



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ASPECTOS GENÉTICOS EN LA ETIOLOGÍA DE LA
ENFERMEDAD PERIODONTAL

T E S I N A

Que para obtener el Título de:

CIRUJANA DENTISTA

Presenta:

LILIANA YANET LUNA ESPEJEL

DIRECTORA: C. D. CAROLINA HATSUE HIGASHIDA
GUERRERO

MÉXICO, D.F.

OCTUBRE 2004

Uo. Bo.
Caroli Higashida



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Te agradezco Dios por acompañarme e iluminar mi camino, por todo el bien que de ti recibo, por ser mi mejor amigo.

A mi padre por qué aunque ya no estas, mi triunfo es el tuyo, gracias por tu esfuerzo y sacrificio.

Te Amo

Mami gracias por tu cariño, cuidados desvelos, confianza y apoyo incondicional, eres una gran persona y la mejor mamá.

Chiquitina gracias por amarme y cuidarme por ser la mejor de las abuelitas.

A mis hermanos por ser nobles y pacientes. por ayudarme a ser mejor cada día, por ser como unos Padres.

Gracias

Toño gracias por tu apoyo, paciencia y Amor.

A mis amigas y amigos con los cuales compartí grandes experiencias.

A la Universidad por el beneficio que me otorgó de gozar sus instalaciones.

A los Profesores, Maestros y Doctores que compartieron su sabiduría y que gracias a eso estoy aquí.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO 1 ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

1.1	Microbiología de la Enfermedad Periodontal.....	6
1.2	Biopelícula Dentobacteriana.....	7
1.3	Cálculo Dental.....	10

CAPÍTULO 2 PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

2.1	Encía Clínicamente Sana.....	12
2.2	Inflamación Gingival.....	12
2.3	Lesión Gingival Inicial.....	13
2.4	Lesión Gingival Temprana.....	14
2.5	Lesión Gingival Establecida.....	15
2.6	Lesión Gingival Avanzada.....	16
2.7	Procesos Patogénicos.....	17
2.8	Procesos de Defensa del Huésped.....	19
2.9	Leucocitos Polimorfonucleares.....	20
	2.9.1 Citocinas.....	21
	2.9.2 Citocinas Proinflamatorias.....	22
	2.9.3 Citocinas Quimiotácticas.....	23
	2.9.4 Linfocinas.....	24
	2.9.5 Prostaglandinas.....	24
	2.9.6 Interacciones de las Células Endoteliales y Leucocitos.....	25

CAPÍTULO 3 FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

3.1	Influencia del Tabaco	27
3.2	Diabetes mellitus.....	27
3.3	Interacción Bacteriana.....	28
3.4	Influencia Medicamentosa.....	29
3.5	Trastornos Psicossomáticos.....	30
3.6	VIH / SIDA.....	30
3.7	Factores Genéticos.....	31
3.8	Indicadores de Riesgo.....	31

CAPÍTULO 4 FACTORES GENÉTICOS EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

4.1	Genética Molecular.....	34
4.2	Polimorfismos.....	38
4.3	Polimorfismos de un Sólo Nucleótido.....	39
4.4	Polimorfismos Genéticos Relacionados con la Enfermedad Periodontal.....	40
4.5	Futuro de los Aspectos Genéticos en el Diagnostico y Tratamiento de la Enfermedad Periodontal.....	43

CONCLUSIONES.....	45
-------------------	----

FUENTES DE INFORMACIÓN.....	46
-----------------------------	----

Introducción

La periodontitis es una enfermedad multifactorial. La presencia de microorganismos en la biopelícula dentobacteriana es una condición necesaria, ya que son los iniciadores para causar la enfermedad periodontal. Las manifestaciones y el desarrollo de la periodontitis es influenciada por una variedad de factores determinantes como son los factores locales, factores sistémicos y factores genéticos, bajo diversos niveles de determinación, particulares e individuales, de naturaleza inflamatoria y múltiples manifestaciones, y cuyo estado inicial, en la gran mayoría de los casos, es de carácter reversible, sin afectar el tejido conectivo de soporte (ligamento periodontal y hueso alveolar). ^{1,2}

El riesgo para padecer enfermedades periodontales varía entre los individuos. En pacientes con alto riesgo, los factores del huésped parecen tener un papel importante en la susceptibilidad y pueden estar controlados, en parte, por factores genéticos que ayudan a explicar la variación en la prevalencia de periodontitis severas. El por qué algunas personas con pequeñas cantidades de placa bacteriana tienen una enfermedad periodontal grave, y sin embargo otras, con grandes acúmulos bacterianos, tienen sólo pequeños problemas periodontales, podría ser explicado en base a la variación genética. Sin embargo algunos factores son modificables mientras otros no pueden serlo fácilmente. ^{3,4}

ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

1.1 Microbiología de la Enfermedad Periodontal

La cavidad bucal está habitada por bacterias desde el nacimiento hasta la muerte. Colonizan tanto los tejidos blandos como los dientes, supra y subgingivalmente. Existen alrededor de 400 especies distintas capaces de colonizar la boca y cualquier persona puede albergar 150 o más especies diferentes. En zonas subgingivales sanas hay desde 10^3 especies y en bolsas profundas cifras 10^8 . En la placa supragingival pueden llegar a la cifra de 10^9 en una sola superficie dentaria, de modo que cientos y miles de millones de bacterias colonizan continuamente el diente en el margen gingival o por debajo de éste a lo largo de toda la vida. La ironía radica en que la mayoría de los sitios periodontales en la mayor parte de las personas no muestran nueva pérdida de las estructuras de soporte en un momento determinado. Las relaciones ecológicas entre la microflora periodontal y el huésped son generalmente benignas, puesto que no es frecuente el daño de los tejidos de sostén. Sin embargo, se trata de un subgrupo de especies bacterianas que son capaces de provocar la destrucción del periodonto.^{3,4}

Los microorganismos considerados como periodontopatógenos son:

Actinobacillus actinomycetemcomitans, *Porphyromonas gingivalis*,
Bacteroides forsythus, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*,
Fusobacterium nucleatum, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*,
Peptostreptococcus micros, especies de *Selenomonas*, especies de

eubacterium, *Streptococcus intermedius* y espiroquetas. Para que un patógeno periodontal cause enfermedades es esencial que sea capaz de colonizar el área subgingival y producir factores que directamente dañen los tejidos del huésped o que indirectamente conduzcan a una lesión. Para colonizar sitios gingivales una especie debe de adherirse a una o más superficies disponibles, multiplicarse, compartir satisfactoriamente las superficies con otras especies deseosas de este hábitat y defenderse contra mecanismos de defensa del huésped.^{4,5}

1.2 Biopelícula Dentobacteriana

Definición

Es un conjunto de bacterias en una matriz compuesta principalmente por polímeros bacterianos extracelulares, productos salivales y exudados gingivales.³

Placa supragingival

El esmalte y el cemento expuesto, se cubren de una fina película de glucoproteínas. Éstas desempeñan un papel de adherencia selectiva de las bacterias a la superficie dentaria. El primer material celular que se adhiera a la película son bacterias cocoides, con células epiteliales y leucocitos polimorfonucleares. Las bacterias se encuentran sobre o dentro de la película como microorganismos aislados.^{6,7}

La adherencia de los microorganismos a las superficies sólidas tiene lugar en dos etapas: un estado reversible en el cual las bacterias se adhieren débilmente, y un estado irreversible, durante el cual se consolida su adherencia.³

La cantidad de bacterias puede ser modificada por la presencia de gingivitis o de microorganismos albergados en irregularidades mínimas de la superficie dentaria las cuales están protegidas contra autoclisis.⁷

En las primeras horas, las bacterias que se adhieren a la película pueden comenzar a proliferar y a formar pequeñas colonias de microorganismos morfológicamente similares. Sin embargo, también pueden proliferar otros tipos de microorganismos en una región adyacente, la película queda fácilmente poblada por una mezcla de diferentes microorganismos. Además, algunos gérmenes son capaces de crecer entre las colonias ya establecidas. Finalmente, racimos de microorganismos de diferentes especies llegan a adherirse a la superficie dentaria o a los microorganismos ya adheridos, con lo que contribuyen a la complejidad de la composición de la placa en pocos días. En este momento, los diferentes tipos de microorganismos pueden beneficiarse mutuamente. Una característica de la placa madura es la presencia de bacterias muertas y lisadas que pueden aportar nutrientes adicionales a las bacterias.^{3, 6, 8}

