



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE LA
INTERLEUCINA 1 (IL-1) IMPLICADOS EN LA
ENFERMEDAD PERIODONTAL.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

VÍCTOR MENDOZA MARTÍNEZ

TUTORA: MTRA. ALINNE HERNÁNDEZ AYALA

ASESORA: ESP. CAROLINA HATSUE HIGASHIDA GUERRERO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Gracias:

Madre por ser testigo de mis triunfos y fracasos, de mis tristezas y alegrías, por ser una amiga incondicional, a quien acudo en busca de consejo y consuelo, gracias a ti mamá por estar siempre a mi lado.

Padre por depositar tu fe y confianza, por hacer de mí un hombre responsable, gracias por enseñarme a superar las dificultades, pero sobre todo gracias a ti por brindarme mi educación que es sin duda alguna la más grande herencia.

Hermana por ser mi amiga y un ejemplo a seguir ya que con tu esfuerzo y perseverancia en el estudio, te has convertido en una brillante estudiante universitaria de la cual me siento orgulloso.

Lorena por tu empatía y cariño durante todo este tiempo, por ayudarme a recuperar la confianza en mí, por apoyarme a superar cada desafío y alcanzar cada objetivo, gracias a ti peque por acompañarme en este camino.

A la Mtra. Alinne Hernández Ayala y a la Esp. Carolina Hatsue Higashida Guerrero, porque gracias a su tiempo y esfuerzo, invertidos en la realización de esta tesina he alcanzado una de mis metas más deseadas, pero sobre todo gracias de todo corazón por depositar su confianza en mí.

A la Mtra. Amalia Cruz Chávez por su paciencia, dedicación y esfuerzo como coordinadora de este seminario.

Facultad de Odontología por otorgarme las herramientas necesarias para mi desarrollo académico, por convertirse en mi segundo hogar durante todo este tiempo.

Universidad Nacional Autónoma de México por ser fuente de sueños e ilusiones de millones de personas, que como yo hoy tienen el orgullo de gritar un ¡Goya! en tu honor.

Atentamente Víctor Mendoza Martínez.



ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN.	6
2	PROPÓSITO.	7
3	OBJETIVOS.	7
4	ENFERMEDAD PERIODONTAL.	8
4.1	Clasificación.	8
4.1.1	Gingivitis.	8
4.1.1.1	Gingivitis inducida por placa.	8
4.1.1.2	Gingivitis no inducida por placa.	10
4.1.2	Periodontitis.	14
4.1.2.1	Periodontitis crónica.	15
4.1.2.2	Periodontitis agresiva.	16
4.1.2.3	Periodontitis como manifestación de enfermedades Sistémicas.	16
4.2	Valoración de factores riesgo.	17
4.2.1	Factor de riesgo.	17
4.2.2	Determinantes de riesgo.	17
4.2.3	Indicador de riesgo.	18
4.2.4	Predictor de riesgo o marcador de riesgo.	18
4.3	Patogénesis.	18
4.3.1	Lesión gingival inicial.	19
4.3.2	Lesión gingival temprana.	20
4.3.3	Lesión gingival establecida.	21
4.3.4	Lesión gingival avanzada.	22
5	SISTEMA INMUNE.	24
5.1	Células del sistema inmune.	24
5.2	Reacciones inmunitarias inespecíficas.	27
5.3	Reacciones inmunitarias específicas.	28



5.3.1	Inmunidad humoral.	29
5.3.2	Inmunidad celular.	31
5.4	Reacción inflamatoria.	35
5.4.1	Modificación del flujo y calibre de los vasos.	36
5.4.2	Acontecimientos celulares.	37
5.4.2.1	Extravasación leucocitaria.	38
5.4.2.2	Quimiotaxis y activación leucocitaria.	39
5.4.2.3	Fagocitosis.	40
5.4.3	Mediadores químicos de la Inflamación.	42
5.4.3.1	Aminas vasoactivas.	43
5.4.3.2	Proteínas plasmáticas.	44
5.4.3.2.1	Sistema de complemento.	44
5.4.3.2.2	Sistema cinina.	47
5.4.3.2.3	Sistema de la coagulación.	48
5.4.3.3	Metabolismo del ácido araquidónico.	50
5.4.3.3.1	Vía de la ciclooxigenasa.	51
5.4.3.3.2	Vía de la lipoxigenasa.	52
5.4.3.4	Factor activador de plaquetas.	53
5.4.3.5	Citocinas y quimiocinas.	54
5.4.3.6	Oxido nítrico.	58
6	INTERLEUCINA-1 Y LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.	60
6.1	Interleucina-1.	60
6.2	Tipos, receptores y regulación.	61
6.3	Acciones biológicas.	62
6.4	El papel de la Interleucina-1 en la enfermedad Periodontal.	63
6.4.1	El papel de la IL-1 en la reabsorción ósea.	64
6.4.2	La IL-1 en la menopausia y diabetes.	65



7 GENÉTICA.	67
7.1 Definición.	67
7.2 Estructura del ADN.	67
7.2.1 Transcripción y traducción.	69
7.3 Conceptos básicos de genética.	70
7.4 Biogenética.	73
8 POLIMORFISMOS GENÉTICOS.	75
8.1 Definición.	75
8.2 Polimorfismos de un sólo nucleótido.	75
8.3 Polimorfismos y su asociación con la enfermedad Periodontal.	76
8.4 Polimorfismos de los genes que codifican la IL-1.	77
8.5 Heterogeneidad de los polimorfismos de IL-1.	78
8.6 Polimorfismos de la IL-1 con relación al tabaquismo.	79
9 CONCLUSIONES.	81
10 FUENTES DE INFORMACIÓN.	82



1. INTRODUCCIÓN.

La enfermedad periodontal está caracterizada por ser una lesión de carácter inflamatorio de los tejidos periodontales, en respuesta a la presencia bacteriana en el surco gingival.

La inflamación forma parte de la respuesta inmune tanto inespecífica como específica. La resolución o continuación de la respuesta inflamatoria dependerá de la eliminación del agente causal. Sin embargo la respuesta inmunológica puede estar afectada por condiciones ambientales, conductuales y genéticas propias de cada individuo.

Entre los múltiples mediadores químicos del sistema inmunitario, las citocinas desempeñan una función importante en la patogénesis de muchas enfermedades inflamatorias. La interleucina-1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y el interferón gamma (IFN γ) son consideradas las principales citocinas proinflamatorias mediadoras en la enfermedad periodontal. La IL-1 está involucrada en el inicio de la respuesta inflamatoria gingival, así como en el desarrollo de la enfermedad periodontal.

Las posibles variaciones en la producción y modulación de la IL-1 como resultado de polimorfismos genéticos, son la posible causa del aumento en la susceptibilidad, progresión y severidad de la enfermedad periodontal.



2. PROPÓSITO.

Dar a conocer las posibles modificaciones de la respuesta inmunológica del huésped, que son provocadas por la variación genética de alguna base nitrogenada (polimorfismo genético de un solo nucleótido), en el gen que codifica a la interleucina-1; una las citocinas proinflamatorias que están presentes en el fluido crevicular, que sale a través del surco gingival tanto en estado de salud como en estado de enfermedad.

3. OBJETIVOS.

- Comprender el rol de la respuesta inmunitaria en la enfermedad periodontal.
- Identificar el papel que desempeña la IL-1 en la enfermedad periodontal.
- Demostrar los polimorfismos genéticos de la IL-1, que modifican la respuesta inmune en la enfermedad periodontal.



2. PROPÓSITO.

Dar a conocer las posibles modificaciones de la respuesta inmunológica del huésped, que son provocadas por la variación genética de alguna base nitrogenada (polimorfismo genético de un solo nucleótido), en el gen que codifica a la interleucina-1; una las citocinas proinflamatorias que están presentes en el fluido crevicular, que sale a través del surco gingival tanto en estado de salud como en estado de enfermedad.

3. OBJETIVOS.

- Comprender el rol de la respuesta inmunitaria en la enfermedad periodontal.
- Identificar el papel que desempeña la IL-1 en la enfermedad periodontal.
- Demostrar los polimorfismos genéticos de la IL-1, que modifican la respuesta inmune en la enfermedad periodontal.



4 ENFERMEDAD PERIODONTAL.

La enfermedad periodontal engloba toda aquella patología relacionada a los tejidos de inserción y soporte del órgano dentario (periodonto).

Gingivitis.- proceso inflamatorio confinado al tejido gingival.

Periodontitis.- proceso inflamatorio crónico que ocasiona la destrucción del ligamento periodontal y reabsorción ósea.

4.1 Clasificación.

La clasificación más reciente de las enfermedades que afectan al periodonto se presentó y analizó en el International Workshop for the Classification of Periodontal Diseases de 1999, organizado por la American Academy of Periodontology (APP).¹

4.1.1 Gingivitis.

4.1.1.1 Gingivitis inducida por placa.

La gingivitis relacionada con la formación de la placa dental es la forma más frecuente de enfermedad gingival; es resultado de la respuesta inflamatoria gingival del huésped a microorganismos presentes en la placa dentobacteriana.¹

La respuesta del huésped ante los microorganismos presentes en la placa dentobacteriana puede ser afectada por factores locales, generales o ambos.

Los factores locales que intervienen en la gingivitis, como la mala posición dentaria, obturaciones desajustadas, o bien los hábitos inadecuados de higiene, favorecen la presencia y organización de la placa dentobacteriana y su consecuente mineralización (cálculo dental); los factores generales son aquellas condiciones que afectan la respuesta inmunitaria del huésped a nivel sistémico como son: las enfermedades y condiciones sistémicas, ingesta de medicamentos y deficiencias nutricionales.¹



- Enfermedad gingival modificada por factores sistémicos.

Los factores sistémicos que influyen en la gingivitis incluyen alteraciones hormonales presentes en la pubertad, ciclo menstrual, embarazo, diabetes y las discracias sanguíneas como la leucemia, que modifican la respuesta inmunitaria al alterar la función de los leucocitos. El agrandamiento y el sangrado gingival son signos frecuentes debido a el infiltrado excesivo de células sanguíneas.¹

El aumento de hormonas esteroideas sexuales en el líquido crevicular, durante la pubertad y de manera más pronunciada en el embarazo, pueden provocar un aumento en la respuesta inflamatoria e inmunológica a la placa dentobacteriana debido a la presencia de receptores específicos para hormonas esteroideas sexuales en el tejido gingival. Durante el 2^{do} y 3^{er} trimestre de embarazo, se puede desarrollar el granuloma piógeno, que con frecuencia involucra una papila interdental (tumor del embarazo).²

La reacción inflamatoria está modificada en pacientes con diabetes mellitus sin un control glucémico adecuado.

- Enfermedad gingival modificada por medicamentos.

Los agrandamientos gingivales, inducidos por el empleo de fármacos de uso constante como: antiepilépticos, inmunosupresores, bloqueadores de los canales de calcio y los anticonceptivos orales, son más evidentes en las papilas interdentales anteriores.^{1,2}

- Anticombulsivos (Fenitoina).

Provocan agrandamiento gingival en aproximadamente el 50% de los pacientes. El control cuidadoso de placa puede reducir la extensión y severidad del agrandamiento gingival.



➤ Bloqueadores de canales de calcio (Nifedipina).

Prescrita en pacientes con hipertensión, arritmia, o angina de pecho; aproximadamente el 20% de los pacientes desarrollan agrandamiento gingival.²

➤ Inmunosupresores (Ciclosporina).

Indicados después del trasplante de un órgano o para el tratamiento de enfermedades autoinmunes; del 25 a 30% de los pacientes desarrollan agrandamiento gingival. La terapia combinada con bloqueadores de canales de calcio posee efectos sinérgicos con respecto al agrandamiento gingival.²

La evolución y gravedad del agrandamiento gingival en respuesta a los medicamentos son específicas en cada paciente. El agrandamiento gingival favorece la acumulación de placa dentobacteriana.¹

• Enfermedad gingival modificada por deficiencias nutricionales.

Los mecanismos inmunológicos pueden verse alterados como resultado de una inadecuada nutrición, que contribuye al aumento de la susceptibilidad de contraer infecciones. En personas con escorbuto (deficiencia grave de vitamina C), las características clínicas gingivales que se presentan con frecuencia son: coloración rojiza, con aumento de volumen y hemorrágica.¹

4.1.1.2 Gingivitis no inducida por placa.

En este grupo la cantidad de acúmulo de placa no está directamente relacionado en el desarrollo de la enfermedad, sin embargo están implicadas infecciones de origen bacteriano, viral o micótico, así como también condiciones genéticas, sistémicas, reacciones alérgicas y lesiones traumáticas.^{1,2}



- Enfermedades gingivales de origen bacteriano.

Las lesiones bucales son secundarias a una infección sistémica o bien por infección local, se da en enfermedades de transmisión sexual como gonorrea (*Neisseria gonorrhoeae*) y sífilis (*treponema pallidum*). La gingivitis o estomatitis estreptocócica, presenta inflamación aguda del tejido gingival que tiene un aspecto rojizo, tumefacto, hemorrágico y en ocasiones con absceso gingival. Las infecciones gingivales suelen ir precedidas por amigdalitis y se vinculan con infecciones por estreptococo β -hemolítico.^{1,2}

- Enfermedades gingivales de origen viral.

Las enfermedades gingivales de origen viral se originan de una variedad de virus DNA y RNA entre los cuales están:^{1,2}

- Virus del papiloma humano (VPH).
- Virus herpes simple 1 (HSV1) con predominio oral.
- Virus herpes simple 2 (HSV2) con predominio anogenital, involucrados en la gingivoestomatitis herpética y en el herpes oral recurrente.
- Virus de la varicela- zoster, (HHV3) causante de la varicela.
- Virus de Epstein-Barr (HHV4) causante de la mononucleosis infecciosa.
- Citomegalovirus humano (HHV5) asociado posiblemente a enfermedades periodontales ulceronecrosantes.

- Enfermedades gingivales de origen micótico.

Algunos ejemplos de micosis son: aspergilosis, blastomicosis, candidiasis e histoplasmosis. La infección micótica bucal más común es la *candidiasis* que es producida por el hongo *Candida albicans*; la infección puede ocurrir en pacientes inmunocomprometidos, durante tratamientos con antibióticos, glucocorticoides, medicamentos antineoplásicos, o en personas con menor flujo salival, glucosa salival incrementada o pH salival ácido; también se



observa en pacientes que utilizan prótesis bucales parciales o totales. En pacientes infectados con VIH se presenta como eritema gingival lineal.^{1,2}

- Enfermedades gingivales de origen genético.

Una de las afecciones genéticas más usuales, es la fibromatosis gingival hereditaria que presenta los modos dominante autosómico (raras veces) o recesivo autosómico. El agrandamiento gingival provocado por dicha alteración, puede retardar la erupción dental, cubrir por completo los órganos dentarios y ocurrir como un fenómeno aislado o junto con otros síndromes generalizados¹

- Manifestaciones gingivales de condiciones sistémicas.

Algunas enfermedades mucocutáneas se manifiestan en la cavidad oral, y en particular en la encía éstas son:

- **Liquen plano.** Está alteración mucocutánea afecta a la encía con mayor frecuencia, sin embargo el compromiso bilateral de los carrillos y las caras laterales de la lengua o ambos es muy común. Las lesiones pueden aparecer de manera aislada en la cavidad oral o en combinación con el liquen cutáneo. Las lesiones puede ser: reticulares, papulares, erosivas, atróficas y tipo placa.²
- **Penfigoide.** Se caracteriza por la formación de anticuerpos contra los componentes de la membrana basal, produciendo la separación entre el epitelio y el tejido conectivo, dando dos tipos de manifestaciones clínicas:²
 - Penfigoide bulboso; presenta lesiones con predominio en la piel aunque es posible la presencia de lesiones en mucosa.



- Penfigoide cicatrizal; presenta lesiones exclusivamente en mucosa, por ejemplo la conjuntiva (con tendencia a formar cicatrices y posible ceguera), mucosa oral y genital.

- **Pénfigo vulgar.** Transtorno auto inmune con formación de anticuerpos que actúan en las moléculas encargadas de la adhesión interepitelial, provocando destrucción de los desmosomas.²

- **Eritema multiforme.** Enfermedad vesiculobulbosa aguda que se presenta particularmente en individuos jóvenes durante la adolescencia o la tercera década de vida. Las lesiones se presentan como papulas eritematosas, las cuales se agrandan y forman vesículas o ampollas centrales, da una lesión característica en “diana” o “iris”. Existe una forma menor con lesiones distintivas con predominio en la piel y una forma mayor, el síndrome de Stevens-Johnson con lesiones extensas en piel y membranas mucosas.²

- **Lupus eritematoso.** Alteración autoinmune del tejido conectivo. Con formación de anticuerpos contra diversos componentes celulares. Existen diversas formas de lupus como el eritematoso discoide y lupus eritematoso sistémico.

En ambas formas la mucosa oral puede estar afectada; en los casos de lupus discoide las lesiones son similares a la leucoplasia o al liquen plano y en el lupus sistémico hay presencia de ulceraciones en mucosas.²

- Reacciones alérgicas. Las reacciones alérgicas que se manifiestan en la mucosa oral son muy poco frecuentes y se pueden clasificar en:



➤ Recacción tipo I (anafiláctica).

Inflamación aguda con ulceración en las encías, debido a la liberación de IGg por células cebadas en respuesta a ingredientes de: pasta dental, enjuague bucal, goma de mascar, etc.

➤ Reacción IV (hipersensibilidad retardada mediada por células T).

Alergia al contacto con materiales dentales, tales como el mercurio, níquel, oro, cromo, paladio, resina, etc; se puede mostrar como una lesión liquenoide y por lo general la remoción del material soluciona el problema.

4.1.2 Periodontitis.

La periodontitis es una enfermedad infecciosa sitio específica, caracterizada por un proceso inflamatorio crónico destructivo, que afecta a los tejidos de inserción y soporte del órgano dentario, cuyo signo patognomónico es la migración del epitelio de unión en sentido apical (bolsa periodontal) y la consiguiente pérdida ósea.^{1,3,4}

El desarrollo de la gingivitis siempre precede al desarrollo de la periodontitis. Se desarrolla cuando una microbiota patógena presente en la placa subgingival actúa sobre un hospedador susceptible. Las bacterias consideradas como patógenos periodontales incluyen principalmente a bacilos gram-negativos anaerobios estrictos y a algunos anaerobios facultativos, la mayoría de estos forman parte de la flora bacteriana bucal nativa. Entre las numerosas especies que han sido estudiadas a lo largo de los años, las principalmente implicadas son: *P. gingivalis*, *T. forsythensis*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *F. nucleatum* y *Treponema denticola*.^{6,5}

Aun cuando la etiología principal del inicio de la respuesta inflamatoria es el establecimiento de bacterias periodontopatógenas antes mencionadas, estas dependerán de factores ambientales, conductuales y genéticos propios de cada individuo, que contribuirán con el inicio, desarrollo y severidad de la



enfermedad periodontal. Debido a estos factores implicados, la etiología de la enfermedad periodontal es considerada como de carácter multifactorial.^{4,7}

4.1.2.1 Periodontitis crónica.

La periodontitis crónica tiene una mayor prevalencia en adultos (mayores de 35 años) sin embargo puede afectar a población más joven. Existe una clara relación entre la cantidad de placa y presencia de cálculo con el inicio, progreso y severidad de la periodontitis crónica.

Con respecto a la pérdida de inserción suele tener un ritmo de progresión anual de lento (0.05 y 0.09 mm) a moderado (0.05 a 0.5mm), pero se observan periodos de destrucción más rápida (0.1 a 1mm anual) estos periodos de exacerbación, pueden deberse al impacto de los factores locales, sistémicos y ambientales, que influyen en la interacción del huésped con la microbiota oral.

Enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus e infección por VIH influyen sobre el sistema inmune del huésped; factores ambientales como tabaquismo y el estrés también modifican la reacción del huésped con respecto al acumulo de placa.¹

Cuando el total de los sitios valorados con respecto a la pérdida de inserción es menor o igual al 30% se dice que la periodontitis crónica es localizada, si estos sitios son superiores al 30% entonces será generalizada.

También puede describirse por el grado de pérdida de inserción clínico, en: leve (1 a 2 mm), moderada (3 a 4 mm) y grave (igual o mayor a 5mm).¹ La periodontitis crónica en las formas leve y moderada son las periodontitis más frecuentes en todo el mundo con una prevalencia que va del 13% hasta un 57% en diferentes poblaciones, que está en función de la higiene bucal y la situación socioeconómica. La forma grave de periodontitis crónica afecta a una minoría de la población; a individuos especialmente sensibles en una proporción no mayor a 10-15% de la población.⁶



4.1.2.2 Periodontitis agresiva.

La periodontitis agresiva difiere de su forma crónica en varios aspectos, afecta por lo general a adolescentes y jóvenes (menores de 30 años de edad), hay ausencia de grandes acumulaciones de placa y calculo, es decir, no existe una correlación con la gravedad de la enfermedad.¹

La pérdida de inserción y por consiguiente la destrucción ósea es mayor y en menor tiempo. Por lo general los defectos óseos observados son verticales en comparación con los de la periodontitis crónica que siguen un patrón de pérdida ósea horizontal.¹

La periodontitis agresiva puede clasificarse como localizada y generalizada con respecto a rasgos específicos.

- Localizada.

Inicio circumpuberal, pérdida de inserción proximal en por lo menos dos dientes permanentes, generalmente primer molar e incisivos y existe una intensa respuesta de anticuerpos séricos a agentes infecciosos.¹²¹

- Generalizada.

Suele afectar a personas menores de 30 años, pero también puede detectarse en personas mayores a esta edad, la pérdida de inserción por lo general se localiza en zonas interproximales de por lo menos tres dientes distintos de los primeros molares e incisivos, se presenta notable destrucción episódica y hay una deficiencia en la respuesta sérica de anticuerpos a agentes infecciosos.¹

4.1.2.3 Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas.

En la actualidad la periodontitis como manifestación de enfermedad sistémica es un diagnóstico aplicable cuando la enfermedad es el principal factor predisponente y factores locales, como son grandes cantidades de placa y cálculo no son evidentes.¹



En caso de que la destrucción periodontal sea el resultado claro de factores locales y se exacerbe por la aparición de afecciones como diabetes mellitus ó infección por VIH el diagnóstico debe de ser el de periodontitis crónica modificada por una afectación sistémica.¹

4.2 Valoración de factores de riesgo.

Se refiere a condiciones o características que se asocian fuertemente a individuos o grupos que tienen una determinada enfermedad en contraste con los que no la tienen.⁷

El riesgo puede ser identificado por diferentes términos: Factores de riesgo, determinantes de riesgo, indicadores de riesgo y predictores de riesgo.

4.2.1 Factor de riesgo.

Es una característica, aspecto de la conducta o una exposición ambiental, la cual se asocia con la enfermedad.

- La exposición de los tejidos periodontales a la placa bacteriana por un periodo prolongado o bien ante un sistema inmune ineficaz, hace que aumente la probabilidad de padecer la enfermedad periodontal; por lo tanto la eliminación de la placa bacteriana reduce la probabilidad de adquirirla.⁷
- Se ha demostrado que quienes tienen el hábito de fumar, poseen una probabilidad 5 veces mayor de padecerla con relación a los no fumadores.

4.2.2 Determinantes de riesgo.

Son factores que no pueden ser modificados: Edad, sexo, raza, genética, así como determinadas enfermedades ó condiciones sistémicas.⁷

- Alrededor del 70% de los pacientes con periodontitis agresiva localizada tienen algún tipo de defecto en la habilidad de los neutrófilos para responder ante quimiotácticos.⁸



4.2.3 Indicador de riesgo.

Es un factor biológico posible, pero solo se ha demostrado estar asociado con la enfermedad en estudios transversales casos- control. (5)⁸

- Algunos tipos de periodontitis agresivas parecen ser heredadas de manera mendeliana, tanto de modo autosómico como ligado al cromosoma X. Un estudio clínico de un árbol genealógico en un periodo de tres generaciones demostró, que la madre del individuo afectado también padeció periodontitis severa, mientras que el padre era periodontalmente saludable. Los abuelos maternos y por lo menos en la mitad de los tíos maternos, había periodontitis agresiva, mientras que los abuelos paternos eran periodontalmente sanos y ninguno de los tres hombres descendientes mostraron periodontitis agresiva.⁹

4.2.4 Predictor de riesgo o marcador de riesgo.

Son factores que indican la presencia de la enfermedad y se asocian con un incremento en la probabilidad de tener la enfermedad, pero no son factores etiológicos.⁷

- Los niveles elevados de citocinas proinflamatorias (IL-1, TNF α e IFN γ) en la circulación así como localmente se correlacionan con la severidad de algunas enfermedades periodontales.³

4.3 Patogénesis.

Histológicamente, la enfermedad periodontal se caracteriza por la acumulación de células inflamatorias en el tejido conectivo gingival. Se han aislado numerosas especies bacterianas de la placa subgingival, la mayoría de estas bacterias reside en el surco periodontal y no invaden los tejidos periodontales. La perpetuación de la respuesta inmune debido a la persistencia de estas especies bacterianas y la colonización de bacterias consideradas como periodontopatogenas (*P. gingivalis*, *T.forsythensis*, *A. actinomycetemcomitans*, *P intermedia*, *P nigrescens*, *F.nucleatum* y



Treponema denticola), rompe los mecanismos homeostáticos, esto ocasiona una respuesta continua y excesiva del huésped (inflamación crónica).³

El reclutamiento de leucocitos y macrófagos con la subsecuente liberación de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL6, TNF α) proteasas, (metaloproteinasas) y prostaglandinas (prostaglandina E2), juegan un papel crucial en la patogénesis de la enfermedad periodontal ya que promueven la matriz extracelular en la encía y estimulan la resorción ósea.³

La secuencia de sucesos en el desarrollo del periodo inflamatorio de los tejidos gingivales (gingivitis) y su evolución hacia la destrucción del tejido óseo (periodontitis) se produce en diferentes etapas, sin que exista una clara línea divisoria entre ellas.¹

4.3.1 Lesión gingival inicial.

Las primeras manifestaciones de la inflamación gingival son cambios vasculares, dilatación de los capilares y aumento de circulación sanguínea. Estos cambios inflamatorios son el resultado de la activación de leucocitos residentes y la consiguiente estimulación de células endoteliales, debido a invasión microbiana. Esta reacción de la encía a la placa dentobacteriana no es perceptible desde el punto de vista clínico (gingivitis subclínica).¹

Al microscopio pueden verse los signos característicos de la inflamación aguda en el tejido conectivo por debajo del epitelio de unión.

Los cambios en la morfología de los vasos sanguíneos y la adherencia de los neutrófilos a las paredes vasculares (marginación) ocurren al cabo de una semana y en ocasiones en tan solo dos días después del depósito de placa dentobacteriana.¹

Los leucocitos en su mayor parte neutrófilos polimorfonucleares abandonan los capilares migrando a las paredes (diapédesis). El incremento en la migración y acumulación de los leucocitos, provoca en el surco gingival un aumento del fluido crevicular (Fig.4.1).¹

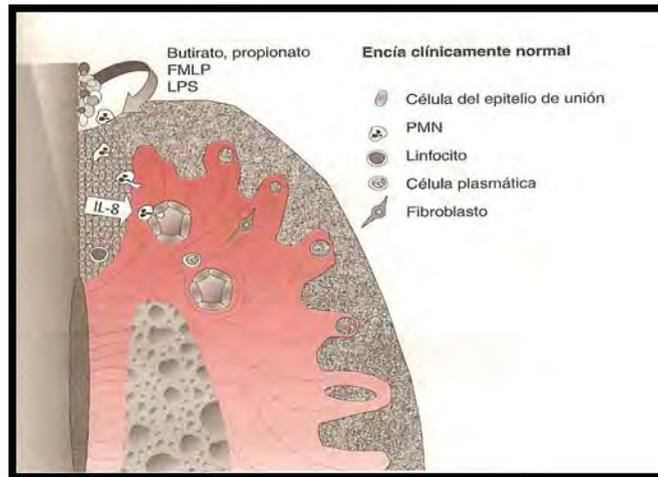


Fig. 4.1 Elementos celulares en la lesión gingival inicial.²

El carácter y la intensidad de la respuesta del huésped determinan si la lesión inicial se resuelve con rapidez, con restitución del tejido a su estado normal o progresa a la siguiente etapa.

4.3.2 Lesión gingival temprana.

Conforme el tiempo transcurre pueden aparecer signos clínicos de eritema y sangrado al sondeo.

La reacción inmunológica es desencadenada por células residentes del epitelio de unión: linfocitos T, células de Langerhans y células detritivas. La encía revela infiltrado en el tejido conectivo por debajo del epitelio de unión, compuesto por neutrófilos, macrófagos, células plasmáticas, mastocitos y linfocitos T en mayor proporción (10 al 15% del volumen de la encía libre). En el epitelio de unión empieza a verse la formación de proyecciones interpapilares (Fig.4.2).^{1, 2}

Los componentes de la placa dentobacteriana y las sustancias liberadas (citoquinas y prostaglandinas) por el proceso inflamatorio inicial, atraen a los neutrófilos hacia la zona (quimiotaxis), estos fagocitan y destruyen a las bacterias mediante la liberación de enzimas lisosomales las cuales también son citotóxicas para los fibroblastos, lo que resulta en un incremento en la



destrucción de colágena hasta en un 70% en torno al infiltrado celular. Los principales grupos de fibras que se ven afectados son las circulares y las dentogingivales.¹

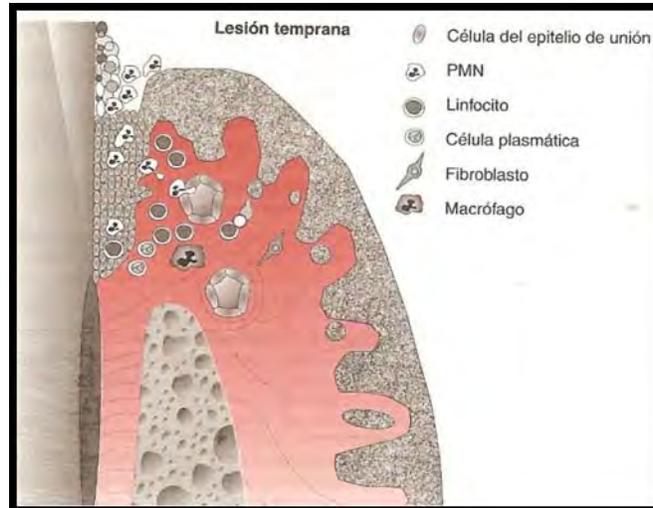


Fig.4.2 Elementos celulares en la lesión gingival temprana.²

4.3.3 Lesión gingival establecida.

En esta etapa la proliferación de bacterias provoca el establecimiento de una microflora subgingival. El retorno venoso se altera y la circulación sanguínea se estanca provocando la dilatación y congestión de los vasos sanguíneos. La extravasación de los eritrocitos hacia el tejido conectivo y la descomposición de la hemoglobina, oscurecen más el tejido gingival ya inflamado.^{1, 2}

En los cortes histológicos se observa una reacción inflamatoria intensa, con un notable aumento de células plasmáticas, por debajo del epitelio de unión así como en la profundidad del tejido conectivo alrededor de los vasos sanguíneos y entre las fibras de colágena.^{1,2}

El epitelio de unión presenta proyecciones interpapilares que protruyen hacia el tejido conectivo y la lámina basal se destruye en algunas zonas. El tejido conectivo y las fibras de colágena se destruyen (microulceración) alrededor del infiltrado de mastocitos, monocitos, linfocitos, neutrófilos y células



plasmáticas; histológicamente, lesiones activas pueden caracterizarse por una densidad mayor al 50% de células plasmáticas.²

Se establece una relación inversa entre la cantidad de haces de colágena intactos y el número de células inflamatorias (Fig.4.3).¹

En la lesión gingival establecida existe un balance delicado entre la agresión bacteriana y la respuesta inmune del huésped, que puede permanecer estable por periodos prolongados.²

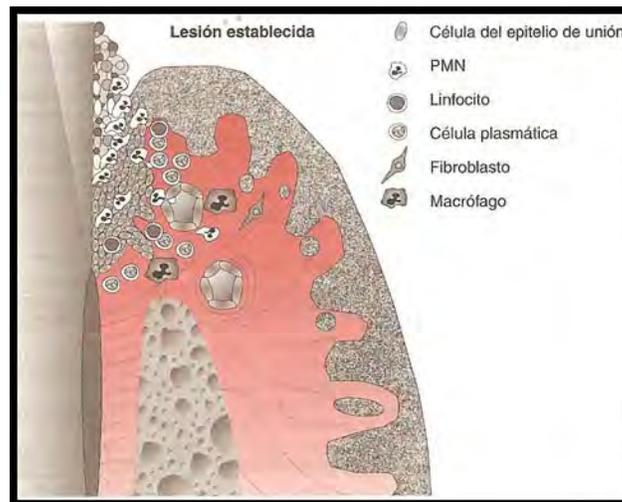


Fig.4.3 Elementos celulares en la lesión gingival establecida.²

4.3.4 Lesión avanzada.

El ataque continuo de bacterias establecidas a nivel subgingival, puede provocar después de un tiempo indeterminado, un colapso de los mecanismos específicos e inespecíficos de defensa del huésped.²

La progresión adicional de la lesión por debajo de la unión cemento-adamantina conduce a la etapa de periodontitis.

En la zona apical al epitelio de unión aparece una región de fibras colágenas destruidas por edema y células inflamatorias. La porción coronal del epitelio de unión se desprende de la raíz, a medida que la porción apical migra; por lo que el epitelio del surco gingival ocupa una posición cada vez mayor del revestimiento del surco (bolsa periodontal) (Fig.4.5).¹



Los cambios degenerativos en el epitelio de unión de la base de las bolsas periodontales por lo general, son menos graves que los observados en la pared lateral de la bolsa.¹

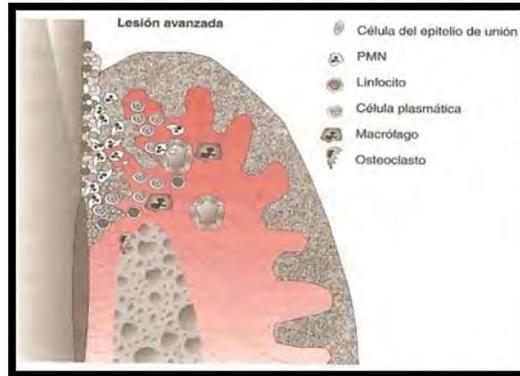


Fig.4.5.Elementos celulares en la lesión gingival avanzada.²

La transformación de un surco gingival en una bolsa periodontal crea una zona de donde es imposible eliminar la placa bacteriana subgingival y se establece un sistema de retroalimentación (Fig.4.6); por lo que el fundamento de la eliminación de bolsa se basa en la necesidad de eliminar zonas de acumulación de placa dentobacteriana.¹



Fig.4.6 Diagrama sistema de retroalimentación del acúmulo de placa.¹

Todos los tipos de enfermedad periodontal comparten las mismas características histopatológicas, como las alteraciones hísticas de la bolsa periodontal, mecanismos de destrucción tisular y mecanismos de cicatrización. Sin embargo, difieren en su evolución natural, progresión y reacción al tratamiento.¹



5 SISTEMA INMUNE.

Al conjunto constituido por órganos linfoides, células inmunocompetentes (leucocitos) y las sustancias activas que éstas producen, se le denomina sistema inmune.¹⁰

Dicho sistema es el encargado de reconocer y neutralizar cualquier sustancia o cuerpo extraño al organismo (antígeno). Ante la presencia de un antígeno, se generan dos tipos de reacciones inmunitarias:

- Reacción inmunitaria inespecífica (inmunidad innata).
- Reacción inmunitaria específica (humoral ó celular).

5.1 Células del sistema inmune.

- Leucocitos.

Los leucocitos, también denominados células blancas sanguíneas, son unidades móviles del sistema inmune, que se forman en la medula ósea (granulocitos, monocitos y algunos linfocitos) y el tejido linfático (linfocitos y células plasmáticas). El ser humano cuenta con unos 700 leucocitos por microlitro.¹¹

Los leucocitos formados en la medula ósea se almacenan dentro de la misma hasta que son necesarios en el sistema circulatorio; se almacenan unas tres veces más leucocitos de los que circulan normalmente en toda la sangre, esto representa aproximadamente un aporte de seis días de estas células. Los linfocitos se almacenan sobre todo en varios tejidos linfáticos, excepto un pequeño número que se transporta temporalmente en sangre.¹¹

- Granulocitos.

Corresponden a leucocitos, cuya característica histológica es poseer un núcleo polilobulado y son:¹⁰

- **Eosinófilos.** Tienen poca movilidad y una actividad fagocítica moderada, su principal acción es ante infecciones parasitarias; se cree



que detoxifican algunas sustancias inductoras de la inflamación liberadas por los mastocitos y basófilos y probablemente fagociten y destruyan complejos antígeno-anticuerpo, evitando así la diseminación excesiva del proceso inflamatorio local.¹¹

- **Basófilos.** Están relacionados a reacciones alérgicas, ya que la inmunoglobulina E (IgE), anticuerpo relacionado a reacciones alérgicas, después de unirse al antígeno hace que el basófilo o el mastocito se rompa y liberen cantidades excesivas de histamina, bradicinina, serotonina, heparina, sustancia de reacción lenta de la anafilaxia y varias enzimas lisosomales.¹¹
- **Neutrófilos.** Por su actividad fagocitaria y por ser el linfocito más abundante, son los que esencialmente intervienen en las reacciones inmunitarias; un neutrófilo puede fagocitar de 3 a 20 bacterias antes de que el propio neutrófilo se inactive y muera.¹¹

La vida de los granulocitos después de que salen de la médula ósea es normalmente de 4-8 horas circulando en la sangre y otros 4-5 días en los tejidos donde son requeridos. Cuando hay una infección tisular grave, esta vida total se acorta y a menudo a solo unas horas.¹¹

- **Monocitos/ Macrófagos.**

Los monocitos, en comparación con los granulocitos, son células más voluminosas, su núcleo presenta una forma característica ovoidea o en herradura. Son células inmaduras incapaces de desarrollar actividad fagocítica.

El monocito permanece 24 horas en la médula, al alcanzar el torrente sanguíneo permanecen durante tres días con la finalidad de alcanzar los diferentes tejidos, una vez que entran en el tejido comienzan a aumentar de



tamaño (hasta 5 veces), después de 8 horas o más. Estas células ya maduras, (macrófagos) son capaces de combatir microorganismos que están en el tejido.^{10,11}

Cuando se activa el sistema inmunitario, los macrófagos son fagocitos mucho más eficaces que los neutrófilos, capaces de fagocitar a menudo hasta 100 bacterias, pueden engullir partículas mucho más grandes, incluso eritrocitos completos o, en ocasiones paracitos completos del paludismo. Además los macrófagos secretan interleucina -1 (IL-1) una sustancia activadora que favorece un mayor crecimiento y producción de los linfocitos específicos.

