

108



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

"INFLUENCIA DE LAS ESPECIES SUBGINGIVALES Y FACTORES GENÉTICOS EN LA ETIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES"

TESIS
QUE PRESENTA:

CAROLINA HATSUE HIGASHIDA GUERRERO

Para obtener el título de:
CIRUJANO DENTISTA

DIRECTOR DE TESIS
DRA. LAURIE ANN XIMÉNEZ FYVIE



MÉXICO D.F.

280554

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A Ruc y Ruc,
que con su amor, ejemplo y apoyo incondicional me han dado las alas para volar.

A Tita,
mi estrella.

Al Chino,
que siempre me ha sacado de apuros.

A mi Chuk,
por enseñarme a amar y lo fácil que es ser feliz.

A mis amiguitas del alma,
Este, Lau, Nicolle, Claudia, Ivy.

A Monq',
por las risas y los arranques hormonales compartidos durante estos años.

Un especial agradecimiento a la Dra. Laurie Ann Ximénez Fyvie
por haber hecho ésto posible de diversas maneras y por su amistad.

CONTENIDO

I. JUSTIFICACIÓN	1
II. INTRODUCCIÓN	3
A. Características del periodonto sano	3
B. Definición de las enfermedades periodontales	5
C. Clasificación de las enfermedades periodontales	6
1. Perspectiva histórica	6
2. Clasificación actual	7
III. ETIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES	19
A. Perspectiva histórica	19
B. Panorama actual	20
IV. FACTORES MICROBIANOS RELACIONADOS CON LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES	28
A. Perspectiva histórica	28
B. Conceptos actuales	30
1. El ambiente local: especies patógenas y benéficas	34
2. Susceptibilidad del huésped	37
3. La placa dentobacteriana como biopelícula	38
4. Periodontopatógenos propuestos en la actualidad	41
5. Complejos bacterianos en la placa subgingival	52
V. FACTORES GENÉTICOS RELACIONADOS CON LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES	56
A. Perspectiva histórica	56
B. Genes que codifican citocinas proinflamatorias	58
C. Polimorfismos genéticos relacionados con las enfermedades periodontales	59
VI. CONCLUSIONES	61
A. Aspectos microbiológicos	61
1. Impacto en el tratamiento de las enfermedades periodontales	62
B. Aspectos genéticos	64
VII. BIBLIOGRAFÍA	66
VIII. FIGURAS	96

I. JUSTIFICACIÓN

Newman (141), en un artículo publicado en el compendio del *World Workshop in Periodontics* de 1996, mencionó que la experiencia clínica, la habilidad técnica y la intuición son indispensables, pero no suficientes para obtener los mejores resultados en los tratamientos periodontales. El mantenerse actualizado y utilizar el conocimiento científico para tomar decisiones clínicas en los tratamientos empleados, aumenta las posibilidades del éxito. Por tradición, el clínico utiliza su experiencia personal y los resultados logrados en la práctica clínica diaria para tomar decisiones acerca de los tratamientos utilizados. Hasta la fecha, las terapias periodontales continúan siendo elegidas de manera empírica y sólo excepcionalmente se utilizan los diagnósticos microbiológicos y/o genéticos para elegir una terapia sobre otra. Sin embargo, es necesario que los avances en el conocimiento científico sean utilizados en la clínica para poder ofrecer terapias más adecuadas para el control y prevención de los diferentes tipos de enfermedades periodontales.

En años recientes, la investigación en periodoncia ha crecido grandemente gracias a los avances en los campos de la microbiología y la genética periodontal. Se ha profundizado en el campo de la identificación de los factores de riesgo para la presentación y progreso de las enfermedades periodontales. Las técnicas microbiológicas actuales han permitido identificar a diversas especies individuales y combinaciones de éstas como patógenos potenciales. Por otra parte, se ha encontrado que la presencia de ciertas variaciones genéticas puede actuar como factor de riesgo para la presentación de formas severas de enfermedades periodontales. Algunas de estas variaciones incluyen polimorfismos genéticos, que afectan la respuesta inmunológica del huésped ante las bacterias (36, 53, 93, 97).

A pesar de que la evidencia científica en torno a las enfermedades periodontales es extensa, en la práctica clínica la importancia que los agentes microbiológicos tienen en la etiología de estas infecciones, no ha logrado el impacto suficiente en la manera de tratarlas. Cuando los tratamientos periodontales fracasan, generalmente se culpa al paciente por su ineficiencia para controlar la placa, o al clínico por su inadecuada selección de la terapia. Sin embargo, en pocas ocasiones se enfatiza al verdadero culpable: la incapacidad para controlar a los agentes causales de la enfermedad y a la respuesta inmunológica del huésped.

El momento actual en el que se encuentra la periodoncia como ciencia y en el futuro, la trascendencia clínica estará determinada por la aplicación clínica de la evidencia científica. Por lo tanto, el presente trabajo presenta una síntesis de los conocimientos científicos pasados y presentes relacionados con la etiología de las enfermedades periodontales que deben ser considerados, en combinación con la experiencia clínica, en la selección de las terapias periodontales para cada caso en particular de acuerdo a los perfiles microbiológicos y genéticos específicos del paciente.

II. INTRODUCCIÓN

Desde el nacimiento hasta la muerte, la cavidad oral es colonizada por aproximadamente 400 a 500 especies bacterianas y se estima que un individuo puede estar colonizado por aproximadamente 150 especies bacterianas a la vez (192). Aunque la presencia de algunas de estas bacterias es transitoria, la mayoría son residentes permanentes de la placa dentobacteriana que han evolucionado para ocupar el nicho ecológico provisto por la superficie del diente y por el resto de las superficies de la cavidad oral, incluyendo el epitelio gingival.

A pesar de que varias de estas especies son comunes entre individuos, cada persona posee una flora característica. Sin embargo, aún no está claro si las diferencias individuales en la composición de placa y los efectos de algunas especies de microorganismos en particular están controlados por factores ambientales, genéticos, inmunológicos, microbianos o por una combinación de éstos. Moore *et al.* (131) encontraron que la flora periodontal de hermanos gemelos que habitan en el mismo hogar, es significativamente más similar que la de otros niños de la misma edad, lo que indica que el ambiente y/o la genética pueden influir en la composición de la placa. Por otra parte, se tienen evidencias de que la respuesta inmunológica ante los microorganismos de la placa varía entre individuos, lo cual puede estar dictado por los tipos de microorganismos presentes y/o por factores genéticos, sugiriendo que una misma especie bacteriana puede no tener el mismo efecto en todas las personas.

A. CARACTERÍSTICAS DEL PERIODONTO SANO

El periodonto (*peri*, alrededor; *odontos*, diente) está conformado por la encía, el ligamento periodontal, el cemento radicular y el hueso alveolar. La encía se extiende

desde el margen gingival hasta la unión mucogingival (excepto en el paladar). El color de la encía sana es uniforme, rosado pálido, con variaciones de acuerdo al grado de queratinización, pigmentación, grosor y vascularidad. El margen gingival es festoneado y se adelgaza coronalmente para encontrarse con la superficie del diente en un borde de filo de cuchillo. La encía llena el espacio interdental cuando los dientes adyacentes están en contacto, y esta encía interdental consiste en picos linguales y vestibulares conectados por el collado debajo del punto de contacto. El tejido gingival sano es firme. La textura de superficie puede ser lisa o ligeramente puntilleada. La profundidad del surco gingival sano es de 1 a 3 mm. La posición del margen, el contorno y el grosor gingival dependen en mayor o menor grado de la posición de los dientes adyacentes.

La encía está compuesta por epitelio escamoso estratificado y tejido conectivo fibroso denso. El epitelio gingival se divide en epitelio bucal (queratinizado), epitelio del surco o intersticio dento-gingival (generalmente no queratinizado) y epitelio de unión (no queratinizado). El epitelio de unión se extiende desde la porción apical del surco gingival hasta la unión cemento-esmalte y se adhiere al cemento a través de la lámina basal interna y por hemidesmosomas. El tejido conectivo gingival consiste principalmente de fibras de colágena densas con pequeñas cantidades de fibras elásticas, reticulares y de oxitalán, células como fibroblastos y mastocitos, elementos vasculares y nervios. Las fibras de colágena de la encía forman distintos grupos y anclan firmemente a la encía al insertarse en el cemento y el hueso alveolar. Además, se encuentran células inflamatorias en pequeños números, dentro y subyacentes al epitelio de unión, y consisten en leucocitos polimorfonucleares, macrófagos, monocitos, linfocitos y células plasmáticas. La vasculatura de la encía es muy abundante, y deriva de vasos en el lado perióstico del proceso alveolar, ligamento periodontal y hueso

periodontal y hueso alveolar. Inmediatamente subyacente al epitelio del surco y al epitelio de unión, existe una red de capilares profusos. El fluido crevicular puede o no ser detectado en la encía sana, dependiendo del método de recolección.

La cresta alveolar interdental normalmente se localiza 2 mm apical a la unión amelocementaria y su tamaño y contorno varían considerablemente de acuerdo a la posición y angulación dentaria, la forma de la raíz, la distancia entre raíces, la forma de la corona y la etapa de erupción.

El ligamento periodontal aparece en las radiografías como un área radiolúcida entre la superficie radicular y el hueso alveolar adyacente. Consiste en grupos de fibras de colágena que se insertan del cemento radicular del diente al hueso alveolar, manteniendo al diente dentro de su alvéolo. La inserción del tejido conectivo se extiende hasta la unión amelocementaria. El ancho del ligamento periodontal varía entre 0.1 y 0.25 mm, dependiendo de la edad, estadio de erupción y función del diente.

B. DEFINICIÓN DE LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES

Las enfermedades periodontales son una serie de infecciones endógenas mixtas, es decir, que involucran a varias especies bacterianas y resultan del ataque por bacterias que normalmente colonizan la placa dentobacteriana. Dicho ataque, provoca respuestas inmunes del huésped que causan inflamación y pueden llevar a la destrucción de los tejidos periodontales **(85)**.

Existe un equilibrio dinámico entre las bacterias de la placa y el sistema inmunológico del huésped. Las bacterias de la placa dentobacteriana han adquirido estrategias de supervivencia que favorecen su crecimiento en este ambiente, mientras que el huésped normalmente limita su crecimiento por medio de una combinación de respuestas inmunes innatas y adquiridas. Esto no es normalmente un proceso dañino,

sino que representa una interacción altamente evolucionada entre las bacterias y el huésped. Las bacterias liberan antígenos que el huésped reconoce como extraños y bajo condiciones de salud, el huésped mantiene una defensa efectiva contra las bacterias, limitando su proliferación. Sin embargo, bajo determinadas condiciones, que involucran la adquisición de especies nuevas, el sobrecrecimiento de especies endógenas o la deficiencia del sistema de defensa del huésped, las bacterias pueden iniciar un proceso de inflamación destructiva. En los casos extremos, existe pérdida de la dentición, la cual significa la remoción del hábitat del patógeno, protegiendo al huésped de subsecuentes infecciones.

C. CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES

1. Perspectiva histórica

La clasificación y descripción de las enfermedades periodontales ha evolucionado de acuerdo a la aparición de nueva información relacionada con la etiología, patogénesis y los factores del huésped. Este proceso continuará a medida que nuestros conocimientos acerca de estas enfermedades se profundicen.

Anteriormente, la enfermedad periodontal se clasificaba en gingivitis y periodontosis, ésta última ha sido renombrada como periodontitis. Se pensaba que la periodontitis era un estadio avanzado de gingivitis (55). La información actual indica que existen un número de enfermedades periodontales con etiologías bacterianas e interacciones huésped-parásito específicas, que conducen a distintas manifestaciones clínicas. Por otra parte, la gingivitis parece no siempre conducir a la periodontitis, sino que puede ser considerada como una entidad patológica distinta (23, 102).

En el *World Workshop of Clinical Periodontics* de 1977, la *American Academy of Periodontology* (AAP) sólo reconocía dos formas de periodontitis: periodontitis juvenil y

periodontitis marginal crónica. Sin embargo, en la última década, gracias a la información adquirida, ha surgido la idea de que la periodontitis comprende una familia de enfermedades relacionadas pero distintas entre sí, que difieren en etiología, historia natural, progreso y respuesta a la terapia. En reconocimiento a ello, la AAP adoptó la siguiente clasificación en Noviembre de 1986 **(23)**:

- 1) Periodontitis juvenil
 - a) Periodontitis prepuberal
 - b) Periodontitis juvenil localizada
 - c) Periodontitis juvenil generalizada
- 2) Periodontitis del adulto
- 3) Gíngivo-periodontitis ulceronecrosante
- 4) Periodontitis refractaria

2. Clasificación actual

En 1989, la AAP propuso variaciones a la clasificación de 1986 y hasta la fecha, la clasificación que se describe a continuación es la aceptada **(140)**:

- 1) Periodontitis del adulto
- 2) Periodontitis de inicio temprano
 - a) Periodontitis prepuberal
 - Generalizada
 - Localizada
 - b) Periodontitis juvenil
 - Generalizada
 - Localizada
 - c) Periodontitis de rápido progreso
- 3) Periodontitis asociada a enfermedades sistémicas
- 4) Periodontitis ulceronecrosante
- 5) Periodontitis refractaria

PERIODONTITIS

En la actualidad, se reconocen seis principales formas de periodontitis: periodontitis del adulto, periodontitis prepuberal, periodontitis juvenil, periodontitis de rápido progreso, periodontitis asociada a enfermedades sistémicas y periodontitis refractaria (67, 150, 215-216).

1) PERIODONTITIS DEL ADULTO

Puede tener su inicio en la adolescencia y continuar a lo largo de la vida del individuo. Usualmente no es significativa hasta mediados de la década de los treinta. La prevalencia y severidad aumentan con la edad en pacientes susceptibles. El progreso de la enfermedad es generalmente lento y continuo. Aparentemente no hay predilección por sexo. La presentación y severidad de la periodontitis del adulto está directamente relacionada a la presencia de microorganismos específicos en la placa. La función de los neutrófilos y linfocitos es aparentemente normal. Las bacterias asociadas con la periodontitis del adulto varían dependiendo del grado de destrucción periodontal, actividad de la enfermedad y resistencia del huésped (112). Actualmente se reconocen pocos patógenos consenso implicados en la periodontitis del adulto y éstos incluyen únicamente *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* y *Treponema denticola* (195).

2) PERIODONTITIS DE INICIO TEMPRANO

Existen tres formas de periodontitis de inicio temprano, que son la periodontitis prepuberal, la periodontitis juvenil y la periodontitis de rápido progreso.

a) PERIODONTITIS PREPUBERAL

La periodontitis prepuberal es una condición rara que inicia con la erupción de los dientes primarios, afectando tanto a la dentición primaria como a la permanente. Puede presentarse de manera generalizada o localizada. Esta forma de periodontitis está asociada a una microbiota subgingival dominada por *Prevotella intermedia* y *Capnocytophaga sputigena* (152).

- **Periodontitis prepuberal generalizada**

La periodontitis prepuberal generalizada se caracteriza por inflamación gingival severa, pérdida rápida de hueso, movilidad y pérdida de los dientes. Existen defectos de los leucocitos polimorfonucleares y mononucleares. Los pacientes son susceptibles a otras infecciones, como otitis media e infecciones de la piel y de las vías respiratorias altas (151).

- **Periodontitis prepuberal localizada**

La periodontitis prepuberal localizada afecta solamente algunos de los dientes primarios y es menos agresiva que la forma generalizada. Puede estar relacionada con defectos en los leucocitos polimorfonucleares o en los mononucleares, pero no en ambos

b) PERIODONTITIS JUVENIL

La periodontitis juvenil tiene su inicio alrededor de la pubertad. Al igual que la periodontitis prepuberal, puede manifestarse de manera generalizada o localizada.

- **Periodontitis juvenil generalizada**

Ocurre a edad temprana (12 a 30 años) y se caracteriza por destrucción periodontal rápida y severa alrededor de la mayoría de los dientes. Está asociada con

un trastorno quimiotáctico de los neutrófilos y con una microbiota subgingival donde predominan *Porphyromonas gingivalis* y *Eikenella corrodens* (227).

- **Periodontitis juvenil localizada**

Tiene su inicio alrededor de la pubertad y se caracteriza por defectos angulares severos del hueso en la zona de los primeros molares permanentes y en ocasiones en los incisivos laterales y/o centrales. El grado y severidad de la destrucción no son consistentes con la cantidad de placa, que puede ser relativamente escasa, ni con la falta de características clínicas de inflamación severa. Las lesiones son generalmente simétricas y bilaterales. Las mujeres son afectadas en mayor proporción que los hombres (3:1) y los individuos de raza negra más que los de raza blanca. La velocidad de pérdida de inserción se estima en 4 a 5 micras por día, lo cual es de tres a cinco veces mayor que la velocidad de avance de la periodontitis en adultos. Las etapas tempranas de la enfermedad involucran uno o dos sitios alrededor de los primeros molares e incisivos. El diagnóstico definitivo generalmente se hace cuando al menos tres sitios muestran pérdida de inserción de más de 5 mm. En casos más severos se presenta un mayor número de sitios afectados. La enfermedad puede tener una base genética, heredada como característica dominante ligada al cromosoma X o como característica autosómica recesiva (135, 210). Hallazgos comunes son la quimiotaxis y fagocitosis deprimidas en neutrófilos (214).

El principal microorganismo subgingival asociado con la periodontitis juvenil localizada es *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (66, 142-143, 186).

c) PERIODONTITIS DE RÁPIDO PROGRESO

Ocurre en poblaciones de adultos jóvenes, típicamente a principios de los veinte años hasta mediados de los treinta. Se caracteriza por inflamación gingival severa y

pérdida rápida de la adherencia del tejido conectivo y del soporte del hueso alveolar. Un gran porcentaje (66%) de las personas afectadas muestran una respuesta quimiotáctica de neutrófilos suprimida (214). Es muy posible que existan implicaciones genéticas para esta enfermedad (9, 202-204). Los valores sanguíneos de laboratorio y la inmunidad humoral aparentemente son normales (22). En contraste con esta descripción de la periodontitis de rápido progreso, se ha reportado una variación en un grupo de edad ligeramente mayor (16 a 35 años) asociada a cantidades significativas de placa y cálculo (202). Los factores inmunológicos y genéticos relacionados con este padecimiento están siendo investigados en la actualidad. Las bacterias asociadas con la periodontitis rápidamente progresiva incluyen *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* y *Eikenella corrodens* (135, 210), *Eubacterium brachy*, *Eubacterium nodatum* y *Eubacterium timidum* (133, 135) y *Campylobacter rectus* (132, 135, 210). Las investigaciones morfológicas han demostrado que la periodontitis de rápido progreso asociada a placa está caracterizada por una zona de microorganismos Gram positivos que se adhieren a la superficie del diente y por una zona adyacente al epitelio de la bolsa de microorganismos Gram negativos y espiroquetas que se extiende hasta el extremo apical de la bolsa (223).

3) PERIODONTITIS ASOCIADA A ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Varias enfermedades sistémicas, tales como la diabetes mellitus tipo I (26), el síndrome de Down (48), el síndrome de Papillon-LeFèvre (74, 217), la neutropenia (93), el síndrome de Chediak-Higashi (23) y el SIDA (169) entre otras, están asociadas a un aumento en la prevalencia e incidencia de las enfermedades periodontales.

- **Diabetes mellitus**

La diabetes mellitus está asociada a una prevalencia e incidencia aumentadas de enfermedades periodontales (45, 48, 62, 83-84, 136, 147, 148, 170-171). Se han propuestos varios mecanismos para explicar cómo esta enfermedad contribuye a la periodontitis (84). Los pacientes diabéticos muestran cicatrización de heridas deficiente y una capacidad reducida para responder ante las infecciones debido a factores genéticos y alteraciones metabólicas. Algunos investigadores han sugerido que la disfunción de los linfocitos polimorfonucleares en la diabetes mellitus insulino dependiente está ligada al grado de severidad de la enfermedad periodontal (49). Estos estudios también indican que la diabetes no controlada, de temprano inicio y de larga duración, confiere un riesgo aumentado de padecer enfermedades periodontales destructivas (45, 176). La explicación propuesta es que existe un aumento en la concentración de enzimas catabólicas en el fluido crevicular de pacientes con control diabético deficiente (147). El papel de la diabetes mellitus en el progreso de la enfermedad periodontal es aún controversial. Varios estudios han indicado que la periodontitis es más severa en pacientes diabéticos que en pacientes no diabéticos (45, 176); sin embargo, esta observación no ha sido corroborada en otros estudios (170). Mientras que algunos autores han reportado un mejor estado periodontal en pacientes diabéticos controlados que en no controlados, otros no han encontrado diferencias entre estas dos poblaciones (171).

- **Infección por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana)**

En artículos tempranos, aparentemente las enfermedades periodontales eran más prevalentes y severas en pacientes VIH-positivos que en pacientes no infectados

por VIH (56-57, 225). Sin embargo, contrariamente a los artículos anteriores que demuestran condiciones periodontales muy severas en sujetos con VIH, varios artículos recientes indican que no existen diferencias notables entre la prevalencia y severidad de las enfermedades periodontales en sujetos VIH-positivos y sujetos VIH-negativos (14, 47, 92, 100, 123, 205). Una posible explicación es que los estudios recientes toman como población a un grupo aleatorio de pacientes seropositivos y no sólo a los sujetos seropositivos que se presentan para examen después de que han manifestado síntomas orales.

Las muestras de placa de sitios con enfermedad periodontal de pacientes seropositivos indican que la microbiota subgingival es similar a la de pacientes VIH-negativos, a excepción de que ocasionalmente se detectan microorganismos inusuales (134, 138, 164, 231).

