



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

POLIMORFISMOS ASOCIADOS A LA PERIODONTITIS
AGRESIVA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

ANA KAREN GARCÍA BERMÚDEZ.

TUTOR: M.C.C.D. AFRANIO SERAFÍN SALAZAR ROSALES.

ASESOR: Dr. LUIS FERNANDO JACINTO ALEMÁN.

MÉXICO, D.F.

2015



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.



*Son vanas y están plagadas de errores
las ciencias que no han nacido del experimento,
madre de toda certidumbre.*
Leonardo Da Vinci.



Quiero agradecer a **Dios**, por darme la bendición y la capacidad de estudiar y terminar una carrera que me llena de satisfacciones, por todo el amor que me da día a día, por darme la oportunidad de trabajar en este hermoso proyecto que se ha desarrollado con tanto amor, tanto esfuerzo, tanto detalle y tanta dedicación. Al universo que puso y seguirá poniendo todas las piezas de este gran rompecabezas en su lugar para poder transmitir el espíritu de mi trabajo, de todo lo que he aprendido y seguiré aprendiendo. Y por poner cada elemento en mi vida para que esto fuera posible.

A mi mamá **Evelia Bermúdez Guzmán** (mamá osa), eres la persona más fuerte que conozco, pensaste que no me ibas a ver crecer y te aferraste a la vida, gracias mamá por echarle muchas ganas y quedarte con nosotros, te debo más que la vida, te agradezco el amor que todos los días me das en tantas cosas, toda tu fuerza mami muchas gracias porque siempre estás conmigo para ayudarme, para guiarme, para escucharme, para consolarme cuando ya no puedo más, para abrazarme y darme ánimos para empezar otra vez. Agradezco todas tus palabras, tú me das siempre la fuerza para seguir, por muy difíciles que sean las cosas el tenerte en mi vida siempre las hará más fáciles. Te amo y eres lo mejor que hay en mi vida y el mejor regalo que la vida me dio.

A mi papá **Gilberto Oscar García Cuevas** (Gili du), gracias por ser un papá increíble, por ponerme siempre el ejemplo, eres una persona que admiro mucho por todo lo que eres y todo lo que has logrado, eres un hombre muy inteligente y un gran ser humano te amo gil, gracias por todo tu amor, por tu calma y paciencia, por ayudarme a cada cosa que se me dificulta, por resolver siempre mis dudas, porque siempre que no podía tú estabas ahí, eres el mejor papá, me has enseñado muchas cosas más de las que te imaginas, gracias por todo tu apoyo siempre encuentras la manera de hacerme las cosas más simples, por el raid de cada mañana o de los sábados temprano, porque sé que siempre puedo contar contigo pase lo que pase, esto no hubiera sido posible sin ti.

A mi hermana **María Laura García Bermúdez** (lémur) gracias por existir en esta vida y ser mi hermana, por apoyarme a tu manera y aunque seamos muy diferentes siempre buscarnos, por desvelarte conmigo y aunque no entiendas nada de lo que hago igual estar ahí, por llevarme hasta la facultad las cosas que se olvidaban en el último minuto, me salvaste de muchas y eso nunca lo olvidare, por tu sarcasmo y frases que solo tú, y yo entendemos, por las risas en los momentos más inoportunos, por estar en cada etapa de mi vida muchas gracias bebe lémur te amo.



Esto jamás sería posible si no existieran en mi vida gracias infinitas por ayudarme a materializar todos mis sueños, por la vida tan bonita que me dan, por la familia tan maravillosa que hicieron, gracias por ser mi familia, por todas sus enseñanzas, por tanto amor, por su existir en mi vida, por ser mi fuerza y por enseñarme un mundo maravilloso a pesar de todo lo que pueda pasar, los amo con toda mi alma.

A **Jair** gracias por estar en los momentos más difíciles, por estar conmigo en cada año de la carrera, desde el primer día hasta el último, por creer y confiar en mí y ser mi primer paciente jamás lo olvidare, por todo tu apoyo y siempre encontrar una manera de vernos a pesar de los horarios y distancias, por soportar mi estrés, por tratar de entender lo que te explicaba aunque no entendías nada, por esforzarte siempre para estar juntos en cualquier situación, por ayudarme a hacer mis trabajos y tareas aunque solo me vieras estudiando, por darme ánimos cuando ya no podía más, por tu paciencia y amor muchas gracias te amo.

A todos los doctores que me enseñaron tanto, que han inyectado su espíritu y su talento, por haber brindado eso y más muchas gracias.

A todos los pacientes que confiaron en mí, muchas gracias definitivamente sin ustedes esto no habría sido posible muchas gracias por permitirme atenderlos y ayudarme a aprender y mejorar cada día.

A mi tutor y asesor por la calma y paciencia, por resolver tantas dudas, por compartir sus conocimientos, muchas gracias por ayudarme a realizar este trabajo.

A cada persona que ha colaborado a lo largo de la carrera, gracias por que pusieron fe, confianza, fuerza y energía para hacer de ésta carrera una meta hecha realidad.

ANA KAREN GARCÍA BERMÚDEZ



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	7
1...ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA PERIODONTITIS AGRESIVA	8
2. GENERALIDADES	10
2.1 COMPONENTES DEL PERIODONTO.....	10
2.1.1. Periodonto	10
2.1.2. Surco gingival	10
2.1.3. Encía insertada	10
2.1.4. Encía interdental.....	11
2.1.5. Ligamento periodontal	11
2.1.5.1 Funciones del ligamento periodontal.....	12
2.1.6. Cemento radicular.....	13
2.1.7. Proceso alveolar	13
3. PERIODONTITIS	15
3.1 Clasificación.....	16
4. PERIODONTITIS AGRESIVA	17
4.1 Epidemiología	18
4.2 Etiología.....	18
4.3 Patogenia.....	18
5. FACTORES DE RIESGO PARA LA PERIODONTITIS AGRESIVA ...	26
5.1 Hábito de fumar	27
5.2 Estrés.....	27
5.3 Inmunológicos.....	28
5.3.1 Disfunción de los neutrófilos	29
5.3.2 Defectos en la quimiotaxis	29
5.3.3 Deficiencia de la fagocitosis	30
5.4 Hereditarios	30
5.5 Genéticos.....	31
6. GENÉTICA	33
6.1 Estructura ADN.....	33
6.2 Transcripción y traducción	34
6.3 Cromosoma	35
6.4 Gen	35
6.5 Alelo.....	36



6.6 Haplotipo.....	36
6.7 Polimorfismo genético.....	36
6.7.1 Polimorfismo de un solo nucleótido.....	38
7. GENES Y POLIMORFISMOS ASOCIADOS A LA PERIODONTITIS AGRESIVA	40
7.1 Polimorfismo vitamina D	40
7.2 Polimorfismo en inmunoglobulina IgG2	40
7.3 Polimorfismo en receptor FC-gamma	41
7.4 Polimorfismo en antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA).....	42
7.5 Polimorfismo en prostaglandina E2	43
7.6 Polimorfismo del gen de la IL-1	43
7.6.1 Pacientes con genotipo positivo para los genes de la il-1 y su mayor respuesta inflamatoria frente a microorganismos.....	44
7.7 Polimorfismos del gen de IL-4	47
7.8 Polimorfismos del gen de IL-10	47
7.9 Polimorfismos de TNF - α	48
7.10 Polimorfismos del gen del receptor de N-Formilpéptido	48
7.11 Otros polimorfismos	49
7.11.1 Polimorfismo del gen c catepsina.....	49
7.11.2 Polimorfismos en metaloproteinasas.....	49
8. DIAGNÓSTICO.....	51
8.1 Diagnóstico radiográfico	52
9. TRATAMIENTO	53
10. APLICACIÓN EN ODONTOLOGÍA.....	55
CONCLUSIONES	57
REFERENCIAS	58



INTRODUCCIÓN

La periodontitis agresiva es una enfermedad infecciosa de características inflamatorias, la cual se caracteriza por la destrucción de los tejidos de soporte del diente, rápidamente progresiva y severa, afectando a pacientes en edades muy tempranas.

En su etiología multifactorial, los factores genéticos y ambientales interactúan para producir la enfermedad y modificar su expresión clínica.

El riesgo para desarrollar periodontitis agresiva no es igual para todos los individuos, sin embargo numerosos estudios comprueban que hay predisposición genética para este tipo de periodontitis lo que la hace tener mayor severidad y menor respuesta al tratamiento en el consultorio dental.

Los polimorfismos genéticos están relacionados con la respuesta del hospedador ya que modifican la respuesta normal de las bacterias y otros factores ambientales que inician y modulan la periodontitis agresiva.

La utilidad práctica actual de los conocimientos genéticos en la periodontitis es limitado. La información contenida en el genoma humano puede conducir potencialmente a una mejor comprensión de los mecanismos de control de modulación de la producción de mediadores inflamatorios, así como proporciona dianas terapéuticas potenciales para la enfermedad periodontal. Esta información ayudara a mejorar la habilidad del odontólogo en identificar la susceptibilidad de cada individuo hacia la enfermedad y la posible respuesta al tratamiento, proporcionando una herramienta para prevención y mejor pronóstico en el tratamiento periodontal.



1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA PERIODONTITIS AGRESIVA

Los primeros casos de periodontitis agresiva se remontan muchos años atrás, Gottlieb en 1932 publicó el caso de un paciente que falleció por gripe epidémica y una enfermedad cuyas características consistían en una encía no afectada, pérdida de fibras colágenas del ligamento periodontal y una gran pérdida ósea que causaba un ensanchamiento del mismo. Esta enfermedad fue denominada atrofia difusa del hueso alveolar.¹

En 1928 Gottlieb cambió el nombre de la enfermedad a cementopatía profunda ya que según su hipótesis el cemento producía una reacción de cuerpo extraño, y el huésped trataba de exfoliar el diente, como resultado había pérdida ósea y presencia de bolsas periodontales.¹

En 1938 Wannemacher denominó parodontitis marginal progresiva a la presencia de lesiones en molares. Diversos autores intentaron buscar una explicación para esta enfermedad. Unos pensaron que era un mecanismo patológico no inflamatorio degenerativo y lo denominaron periodontosis.

En 1966 Chaput y Butler desarrollaron el concepto de periodontitis juvenil o periodontitis de aparición temprana.

En el año de 1971 Baer la definió como “una enfermedad del periodoncio que aparece en adolescentes por lo demás sanos, se caracteriza por la pérdida rápida de hueso alveolar en más de un diente permanente. La cantidad de destrucción no tiene relación con la cantidad de placa bacteriana.”¹

En 1989 AAP (American Academy of Periodontology) describe la periodontitis que aparece de forma temprana como una enfermedad rara, grave, que progresa rápidamente y que está caracterizada por manifestaciones clínicas en edades tempranas y con antecedentes familiares.³

En 1999 la APP organizó un taller internacional para clasificar a la enfermedad periodontal y sus características. Se llegó a un consenso en cuanto a cambiar el término de periodontitis de aparición temprana ya que



era muy limitado por que se relacionaba a esta enfermedad con corta edad, cuando en realidad la aparición de este tipo de periodontitis se presenta a cualquier edad pero es más frecuente en edades tempranas. Entonces se sugiere el término de periodontitis agresiva, por ser menos limitante y además porque la clasificación de la periodontitis debe basarse en los antecedentes del paciente, en los hallazgos clínicos, radiográficos y en los exámenes de laboratorio.¹



2. GENERALIDADES

2.1 COMPONENTES DEL PERIODONTO

2.1.1. Periodonto

El periodonto se encuentra formado por los tejidos de soporte y protección del diente (encía, ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar). Este se divide en dos partes: la encía, cuya función principal es proteger los tejidos subyacentes, y el aparato de inserción, compuesto del ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar. El cemento es considerado parte del periodonto ya que, junto con el hueso sirven como soporte para las fibras del ligamento periodontal.