Tras la digestión de partículas por medio de enzimas proteolíticas, los macrófagos pueden extraer los productos residuales y a menudo sobreviven por lo que son capaces de realizar sus funciones durante muchos meses.^{10,11}

- Células dendríticas.

Las células dendríticas presentan un grupo celular muy relacionado con los monocitos y macrófagos. Son las células presentadoras de antígenos más importantes. Las células dendríticas captan el material antigénico por medio de pinocitosis tienen una vida media prolongada, se encuentran en los epitelios como células inmaduras y luego de capturar al antígeno se mueven a través de la linfa a los nódulos linfáticos regionales donde maduran y ejercen sus funciones como células presentadoras de antígenos.

- Células NK.

Las células NK (natural killer) pertenecen al grupo de linfocitos denominados células 0 es decir linfocitos sin marcadores de superficie CD4 o CD8 tampoco poseen TCR (receptor de célula T).

Los linfocitos NK no requieren reconocimiento previo de proteínas de membrana del HLA (antígenos leucocitarios humanos). Constituyen la primera línea de defensa que responde de forma inmediata contra células infectadas por virus y otras células cancerosas.¹⁴



- **Linfocitos.**

Los linfocitos representan del 20 al 40% de los leucocitos totales. Histológicamente presentan un gran núcleo que se caracteriza por estar envuelto por una delgada capa de citoplasma. Los linfocitos comprenden dos subpoblaciones, linfocitos T y linfocitos B; que se pueden separar por marcadores de superficie.^{10, 11,12}

Los dos tipos de linfocitos derivan originalmente en el embrión de las células precursoras hematopoyéticas pluripotenciales. Casi todos los linfocitos que se forman acaban finalmente en el tejido linfático, pero antes de ello se diferencian aun más o “se pre-procesan”.¹¹

Los linfocitos destinados finalmente a formar linfocitos T activados migran primero al timo y son pre-procesados, y por ello reciben el nombre de linfocitos “T” para designar la función del timo y son los responsables de la inmunidad celular.¹¹

La otra población de linfocitos, los linfocitos B destinados a formar anticuerpos, es pre-procesada en el hígado la mitad de la vida fetal y en la médula ósea al final de la vida fetal y tras el nacimiento. Esta población celular se descubrió por primera vez en las aves, que contienen un órgano de pre-procesamiento especial llamado bolsa de Fábricio. Por esta razón estos linfocitos se llaman linfocitos B, para designar a la bolsa y son responsables de la inmunidad humoral.¹¹

5.2 Reacciones inmunitarias inespecíficas.

El sistema inmunitario inespecífico está compuesto por barreras epiteliales, células circundantes tisulares y proteínas plasmáticas. Estructuras anatómicas (piel, el pelo y mucosas), así como secreciones (lagrimas, saliva, bilis y ácido clorhídrico). Incluso la flora bacteriana impide la colonización por otras bacterias. Son las primeras barreras de defensa del organismo, que el agente extraño debe franquear para introducirse en el organismo.^{10, 11,13}



Es la primera respuesta ofrecida frente al antígeno que impide, controla o elimina la infección en el huésped (Inflamación).¹³

Estimula las respuestas inmunitarias adaptativas y puede influir en su naturaleza en el sentido que cubre una óptima eficacia contra diversos microorganismos.¹³

Estas son respuestas no selectivas que tienen un papel importante durante una exposición del organismo a una sustancia extraña. Ejercen su actividad inmediatamente, sin necesidad de reconocer específicamente al antígeno, por lo que esta reacción es poco centrada y limitada.¹¹

Una función esencial de las reacciones inespecíficas es formar la piedra angular de las respuestas específicas, al presentar al antígeno con el que se tiene contacto para estimular la proliferación y diferenciación de linfocitos T y B específicos frente a este antígeno.¹³

5.3 Reacciones inmunitarias específicas

También denominada como inmunidad adaptativa, consiste en desarrollar una inmunidad específica extremadamente potente frente a microorganismos invasores individuales como bacterias, virus y toxinas mortales, e incluso a sustancias extrañas procedentes de otros animales.

Hay dos propiedades que diferencian de la reacción inmunitaria inespecífica:

- Especificidad para una molécula extraña en particular (antígenos).
- Memoria para la mayoría de las moléculas con que tienen contacto.

De tal manera que ante un segundo contacto con el mismo antígeno se pongan en marcha respuestas más rápidas y de mayor intensidad.¹³

Existen dos tipos de inmunidad específica; la inmunidad mediada por anticuerpos (humoral) o inmunidad del linfocito B y la inmunidad mediada por células (célular) o inmunidad del linfocito T.^{11,13,14}



5.3.1 La inmunidad humoral.

Antes de la exposición a un antígeno los linfocitos B permanecen latentes en el tejido linfático. Al contacto con el antígeno los macrófagos del tejido linfático lo fagocitan y lo presentan a los linfocitos T y B adyacentes, se forman linfocitos T-CD4 colaboradores que participan en la activación externa de los linfocitos B.

Los diferentes antígenos, estimulan a diferentes linfocitos B, los cuales se diferencian en células plasmáticas (plasmocitos) que producen anticuerpos destinados a facilitar la destrucción del antígeno o permanecen como linfocitos B de memoria los cuales, se encuentran preparados para responder de manera más rápida y con una mayor intensidad, en caso de una posterior invasión de ese microorganismo, estableciendo de este modo un estado de inmunidad.^{11, 14}

- Anticuerpos (inmunoglobulinas).

El anticuerpo es capaz de combinarse específicamente con el epítipo (parte de una macromolécula que es reconocida por el sistema inmunológico) del antígeno que estimuló su producción. La estructura del anticuerpo concuerda con su antígeno, de la misma forma que lo hace una cerradura con su llave. En teoría las células plasmáticas son capaces de secretar tantos anticuerpos diferentes como receptores haya en las diferentes células B.

Los anticuerpos pertenecen a un grupo de glucoproteínas llamadas globulinas y por esta razón se les conoce también como inmunoglobulinas (Ig). Las inmunoglobulinas pueden ser de dos tipos: las fijadas a los linfocitos B (IgD, IgM) y las circulantes (IgG, IgM, IgA e IgE).^{10,14}

Todas las inmunoglobulinas poseen una estructura básica compuesta por dos cadenas pesadas o cadenas H (Heavy) y dos cadenas ligeras o cadenas L (Light). Cada cadena ligera está unida a una cadena pesada mediante un puente disulfuro y cada cadena pesada está unida a la otra cadena pesada por uno o varios puentes disulfuro (Fig.5.1).^{10, 14}

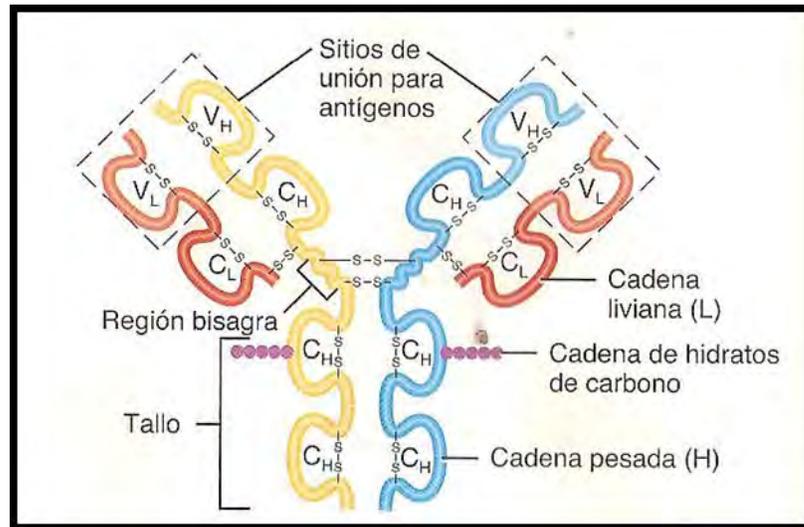


Fig.5.1 Estructura de un anticuerpo IgG¹⁴

Se distinguen cinco clases de inmunoglobulinas, según el tipo de cadena pesada que contengan (g, d, m, a y e) que corresponden a las IgG, IgD, IgM, IgA e IgE. Cada clase de anticuerpo presenta una estructura química distinta y un papel biológico distinto.^{10, 11, 14}

Las cinco clases de anticuerpos difieren en cuanto a sus funciones, sin embargo, todos actúan inactivando de alguna manera a los antígenos. Entre las acciones de los anticuerpos podemos citar las siguientes:¹⁴

- **Neutralización de antígenos.** La reacción entre el antígeno y anticuerpo bloquea o neutraliza algunas toxinas bacterianas y evita la adhesión de algunos virus a la célula diana.
- **Inmovilización bacteriana.** Ya que algunos antígenos están presentes en los cilios o flagelos de las bacterias móviles, la relación antígeno-anticuerpo puede causar pérdida de la movilidad, lo que limitará su diseminación hacia tejidos vecinos.
- **Aglutinación y precipitación de antígenos.** Debido a que los antígenos presentan dos o más sitios de unión para antígenos, la reacción antígeno-anticuerpo puede realizarse en forma cruzada entre distintos patógenos,



produciendo aglutinación. Las células fagocíticas digieren a los microorganismos aglutinados con mayor rapidez.

- **Activación del complemento.** Los complejos antígeno-anticuerpo ponen en marcha la activación de la vía clásica del sistema de complemento.
- **Facilitación de la fagocitosis.** Además de los antes mencionados, una vez que los anticuerpos se unen al antígeno, atraen a los fagocitos, además de cubrir a los microorganismos con anticuerpos (opsonización) que facilita la fagocitosis.

5.3.2 Inmunidad celular.

La inmunidad mediada por células comienza con la activación de un reducido número de linfocitos T por un antígeno específico por medio de células presentadoras de antígeno (macrófagos, linfocitos B y células dendríticas). Una vez activada la célula T correspondiente al antígeno, esta prolifera y se diferencia en un clon de células efectoras, población idéntica de células que son capaces de reconocer al mismo antígeno y reproducir algunos aspectos del ataque inmunológico. De esta manera se liberan en forma paralela a los linfocitos B activados.

La principal diferencia radica en que en lugar de liberar anticuerpos, se forman y liberan linfocitos T completos a la linfa; estos pasan después a la circulación y se distribuyen por todo el cuerpo, atravesando las paredes de los capilares hacia los espacios tisulares, de nuevo a la linfa y después a la sangre, circulando una y otra vez por todo el cuerpo, varias veces durante meses y años.^{11, 14}

Además se forman linfocitos T de memoria, de la misma forma que los linfocitos B de memoria en el sistema de anticuerpos. Es decir, que cuando se activa un clon de linfocito T por un antígeno, muchos de los linfocitos recién formados se propagan y conservan en el tejido linfático de todo el cuerpo para convertirse en linfocitos T adicionales de este clon específico; a



la exposición al mismo antígeno en cualquier parte del cuerpo la liberación de linfocitos T activados es mucho más rápida y potente que durante la primera exposición.¹¹

Los receptores de células T (RCT), reconocen y se unen específicamente a los fragmentos antigénicos extraños que son presentados por complejos antígeno-CMH específico; los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), también conocidos con el nombre de antígenos leucocitarios humanos (HLA) son glucoproteínas que se encuentran en las células presentadoras de antígeno, (macrófagos, células, dendríticas, células B) que procesan y presentan a los antígenos exógenos.¹⁴

El reconocimiento antigénico también involucra proteínas de superficie (CD4 o CD8) presentes en los linfocitos T; dichas proteínas interactúan con los antígenos CMH y ayudan a mantener la unión RCT-CMH.¹³

Existen diversos tipos de linfocitos T, clasificándose en tres tipos principales:^{11,14}

- Linfocitos T colaboradores (helper).

Constituyen más de tres cuartas partes de los linfocitos T. Reconocen fragmentos de antígenos exógenos en asociación al CMH clase II, en la superficie de las células presentadoras de antígeno; presentan la proteína CD4 en su superficie por lo que también se les conoce como células T CD4.^{10, 11,14}

Como su nombre lo implica, colaboran en funciones del sistema inmunitario de diversas formas, de hecho sirve como regulador de casi todas las funciones inmunitarias específicas; lo hacen formando una serie de mediadores proteicos (linfocinas) que actúan sobre otras células del sistema inmunitario, así como de las células de la médula ósea (Fig.5.2).¹¹

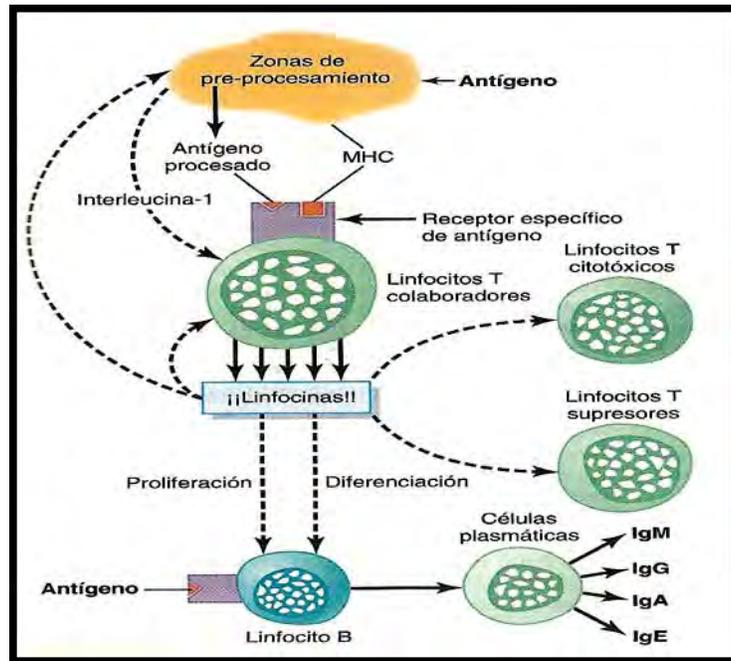


Fig.5.2 Regulación del sistema inmunitario con énfasis en la función central de los linfocitos T colaboradores.¹¹

Entre las linfocinas secretadas por los linfocitos CD4 están las interleucinas (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6), factor estimulador de colonias de granulocitos-monocitos e Interferon γ .^{11, 14}

- Linfocitos T citotóxicos.

Son células que presentan la molécula CD8 en su estructura, por lo que también son nombradas células CD8. Reconocen antígenos en combinación con CHM-I sobre la superficie de: células del organismo infectados por microbios, en células tumorales y en células provenientes de trasplantes de tejidos. El reconocimiento implica la unión de RTC y la proteína CD8 al CHM-I. Para que la célula T citotóxica se active, se necesita de la coestimulación provista por la IL-2 o alguna otra citocina producida por los linfocitos T colaboradores. De tal modo que la máxima activación de células T citotóxicas implica la presentación de antígenos asociados tanto a moléculas CMH-I como a CHN-II.^{10, 11, 14}



Además, las células citotóxicas secretan interferon gama, que atrae a células fagocíticas activadas y factor inhibidor de la migración de macrófagos, lo cual impide la migración de los macrófagos desde el sitio de infección.

Las células T citotóxicas tienen dos mecanismos principales por los cuales eliminan a las células infectadas: ¹⁴

- Las células T citotóxicas, a través de sus receptores de superficie, reconocen y unen a las células diana que presentan antígenos en su superficie; entonces secretan granzimas, enzimas proteolíticas que disparan el mecanismo de apoptosis. Una vez que la célula infectada se destruye, los microorganismos liberados son eliminados por los fagocitos.¹⁴
- De manera alternativa las células T citotóxicas se unen a las células infectadas y liberan proteínas (perforina y granulisina) desde sus gránulos:

La perforina se inserta en la membrana plasmática de la célula diana creando canales en la membrana. Como resultado de ello, el líquido extracelular fluye hacia el interior de la célula diana produciéndose citólisis (estallido celular).^{11, 14}

La granulisina, ingresa por los canales, provoca destrucción de los microorganismos al perforar sus membranas (Fig.5.3).¹⁴

Las células T citotóxicas también pueden destruir las células infectadas por medio de la liberación de una molécula tóxica, la linfoxina, regulada por la activación enzimática de la célula diana. Estas enzimas provocan la fragmentación del ADN de la célula infectada lo que lleva a su muerte; después de separarse de la célula diana, las células T citotóxicas pueden ir en busca de otras células diana para destruirlas.¹⁴

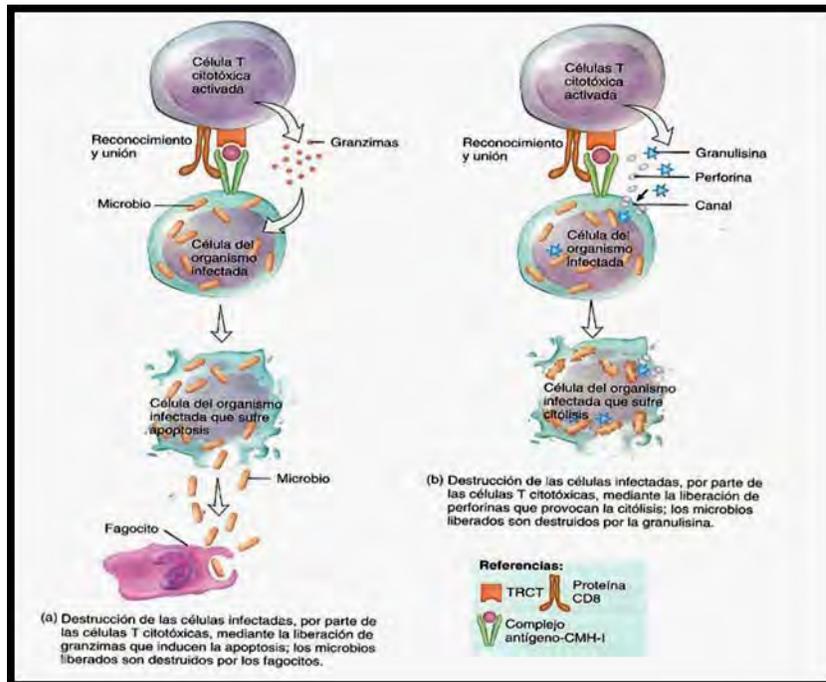


Fig.5.3 Actividad de las células T citotóxicas.¹⁴

- Linfocitos T de memoria.