No todos los pacientes VIH-positivos manifiestan enfermedad periodontal y tampoco la forma extremadamente severa de la enfermedad periodontal. Además, estos pacientes pueden ser tratados exitosamente utilizando terapias periodontales convencionales, que incluyen raspado y alisado radicular, enjuagues con antisépticos y administración de antibióticos sistémicos y/o locales (228).

4) PERIODONTITIS ULCERONECROSANTE (PUN)

Los trastornos inflamatorios más severos causados por bacterias de la placa dentobacteriana son la gingivitis ulceronecrosante, la periodontitis ulceronecrosante y la estomatitis ulceronecrosante. Estas enfermedades son rápidamente destructivas y aparentemente representan varias etapas del mismo proceso infeccioso (81). No siempre se hace la distinción entre el término gingivitis ulceronecrosante y periodontitis

ulceronecrosante. La gingivitis ulceronecrosante se limita a las lesiones que solamente involucran tejido gingival, sin pérdida de inserción. Sin embargo, con frecuencia la enfermedad tiene como consecuencia la pérdida de inserción, y el término correcto para estos casos es "periodontitis ulceronecrosante", dado que las lesiones están confinadas a los tejidos periodontales, incluyendo encía, ligamento periodontal y hueso alveolar **(222)**.

En la periodontitis ulceronecrosante rara vez existe formación de bolsas periodontales profundas, ya que la necrosis gingival extensa frecuentemente coincide con la pérdida de hueso de las crestas alveolares. La necrosis gingival se desarrolla rápidamente. Inicialmente se forman úlceras gingivales sobre las puntas de las papilas interdentes, cubiertas de una pseudomembrana amarillenta. El tejido subyacente sangra con facilidad y las lesiones son muy dolorosas. Conforme avanza la necrosis gingival se produce destrucción tisular que forma cráteres. Con el progreso rápido de la enfermedad, partes del hueso alveolar se necrosan, formando secuestros óseos. Esto es particularmente evidente en pacientes inmunocomprometidos, incluyendo a pacientes VIH-positivos **(81)**.

En la mayoría de los casos, el curso de la enfermedad es agudo, caracterizado por la destrucción rápida de los tejidos periodontales. Sin embargo, si no se da tratamiento o si éste es inadecuado, la fase aguda puede ceder. Los síntomas disminuyen, pero la destrucción periodontal continúa a menor velocidad. Esta condición recibe el nombre de periodontitis ulceronecrosante crónica **(222)**.

Algunos factores predisponentes para las enfermedades periodontales necrosantes son enfermedades sistémicas como VIH y desnutrición, higiene bucal

deficiente, gingivitis preexistente, historia de enfermedad periodontal necrosante, estrés psicológico y sueño inadecuado, tabaquismo e ingesta de alcohol **(222)**.

Se ha encontrado una parte constante y una parte variable en las muestras de placa de lesiones de periodontitis ulceronecrosante. La "microbiota constante" consistió en especies de *Treponema*, *Selenomonas*, *Fusobacterium* y *Prevotella intermedia*, mientras que la porción variable consistió en una gama de otros tipos bacterianos **(111)**. A pesar de ello, no existe evidencia para sugerir una importancia etiológica primaria de estas bacterias, a excepción de algunos microorganismos como *Prevotella intermedia* y especies de *Treponema* **(25)**.

5) PERIODONTITIS REFRACTARIA

Es la enfermedad que se presenta en pacientes que siguen mostrando pérdida de inserción después de una terapia aparentemente adecuada. La periodontitis refractaria puede ser explicada por diversos factores: aumento en el número de periodontopatógenos, clonas virulentas de especies patogénicas, presencia de una microbiota poco usual, incapacidad del huésped o del clínico de eliminar a los patógenos persistentes debido a su localización en los tejidos periodontales, y/o una respuesta insuficiente del huésped que permite que niveles bajos de patógenos colonicen el periodonto **(1, 28, 216)**.

La microbiota subgingival de pacientes con periodontitis refractaria es muy heterogénea y no hospeda proporciones elevadas de los periodontopatógenos "clásicos" (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* y *Bacteroides forsythus*), aunque sí se encuentran proporciones elevadas de *Streptococcus constellatus* **(28)**. También están presentes especies que no

se consideran comúnmente como parte de la microbiota bucal, tales como *Acinetobacter baumannii*, *Gemella haemolysans*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus warneri*, *Pseudomonas aeruginosa* y especies de los géneros *Bartonella*, *Ralstonia*, *Neisseria*, *Eubacterium*, *Rothia*, *Gordona*, *Gunella*, *Corynebacterium*, *Leptotrichia* y *Actinomyces* (28).

GINGIVITIS

Aparentemente, la enfermedad periodontal más común es la gingivitis asociada a placa dentobacteriana. Clínicamente, la gingivitis está caracterizada por enrojecimiento, sangrado gingival, edema o agrandamiento, sensibilidad y fragilidad gingival. Pueden presentarse pseudobolsas de 4 a 5 mm como resultado de la inflamación del tejido en sentido coronal. Sin embargo, el epitelio de unión sigue adherido a la superficie dentaria, y no existe pérdida del ligamento periodontal ni del hueso alveolar. La gingivitis puede persistir por períodos prolongados sin progreso significativo o puede ser precursora de periodontitis.

1) GINGIVITIS ULCERONECROSANTE AGUDA (GUNA)

Esta forma de gingivitis es una infección gingival aguda y recurrente de etiología compleja, caracterizada por la necrosis de las puntas de las papilas gingivales, sangrado espontáneo, dolor y olor fétido. Las características clínicas definen el diagnóstico. A través de estudios ultraestructurales, se ha visto la invasión bacteriana por espiroquetas y especies fusiformes en el tejido conectivo y se han encontrado proporciones aumentadas de *Prevotella intermedia* (105, 111). Son comunes los episodios recurrentes de GUNA, y puede desarrollarse una condición crónica que conduce a la periodontitis ulceronecrosante

2) GINGIVITIS INFLUENCIADA POR HORMONAS ESTEROIDES

Se manifiesta como gingivitis puberal, gingivitis del embarazo y gingivitis asociada a medicamentos para control natal y esteroides. Aparentemente el crecimiento de especies de *Porphyromonas* es estimulado cuando los niveles de hormonas esteroideas están elevados (94-95). Estas formas de gingivitis están caracterizadas por una aparente respuesta exagerada a la placa, reflejada por inflamación intensa, enrojecimiento, edema y crecimiento gingival. Casos severos de este tipo de gingivitis pueden progresar a granuloma piógeno (tumor del embarazo).

3) HIPERPLASIA GINGIVAL INFLUENCIADA POR MEDICAMENTOS

Puede ocurrir como resultado del uso de fentoina (utilizada para controlar los trastornos convulsivos) (199), de ciclosporina (utilizada para terapia inmunosupresora en pacientes de transplantes) (165) y nifedipina (utilizada en el tratamiento para angina de pecho) (113). La hiperplasia por fentoina puede o no ser inducida por placa. Parece ser que la fentoina estimula a los fibroblastos y células epiteliales en cultivos de tejido (199). Clínicamente, la lesión inicia como crecimientos en forma de perlas del margen gingival y la papila. Este crecimiento continúa y el crecimiento del margen gingival y de la papila se unen. El crecimiento excesivo resulta en la formación de pseudobolsas.

4) GINGIVITIS ASOCIADA A ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Está caracterizada por la descamación del epitelio gingival, dejando una superficie intensamente enrojecida. La descamación del epitelio se debe a la formación de vesículas y debe ser considerada más un signo que una enfermedad. La mayoría de estos casos representan manifestaciones orales de dermatosis por liquen plano erosivo, penfigoide mucoso membranoso benigno, penfigoide buloso y pénfigo vulgaris (126).

Las lesiones descamativas pueden ser causadas por reacciones alérgicas conocidas como gingivoestomatitis alérgica. El penfigoide mucoso membranoso benigno y pénfigo vulgaris tienen implicaciones médicas serias, por lo que es esencial el diagnóstico temprano y definitivo **(145)**. Las lesiones pueden involucrar parte de o toda la encía junto con otras superficies mucosas de la cavidad bucal.

Otras formas de gingivitis están asociadas a trastornos sanguíneos, deficiencias nutricionales, tumores, factores genéticos, respiración bucal e infecciones bacterianas y virales difusas.

III. ETIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES

A. PERSPECTIVA HISTÓRICA

Existen evidencias de que los causantes de las enfermedades periodontales son un grupo selecto de microorganismos, y de que gran parte de los microorganismos que colonizan la placa dentobacteriana pertenecen a la microbiota endógena, por lo que generalmente son compatibles con el estado de salud bucal.

Durante más de un siglo ha estado activa la búsqueda de los agentes etiológicos de las enfermedades periodontales. La búsqueda comenzó durante la edad de oro de la microbiología, entre 1880 y 1920, cuando fueron identificados varios de los agentes etiológicos de muchas infecciones médicas importantes como la tuberculosis y el cólera. Inicialmente se pensó que los responsables de las enfermedades periodontales podían ser las amibas, espiroquetas, fusiformes o estreptococos **(127)**. Durante el período comprendido entre 1920 y 1960, el interés en los microorganismos declinó, dando paso a la idea de que la enfermedad periodontal se debía a otras causas, como defectos constitucionales del paciente, trauma por oclusión, atrofia por desuso o alguna combinación de estos factores **(10)**. Las bacterias pasaron a ser invasores secundarios en este proceso, o bien, simplemente contribuyentes al proceso inflamatorio observado en la destrucción periodontal. En la década de 1960, dos grupos de investigadores retomaron el interés en los agentes microbianos específicos. Listgarten detectó espiroquetas en cantidades y proporciones elevadas en lesiones de GUNA **(105)**. Keyes y Jordan demostraron que la enfermedad periodontal podía ser transmitida entre hámsters mantenidos en la misma jaula **(88)**. Se demostró también en esta época, que un cultivo puro de prácticamente cualquier microorganismo, era capaz de causar

enfermedad periodontal destructiva en animales sanos (87). Así mismo, se observó que estos microorganismos formaban abundante placa y se pensó que los microorganismos formadores de grandes cantidades de placa eran responsables de la enfermedad periodontal destructiva. A finales de la década de los sesentas, la idea de que la placa dentobacteriana estaba asociada a la enfermedad periodontal era ya ampliamente aceptada. Los estudios de Løe *et al.* (108, 110) demostraron que la acumulación de placa precedía e iniciaba la gingivitis. Muchos investigadores pensaron que la gingivitis eventualmente llevaba a la destrucción de los tejidos periodontales, posiblemente a través de mecanismos mediados por el huésped. Sin embargo, surgieron preguntas debido a que si todos los tipos de placa eran similares, por qué no todos los individuos presentaban destrucción periodontal ante la acumulación de placa. También se preguntaban los investigadores de esa época, por qué si la inflamación era el principal mediador de la destrucción de los tejidos, la mayoría de los dientes en presencia de gingivitis no se perdían.

Durante los últimos 30 años se han hecho los mayores avances en este campo y los conceptos acerca de la etiología de las enfermedades periodontales cambiaron drásticamente gracias a estudios basados en la estructura y composición de la placa dentobacteriana asociada a los tejidos periodontales. Estos avances han sido posibles, en gran parte debido a los progresos en las técnicas microbiológicas.

B. PANORAMA ACTUAL

Actualmente, se sabe que la etiología de las enfermedades periodontales es multifactorial (69, 191). Las características principales de la gingivitis y de la periodontitis son las reacciones inflamatorias e inmunológicas ante la presencia de especies microbianas específicas en la placa dentobacteriana. La reacción inflamatoria

es visible tanto clínica como microscópicamente en el periodonto afectado y representa la defensa del huésped ante la presencia de la microbiota de la placa, sus productos y el intento por prevenir la invasión de estos microorganismos hacia los tejidos más internos.

Las cuentas bacterianas en sitios subgingivales varían desde 10^3 en el surco gingival sano, hasta 10^8 en bolsas periodontales profundas (193). Existe una correlación positiva entre la cantidad de placa dentobacteriana presente y la severidad de la periodontitis. La mayoría de las formas de enfermedades periodontales son trastornos asociados a la placa, que comienzan con la inflamación de la encía. Si estos trastornos no son sometidos a tratamiento, en algunos individuos susceptibles, la inflamación puede extenderse para involucrar porciones más profundas del periodonto. Aún no se sabe con seguridad la razón por la cual en algunos pacientes las lesiones permanecen localizadas a la porción marginal de los tejidos gingivales, mientras que en otros progresan hasta involucrar la pérdida de inserción del tejido conectivo y del hueso alveolar. Los mismos argumentos son ciertos también para los sitios individuales en un paciente susceptible. Está claro que debe existir un desbalance entre la relación huésped-microorganismo en las lesiones destructivas que debe ser único para ese sitio y para los individuos periodontalmente susceptibles.

Los procesos inflamatorios pueden parecer similares a los que se llevan a cabo en el resto del organismo; sin embargo, existen diferencias significativas. Esto, hasta cierto grado, es consecuencia de la anatomía del periodonto. El epitelio de unión es único. Tiene dinámicas celulares y de fluido particulares, y en todo momento busca preservar la continuidad de la interfase entre los tejidos duros y blandos. Además, los procesos inflamatorios e inmunes en el tejido periodontal se dan en respuesta no sólo a

una especie bacteriana, sino a muchas especies y sus productos, los cuales actúan durante un período de tiempo prolongado. Las bolsas periodontales pueden contener más de 400 especies diferentes de microorganismos (193), cada una con distintos potenciales patogénicos, que varían dependiendo del ambiente y el estado de colonización.

La acumulación de placa sobre la superficie de los dientes, adyacente al tejido gingival, pone en contacto a las células del epitelio del surco y del epitelio de unión con los productos de desecho, enzimas y componentes de la superficie de las bacterias colonizadoras (Fig. 1). A medida que se incrementa la cantidad de placa, también se incrementa la irritación de los tejidos del huésped. Las células epiteliales son estimuladas por las sustancias liberadas por las bacterias y comienzan a producir citocinas proinflamatorias y otros mediadores químicos de la inflamación (34). Estos mediadores inician una respuesta inflamatoria siguiendo el patrón clásico de la inflamación. Los tejidos se inflaman a medida que se acumula el fluido y comienza la infiltración celular, dando como resultado la aparición de gingivitis clínica. En las etapas iniciales, predominan los neutrófilos, debido a la movilidad y flexibilidad de estas células y a los efectos de moléculas de adhesión en los vasos sanguíneos que preferentemente adhieren a los leucocitos polimorfonucleares (LPMN) (Fig. 2). Se desarrolla un gradiente quimiotáctico desde el surco hasta el tejido conectivo y los LPMN son atraídos hacia el surco gingival. Los factores quimiotácticos incluyen proteínas microbianas y péptidos, así como factores del huésped, tales como las quimiocinas (particularmente interleucina 8 (IL-8)), moléculas producidas por neutrófilos (como leucotrieno B4) y moléculas derivadas de la activación del sistema de complemento (C5a) (90, 96). De esta manera, los LPMN son atraídos al área junto con otros

leucocitos, como monocitos, macrófagos y linfocitos. Los macrófagos son posiblemente las únicas células, además de los neutrófilos, que tienen una función útil en el surco gingival al fagocitar LPMN muertos. Esto es muy útil para el huésped, ya que los LPMN sobreactivados o moribundos liberan enzimas por degranulación descontrolada, lo que provoca más daño y excitación a los tejidos del huésped, exacerbando la inflamación. La otra función principal del macrófago es presentar antígenos a los linfocitos T. Sin embargo, no pueden llevar a cabo esta función en el surco, ya que no pueden regresar a los tejidos y al sistema linfático, donde completarían esta función. El papel de los macrófagos como presentadores de antígenos y las funciones inmunes de las células B y T tienen lugar dentro del tejido conectivo. Las moléculas de adhesión, tales como CD44, mantienen a las células inmunes ancladas dentro de los tejidos para que puedan funcionar sin perderse a través del surco (137). Otras moléculas específicas de adhesión, como ICAM-1 en el epitelio de unión, asisten a los movimientos de los LPMN hacia el surco (96). La cantidad de estas moléculas de adhesión es aumentada durante la inflamación por varias citocinas proinflamatorias producidas por los LPMN, macrófagos, fibroblastos gingivales y células endoteliales (221) y también por la acción directa de los productos bacterianos (161).

Los LPMN llegan al surco en grandes cantidades y comienzan su función de fagocitosis, auxiliados por anticuerpos y por factores del complemento (opsoninas). La presencia de los receptores Fc para estas moléculas en las superficies de los LPMN son necesarias para la función antimicrobiana de los anticuerpos. Varios investigadores han encontrado que las variaciones en estos receptores Fc pueden ser factores que predisponen a la enfermedad periodontal (226). Se ha demostrado claramente que una reducción en número o función de los LPMN es nociva para el periodonto (73). Otro

factor relacionado con la acumulación de los LPMN en los tejidos es la cantidad de moléculas de adhesión leucocítica y endotelial. La importancia de estas moléculas está claramente evidenciada en trastornos como deficiencia de adhesión leucocitaria, donde los dientes se pierden al erupcionar, y aunque las cantidades de LPMN son normales, existen muy pocos en el tejido y surco gingival **(49)**.

A medida que la inflamación se establece, el proceso inmunológico es iniciado (si se trata de la primera respuesta ante los antígenos) o restablecido (respuesta típica). En la iniciación de la respuesta inmune, las células de Langerhans del epitelio toman el material antigénico derivado de las bacterias y lo llevan al tejido linfoide, donde ocurre la presentación de antígeno a los linfocitos. Los linfocitos comprometidos vuelven al sitio de exposición a las bacterias, donde las células B son transformadas a células plasmáticas que producen anticuerpos, o donde las células T contribuyen a esta respuesta humoral, desarrollando respuestas mediadas por células contra los microorganismos (Fig. 3). Los anticuerpos pueden ser producidos local o sistémicamente. Estos actúan agregando a los microorganismos, previniendo así que se adhieran al epitelio. Así mismo, trabajan junto con el complemento para lisar microbios y junto con los LPMN para permitir la opsonización y fagocitosis eficiente. El número y función de los anticuerpos es importante, ya que los individuos que muestran una respuesta efectiva son más resistentes a la periodontitis que aquellos con respuestas deficientes debidas a la cantidad o calidad de anticuerpos **(24, 27, 43-44)**.

La acumulación de los LPMN y su actividad en el surco tiene como resultado la liberación de enzimas con efectos perjudiciales tanto para los microorganismos como para los tejidos del huésped. Además, el infiltrado inmunológico requiere de espacio dentro del periodonto para llevar a cabo su función, por lo cual, los componentes

estructurales deben perderse para crear espacio físico para estos leucocitos infiltrantes. A medida que los estratos epiteliales son destruidos, el epitelio vuelve a formarse en una ubicación más apical, y se forma la bolsa. Al extenderse el infiltrado, se resorbe el hueso para dejar más espacio a las células de defensa. Se forma tejido de granulación, el cual es altamente vascularizado y en el que abundan células plasmáticas productoras de anticuerpos. Este tejido de granulación ocupa más espacio y muchas células producen enzimas degradantes de matriz y citocinas que degradan aún más el tejido conectivo y el hueso directa e indirectamente **(96)** (Fig. 4). Las bacterias continúan la producción de sustancias perjudiciales para el huésped; el huésped continúa su respuesta fallida contra estos productos, se profundiza la bolsa, se extiende el tejido de granulación, se pierde ligamento periodontal y hueso, y eventualmente se pierden suficientes estructuras de soporte del diente para causar la exfoliación del órgano dentario.

El proceso patogénico de destrucción de las estructuras de soporte como resultado de la acción frustrada e ineficaz del sistema de defensa del huésped en respuesta a la acumulación de placa dentobacteriana, difiere tanto en grado como en severidad entre individuos y entre diferentes sitios en un mismo individuo. Las causas de este fenómeno parecen ser multifactoriales. En la actualidad existe un reconocimiento de que los componentes genéticos influyen en la susceptibilidad a las enfermedades periodontales **(93)**.

Las bacterias continuamente liberan componentes celulares al surco gingival y a la cavidad bucal. Particularmente, las bacterias Gram negativas liberan grandes cantidades de material derivado de su pared celular en forma de vesículas que contienen lipopolisacáridos, lípidos y proteínas como parte de un mecanismo normal de

recambio de su envoltura celular (125). El material bacteriano que es liberado al periodonto representa la principal forma de comunicación entre la placa y el huésped. Esto desencadena la respuesta innata del huésped en un intento por contener el crecimiento de la placa dentobacteriana subgingival (34). Además de entrar en contacto con las células epiteliales, los lipopolisacáridos (LPS) atraviesan la barrera de células epiteliales intacta y se concentran alrededor de los vasos sanguíneos (175), adquiriendo el potencial para entrar en contacto con casi todos los tipos celulares presentes en el periodonto (70).

Algunos componentes y sustancias bacterianas interactúan principalmente con las células fagocíticas mononucleares y fibroblastos, dando como resultado la activación y producción de mediadores catabólicos, principalmente interleucina 1 alfa (IL-1 α), prostaglandina E₂ (PGE₂), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6). Estas citocinas son mediadores de la secreción de metaloproteasas de la matriz (MMPs), enzimas que destruyen componentes de la matriz extracelular. Las sustancias bacterianas más estudiadas que inician estas reacciones son los lipopolisacáridos (35).

Las bacterias pueden tener efectos directos o indirectos sobre las células del huésped (161). Los efectos directos ocurren cuando éstas o sus extractos estimulan directamente la respuesta de una célula, por ejemplo, desencadenando la producción de citocinas, quimiocinas o moléculas de adhesión celular. Los efectos indirectos ocurren cuando una bacteria activa a un tipo celular cuyo producto activa a su vez a otra célula del mismo o de otro tipo. Por ejemplo, una bacteria puede activar a una célula mieloide (monocito o neutrófilo) productora de interleucina 1 beta (IL-1 β) y esta

interleucina activa a su vez, a una célula no mieloide, como fibroblastos, osteoclastos, células endoteliales o epiteliales, las cuales secretan otros mediadores inflamatorios.

