



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ETIOLOGÍA MICROBIANA DE LAS ENFERMEDADES
PERIODONTALES Y PERIIMPLANTARES.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

JUAN SEBASTIÁN ARELLANO RIVERA

TUTOR: Esp. MARÍA GUADALUPE ENRÍQUEZ MARÍN

VoBo
Guadalupe EM



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.

Etiología microbiana de las enfermedades periodontales y periimplantares.

Índice

I.	Antecedentes y conceptos históricos.	5
	• Teorías antiguas.	5
	• Teorías científicas de la enfermedad periodontal.	6
II.	Biopelícula en salud y enfermedad: composición y características.	13
	• Evolución y descubrimientos en la observación de la biopelícula oral.	14
	• Estructura y principales componentes de la biopelícula.	17
	• Conformación y desarrollo de la biopelícula oral.	20
	• Colonización, agregación y maduración de la biopelícula dental.	25
	• Principales especies bacterianas relacionadas a enfermedad periodontal.	26

III.	Historia natural de la enfermedad periodontal.	33
	• Establecimiento inicial de una biopelícula patogénica.	33
	• Desarrollo de la biopelícula subgingival y su capacidad infecciosa.	34
	• Respuesta inmunitaria del huésped ante la infección y asentamiento de la enfermedad periodontal.	37
	• Interacción inmunitaria con <i>A actinomycetemcomitans</i> aspectos adaptativos y virulencia.	42
IV.	Periimplantitis. Diferencias con periodontitis, interacción entre el microbioma, el tejido óseo y el implante.	45
	• Interacción entre los mecanismos de la respuesta inmune y la microbiota patógena asociada a la pérdida de los tejidos de soporte.	45
	• Factores no biológicos de la Periimplantitis: errores de planeación, técnicas y materiales.	48
V.	Conclusiones.	56
VI.	Referencias	57

Introducción

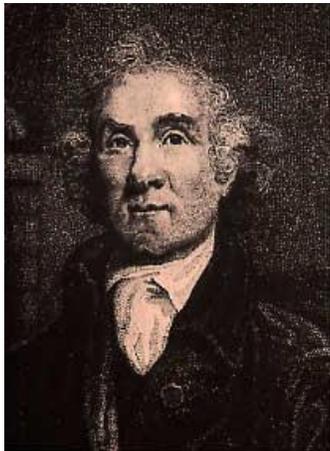
Durante las últimas décadas se ha observado un crecimiento exponencial en desarrollo tecnológico, científico y de grandes avances en el conocimiento de todo lo que nos rodea. Enfocando todo este desarrollo al campo de la microbiología, siendo más específico las bacterias, tanto las que viven como comensales e incluso son de utilidad para procesos biológicos en sinergia con nuestro organismo, hasta aquellas que se convierten perjudiciales para la salud, patógenos adaptativos, los avances y descubrimientos también han sido cada vez mayores y de gran ayuda para entender todo este microuniverso que nos rodea y con el que convivimos en todo momento, en especial para mediar e indicar la terapéutica específica y evitar, o dilatar, la evolución de estos microorganismos en bacterias resistentes, que en el futuro sean de una patogenicidad muy agresiva e incluso letal.

En el ámbito médico-odontológico podemos encontrar patologías de origen bacteriano como la periodontitis y la periimplantitis, los cuales corresponden a un proceso infeccioso específico y de desarrollo muy particular y complejo, ya que no tienen una resolución como un proceso infeccioso tradicional, sino que mediante las interacciones de los patógenos, la respuesta inmune y el huésped (tejidos periodontales o hueso periimplantario) se produce un constante cambio del microambiente, que si bien no se considera del todo cíclico, si lleva a un proceso morboso constante de degradación de los tejidos, presentando una de las principales causas de pérdida dental y de rehabilitaciones sobre implantes. Por lo anterior es importante conocer los factores y aspectos del proceso disbiótico que ocasionan estas enfermedades, ya que así se puede interceder clínicamente en el proceso de la enfermedad, evitando la progresión mediante la prevención o en los casos de rehabilitación sobre implantes asegurar condiciones que promuevan y mejoren el pronóstico, tiempo y optimización del tratamiento indicado.

I. Antecedentes y conceptos históricos.

Teorías y explicaciones antiguas sobre la enfermedad periodontal.

Desde la época antigua se han descrito los padecimientos periodontales en Grecia los médicos de la época tenían conocimiento de la enfermedad y mediante el olor llegaban a diagnosticarla. Hipócrates lo describió como el “mal olor maligno” incluso propuso algunos tratamientos a este padecimiento con el uso tópico de soluciones herbales orales.



Posteriormente fueron los romanos los que acotaron el término “dientes tambaleantes” y lo asociaron a la pérdida dental por la acumulación de “cálculo duro” en la superficies dentales, esta idea perduró hasta el siglo XVIII cuando en Francia, el considerado “padre de la odontología” Pierre Fauchard, concluyó que la patología periodontal era “una enfermedad distinta al escorbuto” causada por factores locales más que sistémicos.

Figura 1. El cirujano John Hunter, pionero en la investigación microbiología y patología. Acuñó el termino “periodontitis”. Disponible en: <https://www.historiadelamedicina.org/hunter.html>

Adentrado en la segunda mitad del siglo XVIII, el fisiólogo y médico de Reino Unido John Hunter, apoyó la idea de que la inflamación gingival ocasiona a su vez la progresiva reducción del hueso alveolar, además introdujo por primera vez el término de “periodontitis” (1).

Más tarde en el siglo XIX el dentista americano John Riggs nombró a la enfermedad como “piorrea alveolar o alveolaris”, también conocida como “enfermedad de Riggs”; la cual describió como una inflamación supurativa de la gingiva y del proceso alveolar, él sin embargo defendía firmemente que el único factor causal de la misma el cálculo endurecido alrededor de los dientes. Al mismo tiempo los avances en el campo de la microbiología y la microscopía fueron útiles para apoyar la idea de que las bacterias se encontraban dentro de los depósitos de placa dental y bucal y estas, a su vez, eran las causantes de la enfermedad. A finales del siglo XIX, el dentista americano Willoughby D. Miller estudió a mayor detalle los microorganismos bucales, valiéndose de la ayuda y el equipo de laboratorio del famoso microbiólogo Robert Koch en Berlín. Miller introdujo entonces la “teoría quimioparasitaria” para explicar las causas endógenas que provocan las enfermedades orales, de acuerdo a la cual los tejidos dentales y gingivales son susceptibles a sufrir cambios en su morfología y estado por las bacterias que habitan en la boca, este descubrimiento llevó a Miller a ser considerado el primer microbiólogo bucal de la historia (2).

Teorías científicas de la enfermedad periodontal.

El papel de placa dentobacteriana como principal factor causal de las enfermedades periodontales se mantuvo así hasta la segunda mitad del siglo XX en 1965, cuando Harald Löe liderando un equipo de investigación danés, llevó a cabo un estudio en voluntarios humanos llamado “gingivitis experimental” en el cual se observaba que la abstinencia de la higiene oral en los sujetos prueba conlleva a la acumulación de placa y posteriormente al desarrollo de inflamación en las encías, gingivitis; posteriormente si se volvía

a una correcta higiene oral y una buena técnica de eliminación de la placa se podía devolver la salud gingival (3).

A las características clínicas del estudio se le sumaron resultados microbiológicos donde se observaron, durante los primeros estados de salud, cocos Gram-positivos; mientras que la observación de bacterias Gram-negativas reforzadas por fusobacterias y filamentosas,



Figura 2. Características clínicas de enfermedad periodontal y prótesis provisional mal adaptada, pérdida de tejidos de soporte e inflamación. Imagen de autoría propia. Cd. de Mex. Octubre 2020

asociadas con vibrios y espiroquetas relacionados con el desarrollo de enfermedad. Si experimentalmente se regresaba a la salud gingival, se observaba el restablecimiento de la predominancia de cocos Gram-positivos en los cultivos. Este modelo de gingivitis experimental continuó generando resultado y recabando información principalmente cuando se aplicó en conjunto con tecnologías moleculares avanzadas para la identificación de distintos tipos bacterianos y sus características(1, 4).

Poco después otro equipo de investigación sueco liderado por Jan Lindhe estableció el “modelo de periodontitis experimental” en perros de raza beagle, en el cual pudieron observar la relación directa entre la acumulación de placa, la larga permanencia de la misma en la encía y finalmente un estadio de pérdida irreversible del tejido periodontal. Las observaciones en los perros demostraron el cambio subsecuente de una gingivitis subclínica a una clínica y posteriormente a periodontitis. Asociando observaciones histopatológicas a los hallazgos experimentales previos, el investigador sueco Hubert Schroeder,

descubrió la proximidad de la placa subgingival con el epitelio de unión en bolsas periodontales y estableció esta relación como un factor iniciador de la respuesta inflamatoria en el tejido conectivo circundante. Los métodos experimentales, el desarrollo tecnológico, los nuevos descubrimientos y las propuestas previas, permitieron que, en los últimos años del siglo XX, se consolidaran teorías sólidas sobre el desarrollo de la enfermedad periodontal (5).

En los años 80 una investigación danesa encabezada por Else Theilade apoyó la teoría de la “placa no específica” (“non-specific”) la cual le atribuye a la placa dental como el factor principal de desarrollo de enfermedad, asegurando que el sobrecrecimiento de microorganismos propios de la microbiota normal o nativa, aumentará las propiedades de virulencia de la misma. En esta teoría no fueron consideradas las diferencias de composición de la placa dentobacteriana ni se hizo distinción entre el potencial patógeno de las especies microbianas involucradas. Enfocándose, exclusivamente, en la reducción cuantitativa de placa como tratamiento.

Por otra parte el microbiólogo estadounidense Walter Loesche describió la hipótesis de “placa específica” la cual se dio a conocer por sus metódicos procedimientos, mediante técnicas genómicas, para la identificación de especies bacterianas no cultivables hasta el momento o aquellas de difícil cultivo, como bacterias anaerobias. De acuerdo a esta hipótesis, la enfermedad periodontal se establece debido a un crecimiento exacerbado de especies específicas presentes en la microbiota oral nativa; por lo que se propuso eliminar las sobrepoblaciones bacterianas con antimicrobianos específicos para los mismos. A esta teoría “específica” se le sumaron las investigaciones del estadounidense Sigmund Socransky y de su grupo de colaboradores, quienes clasificaron los complejos bacterianos en un código de 6 colores: amarillo, azul, verde, lila, naranja y rojo; donde el amarillo corresponde a las principales especies reconocidas en etapa de salud y,

catalogadas en el complejo rojo, las asociadas a daño tisular y encontradas en sitios de bolsas activas; entre estas especies de mayor virulencia se describieron anaerobios Gram-negativos como *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola* (1,6).



Figura 3. Complejo bacteriano y pirámide de Socransky. Representa a las especies bacterianas predominantes en los complejos bacterianos subgingivales. Perio-Expertise. 2020 Disponible en: <https://www.perioexpertise.es/enfermedades-encias/biofilm-dental-diversidad-interacciones->

En los años 90 se concibió que la enfermedad periodontal no se trataba de una una infección tradicional bacteriana, debido a que no sólo los agentes exógenos (bacterias) son los responsables del daño, sino que este obedece a la interacción del huésped y la respuesta inmunitaria del mismo ante la infección, condicionando el desarrollo de la enfermedad. Por lo anterior, para finales de la década el microbiólogo de Reino Unido Philip Marsh propuso la hipótesis “ecológica”, la cual se enfoca en que en un estado de salud periodontal existe un balance homeostático entre el huésped y la microbiota. El estadio de enfermedad sucede entonces, cuando se da una interacción de desbalance entre la inmunocompetencia del huésped y la virulencia bacteriana, lo que lleva a cambios patológicos en el microambiente

periodontal. Bajo estas nuevas condiciones, las especies bacterianas, que previamente conservaban un equilibrio, comienzan a reproducirse y a obtener factores que aumentan su patogenicidad, produciendo así una inflamación destructiva en la arquitectura tisular.

De acuerdo con lo anterior, se define al desbalance microbial como “disbiosis” mientras que, al desbalance en conjunto con la microbiota en relación sinérgica se le denomina “comunidades disbióticas microbianas”.