Las células T restantes de la proliferación clonal llevada a cabo por la respuesta de inmunidad celular se denominan, linfocitos T de memoria. Cuando un patógeno reingresa en el organismo llevando el mismo antígeno que provocó la respuesta inmunitaria por primera vez, miles de células de memoria se encuentran disponibles para comenzar una reacción mucho más veloz que la producida durante la primera invasión. La segunda respuesta es, por lo general, tan rápida e intensa que los patógenos son destruidos antes de que pueda aparecer algún síntoma.¹⁴

5.4 Reacción inflamatoria.

La inflamación es una reacción inmunológica inespecífica, de los tejidos vivos vascularizados y elementos celulares, frente a una lesión tisular de cualquier índole; bacteriana, traumática, química, térmica o cualquier otro



fenómeno; la intensidad del proceso inflamatorio suele ser proporcional al grado de lesión tisular.^{14,15}

El objetivo de la reacción inflamatoria consiste en contener y aislar la lesión, destruir los microorganismos invasores e inactivar sus toxinas y preparar el tejido para la reparación y/o cicatrización.¹⁴

No obstante la inflamación y la reparación pueden llegar a ser potencialmente nocivas, dando lugar a cuadros de hipersensibilidad graves, lesión progresiva de distintos órganos y cicatrización anómala.¹³

La inflamación tiene dos tipos de patrones según el tiempo de desarrollo y duración; la inflamación aguda es de comienzo temprano (segundos a minutos) y de duración corta (minutos a días), la inflamación crónica de comienzo posterior (días) y de mayor duración (semanas a años).^{14, 15}

Los signos y síntomas que caracterizan al proceso inflamatorio son: calor, rubor, tumor (edema o tumefacción) y dolor. La inflamación puede también producir pérdida de la función del área afectada (por ejemplo pérdida de la sensibilidad), dependiendo del sitio y extensión de la lesión.¹⁴

La respuesta inflamatoria sigue una secuencia de fenómenos vasculares y celulares independientemente de su etiología. Efectos son mediados por proteínas circulantes en el plasma y factores producidos por células localizadas en la pared vascular y en el tejido afectado. Finalmente cuando es eliminado el agente agresor y retirados los mediadores secretados; también están implicados mecanismos antiinflamatorios activos.¹⁵

5.4.1 Modificaciones en el flujo y calibre de los vasos.

En la inflamación los vasos sanguíneos experimentan una serie de cambios diseñados para maximizar el movimiento de las proteínas plasmáticas y células circundantes fuera de la circulación y dentro del sitio de infección dichos cambios ocurren en el siguiente orden:^{17,16}



- Vasoconstricción inicial de las arteriolas
- Posteriormente vasodilatación con aumento de flujo; este proceso puede explicar el rubor y el calor.
- Disminución de la velocidad de circulación, debido al eventual incremento de la permeabilidad vascular, lo que da lugar al estasis, lo cual causa y explica el edema. Causando un aumento de volumen (tumor) y estimulación nerviosa sensitiva por la presión (dolor).
- Al disminuir la velocidad de circulación, se produce una marginación de los leucocitos, lo que constituye el prelude de los procesos celulares.

5.4.2 Acontecimientos celulares.

Una función crítica de la inflamación es la liberación de leucocitos en los sitios de la lesión tisular. La secuencia de fenómenos se denomina extravasación y se divide en tres etapas (Fig.5.4).¹⁷

- Marginación, rodadura, y adhesión de los leucocitos al endotelio.
- Transmigración a través del endotelio (diapédesis).
- Migración de los tejidos intersticiales hacia el estímulo quimiotáctico.

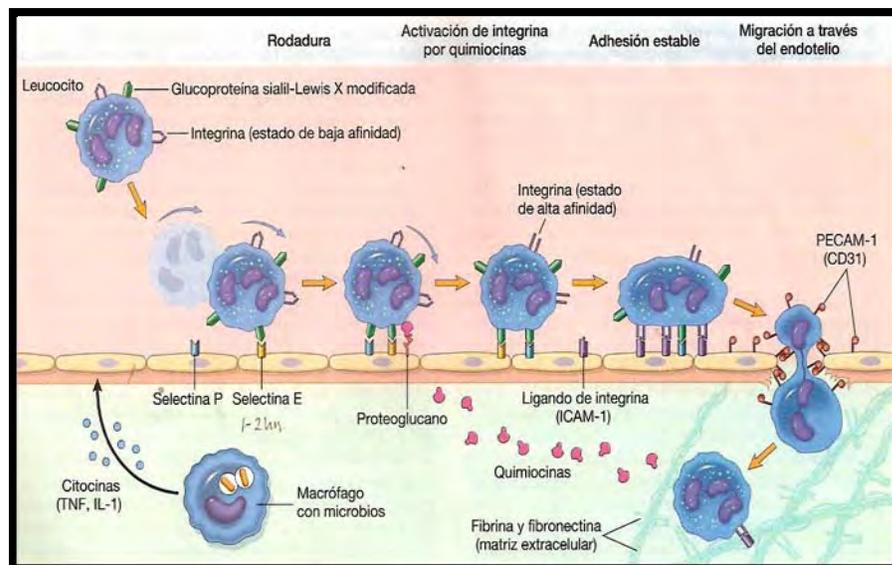


Fig.5.4 Etapas de la migración leucocitaria.¹⁷



5.4.2.1 Extravasación leucocitaria.

Se altera la superficie interna del endotelio capilar (activación endotelial), debido a la mayor permeabilidad vascular y la consiguiente estasis sanguínea, las condiciones hemodinámicas cambian y las células blancas asumen una posición periférica, a lo largo de la superficie endotelial; a esta acumulación de leucocitos se le denomina marginación. Subsiguientemente, los leucocitos salen ruedan a lo largo del endotelio y se adhieren transitoriamente; a este fenómeno se le denomina rodamiento leucocitario.¹⁷

De este modo los leucocitos emiten prolongaciones celulares que introducen entre dos células endoteliales y permite su desplazamiento a través del endotelio; la denominada transmigración o diapédesis. Ciertas moléculas de adhesión homofílicas, presentes en la unión intercelular del endotelio están implicadas en la migración del leucocito. Una de estas moléculas es el PECAM-1 (molécula de adhesión celular endotelial plaquetaria o CD31) sobre los leucocitos y las células endoteliales (Fig.5.5).^{10, 17}

La adhesión y la transmigración se producen por interacciones entre las moléculas complementarias de adhesión de los leucocitos y el endotelio. Los receptores de adhesión implicados pertenecen a cuatro familias moleculares: las selectinas, la superfamilia de las inmunoglobulinas, las integrinas y las glucoproteínas de tipo mucina.¹⁷

Molécula endotelial	Receptor leucocitario	Principal papel
Selectina P	Sialil-Lewis X PSGL-1	Rodadura (neutrófilos, monocitos, linfocitos)
Selectina E	Sialil-Lewis X	Rodadura, adhesión al endotelio activado (neutrófilos, monocitos, células T)
ICAM-1	CD11/CD18 (integrinas) (LFA-1, Mac-1)	Adhesión, detención, transmigración (todos los leucocitos)
VCAM-1	α 4 β 1 (VLA4) (integrinas) α 4 β 7 (LPAM-1)	Adhesión (eosinófilos, monocitos, linfocitos)
GlyCam-1	Selectina L *	Alojamiento del linfocito en vénulas con endotelio alto
CD31 (PECAM)	CD31	Migración de leucocitos a través del endotelio

*ICAM-1, VCAM-1 y CD31 pertenecen a la familia de proteínas inmunoglobulinas; PSGL-1: ligando * glucoproteico de selectina P.

Fig.5.5 Tabla de moléculas de adhesión del endotelio.¹⁷



Las quimiocinas y las citocinas afectan a la adhesión y transmigración al modular la expresión superficial y afinidad de las moléculas de adhesión.¹⁵

El tipo de linfocito que migrará a un sitio dependerá del tiempo de la respuesta inflamatoria y del estímulo original. En la inflamación aguda predominan los neutrófilos las primeras 6 a 24 horas y a continuación son desplazados por monocitos después de 24 a 48 horas; en la inflamación crónica, los macrófagos son las principales células fagocitarias y son activados por citocinas, especialmente interferon- γ (INF- γ) producidas por células T inmunoactivadas y por células NK o por factores no inmunitarios (p. ejem. endotoxinas).¹⁵

5.4.2.2 Quimiotaxis y activación leucocitaria.

Los leucocitos adheridos migran a través de las uniones interendoteliales, atraviesan la membrana basal (diapédesis) y se mueven hacia los sitios de lesión por gradientes de agentes quimiotácticos; a este fenómeno se le conoce como quimiotaxis.^{11, 17,}

Estos agentes comprenden sustancias exógenas como los productos bacterianos y sustancias endógenas, como los componentes del sistema de complemento, metabolitos del ácido araquidónico y quimiocinas.^{17,11}

La quimiotaxis implica la unión de agentes quimiotácticos a receptores específicos de superficie del leucocito acoplados a la proteína G.¹⁷ Los leucocitos se mueven extendiendo pseudópodos que se unen a la matriz extracelular y pueden, a continuación tirar de la célula hacia adelante.¹⁰

Además de la locomoción celular, los agentes quimiotácticos activan a los leucocitos. Las respuestas funcionales inducidas por la activación leucocitaria incluyen las siguientes:¹⁷

- Producción de metabolitos del ácido araquidónico.
- De granulación y secreción de enzimas lisosomales y activación del estallido oxidativo.
- Secreción de citocinas.



- Aumento de la expresión de moléculas de adhesión y aumento de la afinidad de las integrinas.

Además de las proteínas acopladas a la quimiocina de la proteína G, existen otras moléculas de superficie implicadas en la activación de leucocitos, varios receptores de cininas y receptores de los fragmentos del complemento e inmunoglobulina que promueven la fagocitosis.^{15, 17}

5.4.2.3 Fagocitosis.

Es la ingestión celular del agente ofensivo. La fagocitosis y la liberación de enzimas por neutrófilos y macrófagos son responsables de la eliminación de agentes nocivos y constituye así dos de los mayores beneficios derivados de la acumulación de leucocitos en el foco inflamatorio. La fagocitosis implica tres fases:^{11, 14, 15, 17}

- Reconocimiento y unión.

Los fagocitos deben de seleccionar el material que fagocitarán; de otro modo podrían ingerir células y estructuras normales del cuerpo. El que tenga lugar la fagocitosis depende en especial de tres aspectos selectivos:¹¹

- La mayoría de estructuras naturales en los tejidos tiene superficies lisas que se resisten a la fagocitosis.
- Las sustancias normales del cuerpo poseen cubiertas proteicas protectoras.
- Los microorganismos pueden ser recubiertos con opsoninas (opsonización), que favorecen la eficiencia de la fagocitosis por unión a los receptores de los leucocitos. Dos de las principales opsoninas son el fragmento Fc de la inmunoglobulina y el fragmento C3b del sistema de complemento, así como los antígenos específicos. También son importantes las proteínas de reconocimiento para la fagocitosis, los receptores de manosa de los macrófagos y los receptores limpiadores (scavenger).¹⁵



- Formación del fagosoma y digestión.

El fagocito absorbe el elemento extraño mediante endocitosis. La membrana celular del fagosoma se fusiona con la membrana de los lisosomas presentes en el fagocito. Después de esta fusión, se forma una vesícula muy grande que contiene a la bacteria y las enzimas lisosómicas dispuestas a degradarla. Esta vesícula se denomina fagolisosoma.¹⁰

- Destrucción y degradación de partículas fagocitadas.

La destrucción se efectúa mediante mecanismos dependientes de oxígeno, pero también se produce por otras vías independientes de oxígeno que en gran medida, actúan aumentando la permeabilidad de la membrana.¹⁵

Finalmente, los fagocitos (neutrófilos y macrófagos) también mueren y en pocos días se forma un conjunto de fagocitos muertos y tejido dañado; este exudado inflamatorio rico en fagocitos y restos celulares es lo que conocemos como el nombre de pus.^{14, 17}

Esta etapa no se produce de forma obligatoria debido a que ciertos microorganismos o ciertas sustancias no son digeribles por el contenido enzimático y químico de los lisosomas; lo que puede dar lugar a diferentes circunstancias.¹⁰

- El antígeno permanece en un estado latente en el interior del fagocito, que causa un estado inflamatorio crónico.
- El antígeno no solo resiste la acción de los lisosomas sino que se multiplica, es decir sobrepasa el límite de una inflamación local por lo que el riesgo de diseminación de la infección es mayor.
- En el caso de partículas orgánicas y minerales (madera, metal, tinta de tatuaje, etc) o de ciertas especies de microorganismos, los macrófagos pueden retenerlas durante más tiempo; pueden agruparse alrededor de los elementos extraños y fusionarse entre ellos dando lugar a las denominadas células gigantes.



Los macrófagos además de desarrollar su función fagocítica, integran determinados elementos en su membrana celular y los presentan a los linfocitos T4; de este modo permiten su posterior reconocimiento.

5.4.3 Mediadores químicos de la inflamación.

Los fenómenos vasculares y celulares de la inflamación están mediados por numerosas moléculas derivadas del plasma y de células, inducidos por antígenos. En el plasma están presentes en formas precursoras que deben de activarse y los mediadores derivados de células están normalmente dentro de gránulos intracelulares que necesitan segregarse o son sintetizados en respuesta al estímulo. Las fuentes celulares más importantes son las plaquetas, los neutrófilos, los monocitos /macrófagos y los mastocitos. Pero las células mesenquimales (endotelio, músculo liso, fibroblastos) y la mayoría de los epitelios también pueden inducirse para liberar algunos de estos mediadores (Fig.5.6).¹⁵

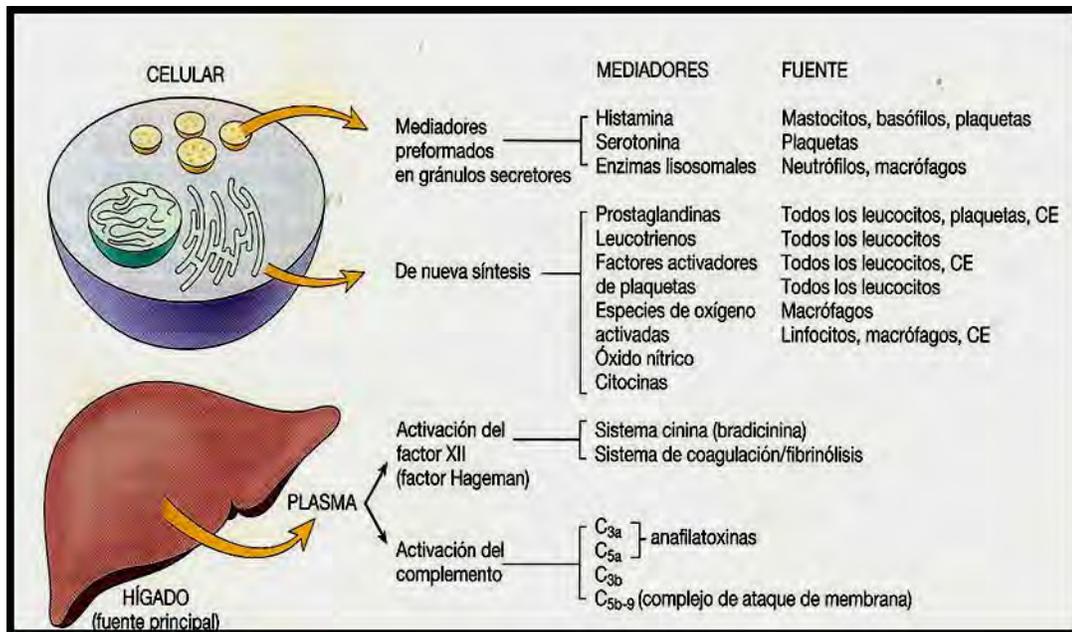


Fig.5.6 Mediadores químicos de la inflamación.¹⁵



5.4.3.1 Aminas vasoactivas.

- Histamina.

La histamina produce dilatación de las arteriolas y aumenta la permeabilidad de las vénulas sin embargo, contrae grandes arterias. Se considera que es el principal mediador de la fase transitoria inmediata del aumento de la permeabilidad vascular, produciendo hiatos venulares. Actúa sobre la circulación uniéndose, principalmente a los receptores H1 en las células endoteliales.

La histamina está ampliamente distribuida en los tejidos; se encuentra en los basófilos, plaquetas, mastocitos siendo estos la mayor fuente.

Los mastocitos o células cebadas están normalmente presentes en tejido conectivo junto con los vasos sanguíneos. La histamina preformada está presente en los gránulos de los mastocitos y se libera por desgranulación de éstos en respuesta a diversos estímulos:¹⁷

- Agresión física, como el trauma el frío o calor.
- Reacciones inmunitarias que implican la unión de anticuerpos al mastocito.
- Fragmentos del complemento denominados anafiloxonas (C3a, C5a).
- Proteínas liberadoras de histamina derivadas de leucocitos.
- Neuropeptidos como la sustancia P.
- Citocinas (IL-1, IL-8).

- Serotonina.

La serotonina es un mediador vaso activo preformado con acciones similares a la histamina. Está presente en plaquetas y células enterocromafines (células que se encuentran en el tracto digestivo) también llamadas argentafines.^{12, 17}

Las células enterocromafines (o células de Kulchitsky) son un tipo de células enteroendocrinas presentes en el epitelio que cubren el lumen del tracto gastrointestinal. Estas células producen y contienen casi el 90% de las



reservas de serotonina del cuerpo. En el tracto digestivo, la serotonina es importante en respuesta a estímulos químicos, mecánicos o patológicos en el lumen. Activan los reflejos secretorios y peristálticos, y los nervios vagales que mandan señales al cerebro (importantes en la generación de las náuseas).¹⁸

La liberación de serotonina e histamina por las plaquetas, se produce tras contactar con: el colágeno, la trombina, el adenosindifosfato (ADP) y complejos antígeno anticuerpo; la liberación y agregación plaquetaria también esta estimulada por el factor liberador de plaquetas (PAF) derivado de mastocitos durante las reacciones medidas por IgE. De manera que la reacción de liberación plaquetaria da lugar a un aumento de permeabilidad durante las reacciones inmunológicas.¹⁷

5.4.3.2 Proteínas plasmáticas.

Varios fenómenos en la respuesta inflamatoria, están mediados por proteínas plasmáticas que pertenecen a sistemas interrelacionados:

- Sistema de complemento.
- Sistema cinina.
- Sistema de coagulación.

5.4.3.2.1 Sistema de complemento.

El sistema de complemento consta de 20 proteínas (y sus productos de escisión), que se encuentran en mayor concentración en el plasma. Este funciona en la inmunidad innata y de adaptación, en la defensa contra agentes microbianos.^{13, 17}

El reconocimiento del antígeno por el complemento puede ser a través de tres vías (Fig.5.7) que son:



- La vía clásica.

Llamada así porque fue la primera en descubrirse, recurre a una proteína plasmática denominada C1 para detectar los anticuerpos IgM, IgG1 o IgG3 ligados a la superficie del antígeno.

- La vía alternativa.

Se pone en marcha por reconocimiento directo de ciertas estructuras presentes en la superficie microbiana y por consiguiente constituye un elemento de la inmunidad innata.

- La vía de la lectina.