El material presente entre las bacterias de la placa dental recibe el nombre de matriz intermicrobiana y constituye aproximadamente el 25% del volumen de la placa. Tres pueden ser las fuentes que contribuyen a la matriz intermicrobiana: los microorganismos de la placa, la saliva y el exudado gingival. Las bacterias pueden excretar varios productos metabólicos. Algunas pueden producir diversos polímeros de carbohidratos extracelulares que sirven como almacenamiento de energía o como material de anclaje para asegurar la retención en la placa. Las bacterias en degeneración o muertas también pueden contribuir a la matriz intermicrobiana. Las diferentes especies microbianas tienen vías metabólicas distintas y capacidad para sintetizar material extracelular.^{8, 9}

La matriz intermicrobiana varía considerablemente de una región a otra. Se ve un componente fibrilar en la matriz entre los cocos grampositivos ya que los estreptococos bucales sintetizan levanos y glucanos de la sacarosa de la dieta; en otras regiones, la matriz se presenta granulosa u homogénea. En zonas de la placa con presencia de microorganismos gramnegativos, la matriz intermicrobiana se caracteriza por la presencia de vesículas pequeñas rodeadas de una membrana trilaminar. Estas vesículas contienen endotoxinas y enzimas proteolíticas que también pueden participar en la adherencia entre las bacterias.⁹

Las proteínas y los hidratos de carbono constituyen el mayor volumen de material orgánico, mientras que los lípidos aparecen en cantidades muy pequeñas. Los fructanos son sintetizados en la placa a partir de la sacarosa de la dieta y constituyen un almacenamiento de energía que puede ser utilizado por los microorganismos en tiempos de aporte escaso de azúcar. A partir de esto se produce la síntesis de los glucanos. El mutano, no se degrada con facilidad, actúa como esqueleto de la matriz; los polímeros glucosídicos podrían ser responsables de la modificación de la placa microbiana de reversible a irreversible. Parte del contenido lipídico se encuentra en las pequeñas vesículas extracelulares, que contienen endotoxinas formadas por polisacáridos de bacterias gramnegativas.^{3,9}

Placa subgingival

Se asemeja a la placa supragingival, aunque los tipos predominantes de microorganismos varían considerablemente. Entre la placa subgingival y el diente se interpone un material orgánico electrodensó, llamado cutícula. Ésta contiene restos de la lámina de la adherencia epitelial. Representa un producto secretorio de las células epiteliales adyacentes y se ubica en el área subgingival.⁷

Adyacente al material cuticular aparece un acúmulo muy denso de microorganismos. Las bacterias son cocos, bacilos y microorganismos filamentosos grampositivos y negativos. También, se encuentran espiroquetas y diversas bacterias flageladas en la extensión apical de la placa. La capa superficial está menos condensada y se interponen leucocitos entre la placa y el recubrimiento epitelial de la hendidura gingival.^{8,9}

Cuando se forma una bolsa periodontal, el depósito bacteriano subgingival es mucho más complejo. La acumulación de placa en la porción del diente antes cubierta por los tejidos periodontales; ahora esta cubierta por microorganismos filamentosos, pero también por cocos y bacilos. Sin embargo, en las partes más profundas de la bolsa periodontal, los microorganismos filamentosos disminuyen en cantidad y en la porción apical, parecen estar ausentes.^{9,10}

La composición de los microorganismos de la bolsa periodontal, en el área de tejido blando, es diferente a la capa que se encuentra en la superficie dentaria y no se aprecia una matriz intermicrobiana definida. Estos microorganismos son una gran cantidad de espiroquetas, bacterias flageladas, cocos y bacilos gramnegativos. La multitud de espiroquetas y de microorganismos flagelados tienen motilidad y no hay matriz intermicrobiana entre ellos. La parte externa de este acúmulo microbiano de la bolsa periodontal se adhiere débilmente a la pared blanda de la bolsa.^{3,9}

1.3 Cálculo Dental

El cálculo dental es la película dentobacteriana mineralizada, cubierta en su superficie externa por placa vital, bien adherida y no mineralizada.

El cálculo supragingival es una masa de moderada dureza de color blanco cremoso amarillo oscuro ó pardo.

El grado de formación no depende solo de la cantidad de placa bacteriana presente, sino también de la secreción de las glándulas salivales. De ahí que el cálculo supragingival éste adyacente a los conductos excretores de las glándulas salivales principales.¹¹

El cálculo subgingival se encuentra en las superficies radiculares. Se extiende desde el límite cementoadamantino y hasta cerca del fondo de bolsas periodontales pues su formación se produce hacia la zona apical del margen gingival. Ésta masa mineralizada refleja acúmulos microbianos mezclados con productos del fluido crevicular y sangre.¹²

Al igual que el cálculo supragingival el cálculo subgingival constituye un medio ideal para la adhesión microbiana. El tiempo requerido para la formación de cálculo supragingival es de 2 semanas, de hecho, en pocos días puede haber ya muestras de mineralización. La placa supragingival se convierte en saliva y la placa subgingival mineralizada en presencia de exudado inflamatorio en la bolsa representando un producto secundario de la infección. La mineralización de la placa y la formación del cálculo dental varía en algunas personas.³

PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

2.1 Encía Clínicamente Sana

La encía sana responde a los desafíos microbianos sin avanzar hacia un estado de enfermedad, a causa de varios factores defensivos:

- a. El efecto antimicrobiano, de los anticuerpos.
- b. La función fagocitaria de los neutrófilos y macrófagos.
- c. El efecto perjudicial del complemento sobre los microorganismos.
- d. La descamación regular de las células epiteliales de la cavidad bucal.
- e. La barrera epitelial intacta.
- f. El flujo de líquido positivo de la hendidura gingival, que puede eliminar los microorganismos y sus productos nocivos.

Estos factores actúan al mismo tiempo para reducir la carga bacteriana y así prevenir una respuesta excesiva de los sistemas de defensa de los tejidos, que podría conducir a la formación de una lesión. La interacción huésped-microorganismo sustituye la situación clínicamente sana, modificándose para que pueda producirse gingivitis y periodontitis.³

2.2 Inflamación gingival

De 10 a 20 días de acumulo de placa se establecen signos de gingivitis en la mayoría de las personas. Esta gingivitis se manifiesta como enrojecimiento de las encías, tumefacción y tendencia incrementada del tejido blando a sangrar al sondeo. En esta etapa los signos clínicos son reversibles después de la eliminación de la placa bacteriana con medidas de control.¹⁰

Las alteraciones histopatológicas se manifiestan como cambios en la red vascular, por medio de la apertura de muchos lechos capilares. El líquido exudado y las proteínas invaden los tejidos y se produce una penetración de células inflamatorias en el tejido conectivo subyacente al epitelio de unión. El infiltrado celular inflamatorio comprende principalmente linfocitos, macrófagos y neutrófilos. Al aumentar la infiltración celular, se modifica la composición estructural y celular de los tejidos. ¹⁰

2.3 Lesión Gingival Inicial

Se produce rápidamente inflamación en cuanto se deposita placa en el diente. A las 24 horas se aprecian cambios en el plexo microvascular en la zona por debajo del epitelio de unión al llegar más sangre a la zona. Histopatológicamente, se hace evidente la dilatación de las arteriolas, capilares y vénulas. La presión hidrostática dentro de la microcirculación crece y se forman brechas intercelulares entre las células endoteliales de los capilares adyacentes. El resultado es un incremento de la permeabilidad del lecho microvascular, con el consecuente exudado de líquidos y proteínas hacia los tejidos. ^{3,10}

Al agrandarse la lesión y aumentar el flujo de líquido crevicular gingival, las sustancias nocivas de los microorganismos se diluyen tanto en el tejido como en el surco. Las bacterias y sus productos pueden entonces ser eliminados del surco. Las proteínas plasmáticas que escapan de la microcirculación son proteínas de defensa, como anticuerpos, complementos e inhibidores de proteasas y otras macromoléculas con funciones múltiples. El volumen del exudado es proporcional a la gravedad de la inflamación gingival presente. ^{3,10}

Simultáneamente a las alteraciones vasculares, la migración de los leucocitos desde el sistema vascular dentogingival está reforzada por las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1), las moléculas de adhesión leucocitaria endotelial (ELAM-1) y otras adhesinas. Estas moléculas ayudan a los leucocitos a unirse a las vénulas postcapilares y contribuyen a la diapédesis. Los leucocitos migran por un gradiente quimiotáctico hacia la hendidura y reciben ayuda en su movimiento de las moléculas de adhesión singularmente presentes en las células del epitelio de unión y por la presencia de factores quimiotácticos microbianos y del huésped. Los linfocitos pueden ser retenidos en los tejidos; al ponerse en contacto con antígenos, citocinas o moléculas de adhesión y de esa manera no se pierden rápidamente a través del epitelio de unión y hacia la placa y la cavidad bucal.

