron anticuerpo secundario: anti IgG de ratón biotinado en los cortes a los que se le colocaron como anticuerpo primario HLA-DR; y anti IgG de Conejo biotinado

(BGAR) en los cortes a los que se le colocaron como anticuerpo primario S-100. Se mantiene durante 30 minutos.

- Se lavaron los cortes con PBS durante 5 minutos.

- Se agregaron el complejo streptavidina-biotina-peroxidasa a todos los cortes durante 15 minutos.

- Se lavaron los cortes con PBS.

- Se agregó 100 μ L por corte de solución reveladora (NovaRed) durante 3 minutos.

- Se lavaron los cortes en agua corriente (realizar dos cambios).

- Se colocaron los cortes en Hematoxilina durante 1 minuto para diferenciar los núcleos.

- Se lavaron los cortes con agua corriente (tres cambios).

- Se deshidrataron los cortes en concentraciones crecientes de alcohol y xilol:

- * Alcohol 70% durante 5 minutos.

* Alcohol 90% durante 5 minutos.

* Xilol durante 5 minutos (2 cambios).

- Se montaron los cubreobjetos sobre corte con DPX.

En el caso del estudio microscópico de la muestra solo se evaluaron cuantitativamente el marcaje de células dendríticas y células dendríticas tipo Langerhans presentes en el epitelio y en el corion.

4.5.- Aspectos éticos.

Se sometió a la consideración por parte del comité de bioética todos los aspectos y facetas concernientes a la consecución de los objetivos propuestos en la presente investigación; luego de la evaluación correspondiente de los documentos suministrados por la autora, con documento N° 037 – 2009 el comité indica la aprobación de la toma de la muestra en el período comprendido entre 13 de Marzo de 2009 a 13 de Marzo de 2010; fecha que fue acatada a cabalidad. (Ver anexo 9.5).

4.6.- Análisis de datos.

Una vez obtenidos los datos de la muestra, se tomaron en cuenta las siguientes variables:

Tabla.5.- Variables de la investigación.

Variables aplicadas a la totalidad de la muestra	- Edad.	
	- Género.	
	- Ocupación.	
	- Status tabáquico.	
	- Consumo de alcohol.	
	- Características histológicas.	- Grado de queratinización.
		- Características del estrato basal.
		- Localización del infiltrado inflamatorio presente en el corion.
		- Cuantificación del infiltrado inflamatorio por campo observable (10 campos a 40x).

		<ul style="list-style-type: none"> - Cuantificación de vasos sanguíneos por campo observable (10 campos a 40x).
	<p align="center">- Estudio inmunohistoquímico</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Células dendríticas positivas al anticuerpo policlonal S-100. - Células positivas al anticuerpo monoclonal HLA-DR. <p>En ambos casos se realizó contaje por campo a 40x de aumento (10 campos) y se tomó en cuenta el promedio de los mismos.</p>

Todas las variables mencionadas previamente se toman en cuenta para todos los grupos que comprenden la muestra; ahora bien para el grupo de pacientes con tabaquismo activo y pasivo se tomaron en cuenta además las siguientes variables:

**VARIABLES APLICADAS
AL GRUPO DE
PACIENTES CON
TABAQUISMO ACTIVO**

- Edad de inicio del tabaquismo.
- Años de consumo de cigarrillos.
- Consumo de alcohol y cigarrillos al unísono.
- Test de Fargerström.

**VARIABLES APLICADAS
AL GRUPO DE
PACIENTES CON
TABAQUISMO PASIVO**

- Relación con la persona que posee el tabaquismo activo.

Debido a las características de la población se realizaron los siguientes análisis estadísticos:

- Análisis estadístico descriptivo, se utilizó para las variables género, grupo etario, etnia, ocupación, consumo de alcohol, años de consumo de cigarrillos, edad de inicio de tabaquismo, test de Fargerström, origen del tabaco inhalado en el caso del grupo de pacientes con tabaquismo pasivo y cantidad inhalada por día.

- Tablas de Contingencia, Prueba de Chi Cuadrado de Contingencia y Test Exacto de Fisher se utilizó para las variables grado de queratinización, localización del infiltrado inflamatorio.

- Análisis de Varianza (ANOVA), se utilizó para las variables cantidad de infiltrado inflamatorio, cantidad de vasos sanguíneos, expresión de S-100 y expresión de HLA-DR.

El valor de significancia aplicado a este estudio es de 0.05

V.- RESULTADOS.

5.1.- Distribución de la población de acuerdo al género y al estatus tabáquico.

El comportamiento del tabaquismo en los géneros femenino y masculino se ve reflejado en el gráfico 1 y la tabla VI, el tabaquismo activo tiene predominio importante en el género femenino ya que está constituido por 7 individuos (70%) mientras que son solo 3 individuos (30%) del género masculino; cuando se detalla el grupo que padece tabaquismo pasivo, el comportamiento de la población es similar ya que el predominio pertenece al género femenino con 6 individuos (60%) y 4 individuos (40%) del género masculino.

De los tres grupos presentes el más numeroso es el grupo del género femenino de individuos sanos con 9 individuos (90%), seguido de los individuos del género femenino que padecen de tabaquismo activo con 7 individuos (70%); individuos del género femenino que padecen tabaquismo pasivo con 6 individuos (60%); luego siguen en orden descendente: individuos que padecen tabaquismo pasivo del género masculino 4 individuos (40 %), individuos que padecen tabaquismo activo del género

masculino 3 individuos (30%) y el grupo menos numeroso el de individuos sanos del género masculino con 1 individuo (10%).

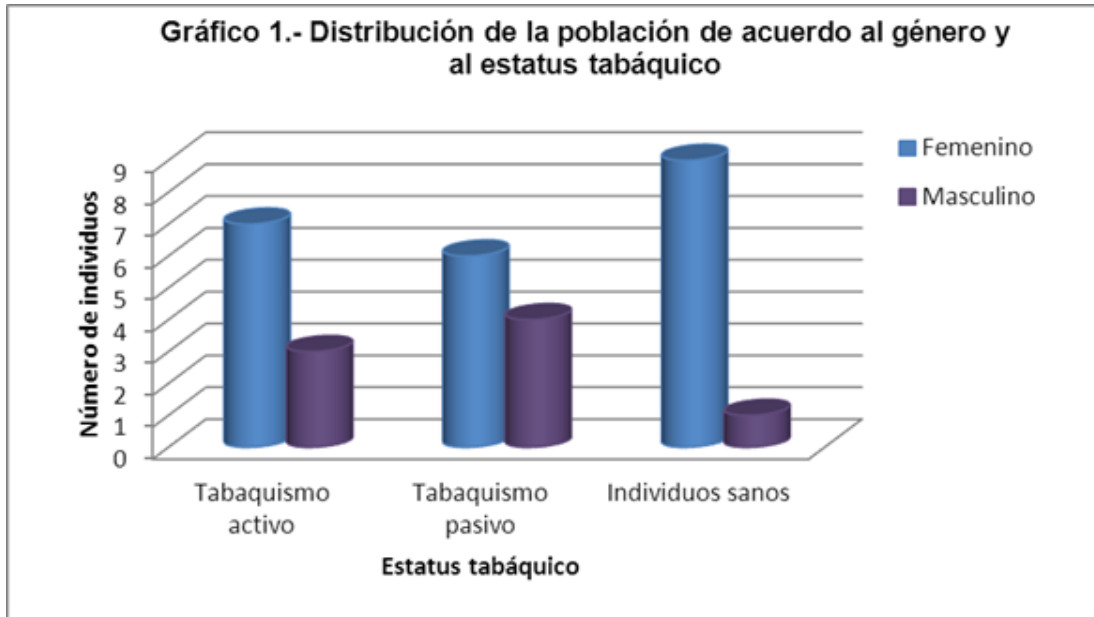


Tabla VI.- Distribución de la población de acuerdo al género y al estatus tabáquico.

Estatus tabáquico	Género		TOTAL
	Femenino	Masculino	
Tabaquismo activo	7 70%	3 30%	10 100%
Tabaquismo pasivo	6 60%	4 40%	10 100%

Estatus tabáquico	Género		TOTAL
	Femenino	Masculino	
Individuos sanos	9 90%	1 10%	10 100%

5.2.- Distribución de la población de acuerdo al grupo etario y al estatus tabáquico.

La media de edad del total de la población es de 21 años con una desviación estándar general de 4.59, siendo en el grupo de individuos que padecen tabaquismo activo el promedio de edad de 21 años de edad con un mínimo de 19 años de edad y un máximo de 29 años de edad, con una desviación estándar de 3.08; en el caso del grupo de individuos que padecen tabaquismo pasivo el promedio de edad es de 20 años de edad con un mínimo de 15 años de edad y un máximo de 32 años de edad, con una desviación estándar de 6.2 y por último el grupo de individuos sanos posee un promedio de edad de 22 años de edad con un mínimo de 17 años de edad y un máximo de 29 años de edad. Siendo de los tres el grupo de individuos con tabaquismo pasivo el que se presenta como el más heterogéneo, mientras que los otros dos grupos se muestran bastante homogéneos en

cuanto a esta variable. Claramente observable en el gráfico 2 y la tabla VII.

Gráfico. 2.- Distribución de la población de acuerdo al grupo etario y al estatus tabáquico

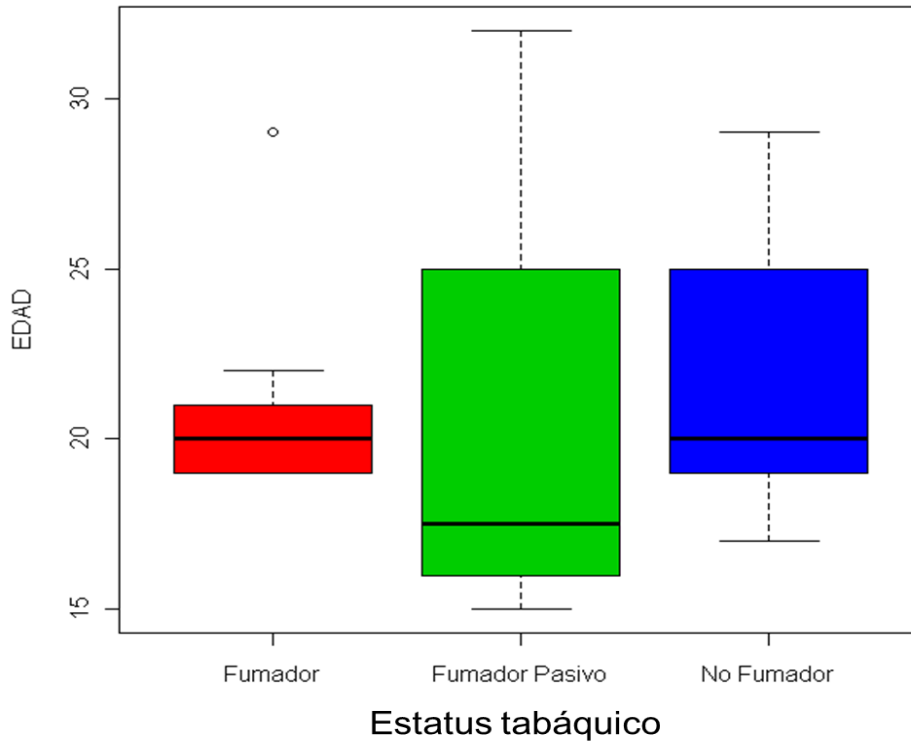


Tabla VII.- Distribución de la población de acuerdo al grupo etario y al estatus tabáquico.

Estatus tabáquico	Edad			
	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Tabaquismo activo	20.8	3.08	19	29
Tabaquismo pasivo	20.4	6.24	15	32
Individuos sanos	22.1	4.25	17	29

5.3.- Distribución de la población de acuerdo a la etnia y al estatus tabáquico.

El gráfico 3 y la tabla VIII muestran como la porción mayoritaria de la población pertenece a la etnia mestiza (en el caso de los grupos de tabaquismo activo, tabaquismo pasivo e individuos sanos), comportamiento natural para la población venezolana.

Cuando se observa el grupo de tabaquismo activo llama poderosamente la atención que no se presentan en esta muestra individuos de etnia negra; mas sin embargo se presenta un alto

número de individuos de etnia mestiza 7 individuos (70%); seguido no muy lejano el grupo de individuos de etnia blanca con 5 individuos (50%).

En el caso de los individuos sanos el comportamiento de la población es bastante similar, teniendo los siguientes valores: individuos de etnia mestiza corresponde a 7 individuos (70%) seguido de los individuos de etnia blanca con 3 individuos (30%); igualmente no se presentan individuos de etnia negra.

El grupo que se comporta disímil es el que comprende a los individuos que padecen tabaquismo pasivo, aunque igualmente existe un predominio de individuos de etnia mestiza de 5 individuos (50%), pero a diferencia de los grupos anteriores, el grupo de individuos que le sigue en orden descendente se corresponde a los de la etnia negra con 3 individuos (30%) y por último el grupo de la etnia blanca que no posee individuos.

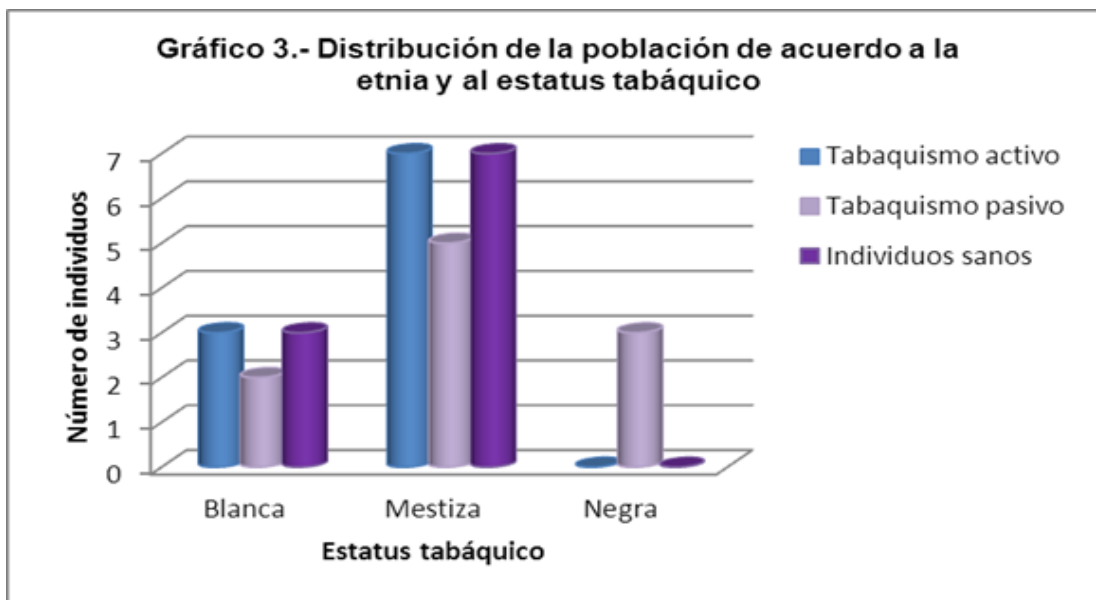


Tabla VIII.- Distribución de la población de acuerdo a la etnia y al estatus tabáquico.

Estatus tabáquico	Etnia			TOTAL
	Blanca	Mestiza	Negra	
Tabaquismo activo	3 30%	7 70%	0 0.0%	10 100%
Tabaquismo pasivo	2 20%	5 50%	3 30%	10 100%
Individuos sanos	3 30%	7 70%	0 0.0%	10 100%

5.4.- Distribución de la población de acuerdo al consumo de alcohol y al estatus tabáquico.

El consumo de las sustancias adictivas están usualmente interrelacionados entre sí, tal y como lo indica el gráfico 4 y la tabla IX; en donde se denota que la mayor proporción de la población representada por 8 individuos (80%) realiza un consumo simultáneo activo de tabaco contenido en el cigarrillo y alcohol, en segundo lugar se encuentra la población que realiza un consumo pasivo del tabaco contenido en los cigarrillos combinado con un consumo de alcohol representado con 7 individuos (70%); ambos grupos representan el 50% de la población; contrastando con 5 individuos (50%) que solo realizan consumo de tabaco inhalado en el cigarrillo.

El resto de la población restante se agrupa de la siguiente forma: individuos sanos que consumen alcohol 5 individuos (50%); individuos sanos que niegan el consumo de alcohol 5 individuos (50%); individuos que padecen tabaquismo pasivo y niegan el consumo de alcohol 3 individuos (30%) y por último individuos que padecen de tabaquismo activo y niegan el consumo de alcohol 2 individuos (20%).

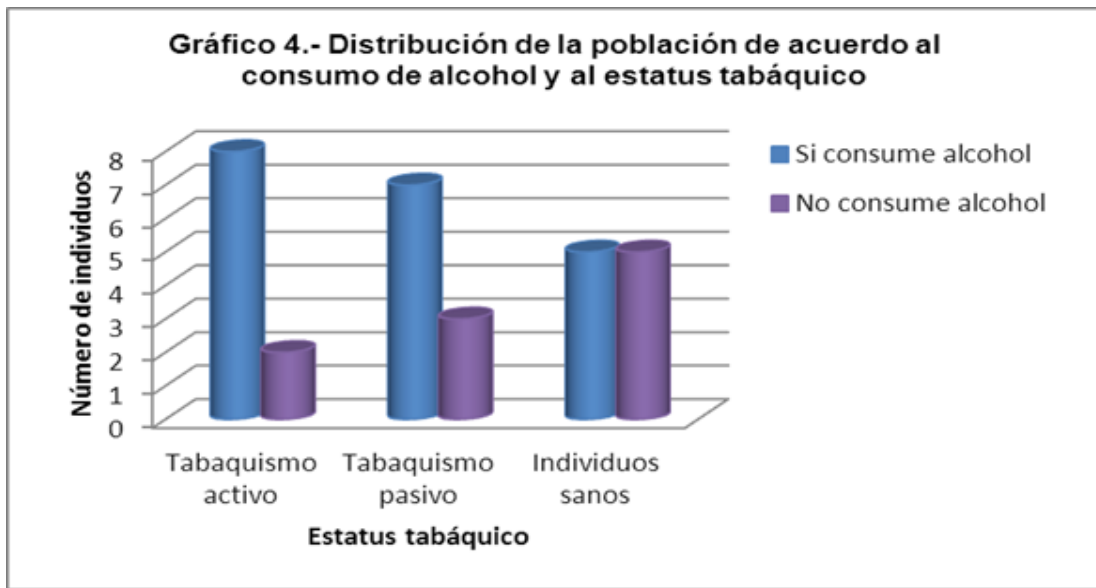


Tabla IX.- Distribución de la población de acuerdo al consumo de alcohol y estatus tabáquico.