La mucosa bucal se compone de tres zonas que son la encía y el revestimiento del paladar duro, que forman la mucosa masticatoria; el dorso de la lengua, cubierto por mucosa especializada, y la mucosa bucal que cubre el resto de la boca.²

2.1.2. Surco gingival

Este es un surco poco profundo o espacio circundante del diente que forma la superficie dental por un lado, mientras que por el otro forma el revestimiento epitelial del margen libre de la encía. Tiene forma de V. En circunstancias normales, en una persona sana la profundidad del surco gingival es de 1 y 2 mm.²

2.1.3. Encía insertada

Este tipo de encía se continúa con la encía marginal, es firme, resiliente y se fija con firmeza al periostio subyacente del hueso alveolar, el ancho de la encía insertada corresponde a la distancia entre la unión mucogingival y la proyección sobre la superficie externa del fondo del surco gingival o una bolsa periodontal. La unión mucogingival permanece invariable durante la edad adulta; en consecuencia, los cambios del ancho de la encía insertada son resultado de las modificaciones de la posición del



extremo coronario. El ancho de la encía insertada aumenta conforme avanza la edad y en dientes sobreerupcionados.²

2.1.4. Encía interdental

Se encuentra en el espacio interproximal por debajo del área de contacto, ésta puede ser piramidal y tener una forma de collado.

Generalmente el color de la encía insertada y la marginal se describen como rosa coral, pero en realidad es producto del aporte vascular, el grosor y grado de la queratinización del epitelio, así como de la presencia de las células que contienen pigmentos, este color puede variar entre las personas y parece que se relaciona con la pigmentación de la piel. El contorno de la encía varía mucho y depende de la morfología de los dientes y su alineación en la arcada, la ubicación y el tamaño del área de contacto proximal, así como de las dimensiones de los espacios interproximales gingivales, vestibulares y linguales.²

2.1.5. Ligamento periodontal

El ligamento periodontal, es un tejido conectivo que rodea la raíz y la conecta con el hueso. Se continúa con el tejido conectivo de la encía y se comunica con los espacios medulares a través de los conductos vasculares del hueso. Los elementos más importantes que conforman al ligamento periodontal son las fibras principales; las de colágena, están dispuestas en haces y siguen una trayectoria sinuosa en cortes longitudinales; las porciones terminales de las fibras principales que se insertan en el cemento y el hueso son las fibras de Sharpey, los haces de estas fibras constan de fibras individuales que forman una red continua de conexiones entre el diente y el hueso y por lo regular se clasifican en grupos de acuerdo a la orientación predominante que tienen:

1. Fibras crestalveolares: Se dirigen del cemento en el cuello del diente hacia la cresta alveolar.
2. Fibras horizontales: Van del cemento a la cresta alveolar.



3. Fibras oblicuas: Constituyen el componente principal del ligamento periodontal y se dirigen del hueso, con dirección ligera hacia apical, para insertarse en el cemento, de tal modo que parece que mantiene suspendido al diente en su alvéolo.
4. Fibras apicales: Se dirigen del ápice dental hacia la base del alveolo.

En el ligamento periodontal se reconocen cuatro tipos celulares que son las células de tejido conectivo, células de restos epiteliales y las células de defensa. Las células de tejido conectivo incluyen a los fibroblastos, cementoclastos y osteoblastos. Los fibroblastos son las células más frecuentes en el ligamento periodontal y parecen como células ovoides o alargadas que se orientan a lo largo de las fibras principales; estas células sintetizan colágena y también poseen la capacidad de fagocitar fibras de colágena “viejas” y degradarlas. Los osteoblastos, cementoblastos, osteoclastos y odontoclastos, también aparecen en las superficies óseas y cementarias del ligamento periodontal.²

Existe una sustancia fundamental del ligamento periodontal, ésta es una matriz amorfa que rellena los espacios entre las fibras y células. Desempeña una función muy importante en relación a la absorción de las fuerzas funcionales. Esta sustancia tiene dos componentes principales los glucosaminoglucanos, como ácido hialurónico y glicoproteínas, como laminina y fibronectina, con un contenido de agua muy elevado.²

2.1.5.1 Funciones del ligamento periodontal

El ligamento periodontal no solo une al diente con el hueso sino que también lo mantiene en el alvéolo y absorbe las cargas que se aplican directamente al diente. Otras funciones se dividen en: físicas, formativas, de remodelación, nutricionales y sensitivas, en ésta última el ligamento periodontal aporta nutrientes al cemento, hueso y encía por medio de los vasos sanguíneos, además provee drenaje linfático. El ligamento periodontal se encuentra muy inervado por fibras nerviosas sensitivas con



capacidad para transmitir sensaciones táctiles, de presión y dolor por las vías trigeminales.²

2.1.6. Cemento radicular

Es el tejido mesenquimatoso calcificado que forma la cubierta exterior de la raíz anatómica y es el sitio donde se insertan los haces de fibras periodontales. Existen dos tipos principales de cemento: celular y acelular. Ambos constan de una matriz interfibrilar calcificada y fibrillas de colágeno.

El cemento acelular es el primero en formarse y cubre casi desde el tercio cervical hasta la mitad de la raíz; no contiene células. Este cemento se forma antes de que el diente alcance el plano oclusal y su grosor puede variar. El cemento celular, una vez que el diente llega al plano oclusal, es más irregular y contiene células (cementocitos) en espacios individuales que se comunican entre sí a través de un sistema de canalículos conectados, este cemento celular es menos calcificado que el tipo acelular.²

La formación del cemento es más rápida en las zonas apicales, donde comienza la erupción del diente, que a su vez compensa la atrición.

2.1.7. Proceso alveolar

El proceso alveolar es la porción del maxilar y la mandíbula que forma y sostiene a los alvéolos dentarios. Éste se forma cuando el diente erupciona para proveer la inserción ósea para el ligamento periodontal. Es una tabla externa de hueso cortical formado por laminillas óseas compactas, existe una pared interna del alvéolo la cual se llama hueso alveolar, está constituido por aberturas en donde los paquetes neurovasculares unen el ligamento periodontal con el hueso esponjoso del hueso alveolar.

Además el hueso de los maxilares se compone de hueso basal, ubicado en sentido apical sin relación a los dientes. La mayor parte de las porciones vestibulares y linguales de los alvéolos se encuentran

constituidas solo por hueso compacto, ya que el hueso esponjoso rodea la cortical alveolar en las zonas apical, apicolingual e interradicular.

Las ramas terminales de la arteria intraseptal penetran en el hueso fasciculado atravesando conductos a todos los niveles del alvéolo, estas ramas se anastomosan en el espacio periodontal con vasos sanguíneos originados en la porción apical del ligamento periodontal y con otras ramas terminales de la arteria intranseptal. Antes de que la arteria dental ingrese en el conducto radicular, emite una o dos ramas que irrigan la porción apical del ligamento periodontal.²

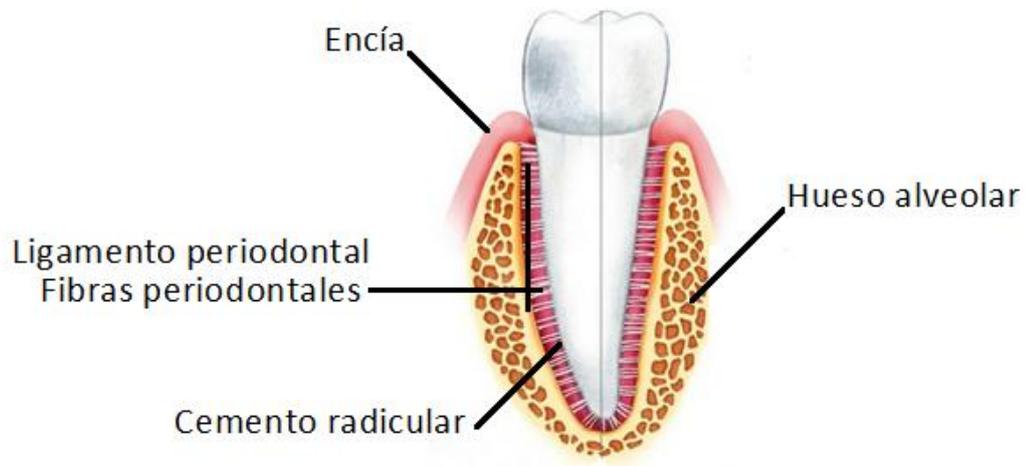


Fig.1. Componentes del periodonto.²

3. PERIODONTITIS

La enfermedad periodontal es considerada como una enfermedad crónica multifactorial que se inicia y se sustenta por la infección bacteriana, pero que es modificada significativamente por la respuesta inmune a la contaminación por microorganismos periodontopatógenos y esta respuesta, a su vez, está condicionada por factores de riesgo biológicos (herencia), sistémicos y de comportamiento (tabaquismo, estrés, etc.)³

Según Lindhe *et al.* (2000), La periodontitis es una enfermedad de etiología bacteriana que resulta del desequilibrio entre el sistema inmune del huésped y los microorganismos de la placa dental, provocada por bacterias entre ellas *Agregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, que se localizan en las superficies de los dientes y en el surco gingival o bolsa periodontal.²

Como resultado de su presencia, el hospedador intentando eliminarlas, desarrolla una respuesta inflamatoria e inmune provocando lesiones destructivas de los tejidos que pueden llevar a corto, mediano o largo plazo a la pérdida de la pieza dentaria afectada³. (fig.2)

La respuesta del hospedador no es sólo resultado de la presencia de las bacterias sino también de sus productos como lipopolisacáridos (LPS) y endotoxinas.³

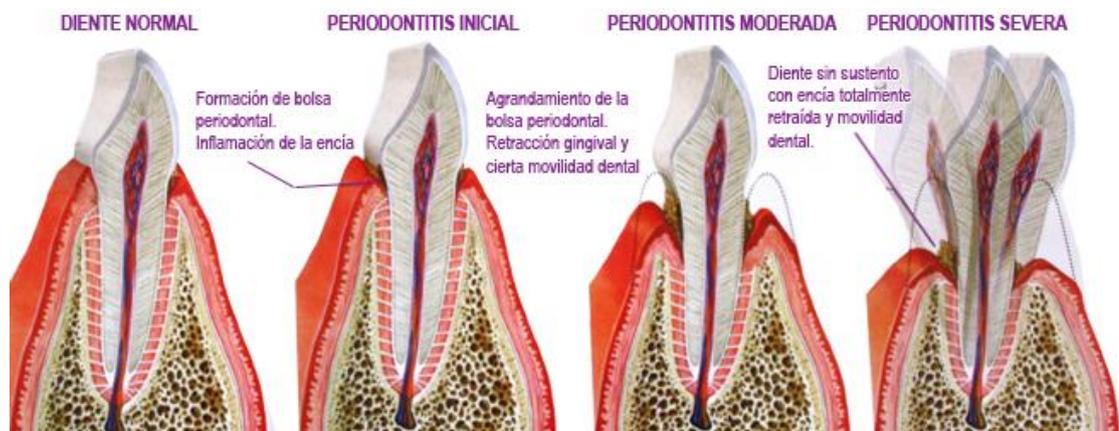


Fig.2. Fases clínicas de la periodontitis.⁵⁰



3.1 Clasificación

La primera clasificación de las enfermedades periodontales se generó considerando la siguiente división del segundo World Workshop en Periodoncia (1989), dividiéndolas de la siguiente forma: periodontitis del adulto, periodontitis de inicio precoz, incluyendo las formas prepuberal y juvenil localizadas y generalizadas, periodontitis asociadas a factores sistémicos, periodontitis ulcerativa necrotizante y periodontitis refractaria. En virtud de algunas consideraciones críticas con respecto a esta clasificación, la Academia Americana de Periodoncia propuso una nueva clasificación (Armitage, 1999).⁴ Allí se señaló que el principal motivo del cambio sería suplir deficiencias de la clasificación anterior, con el objetivo de crear una división de las enfermedades periodontales que incluyese las alteraciones de la encía, relacionadas o no con la placa bacteriana, y que no se basase tanto en la edad del paciente y en las tasas de progresión de la enfermedad. Así, esta última clasificación divide las enfermedades periodontales en dos grandes grupos: gingivitis y periodontitis. A su vez, las gingivitis se dividen en gingivitis asociadas a placa o no. Por otro lado, las periodontitis se subdividen en crónicas, agresivas, como manifestación de enfermedades sistémicas, enfermedades periodontales necrotizantes, abscesos periodontales, periodontitis asociadas a lesiones endodónticas, y por último, deformidades o condiciones adquiridas o del desarrollo. (Armitage, 1999).⁴