Las células del huésped de origen mieloide, como monocitos y macrófagos, responden ante las bacterias de la placa, ante el material bacteriano de superficie, ante los LPS y ante otras fracciones bacterianas, secretando una variedad de citocinas inflamatorias, como el TNF- α , IL-1 β , IL-6 y PGE₂ (2). Estas proteínas también son secretadas por una variedad de células del huésped además de macrófagos, como neutrófilos, células epiteliales, fibroblastos y osteoclastos (4). Estas citocinas son importantes mediadores de la respuesta inflamatoria, pero también tienen el potencial de iniciar muchos de los mecanismos destructivos involucrados en la periodontitis (16). Por ejemplo, afectan la remodelación ósea y tienen un papel vital en la regulación del hueso, tanto fisiológica como patológica (206). Reproducen inflamación local y catabolismo de la matriz extracelular, atrayendo y activando a los leucocitos hacia los tejidos y estimulando la producción de otras citocinas y enzimas catabólicas (15). La producción de estas sustancias facilita la eliminación de la invasión microbiana. Sin embargo, los niveles elevados de citocinas monocíticas desencadenan una serie de eventos que en última instancia llevan al catabolismo tisular, reactividad vascular e hipercoagulación, todos éstos procesos dañinos para el huésped (96).

IV. FACTORES MICROBIANOS RELACIONADOS CON LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES

A. PERSPECTIVA HISTÓRICA

Entre 1930 y 1940, el interés por los microorganismos que colonizan la cavidad bucal y por la placa dentobacteriana en general, perdió fuerza. Sin embargo, en 1950 se reconoció que el control de la placa era esencial para el éxito en los tratamientos periodontales y surgió así la hipótesis de la placa “no específica” (196). Dicha hipótesis planteaba que la acumulación de cualquier especie microbiana en el margen de la encía podía desencadenar gingivitis y después periodontitis. En esta misma época, surgieron un número de hipótesis diferentes acerca de la etiología de las enfermedades periodontales, incluyendo la hipótesis de las infecciones anaeróbicas mixtas, en la que se planteaba que cualquier combinación de especies que en conjunto tuvieran determinados factores de virulencia, podría llevar a una forma de periodontitis destructiva (196). Las combinaciones más investigadas fueron las infecciones de fuso-espiroquetas (155), en las que intervenían principalmente fusiformes, espiroquetas y otras especies que incluían al grupo de los entonces llamados “*Bacteroides* de pigmentación negra” (189). En 1960, la etiología bacteriana específica recobró importancia tras el descubrimiento de que la causa de la gingivitis ulceronecrosante aguda era la invasión por una espiroqueta específica (105).

A finales de los sesentas, la idea de que la placa dentobacteriana estaba relacionada con la enfermedad periodontal humana adquirió aceptación general. Sin embargo, se pensaba que la composición de la placa era similar entre individuos y en los diferentes sitios de un mismo individuo. Se reconocía cierta variabilidad de especies,

pero aún no se apreciaban con exactitud las diferencias en la composición de la placa. Basados en la idea de que la composición de la placa era prácticamente igual en todos los individuos, los investigadores de la época no podían explicarse por qué la destrucción periodontal ocurría por lo general de manera localizada y algunos individuos presentaban formas más severas de enfermedad periodontal que otros. Así mismo, les era extraordinariamente difícil encontrar respuestas adecuadas a cuestionamientos tales como ¿por qué algunos sujetos con gran cantidad de placa presentaban gingivitis sin desarrollar periodontitis? o ¿por qué algunos individuos que presentaban escasa placa desarrollaban destrucción periodontal rápida?

Durante casi dos décadas, se pensó que la placa dentobacteriana era una masa heterogénea de bacterias que provocaba enfermedad en los tejidos de soporte del diente de manera inespecífica. Sin embargo, estudios sobre la estructura de la placa y la composición de muestras de placa provenientes de sitios individuales de distintos sujetos, demostraron que una microbiota simple compuesta por formas cocoides y bacilos cortos estaba asociada principalmente a sitios periodontalmente sanos (106). Así mismo, estos estudios demostraron que distintas microbiotas estaban asociadas a la enfermedad y que éstas variaban significativamente de un individuo a otro. En la década de 1970, fueron publicados varios estudios en los que se pretendía determinar las diferencias en la composición de placa dentobacteriana entre unos individuos y otros, y entre sitios en un mismo individuo (142-143, 182, 210), así como los microorganismos específicos que se encontraban en sitios de lesiones comparados con sitios sanos. Otros estudios reportaron diferencias en los microorganismos aislados de muestras de placa subgingival tomadas de sujetos con distintas formas clínicas de enfermedad periodontal. Newman *et al.* (142-143) y Slots (181) demostraron que la

composición de la placa subgingival difería sustancialmente entre sitios sanos y sitios enfermos en pacientes con periodontitis juvenil localizada. Así mismo, Tanner *et al.* (210) y Slots (182) demostraron que la microbiota recuperada de sitios afectados en sujetos con periodontitis del adulto difería significativamente de la microbiota que podía ser recuperada de sitios sanos de los mismos sujetos y de los sitios con lesiones en pacientes con periodontitis juvenil localizada. Estos estudios, junto con la demostración de que individuos con periodontitis juvenil localizada podían ser tratados exitosamente con desbridación local y antibióticos sistémicos, sentaron las bases para llevar a cabo estudios adicionales para determinar la relación de microorganismos específicos con la etiología de distintas enfermedades periodontales.

B. CONCEPTOS ACTUALES

Hasta la fecha, existen pocas especies catalogadas como patógenos periodontales. La búsqueda de los agentes bacterianos específicos responsables de la etiología de las enfermedades periodontales destructivas es complicada por las características propias de estas infecciones. A continuación se citan algunas de estas complicaciones (63):

- ◆ Más de 300 de las especies presentes en la placa subgingival son cultivables y cualquiera de ellas podría estar involucrada en alguna parte del proceso de destrucción periodontal.
- ◆ Muchas de las especies presentes en las bolsas periodontales son muy difíciles de cultivar o son incultivables.
- ◆ Las restricciones físicas de una bolsa dificultan la obtención de una muestra representativa de esa bolsa.

- ◆ Los sitios enfermos en un mismo individuo no progresan activamente en el mismo momento, por lo que el momento en el que la muestra es tomada es crítico para definir la patogenia de la enfermedad. Este problema es extraordinariamente difícil de solucionar debido a que, hasta la fecha, se carece de un marcador adecuado para determinar la actividad de la enfermedad periodontal.
- ◆ Aparentemente existen múltiples formas de enfermedades periodontales destructivas, que en su mayoría, no pueden ser diferenciadas dentro de los parámetros clínicos. Por lo tanto, la clasificación de estas enfermedades podría ser errónea y los microorganismos patógenos podrían estar agrupados incorrectamente.
- ◆ Distintos sitios en la boca pueden verse afectados por distintos patógenos, y estos sitios pueden mostrar actividad debida a un patógeno en un momento y a otro patógeno en otro momento.
- ◆ Algunas especies oportunistas pueden crecer como resultado de la enfermedad, en lugar de ser la causa de la enfermedad. Sus niveles pueden aumentar como consecuencia de los verdaderos patógenos y por lo tanto, puede ser difícil distinguir experimentalmente a los patógenos de los oportunistas
- ◆ Las infecciones en bolsas periodontales son infecciones mixtas, por lo que es difícil evaluar el papel de especies individuales en la etiología de la enfermedad y es aún más difícil evaluar todas las combinaciones de especies.
- ◆ Las especies patógenas pueden estar presentes en números bajos en bocas de pacientes sanos, haciendo más difícil la evaluación de su participación en la enfermedad.
- ◆ Diferentes cepas de un mismo microorganismo pueden diferir en cuanto a su virulencia. Cepas avirulentas pueden ser detectadas en pacientes periodontalmente

sanos, mientras que en sujetos con enfermedad periodontal pueden detectarse cepas virulentas. La incapacidad de distinguir cepas virulentas de avirulentas puede dificultar también el estudio de la etiología bacteriana.

♦ Se ha sugerido que las cepas más virulentas de algunas especies pueden albergar bacteriofagos (158-159) o plásmidos (149) que confieren propiedades de virulencia. La incapacidad para reconocer estos elementos genéticos, limita el entendimiento de la relación entre las especies bacterianas y el progreso de la enfermedad periodontal.

A pesar de estas dificultades en el estudio de la composición microbiológica de la placa dentobacteriana, existen evidencias suficientes para afirmar que un grupo selecto de microorganismos es responsable de la iniciación y progreso de las enfermedades periodontales (34, 191). Es importante señalar que gran parte de los microorganismos que colonizan la cavidad bucal pertenecen a la microbiota endógena y son, en la mayoría de los casos, compatibles con el estado de salud bucal. Existe un equilibrio dinámico entre las bacterias que colonizan la placa dentobacteriana y el sistema innato de defensa del huésped. Por lo tanto, la presencia de un microorganismo periodontopatógeno no significa necesariamente que el individuo padecerá de enfermedad periodontal. De hecho, la mayoría de los sitios en la mayoría de los individuos no muestran destrucción periodontal neta a pesar de que están presentes grandes cantidades de microorganismos, incluyendo algunos periodontopatógenos.

Es común en varias enfermedades infecciosas que el microorganismo esté presente y que sin embargo, el huésped no presente manifestaciones clínicas de la enfermedad durante períodos prolongados de semanas a décadas, o a lo largo de su vida. Algunos ejemplos incluyen especies que son tan virulentas como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), *Mycobacterium tuberculosis* y *Salmonella typhi*.- En

las enfermedades periodontales un patógeno puede colonizar un sitio y este sitio puede no manifestar la enfermedad. Esto es debido a que el progreso de la enfermedad periodontal depende de la ocurrencia simultánea de varios factores tanto microbiológicos como del huésped (190). En primer lugar, el huésped debe ser susceptible al microorganismo tanto sistémica como localmente. El ambiente local debe contener especies bacterianas que perpetúen la infección, o que al menos sean incapaces de inhibir la actividad del patógeno. Así mismo, el ambiente debe permitir la expresión de los factores de virulencia de las especies patógenas, de tal manera que se afecte la regulación de la expresión de dichos factores o se cause estrés al microorganismo de modo que éste manifieste propiedades que conduzcan al daño tisular. Por otra parte, los patógenos deben alcanzar un número suficiente para poder iniciar y perpetuar la infección en un ambiente local determinado.

La demostración de que microorganismos patógenos están presentes en muestras de placa obtenidas de pacientes sanos sugiere que no todas las cepas de las especies "patógenas" son virulentas. Por ejemplo, el estudio del potencial patogénico de *Porphyromonas gingivalis* sugirió que existen diferencias en la virulencia de las distintas cepas de este microorganismo (61, 120, 139, 218). Estudios similares sugirieron también que cuando se detectan microorganismos patógenos en sitios periodontalmente sanos, las cepas de éstos son por lo general avirulentas (218).

La expresión de ciertos factores de virulencia está determinada en gran medida por la presencia de elementos genéticos específicos. Algunos de estos elementos suelen estar ausentes en las cepas que colonizan el surco gingival. Sin embargo, pueden ser adquiridos a partir de otras cepas de la misma u otras especies a través de bacteriofagos, plásmidos o transposones (193).

Uno de los factores determinantes en la iniciación de las enfermedades periodontales es que el patógeno se encuentre en el sitio adecuado (área apical de una bolsa o adyacente al epitelio de unión) en cantidades adecuadas para iniciar la enfermedad. Posiblemente se requiera una cantidad mínima de microorganismos para desencadenar el proceso patológico. El riesgo para el progreso de la enfermedad aumenta conforme aumenta el número de las especies patógenas sospechosas en el sitio. Se han sugerido posibles umbrales patogénicos para *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis* (63). Sin embargo, para que un microorganismo pueda alcanzar dicho umbral se requiere de una perturbación en el ambiente que permita el incremento en su número.

1. El ambiente local: especies patógenas y benéficas

Como se mencionó con anterioridad en el texto, la mayor parte de los sitios en la mayoría de los individuos están continuamente colonizados por una gran variedad de especies bacterianas sin que éstos manifiesten enfermedad periodontal destructiva. Una explicación para esta observación es que se requiere la coexistencia de patógenos virulentos en números suficientes, un huésped susceptible y un ambiente subgingival que conduzca al progreso de la enfermedad.

La mayoría de las especies residentes de la placa dentobacteriana parecen ser compatibles con el huésped e inclusive se ha llegado a sugerir que algunas de ellas podrían ser benéficas para los tejidos periodontales en el contexto de que las enfermedades periodontales son infecciones mixtas. Así, las interacciones microbianas parecen jugar un papel en la naturaleza de las especies que colonizan un sitio y, en última instancia, en el estado de salud o enfermedad periodontal. Algunas de estas interacciones pueden resultar dañinas y llevar a la destrucción de los tejidos de soporte

del diente, aunque otras pueden resultar benéficas para el huésped. Las especies compatibles con el huésped colonizan sitios que de otra manera serían ocupados por patógenos. Así mismo, estas especies son capaces de "diluir" el número de patógenos en la bolsa, competir por o alterar sitios de adhesión para patógenos, o destruir factores de virulencia (190). Un claro ejemplo de esto es el trabajo de Hillman *et al.* (76-78) quienes investigaron la estabilidad de las lesiones en la periodontitis juvenil localizada después del tratamiento quirúrgico y la administración de tetraciclina sistémica. Estos estudios demostraron que después del tratamiento, se establecía una microbiota antagonista que impedía el restablecimiento del patógeno propuesto (*A. actinomycetemcomitans*) y que algunas especies, como *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus uberis* y *Actinomyces viscosus*, producían factores que inhibían el crecimiento de *A. actinomycetemcomitans*. Estas especies estaban ausentes o presentes en números bajos en sitios enfermos antes de la terapia, pero estaban elevados después de la misma. Uno de los posibles mecanismos de inhibición es la formación de peróxido de hidrógeno por parte de las especies benéficas que inhibe al patógeno directamente o mediante el sistema de peroxidasa del huésped (78). Stevens *et al.* (200) y Hammond *et al.* (71) demostraron un antagonismo similar, donde *A. actinomycetemcomitans* fue capaz de inhibir específicamente el crecimiento de *S. sanguinis*, *S. uberis* y *A. viscosus*, pero no de otras especies mediante la producción de bacteriocinas. Este antagonismo mutuo es altamente específico, y resulta en la capacidad de *A. actinomycetemcomitans* para colonizar o no un sitio en particular. Estas interacciones demuestran el papel potencial de las especies microbianas residentes en el establecimiento o diseminación de especies patógenas. Numerosos esfuerzos se han llevado a cabo a través del tiempo para lograr el control de la flora

residente, incluyendo la implantación de microorganismos orales aislados en animales de experimentación o en humanos (77). Este tipo de esfuerzos han tenido un éxito muy importante en la prevención de la caries dental con la instauración de las denominadas “terapias de reemplazo” en las que una cepa genéticamente modificada de *Streptococcus mutans* es implantada en la boca de seres humanos. Dicha cepa carece de los factores de virulencia que confieren a *S. mutans* la capacidad de desmineralizar e invadir los tejidos dentales, y al mismo tiempo es capaz de reemplazar a las cepas virulentas de *S. mutans* en la placa dentobacteriana (75, 77-79). Desafortunadamente, esfuerzos similares para el tratamiento y prevención de las enfermedades periodontales no han sido exitosos hasta la fecha.

Otro mecanismo del ambiente subgingival local que afecta la patogénesis de las enfermedades es la activación o inactivación de factores de virulencia a través de genes reguladores cuya expresión es activada por factores específicos del ambiente local, tales como temperatura, presión osmótica y concentraciones de hierro, magnesio o calcio (194). También se ha demostrado el efecto del ambiente sobre la expresión de proteínas de especies subgingivales. Por ejemplo, los niveles de hierro presentes en el ambiente afectan la expresión de las proteínas de la membrana externa y la virulencia de *P. gingivalis* en sistemas de modelos animales (8, 19). Un patógeno puede residir en un área durante años como miembro compatible de la microbiota. Sin embargo, cualquier estrés generado por cambios en el ambiente puede provocar que un microorganismo exprese factores dañinos que anteriormente permanecían inactivos.

La enfermedad periodontal se ha definido como una “infección bacteriana mixta”, denotando que más de una especie contribuye a su aparición y desarrollo (124). Las especies microbianas interactúan, y aunque algunas no actúan como patógenos,

influyen en el progreso de la enfermedad al promover el potencial de virulencia de otras especies y proporcionar factores de crecimiento específicos o de defensa.

La microbiota dentro de las bolsas periodontales se encuentra sometida a cambios continuos. Las especies que son relevantes en un momento de la enfermedad pueden no ser importantes en otro momento, lo cual podría significar que la destrucción periodontal resulta de varias combinaciones de factores bacterianos que varían con el tiempo. Esto contrasta con la mayoría de las infecciones en otras partes del organismo, donde el huésped es atacado generalmente por un microorganismo o grupos pequeños de microorganismos, y el diagnóstico de la enfermedad activa se relaciona con la presencia o ausencia del patógeno.

Muy probablemente los mecanismos patogénicos de los microorganismos periodontales están relacionados con la respuesta inflamatoria e inmunológica del huésped y no sólo con la acción directa de las bacterias. De tal forma que la destrucción periodontal resulta tanto de la acción directa de las enzimas y otros productos secretados por las bacterias, como de la reacción inflamatoria e inmunológica del huésped.

2. Susceptibilidad del huésped

Actualmente, existen evidencias que sugieren que el establecimiento, así como la severidad y el tipo de enfermedad periodontal se deben a las diferencias en la susceptibilidad del huésped **(96)**. A pesar de ello, pocos factores de susceptibilidad del huésped han sido identificados. Algunos de ellos incluyen alteraciones en los niveles o la función de leucocitos polimorfonucleares, deficiencias en la respuesta inmunológica, el tabaquismo, la dieta y diversas enfermedades sistémicas **(11-12, 56, 176, 225)**.

Las enfermedades sistémicas debilitantes pueden alterar la capacidad del huésped para contener las infecciones y pueden exacerbar infecciones existentes. El tabaquismo es un factor de riesgo importante tanto para la periodontitis del adulto como para la periodontitis de inicio temprano **(12, 233)**. Se ha demostrado que el consumo de tabaco disminuye la cantidad de inmunoglobulina G2 (IgG2) en suero y altera la función de los leucocitos polimorfonucleares **(162)**. El tabaquismo afecta la vasculatura, el tejido conectivo y las células del sistema inmunológico, alterando la reparación tisular y las respuestas inmune e inflamatoria **(168)**.

Los productos del humo del cigarro, como la nicotina y el monóxido de carbono, están presentes en el fluido crevicular gingival **(213)**. Estas sustancias tienen la capacidad de modular la microbiota subgingival y aumentar la prevalencia de ciertos patógenos **(166)**. Algunas manifestaciones clínicas de la enfermedad periodontal se encuentran alteradas en individuos fumadores. Éstas incluyen la formación aumentada de cálculo, recesión de la encía palatina e inflamación gingival disminuida **(3)**.

3. La placa dentobacteriana como biopelícula

Las biopelículas son poblaciones de bacterias adheridas entre sí y a una superficie que se encuentran embebidas en una matriz de exopolisacáridos **(31)**. La placa dentobacteriana es una biopelícula **(119)** (Fig. 5). El concepto de las biopelículas como una forma de organización bacteriana existe desde hace varios años. Sin embargo, los detalles recientes que describen su organización molecular, propiedades fisicoquímicas y características de crecimiento, han inspirado a los investigadores a considerar a las biopelículas como comunidades ecológicas que evolucionaron para permitir la supervivencia de toda la comunidad **(30)**. Se cree así que una comunidad

mixta de bacterias co-evolucionó para poder vivir en proximidad con la superficie del diente por arriba y por debajo del margen gingival.

La organización de los microorganismos dentro de las biopelículas les confiere propiedades que no poseen cuando se encuentran en estado planctónico, es decir, libres como células individuales. Las bacterias dentro de una biopelícula, viven en comunidades donde la disponibilidad de nutrientes y las concentraciones de productos terminales dependen en gran parte de la actividad metabólica de las células vecinas. Así, las especies bacterianas se encuentran embebidas en microambientes específicos que dependen de las relaciones con las demás especies (32).

La formación de la placa dentobacteriana sobre un diente limpio ocurre rápidamente. En las primeras horas, se forma una película sobre la superficie dentaria consistente en proteínas y glucoproteínas que provienen de la saliva y del fluido crevicular llamada película adquirida (119). Esta película provee receptores específicos para la adhesión bacteriana (51, 173-174). Por ejemplo, *Streptococcus gordonii* y *Actinomyces naeslundii*, dos de los colonizadores tempranos, se unen a distintas regiones de proteínas acídicas ricas en prolina (PRP's) que se encuentran en la película adquirida (51). La formación de la película adquirida, además de estimular la colonización bacteriana inicial, proporciona superficies para la adherencia de bacterias. La habilidad de dos bacterias de diferentes especies para reconocerse y adherirse entre sí es llamada coagregación. La coagregación está basada en la interacción específica de una adhesina proteica de una bacteria y un receptor carbohidratado o proteico respectivo sobre la superficie de otra. Las adhesinas pueden anclarse a la pared celular o a la membrana plasmática mientras que los receptores son generalmente

polisacáridos de la pared celular que contienen unidades repetitivas de sacáridos específicos para cada cepa (224).