Se dispara a partir de una proteína plasmática llamada lectina de unión a la manosa (MBL), que reconoce la manosa terminal en las glicoproteínas y los glucolípidos microbianos o bien las lectinas que reconocen la N-acetilglucosamida conocidas como ficolinas. La MBL ligada a los microbios activa una de las proteínas de la vía clásica sin contar con la presencia de anticuerpos, debido a una proteasa asociada a ella.^{13, 15}

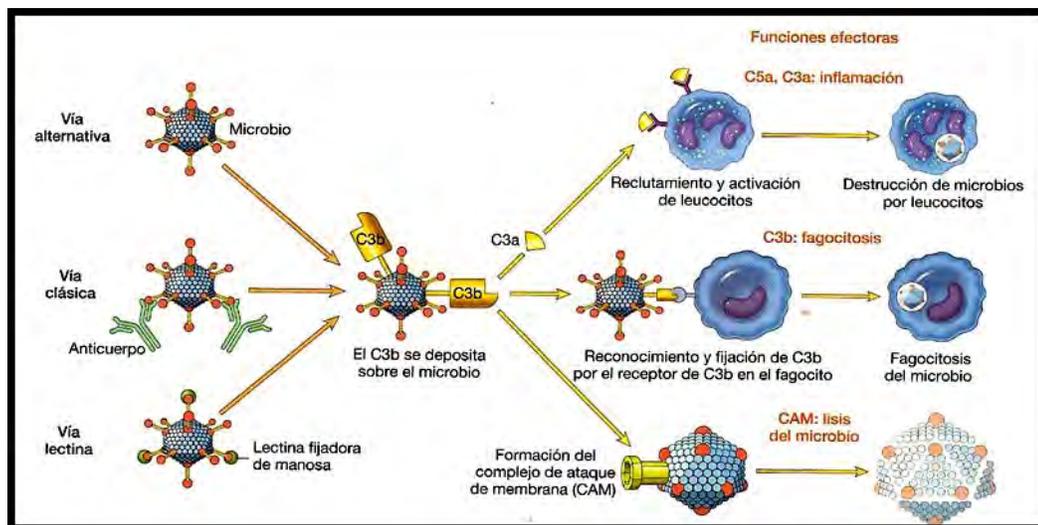


Fig.5.7 Activación y funciones del sistema de complemento.¹⁶



El reconocimiento de microorganismos por cualquiera de estas vías se traduce en el desencadenamiento secuencial de nuevas proteínas de complemento y su ensamble en complejos de proteasas.^{13, 17}

La proteína central del sistema de complementos es la C3, se escinde y su fragmento de mayor tamaño (C3b), que da depositado sobre la superficie microbiana, donde se activa el complemento. El C3b forma un enlace covalente con los microbios y funciona como una opsonina para favorecer la fagocitosis. También libera un pequeño fragmento (C3a), que estimula la inflamación al actuar como factor quimiotáctico de los neutrófilos. El C3b se une a otras proteínas del complemento para construir una proteasa que divide la proteína C5, lo que genera un péptido de secreción (C5a) y otro fragmento más grande (C5b) que permanece ligado a las membranas celulares del microbio.^{13,17}

El C5a estimula la llegada de los neutrófilos hasta el foco de infección, así como el componente vascular de la inflamación aguda. El C5b desencadena la formación de un complejo con las proteínas de complemento C6, C8 y C9, que se reúnen en un poro de la membrana para provocar la lisis de la célula en la zona donde esté activado el complemento.^{13, 17}

Entre los factores del complemento, C3 y C5 son los mediadores inflamatorios más importantes. Además de los mecanismos ya mencionados, los productos de escisión C3a, C5a y en menor proporción C4a, se denominan anafiloxonas porque tienen efectos similares a los de los mediadores de mastocitos que están implicados en una reacción denominada anafilaxia.¹⁷

El C3 y C5 pueden activarse por varias enzimas proteolíticas presentes en el exudado inflamatorio; estas incluyen a la plasmina y varias enzimas lisosomales liberadas por los neutrófilos. Por lo que los efectos quimiotácticos del complemento y los efectos activadores del mismo sobre los neutrófilos pueden iniciar un ciclo auto perpetuado de migración de neutrófilos (Fig.5.8).¹⁷



La activación del complemento está estrechamente controlada por proteínas reguladoras en las células y en la circulación. La presencia de estos inhibidores en las membranas celulares del huésped le protegen del daño inapropiado durante las reacciones protectoras contra microbios.¹⁷

Aunque las vías de activación del complemento difieren en cómo se inician, todas desencadenan la generación de complejos enzimáticos que son capaces de escindir la proteína más abundante del complemento el C3. Las vías alternativa y de la lectina son mecanismos efectores de la inmunidad innata, mientras que la vía clásica es un mecanismo de la inmunidad humoral.¹³

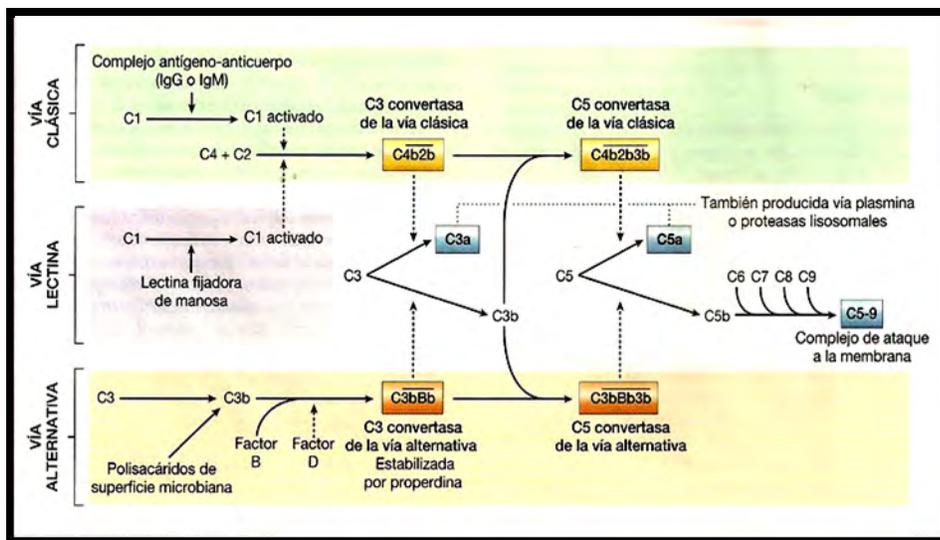


Fig.5.8 Pasos en la regulación y activación del sistema de complemento.¹⁷

5.4.3.2.2 Sistema cinina.

El sistema cinina produce péptidos vasoactivos de las proteínas plasmáticas denominados cininógenos por la acción de proteasas específicas denominadas calicreínas. La activación del sistema cinina da lugar a la liberación de bradicinina.¹⁷

La cascada que finalmente produce cinina, se desencadena por la activación del factor Hageman (factor XII de la vía intrínseca de la coagulación) ante el contacto con superficies cargadas negativamente, tales como colágeno y membranas basales. Se produce un fragmento del factor XII (activador de



precalicreína o factor XIIa), y esto convierte la precalicreína plasmática en una su forma activa la enzima calicreína que escinde al cininogeno para producir bradicinina; la bradicinina aumenta la permeabilidad vascular, produce contracción del musculo liso y dilatación de vasos sanguíneos, su efecto de acción es corto, ya que se inactiva rápidamente por una enzima denominada cinasa. La calcicreína por sí misma es un activador potente del factor XII de la coagulación permitiendo la amplificación autocatalítica del estímulo inicial. La calicreína tiene actividad quimiotáctica, y también convierte directamente el C5 al producto quimiotáctico atrayente C5a.¹⁷

5.4.3.2.3 Sistema de la coagulación.

El sistema de coagulación y la respuesta inflamatoria son procesos que están íntimamente relacionados. El sistema de coagulación se divide en dos vías o sistemas (intrínsecos, extrínsecos) que convergen culminando en la activación de trombina y la formación de fibrina.^{17, 19}

- La vía intrínseca.

La reacción inicial del sistema intrínseco es la conversión del factor de Hageman (factor XII) inactivo que es sintetizado por el hígado, en factor activo XIIa. Esta activación esta catalizada por el cininógeno de alto peso molecular y la calcicreína.

La activación ocurre cuando la sangre se expone a fibras de colágena, membrana basal o las plaquetas activadas. El factor XIIa activa al factor XI el cual a su vez activa el factor IX. El factor IXa forma un complejo con factor VIIIa, el que se activa cuando se separa del factor Willebrand. El complejo IXa-VIIIa, activa el factor X son necesarios los fosfolípidos de las plaquetas agregadas (PL) y el Ca^{2+} .^{17, 19}



- La vía extrínseca.

El sistema extrínseco es iniciado por la liberación de tromboplastina tisular, una mezcla de fosfolípidos y proteína que activa el factor VII, que junto con la tromboplastina tisular activan a los factores IX y X. En presencia de los fosfolípidos, Ca^{2+} y el factor Xa activan la conversión de protrombina en trombina.

La trombina una proteasa que escinde el fibrinógeno soluble circulante para producir un coágulo insoluble de fibrina, tiene acciones adicionales, incluyendo la activación de plaquetas, células endoteliales y leucocitos mediante al menos un receptor unido a la proteína G; debido a estas razones la trombina es considerada como el principal eslabón entre el sistema de coagulación y la inflamación.^{17,19}

El factor XIIa, al mismo tiempo que induce la coagulación, también puede activar el sistema fibrinolítico, que compensa la coagulación escindiendo la fibra solubilizando por ello el coágulo de fibrina.¹⁷

Podemos concluir que las proteasas plasmáticas activadas por los sistemas de cininas, el complemento y la coagulación contribuyen a la reacción inflamatoria de la siguiente manera:¹⁷

- Bradicicnina, C3 Y C5 como mediadores de permeabilidad vascular aumentada, reacción con la plasmina, calcicreína y algunas serín-proteasas que se encuentran en el tejido normalmente, el C5 como mediador de quimiotaxis.
- El factor de Hageman activado (XIIa), inicia cuatro sistemas implicados en la respuesta inflamatoria (Fig.5.9):
 - Sistema de cininas que produce cininas vasoactivas
 - El sistema de coagulación, que induce la formación de trombina, fibrinopéptidos y factor X, que tiene propiedades inflamatorias.
 - El sistema fibrinolítico que produce plasmina y degrada fibrina.
 - El sistema de complemento que produce anafiloxonas.

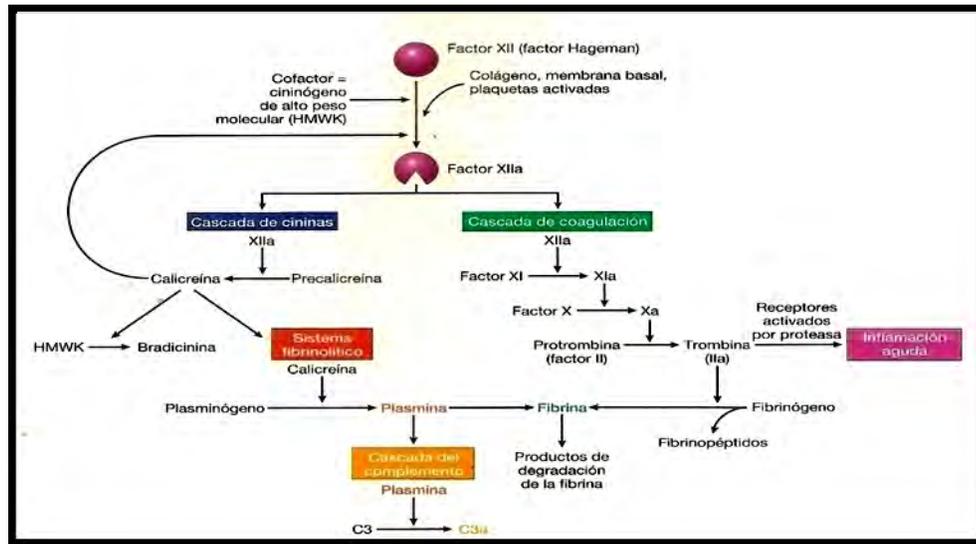


Fig.5.9 Interacción de los sistemas inmunitarios y el factor XII (Hageman)¹⁵

5.4.3.3 Metabolitos del ácido araquidónico.

Cuando las células se activan por diversos estímulos, los lípidos de la membrana se remodelan rápidamente para generar mediadores lipídicos biológicamente activos que sirven como señales intra o extracelulares que afectan una variedad de procesos biológicos, incluyendo la inflamación y la hemostasia.¹⁷

El ácido araquidónico (AA), es un ácido graso poliinsaturado, que se sintetiza normalmente en los fosfolípidos de la membrana celular; estos fosfolípidos son liberados por la acción de fosfolipasas celulares como la fosfolipasa A₂, que pueden activarse por estímulos físicos y químicos o por otros mediadores como el C5a. Las señales bioquímicas de la activación de la fosfolipasa A₂ incluyen un aumento del Ca²⁺ citoplasmático y la activación de varias cinasas, en respuesta a estímulos externos.¹⁷

Los metabolitos del ácido araquidónico (eicosanoides) se sintetizan por dos vías: vía de la ciclooxigenasas (prostaglandinas y tromboxanos) y vía de la lipoxigenasas (leucotrienos y lipoxinas). Los eicosanoides se unen a los receptores ligados a la proteína G en muchos tipos celulares y pueden



mediar prácticamente cada uno de los pasos del proceso inflamatorio (Fig.5.10).¹⁷

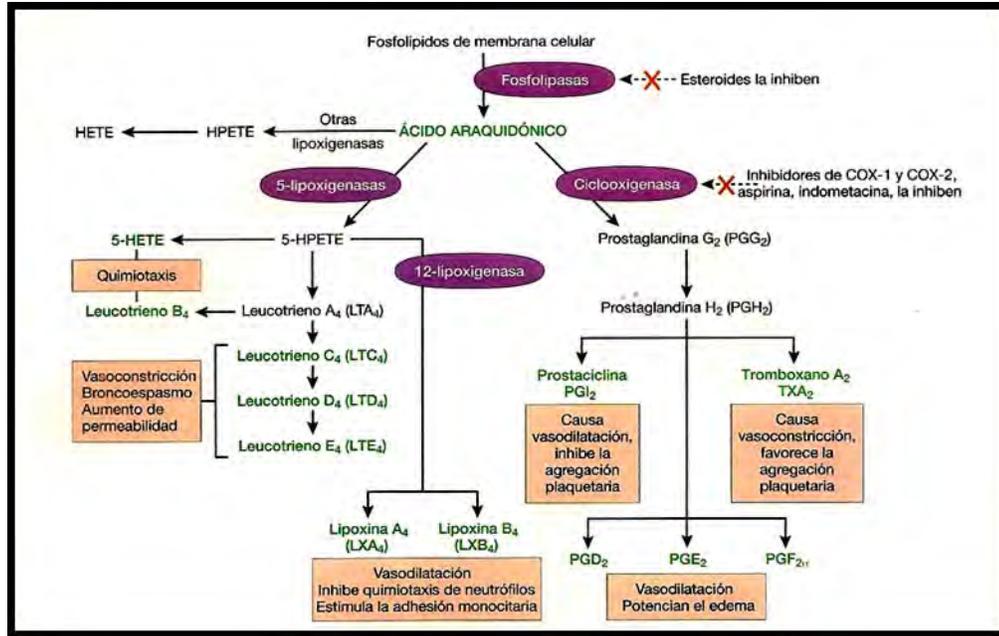


Fig.5.10 Generación de metabolitos del ácido araquidónico y sus papeles en la inflamación.¹⁷

5.4.3.3.1 Vía ciclooxigenasa.

La vía ciclooxigenasa, iniciada por dos enzimas diferentes la COX-1 y COX-2, sus estructuras son muy similares, pero la COX-1 es constitutiva, mientras que la COX-2 induce factores de crecimiento, citocinas y promotores tisulares; da lugar a la síntesis de prostaglandinas.¹⁷

La COX-2 está ausente en la mayoría de los tejidos, en condiciones normales “de reposo” y es inducida por diversos estímulos inflamatorios y.

La COX-1, en contraste, se produce en respuesta a estímulos inflamatorios pero también en ausencia de esta en la mayoría de los tejidos. Lo que sugiere que la COX-1 es la responsable de la producción de prostaglandinas implicadas en la inflamación pero también en la homeostasis de los tejidos.¹⁷



- Prostaglandinas.

Las prostaglandinas (PG) son una serie de ácidos insaturados de 20 carbonos que contienen un anillo ciclopentano. Las prostaglandinas se dividen en series basadas en sus características estructurales, codificadas por una letra (PGD, PGE, PGF, PGG y PGH) y numerado por un subíndice que indica el numero de dobles enlaces en el compuesto. Las más importantes en la inflamación son PGE₂, PGD₂, PGF_{2 α} , PGI₂ (prostaciclina) y la TXA₂ (tromboxano), cada uno de los cuales deriva de una acción enzimática específica sobre un intermediario en la vía metabólica.¹⁷

Las plaquetas contienen una enzima tromboxano-sintetasa y de aquí que el TXA₂ sea el producto más importante en estas células. El TXA₂ es un potente agregante plaquetario y vasoconstrictor, que si mismo es inestable y se convierte rápidamente en su forma inactiva.^{17, 19}

Las prostaglandinas también están implicadas en la patogenia del dolor y la fiebre en la inflamación. La PGE₂ es hiperalgésica en el sentido que hace hipersensible la piel a los estímulos dolorosos.¹⁷

La PGD₂ una de las prostaglandinas más ampliamente distribuidas, produce vasodilatación y aumenta la permeabilidad de las vénulas poscapilares, potenciando la formación de edema.¹⁷

5.4.3.3.2 Vía lipoxigenasa.

En la vía lipoxigenasa los productos iniciales están producidos por tres diferentes lipoxigenasas; la 5-lipoxigenasa (5-LO) es la enzima predominante en los neutrófilos; el producto principal 5-HETE, que es el quimiotáctico para los neutrófilos, se convierte en una familia de compuestos denominados leucotrienos.¹⁷

- Leucotrienos.

Los leucotrienos son mediadores de las repuestas alérgicas e inflamatorias, son los mediadores más importantes formados por la vía de la lipoxigenasa, sobre todo los que contiene cisteína C₄, D₄ y E₄, producen vasoconstricción



intensa, bronco espasmo y aumento de la permeabilidad mayores en comparación a la histamina. Los LTC₄ se encuentran en los mastocitos de las mucosas y en los basófilos pero no en los mastocitos del tejido conectivo.^{13, 17,19}

Los leucotrienos de los mastocitos se unen de manera específica a receptores de las células musculares lisas, distintos de los receptores PGD₂, y provocan vasoconstricción.¹³

En conjunto LTC₄, LTD₄ y LTE₄, constituyen lo que en su momento se denominó “sustancia de reacción lenta de reacción lenta de la anafilaxia” (SRS-A) y pertenecen a los mediadores más importantes de bronco constricción del asma.¹³

- Lipoxinas.

Además de la formación de leucotrienos, el ácido araquidónico se convierte en lipoxinas mediante el 5-hidroperoxi-eicosatetraenoico (5-HPETE).

Los leucocitos particularmente los neutrófilos, producen productos intermedios en la síntesis de lipoxina, que se convierten por interacción entre las plaquetas y leucocitos en lipoxinas. Las lipoxinas A₄ y B₄ (LXA₄, LXB₄) se forman por la acción de la 12-lipoxigenasa de plaquetas sobre LTA₄ derivado del neutrófilo.¹⁷

Las principales acciones de las lipoxinas, son la inhibición del reclutamiento leucocitario y los componentes celulares de la inflamación.

Existe una relación inversa entre la cantidad de lipoxina y leucotrienos formados, sugiriendo que las lipoxinas pueden ser reguladores endógenos negativos de la acción del leucotrieno y, de esta manera desempeñar un papel en la resolución de la inflamación.¹⁷

5.4.3.4 Factor activador de plaquetas.

El factor activador de plaquetas (PAF) es un activador bioactivo de vida corta derivado de fosfolípidos de la membrana celular. Su nombre deriva de su descubrimiento inicial como un factor derivado de los basófilos sensibilizados



con IgE y estimulados por un antígeno, que produce agregación plaquetaria, pero actualmente se sabe que tiene múltiples efectos inflamatorios.^{13,17}

El PAF, es sintetizado por distintos tipos celulares incluyendo plaquetas, basófilos, mastocitos, neutrófilos, monocitos/macrófagos y células endoteliales. En reacciones inflamatorias tardías, la fuente principal del PAF son los basófilos o las células endoteliales (estimuladas por histamina y leucotrienos).¹³

El PAF actúa mediante un receptor acoplado a una sola proteína G que aumenta la producción de derivados del ácido araquidónico, incluido el troboxano A₂; estos efectos están regulados por una familia de acetilhidrolasas inactivadoras del PAF.¹⁹

Además de su estímulo sobre las plaquetas, el PAF produce vasoconstricción y broncoconstricción; en concentraciones extremadamente bajas, induce vasodilatación y aumento de la permeabilidad venular con una potencia de 100 a 10,000 veces mayor a la histamina. También produce aumento de la adhesión leucocitaria al endotelio, la quimiotaxis, la desgranulación y el estallido oxidativo.¹⁷

El PAF potencia la síntesis de otros mediadores, particularmente eicosanoides, por los leucocitos y otras células. De tal manera que el factor activador de plaquetas puede, promover la mayoría de los signos cardinales de la inflamación.¹⁷

5.4.3.5 Citocinas y quimiocinas.

- Citocinas.