Estos principios de la teoría “ecológica” fueron retomados por los investigadores George Hajishengallis y Richard Lamont atribuyendo la etiología de la enfermedad periodontal a “la sinergia y disbiosis polimicrobiana”, lo cual consolidó la idea de que diferentes tipos bacterianos y la combinación de los mismos dentro de la comunidad mediante distintos roles, produce una estabilidad y evoluciona a un tipo de microbiota patógena que genera inflamación crónica, la cual, a su vez, produce los nutrientes propios

del estadio de inflamación que son aprovechados por distintas especies bacterianas para su metabolismo y crecimiento, a estos tipos bacterianos se les denomina “patógenos oportunistas” bien adaptados a las nuevas condiciones ambientales o “inflamofílicos”.

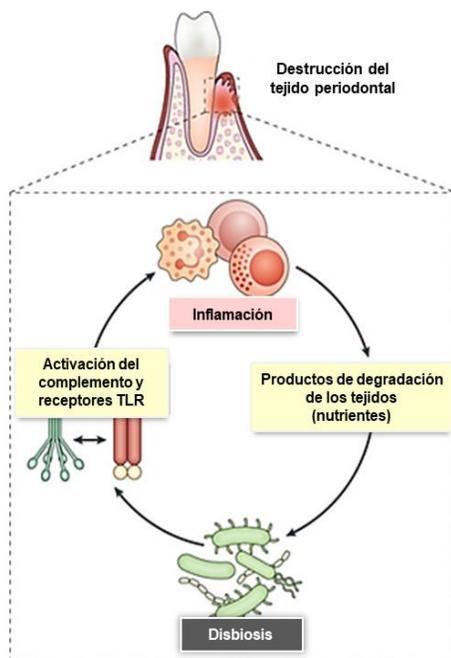


Figura 5. Disbiosis: alteración del equilibrio del ecosistema oral aumenta la inflamación y que genera un entorno nutricionalmente favorable para las bacterias asociados a la periodontitis. España. Disponible en: <https://www.ucm.es/otri/estudio-de-los-mecanismos-de-infeccion-de-los-principales-patogenos-periodontales-mediante-el-desarrollo-de-modelos-de-infeccion-in-vitro>

Estos microorganismos condicionan la destrucción del tejido y promueven condiciones inflamatorias, originando un ciclo perpetuo y de destrucción tisular, inflamación y disbiosis (7).

Posteriormente los mismos investigadores generaron una hipótesis, derivada de la anterior, llamada “patógeno clave (keystone)” que considera a *Porphyromonas gingivalis* como la especie bacteriana clave en la enfermedad periodontal; esto debido a su capacidad de orquestar los cambios en el microambiente propicios para la degradación de tejido y conversión de una microbiota simbiótica a una disbiótica. El argumento principal de esta teoría se enfoca en que no importa la cantidad de *P. gingivalis* sino en el impacto agresivo que llega a tener en los sitios de mayor profundidad de bolsa (deeper sites) y la capacidad de generar un cambio en las demás especies bacterianas de la microbiota subgingival que le rodean para generar un ambiente proinflamatorio.

En 1993, la Sociedad Americana de Microbiología reconoció que el fenotipo de crecimiento microbiano en biopelículas era pertinente a la microbiología. A partir de entonces el desarrollo y estructuras bacterianas fueron más aceptados como un rasgo importante en el comportamiento de las biopelículas y se le ha dado mayor atención en las investigaciones subsecuentes. El avance de las técnicas de biología molecular, genéticas y de microscopía está permitiendo un estudio más detallado de estas comunidades tan complejas (7).

En 2020 investigadores de EEUU y Australia formularon una nueva teoría sobre la etiología de la periodontitis la cual fue nombrada como “Inflamación Mediada por la Emergencia Polimicrobiana y Exacerbación Disbiótica” o modelo IMPEDE (Inflammation Mediated Polymicrobial Emergence and Dysbiotic Exacerbation) por sus siglas en inglés. En este modelo la inflamación

se enmarca por un proceso simbiótico que resulta en periodontitis, considerada como una enfermedad multifactorial en donde, tanto la microbiota subgingival patógena como la respuesta inmunitaria del huésped tienen un papel protagónico. Sin embargo se pone en debate cuál de estos factores es el primer iniciado: si el cambio en el ecosistema produce la reacción inflamatoria o, por el contrario, si la generación de productos inflamatorios por parte del huésped es lo que induce a la disbiosis bacteriana. Desde este enfoque tanto la teoría del “patógeno clave (keystone)” como el modelo IMPEDE pueden ser vistos como explicaciones para el complejo de interacción entre la microbiota oral y la inmunidad del huésped en la periodontitis (1, 7).

II. Biopelícula en salud y enfermedad: composición y características.

Aunque se ha descrito a la enfermedad periodontal como una condición inflamatoria crónica y que en relación a la respuesta inmune afecta los tejidos de soporte de los dientes (encía, ligamento periodontal, hueso alveolar y cemento radicular), se considera como la causa principal de esta enfermedad a la acumulación de placa bacteriana o la formación de biopelícula oral.

Los biopelículas son comunidades complejas de microorganismos que se adhieren a superficies y forman estructuras multicelulares que están rodeadas de una matriz extracelular. En el caso de la biopelícula oral es un ecosistema microbiano complejo y característico, debido a las condiciones del ambiente bucal como el pH, la saliva, los hábitos alimenticios, etc. Esta se forma en la superficie de los dientes, la encía y los tejidos blandos de la boca, está compuesto principalmente de bacterias, pero también se ha descubierto que puede incluir hongos y virus. Inicialmente es una matriz pegajosa de polisacáridos, proteínas y bacterias, las cuales interactúan mutuamente adhiriéndose entre sí mediante complejos sistemas bacterianos con la finalidad de nutrirse, protegerse del sistema inmunológico y de los agentes antimicrobianos. La colonización bacteriana es un paso fundamental en la formación de una biopelícula (6,8)

La formación de biopelícula comienza con la adhesión de bacterias individuales a la superficie. Las bacterias en la superficie secretan sustancias pegajosas conocidas como adhesinas, que les permiten unirse a la superficie. Una vez adheridas, las bacterias comienzan a producir una matriz extracelular que las protege de los agentes externos y les proporciona una estructura para crecer. La colonización bacteriana continúa a medida que más bacterias se unen a la biopelícula las cuales se comunican entre sí a través de señales

químicas y eléctricas, adaptando su comportamiento en respuesta a las condiciones ambientales y a la presencia de otros microorganismos en la biopelícula.

En la enfermedad periodontal, la biopelícula oral se acumula en el surco gingival formado por la superficie dental y la porción libre de las encías y produce una respuesta inflamatoria crónica. Esta inflamación puede causar daño a los tejidos blandos y duros que soportan los dientes, su gradual destrucción y por consiguiente generar movilidad dental. Si no se trata, la enfermedad periodontal puede llevar a la pérdida de dientes y contribuir al desarrollo de enfermedades sistémicas, particularmente cardiovasculares y diabetes. El tratamiento de la enfermedad periodontal implica la eliminación de la biopelícula oral, y puede incluir la limpieza dental profesional, la terapia con antibióticos y la cirugía periodontal en casos graves. En resumen, la biopelícula oral es un factor clave en la patogénesis de la enfermedad periodontal, y su eliminación es esencial para prevenir, tratar y controlar esta enfermedad y sus secuelas (8).

Evolución y descubrimientos en la observación de la biopelícula oral.

Entre los primeros microorganismos descritos en la historia se encuentran los que observó el holandés Anton Van Leeuwenhoek a finales del siglo XVII, quien describió bacterias de su propia placa dental y a las cuales bautizó como estructuras vivas de diversas formas y las nombró “animálculos”. No fue sino hasta finales del siglo XX que se llegaron a conocer las propiedades bacterianas de la biopelícula oral (1).

El término biopelícula (biofilm) fue introducido por el microbiólogo canadiense William Costerton, quien la describió como un complejo de comunidades microbianas que se adhieren y crecen sobre las superficies en diversos ecosistemas naturales, en los cuales se incluye el ecosistema único creado

por los dientes y de los tejidos blandos en la cavidad oral. Poco después en una visita a Ámsterdam, Costerton descubrió la importancia que tienen las biopelículas en condiciones patológicas, así como propiedades fenotípicas de las bacterias que residen en estas biopelículas, como tolerancia a antibióticos y tasas de lento crecimiento (1).

Uno de los primeros reportes sobre un estudio específicamente en biopelículas fue realizado en Reino Unido, en el cual se comprobaron los efectos bactericidas de la clorhexidina en biopelículas cultivadas en laboratorio de la especie *Streptococcus sanguinis*. De este estudio se concluyó que las concentraciones mínimas de clorhexidina para la eliminación bacteriana en una biopelícula debían ser mayores que aquellas utilizadas para la eliminación de cultivos de bacterias planctónicas, entendiéndose por este último término a las especies de células individuales de libre flotación que se encuentran en las superficies estáticas de objetos. Otro estudio inglés enfocado en las relaciones ecológicas dentro de las biopelículas, encontró que la especie *Fusobacterium nucleatum* juega un papel importante en la supervivencia de anaerobios obligados en ambientes con presencia de oxígeno. Por lo anterior se comenzaron a desarrollar modelos experimentales del desarrollo de la biopelícula dental, de los cuales destaca el modelo de multiespecies de Zurich en el que, meticulosamente, se puede crear una biopelícula subgingival, con la que fue posible estudiar la eficacia de los antibióticos comúnmente utilizados, la eficacia de nuevos antimicrobianos, las interacciones ecológicas entre especies, así como la interacción de la biopelícula con los tejidos del huésped en sistemas bioreactivos complejos(1,9).

Después de crear los modelos de crecimiento *in vitro* de biopelículas investigadores de Nueva Zelanda lograron generar y mantener los llamados “microcosmos” en biopelículas, que mediante la adición de recursos orales donados (como saliva) generan y albergan heterogéneos y diversos ecosistemas microbianos que, además de albergar las especies bacterianas

ya conocidas, permiten el crecimiento de especies no conocidas o de difícil cultivo para su posterior identificación y estudio. El origen de la muestra del donante saliva-placa es importante en el desarrollo del microcosmo, pero mediante el apoyo de la ingeniería genética y en específico de la secuenciación 16S rDNA, se ha podido determinar retroactivamente la composición bacteriana. En otras investigaciones de equipos holandeses se han observado progresos considerables en establecer y reproducir microcosmos subgingivales en comunidades de la biopelícula, en conjunto con características periodontales clínicamente relevantes como la asociación biogeográfica de acuerdo al sitio oral de la muestra, como la saliva, lengua, bolsas periodontales, de pacientes con periodontitis establecida y también probar los efectos y eficacia de distintas intervenciones en gingivitis (10)

En 2010 un grupo de investigadores de Holanda y Suiza estudiaron a detalle la arquitectura y distribución espacial de la biopelícula subgingival obteniendo y analizando muestras intactas en diferentes etapas de la enfermedad: desde una gingivitis inicial hasta una periodontitis crónica y severa. El estudio se llevó a cabo combinando técnica de FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) y CLSM (Microscopía Electrónica de Escaneo Confocal) para localizar los géneros y especies asociados a periodontitis. Biopelículas que, en estadios patológicos, eran dominadas por distintas especies de *Actinomyces*, *T. forsythia*, *F. nucleatum*, *Spirochaetes* y *Synergistetes*, estos últimos fueron encontrados recientemente en los límites de la biopelícula, en la porción más profunda de las bolsas periodontales, probablemente en contacto con la capa epitelial y de neutrófilos del huésped. Estas observaciones fueron complementadas por los estudios de Max Listgarten mediante microscopía electrónica, lo cual contribuyó a descifrar y describir con exactitud la diversidad morfológica de la microbiota en la biopelícula subgingival (10).

De acuerdo con la Federación Europea de Periodontología y la Organización Europea para la Investigación de la Caries, actualmente existen los

conocimientos microbiológicos necesarios y las técnicas microscópicas y de identificación molecular bacteriana adecuados para que, en las próximas décadas, se logre clarificar los roles y especies de las poblaciones microbianas, las estructuras de la comunidad y la comunicación intercelular que llevan al asentamiento de la enfermedad periodontal, así como el análisis de la expresión genética tanto en condiciones simbióticas y disbióticas (11).

Estructura y principales componentes de la biopelícula.