La mayoría de los linfocitos tienen la capacidad de producir receptores CD44 en sus superficies, lo cual permite la unión de la célula con el tejido conectivo. Los linfocitos T y B deben permanecer dentro de los tejidos y realizar su función inmunitaria humoral y celular, localmente. Los leucocitos se mueven a través del tejido conectivo y en su mayoría parecen acumularse en el epitelio de unión y en el área de la hendidura gingival. Los neutrófilos llegan al surco gingival.^{3,9,10}

2.4 Lesión Gingival Temprana

Se produce aproximadamente a los siete días después de la acumulación de la placa. Histológicamente, los vasos por debajo del epitelio de unión permanecen dilatados, pero su cantidad aumenta debido a la apertura de los lechos capilares previamente inactivos. El curso tamaño y cantidad de las unidades microvasculares se reflejan en el aspecto clínico del margen gingival durante esta fase.^{3,9,11}

Linfocitos y neutrófilos constituyen la infiltración leucocitaria predominante en esta etapa y se observan muy pocos plasmocitos en la lesión. El infiltrado celular inflamatorio, en esta etapa, puede abarcar hasta el 15% del volumen del tejido conectivo. Dentro de la lesión, los fibroblastos degeneran. Probablemente esto se produce por apoptosis y sirve para eliminar los fibroblastos de la zona, lo cual permite una mayor infiltración leucocitaria. De modo similar, se produce destrucción de colágena en el área infiltrada, que es necesaria para que los tejidos puedan ser separados para dejar lugar a las células infiltrantes; se puede considerar un proceso de creación de espacios. Las alteraciones inflamatorias son apreciables clínicamente en esta etapa y aproximándose al término de la segunda semana de acumulación de placa, se pueden hallar depósitos subgingivales.

Las células basales del epitelio de unión y epitelio del surco ahora han proliferado y representan un intento del cuerpo por reforzar la barrera frente a la placa.^{9, 10, 11}

2.5 La lesión Gingival Establecida

Se produce un refuerzo ulterior del estado inflamatorio mientras continúa la exposición a la placa. Hay un incremento del exudado líquido y migración de leucocitos hacia los tejidos y el surco gingival. Clínicamente, se presentará una tumefacción edematosa mayor que en la "gingivitis temprana" considerándose como "gingivitis establecida". En esta lesión se ven grandes cantidades de plasmocitos maduros situados en los tejidos conectivos coronarios, así como alrededor de los vasos. La pérdida de colágena continua en ambas direcciones, lateral y apical, al expandirse el infiltrado celular inflamatorio.

Los espacios que han sido privados de colágena se extienden mas profundamente hacia adentro de los tejidos, quedando disponible para la infiltración leucocitaria.^{2,3,9}

Durante este tiempo el epitelio dentogingival continúa proliferando. El retículo epitelial se extiende más profundamente en el tejido conectivo en un intento de mantener la integridad epitelial y formar una barrera frente a la penetración microbiana. El epitelio de la bolsa no esta adherido a la superficie dentaria y tiene una fuerte infiltración leucocitaria, con predominio de neutrófilos que migran a través del epitelio hacia el surco gingival o bolsa.

El epitelio de la bolsa es más permeable al paso de las sustancias hacia adentro y hacia fuera de los tejidos conectivos subyacentes y puede estar ulcerado en algunos puntos.

Parecen existir dos tipos de lesión establecida. Uno se mantiene estable y no progresa durante meses o años, mientras que el segundo se hace más activo y se transforma en lesiones periodontales destructivas.^{3,10}

2.6 Lesión Gingival Avanzada

Es la etapa final, al profundizar la bolsa, el epitelio que se extiende apicalmente en respuesta a la irritación de la placa; esta continúa su crecimiento en profundidad y florece un nicho ecológico anaerobio. El infiltrado de células inflamatorias se extiende lateralmente y más apicalmente en los tejidos conectivos. La lesión avanzada tiene todas las características de la lesión establecida, pero difiere considerablemente en cuanto a que existe pérdida de hueso alveolar, el daño a las fibras es amplio, el epitelio de unión migra apicalmente desde el límite cementoamantino y hay amplias manifestaciones de lesión tisular inflamatoria e inmunopatológica.

La lesión ya no está localizada y el infiltrado celular inflamatorio se extiende lateral y apicalmente en el tejido conectivo. Los plasmocitos constituyen el tipo celular predominante en la lesión avanzada.^{2, 3, 10}

2.7 Procesos Patogénicos

La enfermedad periodontal se inicia y se mantiene por factores producidos por la microflora subgingival. Algunas sustancias pueden dañar directamente a las células y tejidos de huésped, mientras que otros componentes microbianos pueden activar los sistemas inflamatorios o inmunitarios celular y humoral que dañarán al periodonto secundariamente. Ésta última vía es la responsable de la mayor parte de la destrucción periodontal.^{3, 12}

Los microorganismos de la placa pueden alterar los componentes celulares y estructurales del periodonto por medio de la liberación de sus productos proteolíticos y metabolitos de desecho, y la formación de sustancias nocivas.^{3, 12}

Los microorganismos producen una gran variedad de enzimas solubles con el fin de digerir las proteínas extracelulares del huésped y así producir nutrientes para su desarrollo. Entre las enzimas liberadas por las bacterias hay proteasas capaces de digerir colágena, elastina, fibronectina, fibrina y otros componentes de la matriz intercelular del epitelio y tejido conectivo. Un ejemplo de estas enzimas son las proteasas gingivaína y gingipaína, producidas por *P. ginivalis*, la cual tiene gran potencial y capacidad para inducir una fuerte respuesta inmunitaria humoral.^{3, 12}

Las metaloproteinasas de la matriz (MMP) secretados por los neutrófilos y otras células como los fibroblastos, están activas en el surco gingival. Los fragmentos de colágena hallados en el surco son resultado predominantemente de la acción de la proteasa microbiana más que de la del huésped.⁹

El efecto de los productos estructurales, enzimáticos y de desecho es estimular, la producción de citocinas celulares del huésped. Las citocinas así producidas son predominantemente proinflamatorias y poseen efectos múltiples que sirven para reforzar la respuesta inflamatoria, también estimulan la actividad de la metaloproteinasa de la matriz aparte de reclutar leucocitos a esta zona.^{3,9}

Los lipopolisacáridos (LPS) (endotoxinas) de los microorganismos gramnegativos son capaces de provocar la respuesta inflamatoria e inmunitaria e interactuar con las células del huésped, su función es estimular citocinas y moléculas de la membrana externa, proteínas y enzimas, también tienen efectos en el sistema de coagulación y en el sistema del complemento, produciendo una alteración en la homeostasis y la formación de péptidos proinflamatorios.^{3,8}

Los LPS, ácidos lipoteicoicos (LTA) y proteínas o polisacáridos específicos producidos y liberados por los microorganismos subgingivales activan a los mediadores químicos de la inflamación para que produzcan permeabilidad vascular e induzcan mediante acciones quimiotácticas, a las células inflamatorias a migrar hacia los tejidos y estimular la liberación de sustancias proinflamatorias y citocinas por las células de defensa. Las respuestas inmunitarias frente a los microorganismos estarán dirigidas principalmente contra las proteínas y polisacáridos de la membrana externa y contra las enzimas y toxinas liberadas extracelularmente.

