

Evolución de los modelos que explican la Etiopatogénesis de la Enfermedad Periodontal

Evolution of Explanatory Models of Periodontal Disease Pathogenesis

Ana I. RESTREPO¹, Solange C. VELASCO², Leonardo FRANCO³

1. Odontóloga, Residente Especialización en Periodoncia Universidad del Valle, 2. Odontóloga, Residente Especialización en Rehabilitación oral Universidad del Valle, 3. Odontólogo, Residente Especialización en Ortodoncia Universidad del Valle.

RESUMEN

La presente revisión tiene como objetivo analizar la evolución de los modelos de la patogénesis de la enfermedad periodontal hasta la fecha. Los modelos biológicos que explican la patogénesis de la enfermedad periodontal han presentado un cambio evolutivo desde 1960 cuando se asumía que sólo los depósitos bacterianos eran los causantes de la enfermedad, hasta nuestros días, donde además de la respuesta inmunoinflamatoria se involucran un gran número de factores que influyen la aparición de la misma, entre los cuales se encuentran los ambientales, genéticos y adquiridos que modifican de manera individual la respuesta ante el reto bacteriano.

Palabras Claves: Periodontitis, etiopatogénesis, respuesta inmunoinflamatoria, interfase gingival-biopelícula, expresión genética.

SUMMARY

This review analyze various periodontal disease pathogenesis models. The biological models that explain the pathogenesis of the periodontal disease have presented an evolutionary change from 1960, when it was assumed that only bacterial deposits

caused the disease to nowadays. It is recently accepted that periodontal disease is an infection that challenges the immune system and generates an inflammatory response that affects the homeostasis of the periodontium. Additional factors like environment, genetics and acquired factors also interact with the microbial milieu and the immune response to influence disease progression.

Key words: Periodontitis, etiopathogenesis, immunoinflammatory response, biofilm gingival interface, genetic expression.

INTRODUCCIÓN

La era de la patogénesis, prevención y tratamiento de la enfermedad periodontal se inició en 1960 donde se demostró que las bacterias eran las principales responsables de la gingivitis y periodontitis. Como resultado, se abandonó el concepto que involucraba factores no bacterianos como trauma por oclusión, condiciones sistémicas y avitaminosis como causantes de la enfermedad (1).

La patogénesis de la enfermedad periodontal fue planteada por primera vez en el trabajo de Page y Schroeder en 1976 (2) en su modelo experimental realizado en perros, y desde entonces sus principios y conclusiones generales se constituyeron en una cita clásica, los cuales siguen siendo en gran medida aceptables hoy en día. En dicha investigación Page y Schroeder demostraron cómo se forma el surco periodontal y detallaron los hallazgos histológicos de las etapas de la progresión del proceso inflamatorio desde salud hasta enfermedad.

A pesar de que no se puede establecer una línea divisoria entre estas etapas y además de encontrar la dificultad de determinar cuándo aparece la enfermedad, dado que las características de la inflamación temprana reflejan un gran aumento en los niveles de actividad de los mecanismos normales de defensa de los tejidos gingivales, los autores dividieron los estadios de la etiopatogénesis de la enfermedad periodontal en 4 etapas, a saber: lesión inicial, lesión temprana, lesión establecida y lesión avanzada.

Estas etapas, detallan los cambios que se realizan en el periodonto, a partir de un estado inflamatorio que desborda los límites compatibles con salud, pues hay un mayor acúmulo de biopelícula que ocasiona un aumento en la respuesta inflamatoria del hospedero, en la cual se empieza a reconocer el papel fundamental de los polimorfonucleares en el daño a nivel periodontal, así como los cambios histológicos a nivel del tejido conectivo y hueso, resultantes de la activación de mecanismos destructores como las metaloproteinasas de matriz de tejido conectivo (MPM), la IL-1 β y las prostaglandinas. El aspecto más importante de este modelo es quizás la interacción entre el papel que juega el reto bacteriano y la respuesta inmunoinflamatoria en el mecanismo de patogénesis de la enfermedad periodontal.

Al tener en cuenta que es posible enfocar la periodontitis no sólo como una entidad infecciosa y que las bacterias son necesarias pero no suficientes para el desarrollo de la misma, Kornman y Page en 1997 (3) en su modelo proveniente de hallazgos en

Recibido para publicación: Septiembre 09 de 2009.
Aceptado para publicación: Diciembre 01 de 2009.
Correspondencia:
A. I. Restrepo, Universidad del Valle.
(e-mail: anisrestrepo@hotmail.com)

animales y humanos retoman los estadios ya propuestos en 1976, convirtiéndolos en etapas:

- Etapa 1:
El reto bacteriano y la respuesta vascular y epitelial.
- Etapa 2:
Respuesta inflamatoria aguda: respuesta a señales tempranas.
- Etapa 3:
Respuesta inmune local y sistémica.
- Etapa 4:
Regulación y resolución.