Las citocinas son proteínas sintetizadas principalmente por linfocitos y macrófagos activados, pero también células del endotelio y tejido conectivo, que modulan las funciones de otras células, en respuesta a microorganismos y otros antígenos. Están implicadas en respuestas celulares inmunitarias, y



estos productos tienen efectos adicionales que desempeñan papeles importantes en la inflamación aguda y crónica.¹⁷

Los efectos de las citocinas incluyen la diferenciación, proliferación y activación de las “células blanco”, la expresión de receptores celulares para un sin número de ligandos, la inducción y secreción de una gran diversidad de otros mediadores que incluyen: prostaglandinas, citocinas, factores de crecimiento y de diferenciación, factores estimulantes de la formación de colonias, inmunoglobulinas, así como la liberación de los mismos receptores solubles. En conjunto, las citocinas participan en la inducción, expresión y modulación de las respuestas inmunitarias.^{3, 20}

El factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina-1(IL-1) son las principales citocinas que regulan la inflamación aguda; se producen fundamentalmente por macrófagos activados; la secreción de TNF e IL-1 pueden estimularse por endotoxinas y otros productos bacterianos, inmunocomplejos, agresión física y varios estímulos inflamatorios. Sus acciones más importantes en la inflamación son efectos sobre el endotelio, leucocitos y fibroblastos, así como inducción de reacciones sistémicas de fase aguda.¹⁷

En el endotelio inducen un espectro de cambios principalmente regulados a nivel de transcripción de genes referidos con actividad endotelial; inducen la síntesis de moléculas de adhesión endotelial, mediadores químicos incluyendo las citocinas, quimiocinas, factores eicosanoides y óxido nítrico (OH).¹⁷

La IL-1, el TNF y la IL-6 inducen respuestas agudas sistémicas asociadas con infección o agresión. Las características de las respuestas sistémicas incluyen, fiebre, pérdida de apetito, así como la liberación de neutrófilos en la circulación, liberación de corticotropina y corticoesteroides; particularmente en lo que respecta a TNF, los efectos hemodinámicos del shock séptico-hipotensión, resistencia vascular disminuida, aumento de la frecuencia cardíaca y la disminución del Ph sanguíneo. El TNF también regula la masa



corporal favoreciendo la movilización de lípidos, proteínas y suprimiendo el apetito.¹⁷ Los niveles circulantes elevados de IL-1, TNF e IL-6 se correlacionan con la severidad de algunas patologías inflamatorias, debido a su gran actividad proinflamatoria, sugiriendo que estas citocinas participan en la respuesta del huésped para el desarrollo de la enfermedad (Fig.5.11).³

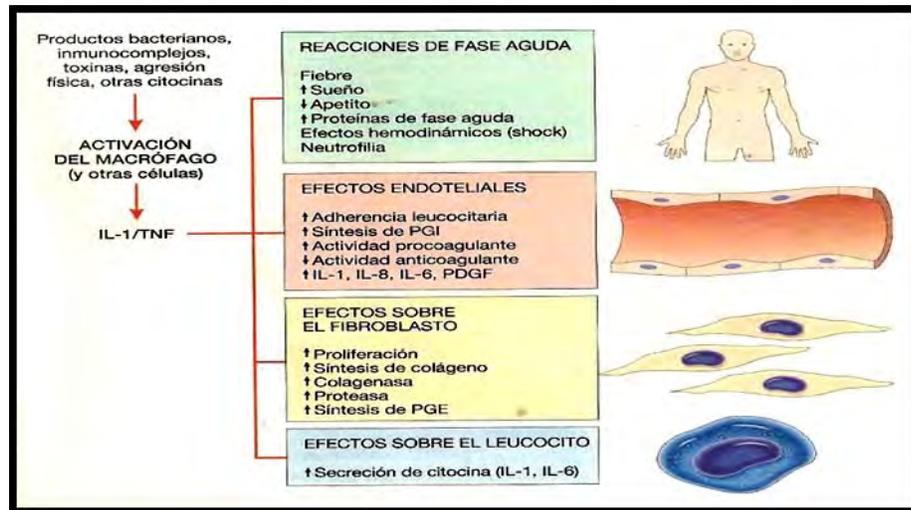


Fig.5.11 Principales efectos de la IL-1 y el TNF en la inflamación.¹⁷

Las similitudes entre las acciones de la IL-1 y la de TNF parecen sorprendentes debido a que las citocinas y sus receptores son diferentes estructuralmente. La probable explicación de los efectos biológicos similares es que los receptores de ambas citocinas transducen señales por proteínas homólogas y activan los mismos factores de transcripción.

Sin embargo existen varias diferencias funcionales entre la IL-1 y el TNF. Por ejemplo la IL-1 no induce apoptosis, he incluso a elevadas concentraciones no produce por si misma alteraciones fisiopatológicas del shock séptico.¹³

- Quimiocinas (citocinas quimiotácticas).

El nombre de quimiocina es una contracción de “citocina química”; son una familia de proteínas pequeñas (más de 40 miembros conocidos) expresadas por una amplia gama de tipos celulares, que actúan como quimioatrayentes para tipos específicos de leucocitos. Se clasifican en cuatro grupos



principales, en función de su estructura y disposición de residuos conservados de cisteína (C) en la proteína madura.^{13, 15, 17}

➤ CXC (quimiocinas α).

Con aminoácido entre los dos residuos de cisteína; atraen y activan principalmente a los neutrófilos con actividad limitada en monocitos y eosinófilos. La interleucina-8 (IL-8) es típica de este grupo. Se segrega por los macrófagos activados, células endoteliales y otros tipos celulares. Sus inductores más importantes son los productos microbianos y otras citocinas, fundamentalmente IL-1 y TNF.

➤ C-C (quimiocinas β).

Donde los dos primeros residuos de cisteína se encuentran adyacentes entre sí. Incluyen la proteína quimioatrayente del monocito (MCP-1), eotaxina, proteína 1- α (MIP-1 α) inflamatoria de los macrófagos y RANTES (regulada, expresada y secretada por la célula T normal). Generalmente atraen y activan monocitos, eosinófilos, basófilos, linfocitos B y células NK. Aunque la mayoría de las quimiocinas de esta clase tiene propiedades superpuestas, la eotaxina recluta selectivamente a los eosinófilos.

➤ -XC-(quimiocinas γ).

Que carecen del primero y cuarto residuos de cisteína. Estas son relativamente específicas para linfocitos (linfotactina). Aunque al igual que las quimiocinas β atraen y activan a distintos leucocitos.

➤ CX3C (quimiocinas δ).

Que contiene tres aminoácidos entre dos cisteínas. El único miembro conocido de esta clase es la fractalcina. Esta existe de dos formas; la proteína ligada a la superficie de la célula, que puede ser inducida en células endoteliales por citocinas inflamatorias y promueve la adhesión firme de monocitos y células T y una forma más soluble, derivada de la proteólisis de las proteínas ligadas a la membrana, que tiene una actividad quimioatrayente potencialmente para las mismas células.



Las quimiocinas median sus actividades uniéndose a los receptores acoplados a siete proteínas G transmembrana (receptores serpentinos), además de los dominios intracitoplasmico y extracelular. Estos receptores denominados CXCR o CCR, para los C-X-C o C-C. El papel que desarrollan las quimiocinas es la estimulación del reclutamiento de leucocitos en la inflamación y controlan la migración estas células a través de varios tejidos.^{17, 20}

5.4.3.6 Óxido nítrico (ON).

El ON es un gas soluble de actividad corta, producido por células endoteliales, macrófagos y algunas células cerebrales. Su síntesis por células endoteliales se estimula por una serie de factores como la trombina y varias citocinas, producidas durante la inflamación y la coagulación.

El ON se sintetiza a partir de la L-arginina por la enzima óxido nítrico sintasa (NOS). Existen tres tipos de NOS: endotelial (eNOS), neuronal (nNOS) e inducible (iNOS); los NOS endotelial y neuronal se expresan constitutivamente a niveles bajos y pueden activarse rápidamente por aumento en los iones calcio citoplasmáticos, en contraste los iNOS son inducidos cuando los macrófagos y otras células son activadas por citocinas (p.ej.; TNF, IFN- γ) u otros agentes.¹⁷

El ON es un vasodilatador potente en virtud de sus acciones sobre el musculo liso vascular; además reduce la segregación y agregación plaquetaria, inhibe varias características inflamatorias inducidas por mastocitos y sirve como regulador endógeno del reclutamiento leucocitario.

El bloqueo de ON en condiciones normales promueve la rodadura y adhesión de los leucocitos en las vénulas capilares. Las anomalías en la producción endotelial de ON ocurren en la arteroesclerosis, diabetes e hipertensión.

De tal manera la producción de ON es un mecanismo compensatorio endógeno que reduce las respuestas inflamatorias (Fig.5.12).¹⁷

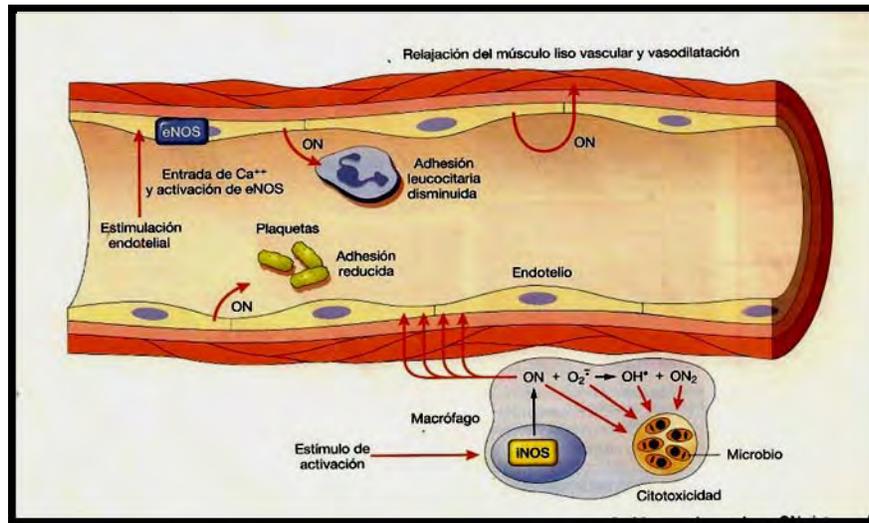


Fig.5.12 Funciones del ON en los vasos sanguíneos y enzimas ON sintasas producidas por macrófagos.¹⁷



6 INTERLEUCINA-1 Y LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.

Las citocinas juegan un papel importante no únicamente en la homeostasis de los tejidos, sino en la patogénesis de muchas enfermedades inflamatorias, se ha detectado la presencia en el fluido crevicular de varias citocinas en el periodonto normal así como en la enfermedad periodontal.

Se ha observado la participación de varias citocinas en el periodonto normal y en la enfermedad periodontal. La IL-6, IL-8, prostaglandina E2 (PGE2)⁶ y las metaloproteinasas se consideran también mediadores de la acción destructiva en el periodonto cuando aparecen en niveles elevados durante los procesos patológicos, en cambio el aumento de citocinas y moléculas con acción antiinflamatoria como son la IL-4, IL-10 TGF α , IL-1 receptor antagonista (IL-1Ra) y TIMPs garantizan un periodonto sano (Fig.6.1).³

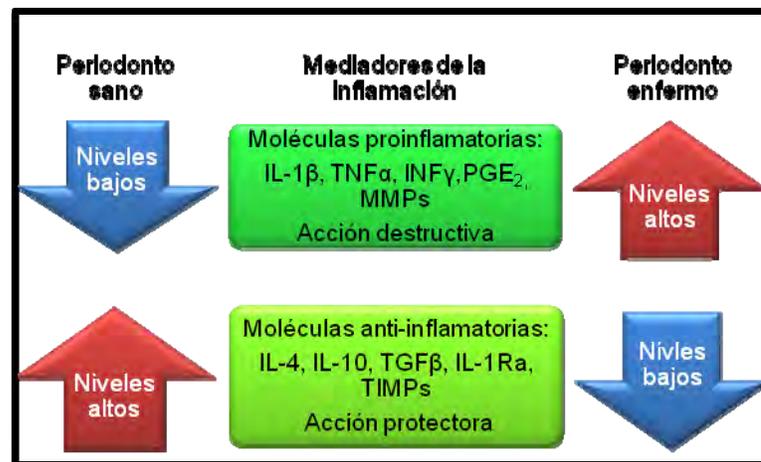


Fig.6.1 Perfiles de las citocinas en periodonto sano y enfermo.³

6.1 Interleucina-1.

La IL-1 se describió originalmente en los años cercanos a 1940 como una proteína termolábil presente en el fluido de exudados granulocíticos de animales o humanos con fiebre.³

La IL-1 era considerada un producto derivado de células fagocítica activadas, sin embargo, varias células han demostrado su capacidad de sintética de esta molécula; entre ellas se encuentran los monocitos sanguíneos,



macrófagos tisulares, microglía del sistema nervioso central, astrocitos, células endoteliales, células de músculo liso, fibroblastos, células basales sinoviales, células dendríticas de la piel, queratinocitos, células intestinales y gingivales. También los linfocitos T de la sangre, linfocitos B, células del nódulo linfático, células NK, células placentarias, células sanguíneas de recién nacido y células dendríticas.^{3, 13}

6.2 Tipos, receptores y regulación.

Existen dos formas de IL-1 denominadas IL-1 α e IL-1 β que se unen a los mismos receptores de superficie celular y median la actividad de la IL-1. La mayor parte de la IL-1 que se encuentra en circulación es la IL-1 β .^{13, 3}

Se han caracterizados dos receptores de membrana diferentes para la IL-1:
13,3

- El receptor tipo I se expresa en casi todos los tipos celulares y es el principal receptor de las respuestas mediadas por IL-1.
- El receptor tipo II se expresa en los linfocitos B, aunque puede inducirse en otros tipos celulares, su función es la unión la inhibición competitiva de la unión IL-1 al receptor tipo 1.

Los fagocitos mononucleares sintetizan un antagonista natural de la IL-1 que es homólogo estructuralmente a la citocina y que se une a los mismos receptores, aunque es inactiva, de modo que actúa como inhibidor competitivo de la IL-1; por esta razón se denomina antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra), un regulador endógeno de la acción IL-1 (Fig. 6.2).^{13, 3}

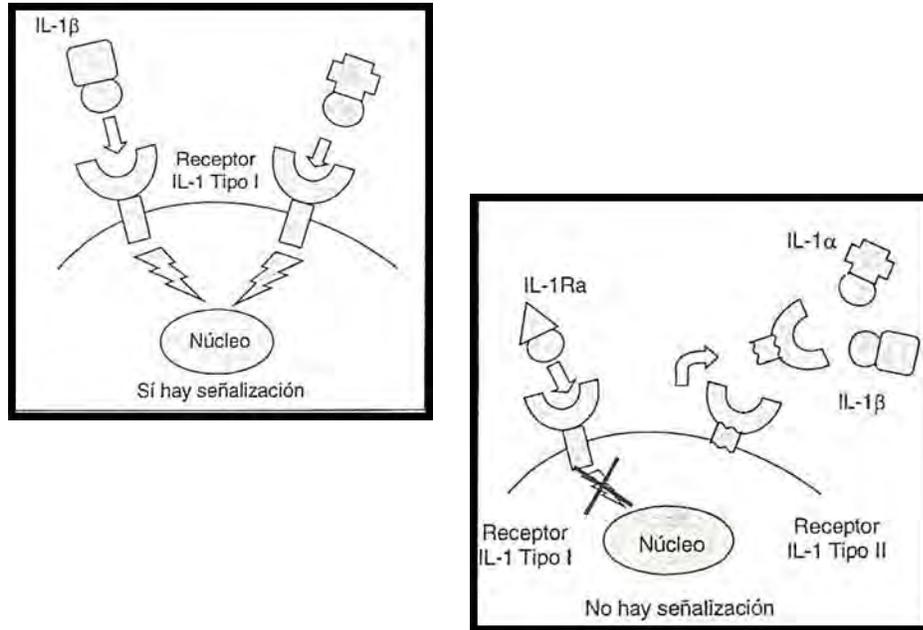


Fig. 6.2 Modulación de las respuestas dependientes de IL-1³

6.3 Acciones biológicas.

Los efectos biológicos de la IL-1 son similares a los del TNF y dependerán de la cantidad de citocinas sintetizadas.

La IL-1 tiene efectos locales y sistémicos sobre las células inmunocompetentes y otras células que participan en las reacciones inflamatorias. Algunos de estos efectos incluyen la quimiotaxis de neutrófilos, células mononucleares, la activación de linfocitos T, proliferación de linfocitos B y la estimulación de éstos para la síntesis de anticuerpos.³

Cuando se secreta en concentraciones bajas, la IL-1 actúa como mediador de la inflamación local. Participa en la modulación de la liberación de sustancias por parte de las células endoteliales como lo son: el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), prostaglandina I₂ (PGI₂), prostaglandina E₂ (PGE₂) y en la síntesis de factor activador de plaquetas (PAF). Por acción de IL-1 se aumenta la actividad del PAF y del factor tisular procoagulante (PCA), también aumenta la adhesión de leucocitos polimorfonucleares (PMN), monocitos y líneas celulares de



leucocitos, al aumentar la expresión de moléculas de superficie que median la adhesión leucocitaria, como los ligandos para las integrinas. La producción de IL-1 en los tejidos contribuye a efectos locales como la fibrosis, destrucción de tejidos de la matriz^{3,13}

Cuando se secreta en concentraciones mayores, la IL-1 entra en el torrente sanguíneo y ejerce efectos endocrinos. La IL-1 sistémica induce fiebre, síntesis de proteínas plasmáticas de fase aguda por el hígado (directa o indirectamente mediante la estimulación por la producción de IL-6) y producción de neutrófilos y plaquetas por la medula ósea.¹³

El mantenimiento en la sobreproducción de esta molécula lleva a la debilidad de las funciones normales del huésped y por lo tanto la reducción en su síntesis o de sus funciones efectoras es el objetivo terapéutico de en muchas enfermedades.³

6.4 Papel de la Interleucina-1 y la enfermedad periodontal.

La interleucina1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral (TNF α) y el interferón gamma (IFN γ) son consideradas como las principales citocinas proinflamatorias mediadoras de la enfermedad periodontal.³

Para probar que existen diferencias cuantitativas en la expresión de citocinas proinflamatorias en tejidos sanos y en tejidos con periodontitis se realizan análisis de secciones de tejido por técnicas de inmunohistoquímica o por hibridación in situ, en células del infiltrado.