Estatus tabáquico	Consumo de bebidas alcohólicas		TOTAL
	SI	NO	
Tabaquismo activo	8 80%	2 20%	10 100%
Tabaquismo pasivo	7 70%	3 30%	10 100%
Individuos sanos	5 50%	5 50%	10 100%

5.5.- Distribución de la población con estatus de tabaquismo activo en relación a la edad de inicio y a los años de consumo.

Siendo la edad de inicio un factor relevante a considerar en el desarrollo del tabaquismo activo, se puede detallar que la edad de inicio posee un promedio de 15.7 años con un mínimo de 12 años y un máximo de 22 años, con una desviación estándar de 3.05; tal como puede detallarse en el gráfico 5 y la tabla X; mostrándose como un grupo bastante homogéneo en cuanto a su comportamiento con respecto a esta variable. Ahora bien, en cuanto a la cantidad de años de consumo activo, ésta posee un promedio de 5.2 años, si se correlaciona con el promedio de la edad de inicio se puede observar que la población transcurrió su adolescencia con tabaquismo activo, teniendo como mínimo un año de consumo y un máximo de 8 años con una desviación estándar de 2.02; tal como puede detallarse en el gráfico 6 y la tabla X.

Gráfico 5.- Distribución de la población con estatus de tabaquismo activo en relación a la edad de inicio

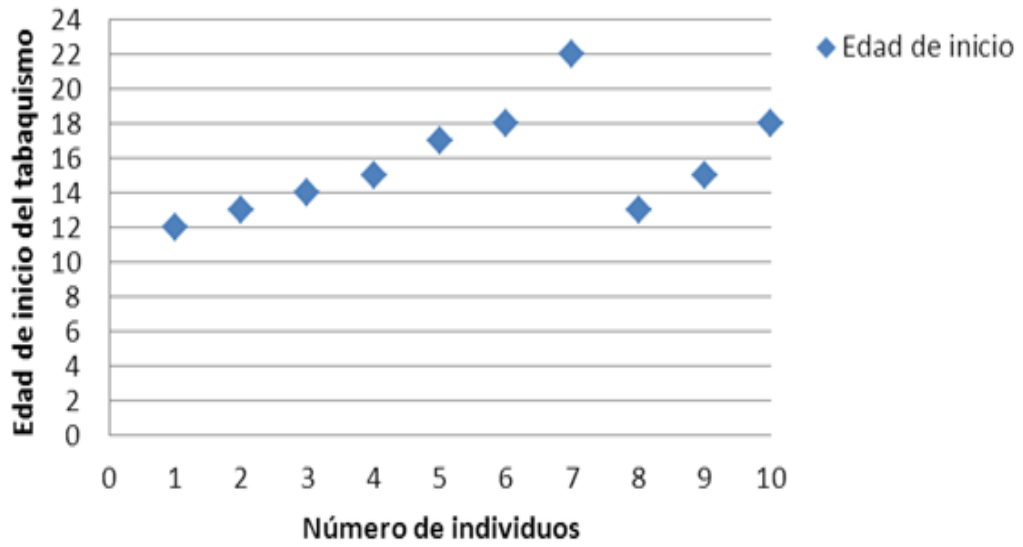


Gráfico 6.- Distribución de la población con estatus de tabaquismo activo en relación a los años de consumo activo

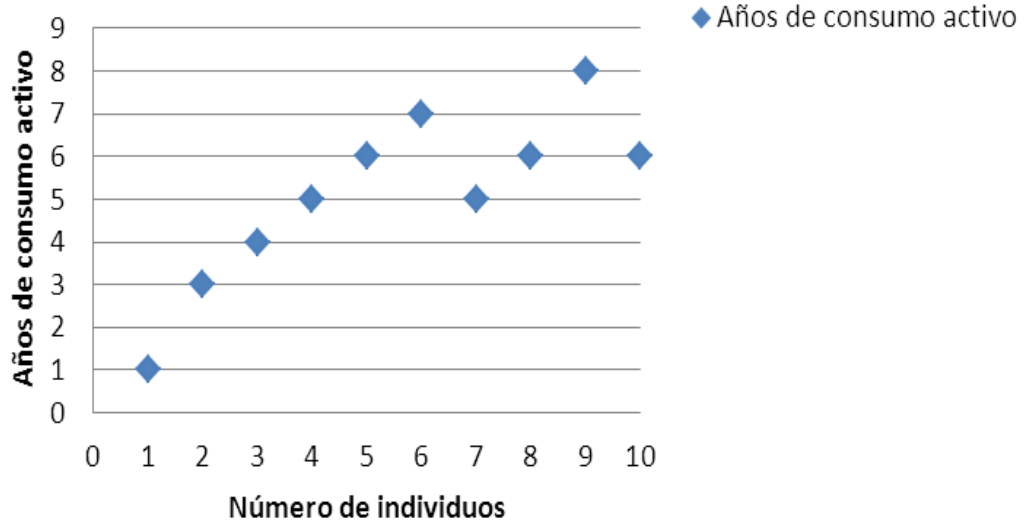


Tabla X.- Distribución de la población que padece tabaquismo activo en relación a la edad de inicio y años de consumo activo.

TABAQUISMO ACTIVO	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Edad de inicio	15.7 años	3.05	12 años	22 años
Años de consumo	6.2 años	2.02	1 año	13 años

5.6.- Distribución de la población con estatus de tabaquismo activo y su relación con el test de Fagerström.

El gráfico 7 y la tabla XI expresan los resultados del test de Fagerström que se aplicó solamente a los individuos agrupados dentro del tabaquismo activo, dando como resultado que del total del grupo 10 individuos (100%) la gran mayoría, es decir, 8 individuos (80%) poseen un grado bajo de adicción a la nicotina, mientras que tan solo 2 individuos (20%) presentan un gran grado de adicción a la nicotina.

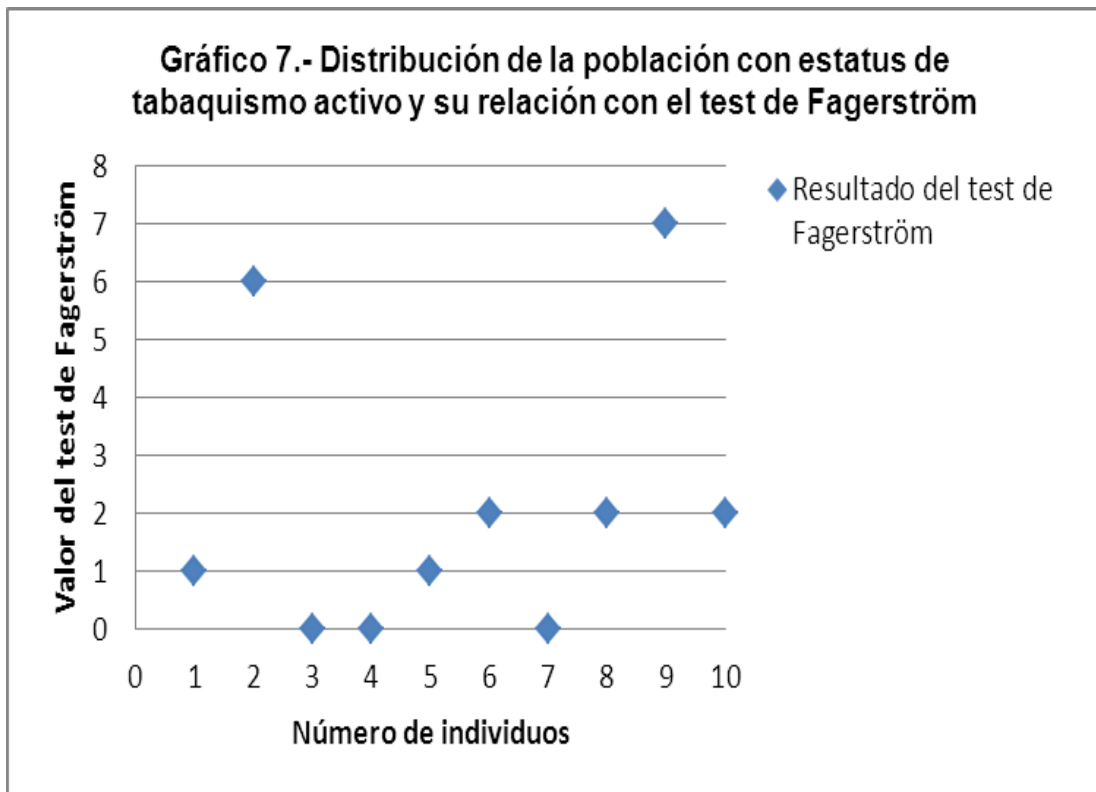


Tabla XI.- Distribución de la población que padece tabaquismo activo y su relación con el test de Fagerström.

Estatus tabáquico	TEST DE FAGERSTRÖM		TOTAL
	0 - 2	6 - 8	
Tabaquismo activo	8 80.0%	2 20.0%	10 100%

5.7.- Distribución de la población con estatus de tabaquismo pasivo y cuál es el origen del tabaco inhalado y la cantidad inhalada por día.

El gráfico 8 y la tabla XII, expresan el origen del tabaquismo pasivo; llamando la atención que 5 individuos (50.0%) de la población expresaron que el padecimiento de tabaquismo pasivo está asociado a familiares, mientras que 3 individuos (30.0%) lo asocian a amistades y por último solo 2 individuos (20%) indican que la fuente del tabaquismo pasivo proviene tanto de familiares como de amigos; por ende el origen principal del tabaquismo pasivo se encuentra en el entorno familiar del individuo.

Cuando se detalla la cantidad de cigarrillos consumidos en presencia del individuo sometido a estudio se observa que el mayor consumo de cigarrillos lo realizan los familiares ya que 3 individuos (30.0%) indican que se consumen en su presencia un promedio de 11 a 40 cigarrillos por día; seguido de 2 individuos (20.0%) que refieren que se consumen en su presencia un promedio de 11 a 40 cigarrillos por día; por su parte, 2 individuos (20.0%) refieren que se consumen en su presencia un promedio de 3 a 10 cigarrillos por día; seguido por 1 individuo (10.0%) quien refiere que tanto familiares como amigos consumen en su

presencia un promedio de 11 a 40 cigarrillos por día; y por último 2 individuos (20.0%) refieren que aunque la fuente de origen del tabaquismo es diferente, la cantidad consumida es de 3 a 10 cigarrillo.

El consumo de cigarrillos promedio es de 16 cigarrillos por día, hay que tomar en consideración que el 75% de la población tiene un consumo pasivo de 20 cigarrillos por día.

Previamente se mencionó que el origen principal del tabaquismo pasivo es el entorno familiar del individuo y aunado a esto la exposición es mucho mayor para este grupo de individuos.

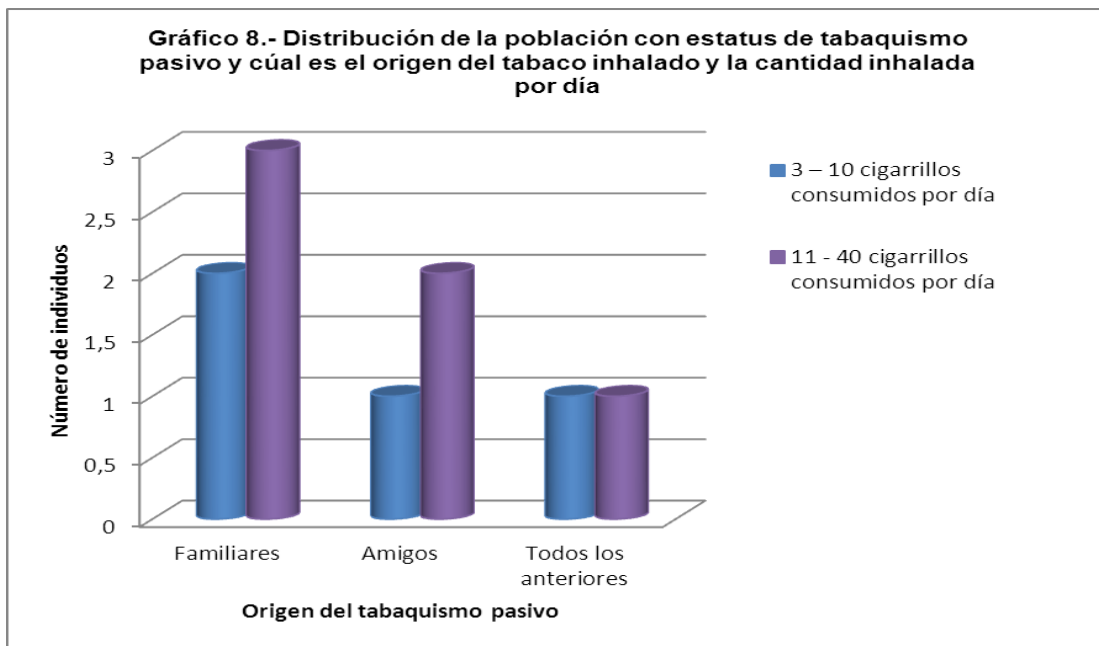


Tabla XII.- Distribución de la población con estatus de tabaquismo pasivo y cuál es el origen del tabaco inhalado y la cantidad inhalada por día.

Cantidad de cigarrillos por día	Origen del tabaquismo pasivo			TOTAL
	Familiares	Amigos	Todos los anteriores	
3 – 10	2 20.0%	1 10.0%	1 10.0%	4 40.0%
11 - 40	3 30.0%	2 20.0%	1 10.0%	6 60.0%
TOTAL	5 50.0%	3 30.0%	2 20.0%	10 100%

5.8.- Distribución de la población de acuerdo al estatus tabáquico y al grado de queratinización del epitelio de la mucosa bucal.

El valor de significancia establecido para este estudio es de 0.05 y dado que el P-valor dio como resultado 0.0001585 se puede deducir que existe una alta dependencia entre estas variables. Es así como la población de individuos sanos en su totalidad (10 individuos) posee un grado de queratinización del epitelio de la mucosa bucal de tipo paraqueratinizado en oposición total a lo que sucede con la mayoría de la población con estatus tabáquico de tabaquismo activo, ya que en este grupo 9 individuos (90.0%) poseen un grado de queratinización del epitelio de la mucosa bucal de tipo ortoqueratinizado y solamente 1 individuo (10%) posee un grado de queratinización del tipo paraqueratinizado.

El grupo de individuos correspondiente al estatus tabáquico de tabaquismo pasivo, se comporta más similarmente al grupo de individuos sanos ya que 7 individuos (70%) poseen un grado de queratinización del epitelio de la mucosa bucal de tipo paraquertinado mientras que tan solo 3 individuos (30%) poseen un patrón de tipo ortoqueratinizado. Observable en la gráfico 9 y la tabla XIII.

Por ende el tabaquismo activo tiene una relación mayor con el grado de queratinización del epitelio de la mucosa bucal, ya que puede observarse que los individuos con estatus tabáquico de

tabaquismo pasivo quienes no poseen un contacto tan directo con el humo del cigarrillo presentan un comportamiento más similar al grupo de individuos sanos.

El tabaquismo activo entonces es una variable que tiene un alto grado de dependencia con la variable del grado de queratinización del epitelio de la mucosa bucal.

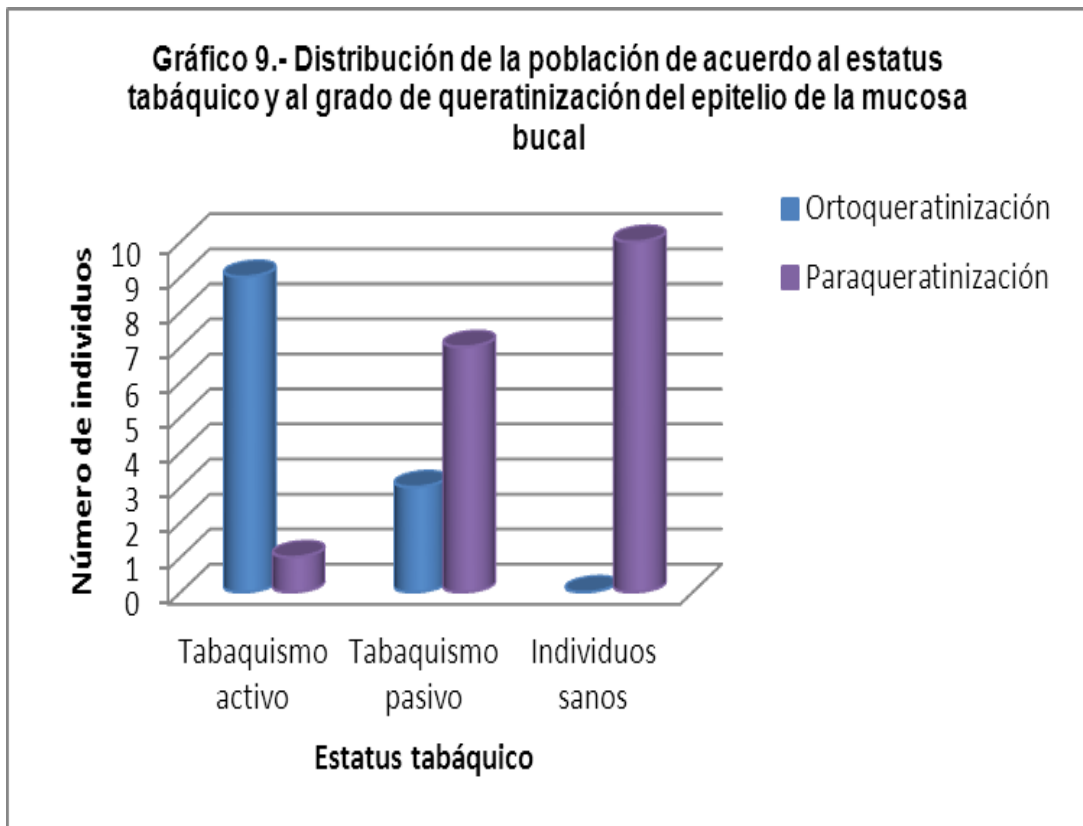


Tabla XIII.- Distribución de la población de acuerdo al estatus tabáquico y el grado de queratinización del epitelio de la mucosa bucal.