4. PERIODONTITIS AGRESIVA

La periodontitis agresiva (antiguamente denominada periodontitis juvenil, de comienzo temprano o rápidamente progresiva) se caracteriza por una destrucción periodontal rápida e importante en individuos principalmente jóvenes. Las bacterias patógenas constituyen el agente extrínseco principal de la etiología de la periodontitis agresiva. Sin embargo el riesgo de desarrollar la enfermedad periodontal no es el mismo en todos los individuos, lo que sugiere que ciertos factores del hospedador participan en la susceptibilidad de la enfermedad.⁵

En la periodontitis agresiva, las alteraciones genéticas se encuentran vinculadas fundamentalmente al desarrollo de inmunodeficiencias.

En estos pacientes no se producirá una adecuada respuesta inflamatoria defensiva ante las bacterias periodontopatógenas y las lesiones estarán condicionadas por su acción local persistente. Pero también, se ha descrito asociada a una hiperrespuesta de la inmunidad celular del huésped.⁶ Clásicamente se asocia este tipo de periodontitis con ausencia de inflamación clínica, niveles muy bajos o nulos de placa y cálculo, severa destrucción periodontal en pacientes aparentemente sanos.⁶

(FIG.3)

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



Fig.3. Periodontitis agresiva en grado avanzado en un varón de raza blanca de 19 años médicamente sano. Obsérvese que las cantidades de placa y la inflamación gingival son mínimas. Radiografías de los dientes mandibulares anteriores que muestran la pérdida generalizada de hueso.²



4.1 Epidemiología

Los estudios epidemiológicos indican que el riesgo para desarrollar periodontitis agresiva no es igual para todos los individuos. Griffiths, 2007. Las bacterias y otros factores ambientales y genéticos inician y modulan la periodontitis agresiva, se sabe que cada individuo tiene una respuesta diferente a los retos comunes del entorno, y que la respuesta diferencial está influida por el perfil genético del individuo. (Kianne 2005).

La periodontitis agresiva más temprana afecta a adolescentes entre 11 y 15 años, con una prevalencia del 0.53% para las formas localizadas con afectación de incisivos y primeros molares permanentes y 0.13% para las formas generalizadas con múltiple afección en dientes permanentes.⁷

Los polimorfismos relacionados con la periodontitis se presentan en el 20-50% de la población.⁹

4.2 Etiología

La periodontitis agresiva difiere en su etiología, historia natural, progresión y respuesta al tratamiento. Las bacterias Gram-negativas, anaerobias o microaerofílicas son uno de los factores etiológicos de la periodontitis agresiva, son las causantes del inicio y perpetuación de la infección. Pero otros factores del hospedador como la herencia, genética, el tabaco y otros factores de riesgo pueden determinar la ocurrencia y la severidad de la misma, por encima de las bacterias, ya que el inicio, la manifestación, progresión, la severidad de la infección y la destrucción de los tejidos va a estar influenciada por diferentes factores.^{2,8}

4.3 Patogenia

Los antígenos y factores de virulencia microbianos desencadenan una respuesta inflamatoria e inmunitaria inmediata en el hospedador, el cual reacciona ante la agresión microbiana mediante la producción de citocinas, eicosanoides, cininas, productos derivados de la activación del complemento y metaloproteinasas de la matriz. Algunos de estos mediadores inflamatorios participan en la destrucción del ligamento



periodontal y del hueso. A su vez la respuesta inflamatoria está regulada por modificadores genéticos y ambientales.¹⁰

Tal como afirman Page *et al.* las bacterias son esenciales, pero no suficientes, para originar una periodontitis, y los factores derivados del hospedador, como la herencia y los factores ambientales, como el hábito de fumar, son determinantes importantes de la aparición y la gravedad de la enfermedad periodontal. Las bacterias pueden ocasionar la destrucción del tejido periodontal de forma indirecta, mediante la activación de diversos componentes del sistema de defensa del hospedador.⁷

Una vez que se activan, estos sistemas pueden conferir protección a costa de cierto grado de destrucción periodontal. Los investigadores periodontales han estudiado ampliamente este fenómeno de “arma de doble filo”, y los conceptos derivados de ello tienen en cuenta los factores intrínsecos e inducidos en el hospedador.¹⁰

Sin embargo, el aspecto más importantes que incorporan Kornman y Page a su modelo es el énfasis de la respuesta individual de cada sujeto al reto bacteriano, la cual está modificada por factores de riesgo ambientales y principalmente genéticos del hospedero que incluso pueden superar el reto bacteriano como factor determinante de la enfermedad, y la severidad de sus características. Por lo tanto, la periodontitis agresiva puede ser más destructiva si hay factores que modifican la respuesta del hospedero o si se incrementa el reto bacteriano por medio de factores de virulencia, alterando el balance hacia una destrucción periodontal más severa.¹¹ Estos factores no producen por sí mismos la enfermedad, pues la presencia de bacterias patogénicas no conduce automáticamente a un patrón de respuesta del hospedero y a una destrucción severa, pero pueden potencializar la misma. Así mismo, sin la presencia de estos factores de riesgo modificantes, el hospedero puede responder adecuadamente al reto bacteriano. La combinación de variaciones genéticas y factores ambientales podría definir un patrón específico de expresión de la enfermedad.¹² Debido a estas modificaciones, Offenbacher *et al.* En el 2007 postularon varios patrones



de expresión genética, medidos por diferentes biomarcadores y definen la enfermedad periodontal con diferentes implicaciones clínicas, sin tomar en cuenta el nivel de inserción. Este modelo hace referencia a las bacterias específicas, a los factores epigenéticos y sus antígenos como los iniciadores de la enfermedad periodontal, creando así un modelo que explica lo que ocurriría cuando determinadas bacterias actúan en la enfermedad. Por último, Kornman en el 2008 propone un nuevo modelo basado en los factores genéticos que afectan la progresión de la enfermedad periodontal.⁶ Éste modelo incluye la proteómica y la epigenética y describe cómo las bacterias pueden modular sus genes y también modular los genes que se expresan de forma local en los tejidos periodontales, lo que explica por qué unos sitios desarrollan periodontitis mientras que otros no y también las diferencias de la aparición de la misma entre sujeto y sujeto, sus diversos grados de severidad, desde el antígeno hasta la modulación y la expresión genética del hospedero.¹⁰

Etapas 1: el desafío bacteriano y respuesta de los elementos vasculares y epiteliales. (Lesión inicial según Page y Schroeder). (Fig.4)

Muchos mecanismos actúan para prevenir la infección microbiana y evitar la progresión a periodontitis, encontrándose entre ellos la barrera epitelial intacta de la encía, el epitelio sulcular y de unión, la saliva con sus anticuerpos, el fluido crevicular, la población de células plasmáticas en la pared del surco y el recambio celular constante del epitelio y matriz de colágeno. Los componentes neurales a su vez, liberan neuropéptidos que estimulan las células del endotelio vascular para activar las moléculas de adhesión y permitir la migración de PMN al lugar de la infección. Se ha encontrado que los queratinocitos, entre otros, tienen un papel importante en el reclutamiento de leucocitos, especialmente por la liberación de citoquinas como IL-8. Bajas concentraciones estimulan la migración, y las altas los mecanismos antibacteriales de los PMN.¹⁰

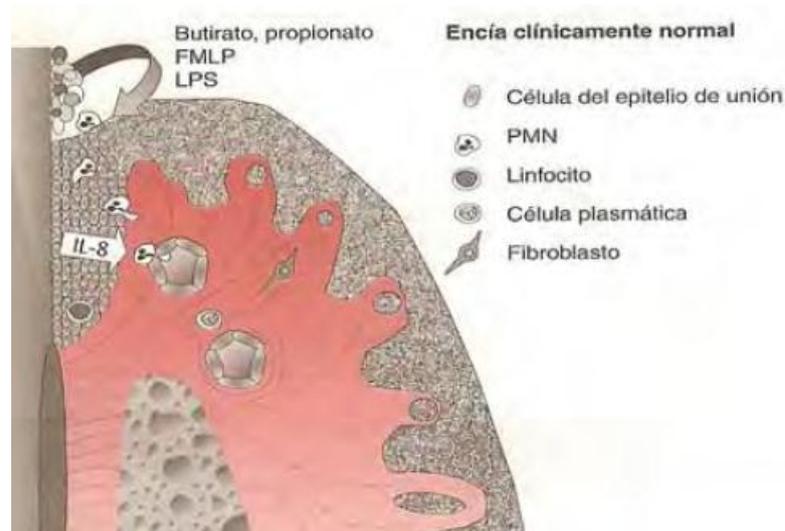


Fig.4. Elementos celulares en la lesión inicial.¹⁰

Etapa 2: fase de la respuesta inflamatoria aguda.

Los tejidos responden a señales tempranas (Lesión temprana según Page y Schroeder). (Fig.5)

Es muy difícil determinar cuándo aparece la enfermedad, pues las características de la inflamación temprana reflejan un gran aumento en los niveles de actividad de los mecanismos normales de defensa que operan en los tejidos gingivales. Después de 2 a 4 días de la acumulación de placa, el epitelio de unión se altera permitiendo la migración de neutrófilos, monocitos, células de Langerhans y células presentadoras de antígenos como HLA-DR positivas a través de él. Se incrementa la permeabilidad vascular y la expresión de moléculas de adhesión específicas como la molécula-1 de adhesión intercelular (ICAM-1), la molécula-1 de adhesión leucocitaria endotelial (ELAM-1) y la E Selectina, caracterizando la selectividad del proceso e incrementando los componentes plasmáticos dentro del fluido crevicular como proteínas de la fase aguda, así como la marginación, el movimiento de los leucocitos entre las vénulas y la posterior diapédesis que permitirá su extravasación al tejido conectivo.