Estas etapas difieren de las anteriores en varios aspectos:

Como primera medida se observa que la Etapa 1 hace referencia a un estado compatible con salud, el cual no es mencionado por Page y Schroeder, detallándose los microorganismos presentes y sus productos y desencadenándose una reacción inflamatoria subclínica ocasionada por el reto microbiano, y se describen los aspectos moleculares, citoquinas y células específicas que intervienen en este proceso. Kornman y Page (3) omiten el tiempo de aparición de cada etapa luego de la exposición a la placa bacteriana.

A partir de la Etapa 2, los autores hacen referencia a los estadios propuestos inicialmente por Page y Schroeder (2) y destacan el papel protagónico de ciertas células pertenecientes al sistema inmune en cada una de las etapas, sin olvidar el rol de las citoquinas y todas las demás células y moléculas que actúan, ya sea en el tejido conectivo como en el endotelio vascular. Así, Kornman y Page (3) convierten la lesión inicial en la Etapa 2, la lesión temprana en Etapa 3 y la lesión establecida y avanzada en la Etapa 4. (Tabla 1)

En cuanto a las células principales, se destaca la función de los polimorfonucleares neutrófilos en la etapa 2 como las

Tabla 1. Cuadro comparativo entre el modelo inicial de Page y Schroeder y el de Kornman y Page

Page y Schroeder 1976	Kornman y Page 1997	Características tenidas en cuenta
	Etapa 1	Microorganismos y sus productos, reacción inflamatoria subclínica, aspectos moleculares, citoquinas y células específicas.
Lesión inicial	Etapa 2	Papel protagónico de células del Sistema inmune, citoquinas y demás moléculas tejido conectivo y endotelio vascular.
Lesión temprana	Etapa 3	
Lesión establecida y avanzada	Etapa 4	

Tabla 2. Cuadro comparativo en cuanto a actores principales entre el modelo inicial de Page y Schroeder y el de Kornman y Page

Page y Schroeder	Kornman y Page	Células importantes
Lesión inicial	Etapa 2	Polimorfnucleares
Lesión temprana	Etapa 3	Macrófagos
Lesión establecida y avanzada	Etapa 4	Linfocitos T y Linfocitos B

principales células de la fase aguda de la inflamación, de los macrófagos en la etapa 3 los cuales son importantes por la producción de quimoquinas para reclutar más neutrófilos, monocitos y especialmente linfocitos T (CD4 y CD8) y linfocitos B (células plasmáticas). En la etapa 4 hay una predominancia de los linfocitos T y células plasmáticas que junto con los macrófagos favorecen la pérdida de colágeno y hueso, por lo que esta etapa se define ya como periodontitis. (Tabla 2)

Sin embargo, el aspecto más importante que incorporan Kornman y Page a su modelo es el énfasis de la respuesta individual de cada sujeto al reto bacteriano, la cual está modificada por factores de riesgo ambientales y adquiridos como el fumar o la diabetes y factores de riesgo genéticos del hospedero que pueden incluso superar el reto bacteriano como factor determinante de la enfermedad, y la severidad de sus características clínicas (1). Por tanto, la enfermedad puede ser más destructiva si hay factores que modifican la respuesta del hospedero o si se incrementa el reto bacteriano por me-

dio de factores de virulencia, alterando el balance hacia una destrucción periodontal más severa. Se concluye que estos factores no producen por sí mismos la enfermedad, pues la presencia de bacterias patogénicas no conduce automáticamente a un patrón de respuesta del hospedero y a una destrucción severa, pero pueden potencializar la misma. Así mismo, sin la presencia de estos factores de riesgo modificantes, el hospedero puede responder adecuadamente al reto bacteriano. Cada combinación de variaciones genéticas y factores ambientales podría definir un patrón específico de expresión de la enfermedad (1).

Debido a estas modificaciones, Offenbacher *et al.* en el 2007 (5) postulan varios patrones de expresión genética, medidos por diferentes biomarcadores y definen la enfermedad periodontal con diferentes implicaciones clínicas, sin tomar en cuenta el nivel de inserción clínica. Este modelo hace referencia a las bacterias específicas, a los factores epigenéticos y sus antígenos como los iniciadores de la enfermedad periodontal, creando así un modelo que ex-

plica lo que ocurriría cuando determinadas bacterias actúan en la enfermedad.