El resultado de las interacciones de coagregación es la formación de un arreglo complejo de distintas bacterias unidas específicamente unas a otras. Las especies de *Streptococcus* son los colonizadores predominantes de la película adquirida y proveen una variedad abundante de receptores después de que se han adherido (224). Las especies de *Fusobacterium* se coagregan con todas las bacterias estudiadas hasta la fecha, y pueden adherirse también a una proteína llamada estaterina que se encuentra también en la película adquirida. Estos dos géneros microbianos parecen tener un papel fundamental en la formación de la biopelícula dentobacteriana (224).

La estructura de las biopelículas explica la coexistencia de diversas especies con distintos requerimientos dentro de un mismo hábitat. Los productos metabólicos de algunas bacterias sirven como nutrientes para otras bacterias que se encuentran yuxtapuestas y viceversa (224). Algunas especies proveen factores de crecimiento necesarios para otras o facilitan la adhesión de especies diferentes. Por otra parte, algunas relaciones son antagonistas en cuanto a la competencia por nutrientes y sitios de adhesión, o a la producción de sustancias que inhiben el crecimiento de algunas especies. En un ambiente donde existen concentraciones elevadas de oxígeno, pueden coexistir tanto especies aeróbicas como anaeróbicas, ya que dentro de la biopelícula existen sitios donde los niveles de oxígeno son casi nulos (31). De esta forma, la biopelícula dentobacteriana provee un amplio espectro de microambientes que permiten la coexistencia de una gran variedad de especies y que al mismo tiempo limita el establecimiento de microorganismos en particular.

El reconocimiento de que la placa subgingival es una biopelícula, explica también su resistencia ante las defensas del huésped. Debido a que las biopelículas son altamente resistentes a los agentes surfactantes y antibióticos, así como a la opsonización y fagocitosis por el sistema inmune del huésped.

4. Periodontopatógenos propuestos en la actualidad

En la actualidad, se cree que el número de especies bacterianas que pueden iniciar la enfermedad periodontal destructiva se limita entre 10 y 30 especies (63). Cada vez un mayor número de artículos intentan relacionar a especies subgingivales específicas con la etiología de las enfermedades periodontales destructivas. A continuación se presentan algunas de dichas especies bacterianas:

Actinobacillus actinomycetemcomitans

Actinobacillus actinomycetemcomitans ha sido sujeto a una de las asociaciones más fuertes y más publicadas entre un patógeno y la enfermedad periodontal destructiva. Se trata de un bacilo pequeño de extremos redondeados, no mótil, Gram negativo, capnofílico, sacarolítico, que forma colonias convexas pequeñas con un centro en forma de estrella cuando se crece sobre placas de agar sangre. Esta especie fue inicialmente reconocida como un posible periodontopatógeno debido a los números elevados y frecuencia con la que era detectado en lesiones de periodontitis juvenil localizada comparado con muestras obtenidas a partir de pacientes que padecían otras condiciones clínicas incluyendo periodontitis del adulto, gingivitis y el estado de salud (116, 142-143, 181, 186). Posteriormente, se encontró que la mayoría de los sujetos con periodontitis juvenil localizada mostraban síntesis local de anticuerpos (42, 188) y niveles de anticuerpos séricos elevados para esta especie (6, 43). Cuando los

pacientes con esta enfermedad fueron tratados exitosamente, la especie fue eliminada o disminuyó en número y prevalencia, mientras que los tratamientos fracasados estaban asociados a una falta en la disminución de los números de este microorganismo en los sitios tratados (66, 117-118). La especie produce varios metabolitos con potencial patógeno, incluyendo una leucotoxina, e induce enfermedad en animales experimentales (7). Recientemente, se ha demostrado que *A. actinomycetemcomitans* es capaz de invadir células epiteliales humanas *in vitro* (18, 197).

Quizá los datos más trascendentes provinieron de los estudios de lesiones activas, donde la especie mostraba prevalencia elevada comparado con los sitios de lesiones inactivas (66, 117) y de estudios prospectivos de hijos sanos de pacientes con periodontitis juvenil localizada (37). En conjunto, estos datos sugieren que *A. actinomycetemcomitans* es un patógeno importante en la periodontitis juvenil localizada, aunque, sin lugar a dudas, no es la única causa de esta condición. Se ha encontrado que varios sujetos con periodontitis juvenil localizada no presentan esta especie en muestras de placa subgingival ni tampoco niveles elevados de anticuerpos contra ella (112).

A. actinomycetemcomitans también ha sido implicado en formas de periodontitis destructiva del adulto, pero su papel en esta enfermedad está menos definido. Esta especie ha sido aislada de lesiones con periodontitis del adulto, pero en menor frecuencia y número que de lesiones con periodontitis juvenil localizada (168, 184). El serotipo de *A. actinomycetemcomitans* encontrado con mayor frecuencia en lesiones de periodontitis juvenil localizada de sujetos norteamericanos es el serotipo b, mientras que el serotipo a ha sido detectado con mayor frecuencia en muestras de pacientes

adultos (230, 232). Por otra parte, al examinar los anticuerpos séricos, se encontró que la respuesta en sujetos con periodontitis juvenil localizada era más elevada contra el serotipo b, mientras que en sujetos con periodontitis del adulto los anticuerpos más elevados eran contra el serotipo a de *A. actinomycetemcomitans* (107).

Los datos más convincentes que involucran a *A. actinomycetemcomitans* en la etiología de la periodontitis del adulto provienen de estudios de los niveles de anticuerpos contra este microorganismo. En el Instituto Forsyth se examinaron 56 adultos con periodontitis destructiva, de los cuales 36 mostraron una respuesta elevada de anticuerpos séricos contra *A. actinomycetemcomitans*, tanto para el serotipo a como para el b. En otro estudio fueron tratados 50 adultos y se obtuvieron cultivos positivos para *A. actinomycetemcomitans* en 40 de ellos. Estos datos sugieren que *A. actinomycetemcomitans* podría estar implicado en la etiología de algunos casos de periodontitis del adulto (193, 219).

Porphyromonas gingivalis

P. gingivalis es el segundo de los periodontopatógenos más estudiado. Se trata de un bacilo Gram negativo, anaerobio, no mótil, asacarolítico, con morfología cocoide o de bacilo corto. *P. gingivalis* es miembro del grupo de los antes llamados "Bacteroides de pigmentación negra". Forma colonias cafés a negras sobre placas de agar sangre. Inicialmente fue agrupado dentro de la especie *Bacteroides melaninogenicus*, posteriormente como *Bacteroides gingivalis* y finalmente como *Porphyromonas gingivalis* cuando el grupo de los "Bacteroides de pigmentación negra" fue reclasificado en los géneros *Porphyromonas* y *Prevotella*. Los *Bacteroides* de pigmentación negra han sido asociados a las enfermedades periodontales desde principios del siglo XX (21). El interés en *P. gingivalis* y otros "Bacteroides de pigmentación negra" surgió

debido a su papel esencial en algunas infecciones mixtas experimentales (189) y a su capacidad de producir una gran variedad de factores de virulencia. Estos microorganismos producen colagenasa, fibrinolisisina y otras proteasas degradadoras de inmunoglobulinas. Así mismo, producen fosfolipasa A, factor inhibidor de fibroblastos, factor inductor de resorción ósea y estimulación de la producción de citocinas, además de poseer la capacidad de invadir células epiteliales *in vitro* (61). Desde 1970, se han realizado estudios que han demostrado que *P. gingivalis* puede ser detectada en las formas destructivas de enfermedad periodontal, mientras que en gingivitis y en estado de salud, se encuentra sólo en números bajos. La especie aparece en cantidades reducidas en sitios tratados exitosamente, pero es comúnmente encontrada en sitios con enfermedad recurrente (67, 220).

Muchos investigadores han reportado que los pacientes con periodontitis del adulto muestran anticuerpos del tipo IgG contra *P. gingivalis* elevados en suero y en el fluido crevicular (85). Los siguientes antígenos están implicados en esta respuesta ante *P. gingivalis*: fimbrios, que proporcionan adherencia a las superficies de los tejidos gingivales, fibroblastos y células epiteliales; polisacáridos capsulares, que protegen contra la desecación y fagocitosis; hemaglutinina, que proporciona capacidad de adhesión a eritrocitos; y lipopolisacáridos que actúan como endotoxinas.

P. gingivalis induce respuestas inmunes significativas tanto sistémicas como locales en sujetos con varias formas de enfermedad periodontal (115). En resumen, los estudios sobre los anticuerpos contra *P. gingivalis* indican que muchos, pero no todos los sujetos que han tenido pérdida de inserción, muestran niveles elevados de anticuerpos para los antígenos de *P. gingivalis*.

Observaciones de gran interés fueron las de Holt *et al.* (80), quienes demostraron que una microbiota suprimida por la administración sistémica de rifampicina y sin *P. gingivalis* detectable, no causaba enfermedad inducida por ligadura, pero la reintroducción de *P. gingivalis* a la microbiota resultaba en el inicio y progreso de las lesiones. Al igual que *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* también invade células epiteliales humanas *in vitro* (38) y se ha encontrado en mayores cantidades en células epiteliales recuperadas a partir de bolsas periodontales que en la placa dentobacteriana (41) Experimentos en monos y ratas gnotobióticas inmunizados con antígenos específicos o con el microorganismo entero, demostraron cambios en el progreso de las lesiones periodontales, disminuyendo la destrucción periodontal (154).

Bacteroides forsythus

B. forsythus fue descrito por primera vez en 1979 (210). Inicialmente, fue difícil cultivar esta especie, pues requiere de 7 a 14 días para que se desarrollen colonias minúsculas y tiene algunos requerimientos nutricionales especiales. Se trata de un bacilo Gram negativo, anaerobio, fusiforme, pleomórfico. Su crecimiento es estimulado en co-cultivo con *Fusobacterium nucleatum*, y de hecho se encuentra relacionado a esta especie en sitios subgingivales. Esta relación es debida a que *B. forsythus* es incapaz de producir ácido N-acetilmurámico, que es indispensable para la síntesis de la pared celular. *F. nucleatum*, por otra parte, produce y libera cantidades abundantes de ácido N-acetilmurámico, sirviendo como fuente de este importante carbohidrato para *B. forsythus*. El microorganismo ha sido encontrado en números mayores en sitios con enfermedad periodontal destructiva que en sitios con gingivitis o sitios sanos (98). Por otra parte, *B. forsythus* ha sido detectado más frecuentemente y en mayores cantidades en lesiones periodontales activas que en lesiones inactivas (39).

Se ha encontrado que los niveles de *B. forsythus* son mayores conforme aumenta la profundidad de bolsa y que es más abundante en la placa subgingival que en la placa supragingival (98). *B. forsythus* también está presente en mayores proporciones en sitios con destrucción post-tratamiento que en sitios que permanecen estables o que recuperan inserción (98). Los estudios basados en la técnica *Checkerboard* para hibridaciones DNA-DNA realizados en el Instituto Forsyth, mostraron que *B. forsythus* es la especie detectada más comúnmente en o sobre células epiteliales recuperadas a partir de bolsas periodontales (193). Sin embargo, pocas veces fue detectada en células epiteliales de pacientes sanos. Por otra parte, los anticuerpos séricos contra *B. forsythus* están elevados en pacientes con periodontitis (211) y frecuentemente están extremadamente elevados en pacientes con periodontitis refractaria (193).

El papel de esta especie en la enfermedad periodontal ha ido cobrando importancia conforme los estudios siguen avanzando. Se considera que la presencia de *B. forsythus* es uno de los principales factores de riesgo microbianos para la enfermedad periodontal en pacientes adultos.

Espiroquetas

Las espiroquetas son microorganismos Gram negativos, anaerobios, de forma helicoidal y con gran motilidad que comúnmente son encontrados en bolsas periodontales. Una espiroqueta ha sido claramente implicada como el agente etiológico de la gingivitis ulceronecrosante aguda, debido a su presencia en números elevados en biopsias de tejidos afectados. Sin embargo, debido a que hasta la fecha no ha sido posible cultivar este microorganismo, no se le ha podido estudiar extensamente y hasta la fecha no cuenta con una nomenclatura asignada de género ni especie. El papel de

las espiroquetas en otras formas de enfermedad periodontal no está claro. Se han encontrado en números aumentados en sitios con mayor profundidad de bolsa (193). Los sitios sanos muestran números bajos de espiroquetas (193). Los sitios con gingivitis sin pérdida de inserción muestran niveles bajos a moderados, mientras que muchas bolsas profundas contienen un gran número de espiroquetas.

La mayor dificultad para definir el papel de las espiroquetas es la incapacidad de distinguir especies individuales debido al elevado número de espiroquetas incultivables. Se han descrito hasta la fecha cerca de 70 especies de espiroquetas individuales, de las cuales es posible cultivar únicamente a 16 (153).

En años recientes, especies de espiroquetas han sido relacionadas con la destrucción periodontal. Se encontró que *Treponema denticola* es más común en sitios con enfermedad periodontal que en sitios sanos y es también más común en la placa subgingival que en la placa supragingival (167, 178). En sitios tratados exitosamente, *T. denticola* disminuye, mientras que permanece sin cambios en sitios que no responden al tratamiento (180). Moore *et al.* (133) encontraron también que *T. denticola* aparecía con mayor frecuencia en sitios con periodontitis severa que en sitios sanos o con gingivitis.

Otras espiroquetas importantes en la placa dentobacteriana son *Treponema socranskii*, *Treponema pectinovorum* y *Treponema vincentii*. El estudio de estas y otras especies de espiroquetas ha mejorado en los últimos años gracias al empleo de técnicas inmunológicas y de biología molecular, incluyendo las comparaciones en la secuencia de la fracción 16S del rRNA, el uso de sondas de DNA y de anticuerpos contra estas especies. Estas técnicas permiten una mejor diferenciación entre especies y no se ven limitadas por las dificultades en cultivar este grupo de microorganismos.

Prevotella intermedia

P. intermedia es un bacilo corto Gram negativo, de extremos redondeados, que se ha encontrado en cantidades elevadas particularmente en gingivitis ulceronecrosante aguda y en ciertas formas de periodontitis (111). Esta especie parece compartir varios de los factores de virulencia que presenta *P. gingivalis*, y se ha visto que induce infecciones mixtas al ser inyectada en animales de laboratorio (193). Se han observado niveles séricos elevados de anticuerpos contra esta especie en algunos casos de periodontitis refractaria (67).

Fusobacterium nucleatum

F. nucleatum es un bacilo largo en forma de huso, Gram negativo, anaerobio, que ha sido reconocido como parte de la microbiota subgingival desde hace unos 100 años. Esta especie forma un 7 a 10% de las especies aisladas de muestras de placa subgingival de pacientes con distintas condiciones clínicas y es una de las especies más comúnmente encontradas en la placa dentobacteriana (39-40, 135).

Campylobacter rectus

Es un bacilo vibrioide corto, mótil, Gram negativo, anaerobio. Está presente en números mayores en sitios enfermos que en sitios sanos (99) y también ha sido encontrado en números mayores en sitios con destrucción periodontal activa (40, 207). Además, se ha encontrado con menor frecuencia y en menores proporciones después de la terapia periodontal exitosa (64, 208). Al igual que *A. actinomycetemcomitans*, también produce una leucotoxina. Estas dos especies orales son las únicas hasta la fecha reconocidas con esta característica. El papel de *C. rectus* ha sido difícil de determinar, ya que en las muestras de placa se encuentra junto con varios

microorganismos similares, como *Campylobacter showae*, *Campylobacter gracilis* y *Wollinella succinogenes* (46).

Eikenella corrodens

Es un bacilo pequeño Gram negativo, capnofílico, asacarolítico, regular, con extremos chatos. Ha sido reconocido como patógeno en otras enfermedades, particularmente en osteomielitis (86), infecciones del sistema nervioso central (20) e infecciones del conducto radicular (52). Esta especie ha sido aislada más frecuentemente en sitios con destrucción periodontal comparado con sitios sanos (172). Además, fue encontrado en niveles más elevados en sitios con enfermedad periodontal activa (209) y en sitios de sujetos en los que la respuesta al tratamiento fue pobre (70). *E. corrodens* se ha encontrado en asociación con *A. actinomycetemcomitans* en algunas lesiones de pacientes con periodontitis juvenil localizada (117). A pesar de las evidencias que indican que existe una asociación entre esta especie y la enfermedad periodontal, ésta no es aún particularmente fuerte.

Peptostreptococcus micros

Se trata de un coco pequeño, Gram positivo, anaerobio y asacarolítico. Esta especie ha sido asociada con infecciones mixtas anaerobias en la cavidad oral y en otras partes del cuerpo desde hace varios años, pero su asociación con la enfermedad periodontal es reciente. *P. micros* se ha detectado más frecuentemente y en mayores números en sitios de destrucción periodontal, en comparación con sitios sanos o con gingivitis (132, 135) y se encontraron niveles elevados en sitios con enfermedad periodontal activa (39). Por otra parte, los niveles y prevalencia de la especie disminuyeron en los sitios tratados exitosamente (64). Se han encontrado niveles

elevados de anticuerpos contra esta especie en pacientes con periodontitis generalizada severa, en comparación a pacientes sanos o a pacientes con periodontitis juvenil localizada (212).

Especies de *Selenomonas*

Las especies de *Selenomonas* han sido observadas en muestras de placa desde hace poco más de tres siglos. La primera persona quien observó especies de *Selenomonas* en muestras de placa dentobacteriana fue Antony van Leeuwenhoek en 1676. Son bacilos curvos, Gram negativos, sacarolíticos, con motilidad “de tumbas” debida a un grupo de flagelos insertados en el lado cóncavo de la célula. Son microorganismos difíciles de cultivar. La evidencia más fuerte que implica a las *Selenomonas* en la enfermedad periodontal es su observación al microscopio a partir de muestras de placa dentobacteriana (193). Recientemente, se han reconocido varias especies importantes, como *Selenomonas noxia*, que ha sido implicada en algunos estudios con el progreso de la enfermedad periodontal (195).

Especies de *Eubacterium*

Debido a sus niveles elevados en sitios con enfermedad periodontal en casos de periodontitis severa, *Eubacterium nodatum*, *Eubacterium brachy* y *Eubacterium timidum*, han sido sugeridos como posibles periodontopatógenos (133, 135). Son bacilos Gram positivos, anaerobios estrictos, difíciles de cultivar sobretodo en aislamiento primario. Algunas de estas especies estimulan respuestas elevadas de anticuerpos en sujetos con distintas formas de enfermedad periodontal destructiva (121). Los estudios publicados sugieren que las especies de *Eubacterium* podrían ser

importantes periodontopatógenos; sin embargo, su estudio se ha complicado debido a las dificultades en su cultivo.

Otras especies

Existe la posibilidad de que no todos los periodontopatógenos hayan sido identificados a la fecha. Se ha pensado que varios grupos de especies extraorales podrían iniciar o contribuir a la patogenia de la enfermedad periodontal. Algunas especies que no se encuentran comúnmente en la placa dentobacteriana pueden ser encontradas en proporciones significativas en poblaciones en las que la respuesta al tratamiento ha sido pobre. En algunos estudios se han encontrado microorganismos entéricos y especies de estafilococos, entre otros (193). Slots *et al.* (185) encontraron que en 3000 adultos con periodontitis, el 14% presentaron bacilos entéricos como *Enterobacter agglomerans* y *Enterobacter cloacae*, y especies de *Pseudomonas* y *Klebsiella*, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca* y *Klebsiella pneumoniae*. Estos microorganismos representaron el 50% de las cepas aisladas. En otros estudios se han identificado numerosas especies de estafilococos y enterococos en sujetos con diversas formas de enfermedad periodontal (163, 187). La presencia de estas especies inusuales en lesiones periodontales sugiere la posibilidad de que éstas jueguen un papel en la etiología de las enfermedades periodontales. Sin embargo, es necesario profundizar las investigaciones en torno a esta posibilidad. Cabe mencionar que la administración sistémica de ciprofloxacina mejoró la respuesta al tratamiento de pacientes con bolsas periodontales infectadas con bacilos entéricos (185).

5. Complejos bacterianos en la placa subgingival

Desde hace algunos años se ha reconocido que las especies de bacterias en la placa dentobacteriana se encuentran formando complejos y no existiendo como especies individuales. Estos complejos microbianos pueden estar relacionados con el huésped de muchas maneras, desde benéficamente previniendo enfermedades, hasta siendo directamente responsables de la enfermedad. Por otra parte, existen relaciones de diversos tipos entre las bacterias. Por ejemplo, la presencia de dos patógenos en un mismo sitio podría disminuir el potencial patogénico de una de las especies, o por el contrario, podrían actuar sinérgicamente aumentando el mismo.

Los estudios de placa dentobacteriana tanto supra como subgingival, basados en técnicas de cultivo, técnicas inmunológicas y sobretodo en técnicas de hibridación de ácidos nucleicos, han demostrado que ciertas especies bacterianas frecuentemente se encuentran asociadas de una manera específica formando complejos microbianos. A su vez, estos complejos microbianos están relacionados unos con otros. En la figura 6 se presenta el diagrama de la descripción de complejos bacterianos en la placa subgingival de Socransky *et al.* (195).

Los complejos relacionados con la etiología de la enfermedad periodontal son, en primera instancia, el complejo rojo y en segunda, el complejo naranja. Los miembros del complejo rojo, *P. gingivalis*, *B. forsythus*, *T. denticola* son considerados periodontopatógenos (195). Estos han sido encontrados en mayores proporciones en bolsas periodontales profundas, en sitios con lesiones avanzadas (179) y en pacientes con periodontitis del adulto (82). Las bases biológicas de la asociación entre estos tres microorganismos aún se desconocen; sin embargo, se ha visto que los miembros de este complejo se coagregan *in vitro* (58) y que una de las especies del complejo (*P.*

gingivalis) produce factores de crecimiento requeridos por otra especie del mismo (*T. denticola*) (59).