El aumento de plasma en el tejido produce la activación del complemento, lo que amplifica la respuesta inflamatoria. Los PMN, forman una barrera entre la placa y el tejido gingival. Estas células están aún viables y son

capaces de fagocitar, previniendo la extensión apical y lateral de la placa subgingival. Así, en el exudado inicial predomina una alta población de neutrófilos, convirtiéndose en las células predominantes de las fases agudas de la inflamación, sin excluir de este exudado inflamatorio ciertas poblaciones de macrófagos y linfocitos T que, aunque no son las células principales de esta etapa, también se encuentran presentes. Acompañando la producción del exudado inflamatorio agudo, hay una alteración en la porción más coronal del epitelio de unión y del tejido conectivo perivascular con la destrucción del colágeno debido a la liberación de la colagenasa.¹⁰

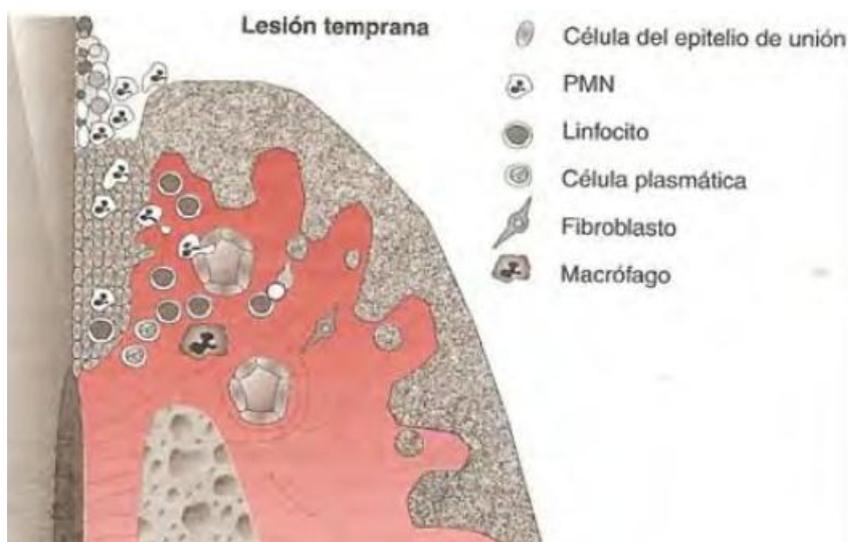


Fig.5. Elementos celulares en la lesión temprana.¹⁰

Etapa 3: fase de la respuesta inmune.

Activación de células mononucleares, formas de respuesta inmune local y sistémica (Lesión establecida de Page y Schroeder). (Fig.6)

Tan rápido como la inflamación empieza, y después de 4 a 7 días de acumulación de placa, en el exudado se detectan células mononucleares. El reto microbiano activa los macrófagos que, dependiendo de la naturaleza del reto, secretan una cantidad de citoquinas influenciando la respuesta inmune específica. Entre las citoquinas expresadas por ellos, se encuentran: interferón gamma, $TNF\alpha$, factores de crecimiento β , $IL-1\alpha$ y β , $IL-6$, $IL-10$, $IL-15$, metaloproteinasas de matriz, PGE_2 . Esta última

junto con IL-1 β y TNF α , se ha visto fuertemente implicada en la patogénesis de la enfermedad periodontal.¹³

Los productos de los macrófagos alteran el ambiente de 2 maneras: Primero con la producción de citoquinas para reclutar más neutrófilos, monocitos y linfocitos T (CD4 y CD8) y B (células plasmáticas) las cuales son las células predominantes en esta etapa. Segundo, con el incremento en la producción de colagenasa por parte de los fibroblastos, lo que está relacionado con la IL-1 β . Y tercero, los CD4+ ayudan a la diferenciación de células B y la producción de anticuerpos, por lo que la IgG se puede detectar en el fluido crevicular de los sitios con gingivitis, y su producción está relacionada con el desarrollo de la misma. Esta producción de anticuerpos se da tanto de manera sistémica como localmente.¹³

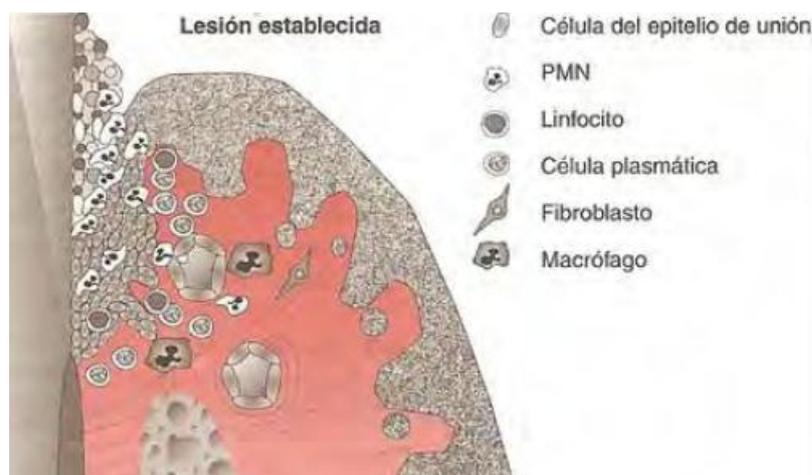


Fig.6. Elementos celulares en la lesión establecida.¹⁰

Etapa 4: fase de regulación y resolución.

Determinantes de los componentes protectores en el surco y el balance del colágeno en los tejidos (lesión avanzada Page y Schroeder). (Fig.7)

Las respuestas celulares y humorales descritas anteriormente son capaces de manejar el reto bacteriano. Sin embargo, hay dos casos en los cuales se encuentra una respuesta más destructiva del hospedero a nivel local. El primero es la biopelícula subgingival que directamente inhibe los componentes clave de la respuesta de los PMN y de las células endoteliales, y hace menos efectiva la producción de anticuerpos. Así, la

avidez de los anticuerpos es más alta en individuos sanos y con periodontitis crónica que en casos de periodontitis agresiva. El segundo factor corresponde a los modificadores del hospedero como enfermedades sistémicas, variaciones genéticas y el hábito de fumar, que generalmente predisponen al individuo a una respuesta más destructiva alterando el balance entre producción y destrucción de colágeno.¹⁰

El resultado del reto bacteriano provee en esta fase destructiva, periodos de exacerbación y estabilidad clínica, en la cual predominan un gran número de linfocitos T y células plasmáticas. Se disminuye el paso de neutrófilos que migran dentro del surco y los macrófagos producen gran cantidad de metaloproteinasas de matriz, PGE₂, TNF α , e IL-1 β , que son conocidos como productores de la significativa destrucción ósea y tisular, existiendo migración apical y lateral del epitelio de unión, lo que forma la bolsa periodontal y extensión de la lesión al ligamento periodontal. El tejido de la encía se puede tornar fibroso. A medida que la inflamación se desarrolla, el volumen de tejido ocupado por fibroblastos disminuye incrementándose la producción de metaloproteinasas de la matriz, por parte de los macrófagos, fibroblastos y células epiteliales.¹³



Fig.7. Elementos celulares en la lesión avanzada.¹⁰

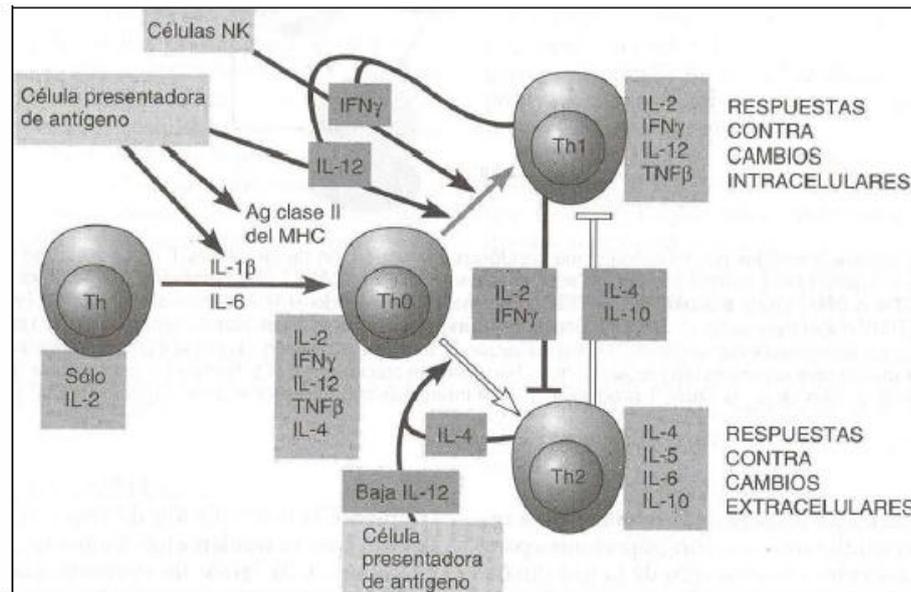


Fig.8. Regulación inmunológica del paciente durante el transcurso de la enfermedad periodontal.²

5. FACTORES DE RIESGO PARA LA PERIODONTITIS AGRESIVA

Un factor de riesgo se puede definir como un hecho o característica que está asociado con una probabilidad más elevada de que ocurra cierta enfermedad. Éstos se encuentran asociados con la enfermedad, mas no son necesariamente la causa de ésta.¹²

Cuando un individuo es genéticamente susceptible, puede o no desarrollar la enfermedad, dependiendo de la interacción de diversos factores: dieta, exposición ambiental o algún grado de variación de deficiencias del sistema inmune.⁵ (Fig.9)

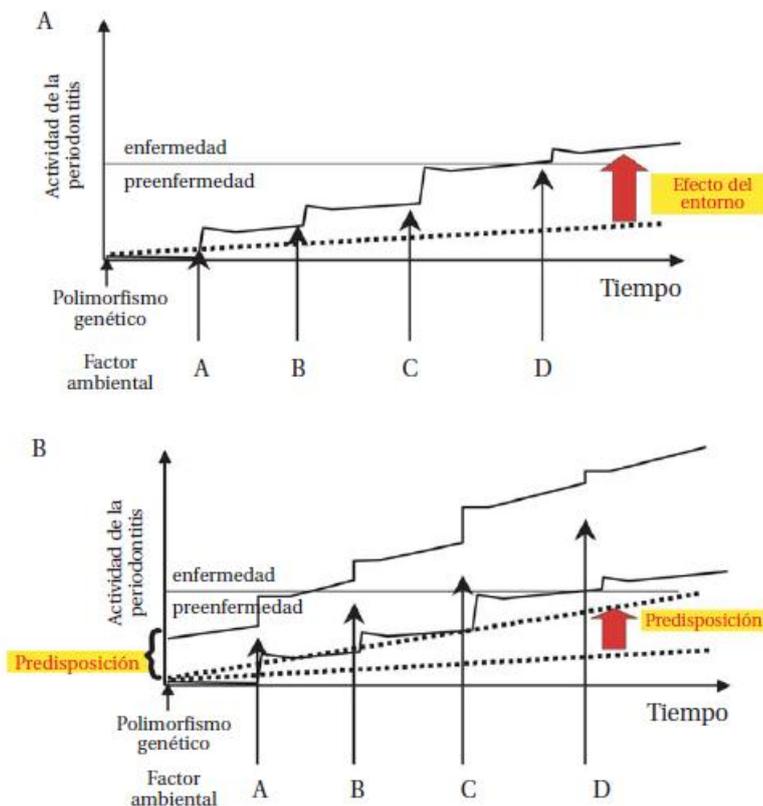


Fig.9. Efectos de los múltiples ataques de los factores ambientales sobre el avance de la enfermedad y el efecto de una mayor predisposición causada por los polimorfismos genéticos.

A) La vulnerabilidad a la periodontitis puede ser regulada por polimorfismos de genes (línea de puntos), sin que nunca se desarrolle abiertamente la enfermedad. No obstante, ante los múltiples ataques de factores ambientales, puede llegar a surgir la enfermedad (línea continua entre los factores A-D). Por lo tanto, los síntomas de periodontitis pueden verse afectados por un polimorfismo genético.