Por último, Kornman en el 2008 propone un nuevo modelo basado en los factores genéticos que afectan la progresión de la enfermedad periodontal. Este modelo incluye la proteómica y la epigenética y describe cómo las bacterias pueden modular sus genes y también modular los genes que se expresan de forma local en los tejidos periodontales, lo que explica por qué unos sitios desarrollan periodontitis mientras que otros no y también las diferencias de la aparición de la misma entre sujeto y sujeto, sus diversos grados de severidad, desde el antígeno hasta la modulación y la expresión genética del hospedero. (Tabla 3)

RESPUESTAS CELULARES Y MOLECULARES EN LA ETIOPATOGENÉISIS DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

La periodontitis es una enfermedad infecciosa. Las bacterias y sus productos interactúan con el epitelio de unión y penetran en el tejido conectivo. Como un factor adicional a los eventos del proceso de enfermedad periodontal, se cree que productos bacterianos específicos y características individuales del hospedero, producen importantes alteraciones en el patrón de respuesta normal (2,3).

Etapa 1: el desafío bacteriano y respuesta de los elementos vasculares y epiteliales

Muchos mecanismos actúan para prevenir la infección microbiana y evitar la progresión a periodontitis, encontrándose entre ellos la barrera epitelial intacta de la encía, el epitelio sulcular y de unión, la saliva con sus anticuerpos, el fluido crevicular, la población de células plasmáticas en la pared del surco y el recambio celular constante del epitelio y matriz de colágeno.

En condiciones de salud, los colonizadores bacterianos incluyen gran cantidad de estreptococos Gram positivos facultativos, y especies de *Aggregatibacter*, de *Capno-*

Tabla 3. Cuadro comparativo entre el modelo de Offenbacher y el de Kornman

Offenbacher 2007	Kornman 2008
Patrones de expresión genética, medidos por diferentes biomarcadores	Factores genéticos que afectan la progresión de la enfermedad periodontal
Fenotipos biológicos	La proteómica y la epigenética
Fenotipos clínicos	Modulación de genes por las bacterias desde el antígeno hasta la modulación y expresión genética del hospedero
Bacterias específicas	

cytofaga, de *Fusobacterium nucleatum* y de *Prevotella intermedia*, los cuales excretan productos ácidos tóxicos para el tejido como N-formyl-methionyl-leucyl-phenilalanina, y lipopolisacáridos. Estos, al igual que los mediadores proinflamatorios sintetizados por el epitelio de unión como IL-1, IL-8, PGE₂, TNF y metaloproteinasas de matriz, se convierten en los principales quimioatrayentes de PMN. Los componentes neurales a su vez, liberan neuropéptidos que estimulan las células del endotelio vascular para activar las moléculas de adhesión y permitir la migración de PMN al lugar de la infección. Se ha encontrado que los queratinocitos, entre otros, juegan también un papel importante en el reclutamiento de leucocitos, especialmente por la liberación de quimoquinas como IL-8. Bajas concentraciones estimulan la migración, y las altas los mecanismos antibacteriales de los PMN (3).

Etapa 2: fase de la respuesta inflamatoria aguda: los tejidos responden a señales tempranas (Lesión inicial según Page y Schroeder)

Es muy difícil determinar cuándo aparece la enfermedad, pues las características de la inflamación temprana reflejan un gran aumento en los niveles de actividad de los mecanismos normales de defensa que operan en los tejidos gingivales (1). Por lo tanto, después de 2 a 4 días de la acumulación de placa, el epitelio de unión se altera permitiendo la migración a través de él de neutrófilos, monocitos, células de Langerhans y células presentadoras de antígenos como HLA-DR positivas.

Estudios hechos en ratones muestran que antígenos situados en el surco atraviesan el epitelio de unión, lo cual aumenta la tasa de renovación celular (2,3). Se incrementa la permeabilidad vascular y la expresión de moléculas de adhesión específicas como la molécula-1 de adhesión intercelular (ICAM-1), la molécula-1 de adhesión leucocitaria endotelial (ELAM-1) y la E Selectina, caracterizando la selectividad del proceso e incrementando los componentes plasmáticos dentro del fluido crevicular como proteínas de la fase aguda, así como la marginación, el movimiento de los leucocitos entre las vénulas y la posterior diapédesis que permitirá su extravasación al tejido conectivo. El aumento de plasma en el tejido produce la activación del complemento, lo que amplifica la respuesta inflamatoria.

Los PMN, forman una barrera entre la placa y el tejido gingival. Estas células están aun viables y son capaces de fagocitar, previniendo la extensión apical y lateral de la placa subgingival. Así, en el exudado observado inicialmente predomina una alta población de neutrófilos, convirtiéndose en las células predominantes de las fases agudas de la inflamación, sin excluir de este exudado inflamatorio ciertas poblaciones de macrófagos y linfocitos T que, aunque no son las células principales de esta etapa, también se encuentran presentes. Acompañando la producción del exudado inflamatorio agudo, hay una alteración en la porción más coronal del epitelio de unión y del tejido conectivo perivascular con la destrucción del colágeno debido a la liberación de la colagenasa.