Estas reacciones inmunitarias tendrán como resultado un incremento en la liberación de citocinas y mediadores proinflamatorios, que a su vez aumentarán los efectos de inflamación y así serán más nocivos para el huésped.^{3, 13}

2.8 Procesos de Defensa del Huésped

Los procesos inflamatorios e inmunitarios que están relacionados, con la respuesta del huésped a la lesión, son reacciones innatas (inespecíficas) y de adaptación (específicas). Las reacciones innatas son la respuesta inflamatoria y no involucran mecanismos inmunológicos. Las reacciones de adaptación tienden a ser más eficaces, dado que la respuesta del huésped es una respuesta inmunológica frente a los microorganismos.^{3, 14}

Los mecanismos inmunitarios innatos actúan sin necesidad de tener contacto previo con el microorganismo causante de la enfermedad. Éstos son las barreras físicas de las superficies epiteliales cutáneas y mucosas y los aspectos vascular y celular de las respuestas inflamatorias. El huésped tiene un repertorio extenso de defensas para impedir la invasión de los patógenos. Las respuestas eficaces se traducen en una lesión que se resuelve rápidamente o en la falta de lesión. Una respuesta ineficaz puede dar como resultado una lesión crónica.^{3, 14}

Microscópicamente cuando hay inflamación la encía se observa enrojecida, hinchada, caliente y sensible, y en sitios específicos puede haber pérdida de función. El enrojecimiento y el calor se deben a la vasodilatación y al incremento en el flujo sanguíneo.

La tumefacción es el resultado del aumento de la permeabilidad vascular y de la filtración de las proteínas plasmáticas, que crean un potencial osmótico que atrae líquido hacia los tejidos. En las alteraciones vasculares hay una acumulación de células inflamatorias que infiltran la lesión. El dolor rara vez se experimenta en la enfermedad periodontal, en particular en las primeras etapas. Sin embargo, puede llegar a presentarse debido a la estimulación de los nervios aferentes por los mediadores químicos de la inflamación.^{3, 13}

2.9 Leucocitos Polimorfonucleares (PMN)

El PMN es el leucocito predominante en el surco gingival, tanto en estado de salud como en enfermedad. Los PMN de la circulación son atraídos al área por la vía de los estímulos quimiotácticos provenientes de la placa dentobacteriana.^{3, 12}

Histológicamente, se pueden observar atravesando el tejido conectivo gingival inflamado. También se observan PMN en la encía clínicamente sana y son reclutados en respuesta a los factores quimiotácticos en la región del surco gingival.^{3, 12}

La cantidad de PMN aumenta en el surco gingival con el desarrollo de la gingivitis y se encuentra un número mayor en los sitios con periodontitis. La migración de los leucocitos hacia el tejido conectivo gingival y a través del epitelio de unión hacia el surco gingival, está controlada por las moléculas de adhesión.

Los PMN del surco gingival constituyen la primera línea de defensa contra los patógenos periodontales. La elastasa, una proteasa de serina, es un constituyente granular primario de los PMN que causa degradación tisular y está presente con mayor actividad en sitios de inflamación gingival.^{3, 15}

2.9.1 Citocinas

Las citocinas son proteínas solubles segregadas por células, que actúan como moléculas mensajeras que transmiten señales a otras células, iniciando y manteniendo la respuesta inmunitaria e inflamatoria y regulando el desarrollo y la diferenciación celular. Las interleucinas son miembros del grupo de las citocinas y participan fundamentalmente en la comunicación entre los leucocitos y las otras células implicadas en los procesos inmunitarios e inflamatorios, como las células epiteliales, endoteliales y los fibroblastos. Estas moléculas son liberadas en pequeñas cantidades y ejercen diversas acciones sobre las células portadoras del receptor específico de esta citocina. Las citocinas son numerosas y forman una red activa que controla la respuesta del huésped. El control de la liberación y acción de las citocinas es complejo y depende de inhibidores y receptores.

Muchas citocinas son capaces de actuar sobre la célula que las produjo, de manera que autoestimulan su propia producción y la producción de otras citocinas.^{3, 15}

2.9.2 Citocinas Proinflamatorias

La interleucina-1 (IL-1) y el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) son citocinas que no están relacionadas estructuralmente y se fijan a receptores celulares distintos, no obstante sus efectos biológicos se asemejan tanto que son casi intercambiables. Su importancia es promover las respuestas inmunitarias humoral y celular. Actúan junto con la Interleucina 6 (IL-6) con la cuál originan efectos sinérgicos.^{3, 15}

La IL-1 es una citocina prototipo multifuncional ya que juega un papel importante en la inflamación aguda y crónica. IL-1 se produce principalmente por los monocitos, macrófagos, y PMN. Otras células productoras de IL-1 que se han identificado son células epiteliales, queratinocitos, fibroblastos dérmicos, células B, y osteocitos; aunque se observan diferencias en el proceso y la cantidad de secreción de IL-1 en estas células. Los macrófagos de la sangre son las células que más secretan IL-1 y recientemente, se ha encontrado que las células B son una fuente productora de IL-1 en las enfermedades periodontales.^{15, 16}

La IL-1 induce la producción de moléculas inflamatorias potentes, como las prostaglandinas, los leucotrienos, factor activador de plaquetas y citocinas, regula las moléculas de adherencia celular endotelial y también afecta los procesos de inmunidad. También participa en la regulación de algunas funciones vitales, como el reclutamiento de células de inmunidad, la proliferación celular, destrucción del tejido, la resorción del hueso, la reducción celular del músculo liso, la tensión arterial, y la función de las células del sistema nervioso central.

Con todo estas capacidades, IL-1 parece actuar como la principal citocina en muchas enfermedades crónicas que van de la artritis reumatoide, Alzheimer, leucemia mielocítica aguda, diabetes mellitus y en la periodontitis.¹⁶

La IL-1 y el TNF también inducen la expresión de muchas otras citocinas y mediadores inflamatorios. Hay dos tipos distintos de IL-1, llamados IL-1 α e IL-1 β y estos son codificados por medio de genes separados, comparten solo el 26% de semejanza en cuanto a su secuencia de aminoácidos. También existen dos tipos de TNF llamados TNF α y TNF β . El TNF α es producido por macrófagos activados y el TNF β es producido por linfocitos T activados, ambos producen necrosis hemorrágica de ciertos tumores y son mediadores de algunas enfermedades parasitarias.^{3, 15, 16}

La Interleucina 6 (IL-6) puede ser producida por linfocitos T y B, monocitos, células endoteliales, células epiteliales y fibroblastos. El gen de la IL-6 está situado en el cromosoma 7.¹⁵

La IL-1, IL-6 y el TNF son las citocinas que estimulan la resorción e inhiben la formación ósea. Pueden actuar sobre los fibroblastos para promover la reparación o la destrucción de la matriz celular y los polimorfismos genéticos de la IL-1 β y la IL-6 se asocian con el desarrollo de estomatitis aftosa.^{16, 17}

2.9.3 Citocinas Quimiotácticas

La interleucina 8 (IL-8), tiene poderosas funciones quimiotácticas para los leucocitos, particularmente para los neutrófilos, pero también para los linfocitos y macrófagos. Estas moléculas actúan reclutando células de defensa en zonas donde se las necesita y son importantes en las respuestas mediadas por células.^{3, 15}

2.9.4 Linfocinas

Los linfocitos T colaboradores 1 y 2 (TH1 y TH2) regulan las respuestas inmunitarias humoral y celular vía las citocinas. La respuesta inmunitaria humoral es promovida por TH2, que produce citocinas características, interleucina 4 (IL-4), interleucina 5 (IL-5), interleucina 10 (IL-10), e interleucina 13 (IL-13). Los linfocitos TH1 liberan Interleucina 2 (IL-2) e interferón (IFN), que refuerzan las respuestas mediadas por células.^{15, 19}

Estas citocinas constituyen un mecanismo preciso para el control de la respuesta inmunitaria, de modo que sea adecuada para enfrentarse al patógeno. Las citocinas pueden influir sobre la respuesta inmunitaria determinando la clase de inmunoglobulina producida, lo que puede tener un efecto profundo sobre la función de los anticuerpos. Existen 4 tipos de anticuerpos IgG (IgG 1-4) de acuerdo a la porción Fc de estas moléculas. El subtipo de anticuerpo influye sobre su función, siendo el IgG2 un antígeno de unión menos fuerte que el IgG1.^{3, 12}

2.9.5 Prostaglandinas

Las prostaglandinas, derivadas del ácido araquidónico, son mediadoras importantes de la inflamación. Las citocinas proinflamatorias son capaces de estimular a los macrófagos y a otras células para producir cantidades elevadas de prostaglandinas, en particular prostaglandina E2 (PGE2), un vasodilatador potente e inductor de la producción de citocinas por diversas células.