Estatus tabáquico	Grado de queratinización		TOTAL
	Ortoqueratinización	Paraqueratinización	
Tabaquismo activo	9 90%	1 10%	10 100%
Tabaquismo pasivo	3 30%	7 70%	10 100%
Individuos sanos	0 0.0%	10 10%	10 100%

Chi Cuadrado de Pearson:

X- squared: 17.5

P – Valor: 0.0001585

Test exacto de Fisher:

P – Valor: 0.00008983

Figura # 6.- Microfotografía de paciente con estatus de tabaquismo activo en donde se muestra un epitelio plano estratificado ortoqueratinizado.

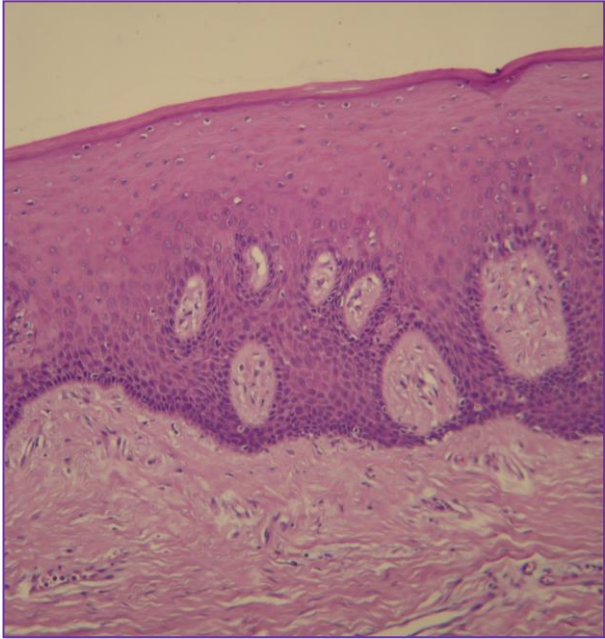
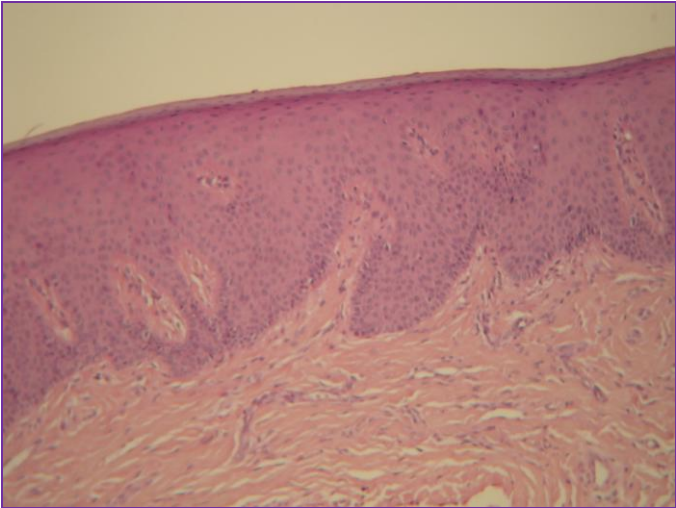


Figura # 7.- Microfotografía de individuo sano en donde se muestra un epitelio plano estratificado paraqueratinizado.



5.9.- Distribución de la población de acuerdo al estatus tabáquico y las características del estrato basal del epitelio de la mucosa bucal.

La correlación existente entre el estatus tabáquico y las características del estrato basal del epitelio de la mucosa bucal, se evidencian en el gráfico 10 y la tabla XIV; en ellos se denota que los individuos sanos presentan un estrato basal intacto constituido por una capa única de células, ya que la totalidad de la muestra de este grupo constituido por 10 individuos (100%) presentan estas características, caso contrario para los individuos con estatus de tabaquismo en donde se puede evidenciar que ya se establecen correlaciones diferentes, dado que para el grupo de individuos que padecen tabaquismo activo 6 individuos (60%) poseen el estrato basal duplicado mientras que 4 individuos (40%) poseen un estrato basal intacto; ahora bien, en el caso de los individuos que padecen de tabaquismo pasivo la relación es diferente y se observa que sólo 1 individuo (10%) posee el estrato basal duplicado mientras que el resto del grupo constituido por 9 individuos (90%) poseen el estrato basal intacto; un comportamiento similar al grupo de individuos sanos.

En este caso tanto el estudio de Chi Cuadrado de Pearson y luego confirmado por el Test exacto de Fisher se puede evidenciar que existe cierto grado de dependencia sobre las variables a contrastar; esto dado que el P-Valor 0.003 es menor al nivel de significación propuesto (0.05), motivo por cual rechaza la hipótesis nula de independencia sobre las mismas.

Esto quiere decir que existe una dependencia significativa entre las variables estatus tabáquico y características del estrato basal del epitelio de la mucosa bucal.

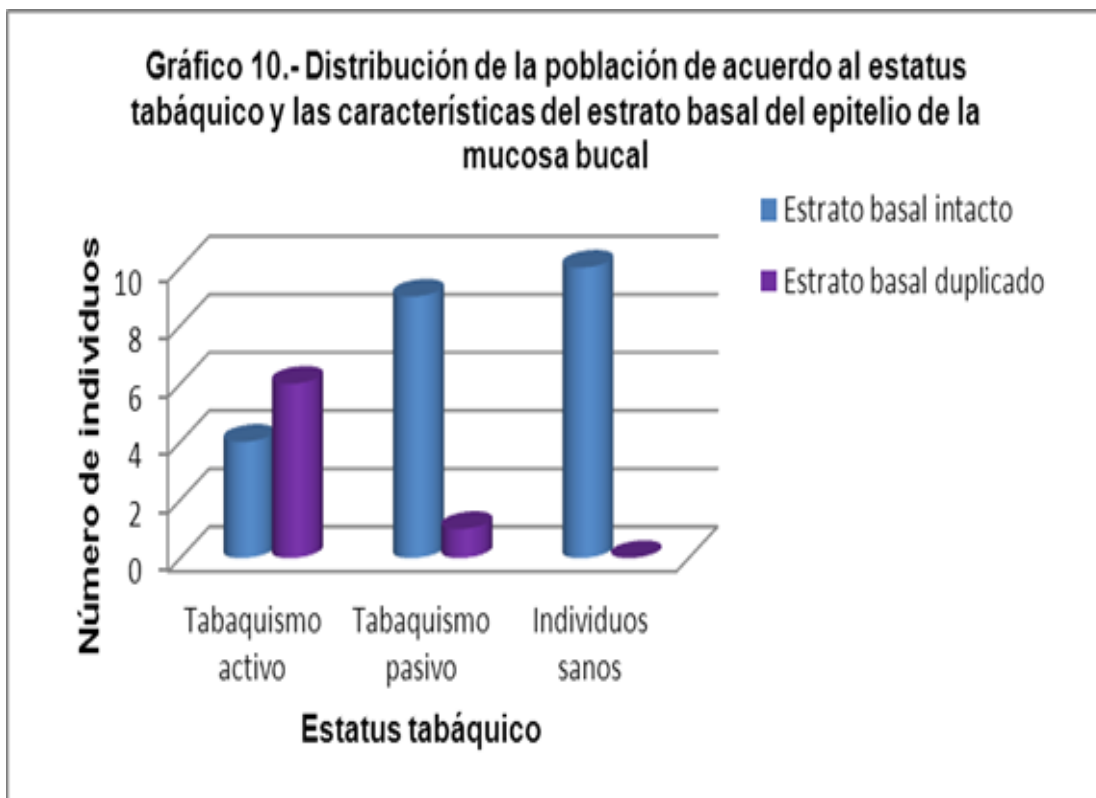


Tabla XIV.- Distribución de la población de acuerdo al estatus tabáquico y las características del estrato basal del epitelio de la mucosa bucal.

Estatus tabáquico	Características del estrato basal del epitelio de la mucosa bucal		TOTAL
	Estrato basal intacto	Estrato basal duplicado	
Tabaquismo activo	4 40%	6 60%	10 100%
Tabaquismo pasivo	9 90%	1 10%	10 100%
Individuos sanos	10 10%	0 0.0%	10 100%

Chi Cuadrado de Pearson:

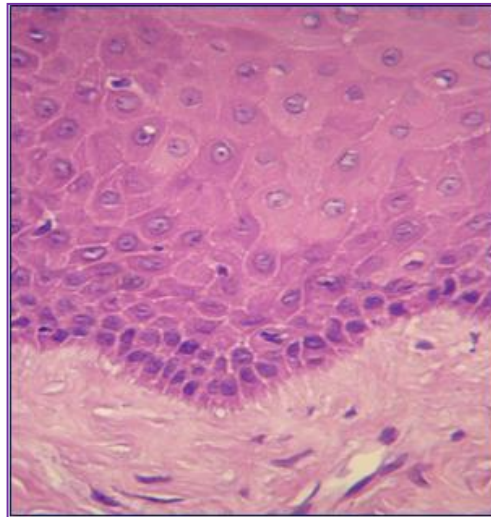
X- squared: 11.5528

P – Valor: 0.003

Test exacto de Fisher:

P – Valor: 0.006366

Figura # 8.- Microfotografía de individuo con estatus de tabaquismo activo en donde se muestra duplicación del estrato basal del epitelio de la mucosa bucal.



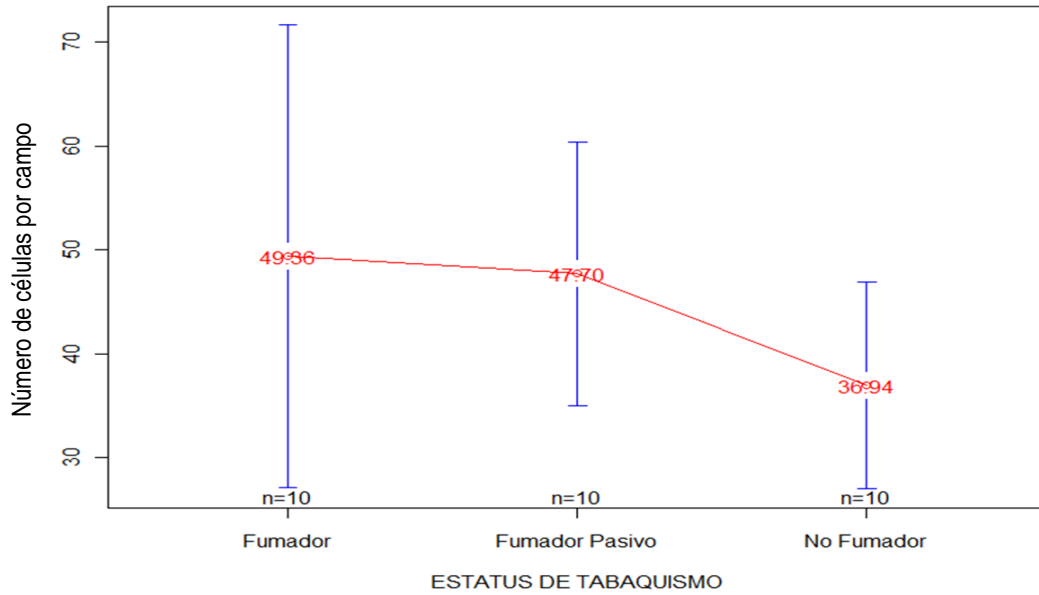
5.10.- Distribución de la población de acuerdo al estatus tabáquico y la cantidad de infiltrado inflamatorio presente en el corion de la mucosa bucal.

En los gráficos 11 y 12 se refleja el análisis de varianza aplicado a las variables de cantidad de infiltrado inflamatorio y el estatus tabáquico, en ellas se evidencia que el grupo de individuos con tabaquismo activo posee un valor promedio de 49.36 células de infiltrado inflamatorio tipo linfoplasmocitario por campo con una desviación estándar de 31.11, el grupo de individuos con

tabaquismo pasivo posee un valor promedio de 47.70 células de infiltrado inflamatorio tipo linfoplasmocitario por campo con una desviación estándar de 17.78 y el grupo de individuos sanos un valor promedio de 36.94 células de infiltrado inflamatorio tipo linfoplasmocitario por campo con una desviación estándar de 13.92.

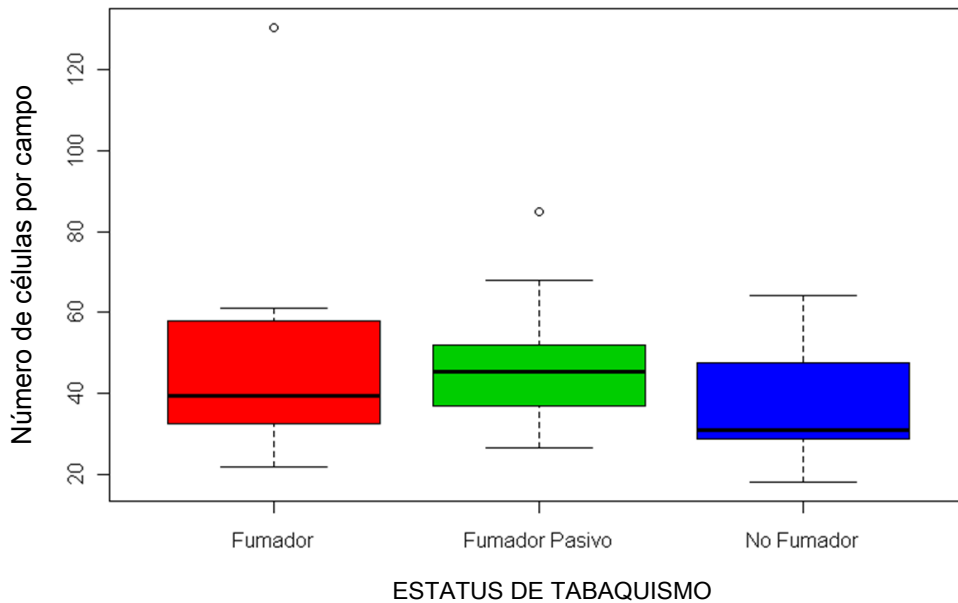
La cantidad de infiltrado no presenta una diferencia significativa entre los grupos de acuerdo al estatus tabáquico, como se observa en el gráfico 12, las diferencias entre grupos suelen ser pequeñas y no suficientes como para concluir que difieren entre si sus valores promedios. Sin embargo es de observar que la cantidad de infiltrado inflamatorio sobre el grupo de individuos que padecen tabaquismo activo presenta una alta dispersión motivo por el cual se podría pensar en aumentar la muestra para así poder ver si en efecto disminuye la dispersión causante de la no diferencia entre grupos. Con un P-Valor de 0.4097 no se rechaza la Hipótesis Nula de dependencia entre las variables.

Gráfico 11.- Distribución de la población de acuerdo al promedio e intervalo de confianza de la cantidad de infiltrado inflamatorio presente en el corion de la mucosa bucal por el estatus tabáquico



(P –Valor: 0,4097)

Gráfico 12.-Distribución de la población de acuerdo al promedio e intervalo de confianza de la cantidad de infiltrado inflamatorio presente en el corion de la mucosa bucal por el estatus tabáquico

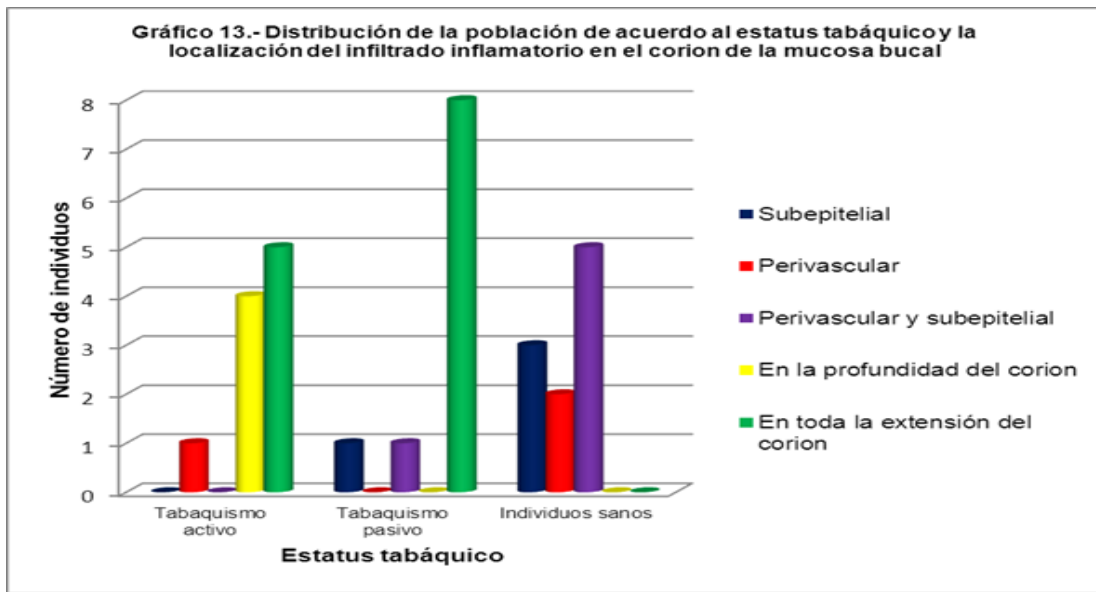


5.11.- Distribución de la población de acuerdo al estatus tabáquico y la localización del infiltrado inflamatorio presente en el corion de la mucosa bucal.