Se descubrió que aunque tanto en tejidos sanos como enfermos se expresan RNA mensajeros para IL-1 β e IL-1Ra en células epiteliales.³

Los resultados de la evaluación de la IL-1 en la enfermedad periodontal señalan que la IL-1 α y la IL-1 β están presentes en la encía inflamada y en el fluido gingival crevicular de los pacientes con periodontitis y en concentraciones extremadamente bajas en sitios sanos La IL-1 β tiene mayores niveles en aquellas muestras provenientes de enfermedad periodontal, que los niveles obtenidos en sujetos sanos. Por lo tanto, los



niveles de IL-1 muestran cambios dinámicos dependiendo de la enfermedad periodontal y puede ser una herramienta valiosa para monitorear la actividad de esta enfermedad.³

Los niveles de interleucina 1l-1 se reducen seguido de raspado y alisado radicular, pero los resultados de la correlación con las mediciones de la profundidad al sondeo son variables.³

6.4.1 El papel de la IL-1 en la reabsorción ósea.

En respuesta a la estimulación con IL-1, los fibroblastos gingivales y periodontales proliferan y liberan más PGE2, además la síntesis de colágena y la actividad de la hialuronidato sintetasa aumentan y se estimula la resorción ósea.^{3, 22} La asociación de la actividad de la IL-1 con la activación de osteoclastos y consecuentemente el incremento de la resorción ósea se basa en lo siguiente:³

- La IL-1 induce la resorción ósea in vitro.
- Niveles elevados de IL-1 en el fluido gingival tienen correlación con la severidad de la resorción ósea.
- La osteoporosis en adultos mayores se reduce con la expresión espontánea de IL-1Ra mientras que se aumenta cuando los niveles de IL-1Ra son bajos.

Una proteína que pertenecen a las familia de TNF receptor (TNF-R) y tienen un papel en la remodelación ósea es el RANK (activador receptor del NF-KB). El receptor se expresa en los osteoclastos y algunos macrófagos y células dendríticas, la citocina que es ligado a este receptor se denomina factor activador del ligando NF-kB (RANKL).¹⁴

La IL-1 actúa sobre los osteoblastos induciendo la expresión de RANKL también conocido como factor activador de la diferenciación de osteoclastos (ODF) se sintetiza por los linfocitos T activados. El RANKL estimula la diferenciación de los precursores de osteoclastos en osteoclastos maduros



responsables de la resorción del hueso. Además, RANKL e IL-1 estimulan directamente a los osteoclastos maduros para que ejerzan su acción. Existe para este sistema una molécula con acción inhibitoria, la cual es la osteoprotegerina (OPG) que funciona como antagonista de RANKL inhibiendo la diferenciación de los osteoclastos (Fig. 6.2).³

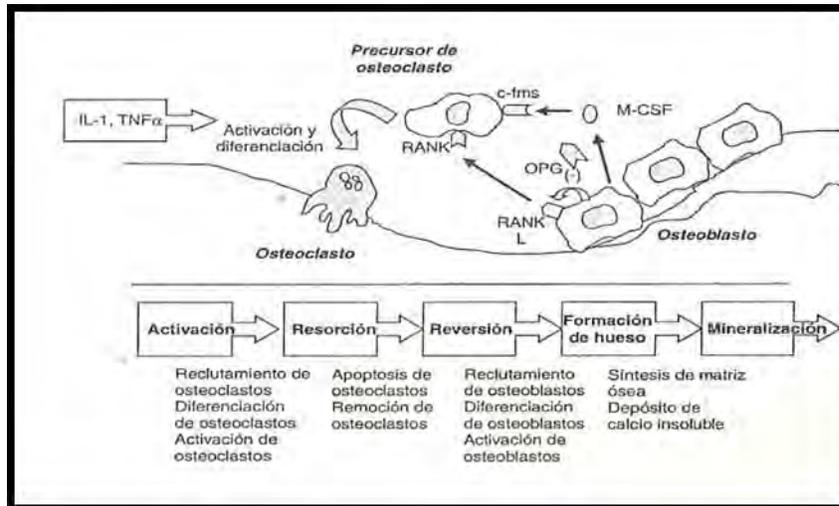


Fig. 6.2 Acción de las citocinas proinflamatorias en el ciclo de remodelación ósea.³

6.4.2 La IL-1 en la menopausia y diabetes.

Las posibles variaciones en la IL-1 así como sus moléculas derivadas; están implicadas en varias condiciones sistémicas hormonales que favorecen el desarrollo de la enfermedad periodontal.

- Menopausia.

Recientes estudios han demostrado que los estrógenos y TGF- β , un factor de crecimiento inducido en los osteoblastos por los estrógenos, incrementan la producción de OPG por los osteoblastos y células del estroma, lo cual neutralizaría a RANKL y controlaría en gran medida la osteoclastogénesis. Si tras la menopausia la mujer se encuentra en un estado de privación estrogénica, perdería esta capacidad reguladora y el aumento de la actividad



RANKL, RANK parecería ser la responsable de la pérdida ósea que se experimenta en postmenopausia.³¹

La IL-1 juega un papel importante en la progresión de la osteoporosis posmenopáusica y la enfermedad periodontal el efecto de las hormonas sexuales en la producción de IL-1 sobre monocitos humanos y se ha demostrado que la producción de prostaglandina E2 (PGE2) aumenta por la progesterona y estradiol. La PGE2 suprime la síntesis de IL-1 por monocitos, por lo que se especula que las hormonas sexuales afectan la producción de IL-1 por monocitos periféricos, por lo que a bajas concentraciones de hormonas sexuales debe considerarse como factor de riesgo en la periodontitis.³

- Diabetes.

Está bien documentado que la diabetes está asociada con un mayor riesgo de inicio y progresión de la enfermedad periodontal. Existe una clara relación entre el un control glucémico deficiente y una mayor incidencia de enfermedad periodontal. Los pacientes diabéticos con periodontitis tienen niveles significativamente mayores de mediadores proinflamatorios (IL-1b,TNF- α ,PGE2) en el fluido crevicular en comparación con los no diabéticos con un grado similar de enfermedad periodontal; la liberación de dichas citocinas por los monocitos es mucho mayor en pacientes diabéticos que en pacientes sanos. de que los pacientes con diabetes tipo2 tienen una mayor riesgo a padecer enfermedad periodontal, que se aumenta si es combinado con los haplotipos de la IL-1A/1B.^{32,33}



7. GENÉTICA.

7.1 Definición.

La genética es una materia diversa que trata del estudio de la variación y herencia de todos los organismos vivos. Entre su amplio espectro de campos la genética humana es la ciencia dedicada al estudio de la variación y herencia en el ser humano, mientras que la genética médica trata de la variación genética humana que tiene que ver con la práctica e investigación médica.^{23, 24}

El conocimiento de la naturaleza del material hereditario; cómo se almacena en el genoma humano y como se transmite de célula a célula durante la división celular y de generación en generación. La información biológica contenida en un genoma está codificada en las secuencias de nucleótidos de sus moléculas de ácido desoxirribonucleico (DNA) y ácido ribonucleico (RNA) y que se divide en unidades discreteas denominadas genes que contienen en su estructura la información genética necesaria para especificar todos los aspectos de la embriogénesis, el desarrollo, el crecimiento, el metabolismo y la reproducción: esencialmente, todos los aspectos que hacen que un ser humano sea un organismo funcional.^{23,24}

7.2 Estructura ADN.

Dentro del núcleo celular se encuentra el material genético de la célula, el ácido desoxirribonucleico (DNA) que codifica la información que condiciona la estructura y función de la célula y por consecuencia de todo el organismo.¹²

El ADN está compuesto por unidades (monómeros) que se repiten muchos miles de veces a lo largo de la molécula; estas unidades se denominan nucleótidos y por consiguiente el ADN es un polímero muy grande de nucleótidos, (polinucleótido).



En realidad el ADN está formado por dos polinucleótidos, cada uno de ellos con forma de hélice, es decir se trata de una doble hélice que no son iguales si no exactamente complementarias una de la otra. Cada nucleótido es un compuesto orgánico formado a su vez por tres componentes: un radical del ácido fosfórico (o fosfato), un azúcar y una base nitrogenada (Fig. 7.1).^{12, 25}

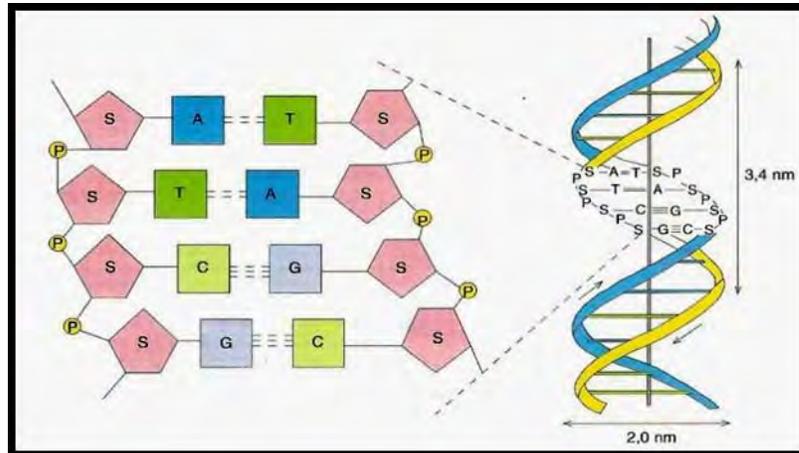


Fig. 7.1 Modelo de Watson y Crick para la estructura del ADN.¹²

Para el ADN el azúcar es la desoxirribosa (2- desoxirribosa) que carece de hidroxilo que posee la ribosa (azúcar del RNA) en el segundo carbono. Ambas son pentosas (de cinco carbonos) y tiene una estructura cíclica, dos de estos carbonos, el 5' y el 3', se unen por medio de sus hidroxilos a dos ácidos fosfóricos diferentes en cada cadena de ADN y determinan la polaridad de cada cadena: debido a que cada azúcar tiene uniones diferentes con dos fosfatos se puede distinguir una cara superior y otra inferior, esta polaridad es una propiedad fundamental puesto que muchas enzimas "leen" el ADN en sentido 5' a 3' únicamente.^{12, 25}

Las bases nitrogenadas son: adenina(A), guanina (G), citocina(C), timina (T) y el uracilo (U), las dos primeras bases son mayores y están formadas por dos ciclos, se denominan bases púricas o purinas, mientras que las tres últimas, más pequeñas reciben el nombre de bases pirimidínicas o



pirimidinas. Las cuatro primeras bases nitrogenadas se encuentran en el DNA y en el RNA la timina es reemplazada por el uracilo.

El otro elemento de los nucleótidos es el ion fosfato, con tres valencias capaces de combinarse en un nucleótido de desoxirribosa una valencia del fosfato se une a la azúcar, que puede ser una unión en el carbono 3' o al 5'.²⁵

7.2.1 Transcripción y traducción.

En el citoplasma hay una serie de estructuras que tienen diversas funciones, como los ribosomas, donde se sintetizan las proteínas.

La información contenida en un gen es leída por proteínas que se unen al genoma en posiciones específicas e inician una serie de reacciones bioquímicas. Para los organismos con DNA este proceso comprende dos etapas, la transcripción y la traducción.

En el primero se produce una copia del RNA del gen; el segundo resulta de la síntesis de una cadena polipeptídica cuya secuencia de aminoácidos está determinada, vía código genético por la secuencia de nucleótidos del RNA.²⁴

La transcripción genera tres tipos de RNA necesarios para la síntesis proteica: RNA mensajeros (mRNA), RNA ribosomales (rRNA), y RNA transferencia (tRNA). Sin embargo solo el mRNA sirve de molde para las cadenas polipeptídicas.²⁴

En células eucariotas la mayor parte de los genes consiste en secuencias codificadas denominadas exones, separados por regiones no codificantes o intrones. Cuando algún gen va a ser expresado se transcribe a partir del DNA, una copia de RNA de tira sencilla en donde la timina es sustituida por el uracilo. Este transcrito primario de RNA con secuencias de intrones y exones se procesa para producir RNA mensajero (mRNA), que contiene únicamente las secuencias de exones. Luego los ribosomas traducen el mRNA para generar un polipéptido específico, gracias a un código donde cada tres bases del mRNA, denominado codón, especifican para un



aminoácido ,lo que constituye el dogma central de la biología molecular propuesto en 1956 por Crick.²⁴

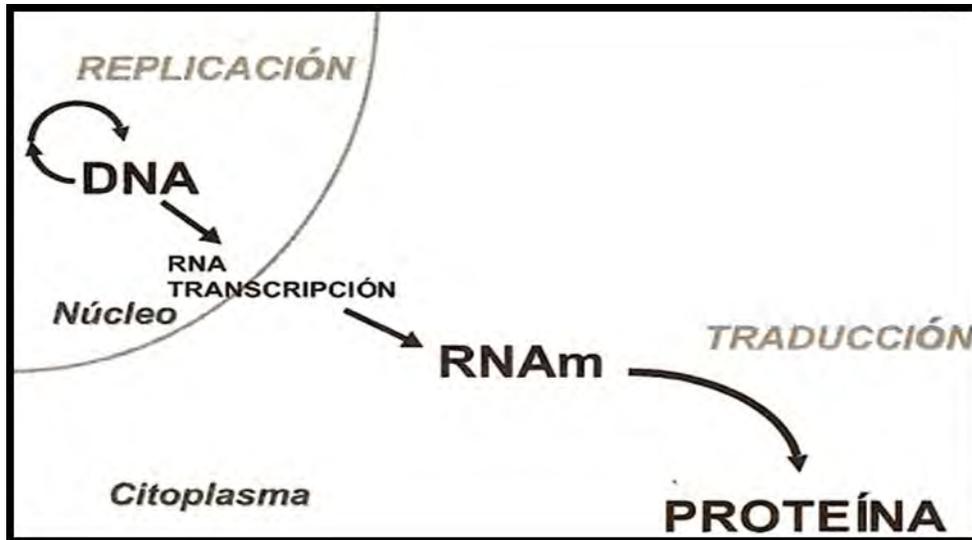


Fig.7.2 Dogma central de la biología molecular. Referencia.²⁴

7.3 Conceptos básicos de genética.

Para comprender las bases de la herencia es necesario describir algunas generalidades y el significado de ciertos términos:

- Cromosoma.

El ADN está contenido en estructuras denominadas cromosomas. La constitución cromosómica (cariotipo) normal de cromosomas de la especie humana es de 23 pares homólogos ,22 se denominan autosomas y un par de gonosomas o cromosomas sexuales dando un total de 46 cromosomas. Los cromosomas que contienen y determinan las mismas características se dice que son homólogos. En la mujer el par de gonosomas está formado por dos cromosomas iguales entre sí denominados X; en el varón son desiguales, uno es el cromosoma X y el otro es el cromosoma Y.²⁶



- Gen.

Es la unidad de herencia que ocupa una posición concreta en el genoma (locus) y está compuesta por una secuencia de DNA que codifica un RNA.²⁷

Son las unidades de transmisión hereditaria; toda característica genéticamente determinada depende de la acción de cuando menos un par de genes homólogos, que se denominan alelos. Cuando ambos alelos son iguales entre si se dice que el individuo es homocigoto para ese par de genes y cuando son diferentes se le llama heterocigoto.²⁶

Los diferentes rasgos o bien las enfermedades pueden estar causados por un simple gen (monogénico), algunos genes (oligogénico), o muchos genes (poligénico). Las enfermedades que incluyen factores genéticos como ambientales se denominan enfermedades multifactoriales.⁴

- Alelo

Forma alternativa de un mismo gen o variable en un polimorfismo dentro de una posición específica en el cromosoma (en el mismo locus). Esta variante da el color del pelo, piel o grupo sanguíneo, etc.

- Haplotipo

Grupo de alelos (variantes) cercanos que se heredan en bloque. Es el conjunto de genes o polimorfismos que en general se heredan en conjunto.

- Dominancia y Recesividad.

En el heterocigoto los alelos contiene distinta información para una misma característica por lo cual se derivan las siguientes circunstancias:⁷

- Que solo se exprese uno de los alelos en esta caso el es dominante sobre el otro, el cual por definición es recesivo.
- El recesivo solo se expresará cuando hay homocigocidad.
- Cuando hay expresión de ambos genes, los genes son codominantes.

Si un carácter o caracteres pueden distinguirse en estado heterocigoto se llaman dominantes y si estos caracteres son reconocidos sólo en estado



homocigoto se llaman recesivos. El concepto de dominancia y recesividad es muy útil desde el punto de vista de expresión fenotípica, por lo que solo son atributos observables.^{26, 28}

- Genotipo y fenotipo.

Las definiciones de genotipo y fenotipo se refieren a la información genética contenida en determinado locus genético. El locus genético es el sitio dentro del cromosoma donde reside la información para un rasgo determinado. Las diferentes formas posibles de la información genética se llaman alelos.²⁸

El genetista Johanssen (1911), definió al fenotipo como el aspecto del organismo tanto macroscópico como microscópico, con sus rasgos expresados, externos e internos, funcionales y de conducta, como resultado de su constitución genética, o genotipo, heredado por sus progenitores, mas los factores ambientales que permitieron la expresión de esta constitución genética o la modificaron, es decir el fenotipo es el resultado de el genotipo y de el medio ambiente.²⁵

- Congénito y hereditario.

Los términos congénito y hereditario con frecuencia se emplean erróneamente; congénito es lo que está presente al momento del nacimiento y puede ser hereditario o no. Hereditario es un rasgo o característica que ocurre por efecto del material genético y puede manifestarse o no en el nacimiento. Un ejemplo de enfermedad congénita pero no hereditaria es la sífilis neonatal. La corea de Huntington, es un ejemplo de enfermedad hereditaria que no se manifiesta hasta la tercera década de la vida o aun después, se transmite de padres a hijos através de una anomalía genética, pero nunca se expresa en el nacimiento ni en los primeros años de vida.²⁶



6.4 Biogenética.

También llamada “ingeniería genética” se trata del desarrollo de técnicas, métodos y procedimientos que permiten el estudio y manipulación directa del material genético. Los avances tecnológicos y la culminación del proyecto del genoma humano (PGH); el cual determinó con gran exactitud la secuencia de 3,200 millones de nucleótidos o de las bases (A-T/G-C) que conforman la molécula de DNA.^{24,27}

Los cromosomas contienen aproximadamente 30mil genes, los responsables de la herencia, y aproximadamente 1400 genes pueden ser causantes de enfermedades, ahora consideradas como genéticas. Solo el 10% del genoma incluye la secuencia de codificación protéica de los genes (Fig.7.2).^{24, 27,29.}

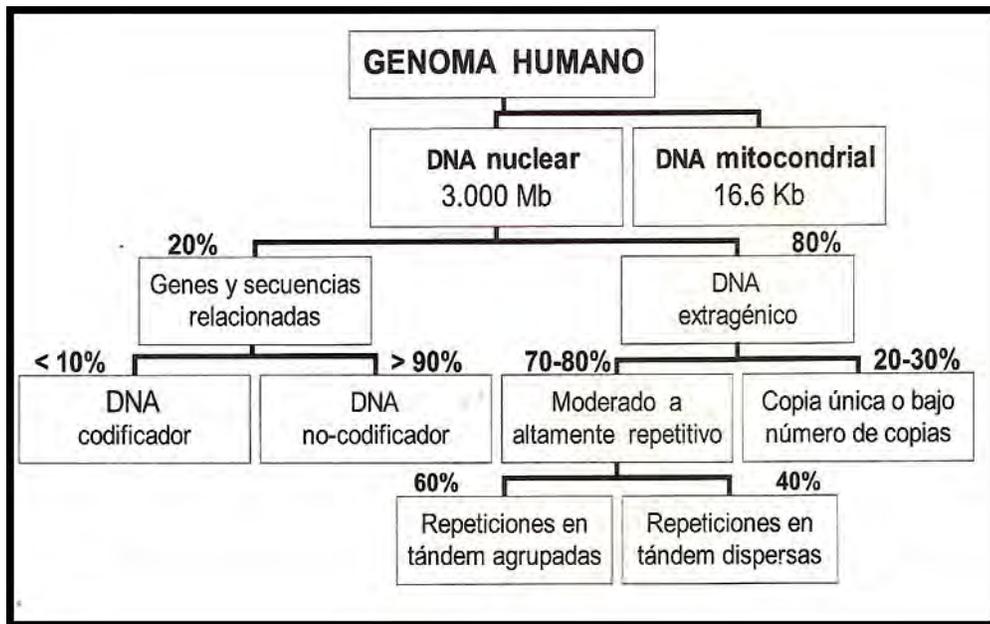


Fig.7.2 Estructura y distribución del DNA.²⁶

Con el PGH se demostró que compartimos el 99.9 % de la base genética con los primates, es decir solo el 1% nos diferencia. Las variación en una sola base nitrogenada (A-T-G-C-U) pueden generar la posibilidad infinita de tener una característica genómica única, “nuestra huella génica”.^{27, 29,30}



La secuencia de millones de bases nitrogenada se leen en codones o grupos de tres (GGT, TAG, CTG) denominas “tripletes”, cada base nitrogenada tiene su par, por la que siempre se leerá: La A con T y la letra G con C y en el RNA A-U.^{27, 29}

La aplicación del PHG continúa trabajando ahora en identificar las variaciones genómicas entre distintas poblaciones, ya que estas variables y combinaciones pueden ser heredadas y con ello se confiere susceptibilidad o resistencia que tendremos a enfermedades como: diabetes mellitus, hipertensión arterial, cáncer, enfermedades infecciosas como la caries, enfermedades periodontales, etc.²⁷

La odontología genómica usa los conocimientos obtenidos del PGH y la identificación de las variables genéticas para estudiar las funciones e interacciones de todos los genes relacionados a la función y a las enfermedades de las estructuras dentales y tejidos orales, incluyendo la interacción de factores ambientales. Entre los objetivos la odontología genómica están: ser preventiva, predictiva y regenerativa a través del estudio de las células madre.²⁷

Este nuevo campo de la investigación que, de manera conjunta a la creciente comprensión del genoma humano, ha permitido las correlaciones funcionales de los genes con los agentes ambientales que se involucran en el inicio y progresión de las enfermedades periodontales.