La arquitectura de las biopelículas es heterogénea y muy variada, sin embargo se pueden distinguir tres elementos principales:

1. Grandes colonias de microorganismos unidas entre sí.
2. Una matriz extracelular de polímeros (glucocálix) que rodea y envuelve a las colonias bacterianas.
3. Espacios o huecos que separan las estructuras bacterianas y por los cuales fluye un medio acuoso (6,12).

1. De las Colonias Bacterianas.

Alrededor de entre el 15 al 20% del volumen total de la biopelícula, está conformada por bacterias organizadas en estructuras tridimensionales llamadas *torreones*, los cuales funcionan como soporte y pilar de los espacios y túneles de la misma. Dichos torreones, asemejan a un trabeculado de microcolonias de diferentes especies bacterianas, interconectadas entre sí y adheridas a una matriz polimérica extracelular. (6).

2. Del Glucocalix.

Entre el 80 y el 85% del total de la biopelícula está compuesto, fundamentalmente, por un medio acuoso y viscoso: siendo el agua el elemento predominante llegando a representar hasta el 97% del total; el otro 3% son EPS (por sus siglas en inglés; Extracellular Polymeric Substances). Estas EPS son producidas por microorganismos propios de las biopelículas, por lo que, dependiendo del tipo bacteriano, la composición de estas puede diferir de acuerdo con las vías metabólicas del mismo; lo cual, les permite producir distintos tipos de EPS que funcionan sinérgicamente para la adhesión, reproducción y crecimiento bacteriano. Se describe que la mayoría de bacterias Gram-negativas producen polisacáridos neutros o polianiones, mientras que las bacterias Gram-positivas son del tipo catiónico. Recientemente se ha encontrado que incluso un mismo tipo de especie bacteriana puede llegar a producir diversos EPS dependiendo de las condiciones ambientales en las que se encuentre, como el nivel de profundidad en la biopelícula, las condiciones de oxígeno y los nutrientes disponibles (6,12).

Principales funciones de las EPS en las biopelículas:

- Sostén y refuerzo de la estructura. Mediante el metabolismo de mono y polisacáridos se pueden generar de ácidos urónicos como el D-glucurónico y D-galacturónico, el ácido manurónico o los piruvatos, estos metabolitos confieren a la matriz un carácter aniónico, que permite la fijación de cationes divalentes como el calcio y el magnesio que, a su vez, establecen enlaces entre las cadenas de polímeros y proporcionan potentes fuerzas de unión en la biopelícula.
- Protección contra agentes microbianos. Por las cargas que algunos EPS tienen pueden estar asociados con iones metálicos y cationes

bivalentes. Pueden tener carga neutra o carga polianiónica, según el tipo de exopolisacárido, lo que les permite envolver cierta cantidad de compuestos antimicrobianos y así evitar la acción sobre las bacterias.

- Nutrición y sistemas buffer. La presencia de cationes puede llegar a unir nutrientes específicos, para crear un medio rico en nutrientes. Ayuda a la retención de enzimas extracelulares y sus sustratos, que favorecen la utilización de los mismos. Además, pueden actuar como amortiguadores del pH, tanto por la excreción de sustancias alcalinas o ácidas.
- Hidratación. Gracias a la gran cantidad de enlaces tipo hidrógeno, los EPS pueden incorporar altas cantidades de agua, evitando la desecación de la biopelícula ().

En menor cantidad, entre el 0.2% y 0.5%, en la matriz de la biopelícula se encuentran diferentes macromoléculas como proteínas, así como productos de la muerte bacteriana y ácidos nucleicos, también pueden hallarse materiales no microbianos, como cristales de sales minerales, radicales libres o componentes sanguíneos y otros tipos celulares.

3. Del Espacio Intersticial.

La última estructura característica de las biopelículas son los espacios intersticiales o túneles que conectan los complejos bacterianos. Están formados por canales que permiten un flujo de líquido y actúan como un sistema de transporte y difusión de nutrientes, oxígeno a los estratos de colonias bacterianas ubicados en las partes más profundas o inferiores de la estructura de la biopelícula, También mediante estos canales se pueden eliminar productos de las reacciones metabólicas y favorecer la diversidad de microambientes diversos en los que las concentraciones nutrimentales de pH

y oxígeno; esto, a su vez, genera condiciones favorables para el crecimiento y reproducción de distintos tipos bacterianos. En general los estratos superficiales y medios son más activos que los ubicados en estratos profundos, debido a la competencia bacteriana y la poca disponibilidad de oxígeno de los últimos. Sin embargo, se ha encontrado que en los sitios específicos de profundidad de bolsa en enfermedad periodontal establecida los sustratos profundos por su interacción con las células y respuesta inmunitaria del huésped se comportan de una manera muy activa (6,12).

Por otro lado, la estructura de la película microbiana es diversa en distribución y en el tiempo de evolución: esto es debido a los constantes cambios y procesos químicos, físicos y microbiológicos tanto internos como externos. Debe considerarse la evolución del microambiente hasta la dispersión de estas biopelículas y colonización de otras superficies aledañas a las colonizadoras iniciales.

Conformación y desarrollo de la biopelícula oral.

La biopelícula bucal, específicamente, la asociada a la enfermedad periodontal, es un tipo de biopelícula compleja en la cual se desarrolla un proceso dinámico y multifactorial en los que se conjuntan factores intrínsecos a los microorganismos, como características del sustrato a los cuales se une y los procesos modulados por la respuesta del huésped como la susceptibilidad y respuesta inmune, por lo cual existen varios sucesos fisiológicos importantes y por lo que, para su comprensión, es necesario el estudio multidisciplinario y científico. Sin embargo, la formación de la misma podría considerarse como un suceso caracterizado por tres fases de diferenciación y desarrollo:

Fase 1. Adhesión reversible seguida de unión irreversible y fase inicial de maduración. Película adquirida

Fase 2. Producción de exopolímeros, coagregación y maduración tardía.

Fase 3. Desarrollo final de las colonias y dispersión celular a otros sitios de adhesión (8).



Figura 6. Representación de las etapas de formación de una biopelícula oral. A) Película adquirida. B) adhesión de las bacterias colonizadoras. C) Maduración del biofilm y coagregación. D) Dispersión. Huang et al., 2011. Disponible en: <https://roderic.uv.es/bitstream/handle/10550/77753/Tesis%20Doctoral%20%C3%81lvaro%20Villanueva%20Castellote.pdf?sequence=1>

Fase 1. Adhesión reversible y fase de maduración inicial.

La etapa de adhesión comienza con la fijación de algunas bacterias a la nueva superficie que colonizan y entre ellas mismas, este fenómeno se lleva a cabo gracias a las adhesinas en la superficie bacteriana que son proteínas que favorecen la adhesión (8).

A este proceso de adhesión lo pueden afectar factores propios de las bacterias tales como la capacidad de reproducción, la motilidad, el tipo de EPS que produzcan, etc. Factores específicos de la superficie a la cual se unen como área de unión, composición química, rugosidad y factores retentivos.

Finalmente también se ve afectada por el medio en el que se desarrolla como su humedad, concentración de oxígeno y disponibilidad y tipo de nutrientes del medio.

La adhesión de los microorganismos a las superficies sólidas, en este caso a la superficie dental y del surco gingival, se produce en dos etapas: un estado reversible en el que los mismos se adhieren débilmente, y posteriormente un estado de unión irreversible, durante el cual la adherencia se consolida (8).

Previo a la colonización y formación de la biopelícula, sobre la superficie dental inicia la adición de macromoléculas hidrófobas y mucina, a esta primera película se le denomina **película adquirida** y se compone, principalmente, de glicoproteínas, lipopolisacáridos salivales y anticuerpos; en la porción subgingival la película adquirida se forma fundamentalmente por fluido crevicular (6).

El fenómeno de adhesión reversible, consiste en la unión de los microorganismos con la *película adquirida* en la superficie a colonizar, mediante fuerzas de Van der Waals, este tipo de fuerzas son normalmente de tipo polares y bipolares y se consideran más débiles comparadas con los enlaces químicos normales. Además de los factores ya antes mencionados que pueden afectar o favorecer la adhesión de las bacterias a la superficie se ha observado que en algunas bacterias Gram-negativas; por ejemplo: *P. aeruginosa*, *V. cholerae*, *Escherichia coli* la presencia de flagelos o fimbrias de tipo I y IV, son importantes para la etapa de adherencia primaria, ya que generan la motilidad suficiente para alcanzar con mayor facilidad la superficie de adherencia, además de contrarrestar las repulsiones hidrofóbicas o aquellas propias de la saliva y movimientos de autoclisis. En el caso de otras bacterias Gram-positivas no flageladas se ha observado que también tienen una gran tasa de unión a la superficie y esto se da gracias a las proteínas de superficie y su gran capacidad de reproducción inicial.

Fase 2. Crecimiento, coagregación y maduración tardía.

Una vez establecida la primera colonización bacteriana comienza una etapa de multiplicación de las microcolonias hasta llegar a formar la biopelícula madura, las células microbianas se reproducen alrededor del organismo colonizador, este proceso es similar al de cultivo en agar, pero debido a que también se da el crecimiento multiespecie bacteriano y proliferan distintas colonias al tiempo, se comienza a formar una biopelícula de características más complejas y organizadas; si las condiciones ambientales y nutrimentales son las correctas, a este proceso se le denomina maduración y a la adhesión de otras colonias o especies bacterianas, en la nueva y más amplia superficie de la biopelícula, se le denomina coagregación. La biopelícula se debe de adaptar conforme se va dando la maduración debido a que la formación de microcolonias deja en estratos subyacentes a los primeros colonizadores y por consiguiente se generan cambios en la presencia de nutrientes y la concentración oxígeno lo que lleva a cambios en el número de las especies predominantes. Sin embargo en la matriz central o del núcleo de la biopelícula se genera una mayor densidad bacteriana mientras que en la superficie o estratos poco profundos la cantidad de bacterias es menor y la estructura más porosa.

Mientras más madura es una biopelícula, el número de microorganismos va reduciendo, así en las biopelículas bacterianas jóvenes se considera que cerca del 80% de las células son viables y continúan su reproducción, mientras que en una película biopelícula madura entre el 45% a 50% de bacterias llegan a tener esta viabilidad. En el caso de las biopelículas asociadas a enfermedad periodontal, este porcentaje de viabilidad en los microorganismos de la biopelícula oscila entre el 60 y 70% por ciento debido a la obtención de nuevos sustratos para su supervivencia y reproducción los cuales los obtienen del

tejido proinflamatorio del huésped y de la degradación de los tejidos circundantes.

Fase 3. Desarrollo final de las colonias y dispersión celular a otros sitios de adhesión.

Al haber llegado a la fase de maduración completa, la biopelícula misma libera partes de los estratos más externos para que colonicen otra superficie, si bien este proceso puede ser consecuencia de la sobrepoblación y adhesión de las colonias bacterianas actualmente se cree que puede llegar a mediarse por la misma actividad enzimática bacteriana.

Los procesos internos de los microbiomas de la biopelícula que pueden llegar a generar el desprendimiento y dispersión celular son los siguientes:

Modificaciones internas en la estructura de la biopelícula, ya sea por crecimiento exponencial y exacerbado de algunas especies bacterianas o por cierta desecación o deshidratación en algunos niveles de las microcolonias que conlleva la dispersión de células microbianas.

Fenómenos de fuerzas físicas. Se describen tres tipos de procesos principales mediados por interacciones físicas y caracterizados por la forma de desprendimiento. Primeramente la muda es un desprendimiento muy grande en relación a la biopelícula inicial y la liberación es rápida, la erosión se caracteriza por una eliminación continua de fragmentos pequeños de la estructura de la biopelícula y la abrasión es un desprendimiento ocasionado por la fricción o colisión con partículas de algún medio líquido; por ejemplo la saliva (8).

En algunas especies bacterianas se ha observado la capacidad innata de generar una dispersión de biopelícula, en el caso de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* se encontró que tiene la facultad de degradar

específicamente polisacáridos exógenos de la matriz en las biopelículas, la producción esporádica de glucinasas sugiere que la degradación de EPS puede ser mediada teniendo un control de la liberación de segmentos de biopelícula (13).

Colonización, agregación y maduración de la biopelícula dental.