B) Una mayor predisposición hacia la enfermedad periodontal también puede surgir como una función de la predisposición basal (línea de puntos). Así pues, una «Predisposición» más elevada conduce a una mayor actividad de la enfermedad periodontal. Como consecuencia de estos efectos, el ritmo de progresión de la enfermedad (línea acodada).²⁵



5.1 Hábito de fumar

Hace ya varios años atrás, se determinó la relación entre fumar y salud periodontal. En el año 2000, Albandar *et al.* Llevaron a cabo estudios que probaron de forma irrefutable que el hábito de fumar afecta de manera negativa al periodonto. En diversos estudios se ha visto que el riesgo de desarrollar enfermedad periodontal, usando la medida de pérdida de inserción y pérdida de hueso alveolar, incrementa cuando el consumo de cigarro es mayor.¹⁵ Aunque actualmente no hay estudios a largo plazo, en otros estudios se encontró que en sujetos que dejaron de fumar (dos o más años sin fumar) hubo una menor pérdida de inserción que en aquellos que fuman. Sin embargo, a comparación de una persona que nunca ha fumado la pérdida es mayor.¹⁴

En el caso de la periodontitis agresiva, se observa que la duración del hábito y la cantidad de cigarrillos consumidos al día afecta la extensión de la destrucción en adultos jóvenes. En sujetos que presentan la forma generalizada de la enfermedad y fuman, hay mayor cantidad de piezas dentarias afectadas y mayor pérdida de inserción que en aquellos que aun presentando la enfermedad no tienen el mismo hábito.¹⁵

5.2 Estrés

En el estudio de Hugoson *et al.* (2002), se observó que individuos que se encuentran bajo situaciones de estrés, están más propensos a desarrollar pérdida de inserción clínica y pérdida de hueso alveolar. Para Kiecolt-Glaser *et al.* Esto se puede deber al incremento en la producción de IL-6 en respuesta al incremento del estrés psicológico.⁹ (Fig.10)

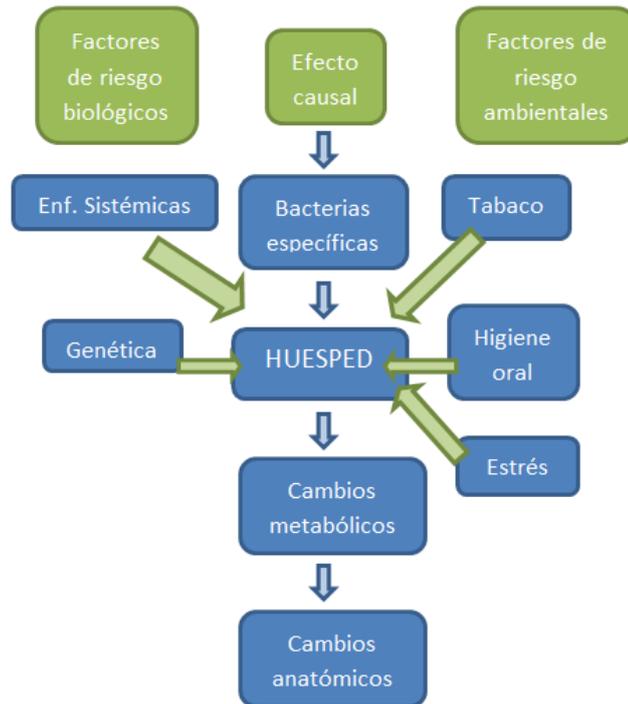


Fig.10. Factores de riesgo que modifican la respuesta periodontal de huésped.²⁵

5.3 Inmunológicos

La alteración inmunológica constituye el mecanismo más probable que vincula los factores psicosociales, el tabaquismo y el grado de enfermedad periodontal.

Una proporción significativa de la variación individual de la respuesta inmune a agresiones bacterianas parece estar bajo control genético. Variaciones genéticas que produzcan alteraciones en la función de los neutrófilos, principalmente en la expresión de sus receptores de superficie, son candidatas razonables como determinantes genéticos para un incremento de la susceptibilidad a la periodontitis agresiva.¹⁷

Las citosinas están fuertemente implicadas en la patogenia de la periodontitis, y su producción puede verse influida por el tabaquismo y el estrés.¹² Se sabe que la disminución en la capacidad de respuesta inmunitaria, como resultado del estrés físico o mental, influye en las hormonas liberadas ante el estrés (glucocorticoides) que están presentes en el líquido crevicular gingival, y puede proporcionar una fuente de nutrientes que estimulan el crecimiento de los agentes



periodontopatógenos, lo que conduce a la destrucción periodontal con mayor severidad.¹⁸

5.3.1 Disfunción de los neutrófilos

Los neutrófilos polimorfonucleares (PMN) constituyen la mayor parte del componente celular de la respuesta inmune celular innata, especialmente contra infecciones bacterianas. Algunos defectos genéticos que afectan a la función de los neutrófilos, se sabe que predisponen a infecciones microbianas como la periodontitis agresiva.¹⁸

5.3.2 Defectos en la quimiotaxis

Los PMNs emigran de la sangre periférica a los lugares de extravasación. Determinadas sustancias bacterianas actúan como quimioatrayentes hacia estas localizaciones.

Se han descrito defectos en la quimiotaxis, los neutrófilos que muestran un defecto en la quimiotaxia mostraron una tendencia a presentar menor número de receptores para factores quimiotácticos. Se ha señalado que los neutrófilos presentan defectos quimiotácticos en los pacientes con periodontitis agresiva.¹⁶

En un grupo con periodontitis agresiva, el 86% de los pacientes presentaban ligeros defectos en la quimiotaxia de leucocitos, la mayoría de los cuales era el resultado de anomalías celulares intrínsecas. En un grupo de individuos con periodontitis agresiva, el 48% presentaba defectos quimiotácticos.⁶ Altman *et al.* demostraron que el 66% de los pacientes con periodontitis agresiva manifestaba anomalías celulares o séricas en la quimiotaxia de los leucocitos. En relación a lo anterior se ha considerado una proporción substancial de pacientes con periodontitis agresiva (alrededor del 70%) tienen algún tipo de defecto en la habilidad de los neutrófilos para responder ante agentes quimiotácticos.¹⁶



5.3.3 Deficiencia de la fagocitosis

Los neutrófilos y los macrófagos ingieren microorganismo y partículas inertes mediante la fagocitosis, como parte integrante del sistema de defensa celular. Se ha descrito que la fagocitosis y la destrucción son anormales en los neutrófilos de pacientes con periodontitis agresiva.¹⁹

La actividad fagocítica en los pacientes con periodontitis agresiva se redujo de forma significativa respecto al grupo con periodontitis del adulto y al grupo de control. Erick *et al.* Observaron que el número de células en proceso de fagocitosis procedentes de pacientes con periodontitis rápidamente progresiva no difería de forma significativa del correspondiente a los controles. Los neutrófilos de pacientes con periodontitis rápidamente progresiva mostraban deficiencias en la actividad fagocítica y destrucción intracelular de las bacterias periodontales.²⁰

Aunque los neutrófilos de pacientes con periodontitis agresiva podían fagocitar *Agregatibacter actinomycetemcomitans* de forma normal, eran cualitativamente defectuosos para destruir dicha bacteria. Poner referencia de determinantes de la susceptibilidad.²⁰

5.4 Hereditarios

Algunos tipos de periodontitis agresiva parecen heredarse de modo mendeliano, y se han propuesto modos de transmisión tanto autosómicos como ligados al cromosoma X. Se han llevado a cabo análisis genéticos de segregación empleando árboles genealógicos familiares y la distribución de sus miembros con periodontitis agresiva.¹⁷

La mayor parte de las evidencias de una predisposición genética a la periodontitis agresiva provienen de los análisis de agregación de familias con individuos afectados en dos o más generaciones, y los resultados de diferentes grupos de familias concuerdan con una herencia autosómica dominante y recesiva, así como la herencia dominante ligada al

cromosoma X, pero no se ha establecido ningún modo de herencia único que pueda incluir a todas las familias.¹⁷

La característica de la herencia autosómica dominante es que están afectadas todas las generaciones.

Varios estudios familiares han demostrado que la prevalencia de la periodontitis agresiva es desproporcionadamente elevada en ciertas familias, de modo que el porcentaje de hermanos afectados alcanza el 40-50%.²¹

Esta alta agregación familiar de casos indica que los factores genéticos son importantes para la susceptibilidad a la periodontitis agresiva.⁶

El aumento en la prevalencia entre mujeres, así como la transmisión a través de generaciones, han sido empleados para respaldar la hipótesis de la herencia dominante ligada al cromosoma X.²¹

Pueden emplearse estudios de ligamiento familiar para confirmar una predisposición genética a la enfermedad e investigar la susceptibilidad o los genes ligados.²²

5.5 Genéticos

Los factores genéticos que modifican la respuesta del individuo frente a las agresiones microbiológicas son los determinantes de la susceptibilidad a la periodontitis, afectan a la tasa de progresión y determinan la severidad de la enfermedad.²³ (Fig.11)

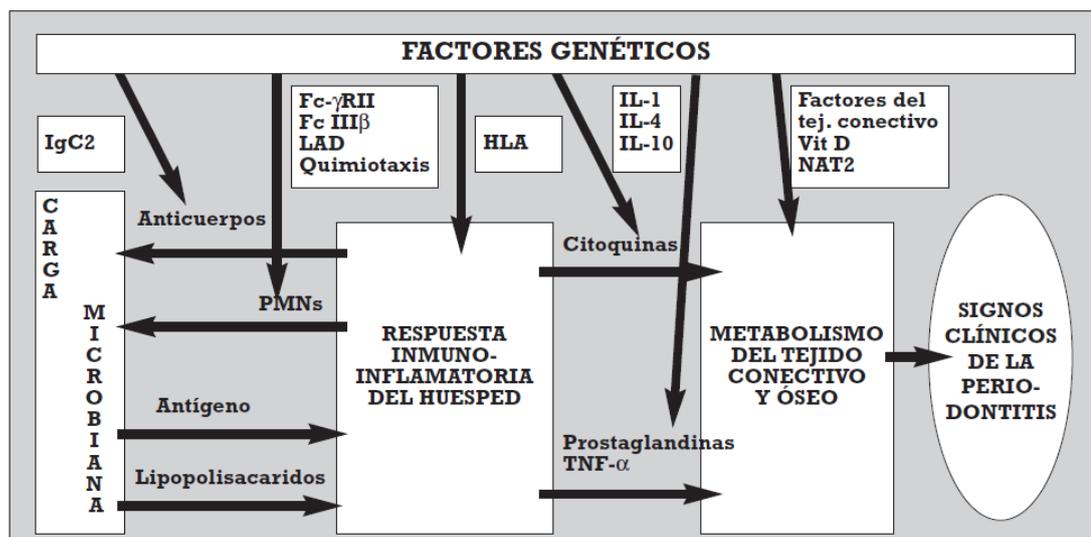




fig.11. Factores genéticos que modifican la respuesta periodontal.²²

Los genes desempeñan un papel en la predisposición y en la progresión de las enfermedades periodontales (Hart, 2001).