Esta prostaglandina actúa sobre los fibroblastos y osteoclastos, junto con las citocinas, para inducir la producción de metaloproteinasas de la matriz, lo cual es relevante para el recambio tisular y para el proceso destructivo periodontal.^{3, 12.}

2.9.6 Interacción de Células Endoteliales y Leucocitos

El endotelio que tapiza los vasos separa estructural y funcionalmente los elementos sanguíneos del tejido extravascular. Durante una respuesta inflamatorio local, la lesión en una zona produce la liberación de mediadores químicos de la inflamación que cambian las proteínas vasculares, provocando la acumulación de células hemáticas en el sitio de la lesión. Se produce adhesión localizada de leucocitos hemáticos periféricos a la capa celular endotelial. En la migración celular participan tres estructuras principales: las células endoteliales, las moléculas de adhesión celular (los receptores y sus ligandos) y las células extravasadas. La adhesión de los leucocitos parece ser esencial en el control del tránsito celular hacia las áreas inflamadas y las citocinas podrían desempeñar un papel importante en la regulación de este tránsito. Esto puede ser regulado en parte por los efectos de las citocinas sobre las células endoteliales para facilitar la migración leucocitaria a través de la pared vascular.^{3, 13}

FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

Existen múltiples evidencias empíricas y teóricas que indican que muchas enfermedades tienen más de una causa, es decir que son de etiología multifactorial. En la mayoría de las enfermedades infecciosas es sabido que la presencia de microorganismos es una condición necesaria.

Así, el germen sólo no es suficiente para causar una patología; antes bien, el desarrollo de la enfermedad puede depender de otros factores.³

Los factores de riesgo pueden ser factores ambientales, de comportamiento o biológicos, que al estar presentes, aumentan la posibilidad de que un individuo contraiga la enfermedad. Son parte de la "cadena causal" y tienen relación directa con el establecimiento de la enfermedad. La exposición de un factor o factores de riesgo puede ocurrir en un punto único, en varios puntos o en puntos separados en el tiempo o en forma continua. Sin embargo, para que se identifique como factor de riesgo, la exposición debe ocurrir antes del comienzo de la enfermedad. El término indicador de riesgo debe reservarse para los factores de riesgo probables.^{1, 4, 12}

3.1 Influencia del Tabaco

El consumo del tabaco reduce la respuesta fagocitaria, la perfusión tisular factor que predispone a la gingivitis necrosante, disminuye la cantidad de IgG2 en suero y altera la función de los leucocitos polimorfonucleares afecta la vasculatura, el tejido conectivo y las células del sistema inmunológico, alterando la reparación tisular y las respuestas inmune e inflamatoria. Los productos del humo del cigarro, como la nicotina y el monóxido de carbono, están presentes en el fluido crevicular.

Los fumadores, tienen una clara tendencia a la enfermedad periodontal, debido al efecto local de los productos derivados de la combustión del tabaco y el efecto general desencadenado por los productos tóxicos sobre el organismo. También el tabaco posee una acción sobre la salivación, la cual se ve aumentada, favoreciendo la mineralización de la placa bacteriana y por ende la formación de cálculo.^{1, 2, 20}

3.2 Diabetes mellitus

La diabetes ejerce un efecto adverso sobre el periodonto, modificando la respuesta de los tejidos a factores locales y produciendo cambios anatómicos en la encía que, favorecen la acumulación de placa y el avance de la enfermedad periodontal.^{3, 12}

La diabetes mellitus es un trastorno metabólico caracterizado por hiperglucemia crónica que altera el metabolismo de lípidos y proteínas. Los pacientes diabéticos muestran cicatrización de heridas deficiente y una capacidad reducida para responder ante las infecciones.^{3, 12}

La influencia de la diabetes sobre el periodonto se presenta en tendencia al agrandamiento gingival, pólipos gingivales sésiles o pediculados, proliferaciones gingivales pólipoides, formación de abscesos, periodontitis y movilidad dentaria. En algunos estudios se ha reportado un mejor estado periodontal en pacientes diabéticos controlados que en no controlados.^{3, 4, 12}

Lo más notable de la diabetes no controlada es la reducción de los mecanismos de defensa y el aumento de la propensión a infecciones que conducen a enfermedad periodontal destructiva, debido a un aumento en la concentración de enzimas catabólicas en el fluido crevicular.^{2, 12}

3.3 Interacción Bacteriana

Hay tres bacterias específicas como agentes causales de la periodontitis: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromona gingivalis* y *Bacteroides forsythus*. Por lo común, *P. Gingivalis* y *B. forsythus* se encuentran en la periodontitis crónica, en tanto que *A actinomyceemcomitans* se relaciona con la periodontitis agresiva. Estudios hechos apoyan la delineación de estas tres bacterias como factores de riesgo para la enfermedad periodontal, ya que su eliminación o supresión influye en el resultado del tratamiento, hay reacción del huésped a estos patógenos y estos a su vez están relacionados con factores de virulencia, y la inoculación de estas bacterias en modelos animales genera enfermedad periodontal. Aunque estos criterios no fundamentan del todo la causa, hay ciertos signos de que *Campylobacter rectus*, *Eubacterium nodatum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia/nigrescens*,

Peptostreptococcus micros, *Streptococcus intermedius* y *Treponema denticola* son factores causales de la periodontitis.^{1, 4, 12}

3.4 Influencia Medicamentosa

La fenitoína, ciclosporina y bloqueadores de canales de calcio. Son fármacos que cambian el metabolismo del tejido conectivo, causando un incremento en los componentes extracelulares de la matriz y sobre las fibras de colágena.^{3, 12, 20}

La terapia con fenitoína está asociada con la hiperplasia gingival. El crecimiento gingival comienza a aparecer en los primeros tres meses de administrada la droga y es más rápido en el primer año. Clínicamente el crecimiento gingival comienza como una difusa inflamación en la papila interdental. El tejido gingival tiene un crecimiento lobular, de color rosa coral hasta rojo profundo dependiendo de la cantidad de infiltrado inflamatorio presente en los tejidos. En casos severos de hiperplasia, las coronas clínicas de los dientes pueden estar cubiertas. La incidencia es más marcada en los dientes anteriores superiores e inferiores por vestibular. Muchos estudios muestran una clara relación entre el estado de higiene oral del paciente y la magnitud del crecimiento gingival inducido por la fenitoína.

Largas terapias con fenitoína se reportan como causantes de inmunosupresión. Anormalidades en la función inmune incluyen deficiencia en la circulación de la IgA, inhabilidad de desarrollar anticuerpos a varios tipos de antígeno cambiante, depresión de la capacidad de manifestar reacciones retardadas de hipersensibilidad. Una reducción en la secreción de IgA hará los tejidos más susceptibles a la inflamación.^{3, 12, 20}

La ciclosporina inhibe la proliferación de linfocitos T, también posee efectos adversos como nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, y neurotoxicidad.²⁰

3.5 Trastornos Psicosomáticos

La incidencia de la gingivitis ulcerativa necrosante aumenta durante periodos de estrés emocional y psicológico, lo que sugiere que hay una relación. El estrés emocional interfiere en la función del sistema nervioso central y el sistema inmunológico, ya que puede generar niveles mayores de hormonas circulantes que llegan a tener efecto sobre el periodonto.

Acontecimientos agobiantes, llevan a una mayor prevalencia de la enfermedad periodontal (pérdida de inserción), y hay una relación entre factores psicosociales y hábitos como fumar y mala higiene bucal y la periodontitis crónica.^{1,12}

3.6 VIH/SIDA

Existe la hipótesis de que la disfunción inmunitaria a causa del virus de inmunodeficiencia humana (HIV) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) aumenta a la propensión de la enfermedad periodontal. En un estudio fueron examinados 29 sujetos seropositivos a VIH desde su inicio y a los 3 meses y no se registró ni alta prevalencia ni incidencia de pérdida de inserción y su flora subgingival se asemejó a la de sujetos no afectados sistémicamente. Sin embargo, en el seguimiento de 20 meses de un estudio de 114 hombres homo/ bisexuales, se reveló una clara relación entre la incidencia de la pérdida de inserción y de inmunosupresión.