La película adquirida altera la carga y polaridad de la superficie dental, aumentando así la capacidad de adhesión bacteriana. Durante la formación de la película adquirida, se agregan microorganismos provenientes de otros sitios bucales, transportados por la saliva o por el fluido crevicular y se adhieren de forma reversible a esta película. Posteriormente se asocian a las primeras colonizadoras otras especies bacterianas: predominantemente cocos Gram-positivos aerobios y anaerobios facultativos, cocos Gram-positivos anaerobios facultativos y algunas células epiteliales. Estas bacterias desarrollan mecanismos para perpetuar la adhesión tanto a la superficie de la biopelícula, como a otras bacterias; produciendo polímeros extracelulares, adhesinas de membrana, fimbrias o fimbrias y, en algunos casos específicos, favorecer la adhesión por la capacidad de motilidad (14).

- Bacterias colonizadoras en las que se ha observado presencia de fimbrias y fibrillas como estructuras de adhesión: *Actinomyces naeslundii* y algunas especies de estreptococos, como *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus parasanguis* y *Streptococcus mitis* (14).
- Especies bacterianas productoras de adhesina: Como *Streptococcus oralis* y *Streptococcus sanguis*, que sintetizan GalNAc β 1-3, específicamente (11).

El espesor de la biopelícula dental aumenta debido a la proliferación continua de las bacterias, la síntesis de los polímeros extracelulares y la adhesión de nuevos colonizadores; por lo tanto, la difusión a niveles más profundos comienza a limitarse. En los estratos superficiales las concentraciones de oxígeno son utilizadas para la respiración celular, disminuyendo la disponibilidad del mismo a mayor profundidad y restringiendo a condiciones anaeróbicas en los niveles más profundos de la biopelícula, donde, incluso, se llegan a producir productos resultados de la fermentación.

Apoyándose de los receptores de superficie de los cocos y bacilos Gram-positivos, comienzan a adherirse nuevos bacilos Gram-positivos y aumentar gradualmente su presencia en la biopelícula en los niveles superiores. Las especies que predominan y caracterizan esta etapa de maduración son *Actinomyces spp.*, *Veillonella spp.*, las fusobacterias y otras especies bacterianas Gram-negativas anaerobias. De esta manera, se consolida un tipo de biopelícula heterogénea y de mayor complejidad, resultado de la evolución de distintas especies bacterianas organizadas e interrelacionadas en función y estructura (11, 12).

Principales especies bacterianas en la biopelícula relacionadas a enfermedad periodontal.

Actualmente se han descrito alrededor de 800 especies bacterianas encontradas en el ambiente bucal, en condiciones de salud se determina que hay entre 250 a 350 de estas especies viviendo de manera comensal o descritas en la microbiota nativa, mientras que las demás se encuentran en estadios de enfermedad. Gracias a las técnicas de identificación molecular y los avances en la microscopía cada vez se identifican más tipos bacterianos,

sus características, su capacidad infecciosa o virulencia y sus interacciones con otras comunidades y especies bacterianas (14).

A continuación, se describen las principales especies bacterianas asociadas con el desarrollo de las biopelículas subgingivales y la aparición de la enfermedad periodontal:

1. ***Streptococcus spp.*** Son colonizadores primarios correspondientes al grupo *viridans*: bacterias Gram-positivas anaerobios o anaerobios facultativos encargados de generar la adhesión y la primera colonización; entre estas especies se encuentran *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*. Otras especies que presentan fimbrias para su adhesión son *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus parasanguis* y *Streptococcus mitis* (12,15).
2. ***Actinomyces spp.*** Corresponden a un tipo bacteriano encontrado en la fase de maduración, son Gram-positivos con forma de bastón o de bacilos alargados y filamentosos; de respiración anaerobia facultativa. Las principales especies en la biopelícula de las bolsas periodontales son: *Actinomyces Israel*, *Actinomyces naeslundii*, *A. viscosus* y *A. odontolyticus* (12).
3. ***Lactobacillus spp.*** Un género de bacterias Gram-positivas, de respiración microaerófila y con forma de bacilos; llevan a cabo su nutrición mediante el aprovechamiento de carbohidratos y generan ácido láctico, lo cual promueve medios ligeramente ácidos; por esta razón, se ha propuesto que pueden evitar el crecimiento de algunos

otros patógenos. Las especies mayormente encontradas en la biopelícula oral son: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus fermentum* y *L. acidophilus* (6, 12).

4. ***Veillonella spp.*** Bacterias Gram negativas, anaerobias que crecen a temperaturas de 30-37°C, se encuentran en toda la mucosa oral, particularmente en el dorso de la lengua; su nutrición se da a partir del metabolismo del ácido láctico. Las especies identificadas son: *Veillonella parvula* y *Veillonella alcalescens* (6, 12).

5. ***Fusobacterium spp.*** Bacilos alargados Gram-negativos, anaerobios estrictos, no presentan motilidad y no forman esporas; pertenecientes a la familia Bacteroidaceae y encontrados en la microbiota habitual de la cavidad oral, del tracto gastrointestinal y del aparato genitourinario femenino. Las especies descritas en relación a la formación de biopelícula patógena son: *Fusobacterium necrophorum* y *Fusobacterium nucleatum*; este último es considerado como el principal microorganismo responsable de la coagregación microbiana, actuando como un puente que enlaza a otros colonizadores tanto en etapas tempranas como tardías durante la formación de biopelículas a través de la adición de patógenos selectivos (9, 12).

6. ***Prevotella spp.*** Pertenecen a un grupo de bacterias comensales en la cavidad oral, tienen forma de bacilos cortos, estrictamente anaerobios, Gram-negativos. En cuanto a su nutrición, la mayoría metabolizan carbohidratos, sin embargo, se ha descrito que algunas de ellas utilizan proteínas como sustrato; este género, engloba a un tipo de bacteroides (*Prevotella melaninogenica*) que producen pigmentos oscuros como

residuos metabólicos, un fenómeno que insinúa características anaerobias y sacarolíticas. Las especies mayormente encontradas, en relación a bolsas periodontales, son: *Prevotella denticola*, *Prevotella intermedia/nigricens* y *Prevotella oralis*. (6, 16)

7. ***Aggregatibacter actinomycetemcomitans***. Anteriormente llamado *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Es un cocobacilo de aproximadamente 0.5 x 1.5µm, Gram-negativo, perteneciente a la familia *Pasteurellaceae*, de respiración anaerobia que posee un papel fundamental en el desarrollo etiológico de la periodontitis, principalmente en individuos jóvenes, periodontitis crónica, en adultos, y en infecciones del tracto digestivo.

Es capnófilo esto quiere decir que se favorece de concentraciones grandes de CO₂ y muy reducidas de oxígeno. No presenta motilidad. Se encuentra de manera aislada, agrupado en pares o formando pequeños stafilos.



Figura 7. Imagen microscópica de colonias típicas de *A. actinomycetemcomitans*. Obtenida clínicamente. Belibasakis et al. Periodontology 2000. 2022.

Su nutrición se lleva a cabo por la degradación de proteínas. Actualmente es reconocido por habitar el surco gingival y por presentar gran virulencia, por lo que su presencia en la biopelícula se asocia a

estadios de periodontitis destructiva y sitios activos de la enfermedad periodontal.

A actinomycetemcomitans. Para su estudio *in vitro* se incubaba en agar sangre, siendo una característica particular la forma de estrella al centro de las colonias. Posee algunos factores estructurales considerados patogénicos como fimbrias de membrana para la adhesión al tejido, no es esporulado ni presenta flagelos. También produce factores químicos patógenos como lo son proteasas y hialuronidasas, a los que se atribuye la pérdida de la estructura celular del tejido y su degradación. Actualmente se han clasificado siete serotipos en la microbiota oral de acuerdo a su antígeno dominante, siendo el más común el polisacárido, específicamente O-polisacárido (6, 13, 17).

8. ***Treponema spp.*** Espiroquetas del tipo Gram-negativas, de respiración estrictamente anaerobia y forma helicoidal; consideradas patógenos oportunistas. Tienen movilidad gracias a la presencia de entre uno a seis flagelos y se caracterizan por un metabolismo exclusivamente proteolítico. Relacionadas a enfermedad periodontal se han descrito las siguientes especies: *Treponema denticola*, *T. macrodentium*, *T. orale* y *T. vincenti* (12).
9. ***Capnocytophaga spp.*** Un grupo de bacilos fusiformes que se encuentran en pequeños grupos formando cadenas; de respiración anaerobia facultativa y capnofílicas, requieren una concentración de CO₂ entre 5% a 10%, la temperatura ideal de desarrollo de las colonias se encuentra entre los 34 y 37°C. *Capnocytophaga ochracea*, *C.*

sputigena, *C. haemolytica*, *C. granulosa* y *C. gingivalis* son las cinco especies encontradas en la microbiota oral (12).

10. ***Porphyromonas gingivalis***. Es una especie bacteriana del tipo Gram-negativo, forma de bacilos cortos, estrictamente anaerobio, no presenta esporas ni organelos de movilidad. Está altamente asociado a la patogenia periodontal en estadios severos y crónicos, muy raramente hallado en salud, ya que tiene la capacidad de secretar enzimas proteolíticas. ***P. gingivalis*** es asacharolítica, su nutrición depende de pequeños péptidos y aminoácidos (proteínas), requiere de hemina como fuente de hierro y sus desechos metabólicos produce un característico color negro, por lo que se ha catalogado como bacterias anaerobias productoras de pigmento negro o BPB (black-pigmented anaerobic bacteroides) (12, 18).



Figura 8. Colonias de *P. gingivalis* pigmentadas de negro creciendo en agar sangre. Se muestra sensibilidad a un disco de metronidazol. Beena A. J. Evolution Med. Dent. 2017 Disponible en: https://www.jemds.com/data_pdf/beena-jy%2017.pdf

11. ***Tannerella forsythia***. Conocida anteriormente como *Bacteroides forsythus* o *Tannerella forsythensis*, es una bacteria de aspecto fusiforme, Gram-negativa y anaeróbica estricta. Está relacionada con enfermedades periodontales de mayor cronicidad, perteneciente al

complejo rojo de Socransky. Los factores de virulencia por los que destacan son: La gran capacidad de adhesión a superficies y otras bacterias, gracias a su cubierta externa, capa S, y a la presencia en ella de una proteína de superficie denominada BspA; y la síntesis de proteasas, lipasas y colagenasas (12).

12. ***Eikenella corrodens***. Es una especie de bacteria Gram-negativa facultativamente anaerobia. Es un bacilo corto y móvil, no formador de esporas, y se encuentra comúnmente en la cavidad oral. Se ha demostrado que es capaz de adherirse a las superficies dentales y producir factores virulentos que pueden dañar el tejido periodontal. Se cree que *E. corrodens* contribuye a la progresión de la enfermedad periodontal al desencadenar la respuesta inflamatoria del huésped y degradar los tejidos periodontales, incluyendo el colágeno y la elastina. Además, puede aumentar la producción de radicales libres en el sitio de la infección, lo que contribuye a la destrucción del tejido periodontal (12).

III. Historia natural de la enfermedad periodontal.

Dado que la enfermedad periodontal es un proceso que cursa inicialmente con una infección predominante bacteriana oportunista, asociada a una particular respuesta inmunitaria del huésped que alimenta el mantenimiento de los mismos microorganismos que intenta combatir, es conveniente describir tanto la primoinfección como los mecanismos inmunitarios involucrados en la perpetuación de la misma.

Establecimiento de la biopelícula patogénica.

De acuerdo con The Human Oral Microbiome Database (www.homd.org), en el microbioma oral de los humanos adultos se han encontrado aproximadamente 772 especies bacterianas de las cuales el 70% corresponde a especies cultivables y alrededor del 30% a microorganismos no cultivables. Recientemente, gracias a las técnicas de secuenciación se han podido tipificar más de estas especies. Teniendo especial interés en la identificación de aquellas que estén relacionadas a enfermedad periodontal agresiva, a degradación tisular, asociadas tanto a la cronificación de la inflamación como a eventos de agudización constantes de la misma y, en el caso de implantes dentales, a la perimplantitis y al proceso inflamatorio posterior a la pérdida de los estos (19).

En condiciones de salud, el tejido gingival presenta comúnmente *Streptococcus spp.*, conforme se establece la enfermedad periodontal, estos, son reemplazados en cantidad por *Treponema spp.*, las cuales se han encontrado estrictamente en el tejido gingival y subgingival, y se catalogan como uno de los primeros géneros en pasar de un comensal a un patógeno periodontal.