La asociación entre genes y enfermedad puede ser indirecta; esto es, que los factores genéticos pueden estar asociados como factores de riesgo encontrados para la periodontitis agresiva y por lo tanto la enfermedad tendrá mayor influencia en aquellos pacientes con polimorfismos relevantes.²²

6. GENÉTICA

La genética es una materia diversa que trata del estudio de la variación y herencia de todos los organismos vivos. Entre su amplio espectro de campos la genética humana es la ciencia dedicada al estudio de la variación y herencia en el ser humano, mientras que la genética médica trata de la variación genética humana que tiene que ver con la práctica e investigación médica. El conocimiento de la naturaleza del material hereditario; cómo se almacena en el genoma humano y como se transmite de célula a célula durante la división celular y de generación en generación. La información biológica contenida en un genoma está codificada en las secuencias de nucleótidos de sus moléculas de ácido desoxirribonucleico (DNA) y ácido ribonucleico (RNA) y que se divide en unidades discreteas denominadas genes que contienen en su estructura la información genética necesaria para especificar todos los aspectos de la embriogénesis, el desarrollo, el crecimiento, el metabolismo y la reproducción: esencialmente, todos los aspectos que hacen que un ser humano sea un organismo funcional.²⁴ (Fig.12)

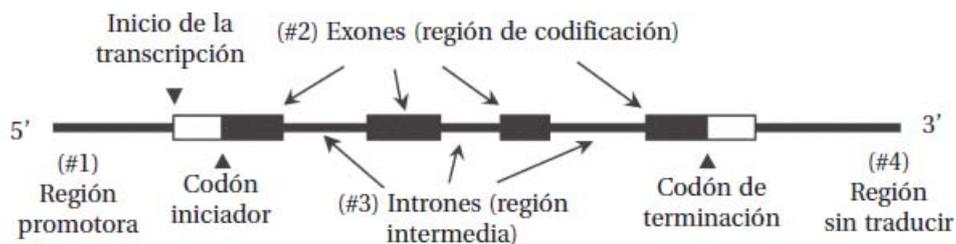


Fig.12. Estructura general de un típico gen humano, y zonas donde pueden producirse los polimorfismos. Las regiones donde se localiza cualquier posible secuencia de ADN polimórfica se muestran por #1-4.²⁵

6.1 Estructura ADN

Dentro del núcleo celular se encuentra el material genético de la célula, el ácido desoxirribonucleico (DNA) que codifica la información que condiciona la estructura y función de la célula y por consecuencia de todo el organismo. El ADN está compuesto por unidades (monómeros) que se repiten muchos miles de veces a lo largo de la molécula; estas unidades

se denominan nucleótidos y por consiguiente el ADN es un polímero muy grande de nucleótidos, (polinucleótido).

En realidad el ADN está formado por dos polinucleotidos, cada uno de ellos con forma de hélice, es decir se trata de una doble hélice que no son iguales si no exactamente complementarias una de la otra. Cada nucleótido es un compuesto orgánico formado a su vez por tres componentes: un radical del ácido fosfórico (o fosfato), un azúcar y una base nitrogenada.²⁴ (Fig.13)

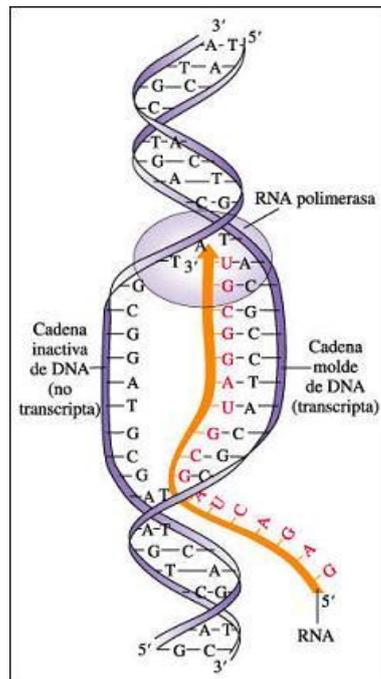


Fig.13. Esquema del ADN.⁴²

6.2 Transcripción y traducción

En el citoplasma hay una serie de estructuras que tienen diversas funciones, como los ribosomas, donde se sintetizan las proteínas. La información contenida en un gen es leída por proteínas que se unen al genoma en posiciones específicas e inician una serie de reacciones bioquímicas. Para los organismos con DNA este proceso comprende dos etapas, la transcripción y la traducción. En el primero se produce una copia del RNA del gen; el segundo resulta de la síntesis de una cadena polipeptídica cuya secuencia de aminoácidos está determinada, vía código genético por la secuencia de nucleótidos del RNA. La transcripción

genera tres tipos de RNA necesarios para la síntesis proteica: RNA mensajeros (RNAm), RNA ribosomales (RNAr), y RNA transferencia (RNAt). Sin embargo solo el RNAm sirve de molde para las cadenas polipeptídicas.²⁴ (Fig.14)

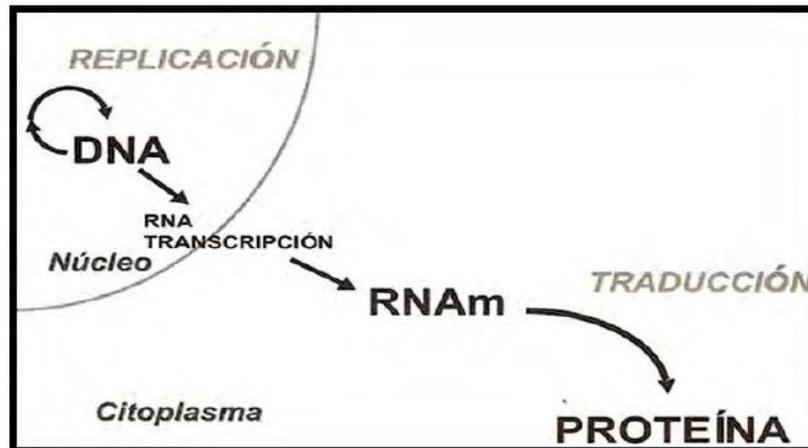


Fig.14. Replicación y traducción el DNA.⁴²

6.3 Cromosoma

El ADN está contenido en estructuras denominadas cromosomas. La constitución cromosómica (cariotipo) normal de cromosomas de la especie humana es de 23 pares homólogos, 22 se denominan autosomas y un par de cromosomas sexuales dando un total de 46 cromosomas. Los cromosomas que contienen y determinan las mismas características se dice que son homólogos. En la mujer el par de gonosomas está formado por dos cromosomas iguales entre sí denominados X; en el varón son desiguales, uno es el cromosoma X y el otro es el cromosoma Y.²⁴

6.4 Gen

Es la unidad de herencia que ocupa una posición concreta en el genoma (locus) y está compuesta por una secuencia de DNA que codifica un RNA. Son las unidades de transmisión hereditaria; toda característica genéticamente determinada depende de la acción de cuando menos un par de genes homólogos, que se denominan alelos. Cuando ambos alelos son iguales entre si se dice que el individuo es homocigoto para ese par



de genes y cuando son diferentes se le llama heterocigoto. Los diferentes rasgos o bien las enfermedades pueden estar causadas por un simple gen (monogénico), algunos genes (oligogénico), o muchos genes (poligénico).²⁴

6.5 Alelo

Forma alternativa de un mismo gen o variable en un polimorfismo dentro de una posición específica en el cromosoma (en el mismo locus).²⁴

6.6 Haplotipo

Grupo de alelos (variantes) cercanos que se heredan en bloque. Es el conjunto de genes o polimorfismos que en general se heredan en conjunto.²⁴

6.7 Polimorfismo genético

El polimorfismo del griego “*poli*”- múltiples- y “*morfismo*”-forma- .

Un polimorfismo genético es una variación en la secuencia de un lugar determinado de ADN entre los individuos de una población.²⁵ (Fig.15)

Los genes pueden existir en diferentes formas o estados. Los genetistas se refieren a las diferentes formas de un gen como variantes alélicas o alelos. Ciertas alteraciones genéticas pueden cambiar la cantidad de proteína inducida, es decir, puede producirse el polimorfismo no en la región de codificación de la proteína sino en la región promotora del gen, influyendo así en la cantidad de proteína producida por el gen.²⁵

Los alelos de un gen difieren en sus secuencias de nucleótidos. Los diferentes alelos de un gen pueden producir una proteína idéntica o diferentes isoformas de una proteína. En el primer caso, el polimorfismo genético no cambia el aminoácido, y se dice que el cambio genético es “silencioso”. En el otro caso, un cambio en el nucleótido altera la composición de aminoácidos de una proteína. Los resultados pueden oscilar a lo largo de un continuo de consecuencias funcionales, desde cambios no observables en la función proteínica, pasando por un cambio

menor en la función, hasta una variación notable u obliteración de la función.²⁵

Los cambios genéticos individuales que causan enfermedad son, generalmente, el resultado de una alteración genética que altera de forma drástica la función de una proteína. Dichos cambios genéticos son denominados *mutaciones* y son raros en el contexto poblacional, estando presentes en menos del 0.1% de la población. Cuando un alelo específico está presente en al menos el 1% de la población, se dice que es un polimorfismo genético. Al contrario de las mutaciones, estos polimorfismos genéticos, más comunes, se consideran variantes normales en la población.²⁶

Los polimorfismos genéticos comunes pueden cambiar la función de una proteína, pero lo habitual es que este cambio sea relativamente leve. En consecuencia, los productos proteínicos específicos de diferentes alelos pueden funcionar de forma diferente. Si la proteína afectada interviene en un proceso biológico, por ejemplo, la respuesta inflamatoria a un agente microbiano específico, ciertos polimorfismos pueden aumentar o disminuir el riesgo de una persona para dicha enfermedad.²⁶ (Fig.15)

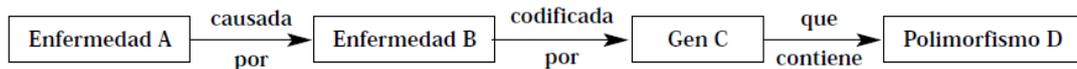


fig.15. Relación entre un polimorfismo y una enfermedad. ¿Influye el polimorfismo D sobre el gen C funcionalmente? ¿El gen C sólo produce la aberración o defecto B? ¿Existen mecanismos verosímiles por los cuales la aberración B causa la enfermedad A?.¹⁸

6.7.1 Polimorfismo de un solo nucleótido

El tipo de polimorfismo genético más común es el polimorfismo de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphism, SNP*), que es un cambio en un único par de bases en el ADN genómico.²⁶(Fig.16)

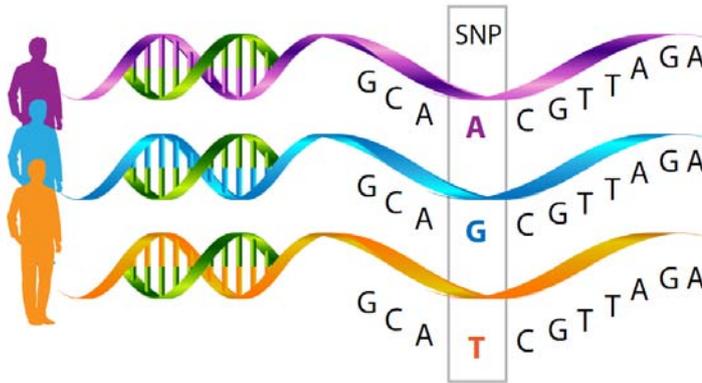


Fig.16. Variación en la secuencia de un lugar determinado de ADN entre los individuos de una población.⁵⁰

Se estima que hay unos 10 millones de SNP en el genoma humano. Los SNP se producen a lo largo de todo el genoma, en regiones que codifican genes así como en regiones sin estructuras de lectura abierta identificadas.²⁵

Los SNP de los genes pueden producirse en las regiones codificadoras de proteínas (exones) y en regiones no codificadoras (intrones y regiones reguladoras).²⁶