Los autores sugirieron que la seropositividad en combinación con la edad mayor confiere a un aumento en el riesgo de pérdida de inserción.^{3, 12}

3.7 Factores Genéticos

La gran cantidad de casos con periodontitis agresiva localizada y también generalizada señala una intervención de los factores genéticos en estas enfermedades. Se ha relacionado los polimorfismos de la IL-1, L-1 β , la IL-1RN, el TNF, el receptor Fc γ RIII y N-acetiltransferasa (NAT 2), genotipos específicos identificados como factores de riesgo en la destrucción periodontal.^{4, 5, 18, 22}

NOTA: ESTE PUNTO SE DESARROLLARA EN EL SIGUIENTE CAPITULO

3.8 Indicadores de Riesgo

Edad

Es posible que los cambios degenerativos relacionados con la edad incrementen la propensión a la periodontitis. Sin embargo, también es posible que la pérdida de inserción y de hueso que se ve en personas de mayor edad sea el resultado de la exposición prolongada a otros factores de riesgo que existen en la vida de las personas, y que crean un efecto acumulativo con el tiempo. Algunos estudios, señalan que es mínima la pérdida de inserción en personas de la tercera edad que siguieron programas preventivos toda su vida. Por consiguiente la enfermedad periodontal sería una consecuencia evitable de los mecanismos de envejecimiento y la edad no aumentaría la susceptibilidad.

Pero queda por establecer si los cambios relacionados con el envejecimiento, como la ingesta de medicamentos, reducción en la función inmunitaria y alteración del estado nutricional interactúan con otros factores de riesgo para incrementar la susceptibilidad a la periodontitis.^{4, 12}

Las manifestaciones de pérdida de inserción puede tener mayores consecuencias en pacientes jóvenes. Cuanto más joven es el paciente, tanto mayor es el tiempo que tiene para quedar expuesto a factores causales.¹²

Además, la periodontitis agresiva en jóvenes suele estar vinculada con un factor de riesgo inmodificable como es la predisposición genética a la enfermedad. Por lo tanto, los jóvenes con enfermedad periodontal pueden estar en mayor riesgo de tener la enfermedad a medida que envejecen.¹²

Género

El género desempeña un papel en la enfermedad periodontal. En una encuesta realizada en E.U. reveló que los varones tienen mayor pérdida de inserción que las mujeres. Además, los varones tienen peor higiene bucal que las mujeres, como lo señala la mayor cantidad de placa y cálculo. Por lo consiguiente, las diferencias de género en la prevalencia y gravedad de la periodontitis se relaciona con hábitos de prevención.^{4,12}

Clase Social

Es posible relacionar la gingivitis y la mala higiene bucal con el estado socioeconómico o clase social muy baja. Esta situación es más atribuible a la menor conciencia de cuidado dental y menor frecuencia de visitas al consultorio dental comparado con individuos de nivel socioeconómico superior.^{1, 4, 12}

Osteoporosis

La osteoporosis se consideró como factor de riesgo para la periodontitis. Aunque algunos estudios en animales indican que la osteoporosis no inicia la periodontitis, hay pruebas de que la reducción de la masa ósea que sucede en la osteoporosis puede agravar la progresión de la enfermedad periodontal. En un estudio de 12 mujeres con osteoporosis y 14 mujeres sanas, hallaron que las mujeres con osteoporosis tuvieron mayor pérdida de inserción.^{1, 3, 4, 12}

FACTORES GENÉTICOS DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

La herencia multifactorial genera varios trastornos del desarrollo que causan malformaciones congénitas y muchos trastornos frecuentes de la edad adulta. Hay una combinación de pequeñas variaciones que en conjunto pueden producir un defecto grave o predisponer a éste. También participan los factores ambientales. Los trastornos multifactoriales tienden a repetirse en familias, pero no muestran los patrones genealógicos característicos de los rasgos monogénicos.²³

Uno de los más importantes avances en las ciencias clínicas ha sido la aplicación de la genética molecular, la cual ofrece nuevos descubrimientos en el desarrollo de mecanismos dentales, orales y faciales. Estos procesos complejos involucran muchos tipos celulares y la expresión coordinada de múltiples genes. El estudio de enfermedades genéticas, en las cuales la evolución de los defectos ocurridos como consecuencia de la mutación de un gen, permite el análisis de transformaciones moleculares que produce el complejo de estructura de la cabeza y la cara. Las técnicas usadas para identificar y aislar los genes involucrados en el desarrollo de algunas enfermedades y tumores en crecimiento, aún son estudiadas.²³

4.1 Genética Molecular

El material nuclear de una célula en división forma pequeños cuerpos, denominados cromosomas. Los cromosomas se hallan constituidos por ácido desoxirribonucleico (ADN),

Los genes son una secuencia de ADN cromosómico que se requiere para la generación de un producto funcional, sea este un polipéptido o una molécula de ácido ribonucleico (ARN) funcional. ^{17, 24}

Cada gen ocupa una posición definida llamada locus. La composición bioquímica de los genes puede variar en cualquier locus. Los genes dirigen la síntesis de los polipéptidos, de los que se forman las proteínas. Alelos diferentes determinan comúnmente la producción de polipéptidos distintos. ¹⁷

Los 46 cromosomas de las células somáticas constituyen 23 pares, las variaciones en la secuencia de nucleótidos en un locus determinado se llaman alelos. Para un locus determinado, se considera que un individuo es homocigótico si los alelos son idénticos en cromosomas homólogos, o heterocigotos si los alelos son diferentes. Algunos alelos se relacionan con cambios profundos en el fenotipo, en tanto que otros no tienen efectos de los alelos en la región que codifica a un gen o en regiones adyacentes no codificantes que controlen la transcripción o expresión del gen. ²⁵

El término marcador genético se refiere a cualquier gen o secuencia de nucleótidos que pueden ubicarse en un sitio o región específica de un cromosoma. ¹²

El genoma humano en su forma diploide se compone aproximadamente de 6 a 7.000 millones de pares de bases. La información genética esta contenida en el DNA en los cromosomas dentro del núcleo celular. ²⁴

La información genética se halla codificada en el ADN por la secuencia de las cuatro bases que forman parte de la molécula de ADN.

El código genético contiene cuatro bases, del que se hacen secuencias de tres bases (triplete). Cada triplete codifica un aminoácido. Una serie de tripletes establece el orden específico según el cual los aminoácidos se disponen en la cadena de un polipéptido. Un gen es una secuencia de tripletes, que contiene el código de un polipéptido.²⁶

El polipéptido puede ser ya una proteína completa ó varios polipéptidos deben unirse para formar la proteína.

Los ácidos nucleicos, ADN Y ARN, son macromoléculas (polímeros), con tres tipos de componentes.

1. Azúcar: es el glucósido que contiene cinco átomos de carbono (pentosa). En el ADN el azúcar es la desoxirribosa.
2. Fosfato
3. Base: una base que contiene nitrógeno. Puede ser una purina, o una pirimidina.²⁶

Las dos bases púricas son la adenina (A) y la guanina (G); las dos bases pirimidínicas son la timina (T) y la citosina (C). Las bases se unen entre si por medio de puentes de hidrógeno. En el ADN la A suele aparejarse sólo con la T (A=T); LA G con la C (G=C). Una base, un azúcar y un fosfato se combinan para formar un nucleótido. Los nucleótidos se combinan a su vez y forman polinucleótidos, constituidos por un esqueleto en el que alternan el azúcar y el fosfato, y del que se proyectan las bases. Cada base se fija en el azúcar. Existen cuatro bases distintas y, por tanto, puede formarse cuatro nucleótidos diferentes.²⁷

La función del ADN consiste en dirigir la producción de polipéptidos, cuyas moléculas están formadas por aminoácidos dispuestos según una secuencia específica, y unidos por medio de enlaces péptidicos.²⁵

La estructura química del ARN es similar a la del ADN, excepto en que cada nucleótido en el ARN tiene un componente azúcar de ribosa, en vez de desoxirribosa; además el Uracilo (U) en vez de la timina. Y en el ARN el U se apareja con la (A =U). Este interviene en las síntesis de proteínas.²⁶

El ADN dirige la síntesis y la secuencia del ARN; el ARN dirige la síntesis y la secuencia de polipéptidos, y proteínas específicas y participan en la síntesis y el metabolismo del ADN y ARN.²⁴

El ADN debe ser capaz de repetirse con gran exactitud para que la información genética no se altere durante su transmisión a la generación siguiente.