En el gráfico 13 y tabla XV, se puede evidenciar la correlación entre el estatus tabáquico y la localización del infiltrado inflamatorio presente en el corion de la mucosa bucal; bajo el estudio del test Chi cuadrado de Pearson se puede concluir que existe cierto grado de dependencia entre las variables estatus de tabaquismo y la localización del infiltrado inflamatorio del corion de la mucosa bucal, dado que el P-Valor resultó 0.000467 siendo inferior al valor de significancia establecido de 0.05 en el test; con lo que se rechaza la hipótesis nula de independencia sobre las mismas; es decir el estatus de tabaquismo tiene un efecto sobre la localización del infiltrado inflamatorio del corion de la mucosa bucal, eso explica el patrón diferencial en la localización de los diferentes grupos. Aunado al test Chi cuadrado se realizó el test exacto de Fisher para tener un factor de corrección debido a la poca cantidad de datos presentes sobre las celdas; con lo cual se corroboró que las variables tienen un grado de dependencia entre las mismas.

Cuando se observa la tabla XV se observa un comportamiento diferente si se comparan el grupo de individuos con estatus de tabaquismo activo y el grupo de individuos sanos; en el caso de los individuos en el estatus de tabaquismo activo 9 muestras (90%) poseen un infiltrado inflamatorio localizado o en la profundidad del corion o en toda la extensión del mismo; a diferencia de lo que ocurre con el grupo de individuos sanos donde el total de muestras poseen la localización del infiltrado inflamatorio del corion en la zona sub-epitelial, perivascular o ambas.

En el caso de los individuos con estatus de tabaquismo pasivo, su comportamiento asemeja a los individuos que pertenecen al grupo con estatus de tabaquismo activo, ya que 8 muestras (80%) presentan el infiltrado inflamatorio en toda la extensión del corion mientras que las dos muestras restantes (20%) se presentan: 1 muestra en la zona sub-epitelial y la otra en la zona sub – epitelial y perivascular.



(P-Valor: 0.00046)

Tabla XV.- Distribución de la población de acuerdo al estatus tabáquico y la localización del infiltrado inflamatorio en el corion de la mucosa bucal.

Estatus tabáquico	Localización del infiltrado inflamatorio presente en el corion de la mucosa bucal					TOTAL
	Subepitelial	Perivascular	Perivascular y subepitelial	En la profundidad del corion	En toda la extensión del corion	
Tabaquismo activo	0 0.0%	1 10%	0 0.0%	4 40%	5 50%	10 100%

Estatus tabáquico	Localización del infiltrado inflamatorio presente en el corion de la mucosa bucal					TOTAL
	Subepitelial	Perivascular	Subepitelial y perivascular	En la profundidad del corion	En toda la extensión del corion	
Tabaquismo pasivo	1 10%	0 0.0%	1 10%	0 0.0%	8 80%	10 100%
Individuos sanos	3 30%	2 20%	5 50%	0 0.0%	0 0.0%	10 100%

Chi Cuadrado de Pearson:

X- squared: 28.0385

P – Valor: 0.000467

Test exacto de Fisher:

P – Valor: 0.00001796

Figura # 9.- Microfotografía de individuo sano donde se observa infiltrado inflamatorio localizado a nivel subepitelial y perivascular.

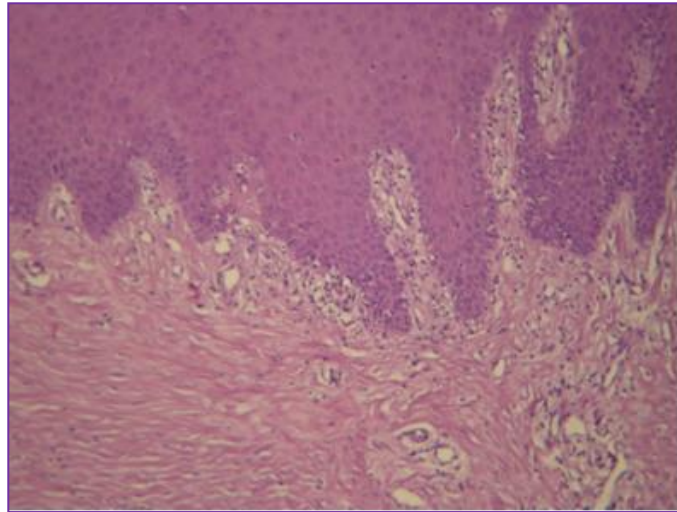
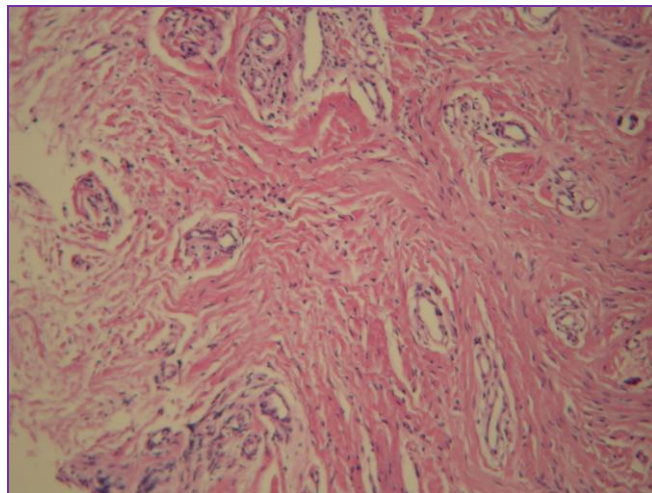


Figura # 10.- Microfotografía de individuo con estatus de tabaquismo activo donde se observa infiltrado inflamatorio localizado en toda la extensión del corion.



5.12.- Distribución de la población de acuerdo al estatus tabáquico y a la cantidad de vasos sanguíneos presentes en el corion de la mucosa bucal.

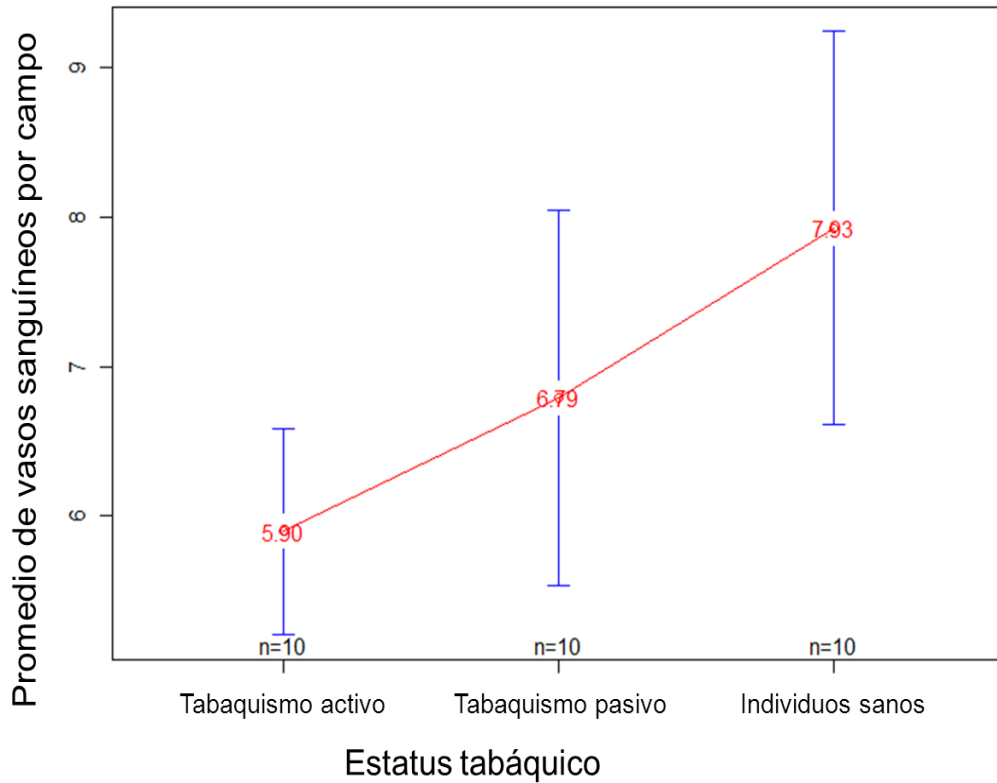
En el gráfico 14 y 15 que refleja el análisis de varianza aplicado a las variables de cantidad de vasos sanguíneos y el estatus tabáquico se evidencia que el grupo de individuos que poseen tabaquismo activo posee un valor promedio de 5.89 vasos sanguíneos por campo, con una desviación estándar de 0.96, el grupo de individuos de tabaquismo pasivo posee un valor promedio de 6.79 vasos sanguíneos por campo con una desviación estándar de 1.75 mientras que el grupo de individuos sanos tiene un valor promedio de 7.93 vasos sanguíneos por campo con una desviación estándar de 1.83

Es importante destacar que cada grupo se comporta de una forma bastante homogénea, por ende el estatus tabáquico tiene relación directa con la cantidad de vasos sanguíneos presentes en el corion de la mucosa bucal.

Ahora bien, aunado a esto el P -valor de esta prueba arrojó como resultado 0,02536; al ser esta cifra menor que el valor de

significancia corrobora una vez más que una variable afecta o está en íntima relación con la otra variable, en este caso como ya se mencionó previamente el estatus tabáquico modifica significativamente la cantidad de vasos sanguíneos presentes en el corion de la mucosa bucal.

Gráfico 14.- Distribución de la población de acuerdo al promedio e intervalo de confianza de la cantidad de vasos sanguíneos presentes en el corion de la mucosa bucal por el estatus tabáquico



(P – Valor: 0.025)

Gráfico 15.- Distribución de la población de acuerdo al promedio e intervalo de confianza de la cantidad de vasos sanguíneos presentes en el corion de la mucosa bucal por el estatus tabáquico.

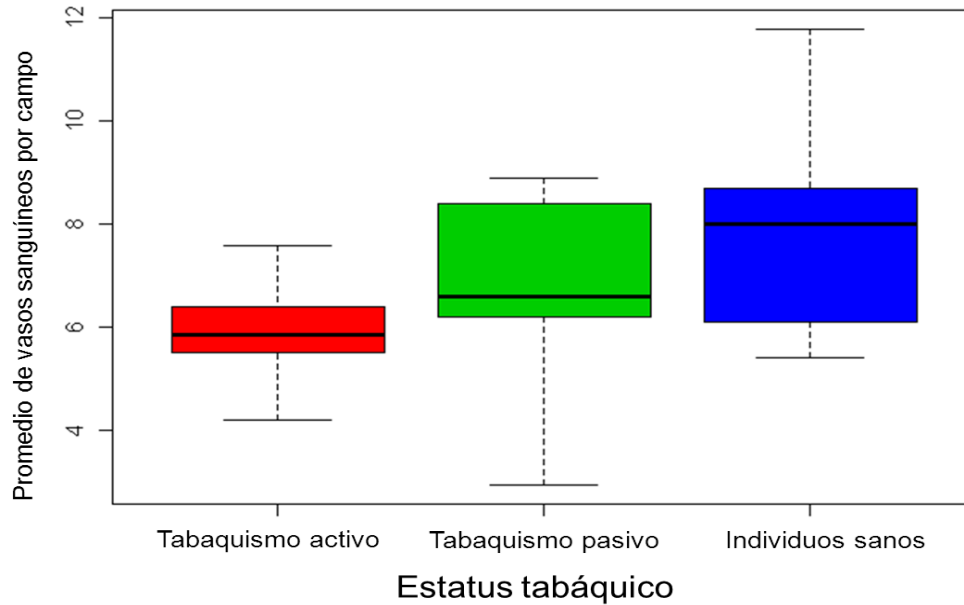


Figura # 11.- Microfotografía que muestra la cantidad de vasos sanguíneos presentes en el corion de la mucosa bucal de un individuo sano.

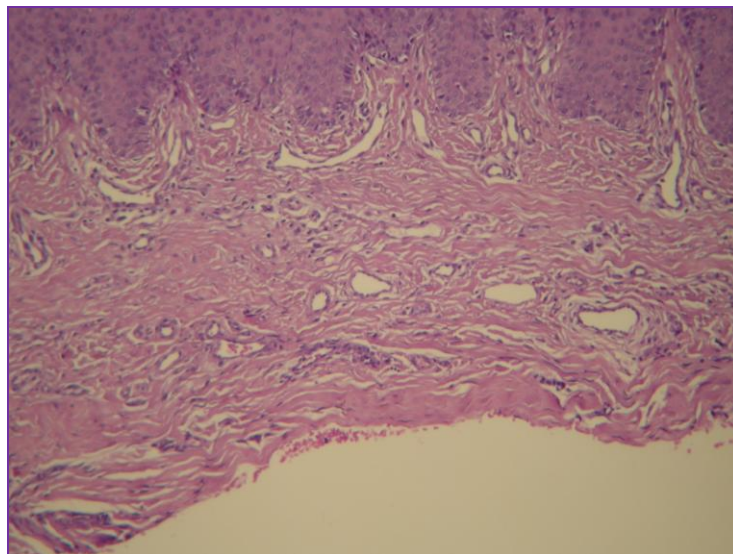
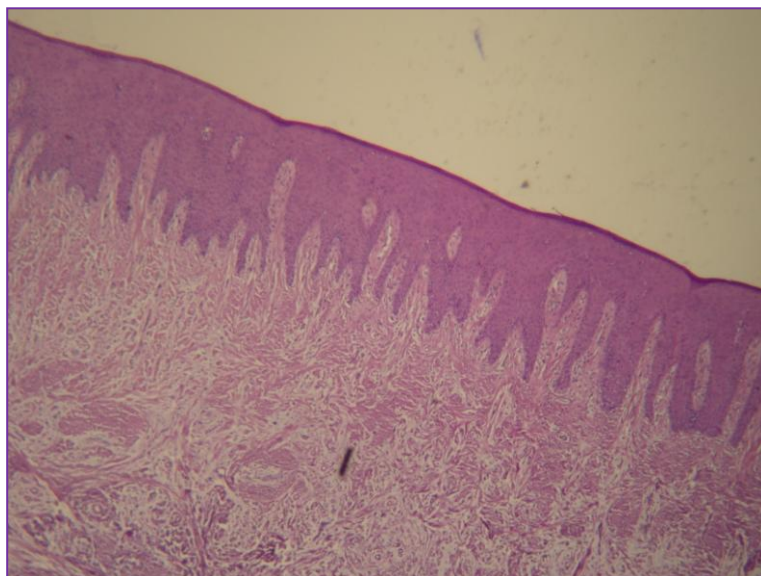


Fig. 12.-Microfotografía que muestra la cantidad de vasos sanguíneos presentes en el corion de la mucosa bucal de un individuo con tabaquismo activo.



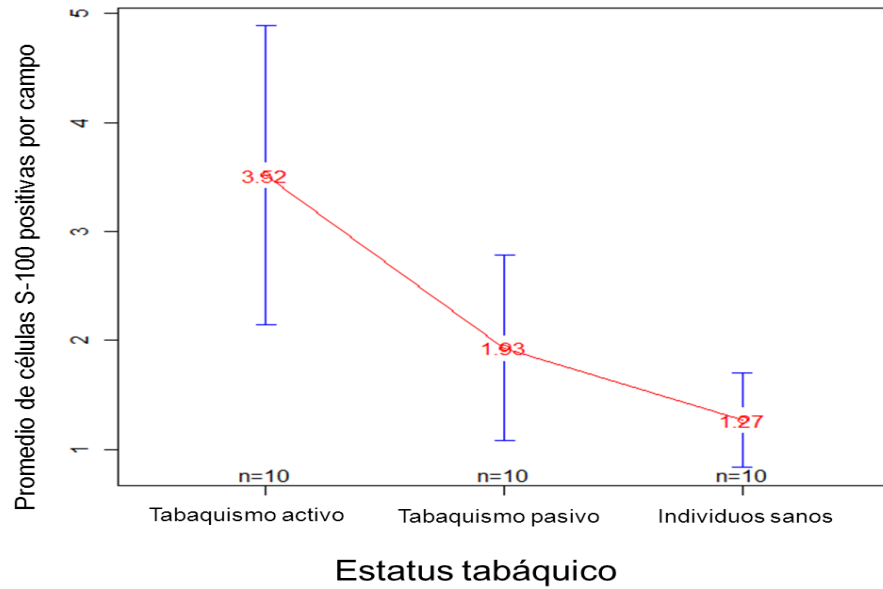
5.13.- Distribución de la población de acuerdo al estatus tabáquico y la expresión del anticuerpo policlonal S-100 en las células dendríticas presentes en la mucosa bucal.

En los gráficos 16 y 17 que reflejan el análisis de varianza aplicado a las variables de expresión de S-100 en las células dendríticas y el estatus tabáquico en donde se evidencia que el grupo de individuos con tabaquismo activo posee un valor promedio de células que expresan S-100 de 3.51 por campo, con una desviación estándar de 1.91; el grupo de individuos de

tabaquismo pasivo posee un valor promedio de células que expresan S-100 de 1.92 por campo, con una desviación estándar de 1.18 y el grupo de individuos sanos con un valor promedio de células que expresan S-100 de 1.26 por campo con una desviación estándar de 0.60.

Se observa en el gráfico 17 que los tres grupos de individuos de acuerdo al estatus tabáquico tienen comportamientos que son diferentes de forma estadísticamente significativa (P- Valor 0,0027) si se les compara a través de la variable expresión de S-100 ya que el promedio e intervalo de confianza de los individuos sanos es mucho menor al del grupo de individuos con tabaquismo activo, mientras que el grupo de individuos con tabaquismo pasivo presentan un comportamiento que se puede ubicar como intermedio entre los grupos anteriores.