Un segundo complejo descrito fue el complejo naranja, constituido por *Fusobacterium periodonticum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus micros*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Streptococcus constellatus*, *Eubacterium nodatum*, *Campylobacter showae*, *Campylobacter gracilis* y *Campylobacter rectus*. Las especies en este complejo están asociadas entre sí y al complejo rojo. Varios estudios han mostrado asociaciones entre los miembros de este complejo. En un estudio se encontró que la presencia de *P. intermedia* coincidía en muchos casos con la presencia de *F. nucleatum* en muestras de placa de bolsas profundas en un grupo de pacientes con periodontitis del adulto (5). Por otra parte, los niveles de *P. micros* y *C. rectus* estaban elevados en muestras obtenidas de sitios de dientes con movilidad comparados con dientes sin movilidad (54). Del mismo modo, los niveles de *P. intermedia*, *C. rectus* y *P. micros* estaban elevados considerablemente en muestras de pacientes con periodontitis avanzada. El tratamiento posterior, que incluyó metronidazol administrado sistémicamente, disminuyó los niveles de estas especies, mejorando el estado periodontal. En otros estudios se han encontrado también fuertes asociaciones entre *F. nucleatum* y *P. micros*, entre *F. nucleatum* y *C. Rectus*, y entre *P. intermedia* y *P. micros* (201).

Tres especies de *Capnocytophaga*: *C. gingivalis*, *C. sputigena* y *C. ochracea* forman el complejo verde junto con *Eikenella corrodens*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* serotipo a y *Campylobacter concisus*. Un grupo de estreptococos forman el complejo amarillo, incluyendo a *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. oralis*,

S. gordonii y *S. intermedius*. Por otra parte, *Actinomyces odontolyticus* y *Veillonella parvula* forman el complejo morado.

Algunas especies, como *Selenomonas noxia*, *Actinomyces naeslundii* genoespecie 2 (*Actinomyces viscosus*) y *Actinobacillus actinomycetemcomitans* serotipo b, han mostrado relación con varios complejos en distintos análisis, pero estas relaciones no han sido suficientemente fuertes para que éstos sean incluidos dentro de algún complejo en particular.

Algunas posibles explicaciones de las asociaciones entre especies dentro de los complejos microbianos son la producción de sustancias por parte de algunas especies que estimulan el crecimiento o facilitan la colonización de otras. Por ejemplo, *P. intermedia* estimula el crecimiento de *S. constellatus in vitro* (177). Así mismo, existe un mecanismo de coagregación entre *E. nodatum* y *F. nucleatum* que aparentemente involucra un receptor en *F. nucleatum* y una proteína o polisacárido en *E. nodatum* (50).

Las relaciones entre los complejos bacterianos pueden compararse hasta cierto grado con los patrones de sucesión existentes en la formación de placa dentobacteriana. Los primeros colonizadores son *Actinomyces naeslundii* genoespecie 2 (*Actinomyces viscosus*) y las especies de *Streptococcus* (complejo amarillo), seguidas por especies de *Capnocytophaga*, *Campylobacter concisus*, y *Eikenella corrodens* (complejo verde). Por otra parte, *A. odontolyticus* y *V. parvula* parecen funcionar como puente para las especies del complejo naranja (195).

Es muy interesante ver que el raspado y alisado radicular tiene un efecto profundo sobre las especies del complejo rojo y prácticamente ningún efecto sobre la mayoría del resto de las especies, a excepción de un aumento en los niveles de *A.*

naeslundii gsp. 2 (*A. viscosus*), *A. odontolyticus* y de algunas especies de estreptococos (68).

El complejo rojo está relacionado con los parámetros clínicos más significativos de la enfermedad periodontal. Tanto las especies individuales como el complejo en conjunto, están fuertemente asociados con la profundidad de bolsa y el sangrado al sondeo (89, 180, 195) El complejo naranja también está relacionado a la profundidad de bolsa, aunque menos significativamente.

Las razones para las asociaciones entre los complejos aún no han sido claramente definidas. Se especula que existen relaciones antagonistas o ambientes selectivos que son más o menos hospitalarios para uno y otro grupo de microorganismos (60). Por otra parte, el estudio de las biopelículas bacterianas puede brindar más información acerca de las relaciones entre los grupos de microorganismos en la placa dentobacteriana.

V. FACTORES GENÉTICOS RELACIONADOS CON LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES

Las enfermedades periodontales son causadas por bacterias específicas que activan mecanismos inmunoinflamatorios que provocan la destrucción de los tejidos periodontales. A pesar de que las bacterias son esenciales para la instauración de la periodontitis, los factores microbianos no han sido suficientes para explicar las diferencias en la severidad de este grupo de enfermedades entre unos pacientes y otros.

El riesgo para padecer enfermedades periodontales varía entre individuos. En los grupos de pacientes con alto riesgo, los factores del huésped parecen tener un papel importante en la susceptibilidad y pueden estar controlados, en parte, por factores genéticos.

Las variaciones heredadas en la respuesta inmune y el fenotipo observado son resultado de múltiples influencias genéticas y ambientales. En las respuestas del huésped contra las bacterias Gram negativas y lipopolisacáridos están involucrados muchos factores celulares y moleculares. Existen polimorfismos genéticos para varios de estos factores, que pueden causar variaciones en la expresión de citocinas inflamatorias o receptores para anticuerpos, modificando la respuesta inmunológica del huésped ante el reto microbiano.

A. PERSPECTIVA HISTÓRICA

Durante muchos años, el estudio de los factores genéticos relacionados con las enfermedades periodontales estuvo enfocado sólo a la periodontitis de inicio temprano.

Existen estudios sobre la asociación de la periodontitis con algunas enfermedades heredadas bajo patrones de herencia Mendeliana (72, 97, 128-129).

Hasta finales de los 80's, la periodontitis del adulto era considerada una enfermedad común resultante de la acumulación de placa dentobacteriana. Consecuentemente, había poco interés por definir las diferencias individuales en la susceptibilidad para esta enfermedad. Al mejorar los hábitos de higiene y con la evolución de las técnicas epidemiológicas, se hizo evidente el hecho de que aunque muchas personas tenían manifestaciones de periodontitis, las formas severas de enfermedades periodontales en adultos, estaban limitadas a ciertos segmentos de la población.

En los últimos 20 años, la percepción de la enfermedad periodontal ha dado un giro importante. Se ha vuelto a dar un énfasis mayor al papel de factores ambientales y genéticos como modificadores de la enfermedad inducida por bacterias. Esto es debido a que a pesar de que las bacterias son esenciales para el inicio de la periodontitis, las cantidades y tipos de bacterias no han sido prueba suficiente para explicar en su totalidad las diferencias en cuanto a la severidad y susceptibilidad de las enfermedades periodontales. Los factores genéticos por sí mismos, tampoco son suficientes para desencadenar la enfermedad, ya que como otras enfermedades multifactoriales, se ven involucradas interacciones complejas entre el huésped y los microorganismos responsables de iniciar la enfermedad.

En un estudio de periodontitis experimental en perros, Lindhe *et al.* (103) encontraron que con acumulación de placa y desarrollo de gingivitis durante mucho tiempo, algunos, pero no todos los perros, desarrollaron periodontitis. En otro estudio realizado en Sri Lanka (109), en un grupo de trabajadores sin higiene oral, se hicieron

evidentes tres patrones de periodontitis: 1) El 11% de los individuos desarrollaron enfermedad mínima 2) El 8% de los individuos desarrollaron periodontitis generalizada severa; y 3) El 81% de los individuos desarrollaron periodontitis similar a la forma clínica más comúnmente observada en E.U.A.

Los datos más relevantes acerca del papel de la genética en la periodontitis del adulto, fueron obtenidos a partir de una serie de estudios en hermanos gemelos, que indicaron claramente que una parte significativa de la variación en las medidas radiográficas de periodontitis del adulto podían ser explicadas por factores genéticos (29, 91, 128-129).

B. GENES QUE CODIFICAN CITOCINAS PROINFLAMATORIAS

Para varias enfermedades crónicas, existen factores moduladores que, aunque no son causantes de la enfermedad, amplifican las manifestaciones patogénicas, haciendo que la condición clínica se vuelva más severa. Mientras que la inflamación es esencial para la protección contra patógenos bacterianos, las reacciones inflamatorias crónicas frecuentemente son desproporcionadas ante el ataque bacteriano y resultan en estados nocivos para el huésped.

Varios estudios sugieren que algunos factores genéticos amplifican el proceso inflamatorio y modifican las respuestas inmunes ante diversas infecciones bacterianas (17, 97). Algunos de estos factores podrían ser importantes en la determinación de la susceptibilidad para padecer enfermedades periodontales y en la predicción de su severidad.

Algunas citocinas son reguladores clave de la respuesta inflamatoria, y son importantes en la periodontitis. La interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) son mediadores importantes de las respuestas inflamatorias, y parecen tener un

papel central en la patogénesis de varias otras enfermedades inflamatorias crónicas (13, 93). Estas citocinas estimulan la inflamación local y el catabolismo de la matriz extracelular al atraer y activar leucocitos, y estimular la secreción de otras citocinas y enzimas catabólicas (160).

Particularmente, la IL-1 estimula los sistemas enzimáticos de producción de óxido nítrico, prostaglandinas, leucotrienos y factor activador de plaquetas, todos éstos, componentes clave de la respuesta inflamatoria. La IL-1 estimula también la resorción ósea, activa las metaloproteasas de la matriz (160), que están involucradas en la degradación de componentes de la matriz extracelular e inhibe la síntesis de colágena, causando destrucción del hueso (15). Niveles elevados de IL-1 en el tejido o en el fluido crevicular han sido asociados repetidamente con la periodontitis. Además, la IL-1 estimula el aumento en los niveles tisulares de PGE₂ y de TNF- α .

Tanto la IL-1 como el TNF- α inducen resorción ósea al estimular la producción de células multinucleadas similares a los osteoclastos y al aumentar la actividad de resorción de los osteoclastos ya formados (206). Entonces, es razonable especular que los niveles elevados de la IL-1 y de TNF- α en los tejidos gingivales, tendrán como efecto una destrucción más agresiva del hueso y el tejido conectivo en respuesta a la presencia de bacterias (93).

C. POLIMORFISMOS GENÉTICOS RELACIONADOS CON LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES

Está demostrado que existen diferencias interindividuales en la producción de IL-1 y de TNF (130) y en los niveles de citocinas en los miembros de una misma familia (157). Variaciones genéticas particulares se han asociado con las diferencias en la

producción de IL-1 en monocitos *in vitro* (156). Los factores genéticos tienen un papel importante en los sistemas de IL-1 y TNF, y sus genes parecen afectar la susceptibilidad o severidad de condiciones inflamatorias crónicas.

La sobreproducción de IL-1 y de TNF puede llevar la respuesta inflamatoria a sobrepasar los mecanismos que limitan esta respuesta dentro de los niveles efectivos para combatir la infección microbiana sin dañar los tejidos involucrados. Pueden también, permitir la continuación de los episodios inflamatorios hasta causar daño tisular y catabolismo de la matriz.

Los polimorfismos genéticos son un tipo de variación frecuente en la población. Representan un mecanismo por medio del cual los individuos pueden presentar variaciones en los niveles de los productos que se derivan de algún gen en particular sin que el producto esté modificado dentro del rango considerado como biológicamente normal. Los polimorfismos genéticos pueden ser una explicación para la presencia en el fluido crevicular de niveles aumentados de las citocinas proinflamatorias.

Existen varios polimorfismos genéticos que influyen en la expresión de IL-1 y de TNF. La familia de la IL-1 está compuesta por tres genes: IL-1A, que codifica para la IL-1 α , IL-1B, que codifica para la IL-1 β e IL-1RN, que codifica para el antagonista del receptor para la IL-1 (144). En investigaciones clínicas recientes, se ha encontrado que varios de estos polimorfismos, se asocian con un aumento significativo en el riesgo de padecer periodontitis generalizada severa (93). Sin embargo, la asociación genética con la periodontitis fue evidente solamente al excluir a los fumadores del análisis, confirmando la importancia del tabaquismo, y sugiriendo que tanto este hábito, como el genotipo polimórfico de la IL-1 son factores independientes en la etiología de la periodontitis severa.

VI. CONCLUSIONES

Las enfermedades periodontales son un conjunto de infecciones causadas por efectos directos de un grupo de microorganismos y/o por una respuesta inflamatoria crónica contra dichos microorganismos. Estas enfermedades son distintas entre sí y su etiología difiere en cada caso particular.

Claramente, existe una combinación de factores predisponentes a las enfermedades periodontales que pueden dar como resultado diferentes grados de severidad.

A. ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS

Es necesaria la presencia de ciertas especies de microorganismos individuales o combinaciones de especies para que se presenten las enfermedades periodontales. Gracias al empleo de técnicas microbiológicas modernas, en especial las técnicas de hibridación de DNA (196), es posible, identificar un número elevado de especies bacterianas en grandes cantidades de muestras de placa dentobacteriana. Las especies que se han asociado con mayor frecuencia a la enfermedad periodontal son *P. gingivalis*, *B. forsythus*, *T. denticola* y *A. actinomycetemcomitans*. Las tres primeras, formando parte del complejo rojo y estando principalmente asociadas a la periodontitis del adulto (195). Generalmente, estos tres microorganismos se encuentran asociados entre sí. El aumento en la prevalencia de estas especies está directamente relacionado con el aumento en la severidad de la enfermedad periodontal (195).

El segundo complejo importante en la enfermedad periodontal es el complejo naranja. Al parecer, se requiere de la presencia de las especies de este complejo para que el complejo rojo pueda colonizar el ambiente subgingival. Consecuentemente, la

eliminación, por lo menos parcial, del complejo naranja tendrá como efecto la eliminación o por lo menos la modificación en los niveles y proporciones del complejo rojo. Esto puede ser explicado por las interrelaciones existentes entre las diversas especies dentro de la biopelícula dentobacteriana.

1. Impacto en el tratamiento de las enfermedades periodontales

• Control de placa supragingival

El control de placa supragingival efectivo mejora el estado de salud periodontal (101, 104,146). Varios estudios han demostrado que el control de placa supragingival disminuye la cantidad de placa subgingival y los niveles de especies subgingivales específicas (33, 114, 229) Los cambios microbiológicos son consistentes con una mejoría en los parámetros clínicos de la enfermedad, y en algunos casos, con la estabilidad del periodonto a largo plazo.

• Efectos del raspado y alisado radicular

La técnica terapéutica más empleada en el control de las enfermedades periodontales, el raspado y alisado radicular, tiene como resultado una disminución en las medidas de profundidad de bolsa. En términos generales, el raspado y alisado radicular no tiene un efecto dramático sobre la microbiota subgingival. Sin embargo, las únicas especies que son afectadas por este tipo de terapia son *B. forsythus*, *T. denticola* y *P. gingivalis*, los miembros del complejo rojo y principales periodontopatógenos reconocidos (68). Por el contrario, parece ser que especies como *Streptococcus mitis*, *Streptococcus gordonii* y sobretodo *A. viscosus*, aumentan en prevalencia y niveles (68). Estas especies son consideradas como especies benéficas. De esto, podemos concluir que el raspado y alisado radicular tiene efectos benéficos

tanto clínicos como microbiológicos aunque sus efectos sobre la microbiota subgingival sean discretos y se limiten solo a un grupo selecto de especies.

- **Antibióticos sistémicos**

El objetivo de las terapias antimicrobianas en periodoncia, es disminuir los niveles de los patógenos manteniendo o inclusive aumentando los niveles de las especies compatibles con el huésped, también llamadas especies benéficas. Si esta meta puede lograrse sin el uso de antibióticos, ésta no debe ser la terapia de primera elección. Sin embargo, si el paciente será significativamente beneficiado por el uso de agentes antimicrobianos, entonces éstos deberán ser utilizados. Estas decisiones deben hacerse basándose en la etiología microbiana de la enfermedad. Por ejemplo, en casos de GUNA, periodontitis juvenil localizada, pacientes con sitios de progreso múltiple, pacientes con SIDA y pacientes con enfermedad periodontal refractaria, el uso de antibióticos sin duda tendrá un efecto benéfico.

Con el fin de emplear tratamientos más específicos para combatir las enfermedades periodontales, es necesario conocer los agentes causales de la enfermedad y el efecto de los posibles agentes terapéuticos sobre ellos. Desgraciadamente, sólo existe información parcial a este respecto debido a que aún existen controversias y limitaciones para definir a los agentes causales.

Estudios que proponen tratamientos con antibióticos para la presencia de una microbiota subgingival específica sugieren el uso de amoxicilina junto con metronidazol para infecciones periodontales donde el microorganismo que prevalece es *A. actinomycetemcomitans* (219). Haffajee *et al.* (65) sugirieron que puede ser útil la terapia adjunta con tetraciclina en casos donde sean detectados niveles elevados de combinaciones de *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *P. nigrescens* y *B. forsythus*. Cuando

estas especies están presentes en números bajos, la recomendación fue utilizar amoxicilina con ácido clavulánico (augmentin). Pacientes cuyas muestras presentaban números elevados de bacilos entéricos Gram negativos fueron tratados exitosamente con la administración sistémica de ciprofloxacina además de los tratamientos periodontales convencionales **(183)**.

B. ASPECTOS GENÉTICOS

Mientras que la presencia de microorganismos subgingivales específicos es esencial para el inicio de la enfermedad periodontal, las diferencias individuales en las respuestas inmunes e inflamatorias a la infección, definen al huésped susceptible **(63)**. Varios estudios, incluyendo estudios en gemelos, han demostrado la influencia de factores genéticos en la etiología y patogenia de las enfermedades periodontales, específicamente en la periodontitis de inicio temprano **(36)** y en la periodontitis del adulto **(53)**.

Los factores genéticos que están siendo más ampliamente estudiados son las variaciones en los genes que codifican la IL-1 y el TNF. Estas citocinas regulan a otros mediadores de la inflamación, como la prostaglandina E₂ y las metaloproteasas de la matriz. La presencia de variaciones genéticas aumenta los niveles de estas citocinas en el fluido crevicular, con efectos negativos en la patogenia de las enfermedades periodontales debido a que son potentes inductores de la resorción ósea **(198,122)**.

Aún no se ha establecido el uso rutinario de métodos diagnósticos microbiológicos o genéticos en la práctica clínica diaria, ya que muchas veces la investigación avanza en desproporción al diseño de nuevas medidas terapéuticas. Sin embargo, el éxito en los tratamientos periodontales depende del enfoque que éstos tengan hacia atacar las causas reales de la enfermedad.

El panorama clínico actual, logrado gracias a la investigación en torno a las enfermedades periodontales, permite una mejor elección de terapias específicas y efectivas para la prevención y el control de este grupo de infecciones. Aún cuando quedan muchas preguntas por resolver, será responsabilidad del clínico utilizar las armas que han sido puestas a su alcance por la ciencia en la lucha contra las enfermedades periodontales.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Adriaens PA, De Boever JA, Loesche WJ. Bacterial invasion in root cementum and radicular dentin of periodontally diseased teeth in humans. A reservoir of periodontopathic bacteria. *J Periodontol* 1988; 59: 222-30.
2. Agarwal S, Piesco NP, Johns LP, Riccelli AE. Differential expression of IL-1 beta, TNF-alpha, IL-6, and IL-8 in human monocytes in response to lipopolysaccharides from different microbes. *J Dent Res* 1995; 74: 1057-65.
3. Ah MK, Johnson GK, Kaldahl WB, Patil KD, Kalkwarf KL. The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 91-7.
4. Alexander M, Damoulis P. The role of cytokines in the pathogenesis of periodontal disease. *Current Opinions in Periodontology* 1994; 39-53.
5. Ali RW, Skaug N, Nilsen R, Bakken V. Microbial associations of 4 putative periodontal pathogens in Sudanese adult periodontitis patients determined by DNA probe analysis. *J Periodontol* 1994; 65: 1053-7.
6. Altman LC, Page RC, Ebersole JL, Vandesteen EG. Assessment of host defenses and serum antibodies to suspected periodontal pathogens in patients with various types of periodontitis. *J Periodont Res* 1982; 17: 495-7.
7. Baehni P, Tsai CC, McArthur WP, Hammond BF, Taichman NS. Interaction of inflammatory cells and oral microorganisms. VIII. Detection of leukotoxic activity of a plaque-derived Gram-negative microorganism. *Infect Immun* 1979; 24: 233-43.

8. Barua PK, Dyer DW, Neiders ME. Effect of iron limitation on *Bacteroides gingivalis*. *Oral Microbiol Immunol* 1990; 5: 263-8.
9. Beaty TH, Boughman JA, Yang P, Astemborski JA, Suzuki, JB. Genetic analysis of juvenile periodontitis in families ascertained through an affected proband. *Am J Hum Genet* 1987; 40: 443-52.
10. Belding LJ. An evaluation of various theories treating on the etiology of periodontoclasia. *Dent Cosmos* 1933; 75: 140-145.
11. Bergstrom J, Eliasson S. Cigarette smoking and alveolar bone height in subjects with a high standard of oral hygiene. *J Clin Periodontol* 1987; 14: 466-9.
12. Bergstrom J, Eliasson S. Noxious effect of cigarette smoking on periodontal health. *J Periodont Res* 1987; 22: 513-7.
13. Beutler B, Cerami A. The biology of cachectin/TNF- α primary mediator of the host response. *Annu Rev Immunol* 1989; 7: 625-55.
14. Binder TA, Goodson JM, Socransky SS. Gingival fluid levels of acid and alkaline phosphatase. *J Periodont Res* 1987; 22: 14-9.
15. Birkedal-Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodont Res* 1993; 28: 500-10.
16. Birkedal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontol* 1993; 64: 474-84.
17. Blakemore AI, Tarlow JK, Cork, MJ, Gordon C, Emery P, Duff GW. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism as a disease severity factor in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1380-5.