La información genética se almacena en el ADN por medio de un código, en el que la secuencia de bases adyacentes determina la secuencia de aminoácidos en el polipéptido codificado.^{25,26}

Primero el ARN se sintetiza a partir del ADN modelo conocido como transcripción. El ARN que contiene la información codificada en forma de ARN mensajero (mARN), es transportado del núcleo al citoplasma, donde la secuencia de ARN es traducida para determinar la secuencia de aminoácidos en la proteína que está siendo sintetizada. El proceso de traducción ocurre en los ribosomas. Los ribosomas están constituidos por muchas proteínas estructurales diferentes en asociación con un ARN ribosómico (rARN). La traducción involucra un tipo aún ARN de transferencia (tARN).²⁶

La composición genética de un organismo se denomina genotipo, y el conjunto de sus rasgos y características se llama fenotipo. El fenotipo está determinado por la interacción de los genes y el ambiente.

Los rasgos y enfermedades pueden depender de un solo gen (monogénicos), varios genes (oligogénicos), o muchos genes (poligogénicos).²⁴

4.2 Polimorfismos

La enfermedad genética constituye la manifestación más obvia y a menudo la más extrema del cambio genético que destaca sobre un trasfondo de variabilidad genética enteramente normal.²⁵

Muchas proteínas diferentes se sintetizan en cada célula del cuerpo. Estas proteínas incluyen enzimas y componentes estructurales que generan todos los procesos metabólicos y de desarrollo de un organismo. La relación fundamental entre genes y proteínas es que la secuencia codificadora de bases en el ADN de un determinado gen especifica la secuencia de aminoácidos en la cadena polipeptídica correspondiente. Por lo tanto, un cambio de nucleótidos o mutación en un gen puede conducir a la formación de un proteína variante que puede tener alteradas sus propiedades como consecuencia de un cambio estructural. Sin embargo, otras modificaciones en el ADN pueden no tener un efecto fenotípico, ya sea porque el cambio no altere la secuencia de aminoácidos primaria de un polipéptido o porque la modificación en la secuencia de aminoácidos codificada ocurra en una región no importante del polipéptido. No todas las proteínas variantes, tienen consecuencias clínicas. Muchas proteínas existen normalmente en una o más formas relativamente comunes, distintas desde el punto de vista genético y diferente en cuanto a su estructura, situación conocida como polimorfismo.

Polimorfismo genético se define como la presencia de múltiples alelos en un locus, en la que al menos dos alelos aparecen con frecuencias mayores al 1%.^{25, 26}

La amplia incidencia de polimorfismos genéticos implica que cualquier individuo probablemente sea heterocigoto para muchos loci génicos diferentes. La variación genética y los polimorfismos es el grado de diversidad individual que debe existir entre los miembros de una población en la propia formación de enzimas y otros productos génicos, debido a que los genotipos distintos que reflejan cada uno de los miles de polimorfismos que existen se heredan de una manera más o menos independiente unos con respecto a los otros, resultando una combinación casi infinita de genotipos y, por lo tanto, de fenotipos. Puesto que los productos de muchas vías metabólicas codificadas interactúan, puede concluirse de manera pausable que cada individuo, sin tener en cuenta su estado de salud, posee una construcción química genéticamente determinada única y, por lo tanto, responde de manera única a las influencias ambientales, dietarias y farmacológicas.^{25, 26}

4.3 Polimorfismo de un Sólo Nucleótido

Los polimorfismos de un sólo nucleótido ocurren un sólo en un par de bases en el genoma humano cada 100-1,000 pares de bases difieren de una persona a otra, siendo el resultado de errores. Se estudian los polimorfismos de un sólo nucleótido porque es el tipo más común de marcador genético en el genoma humano y porque la proporción de la mutación del polimorfismo es baja de una generación a otra.

No todos los polimorfismos de un sólo nucleótido producen un fenotipo distinto, mientras otros están clínicamente claros.^{17, 26}

4.4 Polimorfismos Genéticos Relacionados con la Enfermedad Periodontal

El riesgo para padecer enfermedad periodontal varía entre los individuos. En grupos de personas con alto riesgo, los factores del huésped parecen tener un papel importante en la susceptibilidad y pueden estar controlados, en parte, por factores genéticos.^{17, 18, 26}

Los polimorfismos genéticos pueden causar variaciones en la expresión de las citocinas o receptores para anticuerpos, modificando la respuesta inmunológica del huésped (ante las infecciones bacterianas y aumentando el proceso inflamatorio) y ayudan a determinar la susceptibilidad para padecer enfermedad periodontal y el grado de severidad.^{25, 26}

Para las enfermedades crónicas, existen factores reguladores que, aunque no causan enfermedad, incrementan las manifestaciones patológicas, haciendo que la enfermedad sea más severa.¹⁸

Los polimorfismos genéticos representan un mecanismo por medio del cual los individuos pueden presentar variaciones en los niveles de los productos que se derivan de algún gen en particular sin que el producto esté modificado dentro de lo considerado como normal.⁴

Existen varios polimorfismos genéticos de relevancia periodontal que influyen en la expresión de la IL-1 y TNF, estas citocinas estimulan la inflamación local y el catabolismo de la matriz extracelular al atraer y activar leucocitos, y estimular la secreción de otras citocinas y enzimas catabólicas.²⁷

Particularmente, la IL-1 estimula la resorción ósea, activa las metaloproteasas de la matriz que están involucradas en la degradación de componentes de la matriz extracelular e inhibe la síntesis de colágena, causando destrucción del hueso. Niveles elevados de IL-1 en el tejido o en el fluido crevicular han sido asociados repetidamente con la periodontitis.

Tanto la IL-1 como el TNF estimulan la producción de células multinucleadas y aumentan la actividad de resorción de los osteoclastos ya formados. Los niveles elevados de la IL-1 y de TNF en los tejidos gingivales, tienen un efecto más agresivo en la destrucción del hueso y el tejido conectivo en respuesta a la presencia de bacterias. Pueden también, permitir la continuación de la inflamación hasta causar daño tisular y catabolismo de la matriz.^{1, 18, 28}

Los factores genéticos tienen un papel importante en los sistemas de IL-1 y TNF, y sus genes parecen afectar la susceptibilidad o severidad de condiciones inflamatorias crónicas.^{2,18}

La porción Fc y de un anticuerpo es responsable de ligar a los receptores presentes en las células inmunes independientemente de ligar al antígeno, en la porción Fab. La célula receptora de Fc es la IgG designada a Fc y Rs.

Esta célula es capaz de ligar una el anticuerpo de la IgG Fc a los macrófagos, monocitos, y PMN, los anticuerpo dependen de células mediadoras de citotoxicidad, endocitosis, en la presentación del antígeno, y la liberación de mediadores inflamatorios. Fc γ Rs esta clasificado en Fc γ RI (CD64), Fc γ RII (CD32), y Fc γ RIII (CD16) cada uno que contiene isoformas dentro de cada clase que afecta distribución celular y la afinidad obligatoria de la subclase IgG. Los polimorfismos de los genes que codifican los receptores de afinidad bajo Fc γ RIIa, Fc γ RIIb, Fc γ RIIIa, y Fc γ RIIIb puede producir variaciones en el anticuerpo que fagocita y producir susceptibilidad a la periodontitis.^{29, 30}

El N-formil-metil-leucil-fenilalanina (fMLP) es un receptor que se encuentra en la superficie de los PMN y puede ser estimulado por los productos bacterianos, está involucrado en la respuesta de la infección bacteriana. La frecuencia del polimorfismo genético del fMLP es causado por la variación de un aminoácido en su estructura.

Las células de este receptor disminuyen la quimiotaxis de los neutrófilos y el incremento a la predisposición de la periodontitis juvenil localizada.^{1, 17, 18}

El polimorfismo del gen receptor de la vitamina D está asociado con la homeostasis del hueso y el incremento en el riesgo de la pérdida de este a nivel sistémico, semejante a la osteoporosis. Además se ha hecho una hipótesis que el polimorfismo del receptor de la vitamina D tiene un rol en la pérdida de hueso alveolar y el desarrollo de la enfermedad periodontal.