Gráfico 16.- Distribución de la población de acuerdo al promedio e intervalo de confianza del número de células que expresan S-100 de la mucosa bucal por estatus tabáquico



(P- Valor: 0.027)

Gráfico 17.- Distribución de la población de acuerdo al promedio e intervalo de confianza del número células que expresan S-100 de la mucosa bucal por estatus tabáquico

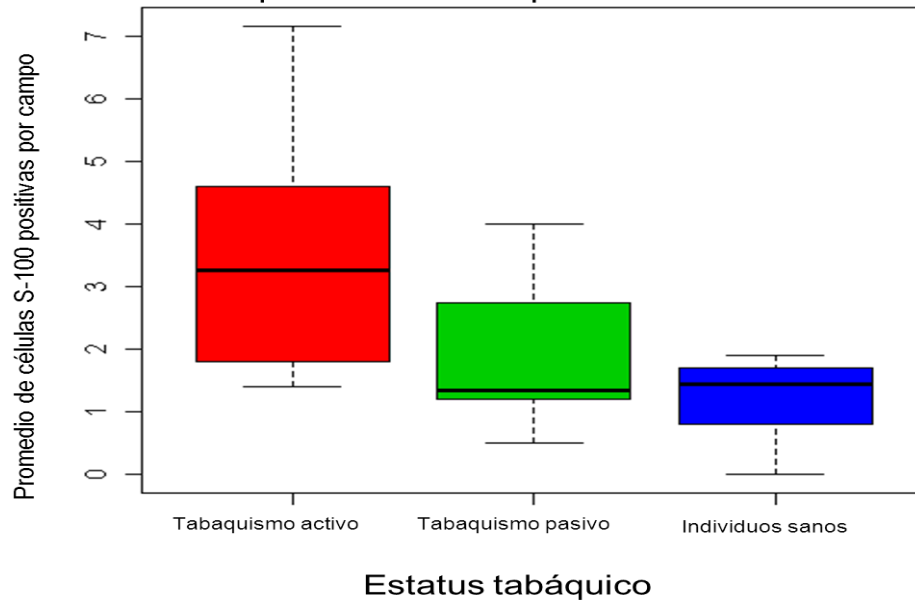


Figura # 13.- Microfotografía mostrando células dendríticas S-100 positivas en individuo sano.

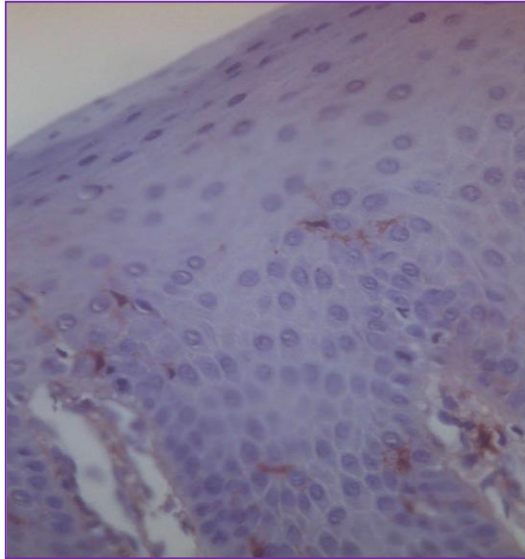


Figura # 14.- Microfotografía que muestra inmunopositividad para S-100 de un individuo con tabaquismo pasivo.

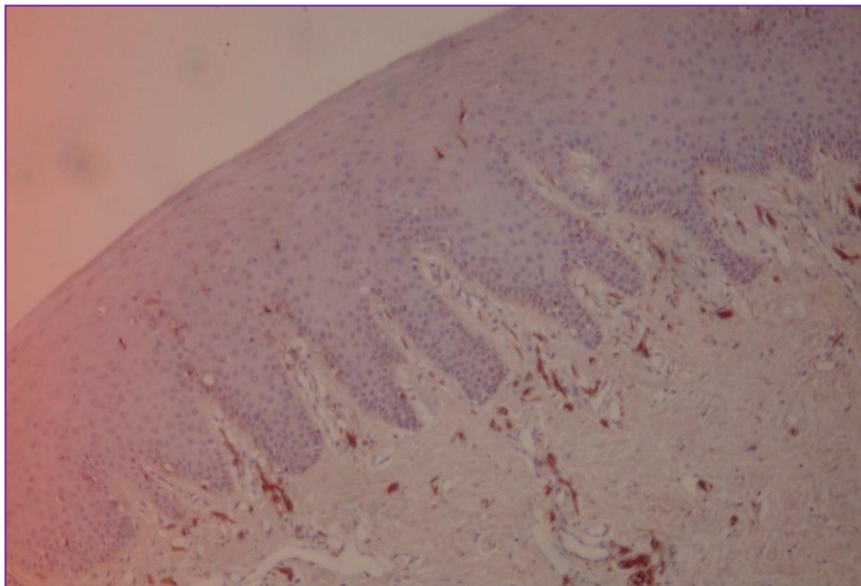
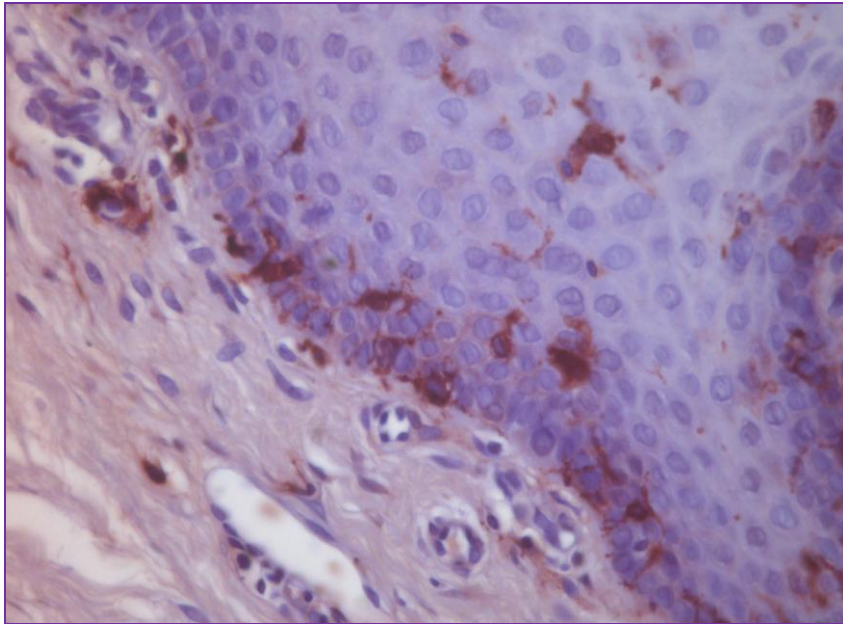


Figura # 15.- Microfotografía que muestra inmunopositividad ante para S-100 de individuo con tabaquismo activo.



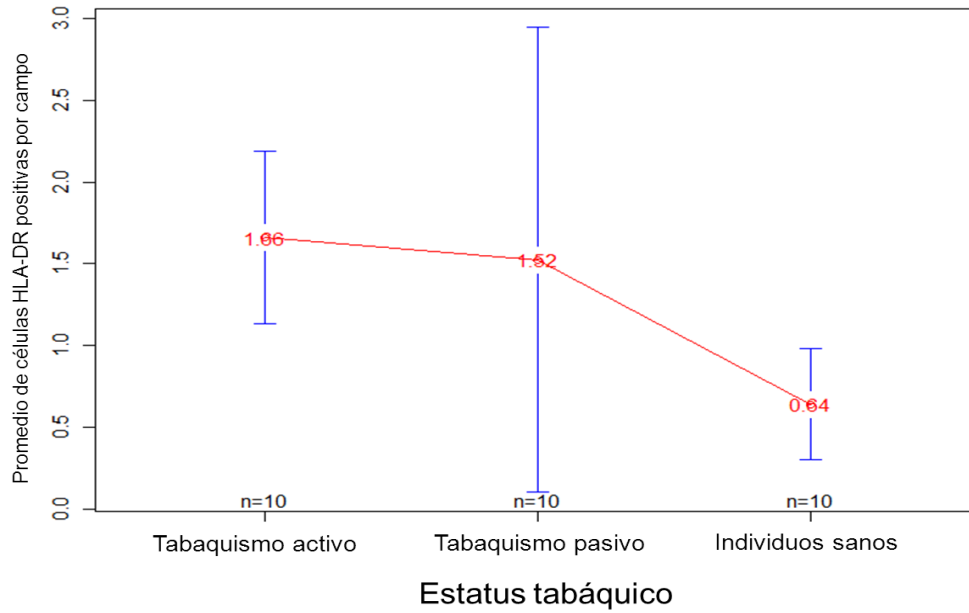
5.14.- Distribución de la población de acuerdo al estatus tabáquico y a la expresión del anticuerpo monoclonal HLA-DR en las células dendríticas presentes en la mucosa bucal.

En los gráficos 18 y 19 se denota como el grupo de individuos sanos posee un promedio de células dendríticas HLA-DR positivas de 0.64 con una desviación estándar de 0,47; lo cual refleja alta homogeneidad en este grupo; cuando es comparado con el grupo de individuos con tabaquismo activo se observa una franca oposición, ya que este grupo posee un promedio de

células dendríticas HLA-DR positivas de 1.66 con una desviación estándar de 0.73; igualmente es un grupo que puede considerarse bastante homogéneo. Se puede deducir entonces que ambos grupos muestran comportamientos disímiles en cuanto a la positividad ante el anticuerpo HLA-DR.

Ahora bien, cuando se observa el grupo de individuos con tabaquismo pasivo, su promedio de células HLA-DR positivas es de 1.52 con una desviación estándar de 1.98, siendo un grupo bastante heterogéneo, esto se debe a los diferentes escenarios sobre los cuales este grupo entra en contacto con el tabaco ocasionando que el P-Valor de este estudio es de: 0.16 indicando que los grupos se comportan de forma similar ante la variable de expresión del anticuerpo HLA-DR.

Gráfico. 18.- Distribución de la población de acuerdo al promedio e intervalo de confianza del número de células que expresan HLA-DR de la mucosa bucal por estatus tabáquico



(P-Valor: 0.16)

Gráfico. 19.- Distribución de la población de acuerdo al promedio e intervalo de confianza del número de células que expresan HLA-DR de la mucosa bucal por estatus tabáquico

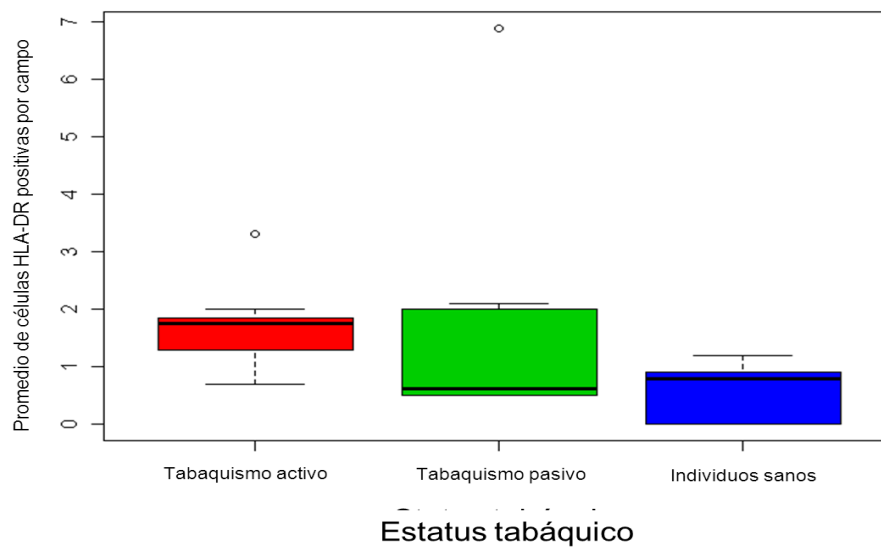


Figura # 16.- Microfotografía mostrando positividad celular ante el anticuerpo HLA-DR en un individuo con tabaquismo activo.

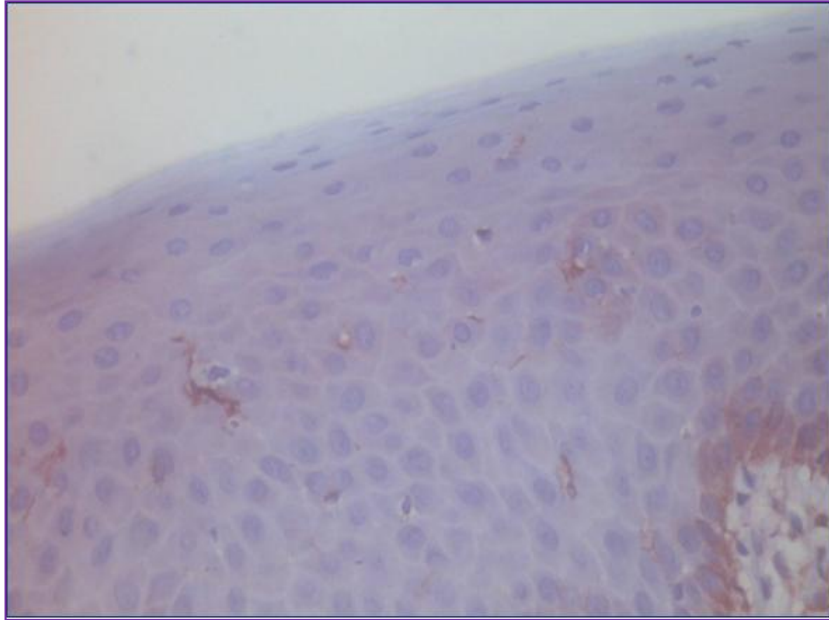


Figura # 17.- Microfotografía mostrando positividad celular ante el anticuerpo HLA-DR en un individuo con tabaquismo pasivo.

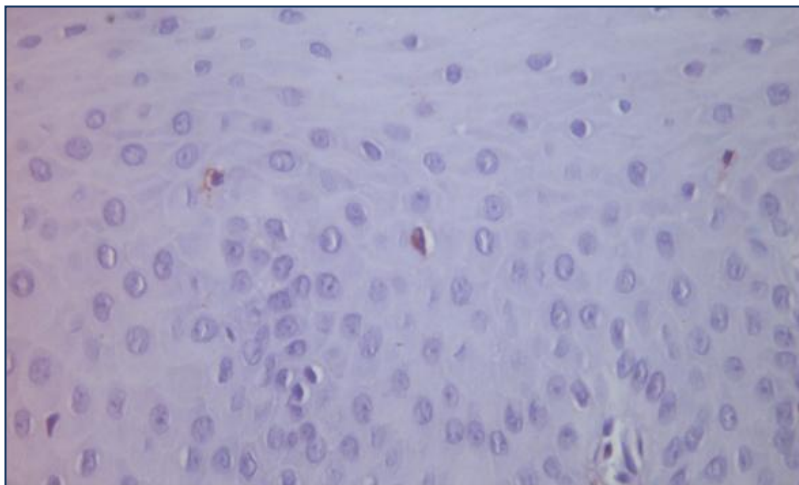
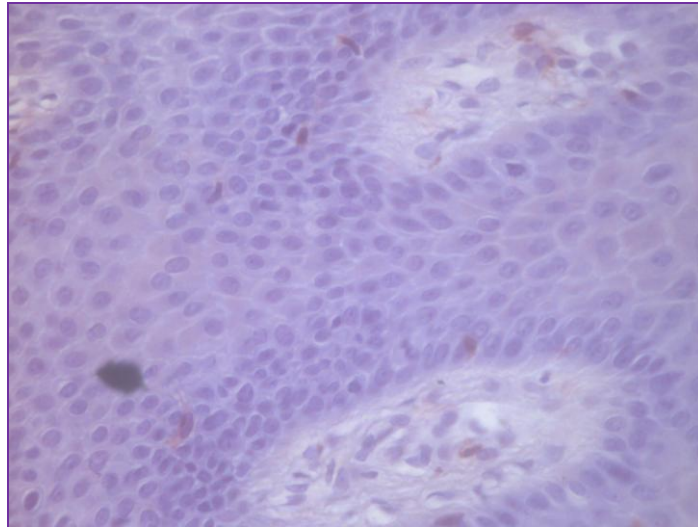


Figura # 18.- Microfotografía mostrando positividad celular ante el anticuerpo HLA-DR en un individuo sano.



5.15.- Distribución de la población de acuerdo al estatus tabáquico y a la expresión del anticuerpo monoclonal HLA-DR en los queratinocitos de la mucosa bucal.

En los gráficos 20 y 21 se observa que el promedio de células positivas por campo para los individuos sanos es de 1,45 con una desviación estándar de 1,7; en el caso de los individuos con tabaquismo pasivo el promedio de células positivas por campo es de 0,55 con una desviación estándar de 0,59; y se denota la particularidad de que el grupo de individuos con tabaquismo activo posee 0,0 de promedio de células positivas por campo.

Esto demuestra, como el comportamiento de los grupos es muy diferente cuando se toma en cuenta esta variable; por lo cual puede considerarse que el estatus tabáquico afecta la expresión al anticuerpo HLA-DR en los queratinocitos de la mucosa bucal; esto se ve confirmado por el P-Valor ya que da como resultado 0,01467; por ende ambas variables están íntimamente relacionadas.

Sin embargo el grado de dispersión sobre el grupo de individuos sanos es bastante alto, por lo cual sería interesante tratar de aumentar el nivel de muestra sobre dicho grupo para así corroborar con mayor fuerza la hipótesis planteada sobre diferencias entre los mismos.