18. Blix IJ, Hars R, Preus HR, Helgeland K. Entrance of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* into HEp-2 cells *in vitro*. *J Periodontol* 1992; 63: 723-8.
19. Bramanti TE, Holt SC. Iron-regulated outer membrane proteins in the periodontopathic bacterium, *Bacteroides gingivalis*. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 166: 1146-54.
20. Brill CB, Pearlstein LS, Kaplan M, Mancall EL. CNS infections caused by *Eikenella corrodens*. *Arch Neurol* 1982; 39: 431-2.
21. Burdon KL. Bacterium melaninogenicum from normal and pathologic tissues. *J Infect Dis* 1928; 42: 161-71.
22. Burmeister JA, Best AM, Palcanis KG, Caine FA, Ranney RR. Localized juvenile periodontitis and generalized severe periodontitis: clinical findings. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 181-92.
23. Caton J. Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontitis. In *Periodontal Diagnosis and Diagnostic Aids*, Ed. Myron Nevins, Kenneth Kornman, American Academy of Periodontology, Princeton, New Jersey, 1989: I-1 -I-22.
24. Celenligil H, Ebersole JL. Analysis of serum antibody responses to periodontopathogens in early-onset periodontitis patients from different geographical locations. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 994-1002.
25. Chung CP, Nisengard RJ, Slots J, Genco RJ. Bacterial IgG and IgM antibody titers in acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J Periodontol* 1983; 54: 557-62.

26. Cianciola LJ, Park BH, Bruck E, Mosovich L, Genco RJ. Prevalence of periodontal disease in insulin-dependent diabetes mellitus (juvenile diabetes). *J Am Dent Assoc* 1982; 104: 653-60.
27. Colombo AP, Sakellari D, Haffajee AD, Tanner A, Cugini MA, Socransky SS. Serum antibodies reacting with subgingival species in refractory periodontitis subjects. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 596-604.
28. Colombo AP, Haffajee AD, Dewhirst FE, Paster BJ, Smith CM, Cugini MA, Socransky SS. Clinical and microbiological features of refractory periodontitis subjects. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 169-80.
29. Corey LA, Nance WE, Hofstede P, Schenkein HA. Self-reported periodontal disease in a Virginia twin population. *J Periodontol* 1993; 64: 1205-8.
30. Costerton JW. Overview of microbial biofilms. *J Ind Microbiol* 1995; 15: 137-40.
31. Costerton JW, Lewandowski Z, DeBeer D, Caldwell D, Korber D, James G. Biofilms, the customized microniche. *J Bacteriol* 1994; 176: 2137-42.
32. Costerton JW, Cheng KJ, Geesey GG, Ladd TI, Nickel JC, Dasgupta M, Marrie TJ. Bacterial biofilms in nature and disease. *Annu Rev Microbiol* 1987; 41: 435-64.
33. Dahlen G, Lindhe J, Sato K, Hanamura H, Okamoto H. The effect of supragingival plaque control on the subgingival microbiota in subjects with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 802-9.
34. Darveau RP, Tanner A, Page RC. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol 2000* 1997; 14: 12-32.

35. Deslauriers M, Ni Eidhin D, Lamonde L, Mouton C. SDS-PAGE analysis of protein and lipopolysaccharide of extracellular vesicles and Sarkosyl-insoluble membranes from *Bacteroides gingivalis*. *Oral Microbiol Immunol* 1990; 5: 1-7.
36. Diehl SR, Wang Y, Brooks CN, Burmeister JA, Califano JV, Wang S, Schenkein HA. Linkage disequilibrium of interleukin-1 genetic polymorphisms with early-onset periodontitis. *J Periodontol* 1999; 70: 418-30.
37. DiRienzo JM, Slots J, Sixou M, Sol MA, Harmon R, McKay TL. Specific genetic variants of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* correlate with disease and health in a regional population of families with localized juvenile periodontitis. *Infect Immun* 1994; 62: 3058-65.
38. Duncan MJ, Nakao S, Skobe Z, Xie H. Interactions of *Porphyromonas gingivalis* with epithelial cells. *Infect Immun* 1993; 61: 2260-5.
39. Dzink JL, Socransky SS, Haffajee AD. The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions of destructive periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1988; 15: 316-23.
40. Dzink JL, Tanner AC, Haffajee AD, Socransky SS. Gram negative species associated with active destructive periodontal lesions. *J Clin Periodontol* 1985; 12: 648-59.
41. Dzink JL, Gibbons RJ, Childs WC, Socransky SS. The predominant cultivable microbiota of crevicular epithelial cells. *Oral Microbiol Immunol* 1989; 4: 1-5.

42. Ebersole JL, Taubman MA, Smith DJ. Gingival crevicular fluid antibody to oral microorganisms. II. Distribution and specificity of local antibody responses. *J Periodont Res* 1985; 20: 349-56.
43. Ebersole JL, Taubman MA, Smith DJ, Genco RJ, Frey DE. Human immune responses to oral micro-organisms. I. Association of localized juvenile periodontitis (LJP) with serum antibody responses to *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Clin Exp Immunol* 1982; 47: 43-52.
44. Ebersole JL, Taubman MA, Smith DJ, Frey DE, Haffajee AD, Socransky SS. The relationship of antibody response categories to clinical parameters of periodontal disease. *J Periodont Res* 1984; 19: 609-13.
45. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1991; 62: 123-31.
46. Etoh Y, Dewhirst FE, Paster BJ, Yamamoto A, Goto N. *Campylobacter showae* sp. nov., isolated from the human oral cavity. *Int J Syst Bacteriol* 1993; 43: 631-9.
47. Friedman RB, Gunsolley J, Gentry A, Dinius A, Kaplowitz L, Settle J. Periodontal status of HIV-seropositive and AIDS patients. *J Periodontol* 1991; 62: 623-7.
48. Genco RJ, Loe H. The role of systemic conditions and disorders in periodontal disease. *Periodontol 2000* 1993; 2: 98-116.
49. Genco RJ, Van Dyke TE, Levine MJ, Nelson RD, Wilson ME. 1985 Kreshover lecture. Molecular factors influencing neutrophil defects in periodontal disease. *J Dent Res* 1986; 65: 1379-91.

50. George KS, Falkler WA. Coaggregation studies of the *Eubacterium* species. *Oral Microbiol Immunol* 1992; 7: 285-90.
51. Gibbons RJ, Hay DI, Schlesinger DH. Delineation of a segment of adsorbed salivary acidic proline-rich proteins which promotes adhesion of *Streptococcus gordonii* to apatitic surfaces. *Infect Immun* 1991; 59: 2948-54.
52. Goodman AD. *Eikenella corrodens* isolated in oral infections of dental origin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 44: 128-34.
53. Gore EA, Sanders JJ, Pandey JP, Palesch Y, Galbraith GM. Interleukin-1beta+3953 allele 2: association with disease status in adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 781-5.
54. Grant DA, Flynn MJ, Slots J. Periodontal microbiota of mobile and non-mobile teeth. *J Periodontol* 1995; 66: 386-90.
55. Greene JC. Periodontal disease in India: report of an epidemiological study. *J Dent Res* 1960; 39: 302.
56. Greenspan D, Greenspan JS. Oral manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Dent Clin North Am* 1993; 37: 21-32.
57. Greenspan JS, Greenspan D, Winkler JR, Murray PA. Acquired immunodeficiency syndrome; oral and periodontal changes. Mosby, Philadelphia, 1989.
58. Grenier D. Demonstration of a bimodal coaggregation reaction between *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola*. *Oral Microbiol Immunol* 1992; 7: 280-4.

59. Grenier D. Nutritional interactions between two suspected periodontopathogens, *Treponema denticola* and *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun* 1992; 60: 5298-301.
60. Grenier D. Antagonistic effect of oral bacteria towards *Treponema denticola*. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 1249-52.
61. Grenier D, Mayrand D. Selected characteristics of pathogenic and nonpathogenic strains of *Bacteroides gingivalis*. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 738-40.
62. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 1994; 65: 260-7.
63. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000* 1994; 5: 78-111.
64. Haffajee AD, Dzink JK, Socransky SS. Effect of modified Widman flap surgery and systemic tetracycline on the subgingival microbiota of periodontal lesions. *J Clin Periodontol* 1988; 15: 255-62.
65. Haffajee AD, Socransky SS, Dibart S, Kent RL. Response to periodontal therapy in patients with high or low levels of *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *P. nigrescens* and *B. forsythus*. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 336-45.
66. Haffajee AD, Socransky SS, Ebersole JL, Smith DJ. Clinical, microbiological and immunological features associated with the treatment of active periodontosis lesions. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 600-18.

67. Haffajee AD, Socransky SS, Dzink JL, Taubman MA, Ebersole JL. Clinical, microbiological and immunological features of subjects with refractory periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1988; 15: 390-8.
68. Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL, Socransky SS. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 324-34.
69. Haffajee AD, Socransky SS, Dzink JL, Taubman MA, Ebersole JL, Smith DJ. Clinical, microbiological and immunological features of subjects with destructive periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1988; 15: 240-6.
70. Hamada S, Takada H, Ogawa T, Fujiwara T, Mihara J. Lipopolysaccharides of oral anaerobes associated with chronic inflammation: chemical and immunomodulating properties. *Int Rev Immunol* 1990; 6: 247-61.
71. Hammond BF, Lillard SE, Stevens RHA. Bacteriocin of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Infect Immun* 1987; 55: 686-91.
72. Hart T. Genetic risk factors for early-onset periodontitis. *J Periodontol* 1996; 67: 335-66.
73. Hart TC, Shapira L, Van Dyke TE. Neutrophil defects as risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol* 1994; 65: 521-9.
74. Hart TC, Stabholz A, Meyle J, Shapira L, Van Dyke TE, Cutler CW, Soskolne WA. Genetic studies of syndromes with severe periodontitis and palmoplantar hyperkeratosis. *J Periodont Res* 1997; 32: 81-9.

75. Hillman JD. Replacement therapy for the control of dental caries. *New Dent* 1980; 10: 24-7.
76. Hillman JD, Socransky SS. Bacterial interference in the oral ecology of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and its relationship to human periodontitis. *Arch Oral Biol* 1982; 27: 75-7.
77. Hillman JD, Socransky SS. Replacement therapy of the prevention of dental disease. *Adv Dent Res* 1987; 1: 119-25.
78. Hillman JD, Socransky SS, Shivers M. The relationships between streptococcal species and periodontopathic bacteria in human dental plaque. *Arch Oral Biol* 1985; 30: 791-5.
79. Hillman JD, Brooks TA, Michalek SM, Harmon CC, Snoep JL, van Der Weijden CC. Construction and characterization of an effector strain of *Streptococcus mutans* for replacement therapy of dental caries. *Infect Immun* 2000; 68: 543-9.
80. Holt SC, Ebersole J, Felton J, Brunsvold M, Kornman KS. Implantation of *Bacteroides gingivalis* in nonhuman primates initiates progression of periodontitis. *Science* 1988; 239: 55-7.
81. Horning GM, Cohen ME. Necrotizing ulcerative gingivitis, periodontitis, and stomatitis: clinical staging and predisposing factors. *J Periodontol* 1995; 66: 990-8.

82. Hosaka Y, Saito A, Nakagawa T, Seida K, Yamada S, Okuda K. Effect of initial therapy on dynamics of immunoglobulin G levels to some periodontopathic bacteria in serum and gingival crevicular fluid. *Bull Tokyo Dent Coll* 1994; 35: 207-16.
83. Hugoson A, Thorstensson H, Falk H, Kuylenstierna J. Periodontal conditions in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 215-23.
84. Iacopino AM. Diabetic periodontitis: possible lipid-induced defect in tissue repair through alteration of macrophage phenotype and function. *Oral Dis* 1995; 1: 214-29.
85. Ishikawa I, Nakashima K, Koseki T, Nagasawa T, Watanabe H, Arakawa S, Nitta H, Nishihara T. Induction of the immune response to periodontopathic bacteria and its role in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000* 1997; 14: 79-111.
86. Johnson SM, Pankey GA. *Eikenella corrodens* osteomyelitis, arthritis, and cellulitis of the hand. *South Med J* 1976; 69: 535-49.
87. Jordan HV. Aerobic, Gram-positive filamentous bacteria as etiologic agents of experimental periodontal disease in hamsters. *Arch Oral Biol* 1964; 9: 401-414.
88. Keyes PH, Jordan HV, White CL. The effect of various drugs on caries and periodontal disease in albino hamsters. *Proceedings of the 9th ORCA Congress* 1963; 159-177.

89. Kigure T, Saito A, Seida K, Yamada S, Ishihara K, Okuda K. Distribution of *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola* in human subgingival plaque at different periodontal pocket depths examined by immunohistochemical methods. *J Periodont Res* 1995; 30: 332-41.
90. Kinane DF, Lindhe J. Pathogenesis of Periodontitis. In *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Ed. Jan Lindhe, Niklaus P. Lang, Munksgaard, Copenhagen, 1998: 189-225.
91. Kirstila VSL, Laine J. Periodontal disease in three siblings with familial neutropenia. *J Periodontol* 1993; 64: 566-70.
92. Klein RS, Quart AM, Small CB. Periodontal disease in heterosexuals with acquired immunodeficiency syndrome. *J Periodontol* 1991; 62: 535-40.
93. Kornman KS, di Giovine FS. Genetic variations in cytokine expression: a risk factor for severity of adult periodontitis. *Ann Periodontol* 1998; 3: 327-38.
94. Kornman KS, Loesche WJ. The subgingival microbial flora during pregnancy. *J Periodont Res* 1980; 15: 111-22.
95. Kornman KS, Loesche WJ. Effects of estradiol and progesterone on *Bacteroides melaninogenicus* and *Bacteroides gingivalis*. *Infect Immun* 1982; 35: 256-63.
96. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000* 1997; 14: 33-53.
97. Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, Wilson TG, Higginbottom FL, Duff GW. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 72-7.

98. Lai CH, Listgarten MA, Shirakawa M, Slots J. *Bacteroides forsythus* in adult gingivitis and periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1987; 2: 152-7.
99. Lai CH, Oshima K, Slots J, Listgarten MA. *Wolinella recta* in adult gingivitis and periodontitis. *J Periodont Res* 1992; 27: 8-14.
100. Lamster IB, Begg MD, Mitchell-Lewis D, Fine JB, Grbic JT, Todak GG, el-Sadr W, Gorman JM, Zambon JJ, Phelan JA. Oral manifestations of HIV infection in homosexual men and intravenous drug users. Study design and relationship of epidemiologic, clinical, and immunologic parameters to oral lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 163-74.
101. Lindhe J, Nyman S. The effect of plaque control and surgical pocket elimination on the establishment and maintenance of periodontal health. A longitudinal study of periodontal therapy in cases of advanced disease. *J Clin Periodontol* 1975; 2: 67-79.
102. Lindhe J, Hamp S, Loe H. Experimental periodontitis in the beagle dog. *J Periodont Res* 1973; 8: 1-10.
103. Lindhe J, Hamp SE, Loe H. Plaque induced periodontal disease in beagle dogs. A 4-year clinical, roentgenographical and histometrical study. *J Periodont Res* 1975; 10: 243-55.
104. Lindhe J, Westfelt E, Nyman S, Socransky SS, Haffajee AD. Long-term effect of surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 448-58.

105. Listgarten MA. Electron microscopic observations of the bacterial flora of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J Periodontol* 1965; 36: 328-39.
106. Listgarten MA. Structure of subgingival dental plaque. *Periodontol 2000* 1994; 52-65.
107. Listgarten MA, Lai CH, Evian CI. Comparative antibody titers to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in juvenile periodontitis, chronic periodontitis and periodontally healthy subjects. *J Clin Periodontol* 1981; 8: 155-64.
108. Loe H, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 1965; 36: 177-87.
109. Loe H, Boysen H, Morrison E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment of Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 431-40.
110. Loe H, Jensen SB, Schiött CR. Experimental gingivitis in man. III. The influence of antibiotics on gingival plaque development. *J Periodont Res* 1967; 2: 282-9.
111. Loesche WJ, Syed SA, Laughon BE, Stoll J. The bacteriology of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J Periodontol* 1982; 53: 223-30.
112. Loesche WJ, Syed SA, Schmidt E, Morrison EC. Bacterial profiles of subgingival plaques in periodontitis. *J Periodontol* 1985; 56: 447-56.
113. Lucas RM, Howell LP, Wall BA. Nifedipine-induced gingival hyperplasia. A histochemical and ultrastructural study. *J Periodontol* 1985; 56: 211-5.

114. Magnusson I, Lindhe J, Yoneyama T, Liljenberg B. Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 193-207.
115. Mahanonda R, Seymour GJ, Powell LW, Good MF, Halliday JW. Effect of initial treatment of chronic inflammatory periodontal disease on the frequency of peripheral blood T-lymphocytes specific to periodontopathic bacteria. *Oral Microbiol Immunol* 1991; 6: 221-7.
116. Mandell RL, Socransky SS. A selective medium for *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and the incidence of the organism in juvenile periodontitis. *J Periodontol* 1981; 52: 593-8.
117. Mandell RL, Ebersole JL, Socransky SS. Clinical immunologic and microbiologic features of active disease sites in juvenile periodontitis. *J Clin Periodontol* 1987; 14: 534-40.
118. Mandell RL, Tripodi LS, Savitt E, Goodson JM, and Socransky SS. The effect of treatment on *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in localized juvenile periodontitis. *J Periodontol* 1986; 57: 94-9.
119. Marsh PD, Bradshaw DJ. Dental plaque as a biofilm. *J Ind Microbiol* 1995; 15: 169-75.
120. Marsh PD, McKee AS, McDermid AS, Dowsett, AB. Ultrastructure and enzyme activities of a virulent and an avirulent variant of *Bacteroides gingivalis* W50. *FEMS Microbiol Lett* 1989; 50: 181-5.

121. Martin SA, Falkler WA, Vincent JW, Mackler BF, Suzuki JB. A comparison of the reactivity of *Eubacterium* species with localized and serum immunoglobulins from rapidly progressive and adult periodontitis patients. *J Periodontol* 1988; 59: 32-9.
122. Masada MP, Persson R, Kenney JS, Lee SW, Page RC, Allison AC. Measurement of interleukin-1 alpha and -1 beta in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res* 1990; 25: 156-63.
123. Masouredis CM, Katz MH, Greenspan D, Herrera C, Hollander H, Greenspan JS, Winkler JR. Prevalence of HIV-associated periodontitis and gingivitis in HIV-infected patients attending an AIDS clinic. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5: 479-83.
124. Mayrand D. *Virulence promotion by mixed bacterial infections*. Springer-Verlag, Berlin, 1985.
125. Mayrand D, Grenier D. Biological activities of outer membrane vesicles. *Can J Microbiol* 1989; 35: 607-13.
126. McCarthy PL. *Diseases of the oral mucosa*. Lea and Febiger, Philadelphia, PA, 1980.
127. Meyer KF. The present status of dental bacteriology. *J Am Dent Assoc* 1917; 4: 966-96.
128. Michalowicz BS, Aeppli DP, Kuba RK, Bereuter JE, Conry JP, Segal NL, Bouchard TJ, Pihlstrom BL. A twin study of genetic variation in proportional radiographic alveolar bone height. *J Dent Res* 1991; 70: 1431-5.

129. Michalowicz BS, Aepli D, Virag JG, Klump DG, Hinrichs JE, Segal NL, Bouchard TJ, Pihlstrom BL. Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol* 1991; 62: 293-9.
130. Molvig J, Baek L, Christensen P, Manogue KR, Vlassara H, Platz P, Nielsen LS, Svejgaard A, Nerup J. Endotoxin-stimulated human monocyte secretion of interleukin 1, tumour necrosis factor alpha, and prostaglandin E2 shows stable interindividual differences. *Scand J Immunol* 1988; 27: 705-16.
131. Moore WEC, Burmeister J, Brooks CN. Investigation of the influences of puberty, genetics, and environment on the composition of subgingival periodontal floras. *Infect Immun* 1993; 61: 2891-8.
132. Moore WE, Holdeman LV, Cato EP, Smibert RM, Burmeister JA, Ranney RR. Bacteriology of moderate (chronic) periodontitis in mature adult humans. *Infect Immun* 1983; 42: 510-5.
133. Moore WE, Holdeman LV, Smibert RM, Hash DE, Burmeister JA, Ranney RR. Bacteriology of severe periodontitis in young adult humans. *Infect Immun* 1982; 38: 1137-48.
134. Moore LV, Moore WE, Riley C, Brooks CN, Burmeister JA, Smibert RM. Periodontal microflora of HIV positive subjects with gingivitis or adult periodontitis. *J Periodontol* 1993; 64: 48-56.
135. Moore WE, Holdeman LV, Cato EP, Smibert RM, Burmeister JA, Palcanis KG, Ranney RR. Comparative bacteriology of juvenile periodontitis. *Infect Immun* 1985; 48: 507-19.