El antígeno humano leucocitario (HLA) desempeña un importante y complejo papel en la inmunidad, y puede estar implicado en la identificación de bacterias patógenas periodontales.

Los HLA son esenciales en el reconocimiento del antígeno responsable de desencadenar la inmunidad humoral, y están determinados genéticamente. Se ha encontrado correlación entre algunas enfermedades con algunos HLA específicos. Esto ha sido una dificultad para aislar tipos de HLA que muestran posible predisposición de pacientes a padecer de destrucción periodontal, ya que pueden tener una respuesta más acelerada a las bacterias periodontopatógenas, tales como *P. gingivalis* en reacciones inmunes, incrementando la susceptibilidad a la enfermedad periodontal.^{1, 29, 30}

4.5 Futuro de los Aspectos Genéticos en el Diagnostico y Tratamiento de la Enfermedad Periodontal

En la actualidad, la búsqueda de los alelos de riesgo para la periodontitis debe centrarse en las regiones de genes candidatos. Las búsquedas en todo el genoma de alelos de riesgo no son factibles debido al número limitado de marcadores genéticos ya disponible para la tipificación.

Es probable que los polimorfismos de un sólo nucleótido sea una valiosa herramienta en la búsqueda de alelos de enfermedad con el progreso incesante y rápido en el proyecto del genoma humano, pronto será factible identificar todos los alelos que interfieren un riesgo para la enfermedad, aunque sea moderado.³¹

Hasta la fecha, muy pocos alelos están relacionados en forma consistente con cualquier enfermedad periodontal específica. Por lo tanto no se ha estimado con precisión el riesgo relacionado con cualquier alelo o genotipo.

La periodontitis es claramente multifactorial, por lo que los investigadores necesitan diseñar estudios que examinen el papel del medio ambiente y factores genéticos, en forma simultánea. En vista de la gran cantidad de genes presentes en el genoma humano y de las bacterias en cavidad bucal, es probable que los genes y el ambiente interactúen de maneras aun desconocidas, pero importantes, para alterar el riesgo de la enfermedad. Pero lo mas importante es que la identificación de los factores de riesgo genéticos específicos puede ser académicamente atractiva, pero de poca utilidad, a menos que de lugar a mejoras en la prevención o tratamiento de la enfermedad.^{18, 31}

Conclusiones

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad periodontal son un producto de una compleja interacción entre las bacterias específicas de la biopelícula dentobacteriana y los tejidos del huésped.

Existe una combinación de factores predisponentes a las enfermedades periodontales que pueden dar como resultado diferentes grados de severidad. Varios estudios, han demostrado la influencia de los factores genéticos en la etiología y patogenia de la enfermedad ya que regulan la reacción del individuo a la agresión bacteriana. Sin embargo los genes no son abrumadoramente responsables de ésta enfermedad, lo que es evidente es que la enfermedad periodontal es compleja, en donde los factores genéticos, la interacción microbiana, la presencia de factores de riesgo sistémicos y locales, y los factores del medio ambiente tienen un papel determinante en la progresión.

Las pruebas genéticas pueden identificar a pacientes que tienen más probabilidades de padecer enfermedad. Así con los conocimientos de los factores de riesgo genéticos específicos podemos dirigir la prevención y tratamiento para los individuos que son susceptibles a la enfermedad.

La identificación de factores genéticos de riesgo para periodontitis de ninguna manera reduce la importancia de reconocer y controlar los factores de riesgo ambientales importantes. El riesgo de enfermedad atribuido al hábito de fumar parece superar cualquier susceptibilidad genética o resistencia a la enfermedad.

Fuentes de Información

- 1 Nunn M. Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. *Periodontology 2000* 2003; 32:11, 16-18
- 2 Rivera-Hidalgo F. Smoking and periodontal disease. *Periodontology 2000* 2003; 32: 50, 52, 54
- 3 Lindhe J., Thorkild k. *Periodontología Clínica e Implantología Odontológica*. 3ra ed. Médica Panamericana; 2000. p.102-131, 101-219, 335- 355
- 4 Albandar J. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontology 2000* 2002; 29:177,179,192-199
- 5 Albandar J., Rams T. Risk factors for periodontitis in children and young persons. *Periodontology 2000* 2002; 29:214-217
- 6 Marshall, K. C. Biofilms: and overview of bacterial adhesion, activity, and control surface. *American Society of microbiology News*. 1992; 58:12
- 7 Wood SR, Kirham J, Marsh PD. Architecture of intact natural human plaque biofilms studied by confocal laser scanning microscopy. *Journal Dental Restorative* 2000; 79:56
- 8 Ezzo J. P., Cutler W. C. Microorganisms as risk for periodontal disease. *Periodontology 2000* 2003; 32:36

- 9 Giannobile V. W., Al-Shammari K. F., Sarment D. P., Matriz molecules and growth factors as indicators of periodontal disease activity. *Periodontology 2000* 2003; 31:20-21
- 10 Pollanen M.T., Salonen I. J., Veli-Jukka U. Structure and function of the tooth-epithelial interface in health and disease. *Periodontology 2000* 2003;31:31
- 11 Marshall I. R. Gingival defensins: linking the innate and adaptive immune responses to dental plaque. *Periodontology 2000* 2004; 35: 24
- 12 Newman M, Takey H, Carranza F. *Periodontología Clínica*. 9a ed. Mc Graw Hill; 2004. p.99,109,118-123,178-180,190,217, 221-234,237
- 13 Delau N., Bickel M. Regulation and activity in local inflammation. *Periodontology 2000* 2004; 35:201
- 14 Dixon D., Bainbridge B., Darveau P. Modulation of the innate immune response within the periodontium *Periodontpolgy 2000* 2004; 35:23
- 15 Stites Daniel. *Inmunología básica y clínica*. 9a ed. Manual Moderno; 1993 p.133-139,143,144,150
- 16 Taylor J., Presshaw P.,Donaldson P. Cytokine gene polymorphism and immunoregulation in periodontal disease. *Periodontology 2000* 2004;35:158-177
- 17 Nares S. The genetic relationship to periodontal disease. *Periodontology 2000* 2003; 32:41-45

- 18 Schenkein H. Finding genetic risk factors for periodontal diseases: is the climb worth the view?. *Periodontology 2000* 2002; 30:79-83, 88
- 19 Delaleu N., Bickel M. Interleukin-1B and Interleukin-18: regulation and activity in local inflammation. *Periodontology 2000* 2004, 35:1-5
- 20 <http://www.webodontologica.com/odonarti/factories.asp>
- 21 Mealey B., Mortiz A. Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontology 2000* 2003; 32:23
- 22 Mahan K., Escott-Stump S. Nutrición y dietoterapia de Krause. Mc Graw Hill. P.76-81
- 23 <http://capiro.vcl.sld.cu/medicentro/V5n2/IMPORTANCIA.htm>
- 24 Laguna J., Piña E. *Bioquímica de Laguna*. 5ta ed. Manual Moderno-UNAM Fac. Medicina 2002. p.521-523
- 25 Thompson M., McInnes R., Willard H. *Genética en Medicina*. 4ta ed. Masson; 1996. p.111,116,120,122
- 26 Thompson J., Thompson M. *Genética Médica* ed. Salvat; 1968. p.5-6,21-25,29,31-33
- 27 Guizar J. *Genética Clínica*. Ed. Manual Moderno p.24-26,47-53,59-61, 73, 79-86, 105

- 28 Walker S., Van Dyke T., Rich S. Genetic Polymorphisms of the IL- 1 and IL-1 Genes in Africa-American Control Population. *Journal Periodontology* 2000,71:723-724
- 29 Kornman K., Giovinet F. Genetic Variations in Citokyne Expression: A Risk Factor for Severity of Adult Periodontitis. *Annals of 6Periodontology* 1998, 3:327-329, 331-334
- 30 Hodge P. Michalovicz B. Genetic predisposition to periodontitis in children and young adults. *Periodontology 2000* 2001; 26:113-115,116, 123, 125, 126-128
- 31 Hart T., Kornman K. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis *Periodontology 2000* 1997; 14:202-205