Gráfico.20.- Distribución de la población de acuerdo al promedio e intervalo de confianza del número de queratinocitos que expresan HLA-DR de la mucosa bucal por estatus tabáquico

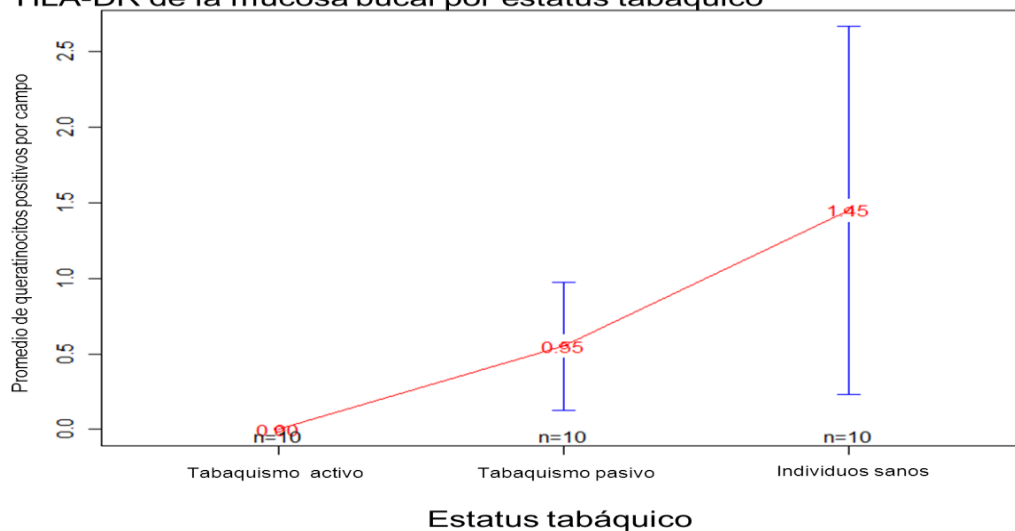
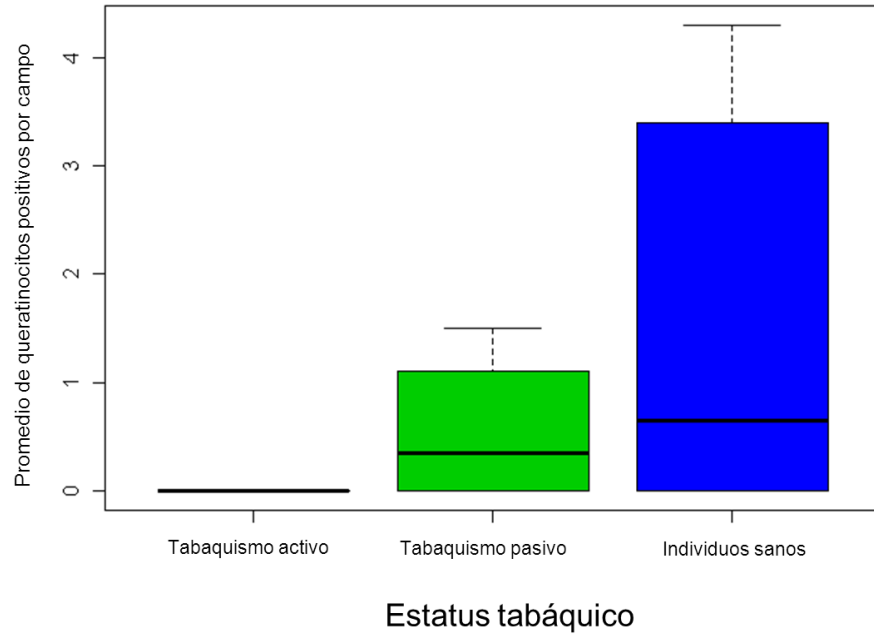
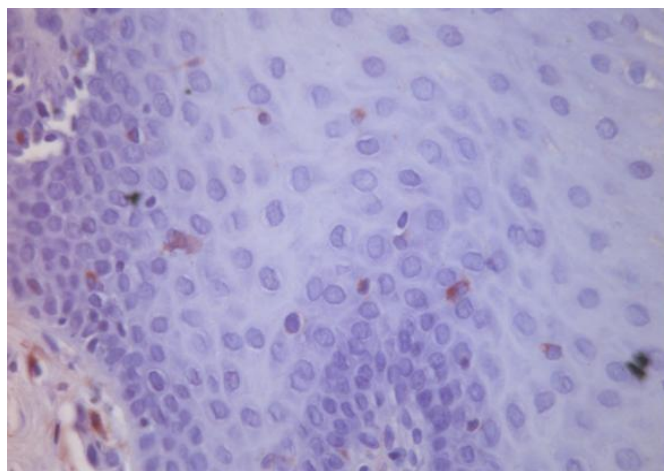


Gráfico.21.- Distribución de la población de acuerdo al promedio e intervalo de confianza del número de queratinocitos que expresan HLA-DR de la mucosa bucal por estatus tabáquico



(P-Valor: 0.0146)

Figura # 19.- Microfotografía de individuo sano donde se observan queratinocitos HLA-DR positivos.



VI.- DISCUSIÓN.

El hecho de que un problema no es un fenómeno estático sino que ingresa dentro de la dinámica del ser vivo modificándose día con día es una realidad, a la cual no se escapa el tabaquismo, a lo largo de los años la realidad que rodea al tabaquismo tanto activo como pasivo ha sufrido cambios importantes, muchos de los cuales aún generan controversia.

Este estudio asevera que el tabaquismo tanto activo como pasivo afecta de forma mayoritaria a los individuos del género femenino, lo que se opone a los resultados brindados por la Fundación Antitabáquica de Venezuela (2003) donde se indica que el tabaquismo afecta a 37.4% de los individuos del género masculino y a 23.8% del género femenino (Información suministrada por la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud 2003, recopilada de página Web; <http://www.who.int/tobacco>).

Por su parte, Bánóczy, Gintner y Dombi (2001) indican que el tabaco es considerado responsable del 24% de todas las muertes del género masculino y solo 7% de todas las muertes del género femenino.

Esta oposición a los autores antes mencionados puede deberse al hecho de que no existen data actualizada concerniente a la situación actual del tabaquismo en nuestro país.

Ahora bien, este estudio coincide con los autores Molero y Muñoz Negro (2005); Yañez y cols (2006) quienes afirman que existe un patrón diferencial de género siendo mayor para el femenino.

Más aún Warren, Jones y Peruga (2007) citado por Müller y Wehbe (2008) indican que el número creciente de mujeres quienes sufren de tabaquismo es aún más preocupante cuando se estudia la población de mujeres jóvenes con edades comprendidas entre 15 a 18 años de edad.

Esta nueva realidad en la que el género femenino se ve cada día más afectado por el tabaquismo es un rasgo importantísimo a considerar ya que las mujeres poseen una tasa de consumo mayor, presentan un síndrome de abstinencia más severo y por ende, son más renuentes al logro de la cesación tabáquica; tal como lo refieren a Molero y Muñoz Negro (2005) quienes indican que se ha demostrado que la capacidad reforzadora de la nicotina del tabaco presenta un patrón diferencial de género, y la

motivación para obtener nicotina es mayor en mujeres que en varones.

La población que se ve afectada por el tabaquismo en sus formas activa y pasiva además es cada vez más joven, estos datos coinciden completamente con la data recopilada por la Fundación Antitabáquica en Venezuela (2003) en donde se indica que individuos con edades de 15 años para el año 1996 tenían una prevalencia de tabaquismo de 30.6%, si se comparaba con otros grupos etarios (Información suministrada por la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud 2003, recopilada de página Web; <http://www.who.int/tobacco>).

Igualmente Müller y Wehbe (2008) citando a la Organización Panamericana de la Salud (2005) y la Organización Mundial de la Salud (2002) muestran que 13.16% de la población joven de América Latina con edad comprendida entre 15 y 18 años de edad padecen de tabaquismo.

Esta población cada vez más joven constituyen un grupo difícil de incentivar a la cesación tabáquica ya que la sensación de recompensa es mayor y no existen protocolos diseñados para esta población específica, además el hecho de que la capacidad

reforzadora de la nicotina sea mayor en los adolescentes los hace más susceptibles tal como lo afirman Portugal y Gould (2008); aunado a esto las probabilidades de continuar el consumo en la vida adulta son altas; esto trae como consecuencia un mayor tiempo de consumo y la aparición cada vez más temprana de lesiones asociadas al tabaquismo.

La etnia es otro factor que puede condicionar la respuesta del individuo ante el tabaquismo, Jaakkola y cols (2003) han comprobado valores mayores de cotinina salival en individuos de etnia negra si se compara con individuos de etnia blanca; en este estudio la etnia más afectada por esta enfermedad es la etnia mestiza ,lo que se corresponde con las características propias de la población venezolana; pero un pequeño porcentaje de individuos de etnia negra se ven afectados por el tabaquismo pasivo, condición importante a tomar en cuenta ya que como se mencionó previamente existen mayores niveles de cotinina salival; por ende se producirá una mayor exposición de la mucosa bucal a los metabolitos de la nicotina.

Por otra parte, el consumo de sustancias adictivas están íntimamente relacionados entre sí, por ello el consumo de tabaco en la forma de inhalación de cigarrillos se ve combinado con el

consumo de alcohol, demostrable en la mitad de la población estudiada. Numerosos estudios coinciden con esta aseveración, ya que Ribeiro-Carvalho y cols (2009) han confirmado que los adolescentes que consumen alcohol son más frecuentemente fumadores que aquellos que no lo consumen y viceversa; indicando que la nicotina y el etanol son las drogas más frecuentemente usadas y abusadas durante la adolescencia.

Más aún Larsson y Engel (2004) indican que tanto la nicotina como el alcohol comparten un mecanismo similar de recompensa a nivel cerebral; lo que explica que el consumo de estas sustancias esté tan relacionado.

Ahora bien, en lo referente a la edad de inicio del tabaquismo este estudio concuerda con Yañez y cols (2006) quienes como resultado de su estudio aseveran que la edad de inicio de tabaquismo está ubicada en los 15.5 años de edad; ya que la edad de inicio para el grupo sometido a estudio es de 12 a 14 años de edad, pudiendo prolongarse el consumo a lo largo de la adolescencia y continuarse en la edad adulta en concordancia con lo afirmado por Portugal y Gould (2008).

Más allá de los aspectos previamente mencionados, es importante que el tabaquismo sea diagnosticado correctamente, para ello es básico determinar el grado de adicción a la nicotina; para lo cual se utiliza el test de Fagerström que es un método sensible, confiable y poco invasivo; al igual que se ha tomado en otras investigaciones tales como Warnakulasuriya, Sutherland y Scully. (2005); Huang, Li y Wang (2006); Ríos Bedoya y cols (2008).

Dicho test es importante para inferir el comportamiento a futuro del individuo que padece de tabaquismo activo ya que podría determinarse de forma certera las características del consumo de cigarrillo, la capacidad para alcanzar la cesación tabáquica y la gravedad de los síntomas comprendidos dentro del síndrome de abstinencia.

Es importante aclarar que existe otra forma de tabaquismo, denominado tabaquismo pasivo, el cual es igualmente dañino para el ser vivo; el origen del tabaquismo pasivo proviene fundamentalmente de familiares y su importancia se ve reflejada en diversos estudios como el de Yañez y cols (2006); Portugal y Gould (2008); Gilman y cols (2009); quienes indican que aquellos individuos que poseen relaciones cercanas con

individuos que padecen tabaquismo activo son mucho más susceptibles a desarrollar tabaquismo en algún momento de su vida.

El tabaquismo bien sea activo o pasivo ocasiona daños en la salud bucal del ser vivo, los cuales pueden iniciarse como cambios microscópicos precoces previos a la aparición de lesiones clínicamente visibles; dentro de ellos se puede mencionar en primer lugar el cambio en el grado de queratinización del epitelio de la mucosa bucal; este estudio coincide con aquellos que aseveran que se produce un cambio en el grado de queratinización del epitelio de la mucosa bucal en los pacientes con tabaquismo; Bernal y Moreira. (1991); también Arredondo y cols (2007) indican que es posible observar alteraciones en los queratinocitos debido a un cambio en el ciclo celular lo que conlleva a un grado de queratinización diferente (ortoqueratinización).

Sin embargo, este estudio no coincide con lo señalado por Ali y cols (2007) quienes concluyeron que el cambio que se produce en la mucosa de revestimiento es un aumento del grosor de paraqueratina; ya que los resultados de este estudio señalan un

cambio de un epitelio plano estratificado paraqueratinizado a un epitelio plano estratificado ortoqueratinizado.

La queratina es una barrera impermeable a muchas sustancias, el cambio en el tipo de epitelio de paraqueratinizado a ortoqueratinizado presente en la mucosa de revestimiento no es más que un mecanismo protector que se genera en respuesta a los productos provenientes del humo del cigarrillo y a los múltiples metabolitos que son secretados a nivel salival que están en contacto directo con la mucosa; de esta manera se intenta frenar el ingreso de estas sustancias a través del epitelio.

Otro de los puntos afectados por el tabaquismo es la arquitectura del estrato basal, este estudio sostiene que existe una fuerte relación entre los cambios presentes en el estrato basal del epitelio y el estatus tabáquico; esto es consistente con lo expresado por Ali y cols (2007) quienes indican que las personas que padecen de tabaquismo poseen un riesgo mayor a presentar cambios patológicos tales como displasia epitelial; se debe tener presente que uno de los signos microscópicos de la displasia epitelial es la duplicación de la capa basal.

Aunado a esto numerosos autores como Bánóczy, Gintner y Dombi (2001); Bokor y Vučković (2002); Sham y cols (2003) han asociado al tabaquismo a una alta frecuencia en la aparición de desórdenes potencialmente malignos; los que también presentan displasia epitelial en muchos casos.

Este cambio en la arquitectura epitelial no es más que una respuesta ante el aumento de la cinética celular que asegure una barrera de mayor grosor ante un antígeno constante como lo son todos los componentes del cigarrillo; este mecanismo forma parte de la respuesta innata de todo ser vivo.

En otro orden de ideas, cuando se realiza un conteo del infiltrado inflamatorio presente en el corion de la mucosa que tapiza la cavidad bucal se denota un ligero aumento en los individuos que padecen tabaquismo, en concordancia con lo señalado Wang y cols (2006) quienes indican que el tabaquismo promueve la respuesta inflamatoria; y es reafirmado por numerosos autores, tales como: Eliakim y Karmeli (2003) citado por Caldeira y cols (2007); Steptoe y Usher (2006), Torres de Heens, van der Velden y Loos (2009).

Además de esto existe un patrón diferencial en lo que es la ubicación del infiltrado inflamatorio dependiendo del estatus tabáquico, lo que también es indicativo de un fenómeno adaptativo ante una agresión, aunque no existen reportes al respecto Torres de Heens, van der Velden y Loos (2009) refieren leucocitosis periférica asociada al tabaquismo activo.

Tanto el aumento del número celular así como el cambio de su disposición en el tejido constituyen como ya fue mencionado un mecanismo adaptativo, que intenta cumplir el objetivo de la respuesta inmune, que a final de cuentas es eliminar el antígeno del organismo y prevenir futuras agresiones.

Pero es importante reflejar que autores como Moszczyński y cols (2001); Wu y cols (2004); refieren alteraciones en la ultraestructura de los linfocitos, aunado a esto autores como Scott y Palmer (2002) indican anergia de las células T lo que podría explicar a su vez una ineficiencia de la respuesta inmune adaptativa, que conlleva al aumento en el número de las células inflamatorias y el cambio de su disposición en el tejido, ya que en los individuos con tabaquismo el infiltrado inflamatorio está más diseminado; otra explicación ante este hecho es que la mucosa bucal está en contacto con un antígeno por períodos

prolongados de tiempo lo que ocasiona una activación repetitiva de la respuesta inmune adaptativa.

Pero, hay que tomar en cuenta que la respuesta inmunitaria desencadenada por cada individuo es única e irrepetible ya que se ve afectada por numerosos factores como edad, género, etnia, entre otros siendo muy difícil su cuantificación exacta y comparación con otros grupos de individuos.

Ahora bien, los vasos sanguíneos aseguran nutrición al tejido así como también una vía de acceso a la respuesta inmune; el presente estudio indica que en el tabaquismo activo la cantidad de vasos sanguíneos disminuye considerablemente cuando se comparan con los individuos sanos, contrario a lo expresado por López-Blanc y cols (2009) quienes refieren que existe casos de pacientes con tabaquismo activo con un aumento en la vascularización a nivel sub - epitelial dentro del tejido conectivo.

Sin embargo, estos resultados coinciden con lo referido por Scott y Palmer (2002) ya que indican una respuesta angiogénica disminuida en los individuos con tabaquismo.

La angiogénesis es un proceso que se lleva a cabo una vez que la respuesta inflamatoria ha culminado y forma parte de un proceso reparativo, si no se logra eliminar el antígeno nunca hay un cese de la respuesta inflamatoria exagerada evidente en el tejido, en consecuencia no se puede producir el proceso de reparación; por otra parte muchos de los componentes presentes en el tabaco del cigarrillo poseen un efecto vasoconstrictor; tomando en cuenta que un individuo con tabaquismo ingresa de forma constante estas sustancias en su organismo, eso generará un efecto vasoconstrictor sostenido que puede conllevar a una disminución de la irrigación del tejido.

Un eslabón trascendental en la activación de la respuesta inmune adaptativa lo constituyen las células dendríticas tipo Langerhans; el estudio de estas células se da gracias a que poseen la función de presentar antígenos razón por la cual expresan el Complejo Principal de Histocompatibilidad tipo II (MHC II); este hecho permite el uso de un indicador HLA-DR; tal como lo refieren Barrett, Williams y Scott (1991).

En individuos con tabaquismo existe un mayor número de células de Langerhans, evidenciado por una mayor expresión del Complejo Principal de Histocompatibilidad tipo II, en

concordancia con lo referido por Cruchley y cols (1994); Boyle y cols (2010); esto se debe a que el cigarrillo es una sustancia que aunque es biológicamente activa lo que conlleva a un mayor reclutamiento de precursores, debido a las señales inflamatorias que hay en el tejido, esto conduce a una mayor actividad por parte de las mismas.

Ahora bien, la expresión del Complejo Principal de Histocompatibilidad tipo II está regulado por numerosos factores, uno de ellos es el interferón gamma (IFN- γ), el cual de acuerdo a Whetzel, Corwin y Cousino (2006) se encuentra elevado, esto explica el aumento en la expresión de MHC tipo II, lo que concuerda con los resultados de este estudio.

Sin embargo autores como Lambert y cols (2005) indican que la acroleína (sustancia presente en el cigarrillo) inhibe la secreción de interferón gamma (IFN- γ), con lo que el presente estudio está en total desacuerdo ya que esto implicaría una disminución de la expresión del Complejo Principal de Histocompatibilidad tipo II lo que contradice los resultados arrojados previamente.

Autores como Buerger , Bakker y Goulmy (1993); Ljunggren y Anderson (1998); Villarroel, Speight y Barrett (2004); indican que

los queratinocitos son células que pueden adquirir la función de célula presentadora de antígenos en casos de procesos inflamatorios continuos o en el desarrollo de una lesión tumoral; en el presente estudio los queratinocitos cumplen esta función en individuos sanos. Esto puede deberse a que la cavidad bucal es considerada y funciona como un órgano inmunológico ya que es puerta de entrada a numerosos antígenos y además posee una microbiota muy diversa, esto explicaría por qué funcionan en algunos casos como activadores de la respuesta inmune mediante la presentación antigénica.

Por otra parte, los individuos que participaron en este estudio tenían como condición indispensable poseer terceros molares totalmente incluidos, el proceso de erupción implica la activación de numerosos factores de crecimiento los cuales podrían alterar la expresión del Complejo Principal de Histocompatibilidad tipo II.