Esta secuencia de eventos, favorece un efecto mediado por receptores con afinidad a adhesinas provenientes de proteínas salivales, que son reconocidos por ciertas bacterias para iniciar la formación de la biopelícula. Estas adhesinas derivan de componentes salivales proteicos, ricos en prolina y serina; y sus receptores bacterianos son capaces de conferir una fuerte afinidad a las superficies de adhesión sin necesidad de un gran gasto energético, dado que el cambio en su conformación no es complejo (20).

Desarrollo de la biopelícula subgingival y su capacidad infecciosa.

Las particularidades del tejido dental, tales como su superficie dura, inerte, no descamativa y expuesta a las condiciones del medio bucal (temperatura, humedad, pH, etc.) así como su relación con la encía formando el surco gingival, promueve un medio favorable para generar una gran variedad de microorganismos y facilita la formación de biopelículas. Según su localización, la biopelícula dental se denomina:

- Supragingival: Se ubica por encima del borde de la encía libre.
- Subgingival: Localizada por debajo del margen de la encía, inferior al surco gingival y en las bolsas periodontales.
- Proximal: Se encuentra en las superficies interproximales de los dientes.
- Fosas y fisuras: Localizada en las superficies oclusales y en los defectos estructurales del esmalte (8).

A pesar de la cercanía entre la biopelícula supra y subgingival, difieren en muchos aspectos una de la otra; principalmente en condiciones del

microambiente, tales como pH, potencial de reducción, tipo de respiración predominante y factores nutrimentales. Así, para algunas bacterias anaeróbicas son importantes las interacciones mutualistas con microorganismos aerobios en las biopelículas subgingivales, al generar condiciones que faciliten un ambiente anaeróbico favorable para su crecimiento, la disminución de las concentraciones de oxígeno en la profundidad de las bolsas periodontales genera condiciones ambientales altamente reducidas necesarias para la prevalencia de especies estrictamente anaerobias asociadas a periodontitis en las biopelículas disbióticas. La inflamación también tiene un papel protagónico en el desarrollo del microambiente de las bolsas, ya que induce una alcalinización del pH e incrementa la disponibilidad de proteínas y glicoproteínas del exudado gingival, factores que favorecen el crecimiento de bacterias proteolíticas y sacarolíticas (20).

Para que un microorganismo se considere un factor que promueva la enfermedad periodontal debe de ser capaz de colonizar e interactuar con el área subgingival. Para dicho propósito debe seguir las siguientes etapas e interacciones fisicoquímicas:

- **Adhesión.** Al comenzar un proceso patológico, estos microorganismos deben afianzarse estrechamente a diversas superficies anatómicamente disponibles entre el diente, el epitelio de unión y el surco gingival; por ejemplo al diente, al epitelio de la bolsa o inicialmente al epitelio inflamado en estadio de gingivitis así como a otras especies bacterianas.
- **Multiplicación y competencia.** Para adaptarse a las condiciones del surco gingival o de bolsas las especies bacterianas, se deben acondicionar a temperaturas de entre los 32 y 38 grados centígrados, a un pH restringido que oscila entre 7 y 8.5m (un ambiente ligeramente

alcalino y que puede dificultar el crecimiento de algunas especies) y, finalmente por la estructura anatómica del surco gingival la disponibilidad de nutrientes y concentración de oxígeno serán limitadas para algunas especies. Por lo anterior, las especies tienen una competencia por el hábitat.

- **Resistencia ante la inmunidad del huésped.** Deben resistir y sobrepasar las condiciones y respuesta inmunitarias como lo son anticuerpos específicos (IgA) presentes en la saliva y en líquido crevicular. Posteriormente, cuando los microorganismos penetran en el tejido interno de la bolsa, se encuentran con mecanismos de defensa específicos del huésped mediados por leucocitos y macrófagos, por lo que deben resistir además los procesos de fagocitosis y de lisis bacteriana (6, 8).

Actualmente se considera que para que un microorganismo adquiera la cualidad de patógeno periodontal es necesario que pueda producir factores que lesionen directamente el tejido o inducir que, mediante la respuesta a los procesos inflamatorios se degraden estos tejidos. Las sustancias microbianas que generan daño tisular más estudiadas son las exotoxinas, proteasas y enzimas proteolíticas. Además de intervenir en los mecanismos de defensa del huésped ya sea inhibiendo la respuesta o por el contrario exacerbando, lo cual resulta también en la pérdida de tejido sano y aumento de las bolsas en tamaño, en vez de contener al crecimiento bacteriano. Las características anteriores son las que llevan a ciertas especies específicas, como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromona gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythia*, a ser considerados como agentes

etiológicos de la enfermedad periodontal y periimplantar, asociados a sitios activos y estadios crónicos (19, 20).

Las cualidades previamente descritas de la biopelícula y su virulencia adquirida, dan lugar a la formación de los distintos estratos de la misma, y a la transformación de los más profundos en microambientes complejos que favorecen la prevalencia de estas especies.



Figura 9. Periodontitis crónica generalizada, sector anterior superior con movilidad III y vestibularización coronal de incisivos centrales. Imagen de autoría propia. Cd. de Mex. Mayo 2020.

Respuesta inmunitaria del huésped ante la infección y asentamiento de la enfermedad periodontal.

Una vez descritos el ambiente y los agentes etiológicos que preceden al daño del tejido periimplantar, resta esclarecer las características de la inmunidad del huésped, inducida por la misma lesión tisular, que condiciona el desarrollo de enfermedad periodontal.

La formación de la bolsa subgingival, durante la primoinfección, promueve una respuesta inflamatoria aguda, misma que consta de 3 eventos vasculares principales (21):

1. Dilatación de vasos sanguíneos
2. Aumento de la permeabilidad vascular
3. Migración de leucocitos al sitio de infección.

La **vasodilatación** es un proceso mediado por bradicinina, histamina, LTD y LTA, que afecta a la arteriola y a los capilares, generando un proceso de congestión vascular (estasis). Se basa en el principio de la marginación, en el cual, los eritrocitos siguen un flujo axial, mientras que los neutrófilos se acercan a la periferia del endotelio y se acumulan en las paredes del mismo (21).

El **aumento de la permeabilidad**, a partir de la retracción del endotelio, tiene lugar en las vénulas poscapilares del tejido periodontal y su propósito es favorecer la migración celular por medio de la transcitosis (diapedesis) hacia el espacio extravascular. Para lo cual, se utilizan distintas moléculas entre ellas: PECAM-1 y VEFG (21)

La migración leucocitaria busca, principalmente, el **reclutamiento de neutrófilos y macrófagos** hacia el sitio de la lesión (21). Este proceso inicia con la **adhesión** de estos al endotelio por medio de:

- a) **Selectinas**: moléculas que ayudan al rodamiento; bajar la velocidad celular a partir de interacciones débiles entre el endotelio y los leucocitos. Se describen 3 tipos principales, de acuerdo a su ligando:
- Selectina P: plaquetas
 - Selectina E: endotelio
 - Selectina L: leucocitos

- b) **Integrinas:** sustancias de mayor adhesión, entre las cuales destaca LFA-1 (CD11 a CD18) distribuída en neutrófilos y monocitos, que tiene como ligando principal a **ICAM-1** (CD54) e **ICAM-2** (CD102) expresado en el endotelio.

Para la atracción de moléculas hacia el sitio de la lesión se utilizan **quimioatrayentes**, principalmente **IL- 1, IL-6 y TNF-alfa** (en menor medida C5A, Leucotrieno B4, Péptidos con terminación N-metionina e IL-17), que actúan a través de la unión con proteínas G, lo que genera la polimerización de actina-miosina, la extensión de pseudópodos y, finalmente, el desplazamiento de las células de la respuesta inmune hacia la bolsa subgingival (12, 8).

Una vez que la respuesta inmunitaria entra en contacto con los microorganismos patógenos, se inicia un proceso de eliminación de los mismos, mediado por los macrófagos, llamado **fagocitosis** (8).

La fagocitosis consta de 3 pasos fundamentales:

1. Reconocimiento y unión a la partícula antigénica
 2. Atrapamiento vacuolar
 3. Destrucción bacteriana
-
1. El reconocimiento del antígeno tiene lugar a través de receptores. Se describen los siguientes:
 - Receptores Scavengers: de unión a LDL, que favorecen la opsonización y el reconocimiento de IgG y C3b
 - Receptores de Manosa: reconocimiento de azúcares presentes en la superficie de la mayoría de las bacterias.
 - Receptores Tipo Toll.

- El atrapamiento resulta de un proceso de fusión entre el fagosoma (vesícula intracelular que contiene al microorganismo reconocido e interiorizado previamente) y el lisosoma (vesícula citosólica con enzimas y otras sustancias de degradación), dando lugar a un fagolisosoma.
- La destrucción bacteriana se logra por medio de ROS (especies reactivas del oxígeno) y NO (21).

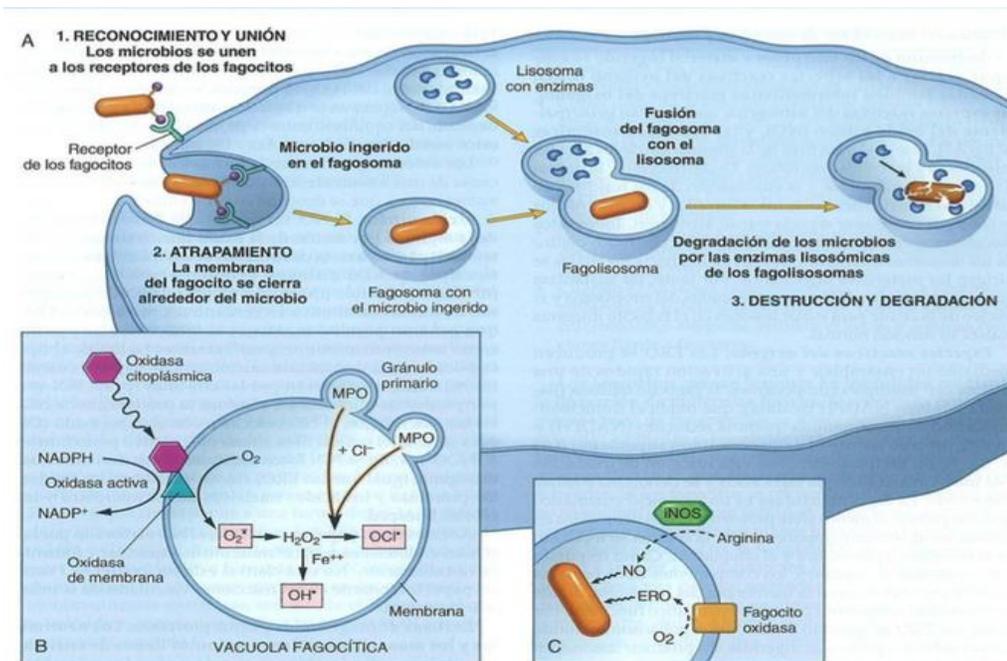


Figura 10. Fagocitosis. A) Unión a los receptores de la membrana de leucocito, el atrapamiento y la fusión de las vacuolas fagocíticas con los lisosomas, seguido de la destrucción de las partículas ingeridas dentro de los fagolisosomas por enzimas lisosómicas y especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno. B) En los fagocitos activados, los componentes citoplásmicos de la enzima fagocitoxidasa se ensamblan en la membrana del fagosoma para conformar la enzima activa, que cataliza la conversión del oxígeno en superóxido (O₂⁻) y H₂O₂; la mieloperoxidasa presente en los gránulos de los neutrófilos convierte el H₂O₂ en hipoclorito. C) Las especies reactivas del oxígeno y el óxido nítrico destruyen los microbios ingeridos.

Se destacan, en los neutrófilos, enzimas y gránulos que ayudan al proceso de degradación microbiana:

- Gránulos Específicos: Particularmente constituidos por lisozimas, colagenasa y lactoferrina
- Gránulos Primarios: Contienen hidrolasas ácidas, defensinas y MPO (metaloproteinasas). Las MPO favorecen la transformación del peróxido de hidrógeno a hipoclorito, lo que permite una destrucción por medio de halogenación.
- **NETS** (trampas extracelulares de neutrófilo) son redes, formadas por la expulsión del material genético de los polimorfonucleares, que permiten la retención física de las bacterias (8, 21).