Etapas 3: fase de la respuesta inmune: activación de células mononucleares, formas de respuesta inmune local y sistémica (Lesión temprana de Page y Schroeder)

Tan rápido como la inflamación empieza, y después de 4 a 7 días de acumulación de placa, en el exudado se detectan células mononucleares. El reto microbiano activa los macrófagos que, dependiendo de la naturaleza del reto, secretan una cantidad de citoquinas influenciando la respuesta inmune específica. Entre las citoquinas expresadas por ellos, se encuentran: interferón gamma, TNF α , factores de crecimiento β , IL-1 α y β , IL-6, IL-10, IL-15, metaloproteinasas de matriz, PGE₂. Esta última junto con IL-1 β y TNF α , se ha visto fuertemente implicada en la patogénesis de la enfermedad periodontal.

Los productos de los macrófagos alteran el ambiente de 3 maneras: Primero con la producción de quimoquinas para reclutar más neutrófilos, monocitos y linfocitos T (CD4 y CD8) y B (células plasmáticas) las cuales son las células predominantes en esta etapa. Segundo, con el incremento en la producción de collagenasa por parte de los fibroblastos, lo que está relacionado con la IL-1 β . Y tercero, los CD4⁺ ayudan a la diferenciación de células B y la producción de anticuerpos, por lo que la IgG se puede detectar en el fluido crevicular de los sitios con gingivitis, y su producción está relacionada con el desarrollo de la misma. Ésta producción de anticuerpos se da tanto de manera sistémica como localmente (2,3).

Etapas 4: fase de regulación y resolución: determinantes de los componentes protectores en el surco y el balance del colágeno en los tejidos (lesión establecida y avanzada Page y Schroeder)

Las respuestas celulares y humores descritos anteriormente son capaces de manejar el reto bacteriano. Sin embargo, hay dos casos en los cuales se encuentra una respuesta más destructiva del hospedero a nivel local. La primera es la biopelícula subgingival

que directamente inhibe los componentes clave de la respuesta de los PMN y de las células endoteliales, y hace menos efectiva la producción de anticuerpos. Así, la avidez de los anticuerpos es más alta en individuos sanos y con periodontitis crónica que en casos de periodontitis agresiva. El segundo factor corresponde a los modificadores del hospedero como enfermedades sistémicas, variaciones genéticas y el hábito de fumar, que generalmente predisponen al individuo a una respuesta más destructiva alterando el balance entre producción y destrucción de colágeno (2,3).

En un estudio realizado por este mismo autor (4), se estudiaron los polimorfismos genéticos en los genes de IL-1 α , IL-1 β , IL-1 receptor antagonista y TNF α en 134 sujetos mayores de 35 años de origen caucásico, que no presentaban historia de diabetes, premedicación antibiótica, embarazo o lactancia recientes, uso crónico de drogas antiinflamatorias o historia de hepatitis o infección por VIH, clasificándolos como fumadores actuales o no fumadores (quienes no habían fumado hace 5 años) y clasificados en 3 grupos según su tipo de periodontitis como leve, moderada y severa. De todos los sujetos con periodontitis severa 58.1% eran fumadores. En los pacientes con periodontitis severa no fumadores se encontró una producción incrementada de IL-1, comprometiendo una variante en el gen de IL-1 β , el cual es asociado con altos niveles en la producción de IL-1.

El resultado del reto bacteriano provee en esta fase destructiva, la periodontitis con periodos de exacerbación y estabilidad clínica, en la cual predominan un gran número de linfocitos T y células plasmáticas. Se disminuye el paso de neutrófilos que migran dentro del surco y los macrófagos producen gran cantidad de metaloproteinasas de matriz, PGE₂, TNF α , e IL-1 β , que son conocidos como productores de la significativa destrucción ósea y tisular, existiendo migración apical y lateral del epitelio de unión, lo que forma la bolsa periodontal y extensión de la lesión al ligamento periodontal. El tejido de la encía se puede tornar

fibroso. A medida que la inflamación se desarrolla, el volumen de tejido ocupado por fibroblastos disminuye incrementándose la producción de metaloproteinasas de la matriz, por parte de los macrófagos, fibroblastos y células epiteliales.

En diabéticos tipo I, la mayor parte de metaloproteinasas de la matriz es derivada de los neutrófilos, mientras que en periodontitis agresivas, proviene de los fibroblastos. La collagenasa de los fibroblastos gingivales aparece localizada en biopsias en la interfase entre el tejido conectivo y epitelio, siendo esta producción mayor en sitios con periodontitis que en los sanos.

Se postula además que la respuesta en gingivitis y periodontitis está determinada más por un tipo Th1, lo que resulta en una respuesta disminuida por parte de los anticuerpos. Así, se demuestra baja avidez de anticuerpos e IgG₂ con baja fijación del complemento y propiedades de opsonización.