Aunque Steiniger y cols (1989) refirieron que las células epiteliales que tapizan el sistema de conductos de la glándula parótida o las células endoteliales expresan el Complejo Principal de Histocompatibilidad tipo II aunque su función sea desconocida (Steiniger y cols 1989).

Por ende es necesario desarrollar nuevos estudios que abarquen los factores que afectan la expresión del Complejo Principal de Histocompatibilidad para conocer el mecanismo exacto por el cual este fenómeno se presenta.

VII.- CONCLUSIONES.

1.- El tabaquismo afectó más frecuentemente a individuos del género femenino.

2.- La edad de inicio del tabaquismo fue de 15 años de edad, estos individuos continuaran el consumo en la vida adulta, trayendo como resultado un tiempo de consumo mayor.

3.- La etnia mayormente afectada por el tabaquismo fue la etnia mestiza y en menor grado la etnia negra, debido a la mezcla de etnias que es característico de la sociedad venezolana.

4.- El consumo de tabaco contenido en el cigarrillo estuvo íntimamente relacionado al consumo de alcohol, lo que trae como consecuencia un efecto sinérgico entre ambos lo que a su vez acelera el desarrollo de cambios a nivel de la mucosa bucal.

5.- El origen del tabaquismo pasivo provino fundamentalmente de los familiares y en ellos la tasa de exposición al humo fue muy alta.

6.- En los individuos con el mínimo grado de adicción ya son observables cambios histopatológicos en los tejidos de la mucosa bucal a pesar de su apariencia clínicamente sana.

7.- El tabaquismo ocasiona alteraciones en el patrón de queratinización del epitelio bucal, siendo un epitelio plano estratificado ortoqueratinizado para la mucosa de revestimiento, esto pareciera ser un mecanismo de la respuesta epitelial que engrosa la capa superficial del epitelio para que sea menos permeable al medio bucal.

8.- El tabaquismo produce un cambio en la cinética celular del epitelio que se evidencia por la duplicación del estrato basal del epitelio de la mucosa bucal; lo que ocasiona un mayor riesgo a que se presenten mutaciones celulares, cambios precoces en el desarrollo de desórdenes potencialmente malignos.

9.- El tabaquismo produce un aumento del número y actividad de las células de Langerhans, posiblemente debido a un constante contacto con la sustancia antigénica para una adecuada presentación del antígeno y el desarrollo de la respuesta inmune.

10.- El tabaquismo no afecta de forma significativa la cantidad de infiltrado inflamatorio presente en el corion de la mucosa bucal, sin embargo afecta la distribución del mismo ya que se presenta más diseminado en los individuos con tabaquismo activo y pasivo.

11.- El tabaquismo ocasiona una disminución de la vascularización de la mucosa bucal, probablemente debido a la capacidad vasoconstrictora sostenida de los componentes del cigarrillo y a una detención del proceso de reparación ya que nunca se cierra el proceso de respuesta ante el antígeno.

12.- En el tabaquismo activo los queratinocitos pierden la capacidad de convertirse en células presentadoras de antígenos, razón por la cual la mucosa se ve desprotegida ante algún proceso inflamatorio crónico o un proceso de desarrollo de desórdenes potencialmente malignos o lesiones malignas.

13.- En cuanto a los cambios observables para los individuos con tabaquismo pasivo, estos son directamente proporcionales al contacto del individuo con el humo del cigarrillo. A mayor contacto, mayores son los cambios histopatológicos.

VIII.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

Abbas A, Lichtman A, Pober J. (2002). Inmunología Celular y Molecular. 4^{ta} Edición. España.

Ali A. (2007). Histopathologic changes in oral mucosa of Yemenis addicted to water-pipe and cigarette smoking in addition to takhzeen al-qat. Oral Surgery, Oral Pathology, Oral Medicine, Oral Radiology and, Endodontology.103: e55 – e59.

Arredondo J, Chernyavsky A, Marubio L, Beaudet A, Jolkovsky D, Pinkerton K, Grandó S. (2005). Receptor – Mediated Tobacco Toxicity. Regulation of gene expression through $\alpha 3\beta 2$ nicotinic receptor in oral epithelial cells. American Journal of Pathology. 166: 597-613.

Avery J, Chiego D. (2007). Principios de Histología y Embriología Bucal con Orientación Clínica. 3era Edición. España.

Bánóczy J, Gintner Z, Dombi C. (2001). Tobacco use and oral leucoplakia. Journal of Dental Education. 65, 4: 322 – 327.

Barret A, Williams D, Scott J. (1991). Effect of tobacco and alcohol consumption on the Langerhans cell population of human lingual epithelium determined using a monoclonal antibody against HLADR. *Journal Oral Pathology & Medicine*. 20: 49-52.

Berger c, Vasquez J, Shofner J, Mariwalla K, Edelson R. (2006). Langerhan's cells: Mediators of immunity and tolerance. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 38 (10): 1632 – 1636.

Bernal A, Moreira E. (1991). Interacción e influencias de la edad, el consumo y la duración del tabaquismo en los índices de exfoliación del paladar y carrillos. *Acta Odontológica Venezolana*.29 (1) 5 – 9.

Bokor-Bratić M, Vučković N. (2002). Cigarette smoking as a risk factor associated with oral leucoplakia. *Archive of Oncology*. 10 (2):67 – 70.

Boyle J, Gümüş Z, Kacker A, Choksi V, Bocker J, Zhou X, Yantiss R, Hughes D, Du B, Judson B, Subbaramaiah K, Dannenberg A. (2010). Effects of Cigarette Smoke on the Human Oral Mucosal Transcriptome. *Cancer Preview Research* (3): 266-278.

Bueger M, Bakker A, Goulmy E. (1993). Human Keratinocytes activate primed major and minor histocompatibility an specific Th cells in vitro. U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health. 1 (1): 52 – 9.

Caldeira E, Fabrega C, Padovani C, Camilli J, García P, Alves V. (2007). Morphological alterations in the epithelium of the oral mucosa of rats (*Rattus norvegicus*) submitted to long-term systemic nicotine treatment. *Archives of Oral Biology*. 52: 83 – 89.

Cançado R, Soares L, Sant'Anna M. (2004). Comparative Analyses Between the Smoking Habit Frequency and the Nucleolar Organizer Region Associated Proteins in Exfoliative Cytology of Smoker's Normal Buccal Mucosa. *Tobacco Induced Diseases*. 1: 43 – 49.

Cheng Y, Tsai C. (1999). Nicotine-and arecoline- induced interleukin-1 secretion and intercellular adhesion molecular-1 expression in human oral epidermoid carcinoma cells in vitro. *Archives of Oral Biology*. 44: 843-851.

Cruchley A, Williams D, Farthing P, Speight P, Lesch C, Squier C. (1994). Langerhans cell density in normal human oral mucosa and skin: relationship to age, smoking and alcohol consumption. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 23: 55 – 59.

Cutler C, Jotwani R. (2006). Dendritic cells at the Oral Mucosal interface. National Institute of Health. *Journal of Dental Research*. 85 (8): 678 – 689.

Czernielewski J, Bagot M. Class II MHC expression by human keratinocytes results from lympho-epidermal interactions and γ – interferon production. *Clinical Experimental Immunology*. 66: 295-302.

Da Fonseca Nadais R, Bittencourt A, Piato S, Longo M, Euzébio R, Aoki T. (2006). Langerhan's cells and smoking in intraepithelial neoplasia of the cervix. *Gynecologic Oncology*. 102 (2): 356 – 360.

David D, Chaplin M. Overview of the immune response. *Journal Allergy and Clinical Immunology*. 125 (2-Suppl 2): S3-23.

Donetti E, Gualerzi A, Bedoni M, Volpari T, Sciarabba M, Tartaglia G, Sforza C. (2010). Desmoglein and keratin 10 expressions are reduced by chronic exposure to cigarette smoke in human keratinised oral mucosa explants. *Archives of Oral Biology*. (10): 815-823.

Dueckershoff K, Unger M, Frank A, Gillam E, Guengerich P, Warzecha H. (2005). Modified nicotine metabolism in transgenic tobacco plants expressing the human cytochrome P450A6 cDNA. *Federation of European Biochemical Societies* 579: 2480-2484.

Gilman S, Rende R, Boergers J, Abrams D, Buka S, Clark M, Colby S, Hitsman B, Kazura A, Lipsitt L, Lloyd-Richardson E, Rogers M, Stanton C, Stroud L, Niaura R. (2009). Parental smoking and adolescent smoking initiation: an intergenerational perspective on tobacco control. *Pediatrics*. 123 (2): e274 – e281.

Gómez de Ferraris M, Campos Muñoz A. (2009). *Histología, Embriología e Ingeniería Tisular Bucodental*. 3^{era} Edición. España.

Griesel A, Germishuys P. (1999). Salivary immunoglobulin A levels of persons who have stopped smoking. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. 87: 170 – 173.

Handunnetthi L, Ramagopalan S, Ebers G, Knight J. Regulation of MHC class II gene expression, genetic variation and disease. Genes Immunology. 11 (2): 99-112.

Hasséus B, Dahlgren U, Bergenholtz G, Jontell M. (1995). Antigen presenting capacity of Langerhan's cells from rat oral epithelium. Journal of Oral Pathology & Oral Medicine. 24: 56 – 60.

Hershkovich O, Oliva J, Nagler R. (2004). Lethal synergistic effect of cigarette smoke and saliva in an in vitro model: does saliva have a role in the development of oral cancer?. European Journal of Cancer. 40: 1760-1767.

http://www.cdc.gov/tobacco/global/GYTS/reports/paho/2000/venezuela_emptajoven00.htm recuperado en fecha: 20/02 /2006.

<http://www.who.int/tobacco> , información recuperada en 05/08/2006.

Huang C, Lin H, Wang H. (2006). The psychometric properties of the Chinese version of the Fagerström Test for Nicotine Dependence. *Addictive Behaviors*. (12): 2324 – 2327.

Jaakkola M, Ma J, Yang G, Ching M, Benowitz N, Ceraso M, Samet J. (2003). Determinants of salivary cotinine concentrations in Chinese male smokers. *Preventive Medicine*. 36: 282-290.

Kim B, Miyagawa F, Cho Y, Bennett C, Clausen B, Katz S. Keratinocytes function as accessory cells for presentation of endogenous antigen expressed in the epidermis. *Journal of Investigation Dermatology*. 129 (12): 2805-2817.

Lambert C, McCue J, Portas M, Ouyang Y, Li J, Rosano T, Lazis A, Freed B. (2005). Acrolein in cigarette smoke inhibits T-cell responses. *Basic and Clinical Immunology*. 116: 916 – 922.

Larsson A, Engel J. (2004). Neurochemical and behavioral studies on ethanol and nicotine interactions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 27: 713 – 720.

Ljunggren G, Anderson D. (1998). Cytokine induced modulation of MHC class I and class II molecules on human cervical epithelial cells. *Journal of Reproduction and Immunology*. 38 (2): 123 – 38.

López-Blanc S, Collet A, Gandolfo M, Femopase F, Hernández S, Tomasi V, Paparella M, Itoiz M. (2009). Nucleolar organizer regions (AgNOR) and subepithelial vascularization as field cancerization markers in oral mucosa biopsies of alcoholic and smoking patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 108: 747 – 753.

Molero A, Muñoz Negro J. (2005). Psicofarmacología de la nicotina y conducta adictiva. *Trastornos adictivos*. 7 (3): 137-152.

Moszczyński P, Żabiński Z, Moszczyński P Jr, Rutowski J, Słowiński S, Tabarowski Z. (2001). Immunological findings in cigarette smokers. *Toxicology Letters*. 118: 121 – 127.

Müller F, Wehbe L. (2008). Smoking and smoking cessation in Latin America: a review of the current situation and available treatments. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 3 (2): 285 – 293.

Nagaraj N, Beckers S, Mensah J, Waigel S, Vigneswaran N, Zacharias W. (2006). Cigarette smoke condensate induces cytochromes P450 and aldo-keto reductases in oral cancer cells. *Toxicology Letters*. 165: 182 – 194.

O'Dell L, Khroyan T. (2009). Rodent models of nicotine reward: What do they tell us about tobacco abuse in humans?. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 91: 481 – 488.

Portugal G, Gould T. (2008). Genetic variability in nicotinic acetylcholine receptors and nicotine addiction: Coverging evidence from human and animal research. *Behavioural Brain Research*. 193: 1-16.

Rahman M, Elmi S, Chang T, Bai N, Sallam N, Lemos V, Moiem-Afshari F, Laher I. (2007). Increased vascular contractility in isolated vessels from cigarette smoking rats is mediated by basal endothelin release. *Vascular Pharmacology*. 46: 35 – 42.

Reno F, Rocchetti V, Migliario M, Rizzi M, Cannas M. (2011). Chronic exposure to cigarette smoke increases matrix metalloproteinases and Filaggrin mRNA expression in oral

keratinocytes: Role of nicotine stimulation. *Oral Oncology*. (9): 827-830.

Ribeiro-Carvalho A, Lima C, Medeiros A, Siqueira N, Filgueiras C, Manhães C, Abreu-Villaça Y. (2009). Combined exposure to nicotine and ethanol in adolescent mice: effects on the central cholinergic systems during short and long term withdrawal. *Neuroscience*. 162: 1174 – 1186.

Ríos-Bedoya C, Snedecor S, Pormeleano C, Pomerleau O. (2008). Association of withdrawal features with nicotine dependence as measured by the Fagerström test Nicotine Dependence. *Addictive Behaviour*. 33 (8): 1086 – 1089.

Romani N, Clausen B, Stoitzner P. (2010) Langerhans cells and more: langerin- expressing dendritic cell subsets in the skin. *Immunology Review*. 234 (1): 120-141.

Sacks P, Zhao Z, Kosinska W, Fleisher K, Gordon T, Guttenplan J. (2011). Concentration dependent effects of tobacco particulates from different types of cigarettes on expression of drug metabolizing proteins, and benzo(a)pyrene metabolism in

primary normal human oral epithelial cells. *Food and Chemical Toxicology*. 9: 2348-2355.

Scott D, Palmer R. (2002). The influence of tobacco smoking on adhesion molecule profiles. *Tobacco induced diseases*. 1: 7-25.

Sham A, Cheung L, Jin I, Corbet E. (2003). The effects of tobacco use on oral health. *Hong Kong Medical Journal*. 9: 271-277.

Shani T, Onn A, Kabha A, Ben-Dov I, Adam I, Amariglio N, Yahalom R, Rechavi G, Trakhtenbrot L, Hirshberg A. (2010). Chromosomal numerical aberrations in apparently normal oral mucosa of heavy smokers affected by lung cancer. *Oral Oncology*. 46: 96-99.

Sridhar S, Schembri F, Zeskind J, Shah V, Gustafson A, Steiling K, Liu G, Dumas Y, Zhang X, Brody J, Lengburg M, Spira A. (2008). Smoking-induced gene expression changes in the bronchial airway are reflected in nasal and buccal epithelium. *BioMedCentral Genomics*. 9:259: 1 – 13.

Steiniger B, Falk P, Lohmüller M, Van der Meide P. (1989). Class II MHC antigens in the rat digestive system. Normal distribution and induced expression after interferon-gamma treatment in vivo. *Immunology* 68: 507-513.

Stephens A, Ussher M. (2006). Smoking, cortisol and nicotine. *International Journal of Psychophysiology*. 59: 228-235.

Suhas S, Ganapathy K, Gayatridevi S, Ramesh C. (2004). Application of the micronucleus test to exfoliated epithelial cells from the oral cavity of Beedi smokers, a high-risk group for oral cancer. *Mutation Research*. 561: 15-21.

Tan D, Goerlitz D, Dumitrescu R, Han D, Seillier-Moisewitsch F, Spornak S, Orden A, Chen J, Goldman R, Shields P. (2008). Associations between cigarette smoking and mitochondrial DNA abnormalities in buccal cells. *Carcinogenesis*. 29: 1170 – 1177.

Torres de Heens G, van der Velden U, Loos B. (2009). Cigarette smoking enhances T cell activation and a Th2 immune response; an aspect of the pathophysiology in periodontal disease. *Cytokine*. 47: 157 – 161.

Traverso A, Gonzalez K, Rossa C. (2004). Efecto de la continina en la viabilidad de fibroblastos. *Acta Odontológica Venezolana*. 42: 13 – 16.

Tsuji G, Takahara M, Uchi H, Takeuchi S, Chikage U, Moroi Y, Purue M. (2011). An environmental contaminant benzo(a)pyrene, induces oxidative stress-mediated interleukin-8 production in human keratinocytes via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway. *Journal of Dermatological Science*. 1: 42-49.

Villarroel M, Speight P, Barrett A. (2005). Expression of Major Histocompatibility Complex class II and costimulatory molecules in oral carcinomas in vitro. *Medicina Oral*. 10: 188 – 95.

Wang Y, Wan Z, Zhou Y, Liu L, Zhao Y, Yao C, Wang L, Qiao Z. (2006). Nicotine stimulates adhesión molecular expresión via calcium influx and mitogen-activated proteína kinases in human endotelial cells. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 38: 170-182.

Warnakulasuriya, S; Sutherland, G; Scully C. (2005). Tobacco, oral cancer, and treatment of dependence. *Oral Oncology*. 41: 244 -260.

Whetzel C, Corwin E, Cousino L. (2006). Disruption in Th₁/Th₂ immune response in young adult smokers. *Addictive behaviors*. 32 (1): 1 – 8.

Willems E, Rambali B, Vleeming W, Opperhuizen A, van Amsterdam J. (2006). Significance of ammonium compounds on nicotine exposure to cigarette smokers. *Food and Chemical Toxicology*. 44: 678-688.

Wu P, Loh C, Hsieh L, Liu T, Chen C, Liou S. (2004). Clastogenic effect for cigarette smoking but not areca quid chewing as measured by micronuclei in exfoliated buccal mucosal cells. *Mutation Research*. 562: 27-38.

Yáñez A, López R, Serra-Batlles J, Roger N, Arnau A, Roura P. (2006). Smoking among adolescents: Population study on parental and school influences. *Archives Bronconeumology*. 42 (1): 21-24.