Una vez controlada la infección, la respuesta inflamatoria se termina, por medio de las siguientes moléculas:

- IL-10
- Lipoxinas
- Factor de crecimiento transformante Beta (TGFB)
- Descarga Colinérgica (21).

Sin embargo, en materia de periodontitis, se reconoce la capacidad del metabolismo bacteriano para adaptarse a la "agresión" inmunitaria del huésped y aprovechar los metabólicos residuales de la misma como sustrato para su supervivencia. Esto impide la liberación de ACh, IL-10 y TGFB, lo que mantiene indefinidamente la respuesta inflamatoria, alimentando un ciclo morboso, incompatible con la resolución de la enfermedad periodontal, tal es

el caso de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, en el que se han descrito nuevos procesos de colonización y virulencia en las bolsas periodontales (22).

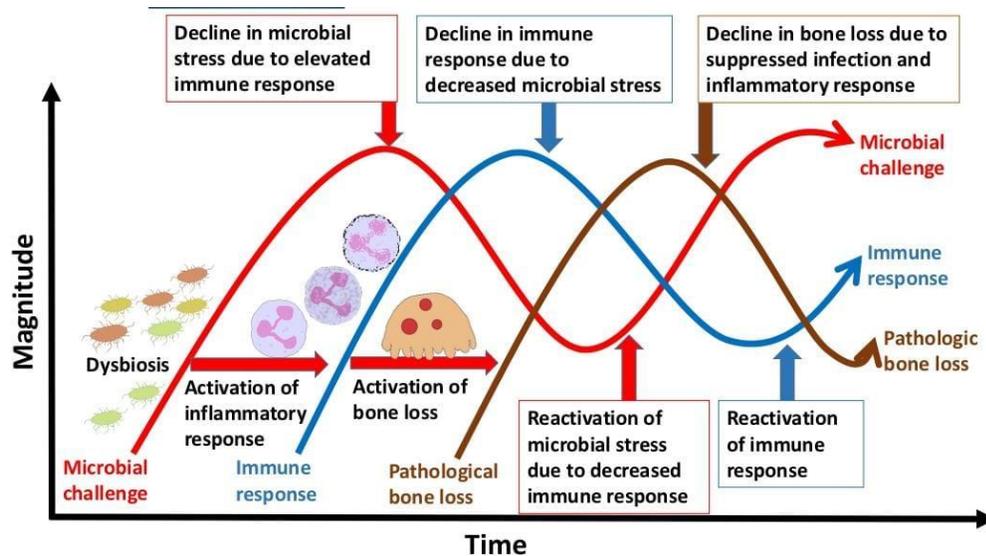


Figura 11. Modelo patógeno-episódico de los cambios secuenciales e interdependientes en la enfermedad periodontal. Muestra el proceso de acción microbiana activación inflamatoria y pérdida del hueso como un proceso interconectado y mediado por sus mismos factores. Gursory et al. Dis Markers. 2011(6):303

Interacción inmunitaria con *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* aspectos adaptativos y virulencia.

Colonización y transmisión. El patrón de diseminación de *A. actinomycetemcomitans* sugiere que la colonización se da en las etapas tempranas de la infancia colonizando inicialmente la mucosa oral como un patógeno intracelular facultativo, posteriormente compite con las demás bacterias por la persistencia en la microbiota nativa y solo la persistencia en los surcos gingivales puede llevar a que se adapte como patógeno. A finales

de los años 90 el investigador finlandés, Sirkka Asikainen demostró que la agregación de este microorganismo en niños de entre 5 y 8 años de edad, correspondía con el mismo serotipo y patrón familiar que sus padres, esto reafirma que la transmisión *A. actinomycetemcomitans* es de los padres a los hijos, lo cual podría explicar que exista dentro de las familias patrones y condiciones de enfermedad periodontal similares (1). El número total y proporciones del patógeno en biopelículas gingivales se ha demostrado que es mayor en individuos jóvenes con periodontitis que en pacientes mayores de 50 años que presentan la enfermedad (1, 13).

Secreción de endotoxinas. Se ha encontrado que esta bacteria, de entre todas las de la biopelícula, tiene la capacidad de producir dos exotoxinas: leucotoxina (**LtxA**) y **CDT** (citoletal distending toxin), las cuales están altamente asociadas a la inducción de destrucción tisular, estas fueron identificadas genotípicamente con la base en el par 530 como el Gen promotor de LtxA (1, 13).

LtxA. En los últimos años se han descubierto los procesos inducidos por las leucotoxinas LtxA, que afectan a las células de la respuesta inmunitaria, estos procesos Incluye la muerte de leucocitos inducida por la degranulación de neutrófilos y evitando la fagocitosis de las bacterias productoras, así como la pyroptosis caracterizada por una respuesta proinflamatoria acelerada en los macrófagos llevándolos a la muerte celular (23).

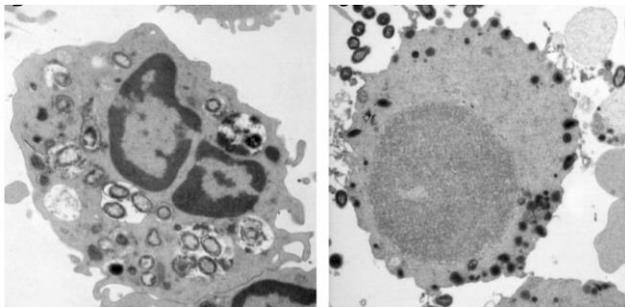


Figura 12. Imágenes de microscopía electrónica de neutrófilos expuestos a *A. actinomycetemcomitans* a 37°C en condiciones anaeróbicas, tiempo de exposición 30 y 7 min. Belibasakis et al. Periodontology 2000. 2022.

CDT (citolethal distending toxin). A nivel de la célula huésped causan distensión celular, bloqueo del ciclo celular por arrestos celulares del crecimiento, daño en el ADN e interfieren en la respuesta inflamatoria y en la actividad metabólica del hueso; lo que eventualmente conduce a la muerte celular. Estos efectos son atribuidos a la subunidad catalítica CdtB (13, 23).

Dos factores podrían explicar la patogenicidad de la CDT. En primer lugar, parece dirigirse principalmente al sistema inmunitario, los linfocitos son extremadamente sensibles a la detención y muerte del ciclo celular mediada por esta toxina. Los macrófagos son menos sensibles que los linfocitos a su acción. Sin embargo, los macrófagos producen citocinas inflamatorias, muestran una capacidad de fagocitosis disminuida y son más propensos a la autofagia después del tratamiento con CDT. En segundo lugar, tiene la capacidad de inducir la permeabilización de la barrera epitelial hasta la muerte celular (24).

La aplicación de AactCDT en tejido gingival ex vivo induce la disolución de la unión celular, el desprendimiento de la capa externa queratinizada y la remodelación de la unión de adherencia. En conjunto, la alteración de la barrera epitelial y la sensibilidad del sistema inmunitario. Pueden ayudar a las bacterias productoras de CDT a colonizar mejor los tejidos del huésped mientras se protegen del sistema inmune. Sin embargo los hallazgos encontrados hasta ahora no han sido clínicamente confirmados para el desarrollo de la enfermedad periodontal (13, 24).

IV. Perimplantitis. Diferencias con periodontitis, interacción con el microbioma y el tejido óseo.

Actualmente, la demanda de implantes y prótesis dentales implantosoportadas es cada vez mayor, por su comodidad y estética, sin embargo es de vital importancia para los clínicos del área de la odontología conocer los mecanismos y condiciones que llevan a la periimplantitis y pérdida de los implantes, con la intención de reducir notablemente los riesgos que la propicien, el fracaso en el diagnóstico y el tratamiento con implantes dentales, así como generar adecuadas condiciones de salud bucodental previo a la rehabilitación.



Figura 13. Falla de un implante dental humano que muestra tejido en contacto con la superficie metálica y zonas de corrosión.
Kotzakakis GA. Olmedo DG. Periodontology 2000. 2021;86:234

Interacción entre los mecanismos de la respuesta inmune y la microbiota patógena asociada a la pérdida de los tejidos de soporte.

La periimplantitis es considerada una condición multifactorial que afecta el tejido blando y el hueso alrededor de un implante dental, resultado de las interacciones entre las bacterias patógenas, las condiciones del medio, la respuesta inmunitaria del huésped y la superficie del implante. Este proceso se caracteriza por la inflamación en la mucosa periimplantar, lo cual es conocido como mucositis, hasta llegar a un subsecuente y progresivo

desgaste del hueso de soporte del implante e incluso, la pérdida del implante (8, 19). En la periimplantitis la degradación del hueso también es mediada por un proceso del desbalance entre la respuesta inmune y una disbiosis en la microbiota que propicia un ambiente rico en citocinas, quimiocinas, prostaglandinas y otras enzimas proteolíticas. Así, se favorecen las interacciones sinérgicas entre los microorganismos donde, mientras que algunos proveen del sustrato para el acoplamiento, colonización y reproducción, otros brindan la modulación de la expresión genética aumentando la capacidad en virulencia, resistencia y respiración (25).

Microbioma oral y periimplantitis. Aunque las condiciones del medio bucal favorecen el movimiento y traslación de distintos tipos de bacterias de una estructura anatómica a otra, se considera que hay especies predominantes en ciertos sitios, por ejemplo en la saliva se pueden encontrar mayormente especies de *Streptococcus*, *Gemella*, *Granulicatella*, *Neisseria* y *Prevotella*, mientras que *Streptococcus salivarius* y *Rothia* spp. predominan en la superficie de la lengua. Encausado al asentamiento de periimplantitis se ha descrito a *Treponema* spp como un agente de colonización exclusiva en tejido gingival, que reemplaza como microorganismo predominante en la biopelícula a *Streptococcus* spp. y se ha considerado uno de los primeros patógenos gingivales, por inducir procesos proinflamatorios (19, 26).

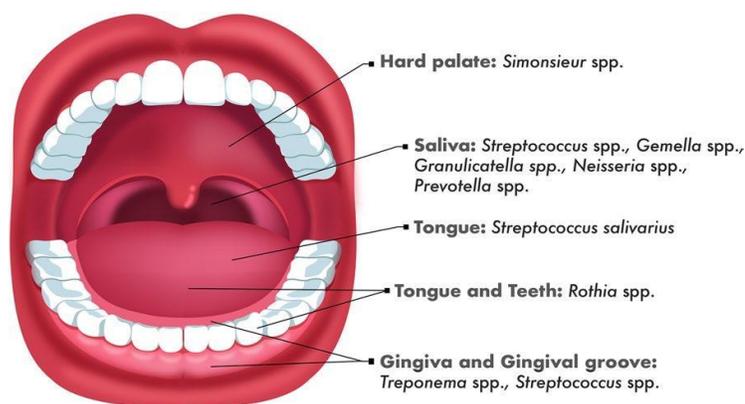


Figura 14. Distribución de la microbiota oral de acuerdo a sus características metabólicas y bioquímicas. Alves et al. Journal of Trans Medicine. 2022. 20:425

Recientemente se han encontrado diversas *Tricosporum* spp. como formadoras específicas de biofilms gingivales tales como *T asahii*, *T asteroides*, *T cutaneum* y *T mucoides* (19).

Principales especies bacterianas asociadas a mucositis y periimplantitis.

La mucositis periimplantaria es el estadio que precede a la periimplantitis, caracterizada por una inflamación en el tejido blando que rodea la superficie del implante. Se asemeja a la gingivitis por ser el preámbulo de una mayor destrucción de tejido, por su etiología inflamatoria y de disbiosis en la biopelícula (8). Sin embargo, las principales diferencias con la gingivitis son clínicas, como la ausencia de sangrado, y en las especies patógenas que la provocan, siendo mayormente *Rothia* spp. y *Streptococcus* spp. Encontradas en mucositis periimplantaria (27).