ENFERMEDAD PERIODONTAL EN LA INTERFASE GINGIVAL Y DE LA BIOPELÍCULA

Basados en que la clasificación actual de las enfermedades está centrada únicamente en los hallazgos clínicos y que no ofrece muchos datos sobre la biología subclínica del proceso de interacción de la biopelícula con la respuesta inflamatoria del hospedero, Offenbacher *et al.* en 2007 (5), redefinieron la clasificación de la enfermedad periodontal según los fenotipos biológicos. Estos fenotipos reflejarían los fenómenos biológicos que están ocurriendo en la interfase gingival-biopelícula (BGI), con el fin de mejorar el diagnóstico y la predicción de la respuesta terapéutica. Un fenotipo biológico es entendido como la cascada de todos los procesos celulares y moleculares o repertorio genético del hospedero que interactúa con exposiciones ambientales o adquiridas únicas de cada individuo tales como infecciones bacterianas, fumar, hiperglicemia o diabetes. Este fenotipo biológico resultará en un fenotipo clínico

(presentación de la enfermedad). La gran variedad de fenotipos biológicos se debe a la combinación de la gran diversidad genética entre los individuos, acompañada de la gran variedad de microorganismos que producen una respuesta en el hospedero. Así, debido a todas estas interacciones, existe una multiplicidad de vías por medio de las cuales se expresa el fenotipo biológico, pero que resultan en una presentación similar del fenotipo clínico.

Para establecer la interfase gingival-biofilm (BGI), los autores complementaron los signos clínicos (índice gingival, nivel de inserción clínica, sangrado al sondeo) en 6.768 estadounidenses entre 52 y 74 años con evaluaciones microbianas, inflamatorias y de la respuesta del hospedero para caracterizar el fenotipo biológico de cada individuo. Se tomaron en cuenta dos parámetros: la profundidad al sondaje pues define un atributo del BGI que puede influenciar la composición de la microbiota subgingival, y el sangrado al sondaje es un signo asociado. Los dos pueden definir el estado actual clínico de la enfermedad en el BGI. Debido a que se identifica el estado actual de la enfermedad, no se toma en cuenta el nivel de inserción clínica. Además, con el fin de identificar la composición y la magnitud de la carga microbiana, se realizaron pruebas moleculares de detección bacteriana en 1673 sujetos al azar, acompañadas de medidas clínicas de placa y determinación de los niveles de anticuerpos en el suero. Las pruebas de DNA se utilizaron para *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Campylobacter rectus*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Fusobacterium nucleatum*.

La respuesta inflamatoria del hospedero es representada midiendo la concentración de mediadores bioquímicos en el fluido crevicular, los cuales se determinaron en 5604 individuos, para PGE_2 e IL-1 β , lo que reveló aspectos cualitativos y cuantitativos de la respuesta innata. Para realizar un análisis proteómico de los mediadores del fluido crevicular, se seleccionaron 180

Tabla 4. Categorías del BGI, basadas en los signos clínicos como profundidad y sangrado al sondaje

Categoría de BGI	Profundidad sondaje	BOP	Número de Individuos	Porcentaje
1. BGI – Sano (H)	<3 mm	<10%	971	14.3%
2. BGI – Gingivitis (G)	<3 mm	>10%	1023	15.1%
3. BGI – Lesión profunda/bajo sangrado (DL/LB)	>4 mm	<10%	1217	18.0%
4. BGI – Lesión profunda/Sangrado moderado (DL/MB)	>4 mm	10%-50%	2685	39.7%
5. BGI – Lesión profunda sangrado severo (DL/SB)	>4 mm	>50%	879	12.9%

sujetos y se usaron múltiples reactivos de citoquinas que permitieron el análisis de 16 mediadores simultáneamente para cada muestra de fluido. Los promedios de los valores para cada mediador fueron ajustados por edad, género y diabetes, y se comparó si la respuesta ofrecida por el grupo BGI enfermo es excesiva comparada con el BGI sano.

La respuesta adquirida se determinó midiendo los niveles de anticuerpos especialmente de la IgG, pues determina cuál bacteria está siendo potencialmente etiológica para cada fenotipo clínico y biológico, lo que refleja además el nivel de exposición al microorganismo. Estos niveles de IgG, fueron determinados para los 7 microorganismos ya mencionados más *Parvimonas micra*, *Eikenella corrodens*, *Capnocytophaga ochracea*, *Veillonella parvula*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus intermedius*, *Selenomonas noxia* y *Actinomyces viscosus*. Como resultados de este estudio se definieron 5 niveles de categorías de enfermedad BGI, teniendo en cuenta la profundidad de sondaje leve (PD<3mm) y profunda (PD>4 mm), en combinación con bajos o altos índices de sangrado. (Tabla 4)

Estas 5 categorías, proporcionan un perfil de la severidad de la enfermedad, y crean categorías que reflejan diferentes fenotipos biológicos reflejando aspectos cualitativos y cuantitativos de los microorganismos y la

respuesta inflamatoria. En esta población los niveles de placa, el género, el estado diabético y la raza fueron significantes contribuyentes en la presencia de BGI, aunque no se encontró un patrón uniforme entre las categorías. Individuos con bolsas profundas pero bajo índice de sangrado BOP, tienen menos placa que individuos sanos, aunque más inflamación. La pregunta a responder sería si las estrategias antiinflamatorias pueden ser más eficientes en estos sujetos que los tratamientos antimicrobianos.