Yildiz D. (2004). Nicotine, its metabolism and an overview of its biological effects. *Toxicol.* 43: 619-632.

Zhang L, Wu R, Cameron R, Gary C, Valentino J, Swanson H. (2007). Cigarette Smoke Condensate and Dioxin Suppress Culture Shock Induced Senescence in Normal Human Oral Keratinocytes. *Oral Oncology*. 43 (7): 693 – 700.

IX.- ANEXOS.

9.1.- Historia clínica aplicada a los individuos incluidos en el estudio.

HISTORIA CLINICA:

Datos personales:

Nombre: _____

Edad:_____ Sexo:_____ Estado Civil:_____

Ocupación_____ Raza: _____

Lugar de nacimiento:_____

Dirección:_____

_____ Desde

cuando reside en la ciudad:_____

Telefono

(s):_____

Antecedentes familiares (enfermedades, tratamiento, estado psicológico):

Antecedentes personales (enfermedades, tratamiento, estado psicológico):

Hábitos:

Consume bebidas alcohólicas: SI_____ NO_____

Cantidad_____

Consume café: SI_____ NO_____ Cantidad_____

FUMA: SI_____ NO_____

Si tiene tabaquismo responda las siguientes preguntas:

1.-¿ Desde hace cuanto tiempo fuma? _____

2.-¿ Consume cigarrillo o tabaco? _____

3.-¿ Qué cantidad consume al día (cigarrillos/tabaco)? _____

4.-¿ Qué marca comercial consume? _____

5.-¿ Ha intentado alguna vez dejar de fumar? _____

6.-¿ Cuántas veces lo ha intentado? _____

6.-¿ Qué método ha utilizado para intentar cesar el hábito tabaquico? _____

7.-¿ Por cuánto tiempo ha logrado cesar el hábito tabaquico? _____

EXAMEN CLÍNICO EXTRABUCAL:

EXAMEN CLÍNICO INTRABUCAL:

Labios:-----

Mucosa de carrillos:-----

Zona retromolar:-----

Paladar duro y blando:-----

Lengua:-----

Piso de boca:-----

Examen radiográfico:

9.2.- Consentimiento informado del grupo de individuos control.

Consentimiento informado para inclusión en el estudio “Cambios microscópicos e inmunológicos producidos por el tabaquismo en la mucosa bucal aparentemente sana” y para toma de muestra de mucosa de revestimiento que recubre la zona posterior a los terceros molares totalmente incluidos.

Yo, Sr(a)._____ CI:

he sido consultado(a) por el/la Od.

de lo siguiente: Se ha estudiado su caso clínico y se ha evidenciado que no presenta ninguna lesión en cavidad bucal y que usted ha expresado no ser fumador activo ni pasivo; se le solicita tomar una muestra que permita incluirlo en el presente estudio.

La intervención que se me propone será realizada por el Odontólogo _____ y consiste en principio en tomar una muestra de tejido de aproximadamente 10 mm. de longitud que corresponde a la mucosa que recubre al tercer molar incluido. Esta muestra se estudiará en un laboratorio de histopatología.

La anestesia utilizada va a ser local.

1. La anestesia local se utiliza en Odontología con la finalidad de procurar efectuar el tratamiento odontológico sin dolor.
2. El efecto de la anestesia local le producirá una sensación extraña en la región anestesiada, que normalmente desaparecerá espontáneamente en dos o tres horas.

3. La administración de la anestesia local puede provocar en algunos casos: úlceras en la mucosa, dolor, hematoma y, en algunas ocasiones limitaciones en el movimiento de apertura de la boca. Del mismo modo, puede ocasionar hipotensión arterial y sensación de mareo.
4. Entiendo que en algunos pacientes se puede presentar algún tipo de reacción alérgica o hipersensibilidad a la anestesia local, por lo que informo que he recibido anestesia local en boca por tratamientos odontológicos anteriores sin presentar reacciones desfavorables de ningún tipo. Sin embargo, estoy en conocimiento de que se cuenta con el apoyo del personal del postgrado de Cirugía Bucal de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela.
5. Estoy en conocimiento de que la toma de la muestra se realizará en el mismo momento del procedimiento quirúrgico para la exodoncia de los terceros molares con una técnica de cuña distal al segundo molar lo que permitirá la utilización de un tejido que bajo otras circunstancias sería igualmente eliminado y desechado.
6. Todo acto quirúrgico puede ocasionar distintas complicaciones comunes y potencialmente serias que podrían requerir tratamientos complementarios tanto médicos como quirúrgicos, sobre todo en personas con alguna condición o enfermedad sistémica como las siguientes: diabetes, cardiopatía, hipertensión, anemia, edad avanzada, obesidad. Las cuales no pueden ser excluidas del estudio. Por lo que antes del procedimiento quirúrgico se realizará una exhaustiva Historia Clínica, se me darán indicaciones pre-quirúrgicas y post-quirúrgicas según el caso. Entre las indicaciones prequirúrgicas generales se considera que el paciente acuda a consulta previamente desayunado, que no interrumpa su medicación previa en caso de que la presente, no ingerir alcohol ni sustancias tóxicas como el cigarrillo antes de acudir al acto quirúrgico y se procede a la toma de la presión arterial del paciente en cada cita incluido el día de la toma de la muestra.

Después de la cirugía debo cumplir con indicaciones post operatorias que me van a ser entregadas por escrito y debo regresar a consultas de retiro de puntos y control post operatorio.

Entiendo que la muestra obtenida será utilizada para realizar técnicas de tinción de hematoxilina y eosina e inmunohistoquímica utilizando varios marcadores tisulares.

He recibido información clara y sencilla, oral y por escrito, acerca del procedimiento que se me va a practicar y sobre la investigación en la que voy a intervenir. El odontólogo que me atiende me ha explicado qué es, cómo se realiza y para qué sirve. He recibido respuesta a todas mis preguntas. He comprendido todo lo anterior perfectamente. Comprendo que la decisión que tomo es voluntaria.

DOY MI CONSENTIMIENTO A LA PRÁCTICA DEL PROCEDIMIENTO QUE SE ME PROPONE Y LA INCLUSIÓN DE MIS DATOS Y MI MUESTRA EN EL ESTUDIO “Cambios microscópicos e inmunológicos producidos por el tabaquismo en la mucosa bucal aparentemente sana”. PUEDO RETIRAR ESTE CONSENTIMIENTO CUANDO LO DESEE Y DEBO INFORMAR AL EQUIPO ODONTOLÓGICO, DEL CAMBIO DE DECISIÓN.

Firma del odontólogo/investigador

Firma del paciente

HE DECIDIDO NO AUTORIZAR LA REALIZACIÓN DEL PROCEDIMIENTO QUE ME HA SIDO PROPUESTO.

Firma del paciente

En _____ a los _____ del mes _____ de
_____.

HE DECIDIDO REVOCAR MI ANTERIOR AUTORIZACIÓN

Firma del paciente

En _____ a los _____ del mes _____ de
_____.

9.3.- Consentimiento informado del grupo de individuos con tabaquismo activo.

Consentimiento informado para inclusión en el estudio “Cambios microscópicos e inmunológicos producidos por el tabaquismo en la mucosa bucal aparentemente sana” y para toma de muestra de mucosa de revestimiento que recubre la zona posterior a los terceros molares totalmente incluidos.

Yo, Sr(a)._____ CI:

_____,

he sido informado(a) por el/la Od.

de lo siguiente: Se ha estudiado su caso clínico y aunque la evidencia no muestra ninguna lesión se pretende demostrar que al contrario de lo que se puede creer ya se presentan ciertos cambios en la respuesta inmunitaria local de ese tejido.

La intervención que se me propone será realizada por el Odontólogo _____ y consiste en principio en tomar una muestra de tejido de aproximadamente 10 mm. de longitud que corresponde a la mucosa que recubre al tercer molar incluido. Esta muestra se estudiará en un laboratorio de histopatología.

La anestesia utilizada va a ser local.

7. La anestesia local se utiliza en Odontología con la finalidad de procurar efectuar el tratamiento odontológico sin dolor.
8. El efecto de la anestesia local le producirá una sensación extraña en la región anestesiada, que normalmente desaparecerá espontáneamente en dos o tres horas.

9. La administración de la anestesia local puede provocar en algunos casos: úlceras en la mucosa, dolor, hematoma y, en algunas ocasiones limitaciones en el movimiento de apertura de la boca. Del mismo modo, puede ocasionar hipotensión arterial y sensación de mareo.
10. Entiendo que en algunos pacientes se puede presentar algún tipo de reacción alérgica o hipersensibilidad a la anestesia local, por lo que informo que he recibido anestesia local en boca por tratamientos odontológicos anteriores sin presentar reacciones desfavorables de ningún tipo. Sin embargo, estoy en conocimiento de que se cuenta con el apoyo del personal del postgrado de Cirugía Bucal de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela.
11. Estoy en conocimiento de que la toma de la muestra se realizará en el mismo momento del procedimiento quirúrgico para la exodoncia de los terceros molares con una técnica de cuña distal al segundo molar lo que permitirá la utilización de un tejido que bajo otras circunstancias sería igualmente eliminado y desechado.
12. Todo acto quirúrgico puede ocasionar distintas complicaciones comunes y potencialmente serias que podrían requerir tratamientos complementarios tanto médicos como quirúrgicos, sobre todo en personas con alguna condición o enfermedad sistémica como las siguientes: diabetes, cardiopatía, hipertensión, anemia, edad avanzada, obesidad. Las cuales no pueden ser excluidas del estudio. Por lo que antes del procedimiento quirúrgico se realizará una exhaustiva Historia Clínica, se me darán indicaciones pre-quirúrgicas y post-quirúrgicas según el caso. Entre las indicaciones prequirúrgicas generales se considera que el paciente acuda a consulta previamente desayunado, que no interrumpa su medicación previa en caso de que la presente, no ingerir alcohol ni sustancias tóxicas como el cigarrillo antes de acudir al acto quirúrgico y se procede a la toma de la presión arterial del paciente en cada cita incluido el día de la toma de la muestra.

Después de la cirugía debo cumplir con indicaciones post operatorias que me van a ser entregadas por escrito y debo regresar a consultas de retiro de puntos y control post operatorio.

Entiendo que la muestra obtenida será utilizada para realizar técnicas de tinción de hematoxilina y eosina e inmunohistoquímica utilizando varios marcadores tisulares.

He recibido información clara y sencilla, oral y por escrito, acerca del procedimiento que se me va a practicar y sobre la investigación en la que voy a intervenir. El odontólogo que me atiende me ha explicado qué es, cómo se realiza y para qué sirve. También me ha explicado los riesgos posibles y las consecuencias que pudieran derivarse de mí no participación en el examen. He recibido respuesta a todas mis preguntas. He comprendido todo lo anterior perfectamente. Comprendo que la decisión que tomo es voluntaria. También se me ha informado que se me hará entrega de los resultados obtenidos de los exámenes, para posteriormente y en caso de yo desearlo someterme a un protocolo de atención para la cesación del hábito tabáquico.

DOY MI CONSENTIMIENTO A LA PRÁCTICA DEL PROCEDIMIENTO QUE SE ME PROPONE Y LA INCLUSIÓN DE MIS DATOS Y MI MUESTRA EN EL ESTUDIO “Cambios microscópicos e inmunológicos producidos por el tabaquismo en la mucosa bucal aparentemente sana”. PUEDO RETIRAR ESTE CONSENTIMIENTO CUANDO LO DESEE Y DEBO INFORMAR AL EQUIPO ODONTOLÓGICO, DEL CAMBIO DE DECISIÓN.

Firma del odontólogo/investigador

Firma del paciente

HE DECIDIDO NO AUTORIZAR LA REALIZACIÓN DEL PROCEDIMIENTO QUE ME HA SIDO PROPUESTO.

Firma del paciente

En _____ a los _____ del mes _____ de _____.

HE DECIDIDO REVOCAR MI ANTERIOR AUTORIZACIÓN

Firma del paciente

En _____ a los _____ del mes _____ de _____.

9.4.- Consentimiento informado del grupo de individuos con tabaquismo pasivo.

Consentimiento informado para inclusión en el estudio “Cambios microscópicos e inmunológicos producidos por el tabaquismo en la mucosa bucal aparentemente sana” y para toma de muestra de mucosa de revestimiento que recubre la zona posterior a los terceros molares totalmente incluidos.

Yo, Sr(a)._____ CI:

_____,

he sido informado(a) por el/la Od.

de lo siguiente: Se ha estudiado su caso clínico y aunque la evidencia no muestra ninguna lesión se pretende demostrar que al contrario de lo que se puede creer ya se presentan ciertos cambios en la respuesta inmunitaria local de ese tejido.

La intervención que se me propone será realizada por el Odontólogo _____ y consiste en principio en tomar una muestra de tejido de aproximadamente 10 mm. de longitud que corresponde a la mucosa que recubre al tercer molar incluido. Esta muestra se estudiará en un laboratorio de histopatología.

La anestesia utilizada va a ser local.

13. La anestesia local se utiliza en Odontología con la finalidad de procurar efectuar el tratamiento odontológico sin dolor.

14. El efecto de la anestesia local le producirá una sensación extraña en la región anestesiada, que normalmente desaparecerá espontáneamente en dos o tres horas.

15. La administración de la anestesia local puede provocar en algunos casos: úlceras en la mucosa, dolor, hematoma y, en algunas ocasiones limitaciones en el movimiento de apertura de la boca. Del mismo modo, puede ocasionar hipotensión arterial y sensación de mareo.
16. Entiendo que en algunos pacientes se puede presentar algún tipo de reacción alérgica o hipersensibilidad a la anestesia local, por lo que informo que he recibido anestesia local en boca por tratamientos odontológicos anteriores sin presentar reacciones desfavorables de ningún tipo. Sin embargo, estoy en conocimiento de que se cuenta con el apoyo del personal del postgrado de Cirugía Bucal de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela.
17. Estoy en conocimiento de que la toma de la muestra se realizará en el mismo momento del procedimiento quirúrgico para la exodoncia de los terceros molares con una técnica de cuña distal al segundo molar lo que permitirá la utilización de un tejido que bajo otras circunstancias sería igualmente eliminado y desechado.
18. Todo acto quirúrgico puede ocasionar distintas complicaciones comunes y potencialmente serias que podrían requerir tratamientos complementarios tanto médicos como quirúrgicos, sobre todo en personas con alguna condición o enfermedad sistémica como las siguientes: diabetes, cardiopatía, hipertensión, anemia, edad avanzada, obesidad. Las cuales no pueden ser excluidas del estudio. Por lo que antes del procedimiento quirúrgico se realizará una exhaustiva Historia Clínica, se me darán indicaciones pre-quirúrgicas y post-quirúrgicas según el caso. Entre las indicaciones prequirúrgicas generales se considera que el paciente acuda a consulta previamente desayunado, que no interrumpa su medicación previa en caso de que la presente, no ingerir alcohol ni sustancias tóxicas como el cigarrillo antes de acudir al acto quirúrgico y se procede a la toma de la presión arterial del paciente en cada cita incluido el día de la toma de la muestra.

Después de la cirugía debo cumplir con indicaciones post operatorias que me van a ser entregadas por escrito y debo regresar a consultas de retiro de puntos y control post operatorio.

Entiendo que la muestra obtenida también será utilizada para el estudio en donde se determinarán mediante inmunohistoquímica varios marcadores tisulares.

He recibido información clara y sencilla, oral y por escrito, acerca del procedimiento que se me va a practicar y sobre la investigación en la que voy a intervenir. El odontólogo que me atiende me ha explicado qué es, cómo se realiza y para qué sirve. También me ha explicado los riesgos posibles y las consecuencias que pudieran derivarse de mí no participación en el examen. He recibido respuesta a todas mis preguntas. He comprendido todo lo anterior perfectamente. Comprendo que la decisión que tomo es voluntaria. También se me ha informado que se me hará entrega de los resultados obtenidos de los exámenes.

DOY MI CONSENTIMIENTO A LA PRÁCTICA DEL PROCEDIMIENTO QUE SE ME PROPONE Y LA INCLUSIÓN DE MIS DATOS Y MI MUESTRA EN EL ESTUDIO “Cambios microscópicos e inmunológicos producidos por el tabaquismo en la mucosa bucal aparentemente sana”. PUEDO RETIRAR ESTE CONSENTIMIENTO CUANDO LO DESEE Y DEBO INFORMAR AL EQUIPO ODONTOLÓGICO, DEL CAMBIO DE DECISIÓN.

Firma del odontólogo/investigador

Firma del paciente

HE DECIDIDO NO AUTORIZAR LA REALIZACIÓN DEL PROCEDIMIENTO QUE ME HA SIDO PROPUESTO.

Firma del paciente

En _____ a los _____ del mes _____ de
_____.

HE DECIDIDO REVOCAR MI ANTERIOR AUTORIZACIÓN

Firma del paciente

En _____ a los _____ del mes _____ de
_____.

9.5.- Carta aprobatoria del Comité de Bioética para la toma de la muestra para el presente estudio.



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE ODONTOLOGIA

N° _____

N° 037-2009

Caracas, 13 de Marzo de 2009

Ciudadano
Od. Ana María Golaszewski

Nos dirigimos a ustedes en la oportunidad de informarles que el Comité de Bioética de esta Facultad, una vez analizado el proyecto de investigación, presentado por usted bajo el título: "IMPACTO DEL TABAQUISMO EN LA RESPUESTA INMUNE LOCAL DE LA CAVIDAD BUCAL DE LOS PACIENTES QUE ACUDEN A LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA EN EL PERÍODO 2008-2009".

Concluye que el mismo aprueba su protocolo de investigación y consentimiento informado, por lo tanto tiene una validez de un año a partir de la fecha 13-03-2009 al 13-03-2010.

Sin otro particular a que hacer referencia.



Atentamente.-

Por el Comité

Prof. María J. Ferro de Farisato

MJFT/MJFT

Ciudad Universitaria, Los Chaguaramos, Facultad de Odontología, Piso 5, Telfs.: 605.3793 / 605.3833, Telefax: 605.3759 / 605.3857
Bpdo. Postal 61.351, Caracas 1051-B, Venezuela

CIUDAD UNIVERSITARIA DE CARACAS, PATRIMONIO MUNDIAL DE LA HUMANIDAD