8 POLIMORFISMOS GENÉTICOS.

8.1 Definición.

La palabra polimorfismo (poli- muchas, morfos-formas) refiere la variabilidad de un rasgo o característica.

A las formas alternativas de un gen situado en un locus particular en un par de cromosomas homólogos se les conoce como *alelos*. Un locus polimorfo es aquel cuyos alelos son tales que la variante más común, normal (alelo N) ocurre con una frecuencia <99% en la población y el alelo más raro (alelo R) debe presentarse con una frecuencia >1% en la población, cuando un alelo específico ocurre en al menos 1% de los cromosomas de la población se dice que es un "*polimorfismo genético*". Contrariamente a las mutaciones, los polimorfismos genéticos son considerados variaciones normales de la población y pueden dar lugar o no a variaciones en el fenotipo. Algunas de estas variaciones alélicas alteran la composición de aminoácidos de las proteínas codificadas por los genes involucrados.^{24, 4} Un ejemplo son los primeros polimorfismos genéticos descritos en proteínas, principalmente antígenos de la membrana celular en las células sanguíneas, como el sistema ABO y RH.^{24, 28, 33}

Los polimorfismos genéticos son muy útiles en el estudio de las enfermedades; ya que si en determinada enfermedad, existe con frecuencia una variación genética específica, dicha variación podría estar correlacionada con la etiología y patogenia de la enfermedad.

8.2 Polimorfismos de un sólo nucleótido.

El polimorfismo más común en el genoma humano es la diferencia de una sola base nitrogenada, conocido como polimorfismo de un sólo nucleótido SPN (single nucleotide polymorphism), el cual ocurre aproximadamente cada 1000 pb; se han encontrado 1,42 millones de SPN en el genoma humano. Variaciones en una sola base nitrogenada (A-T-G-C-U) pueden generar la



posibilidad infinita de tener una característica genómica única, “nuestra huella génica”.^{27, 30} Los SPN son los marcadores genéticos más estudiados debido a que la tasa de mutación es baja de generación en generación.^{24, 28, 29.}

Cada SPN tiene dos alelos posibles por lo cual existe una alta probabilidad de que todos los miembros de una familia resulten homocigotos para un SPN particular.

Las enfermedades multifactoriales habitualmente envuelven complejas interacciones de muchos genes y factores ambientales. El tipo de polimorfismos involucrados en este tipo de enfermedades, son varios y normalmente sus efectos fenotípicos son limitados. Ciertas exposiciones ambientales pueden ser determinantes en la expresión de un polimorfismo específico que contribuya en susceptibilidad a cierta enfermedad.^{27, 30}

8.3 Polimorfismos y su asociación con la enfermedad periodontal.

Un gen puede ser considerado como candidato causal o modificador de la enfermedad periodontal si el proceso fisiológico determinado por dicho gen se ha asociado con el inicio, progresión o severidad de la enfermedad periodontal.⁸

En estudios de análisis de segregación familiar se ha demostrado que la susceptibilidad a padecer enfermedad periodontal se hereda como un rasgo genético; sin embargo el análisis de segregación solo puede proporcionar información sobre el modo de herencia (autosómico dominante, autosómico recesivo y ligados al cromosoma X), de un rasgo pero no proporciona información de la localización específica del gen o genes en cuestión.³¹

El análisis del ligamiento, la amplificación del polimorfismo por PCR y la electroforesis en gel, son algunos de los estudios implicados en la localización de los genes así como la localización precisa de los alelos involucrados en los polimorfismos.^{27, 28, 30}



Se han identificado determinados polimorfismos en los genes que codifican a los diferentes mediadores inflamatorios (IL-1, IL-4, IL-10, TNF, PGE2), involucrados en la etiopatogénia de la enfermedad periodontal.

El fenotipo HLA (Human Leukocyte Antigen), también ha sido investigado como posible factor de resistencia y susceptibilidad de la enfermedad periodontal así como los polimorfismos del gen de la vitamina D, del receptor fMLP, del receptor FcIIIb de los neutrófilos, del receptor FcγRII y de la N-acetyltransferasa (NAT2).^{3,27,32}

Las diferentes variables alélicas pueden resultar en variaciones del tejido (inmunidad inespecífica), de las respuestas de anticuerpos (inmunidad específica) y de mediadores inflamatorios (inflamación).^{30,31,}

La susceptibilidad genética, solo tiene una parte de la responsabilidad para el inicio o progresión de la enfermedad periodontal. Individuos con susceptibilidad genética dentro de un medio ambiente propicio y los hábitos conductuales (tabaquismo e higiene bucal) serán determinantes para que la enfermedad sea expresada.^{27,30}

Las diferencias en la expresión de las citocinas provocadas por polimorfismos IL-1 y TNF son los más estudiados ya que desempeñan un papel importante en la destrucción ósea en la enfermedad periodontal.^{3, 4,8, 21, 22, 32,21, 27, 29,30}

8.4 Polimorfismos de los genes que codifican la IL-1.

Los genes ILA, ILB e ILRN que codifican las proteínas IL- α , IL- β e IL-RA, respectivamente, están situados en el cromosoma 2 q. En diversos estudios los polimorfismos de dicho gen se han considerado como factores de riesgo potenciales para la destrucción periodontal; algunos ejemplos son:
^{3,,27,29,32,30,31,33}

- Mc Guire en 1999, demostró con PST (Periodontal Susceptibility Test) que los pacientes positivos para el polimorfismo compuesto de IL-1 α /IL-1 β tienen un riesgo creciente 2.7 veces mayor para la pérdida de dientes por enfermedad periodontal, comparada a los pacientes con genotipo-



negativos. Sin embargo, en estudios en poblaciones diferentes como hispanos y mexicanos, los resultados en su mayoría fueron negativos.²⁷

- Investigaciones como la del grupo de Kornmany colaboradores. (33) observaron un incremento del riesgo a padecer periodontitis severa 20 veces superior en pacientes de más de 40 años con un genotipo positivo.²⁸
- En pacientes con periodontitis y genotipos positivos tenían una menor actividad sistémica de IGg en respuesta a la microbiota periodontal, en comparación pacientes con periodontitis y genotipo negativo.³⁰

Hasta la fecha se han estudiado los siguientes polimorfismos genéticos de un solo nucleótido de la IL-1 en relación con la periodontitis: IL-1A -889(en ligamiento con +4845), IL-1B- 511(en el ligamiento con -31), IL-1B +3954 (mencionado también las fuentes como +3953) e IL-1NR VTR (en el ligamiento con +2018).^{3 30,33}

8.5 Heterogeneidad de los polimorfismos de IL-1.

De entre las muchas variantes existentes del alelo 2, los más estudiados son polimorfismos de un solo nucleótido el 889 de IL- α más el polimorfismo del gen de IL- β 3953; sin embargo los alelos y las tasas de transporte los de IL-1 varían, en los diferentes estudios desarrollados.^{3 30,32, 33}

- En un estudio la frecuencia de la interleucina-1B 3954 alelo 1 se encontró con más frecuencia en pacientes con periodontitis agresiva en afroamericanos y caucásicos, mientras el alelo 2 con más frecuencia en pacientes chilenos con periodontitis agresiva³¹.
- En otro estudio que investigó la incidencia de genotipos de la interleucina -1 en Nueva Zelanda con una muestra poblacional de 26-años; después de controlar los factores género, tabaquismo y los niveles de la placa, se identificó un grupo de alto riesgo, que consiste con la presencia de interleucina-1B (3953) e interleucina-1A (4845). Este factor de riesgo



elevado fue consistente con el patrón del genotipo informado por Diehl (49) para la periodontitis de aparición temprana.^{30.}

- El transporte del alelo 2 en el 889 aumentó casi cuatro veces el aumento de la proteína 1α en pacientes con periodontitis crónica, además los pacientes que fueron positivos al genotipo interleucina 1A (4845) y la interleucina 1-B (3954), se asocia con un mayor nivel de IL- β en el fluido de surco gingival, pero no en el tejido gingival antes y después del tratamiento.^{30,22}

Las posibles asociaciones positivas entre un polimorfismo genético y una enfermedad dentro de una población no necesariamente podrían ser extrapoladas a todas las poblaciones. Incluso algunos resultados son de poca utilidad para esclarecer el papel de dichos polimorfismos en la enfermedad periodontal en ciertas poblaciones.³

- En una población afroamericana, la interleucina-1B 3954 alelo 1 se encontró en más del 99% del grupo control y por el 100% de la los pacientes con periodontitis juvenil localizada. Así, en esta población, el polimorfismo 3954 proporcionaría información de diagnóstico o predictivo poco localizado para la periodontitis juvenil.³¹
- En una población tailandesa, la distribución del polimorfismo 1B 3954 genotipo homocigoto era del 97,6%, por lo que es inadecuado su uso como marcador de ADN para la enfermedad periodontal.³¹

8.6 Polimorfismos de la IL-1 con relación al tabaquismo.

La presencia de polimorfismos de la IL-1 con relación a otros factores que interviene en la patogenia de la enfermedad periodontal como el tabaquismo, también ha sido estudiada en diversos estudios presentando las siguientes aportaciones:

- Pacientes con IL-1 positivos que no fuman tienen más riesgo de padecer periodontitis avanzada en edades más tempranas que los pacientes IL-1 negativos. Se ha observado un riesgo 4 veces superior de pérdida de



inserción para pacientes IL-1 positivos y fumadores en comparación con no fumadores.⁸

- Los pacientes con un genotipo positivo para la IL-1 incrementaban el riesgo de pérdida de dientes 2,7 veces y los grandes fumadores 2,9 veces. La combinación de ambas circunstancias incrementaba el riesgo de pérdida de dientes hasta 7,7 veces.⁸

Los distintos resultados e incluso los resultados contradictorios pueden explicarse por otros factores como las diferencias en los criterios diagnósticos, el número de sujetos estudiados o las características de los grupos control (sexo, edad, raza, hábitos conductuales, localización geográfica, etc).



9 CONCLUSIONES.

La enfermedad periodontal es el producto de una serie de complejas interacciones entre la respuesta inmunológica del huésped y los microorganismos patógenos que se encuentran en la placa dentobacteriana.

La respuesta inmune del huésped esta mediada por una gran variedad de moléculas que a su vez están interrelacionadas; la variación de una de estas moléculas puede provocar una respuesta inmune ineficiente o bien perjudicial al organismo como sucede en la enfermedad periodontal.

Entre los diversos factores genéticos que modifican la respuesta inmunológica del huésped en la enfermedad periodontal, los polimorfismos genéticos de la IL-1 son uno de los más estudiados en la actualidad; bajo la hipótesis de que dicha variación genética contribuye en un aumento de la expresión de la IL-1, lo que repercute directamente en una mayor destrucción de tejido óseo en la periodontitis. Así mismo también se ha evaluado la presencia de polimorfismos de la IL-1 en poblaciones de mayor riesgo como los pacientes fumadores. En la actualidad no ha sido posible establecer un haplotipo común para las diversas poblaciones, por lo que la implicación mundial de un solo genotipo de la IL-1 como marcador en la enfermedad periodontal no puede ser establecido. El desarrollo de exámenes específicos para cada población podría ser de utilidad para identificar los factores genéticos de riesgo.

Resulta evidente que la variabilidad genética es un elemento adicional en la comprensión de la enfermedad periodontal, por lo que objetivos del terapia preventiva, interceptiva e incluso correctiva seguirán encaminados a la eliminación de factores que favorecen el establecimiento del proceso inflamatorio como lo son: una higiene inadecuada y el tabaquismo, independientemente de que el individuo sea o no genéticamente susceptible.



10. FUENTES DE INFORMACIÓN.

- 1 Carranza F. Periodontología Clínica. 9a ed. Distrito Federal México: Editorial McGraww-Hill Interamericana, 2004. Pp. 66-79,281-285, 358,359.
- 2 Müeller P. Periodontología. 1a ed. México: Editorial. Manual Moderno, 2006. Pp. 79-95,37-57.
- 3 Castrillón L E, Macín S A, Palma A. Participación de la interleucina 1 β (IL-1 β) en periodontitis. Revista Odontológica Mexicana 2007; 11, 4: 185-200.
- 4 Gómez R, Calatayud O, Rosado A, Bascones A. El papel de la genética en la aparición y desarrollo de la periodontitis I: evidencias científicas de la asociación entre periodontitis y genética. Av. Periodon Implantol 2007; 19, 2: 71-83.
- 5 http://www.actaodontologica.com/ediciones/2008/3/sensibilidad_antimicrobianos_patogenos_periodontales.asp
- 6 Rylev M, Kilian M. Prevalence and distribution of principal periodontal pathogens worldwide. Journal of Clinical Periodontology 2008; 35,8: 346–361.
- 7 Rioboo M, Bascones A. Factores de riesgo de la enfermedad periodontal: factores genéticos. Av Periodon Implantol.2005; 17, 2: 69-77.
- 8 Gómez R, Calatayud O, Rosado A, Bascones A. El papel de la genética en la aparición y desarrollo de la periodontitis. II: Polimorfismos asociados a la enfermedad periodontal. Av. Periodon Implantol 2008; 20, 2: 121-130.
- 9 Huanxin M, Li X, Qiyan L, Jie H ,Yibing Z. Determinants of host susceptibility in aggressive periodontitis. Periodontology 2000 2007, 43: 133–159.



- 10 Nguyen S. Manual de anatomía y fisiología humana. 1ª ed. Barcelona: Editorial. Difusión de avances de enfermería, 2006. Pp.160-174, 452.
- 11 Guyton A. *Tratado de fisiología médica*.11ª. ed. Madrid España: Editorial Elsevier , 2006. Pp. 429-450, 444.
- 12 Geneser F. Histología. 3ª ed.Buenos Aires Argentina: Editorial. Médica Panamericana, 2000 Pp. 502, 243, 212,416.
- 13 Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 6ª ed. Barcelona España: EditorialElsevier, 2008. Pp. 4-6,43,44.452,330,335,273-281.
- 14 Tortora G. Principios de anatomía y fisiología.11ª ed. Distrito Federal México: Editorial Medica Panamericana, 2007. Pp. 820-840.
- 15 Mitchell R, Kumar V, Abbas A, Fausto N. Compendio de Robbins y Cotran Patología estructural y funcional.7ª ed. Madrid España: Editorial. Elsevier, 2007. Pp. 30-57.
- 16 Robbins S, Cotran R, Kurmar V. Manual de Robbins Patología estructural y funcional.5ª ed. Distrito Federal México: Editorial. McGraww-Hill Interamericana, 1997.Pp. 24-30.
- 17 Robbins, Cotran. Patología estructural y funcional.7ª ed. Madrid España: Editorial.Elsevier,2005.Pp. 48-73
- 18 <http://www.antihistaminico.com/glosario/celulas-enterocromafines.html>.
- 19 Ganog F. Fisiología médica.19ª ed. Distrito Federal México: Editorial. Manual Moderno, 2004.Pp.587, 589, 340, 341, 342,578.
- 20 Rojas O. Inmunología (de memoria). 3ª ed. Distrito federal México: Editorial. Médica Panamericana, 2006. Pp. 45,154-156.
- 21 *Parkhill JM, Hennig BJW, Chapple ILC, Heasman PA, Taylor JJ. Association ofinterleukin-1 gene polymorphisms with early-onset periodontitis. Journal of Clinical Periodontology 2000; 27: 682–689.*
- 22 Shirodaria S, Smith J, McKay J, Kennelt C, Hughes F. Polymorphisms in the IL-1A Gene are Correlated with Levelsof Interleukin-I a Proteinin



- Gingival Crevicular Fluid of Teeth with Severe Periodontal Disease. *Journal of Dental Research* 2000; 79, 11: 1864-1869.
- 23 Nussbaun L, McInnes R, Williard H. *Genética en medicina*. 5ª. ed. Barcelona España: Editorial, MASSON, 2004. Pp.2-5.
 - 24 Guizar.J. *Genética clínica: Diagnostico y manejo de las enfermedades hereditarias*. 3ª ed. Distrito Federal. México: Editorial. Manual Moderno, 2001. Pp. 5-7,18, 925,926.
 - 25 Solari A. *Genética Humana. Fundamentos Y Aplicaciones En Medicina*. 3ªed. Madrid España: Editorial Médica Panamericana, 2004. Pp.15,16, 55-59.
 - 26 Lisker R. *Introducción a la genética humana*. 2ª. ed. México D.F: Editorial Manual Moderno, 2001 .Pp. 13-15.
 - 27 Zerón A. *Odontología genómica. La medicina oral del siglo XXI*. ADM. 2006; 63, 2: 52-61.
 - 28 Passarge E. *Genética texto y atlas*. 2ª.ed. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana 2004. Pp. 72.139, 165, 166.
 - 29 Nares S. The genetic relationship to periodontal disease. *Periodontology* 2000 2003; 32: 36–49.
 - 30 Hiromasa Y, Tetsuo K, Hideaki T, Johnah C. The role of genetic polymorphisms in periodontitis. *Periodontology* 2000 2007; 43:102–132.
 - 31 Ferrer C, Tovar I, Martínez P. *Osteoprotegerina y Sistema RANKL/RANK: ¿el futuro del metabolismo óseo?. An Med Interna (Madrid) 2002; 19: 385-388.*
 - 32 Rioboo C, Bascones A. *Factores de riesgo de la enfermedad periodontal: factores genéticos* .Rev. Av Periodon Implantol 2005; 17, 2: 69-77.
 - 33 Lindhe J. *Periodontología clínica e Implantología odontológica*. 5ª.ed. Buenos Aires: Editorial. Medica Panamericana, 2009: Pp. 310, 329, 330, 334, 335.