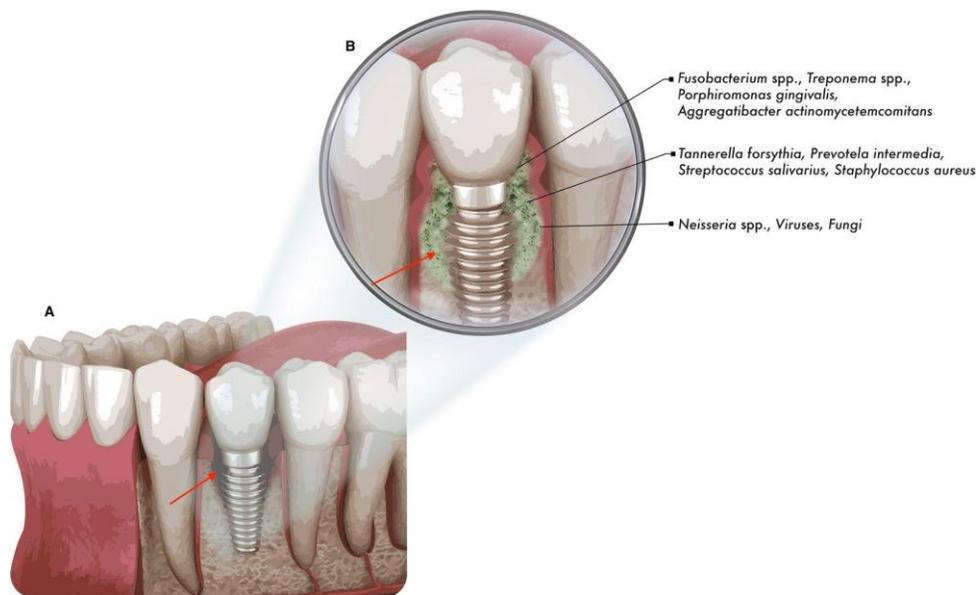


Figura 15. Formación de biopelícula, pérdida ósea y exposición del implante dental. Representación esquemática de pérdida ósea (A). Exposición del implante señalado por la flecha roja (B), sustitución del tejido por la comunidad bacteriana compleja en periimplantitis (verde). Alves et al. Journal of Translational Medicine. 2022 20: 3

La periimplantitis ocurre cuando a la inflamación del tejido avanza y progresivamente se pierde el hueso de soporte, las especies patógenas adaptativas asociadas a esta enfermedad son *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Streptococcus salivarius*, y *Fusobacterium nucleatum*, Mientras que en muestras obtenidas de implantes perdidos se ha descrito en mayor proporción las especies *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythia*, Otras especies reportadas como patógenos oportunistas son *Stafilococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* (27).

Factores no biológicos de la Periimplantitis: errores de planeación, técnicas y materiales.

En contraste con la pérdida ósea, característica de la enfermedad periodontal, la degradación de este tejido en periimplantitis se considera rampante; lo cual hace referencia a la velocidad en la que se desarrolla, llegando a observarse incluso en los primeros seis meses siguientes a la colocación del implante. Epidemiológicamente, resulta alarmante, ya que se considera que la periimplantitis afecta entre el 12% al 24% del total de implantes colocados. No sólo las causas microbiológicas son las responsables de estas cifras en la pérdida de implantes, sino que existen otros diversos factores físicos, químicos, mecánicos y clínicos que pueden contribuir al éxito o fracaso de una rehabilitación mediante implantes (28).

Entre ellos se destacan:

1. Material de composición del implante.
2. Errores de manufactura o estructura del implante o rehabilitación
3. Problemas clínicos.
4. Fallas durante la rehabilitación.

Composición del implante dental.

El material del que se compone el implante dental tiene una alta participación en el proceso de osteointegración y posteriormente del éxito o fracaso del tratamiento, ya que interactúa con las células del hueso y la sangre así como puede llegar a ser un facilitador de adhesión y formador de la biopelícula.

La rugosidad de la superficie interfiere tanto en la osteointegración como en la posible formación de biopelícula, para la buena fijación ósea se necesitan de 1 a 1.5 micrómetros en la profundidad de rugosidad mientras que, paradójicamente, para la retención y adhesión bacteriana tan sólo se necesita 0.2 micrómetros de profundidad (29). Es primordial que en el diseño de la superficie exista un balance para evitar una gran colonización y una baja osteointegración, ya que a mayor número de superficies rugosas que promuevan la fijación ósea, mayor formación de biopelícula. De acuerdo al material de elección del que está hecho el implante se puede tener diferencias en la rugosidad así como en la interacción de la superficie con el tejido óseo (8, 29).

a) **Titanio.** Ha sido el más utilizado desde los años 60, es muy resistente por su composición metálica, posee buena biocompatibilidad y en algunos casos es aplicada una capa de hidroxiapatita en su superficie para una mejor osteoconductividad, y es biológicamente inerte (19),

Debido a que favorece la formación de una capa superficial de óxido de titanio (TiO₂) en su superficie, se pensaba que generaba una protección a la corrosión, sin embargo por el medio húmedo en el que se encuentra, la interacción biológica, las cargas de la oclusión y fricción a nivel microscópico (tribología) se encuentra en debate que se genere corrosión o no en la superficie del implante, y esto pueda contribuir al desarrollo de periimplantitis y posterior pérdida (28).

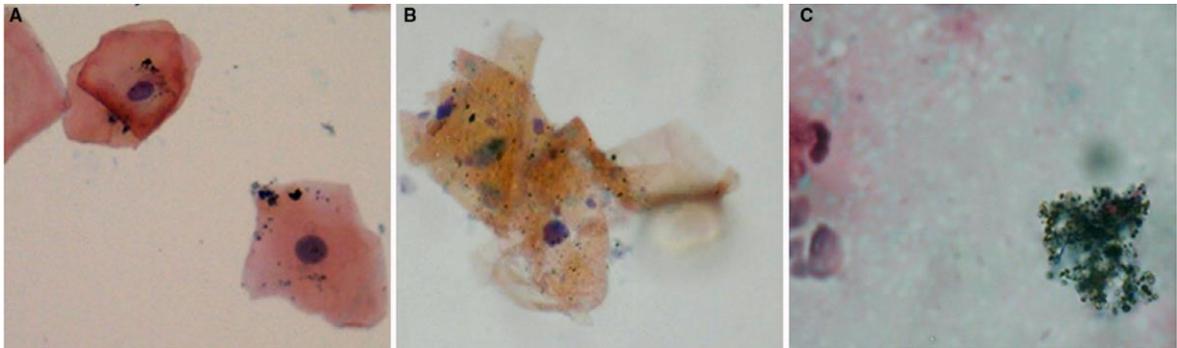


Figura 16. Frotis citológico de la mucosa para implantar de un paciente sin perimplantitis. Se pueden observar partículas metálicas de Ti Intracelular y extracelularmente. Tinción de papanicolau. Kotzakis GA. Olmedo DG. periodontology 2000. 2021;86:235

También, tiene poca afinidad con el tejido blando y esto lo hace vulnerable a la acumulación de biopelícula. Estudios recientes han demostrado que iones liberados del titanio pueden contribuir a un cambio en la microbiota oral que derive en disbiosis y el desarrollo de periimplantitis. De acuerdo a un estudio de Heo et al., la adición de

nanopartículas de oro sería útil para la osteointegración ayudando a mantener la neoformación ósea constante (30).

- b) **Dióxido de zirconio (zirconia).** Este tipo de implantes tienen una excelente biocompatibilidad e integración con los tejidos blandos en comparación con su menor afinidad al tejido óseo, generan bajos índices de reabsorción ósea y una baja afinidad a la formación de biopelícula (19). La gran desventaja de estos implantes se debe a fallas técnicas durante la manufactura o en la manipulación ya que son susceptibles a fracturas. Una alternativa es la asociación con el titanio para darle resistencia y conservar las propiedades del de circonio. De acuerdo a estudios recientes la adición de una capa de TiO₂ a la superficie de zirconio tendría efectos favorables en la osteointegración, así como un recubrimiento de zirconio en implantes de titanio ha demostrado reducción en la adhesión de *Streptococcus Mutans* y por *Porphyromonas Gingivalis* (31).

- c) **Base cerámica.** Se describen como una alternativa para evitar el estrés de los implantes metálicos en el tejido óseo, sin embargo la manufactura y procesamiento son poco accesibles, demandantes y limitadas en el diseño (19).

- d) **Nano estructura.** Se ha descrito como una posible solución entre la osteointegración y la poca formación de biopelícula, ya que es posible aumentar el área de superficie y con la incorporación de componentes bioactivos, lograr promover la proliferación y actividad de osteoblastos. En estudios con adición de nanopartículas de titanio en superficie se han demostrado mínimas cantidades de especies patógenas *P.*

Gingivalis, *T. Denticola* y *Tannerella Forsythia*, en comparación con la adición de otras partículas (32). Sin embargo, estos estudios se han realizado in vitro y aún no se considera que se cuente con la evidencia suficiente para sustituir a otro tipo de implantes. En implantes de nanoestructura se considera que podría existir la integración de modificaciones químicas, promoviendo la superficie hidrofílica para una mejor osteointegración o la posibilidad de adicionar capa antibacterial.

Problemas técnicos en manufactura y errores clínicos asociados.

Independientemente de los materiales, de la composición los bajos índices de osteointegración y de la alta colonización bacteriana, el desarrollo de periimplantitis obedece, principalmente, a fallas en la manufactura, en la técnica de colocación, a la elección del tipo y largo del implante así como errores técnicos. Siendo directamente proporcionales a una alta incidencia de acumulación de biopelícula, mucositis y periimplantitis, los errores técnicos más comunes son:

- a) Desajuste de los bordes protésicos,
- b) Pérdida del pilar,
- c) Pérdida de la continuidad, filtración o excedente del agente cementante (19).

Mientras que los problemas específicos durante el abordaje clínico del implante mayormente reportados son:

- a) Corrosión del implante.
- b) Mal posicionamiento del implante o de la prótesis (28).

Interacción entre la respuesta inmune y la biopelícula en periimplantitis.

El daño en el tejido para implantar es causado por una respuesta inflamatoria mediada por las células de la respuesta inmune principalmente macrófagos, mastocitos y neutrófilos, estos últimos son responsables de la liberación de citoquinas IL-1 y TNF- Alfa, que a su vez activan los procesos de osteolisis y el daño tisular proinflamatorio (33).

En la periimplantitis se activa los neutrófilos presentan defectos en el número, eficacia y disposición. sin embargo su actividad se ha observado tiene un papel importante en el proceso de degradación, también en el proceso inflamatorio se ha observado una disminución del receptor CXCR-2 y experimentalmente la adhesión del mismo receptor a las muestras ha demostrado el restablecimiento de la microbiota no patógena (19).

Los macrófagos pueden tener una participación ambivalente, de acuerdo al fenotipo los macrófagos M2 contribuyen a la osteointegración y cicatrización, mientras que macrófagos M1 pueden exacerbar el proceso inflamatorio y acelerar la osteolisis, la polarización de macrófagos se ha observado mayormente en tejido periimplantar en comparación con la enfermedad periodontal, en muestras de lesiones avanzadas por periimplantitis se encuentran macrófagos M1 en mayor proporción que los tipo M2 (34).

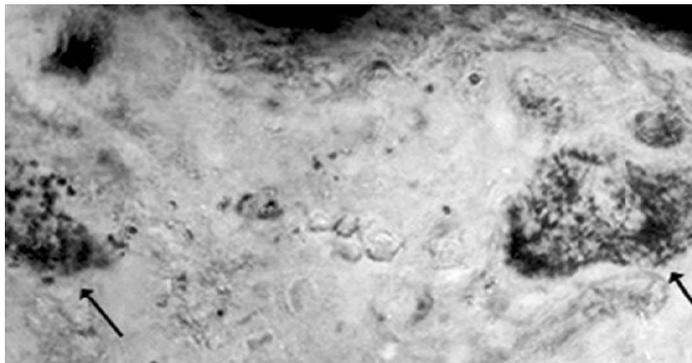


Figura 17. Concentraciones de macrófagos (señaladas) cerca de la superficie del implante Se observa presencia de partículas metálicas en citoplasma, magnificación x1000. Kotzakis GA, Olmedo DG. Periodontology 2000. 2021;86:234

Existen perfiles de riesgo bajo y riesgo alto asociados a la respuesta inmunitaria del individuo, la interacción con ciertas especies bacterianas e incluso aspectos genéticos que pueden aumentar o disminuir la susceptibilidad del huésped a desarrollar periimplantitis. Acorde a un perfil inmunitario de riesgo bajo se encuentra el sistema del complemento en su señalización y mayores niveles de citocinas Th1 y Th17, la activación del sistema de complemento en combinación con la alta producción de citocinas contribuye a controlar la carga de microorganismos reduciendo el riesgo de este perfil de riesgo bajo.