136. Morton AA, Williams RW, Watts TL. Initial study of periodontal status in non-insulin-dependent diabetics in Mauritius. *J Dent Res* 1995; 23: 343-5.
137. Murakami S, Miyake K, Kincade PW, Hodes RJ. Functional role of CD44 (Pgp-1) on activated B cells. *Immunol Res* 1991; 10: 15-27.
138. Murray PA, Grassi M, Winkler JR. The microbiology of HIV-associated periodontal lesions. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 636-42.
139. Neiders ME, Chen PB, Suido H, Reynolds HS, Zambon JJ, Shlossman M, Genco RJ. Heterogeneity of virulence among strains of *Bacteroides gingivalis*. *J Periodont Res* 1989; 24: 192-8.
140. Nevins M, Becker W, Kornman K. Consensus Report. Discussion. Section 1. In Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics, Ed. Nevins M, Becker W, Kornman K, The American Academy of Periodontology, Princeton, New Jersey, 1989: I-23-32.
141. Newman MG. Improved clinical decision making using the evidence-based approach. *Ann Periodontol* 1996; 1: I-IX.
142. Newman MG, Socransky SS. Predominant cultivable microbiota in periodontosis. *J Periodont Res* 1977; 12: 120-8.
143. Newman MG, Socransky SS, Savitt ED, Propas DA, Crawford A. Studies of the microbiology of periodontosis. *J Periodontol* 1976; 47: 373-9.
144. Nicklin MJ, Weith A, Duff GW. A physical map of the region encompassing the human interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-1 receptor antagonist genes. *Genomics* 1994; 19: 382-4.

145. Nisengard RJ, Neiders M. Desquamative lesions of the gingiva. *J Periodontol* 1981; 52: 500-10.
146. Nyman S, Rosling B, Lindhe J. Effect of professional tooth cleaning on healing after periodontal surgery. *J Clin Periodontol* 1975; 2: 80-6.
147. Oliver RC, Tervonen T. Periodontitis and tooth loss: comparing diabetics with the general population. *J Am Dent Assoc* 1993; 124: 71-6.
148. Oliver RC, Tervonen T. Diabetes-a risk factor for periodontitis in adults? *J Periodontol* 1994; 65: 530-8.
149. Olsvik B, Preus HR. Plasmids in *Actinobacillus actinomycetemcomitans* strains isolated from periodontal lesions of patients with rapidly destructive periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1989; 4: 219-21.
150. Page RC, and Schroeder H. .Periodontitis in Man and Other Animals. A Comparative Review. S. Karger, Basel, Switzerland, 1982.
151. Page RC, Sims TJ, Geissler F, Altman LC, Baab DA. Defective neutrophil and monocyte motility in patients with early onset periodontitis. *Infect Immun* 1985; 47: 169-75.
152. Page, RC, Bowen T, Altman L, Vandesteen E, Ochs H, Mackenzie P, Osterberg S, Engel LD, Williams BL. Prepubertal periodontitis. I. Definition of a clinical disease entity. *J Periodontol* 1983; 54: 257-71.
153. Paster BJ, Dewhirst FE, Coleman BC, Lau CN, Ericson RL. Phylogenetic analysis of cultivable oral treponemes from the Smibert collection. *Int J Syst Bacteriol* 1998; 48 (3): 713-22.

154. Persson GR, Engel D, Whitney C, Darveau R, Weinberg A, Brunsvold M, Page RC. Immunization against *Porphyromonas gingivalis* inhibits progression of experimental periodontitis in nonhuman primates. *Infect Immun* 1994; 62: 1026-31.
155. Pilot I. Fusospirochetal infections of the mouth. *J Am Dent Assoc* 1928; 1763-8.
156. Pociot F, Molvig J, Wogensen L, Worsaae H, Nerup JA. TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion *in vitro*. *Eur J Clin Invest* 1992; 22: 396-402.
157. Pociot F, Briant L, Jongeneel CV, Molvig J, Worsaae H, Abbal M, Thomsen M, Nerup J, Cambon-Thomsen A. Association of tumor necrosis factor (TNF) and class II major histocompatibility complex alleles with the secretion of TNF-alpha and TNF-beta by human mononuclear cells: a possible link to insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Immunol* 1993; 23: 224-31.
158. Preus HR, Olsen I, Gjermo P. Bacteriophage infection-a possible mechanism for increased virulence of bacteria associated with rapidly destructive periodontitis. *Acta Odontol Scand* 1987; 45: 49-54.
159. Preus HR, Olsen I, Namork E. Association between bacteriophage-infected *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and rapid periodontal destruction. *J Clin Periodontol* 1987; 14: 245-7.
160. Probert L, Plows D, Kontogeorgos G, Kollias G. The type I interleukin-1 receptor acts in series with tumor necrosis factor (TNF) to induce arthritis in TNF-transgenic mice. *Eur J Immunol* 1995; 25: 1794-7.

161. Pugin J, Schurer-Maly CC, Leturcq D, Moriarty A, Ulevitch RJ, Tobias PS. Lipopolysaccharide activation of human endothelial and epithelial cells is mediated by lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 2744-8.
162. Quinn SM, Zhang JB, Gunsolley JC, Schenkein HA, Tew JG. The influence of smoking and race on adult periodontitis and serum IgG2 levels. *J Periodontol* 1998; 69: 171-7.
163. Rams TE, Babalola OO, Slots J. Subgingival occurrence of enteric rods, yeasts and staphylococci after systemic doxycycline therapy. *Oral Microbiol Immunol* 1990; 5: 166-8.
164. Rams TE, Andriolo M, Feik D, Abel SN, McGiver, TM, Slots J. Microbiological study of HIV-related periodontitis. *J Periodontol* 1991; 62: 74-81.
165. Rateitschak-Pluss EM, Hefti A, Lortscher R, Thiel G. Initial observation that cyclosporin-A induces gingival enlargement in man. *J Clin Periodontol* 1983; 10: 237-46.
166. Rivera-Hidalgo F. Smoking and periodontal disease. A review of the literature. *J Periodontol* 1986; 57: 617-24.
167. Riviere GR, Elliot KS, Adams D, Simonson LG, Forgas LB, Nilius AM, Lukehart SA. Relative proportions of pathogen-related oral spirochetes (PROS) and *Treponema denticola* in supragingival and subgingival plaque from patients with periodontitis. *J Periodontol* 1992; 63: 131-6.

168. Rodenburg JP, van Winkelhoff AJ, Winkel EG, Goene RJ, Abbas F, de Graff J. Occurrence of *Bacteroides gingivalis*, *Bacteroides intermedius* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in severe periodontitis in relation to age and treatment history. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 392-9.
169. Rosenstein DI, Eigner TL, Levin MP, Chiodo GT. Rapidly progressive periodontal disease associated with HIV infection: report of case. *J Am Dent Assoc* 1989; 118: 313-4.
170. Rylander H, Ramberg P, Blohm G, Lindhe J. Prevalence of periodontal disease in young diabetics. *J Clin Periodontol* 1987; 14: 38-43.
171. Sastrowijoto SH, van der Velden U, van Steenberghe TJ, Hillemans P, Hart AA, de Graaff J, Abraham-Inpijn L. Improved metabolic control, clinical periodontal status and subgingival microbiology in insulin-dependent diabetes mellitus. A prospective study. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 233-42.
172. Savitt ED, Socransky SS. Distribution of certain subgingival microbial species in selected periodontal conditions. *J Periodontol Res* 1984; 19: 111-23.
173. Scannapieco FA, Torres G, Levine MJ. Salivary alpha-amylase: role in dental plaque and caries formation. *Crit Rev Oral Biol Med* 1993; 4: 301-7.
174. Scannapieco FA, Torres GI, Levine MJ. Salivary amylase promotes adhesion of oral streptococci to hydroxyapatite. *J Dent Res* 1995; 74: 1360-6.
175. Schwartz J, Stinson FL, Parker RB. The passage of tritiated bacterial endotoxin across intact gingival crevicular epithelium. *J Periodontol* 1972; 43: 270-6.

176. Seppala B, Seppala M, Ainamo JA. Longitudinal study on insulin-dependent diabetes mellitus and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 161-5.
177. Shinzato T, Saito A. A mechanism of pathogenicity of *Streptococcus milleri* group; in pulmonary infection: synergy with an anaerobe. *J Med Microbiol* 1994; 40: 118-23.
178. Simonson LG, Goodman CH, Bial JJ, Morton HE. Quantitative relationship of *Treponema denticola* to severity of periodontal disease. *Infect Immun* 1988; 56: 726-8.
179. Simonson LG, McMahon KT, Childers DW, Morton HE. Bacterial synergy of *Treponema denticola* and *Porphyromonas gingivalis* in a multinational population. *Oral Microbiol Immunol* 1992; 7: 111-2.
180. Simonson LG, Robinson PJ, Pranger RJ, Cohen ME, Morton HE. *Treponema denticola* and *Porphyromonas gingivalis* as prognostic markers following periodontal treatment. *J Periodontol* 1992; 63: 270-3.
181. Slots J. The predominant cultivable organisms in juvenile periodontitis. *Scand J Dent Res* 1976; 84: 1-10.
182. Slots J. The predominant cultivable microflora of advanced periodontitis. *Scand J Dent Res* 1977; 85: 114-21.
183. Slots J, Rams TE. Rational use of antibiotics. *J Calif Dent Assoc* 1990; 18: 21-3.
184. Slots J, Feik D, Rams TE. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae* and *Acinetobacter* in human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1990; 5: 149-54.

185. Slots J, Feik D, Rams TE. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Bacteroides intermedius* in human periodontitis: age relationship and mutual association. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 659-62.
186. Slots J, Reynolds HS, Genco RJ. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease: a cross-sectional microbiological investigation. *Infect Immun* 1980; 29: 1013-20.
187. Slots J, Rams TE, Feik D, Taveras HD, Gillespie GM. Subgingival microflora of advanced periodontitis in the Dominican Republic. *J Periodontol* 1991; 62: 543-7.
188. Smith DJ, Gadalla LM, Ebersole JL, Taubman MA. Gingival crevicular fluid antibody to oral microorganisms. III. Association of gingival homogenate and gingival crevicular fluid antibody levels. *J Periodont Res* 1985; 20: 357-67.
189. Socransky SS, Gibbons RJ. Required role of *Bacteroides melaninogenicus* in mixed anaerobic infections. *J Infect Dis* 1965; 115: 247-253.
190. Socransky SS, Haffajee AD. Microbial mechanisms in the pathogenesis of destructive periodontal diseases: a critical assessment. *J Periodont Res* 1991; 26: 195-212.
191. Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol* 1992; 63: 322-31.
192. Socransky SS, Haffajee AD. Evidence of bacterial etiology: a historical perspective. *Periodontol 2000* 1994; 5: 7-25.

193. Socransky SS, Haffajee AD. Microbiology of Periodontal Disease. In *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, Ed. Jan Lindhe, Niklaus P. Lang, Munksgaard, Copenhagen, 1999: 138-88.
194. Socransky SS, Haffajee AD, Smith C, Dibart S. Relation of counts of microbial species to clinical status at the sampled site. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 766-75.
195. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 134-44.
196. Socransky SS, Smith C, Martin L, Paster BJ, Dewhirst FE, Levin AE. "Checkerboard" DNA-DNA hybridization. *Biotechniques* 1994; 17: 788-92.
197. Sreenivasan PK, Meyer DH, Fives-Taylor PM. Requirements for invasion of epithelial cells by *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Infect Immun* 1993; 61: 1239-45.
198. Stashenko P, Jandinski JJ, Fujiyoshi P, Rynar J, Socransky SS. Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease. *J Periodontol* 1991; 62: 504-9.
199. Steinberg SC, Steinberg AD. Phenytoin-induced gingival overgrowth control in severely retarded children. *J Periodontol* 1982; 53: 429-33.
200. Stevens RH, Lillard SE, Hammond BF. Purification and biochemical properties of a bacteriocin from *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Infect Immun* 1987; 55: 692-7.
201. Sundqvist G. Associations between microbial species in dental root canal infections. *Oral Microbiol Immunol* 1992; 7: 257-62.

202. Suzuki JB. Diagnosis and classification of the periodontal diseases. *Dent Clin North Am* 1988; 32: 195-216.
203. Suzuki JB, Park SK, Falkler WA, Immunologic profile of juvenile periodontitis. I. Lymphocyte blastogenesis and the autologous mixed lymphocyte response. *J Periodontol* 1984; 55: 453-60.
204. Suzuki JB, Collison BC, Falkler WA, Nauman RK. Immunologic profile of juvenile periodontitis. II. Neutrophil chemotaxis, phagocytosis and spore germination. *J Periodontol* 1984; 55: 461-7.
205. Swango PA, Kleinman DV, Konzelman JL. HIV and periodontal health. A study of military personnel with HIV. *J Am Dent Assoc* 1991; 122: 49-54.
206. Tani-Ishii N, Tsunoda A, Teranaka T, Umemoto T. Autocrine regulation of osteoclast formation and bone resorption by IL-1 alpha and TNF alpha. *J Dent Res* 1999; 78: 1617-23.
207. Tanner A, Bouldin H. The microbiota of early periodontitis lesions in adults. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 467-71.
208. Tanner AC, Dzink JL, Ebersole JL, Socransky SS. *Wolinella recta*, *Campylobacter concisus*, *Bacteroides gracilis*, and *Eikenella corrodens* from periodontal lesions. *J Periodontal Res* 1987; 22: 327-30.
209. Tanner AC, Dzink JL, Socransky SS, Des Roches CL. Diagnosis of periodontal disease using rapid identification of "activity-related" Gram-negative species. *J Periodontal Res* 1987; 22: 207-8.

210. Tanner AC, Haffer C, Bratthall GT, Visconti RA, Socransky SS. A study of the bacteria associated with advancing periodontitis in man. *J Clin Periodontol* 1979; 6: 278-307.
211. Taubman MA, Haffajee AD, Socransky SS, Smith DJ, Ebersole JL. Longitudinal monitoring of humoral antibody in subjects with destructive periodontal diseases. *J Periodont Res* 1992; 27: 511-21.
212. Tew JG, Marshall DR, Burmeister JA, Ranney RR. Relationship between gingival crevicular fluid and serum antibody titers in young adults with generalized and localized periodontitis. *Infect Immun* 1985; 49: 487-93.
213. Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in infrabony defects. A preliminary retrospective study. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 229-34.
214. Van Dyke TE, Levine MJ, Al-Hashimi I, Genco RJ. Periodontal diseases and impaired neutrophil function. *J Periodont Res* 1982; 17: 492-4.
215. Van Dyke TE, Offenbacher S, Kalmar J, Arnold RR. Neutrophil defects and host-parasite interactions in the pathogenesis of localized juvenile periodontitis. *Adv Dent Res* 1988; 2: 354-8.
216. Van Dyke TE, Offenbacher S, Place D, Dowell VR, Jones J. Refractory periodontitis: mixed infection with *Bacteroides gingivalis* and other unusual *Bacteroides* species. A case report. *J Periodontol* 1988; 59: 184-9.

217. Van Dyke TE, Taubman MA, Ebersole JL, Haffajee AD, Socransky SS, Smith DJ, Genco RJ. The Papillon-Lefevre syndrome: neutrophil dysfunction with severe periodontal disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1984; 31: 419-29.
218. van Steenberghe TJ, Delemarre FG, Namavar F, De Graaff J. Differences in virulence within the species *Bacteroides gingivalis*. *Antonie van Leeuwenhoek* 1987; 53: 233-44.
219. van Winkelhoff AJ, Tijnhof CJ, de Graaff J. Microbiological and clinical results of metronidazole plus amoxicillin therapy in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. *J Periodontol* 1992; 63: 52-7.
220. van Winkelhoff AJ, van der Velden U, de Graaff J. Microbial succession in recolonizing deep periodontal pockets after a single course of supra- and subgingival debridement. *J Clin Periodontol* 1988; 15: 116-22.
221. Watson C, Whittaker S, Smith N, Vora AJ, Dumonde DC, Brown KA. IL-6 acts on endothelial cells to preferentially increase their adherence for lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 1996; 105: 112-9.
222. Westergaard J, Molmstrup P. Necrotizing Periodontal Disease. In *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, Ed. Jan Lindhe, Niklaus P, Lang: Munksgaard, Copenhagen, 1998: 258-78.
223. Westergaard J, Frandsen A, Slots J. Ultrastructure of the subgingival microflora in juvenile periodontitis. *Scand J Dent Res* 1978; 86: 421-9.
224. Whittaker CJ, Klier CM, Kolenbrander PE. Mechanisms of adhesion by oral bacteria. *Annu Rev Microbiol* 1996; 50: 513-52.

225. Williams CA, Winkler JR, Grassi M, Murray PA. HIV-associated periodontitis complicated by necrotizing stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 351-5.
226. Wilson ME, Bronson PM, Hamilton RG. Immunoglobulin G2 antibodies promote neutrophil killing of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Infect Immun* 1995; 63: 1070-5.
227. Wilson ME, Zambon JJ, Suzuki JB, Genco RJ. Generalized juvenile periodontitis, defective neutrophil chemotaxis and *Bacteroides gingivalis* in a 13-year-old female. A case report. *J Periodontol* 1985; 56: 457-63.
228. Winkler JR, Robertson PB. Periodontal disease associated with HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 145-50.
229. Ximénez-Fyvie LA. Comparison and relationship of the microbial composition of supra and subgingival plaque in health and periodontitis. Doctor of Medical Sciences Thesis, Harvard School of Dental Medicine, Boston, 1998.
230. Zambon JJ, Christersson LA, Slots J. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease. Prevalence in patient groups and distribution of biotypes and serotypes within families. *J Periodontol* 1983; 54: 707-11.
231. Zambon JJ, Reynolds HS, Genco RJ. Studies of the subgingival microflora in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Periodontol* 1990; 61: 699-704.

232. Zambon JJ, Slots J, Genco RJ. Serology of oral *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and serotype distribution in human periodontal disease. *Infect Immun* 1983; 41: 19-27.
233. Zambon JJ, Grossi SG, Machtei EE, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. Cigarette smoking increases the risk for subgingival infection with periodontal pathogens. *J Periodontol* 1996; 67: 1050-4.

VIII. FIGURAS

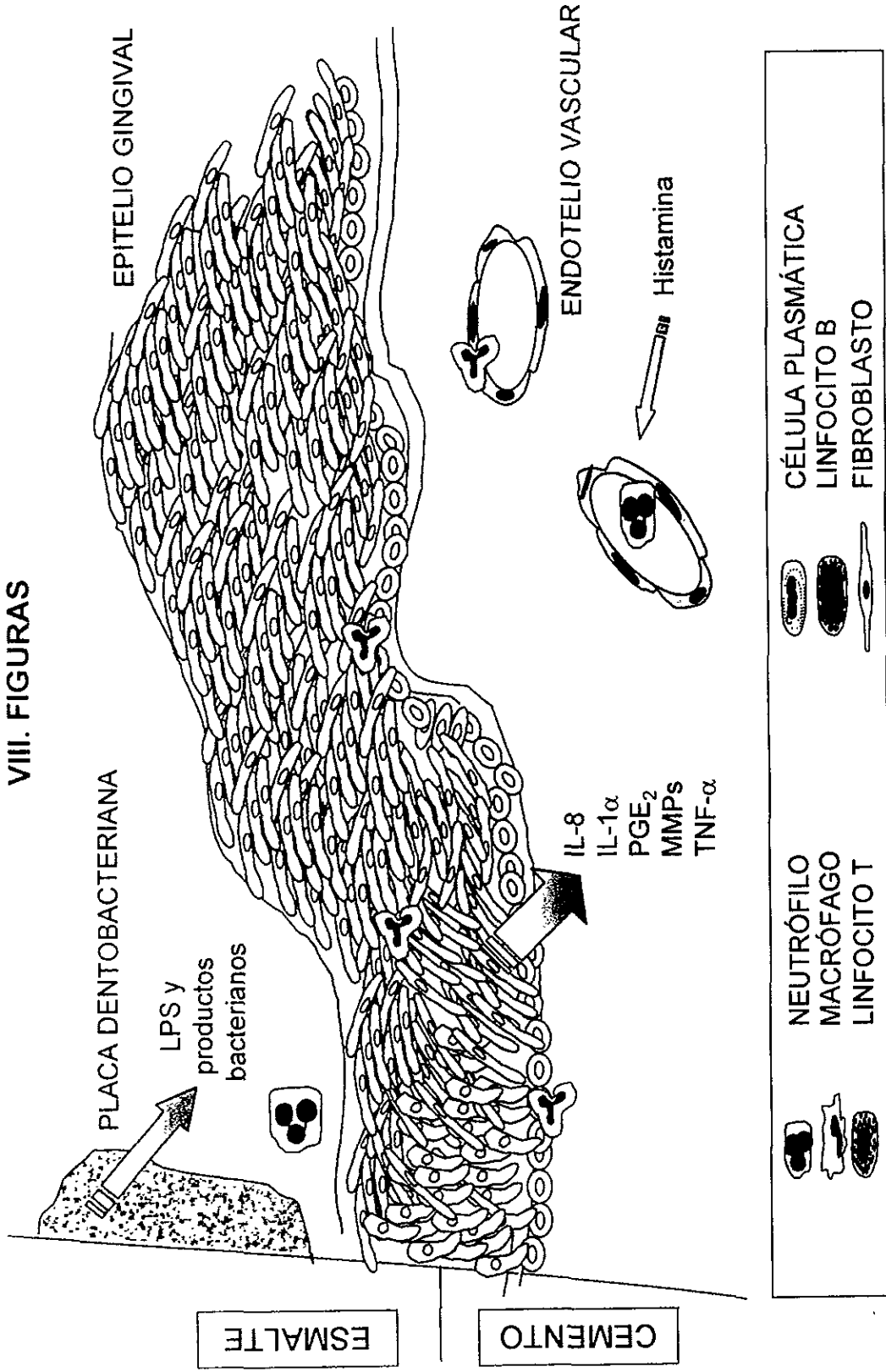


Fig. 1 Respuesta epitelial y vascular inicial ante la acumulación de placa. Los productos bacterianos, como los lipopolisacáridos (LPS) activan a células del epitelio de unión, que liberan mediadores de la inflamación, como interleucina 8 (IL-8), interleucina 1 α (IL-1 α), prostaglandina E₂ (PGE₂), metaloproteasas de matriz (MMPs) y factor de necrosis tumoral α (TNF α). Los productos bacterianos y la respuesta epitelial activan a mastocitos que liberan histamina, la cual activa a células endoteliales que liberan IL-8 que ayuda a concentrar neutrófilos en la zona.