La expresión de IL-1 β y PGE_2 , importantes mediadores en la destrucción periodontal, son esenciales en pacientes con enfermedad en BGI, lo que es válido también para la gingivitis, que representaría un estado inflamatorio inocuo. El nivel de los mediadores de la respuesta innata en el fluido gingival es alto, en proporción del nivel de placa y de los microorganismos presentes, lo que significa que hay una respuesta hiperinflamatoria o excesiva. Esto representa un cambio en la relación dosis-respuesta de los pacientes, ya que si en individuos sanos bajos niveles de microorganismos (dosis) no estimulan la respuesta de IL-1 β , el mismo nivel de microorganismos estimula una fuerte respuesta en individuos con lesiones profundas. Con una carga de 27300 bacterias hay 1.012 moléculas de IL-1 β por bacteria en el surco, siendo para BGI-DL/LB 1.4 trillones mas por una bacteria en el surco y para BDI-DL/SP 1.6 trillones por una bacteria en el surco.

Los sujetos con enfermedad tienen una alta respuesta inmune, la cual puede ser causada por algún microorganismo no cultivable, no representado en los análisis de esta investigación. Se demuestra además la asociación entre *Campylobacter rectus* y gingivitis. Este microorganismo pertenece al complejo naranja de los patógenos periodontales, estando entonces muy relacionado con periodontitis. Como este microorganismo tiene una homología del 96% con *Helicobacter pylori* responsable de producir las ulceraciones en el epitelio gástrico, se infiere que la asociación de *C. rectus* con alto porcentaje de sangrado en bolsas no profundas, está relacionada con la formación de ulceraciones en el epitelio oral de manera similar a como lo hace su homólogo. Además se relaciona este microorganismo con los altos niveles de IgG, pero este anticuerpo está relacionado fuertemente con enfermedad, lo que supone que este microorganismo está evadiendo la respuesta inmune.

De manera similar se observa que la presencia de *P. gingivalis* ejerce un gran efecto en la progresión de BGI-DL/MB a BGI-DL/SB, lo cual se corrobora con los títulos elevados de IgG asociados a grandes niveles de sangrado y extensión de la bolsa. En estos sujetos también se observan elevados niveles de IL-1 β . *C. rectus* también persiste en esta categoría.

El cigarrillo juega un papel inhibitor en el sangrado de BGI-DL/MB y un potenciador de grandes profundidades de sondaje. No es claro aun, si el cigarrillo regula la respuesta inflamatoria local o, si el efecto del cigarrillo es empeorado por la presencia de un estado inmunoregulator. Sin embargo, se encuentra la misma respuesta inflamatoria en no fumadores, aunque los sujetos expuestos al cigarrillo y a la respuesta inflamatoria presentan mayor expresión de la enfermedad que los sujetos que solo están expuestos al cigarrillo.

Los pacientes que presentan bolsas profundas sin sangrado, son similares al grupo sano, excepto por las bolsas profundas, por los altos niveles de IL-1 β como los altos

títulos para *P. gingivalis* y los pocos para *C. rectus*. La respuesta de los ATC en este grupo es mucho más efectiva, sugiriendo un fenotipo mucho más estable comparado con los grupos BGI-DL/MB y BGI-DL/SB.

Es quizá el hallazgo más importante de este análisis, la característica del fenotipo biológico de la forma más severa de enfermedad, pues los individuos con BGI-DL/SB no están influenciados por los niveles de placa supragingival. Estos individuos tienen un gran incremento de IL-1 β y PGE₂ y otra serie de mediadores inflamatorios no encontrados en las otras lesiones BGI-DL, lo que indica que la naturaleza de la respuesta inflamatoria es cualitativamente diferente entre estos sujetos. Estos individuos tienen además muchos más niveles de RANTES y mcp-1 que realizan el reclutamiento de los monocitos y la activación de la formación de las células dendríticas.

No está claro aún si la excesiva producción de los productos de la inflamación local entre los grupos de BGI es atribuible a las diferencias en el genotipo, epigenotipo o a la presencia de microorganismos no cultivables, pero es un avance encontrar que la exposición a los microorganismos del biofilm tiene la capacidad de alterar la respuesta inflamatoria en los tejidos de ciertos individuos por el mecanismo epigenético.