Fusobacterium nucleatum y *Prevotella intermedia* se encuentran el mayor número en individuos con riesgo alto de desarrollo de la enfermedad, *F. nucleatum* induce la producción de β -defensinas que pueden actuar como antimicrobianos y agentes quimiotácticos gracias a la lipoproteína de membrana FAD-I (Fusobacterium Associated Defensin Inducer), aunque podría parecer una medida de defensa ante estos patógenos, en cierto punto la acción atrayente de las quimiocinas liberadas es contraproducente por la activación de neutrófilos y osteoclastos, lo que favorece la osteolisis y degradación tisular (19).

Otro patógeno altamente vinculado a la periimplantitis del que se han estudiado sus efectos es *Porphyromona gingivalis* el cual se ha demostrado influye en varias vías de la respuesta inflamatoria, incluyendo la liberación de LOX-1 receptor de lipoproteínas de baja densidad oxidadas-1 (LOX-1) es un receptor endotelial del tipo de lectinas y principal receptor de LDL oxidado en células endoteliales, macrófagos, células de músculo liso y que se ha encontrado en los sitios de inflamación de periimplantitis, así como receptores TLR4 (Toll Like Receptor) (35). Estos receptores en conjunto con la vía de señalización Wnt se ven involucrados en la diferenciación de osteoblastos y remodelación ósea. Además el ligando Wnt5a de la vía Wnt está presente en la en la infiltración leucocitaria, la producción y liberación

citocinas/quimiocinas. En adición se ha encontrado la producción de IL-1 β , MMP2 y MMP9 (Metaloproteinasas) en respuesta a *Porphyromona gingivalis* dependiente de LOX-1 en el modelo de línea celular THP-1 macrófagos (19, 35).

- **THP-1 Línea celular monocítica de leucemia humana.** Utilizada para estudiar funciones, mecanismos, vías de señalización y transporte de nutrientes y fármacos, modelo común para estimar la modulación de las actividades de monocitos y macrófagos (21).

Saremi et al., evaluaron la influencia del polimorfismo inmunogénico en el desarrollo de la periimplantitis demostrando que las frecuencias alelo y genotipo: IL-10 – 819 C/T, IL-10 – 592C/A y IL-1 β +3954C/T, difieren en gran medida entre pacientes sanos y los que presentan la enfermedad, lo cual indica que estos polimorfismos genéticos específicos pueden tener participación en la patogenia y desarrollo de la periimplantitis. En otras palabras, individuos con este tipo de polimorfismo genético presentan un riesgo alto de desarrollar la enfermedad (36).

Li et al. Demostraron que debe existir un balance y sincronización entre la actividad de osteoclastos y osteoblasto para una sincronización en la reabsorción y formación del remodelado óseo, en la infección bacteriana se activan estructuras de inflamomas ensambladas por caspasas lo que lleva a una destrucción de hueso descontrolado, este ciclo es común en procesos de periodontitis, periodontitis periapical y periimplantitis. La actividad constante de los inflamomas pueden llevar a la osteolisis alveolar mediada por macrófagos monocitos neutrófilos y células de la respuesta inmune adaptativa Th17 (helper). Esta respuesta inmune exacerbada, reduce la actividad de osteoblastos y aposición ósea, además de causar un incremento en la actividad osteoclastos y la pérdida de hueso (37).

V. Conclusiones.

Actualmente se consideran los procesos de periodontitis y periimplantitis como infecciosos complejos suscitados por un proceso de disbiosis, correspondiente a un desequilibrio en el microbioma bucal y el cual conduce a ciertas bacterias a convertirse en patógenos oportunistas y que el proceso infeccioso-inflamatorio no se resuelva. Aunque existe similitud entre la periodontitis periimplantitis las diferencias sustanciales que los identifican son las principales bacterias que actúan en ellas, el tiempo de progresión medio; mientras que en la periodontitis puede ser lento y no pasar estrictamente del estadio de gingivitis, en la periimplantitis se considera un tiempo de destrucción rápido una vez que se la mucositis progresa a la osteolisis.

Conocer las especies bacterianas y sus interacciones es un punto nuclear para entender el desarrollo de estas enfermedades, las posibles rutas que puede seguir en el mismo paciente si se altera alguno de los factores participantes, también la terapéutica a utilizar, la respuesta al material de composición en el caso de los implantes, pero sobre todo favorece al clínico a diagnosticar adecuadamente, y así tener mejor encausado el plan de tratamiento y pronóstico.

Si bien las terapéuticas clínicas actuales se enfocan en la remoción física-mecánica de la biopelícula patógena, tejido en degradación y restos celulares; conociendo y ahondando el factores que causan estos cambios y lisis celular, en un futuro se podría desarrollar y utilizar de manera más conservadora alguna alternativa para la resolución del microambiente patógeno y las condiciones proinflamatorias, que restablezca la disbiosis bacteriana y regule la respuesta celular de la zona.

VI. Referencias

1. Belibasakis GN, Belstrom D, Eick S, Gursoy UK, Johansson A, Könönen. Periodontal microbiology and microbial etiology of periodontal diseases: Historical concepts and contemporary perspectives. *Periodontology* 2000. 2023;00:1-17.
2. Loe H. Periodontal diseases: a brief historical perspective. *Periodontology* 2000. 1993;2:7-12.
3. Belstrom D, Sembler ML, Grande MA. Impact of oral hygiene discontinuation on supragingival and salivary microbiomes. *JDR Clinical & translational research*. 2018;3:57-64.
4. Leite FR, Nascimento GG, Moller HJ. Cytokine profiles and the dynamic of gingivitis development in humans. *Journal of Clinical Periodontology*. 2022;49(1):68-72.
5. Bostanci N, Silbereisen A, Bao K, et al. Salivary prototypes of gingivitis tolerance and resilience. *Journal of Clinical Periodontology*. 2020;47(11):1304-1316.
6. Newman MG, Takei HH. Carranza's Clinical Periodontology. 13a edición. EUA. Editorial Saunders. 2018.
7. Van Dyke TE, Bartold PM, Reynolds EC. The nexus between periodontal inflammation and dysbiosis. *Front Immunol*. 2020;11:511. 28.
8. Lang NP, Berglundh T. Giannobile WV, Sanz M. Lindhe's Clinical Periodontology and Implant Dentistry. 7a edición. EUA. Editorial Wiley. 2021.

9. Thurnheer T, Karygianni L, Flury M, Belibasakis GN. *Fusobacterium* species and subspecies differentially affect the composition and architecture of supra- and subgingival biofilms models. *Front Microbiology*.
 10. Cieplik F, Zaura E, Brandt BW, et al. Microcosm biofilms cultured from different oral niches in periodontitis patients. *J Oral Microbiology*. 2019;11:155,159.
 11. Sanz M, Beighton D, Curtis MA, et al. Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*. 2017;18: 5-8.
 12. Negroni M. *Microbiología Estomatológica: fundamentos y guía práctica*. 3a edición. Argentina. Editorial Médica Panamericana. 2018.
 13. Belibasakis GN, Maula T, Bao K, et al. Virulence and pathogenicity properties of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Pathogens*. 2019;8(4):222-224.
 14. Mombelli A. Microbial colonization of the periodontal pocket and its significance for periodontal therapy. *Periodontology 2000*. 2018;76(1):85-90.
 15. Huffines J, Scoffield J. Disruption of *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* synergy by a commensal streptococcus. *Scientific Reports*. 2020.
- Disonible en:

https://www.researchgate.net/publication/345814566_Disruption_of_Streptococcus_mutans_and_Candida_albicans_synergy_by_a_commensal_streptococcus/citation/download

16. Kononen E, Fteita D, Gursoy UK, Gursoy M. *Prevotella* species as oral residents and infectious agents with potential impact on systemic conditions. *J Oral Microbiology*. 2022;14(1):2079814.

17. Fine DH, Patil AG, Velusamy SK. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) under the radar: myths and misunderstandings of Aa and its role in aggressive periodontitis. *Front Immunology*. 2019;10:728.

18. Ramos PD, Nakata M, Martínez E. Porphyromonas gingivalis: patógeno predominante en la periodontitis crónica. *Odontología Sanmarquina*. 2016;14(1):34-39. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/odont/article/view/2907>

19. Alves CH, Russi KL, Rocha NC, Bastos, Darrieux M, Manzano T, Girardello R. Host-microbiome interactions regarding peri-implantitis and dental implant loss. *Journal of Translational Medicine*. 2022; 20:42

20. Curtis MA, Diaz PI, Van Dyke TE. The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2020;83(1):14-25.

21. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 10ª Edición. España. Editorial Elsevier. 2021.

22. Shi M, Wei Y, Nie Y, et al. Alterations and correlations in microbial

community and metabolome characteristics in generalized aggressive periodontitis. *Front Microbiology*. 2020;11:573196.

23. Yang J, Hu S, Bian Y, et al. Targeting cell death: pyroptosis, ferroptosis, apoptosis and necroptosis in osteoarthritis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;9:789.

24. Pons BJ, Vignard J, Mirey G. Subunidad B de la toxina de distensión citoletal: una revisión de la relación estructura-función. 2019. PubMed Central. National Library of Medicine. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6832162/#B21-toxins-11-00595>

25. Chen T, Marsh PD, Al-Hebshi NN. SMDI: an index for measuring subgingival microbial dysbiosis. *J Dental Research*. 2022;101(3):331-334.

26. Belstrom D, Constancias F, Markvart M, Sikora M, Sorensen CE, Givskov M. Transcriptional activity of predominant *Streptococcus* species at multiple oral sites associated with periodontal status. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11:752664.

27. Polymeri A, Van der Horst J, Buijs MJ, Zaura E, Wismeijer D, Crielaard W, Loos BG, Laine ML, Brandt BW. Submucosal microbiome of peri-implant sites: A cross-sectional study. *J Clinical Periodontology*. 2021;48(9):28–32.

28. Kotsakis GA, Olmedo DG. Peri-implantitis is not periodontitis: Scientific discoveries shed light on microbiome-biomaterial interactions that may determine disease phenotype. *Periodontology 2000*. 2021;86: 231 - 240.

29. Kligman S, Ren Z, Chung CH, Perillo MA, Chang YC, Koo H, Zheng Z, Li C. The Impact of Dental Implant Surface Modifications on Osseointegration and Biofilm Formation. *J Clinical Medicine*. 2021;10:164-166.
30. Souza JG, Costa Oliveira BE, Bertolini M, Lima CV, Retamal-Valdes B, de Faveri M, Feres M, Barão VAR. Titanium particles and ions favor dysbiosis in oral biofilms. *J Periodontal Research*. 2020;55(2):258–261
31. Jo Y, Kim YT, Cho H, Ji MK, Heo J, Lim HP. Atomic layer deposition of ZrO₂ on titanium inhibits bacterial adhesion and enhances osteoblast viability. *Int Journal of Nanomedicine*. 2021;24(16):15–23
32. Camargo SEA, Xia X, Fares C, Ren F, Hsu SM, Budei D, Aravindraja C, Kesavalu L, Esquivel-Upshaw JF. Nanostructured Surfaces to Promote Osteoblast Proliferation and Minimize Bacterial Adhesion on Titanium. *Materials (Basel)*. 2021;14(16):43, 44.
33. Baseri M, Radmand F, Hamed R, Yousef M, Kafli HS. Immunological Aspects of Dental Implant Rejection. *Biomedical Research Int*. 2020;9(2020):727.
34. Galarraga-Vinueza ME, Obreja K, Ramanauskaite A, Magini R, Begic A, Sader R, Schwarz F. Macrophage polarization in peri-implantitis lesions. *Clinical Oral Investigation*. 2021;25(4):35–39
35. Boyer E, Leroyer P, Malherbe L, et al. Oral dysbiosis induced by *Porphyromonas gingivalis* is strain-dependent in mice. *J Oral Microbiology*. 2020;12(1):1832837.

36. Saremi L, Shafzadeh M, Esmaeilzadeh E, Ghafari ME, Mahdavi MH, Amid R, Kadkhodazadeh M. Assessment of IL-10, IL-1 β and TNF- α gene polymorphisms in patients with peri-implantitis and healthy controls. *Molecular Biology Rep.* 2021;48(3):2285.
37. Li Y, Ling J, Jiang Q. Inflammasomes in Alveolar Bone Loss. *Front Immunology.* 2021;9(12): 691.