Muchos de los SNP que se producen en los genes no tienen ningún efecto en la proteína codificada, pero un gran número de SNP sí tiene efecto en el producto del gen. El hecho de que este cambio contribuya o no al fenotipo de la enfermedad depende de la consecuencia específica de la variante genética sobre la función del gen y su producto proteínico.²⁵

Un SNP se define también como el que ocurre en, al menos 1% de la población, aunque varios polimorfismos relacionados con enfermedades se dan con frecuencias mucho mayores en el 20-50% de la población.²⁵

En la periodontitis agresiva, la inflamación es un proceso complejo que se desarrolla después de un traumatismo tisular inicial y se completa con la



inducción de la reparación tisular. El sistema inmunitario es de vital importancia para el inicio, el avance y la contención de la respuesta inflamatoria. Por lo tanto, las variaciones genéticas que alteran la percepción inmunitaria de los daños tisulares podrían explicar las diferencias individuales en cuanto a la capacidad del sistema inmunitario para responder a la diversidad de presentaciones clínicas de la inflamación, la evolución de la agresividad de la periodontitis agresiva y la respuesta al tratamiento aplicado.²⁵

Este tipo de variaciones genéticas puede identificar a los pacientes en alto riesgo de desarrollar respuestas inflamatorias anormales. Ha habido un gran interés en la exploración de los polimorfismos de un solo nucleótido en aquellos genes implicados en el control de las cascadas inflamatorias, especialmente en la periodontitis agresiva. Hasta la fecha, muchos estudios se han centrado en los genes y los polimorfismos implicados en la regulación de los sistemas inmunitario e inflamatorio.²⁶



7. GENES Y POLIMORFISMOS ASOCIADOS A LA PERIODONTITIS AGRESIVA

7.1 Polimorfismo vitamina D

Los polimorfismos genéticos en el receptor de la vitamina D están asociados con la homeostasis del hueso y las enfermedades relacionadas con la pérdida de éste tejido.

La vitamina D expresa su acción por vía de su receptor (VDR), el cual muestra numerosos polimorfismos. Este receptor se expresa en varios tipos celulares como los linfocitos y macrófagos habiéndose observado que el alelo “b” del gen del receptor VDR está asociado a una mayor densidad ósea. Algunos estudios han relacionado determinados polimorfismos del receptor de la vitamina D con periodontitis agresiva, especialmente en conjunción con otros polimorfismos. Se ha observado que la expresión de determinados alelos del VDR pueden hacer a los pacientes 2.4 veces más susceptibles a la periodontitis agresiva que pacientes con ausencia de ese alelo. Estos hallazgos indican que el genotipo del receptor VDR puede ser un indicador de riesgo para la susceptibilidad a la periodontitis agresiva.²⁷

7.2 Polimorfismo en inmunoglobulina IgG2

La respuesta sérica de las inmunoglobulinas frente a algunos microorganismos es un determinante clave en el control y limitación de infecciones bacterianas.

El déficit de la inmunoglobulina (IgG), está asociada a infecciones recurrentes. Este tipo de inmunoglobulina está fuertemente influenciada por determinadas citoquinas y por tanto, puede afectarse por variaciones genéticas de las mismas.

Las moléculas IgG contienen variaciones genéticas en sus dos cadenas; la cadena pesada gamma, denominados alotipos Gm, y cadena ligera kappa, denominada alotipo Km. Aunque para otras IgG se conocen varios alotipos, el único identificado para la IgG2 es el G2m. Los genes



responsables de estos alotipos parecen influenciar la expresión y por tanto la respuesta de la IgG2. Esta respuesta es específica para cada raza, aproximadamente dos de cada tres caucásicos son positivos para el alotipo G2m.

La eficacia fagocítica óptima de los anticuerpos del tipo IgG2 requiere de la presencia de neutrófilos que expresen receptores de superficie del tipo Fc capaces de reconocer este anticuerpo. Por lo tanto la efectividad para proteger contra determinadas bacterias periodontopatógenas como el *Agregatibacter actinomycetemcomitans* y *Phorphyromonas gingivalis* está influenciada tanto por los niveles séricos y afinidad de la IgG2 como la expresión de receptores del tipo Fc en los neutrófilos, dichas circunstancias están determinadas genéticamente.²²

7.3 Polimorfismo en receptor FC-gamma

El funcionamiento normal de las células fagocíticas es esencial para la defensa del organismo frente a agentes microbianos. Las células fagocíticas en los seres humanos se comunican con el exterior a través de receptores de superficie. Los neutrófilos utilizan los receptores del tipo Fc para unirse a las inmunoglobulinas dando un paso crucial en la opsonización y fagocitosis de las bacterias. Cualquier cambio estructural debido a una variación genética en los receptores Fc puede alterar la habilidad de los neutrófilos para responder a complejos inmunes y eliminar la infección.

Determinados polimorfismos en los receptores Fc expresados en la superficie de las células fagocíticas muestran un papel relevante en la susceptibilidad a infecciones.

Los genes del receptor de superficie Fcgamma se alojan en el cromosoma 1 y codifican tres clases de receptor: El Fc-gammaRI (CD64), FcgammaRII (CD32) y Fc-gammaRIII (CD16). Estas clases se subdividen a su vez en subclases. Fc-gammaRIa y b, Fc-gammaRIIa, b y c y Fc-gammaRIII a y b. El receptor Fc-gamma RIIa (CD32) reconoce la fracción Fc de la IgG2 de modo que los neutrófilos que expresan dicho receptor



son capaces de reconocer las bacterias que han sido opsonizadas por esta inmunoglobulina.

Yoshihara *et al.* Han descrito una fuerte asociación entre la periodontitis agresiva y el genotipo compuesto de VDR y FcγR IIIB. Un estudio con individuos de raza blanca del Norte de Europa ha señalado que las frecuencias del alelo FcγR IIIA V158, el alelo FcγR IIA H131 y el genotipo FcγR IIA H/H131 fueron significativamente superiores en los pacientes con periodontitis agresiva que en los controles. Además, los pacientes con genotipo FcγR IIA H/H131 mostraron una pérdida ósea radiográfica mayor que los pacientes con otros genotipos de FcγR IIA.

Los leucocitos polimorfonucleares de sangre periférica y del líquido crevicular gingival mostraron una reducción en la fagocitosis de bacterias periodontopatógenas en los pacientes con genotipo positivo, en comparación con los de genotipo negativo. Estos resultados sugieren que los polimorfismos genéticos en el lugar de unión al ligando del FcγR I pueden asociarse con la susceptibilidad a la periodontitis agresiva.^{22,28}

7.4 Polimorfismo en antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA)

El complejo mayor de histocompatibilidad está constituido por un grupo de genes localizados en el cromosoma 6. La región HLA está dividida en 3 regiones: La tipo I (A, B, C), la tipo II (DR, DQ, DP) y la tipo III (Factores del complemento). Aunque la función clásica de los HLA clase I y II es el reconocimiento celular, se ha observado que pueden servir como marcadores de algunas enfermedades con base genética.

El HLA desempeña un papel importante en la regulación y la mediación de diversos procesos inmunitarios. El sistema HLA puede asociarse con una capacidad de respuesta reducida o nula entre antígenos bacterianos, lo que podría dar lugar a la progresión y severidad de la enfermedad.

La mayor parte de los estudios se han centrado en la periodontitis agresiva y su asociación entre diferentes fenotipos HLA.



Se han aportado evidencias sobre la implicación de HLA-A9 y HLA-A10 en la susceptibilidad a la periodontitis agresiva, pueden desempeñar un papel en la resistencia y severidad de la enfermedad.²⁹

7.5 Polimorfismo en prostaglandina E2

Las prostaglandinas (PGD) son enzimas que actúan como potentes mediadores biológicos. Tienen efectos fisiológicos que participan en una gran variedad de procesos patológicos como la periodontitis agresiva.

Existen dos isoformas para la enzima responsable de la producción de prostaglandinas estas son, las prostaglandinas peroxidasa 1 y 2 (también conocidas como ciclooxigenasas 1 y 2), con similar actividad catalítica. La 1 es expresada en numerosos tejidos y parece que genera PGD involucradas en el mantenimiento de funciones fisiológicas esenciales. En contraste la 2 no aparece de forma constante, pero su expresión es inducida rápidamente ante estímulos proinflamatorios como citoquinas, factores de crecimiento o lipopolisacáridos bacterianos.

La PGD E2 se ha implicado en la patogénesis de la periodontitis agresiva considerándose un potente mediador de gran parte de los procesos de destrucción tisular ocurridos durante la enfermedad periodontal.

Se ha identificado el polimorfismo de una región cromosómica (9q32-33) relacionado con la periodontitis agresiva. Esta región incluye alteraciones en los genes para la enzima prostaglandina endoperoxidasa.⁹

7.6 Polimorfismo del gen de la IL-1

El sistema inmune produce citoquinas y factores humorales para proteger los tejidos del huésped de los agentes inflamatorios, invasiones bacterianas y traumatismos. En la mayoría de ocasiones este sistema es capaz de devolver una homeostasis normal. Sin embargo, en algunas situaciones, la sobreproducción de mediadores inflamatorios puede causar daño al huésped.⁴²

El papel de las citoquinas en la patogénesis de la enfermedad periodontal ha sido objeto de estudio de numerosas investigaciones, particularmente



la interleuquina 1. La fase activa de la periodontitis agresiva produce un aumento de los niveles de las interleuquinas 1 α y β . La IL-1 que predomina en los tejidos periodontales es la IL-1 β y, debido a sus múltiples propiedades proinflamatorias, tiene un papel especialmente relevante en la patogénesis de esta infección.^{30,45}

Actualmente, hay un interés creciente en el estudio de los polimorfismos de los genes que codifican para cada uno de los miembros de la superfamilia de la IL-1, que parecen afectar la expresión proteica de estas citoquinas ya sea por aumento o por defecto de los mismos, y de esta manera afectar el fenotipo de la enfermedad.²⁶

La producción de la interleuquina-1 (IL-1) viene regulada por la presencia de tres genes diferentes. El gen de la interleuquina-1alpha (IL- 1A), el gen de la interleuquina-1beta (IL-1B) y por último el gen de la interleuquina antagonista del receptor (IL-RN). Estos tres genes, se encuentran localizados en el cromosoma 2q13, y todos ellos muy próximos entre sí.