Entre las limitaciones de este estudio se encuentra que la población estudiada pertenece a solo 4 estados de los Estados Unidos con personas mayores de 62 años, las cuales tienen un fenotipo clínico y biológico diferente asociado a las condiciones periodontales. Se excluyeron además las formas más agresivas de periodontitis, no se puede establecer que la BGI-gingivitis sea una respuesta inflamatoria en bolsas poco profundas o si sea un estado de la lesión gingival temprana, en la presencia o no de recesiones. Se desconoce si los pacientes se mueven de una categoría a otra o si cambian de categoría en respuesta al tratamiento, existiendo la gran probabilidad de que la respuesta al tratamiento sea diferente según sea el fenotipo. Finalmente es claro que la

meta de este estudio de encontrar homogeneidad con cada grupo de enfermedad no es perfecta. Se han encontrado muchos sujetos en el grupo de BGI-DL/SB con altos niveles de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, más que de *P. gingivalis* o de *C. rectus*. Pacientes con BGI-DL/MB también muestran un gran número de espiroquetas y algunos individuos tienen elevados títulos de IgG contra estos organismos.

ELEMENTOS DE UN NUEVO MODELO DE PATOGENESIS DE ENFERMEDAD PERIODONTAL

Se pueden empezar a definir los elementos de la patogénesis periodontal en términos de un nuevo modelo jerárquico, en el cual se encontraría en un nivel bajo la expresión biológica de la red inmunoinflamatoria y la respuesta del tejido conectivo y óseo determinadas por factores microbianos y la combinación específica de factores ambientales y variaciones genéticas de cada individuo. Los investigadores han empezado a proveer datos de la expresión de genes y proteínas asociados al modelo periodontal (1). Los patrones de un individuo pueden ser expresados y modificados por el consumo de 20 cigarrillos diarios o por variaciones genéticas. Se están incluyendo una variedad de perfiles como expresiones genéticas de macrófagos debido a la exposición a *P. gingivalis*, lipopolisacáridos y nicotina.

La respuesta individual en la que se incluyen citoquinas, mediadores lipídicos, alteraciones óseas y del tejido conectivo producidas por el hospedero, pueden ser claramente caracterizadas por un patrón genético, y la expresión de metabolitos y proteínas, las cuales regulan la respuesta del hospedero mientras ayudan a controlar el reto bacteriano. A pesar del progreso en definir la expresión de este sistema biológico, se requiere mayor identificación de la expresión de los perfiles del reto bacteriano, y se hace muy valioso poder definir los factores que regulan la ecología bacteriana bajo diferentes condiciones genéticas y ambientales. Es necesario también tener un mayor entendimiento de los efectos

biológicos, de los factores modificantes de la enfermedad como el hábito de fumar, la dieta, la presencia de otras enfermedades y variaciones genéticas específicas que influyen la expresión de la periodontitis. Por último, la meta será definir los patrones de expresión con respecto a cada juego de condiciones genéticas y ambientales entendiendo la representación clínica de cada uno de ellos. Esta información ayudará a mejorar la habilidad de identificar la susceptibilidad de cada individuo hacia la enfermedad y la posible respuesta al tratamiento, proporcionando una herramienta que ayude a determinar programas de promoción y atención a las poblaciones.

En resumen, los anteriores modelos son diferentes ángulos para explicar la periodontitis, siendo el modelo más completo el de Page, Schroeder y Kornman de 1997, pues no sólo miran la etiopatogénesis de la enfermedad periodontal como una entidad infecciosa producida por las bacterias, necesarias pero insuficientes para que ocurra la enfermedad, sino que le da importancia a la respuesta inmune de cada ser humano, la cual está influenciada por factores genéticos, ambientales y adquiridos que modifican de manera individual la respuesta ante el reto bacteriano. Si a este modelo se le agrega la manera como trabajan las bacterias, se convertiría en un modelo más integral.

Los modelos de Offenbacher de 2007 y de Kornman de 2008, aunque pueden ser acertados, aún carecen de evidencia experimental que los valide, pero conducirán a grandes cambios en las ideas y conceptos sobre patogénesis, diagnóstico, prevención y tratamiento de la enfermedad periodontal cuando sean comprobados; a su vez, estos no podrán ser fácilmente adoptados en nuestro medio debido a los grandes costos económicos y escasos recursos con que cuentan los países subdesarrollados y en vía de desarrollo, siendo cada vez menos los grupos privilegiados que puedan acceder a realizarse un diagnóstico proteómico y epigenético, para así instaurar un determinado tipo de tratamiento.

De ahí que se deriva la importancia de instaurar un adecuado sistema de prevención, por medio de la motivación y educación en técnicas de higiene oral, para controlar el factor etiológico ambiental como es la placa bacteriana principal causante de desencadenar la respuesta inmune alterada por parte del organismo. Para el tratamiento de la enfermedad periodontal la alternativa terapéutica más reconocida seguirá siendo la intervención directa sobre la biopelícula, por medio de controles de placa, y la remoción mecánica de la misma a través de profilaxis y/o raspaje y alisado radicular, y en ocasiones antibióticos sistémicos, teniendo siempre en cuenta que la terapia mecánica por sí sola no es capaz de controlar la aparición de la enfermedad, sin la intervención directa de los factores sistémicos, ambientales o adquiridos.