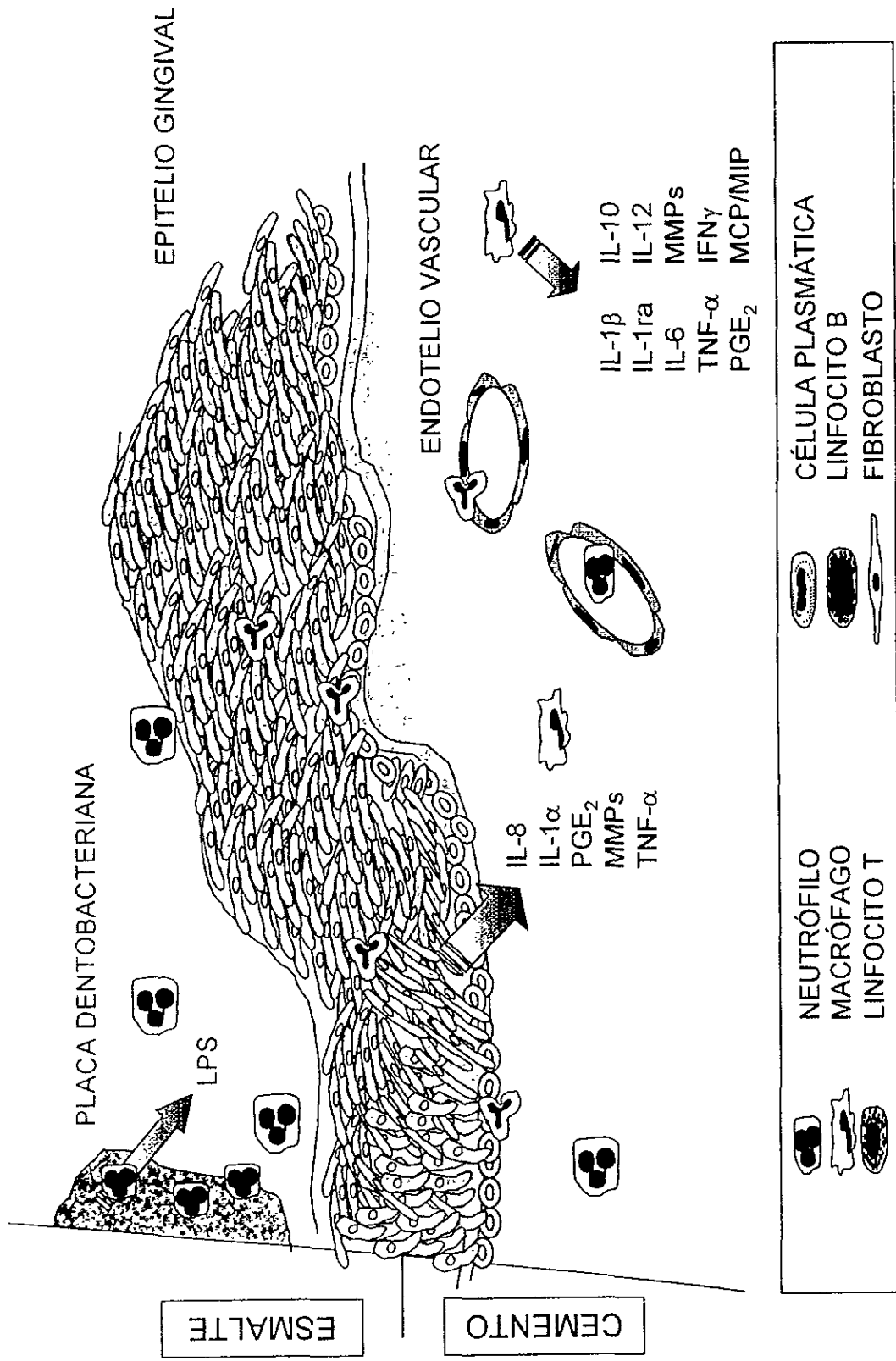


Fig. 2. Amplificación de la respuesta inflamatoria. Activación de sistemas de proteínas séricas y macrófagos. Reclutamiento de leucocitos y monocitos. Macrófagos producen mediadores de las respuestas inmune e inflamatoria, incluyendo interleucina 1 β (IL-1 β), antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1ra), factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucinas 6, 10 y 12 (IL-6, IL-10, IL-12), prostaglandina E₂ (PGE₂), metaloproteasas de matriz (MMPs), interferón- γ (IFN γ) y sustancias quimiotácticas como proteína quimiotáctica de monocitos (MCP) y proteína inflamatoria de macrófagos (MIP)

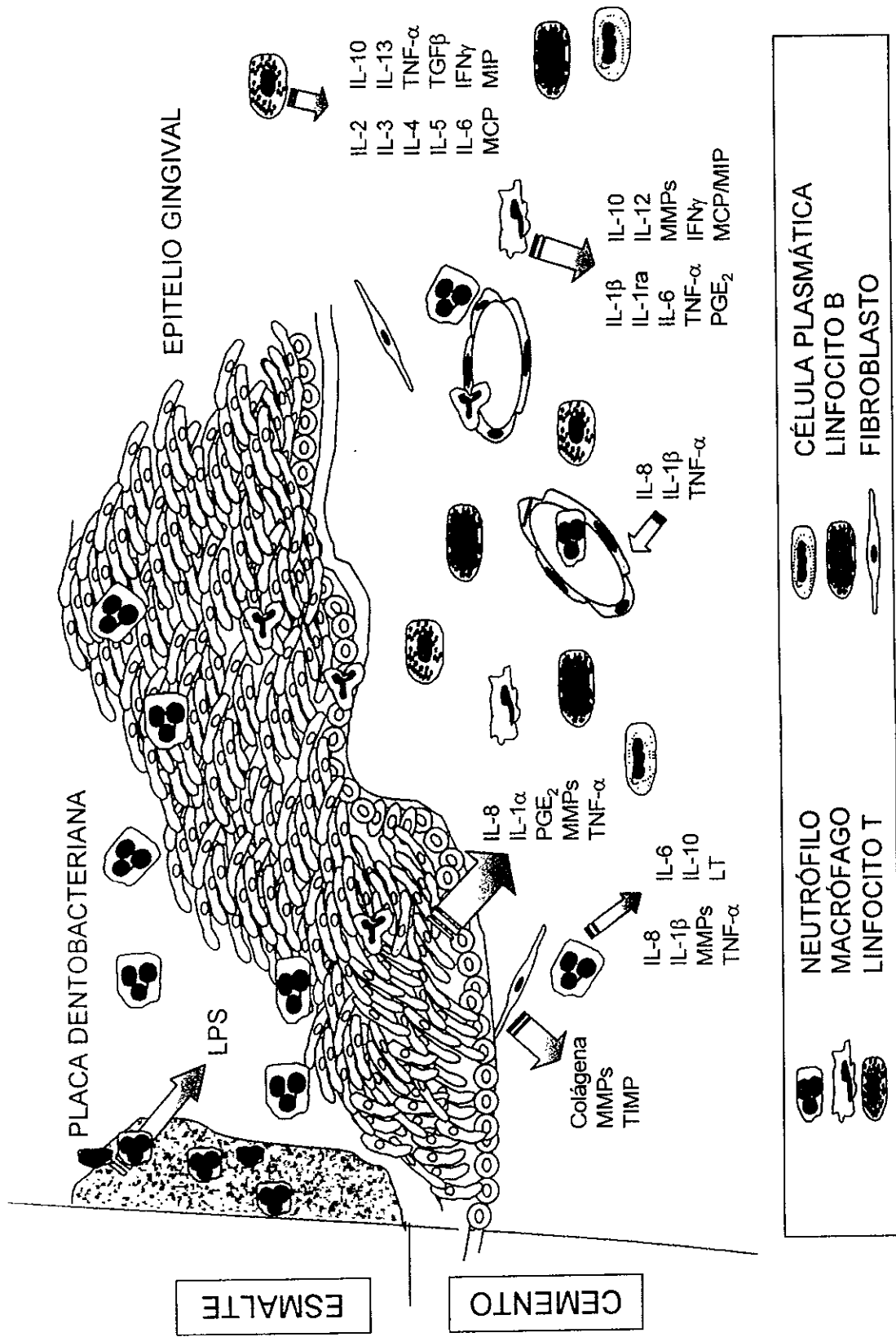


Fig. 3. Aumento en actividad inflamatoria celular y formación de la bolsa periodontal. Exudado vascular predominantemente de células mononucleares. Además de macrófagos y proteínas séricas, existen células plasmáticas, células B, células T activadas productoras de citocinas, células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas (IgG) y citocinas, linfocitos polimorfonucleares activados productores de citocinas, leucotrieno (LT) y MMPs, y fibroblastos productores de colágena, MMPs e inhibidores de las metaloproteasas de matriz (TIMP).

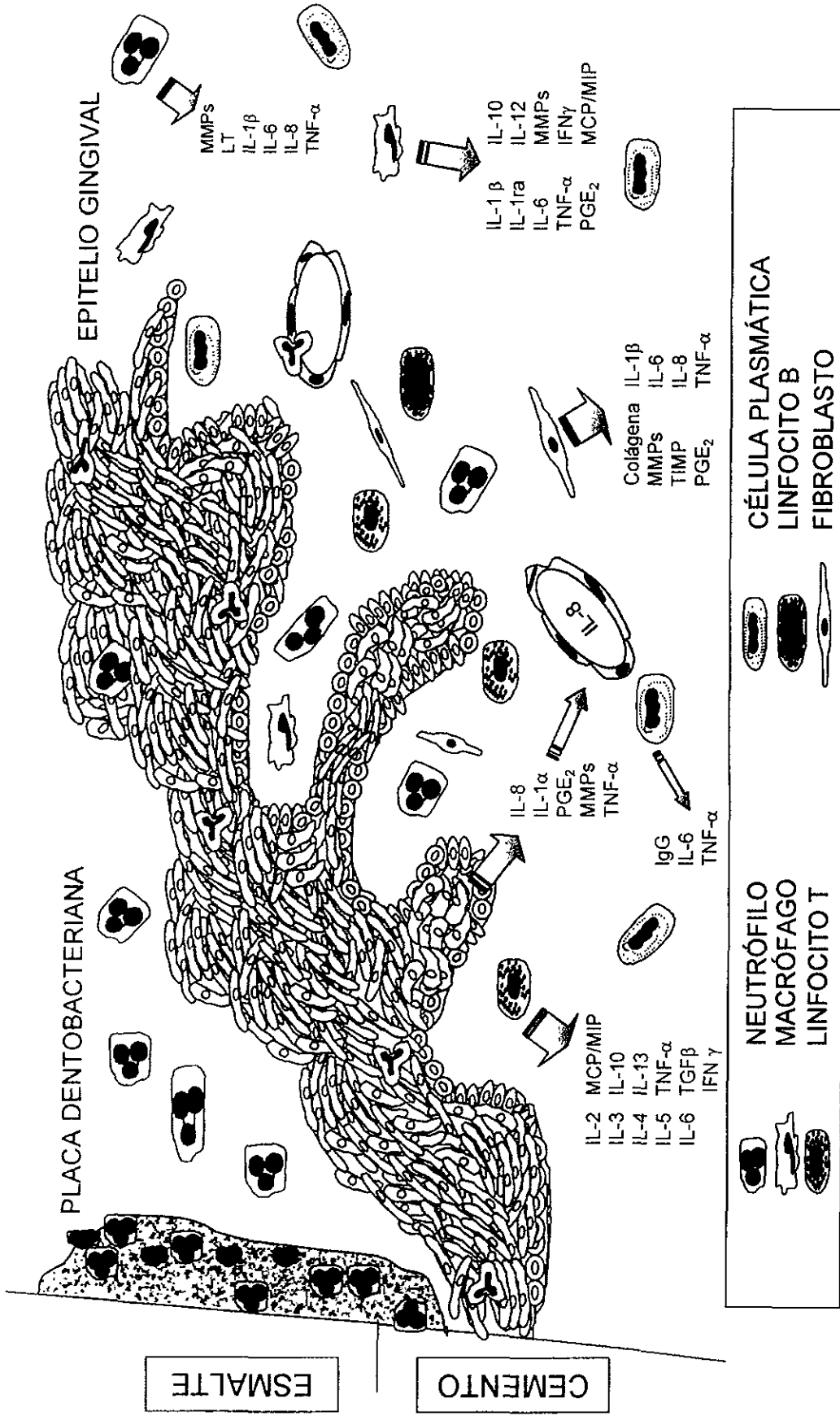


Fig. 4. Pérdida de inserción. Actividad mononuclear aumentada en tejidos. Aumentan los mediadores inflamatorios debido a la producción por fibroblastos de interleucina 1-β (IL-1β), IL-6, IL-8, prostaglandina E₂ (PGE₂), factor de necrosis tumoral α (TNF-α), metaloproteasas de la matriz (MMPs) e inhibidores de las MMPs (TIMP). Existen abundantes células plasmáticas y continúa la secreción de citocinas y proteínas séricas. MCP: proteína quimiotáctica de monocitos; TGFβ: factor transformador del crecimiento β; IFNγ: interferón γ; LT: leucotrienos; IgG: inmunoglobulina G; IL-1ra: antagonista del receptor de la interleucina 1.

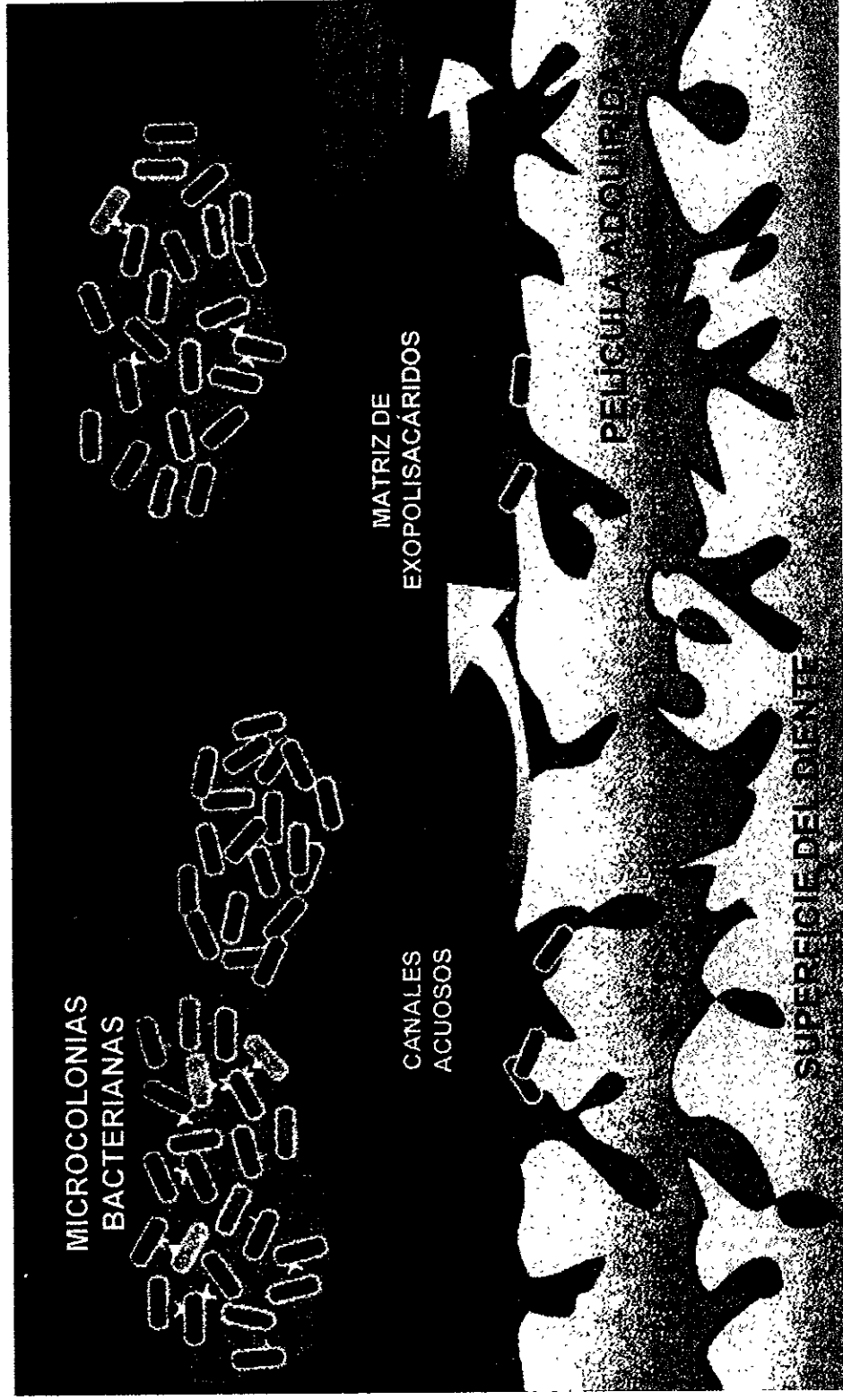


Fig. 5. La biopelícula dentobacteriana. La matriz extracelular de la biopelícula y la película adquirida están firmemente embebidas entre sí. El esquema representa un corte transversal, mostrando las interacciones de la adhesión bacteriana. La morfología única de las biopelículas facilita el crecimiento y simbiosis en la microbiota. Las flechas indican el flujo a través de canales acuosos que acarrean nutrientes y productos metabólicos a distintos miembros de la comunidad bacteriana. Adaptado de Darveau *et al.* 1997 (34).

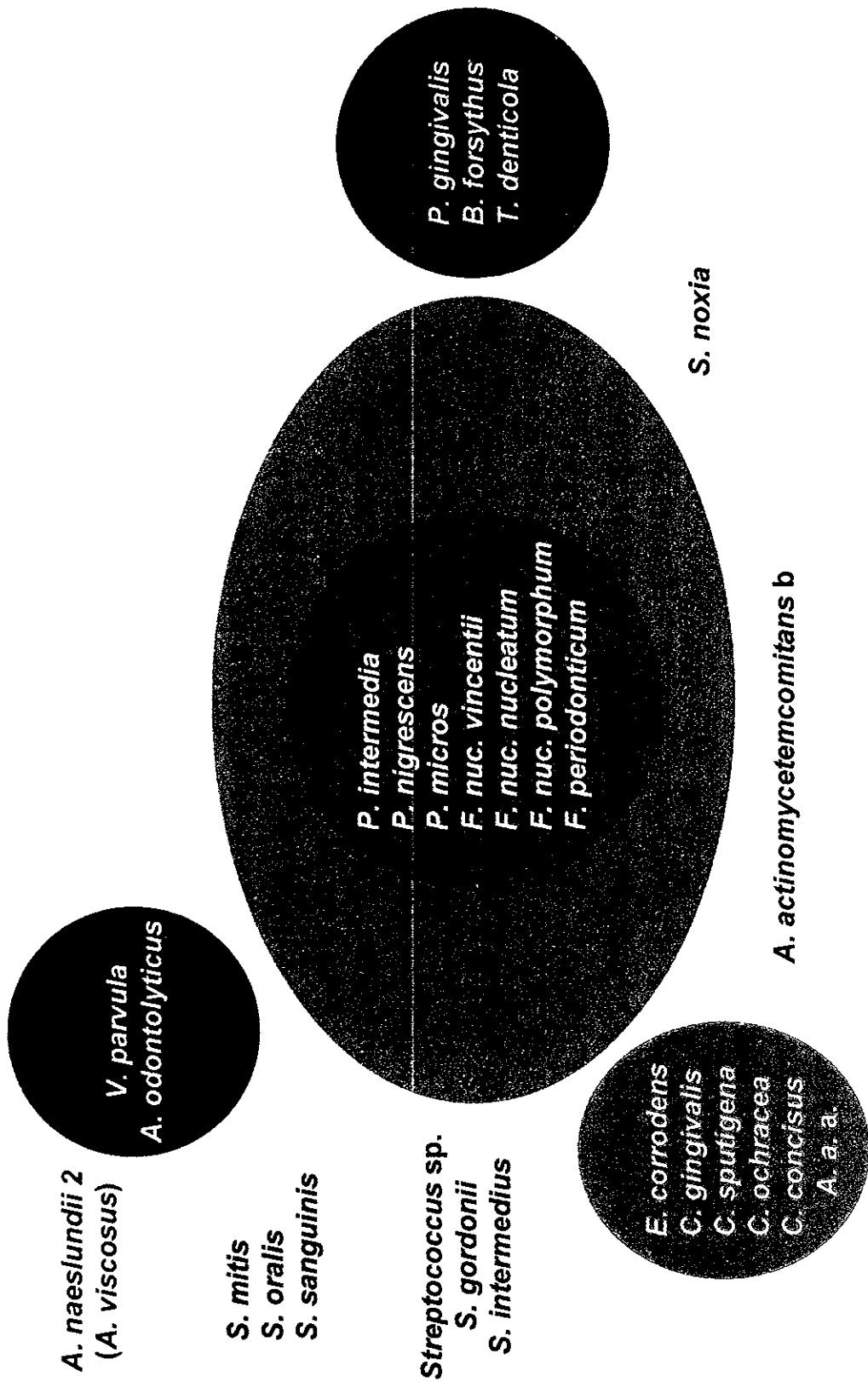


Fig. 6. Complejos bacterianos en la placa subgingival. Los datos en esta figura resumen las asociaciones entre especies en muestras de placa dentobacteriana subgingival. Adaptado de Socransky et al. 1998 (195). (F. nuc.: *Fusobacterium nucleatum*, A a. a.: *actinomycetemcomitans* a)