Como tratamientos alternativos a la terapia mecánica es posible ayudar a la regulación de la respuesta inflamatoria e inmune por medio de análogos de citoquinas inmunoregulatoras IL-4 y IL-10 y antagonistas de receptores de IL-1; ya que en estudios in vitro se ha demostrado el efecto inhibitorio de los AINES, sobre la enzima Ciclooxigenasa (COX) reduciendo la síntesis de prostaglandinas y disminuyendo a su vez la reabsorción ósea (6), estos fármacos se han constituido en otra alternativa terapéutica de elección para regular el efecto inflamatorio nocivo de la respuesta inmune que ocasiona la progresión de la enfermedad periodontal.

Para la producción de metaloproteinasas de la matriz, que hacen parte de la familia de las endopeptidasas dependientes del calcio y zinc (6), los análogos de tetraciclina como doxiciclina en dosis sub antimicrobiana (20 mg) tendrán una acción anticolagenasa importante en el tejido periodontal, que ayudarían a evitar la degradación de los constituyentes de la matriz extracelular (6).

En cuanto a la regulación del metabolismo óseo, se ha encontrado que el uso de bisfosfonatos, análogos no biodegradables de pirofosfonatos, disminuyen la pérdida

ósea por la periodontitis (6,7), ya que al tener estos fármacos alta afinidad por los cristales de fosfato cálcico inhiben la actividad osteoclástica (7) y la acción de las metaloproteinasas de matriz a través de un mecanismo que involucra la quelación de cationes (6). Uno de estos medicamentos, son los Alendronatos los cuales inhiben lentamente la pérdida de la densidad ósea (6).

CONCLUSIONES

La patogénesis de la enfermedad periodontal ha presentado una gran evolución desde 1960 cuando se creía que sólo los depósitos bacterianos eran los responsables del desarrollo de la periodontitis, pasando por la década de los setentas y ochentas donde se empezó a dar importancia a la respuesta del hospedero, hasta la década de los noventas en la cual además de la respuesta inmunoinflamatoria, se incluyen factores ambientales y adquiridos que modifican de manera individual la respuesta ante el reto bacteriano.

El estudio realizado por Offenbacher en 2007 aunque no comprobado todavía, determina 5 categorías de Bacterial-gingival interfase (BGI), teniendo en cuenta para clasificarlas, la profundidad al sondaje y el nivel de sangrado que dan lugar a un fenotipo biológico que es representado por un fenotipo clínico. Este modelo provee una fuerte evidencia molecular de que las condiciones periodontales desencadenan una excesiva respuesta inflamatoria relacionada con el nivel del reto microbiano presente en el biofilm, existiendo una especificidad microbiana representada por *P. gingivalis* o *C. rectus* en la presentación de la enfermedad y patogénesis.

Los individuos con la característica del fenotipo biológico de la forma más severa de enfermedad, no están influenciados por los niveles de placa supragingival, estos individuos tienen un gran incremento de IL-1 β y PGE₂ y otra serie de mediadores inflamatorios no encontrados en otros grupos de BGI, indicando que la naturaleza de la respuesta inflamatoria es cualitativamente

diferente. Los niveles de placa, el género, el estado diabético, el consumo de tabaco y la raza son significantes contribuyentes en la modificación de los estados de BGI, aunque no se encontró un patrón uniforme entre las categorías.

El nuevo modelo de patogénesis de la enfermedad periodontal propuesto por Kornman en 2008, se enfoca en los factores genéticos que afectan la progresión de la enfermedad periodontal, y explica cómo las bacterias pueden modular sus genes y también modular los genes que se expresan de forma local en la encía. Esto explicaría porque unos sitios desarrollan periodontitis, mientras que otros no y también las diferencias en la severidad entre sujeto y sujeto, desde el antígeno hasta la modulación y expresión genética del hospedero.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a los profesores Dr. Adolfo Contreras OD., MSc., PhD., Dra. Adriana Jaramillo OD., MSc.

REFERENCIAS

1. Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol* 2008;79(8 Suppl):1560-8.
2. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest* 1976;34(3):235-49.
3. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol* 2000 1997;14:33-53.
4. Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, Wilson TG Jr, Higginbottom FL, Duff GW. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1997 ;24(1):72-7.
5. Offenbacher S, Barros SP, Singer RE, Moss K, Williams RC, Beck JD. Periodontal disease at the biofilm- gingival interface. *J Periodontol* 2007;78(10):1911-25.
6. Oringer RJ; Research, Science, and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. Modulation of the host response in periodontal therapy. *J Periodontol* 2002;73(4):460-70.
7. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006;21(3):349-53.