El gen de la IL-1A, controla la producción y síntesis de la proteína mediadora de la inflamación interleuquina-1alpha (IL-1 α); el gen de la IL-1B, controla la producción y síntesis de la proteína mediadora de la inflamación interleuquina-1beta (IL-1 β), mientras que el gen de la IL-RN, controla la producción y síntesis de la proteína antagonista (IL-ra), encargada de anular la acción de las proteínas IL-1 α e IL-1 β .⁴¹

Se definen a los tres genes que codifican la proteína IL-1, como genes autosómicos dominantes. Esto se debe a que cuando aparece un polimorfismo aunque tan sólo sea en uno de los alelos, se aprecian cantidades mayores de proteína IL-1, la cual está fuertemente asociada a la actividad de la periodontitis agresiva.³¹

7.6.1 Pacientes con genotipo positivo para los genes de la il-1 y su mayor respuesta inflamatoria frente a microorganismos

Se considera un paciente como IL-1 positivo cuando se encuentran presentes el alelo 2 de la IL-1 α +4845 junto con el alelo 2 del polimorfismo +3954 para el gen de la IL-1 β y se asocia con producciones elevadas

para esta citoquina.(Fig.17) Investigaciones como la del grupo de Kornman y cols. Ha demostrado mayor susceptibilidad a la aparición de cuadros clínicos severos cuando se presenta el alelo 2 del polimorfismo del gen de IL-1.³⁰

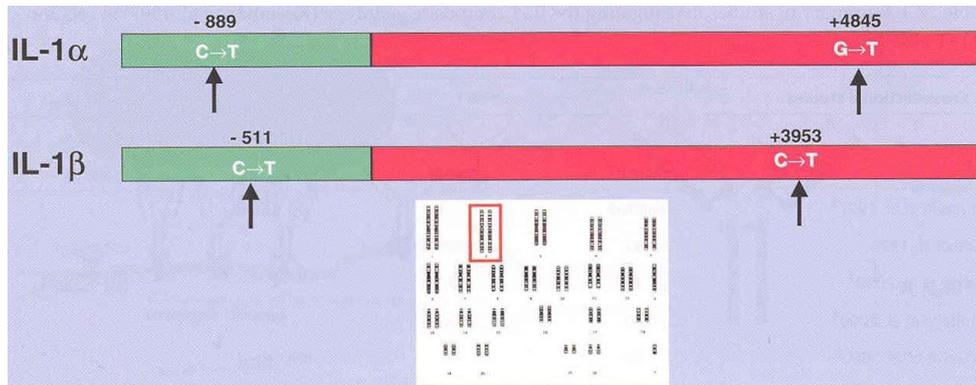


Fig.17 Los genes para la IL-1 α y la IL-1 β , localizados en el cromosoma 2. Se indica con flechas negras donde se encontrarían los posibles polimorfismos de ambos genes.³⁰

Nieri y col. 2007 encontraron una asociación entre la pérdida de hueso inicial y el polimorfismo de la IL-1 como indicador pronóstico para futura pérdida de hueso. Algunos estudios muestran que los pacientes que presentan polimorfismos en la IL-1 positivos tienen más riesgo de presentar periodontitis agresiva en edades más tempranas que los pacientes negativos a polimorfismos en la IL-1.²⁶

Por su parte Meisel y col (2002,2004) observaron un riesgo 4 veces superior de pérdida de inserción para pacientes IL-1 positivos.

McGuire y Nunn (2001). En un estudio, tras un seguimiento de 14 años observaron un mayor riesgo de pérdida de dientes en pacientes fumadores y positivos para la IL-1. Los pacientes con un genotipo positivo para la IL-1 incrementaban el riesgo de pérdida de dientes 2,7 veces y los grandes fumadores 2,9 veces. La combinación de ambas circunstancias incrementaba el riesgo de pérdida de dientes hasta 7,7 veces. A pesar de éstas y otras investigaciones el papel del genotipo de la IL-1 es controvertido y a veces inconsistente (Taylor 2005). En un estudio prospectivo a 5 años con 295 pacientes, los autores concluyeron que el



genotipo de la IL-1 era un factor de riesgo que contribuía pero no de forma determinante en la aparición de la periodontitis agresiva pero sí en la progresión de la severidad de la periodontitis.

En China se ha encontrado una prevalencia positiva para el genotipo de la IL-1 en el 2,3% de los sujetos, en europeos un rango de entre el 29 y el 46% y en americanos caucásicos de entre el 29 y el 38%. Los resultados heterogéneos pueden explicarse por otros factores como las diferencias en los criterios diagnósticos, el número de sujetos estudiados o las características de los grupos control.^{31,32}

En otro estudio, se evaluaron los resultados obtenidos tras el empleo de técnicas quirúrgicas de regeneración tisular guiada en zonas con pérdida de inserción periodontal. En ninguno de los 40 pacientes tratados con cirugía, se detectó diferencias significativas en cuanto a los resultados clínicos después del primer año de tratamiento. Transcurridos cuatro años de la cirugía de regeneración, los pacientes que presentaron un genotipo negativo para el gen de la IL-1, manifestaron un 73% de zonas estables tras el tratamiento (se pierde menos de 1mm de inserción), en cambio, los pacientes que presentaron un genotipo positivo para el gen de la IL-1, manifestaron tan sólo un 21.4% de zonas estables tras el tratamiento de regeneración.⁴⁶

Pociot y Col. realizaron un estudio "in vitro" acerca de la producción de IL-1 β por parte de monocitos de pacientes de los cuales no se conocía su estado periodontal. Informaron que los individuos heterocigóticos positivos (al menos un alelo 2) para el gen de la IL-1B +3953, producían entre un 30-40% más de IL-1 β frente a LPS de E.coli que los individuos genotipo negativo para el mismo polimorfismo, mientras que los individuos homocigóticos positivos para el gen de la IL-1B +3953, producían un 50% más de IL-1 β que los individuos genotipo negativo.⁴⁷

En otro estudio, se observó que el presentar un polimorfismo genético denominado alelo 2 en el locus del gen IL-1A, en su posición – 889, está asociado a un incremento en los niveles de la proteína IL-1 α . Este



incremento de proteína en pacientes con periodontitis agresiva es aproximadamente cuatro veces mayor de lo normal.³¹

7.7 Polimorfismos del gen de IL-4

Se considera a la IL-4 como una citocina antiinflamatoria, ya que posee funciones importantes en la modulación de las células B y en la regulación de la función de los macrófagos.

Las alteraciones en el gen de IL-4 pueden aumentar la gravedad de la enfermedad a través de la inhibición de la producción de IL-4.³³

7.8 Polimorfismos del gen de IL-10

La IL-10 es una citocina antiinflamatoria que puede modular la expresión de la periodontitis agresiva. Los polimorfismos dentro del promotor del gen de IL-10 parecen influir en la regulación de su expresión.

El gen de la IL-10 está situado en el cromosoma 1, en un grupo con genes de interleucinas estrechamente relacionadas. La IL-10 desempeña un papel en la regulación de citoquinas proinflamatorias como IL-1 y TNF α .

La alteración funcional de IL-10 debida a polimorfismos genéticos podría ser nociva para los tejidos del huésped y estar vinculada con la susceptibilidad para la periodontitis agresiva.

Los polimorfismos genéticos de IL-10 se investigaron en relación con la periodontitis agresiva; 79 pacientes de raza blanca (caucásicos) fueron incluidos y comparados con una población de control (Kianne y col.2000). Las tasas de portación de los alelos estudiados en la región promotora de IL-10 fueron diferentes en japoneses que en personas descendientes de caucásicos (Yamasaki y col. 2004), lo cual destaca que la frecuencia de los alelos en relación con la periodontitis agresiva para un grupo étnico no puede extrapolarse a otra población.³³



7.9 Polimorfismos de TNF - α

TNF- α es una potente citocina proinflamatoria capaz de inducir la destrucción del tejido y la resorción ósea. Kinane *et al.* Fueron los primeros en tipificar un microsatélite en el *locus* de TNF de 77 pacientes con periodontitis agresiva de comienzo temprano, en el oeste de Escocia, y no pudieron encontrar ninguna relación. Posteriormente, muchos investigadores han estudiado el posible vínculo entre el polimorfismo -308 del gen de TNF- α y la periodontitis agresiva, ya que se ha sugerido que dicho polimorfismo con variación de Guanina a Adenina en dicha posición del promotor influye en la producción de TNF- α , y los monocitos de los pacientes con periodontitis agresiva secretan concentraciones elevadas de TNF- α .

Aunque se ha observado una mayor frecuencia del alelo 2 de TNF- α en pacientes de raza blanca con periodontitis agresiva que en los individuos sanos, y dicha diferencia se relaciona con la gravedad de la enfermedad.³⁴

7.10 Polimorfismos del gen del receptor de N-Formilpéptido

Se han descrito una serie de defectos celulares en los neutrófilos polimorfonucleares de pacientes con periodontitis agresiva, como la reducción de la quimiotaxia, la producción alterada de superóxido, la reducción en la movilización de Ca²⁺ y la disminución de la fagocitosis. El receptor de N-formilpéptido (FMLP) participa en la activación y la posterior respuesta a ciertos estímulos quimiotácticos. Se han descrito ciertas alteraciones de dos codones, una en el segundo dominio transmembrana (329T/C) y otra en el segundo bucle intracelular (378C/G) de dicho receptor, que se asocian de forma significativa con la periodontitis agresiva en pacientes afroamericanos.



Se ha sugerido que los dos polimorfismos interfieren con el acoplamiento de la proteína G y la quimiotaxia, pero el grado de alteración no ha sido constante.

Los dos SNP muestran tres haplotipos predominantes, cada uno asociado con un riesgo diferente para la periodontitis agresiva en los afroamericanos.³⁵

7.11 Otros polimorfismos

Se ha observado que el polimorfismo de la N-acetyltransferasa (NAT2) está significativamente asociado con una pérdida de hueso más severa.²²

7.11.1 Polimorfismo del gen c catepsina

La catepsina C es una proteasa lisosomal presente en neutrófilos y macrófagos, así como células epiteliales. Hart y colaboradores, 2005, identificaron y localizaron un gen del cromosoma 11, que es responsable de una forma severa de la periodontitis agresiva en una familia de ascendencia jordana, los niños afectados eran homocigotos para un polimorfismo de transición Adenina a Guanina en la posición +40 del gen. Esto produce una sustitución del aminoácido tirosina por cisteína. En esta situación pudieron demostrar que ese polimorfismo era funcional, pues existía menos actividad de la catepsina C. Otras mutaciones en el gen CTS se han relacionado con el síndrome de Papillon-Lefevré, una enfermedad que también se asocia con una forma severa de periodontitis agresiva. Por lo tanto, cierta mutación genética CTS C funcional debe considerarse causal de la periodontitis agresiva y síndrome de Papillon-Lefevre, sin embargo se desconocen los mecanismos mediante los cuales la función alterada de la catepsina C participa en la patogenia de la forma agresiva de la periodontitis.³⁶

7.11.2 Polimorfismos en metaloproteinasas

Las metaloproteinasas de la matriz 1 y 3 (MMP-1, MMP-3) desempeñan papeles importantes en la remodelación del tejido conjuntivo y en los procesos destructivos de la periodontitis.



En los estudios de Itagaki *et al.* parece influir en la transcripción génica una inserción/ deleción de guanina en MMP-1 , y una inserción/ deleción de adenina en MMP-3. Lo que hace que la remodelación sea defectuosa.³⁷



8. DIAGNÓSTICO

El objetivo del diagnóstico clínico es detectar pacientes con periodontitis agresiva y de identificar los factores que modifican el tratamiento.

La primera pregunta que el clínico tiene que hacer es:

- ¿Hay pérdida de soporte periodontal? (Pérdida de inserción y reabsorción de hueso).
- ¿Dicha pérdida de inserción está asociada a recesiones o a bolsas?
- ¿Hay otra causa para la pérdida de inserción que no sea la periodontitis?
- ¿Hay otro proceso que imita a la periodontitis a través de la formación de pseudobolsas?

Antes de decir si la pérdida de inserción que tenemos es periodontitis agresiva, hay que tener en cuenta que en muchos sujetos (sobre todo jóvenes), se puede observar pérdida de inserción debida a causas traumáticas, a la presencia de dientes impactados, a causa de movimientos ortodóncicos o de márgenes subgingivales.

Una vez que tenemos claro que estamos frente a una periodontitis agresiva, el segundo paso es preguntarnos:

2) ¿Hay una condición sistémica que pueda por si sola justificar esta periodontitis?

Si la respuesta es sí, estamos frente a una periodontitis como “manifestación de enfermedades sistémicas” Si la respuesta es no, el siguiente paso es:

3) ¿Hay signos o síntomas de una periodontitis necrotizante?

Si la respuesta es no, hemos llegado al momento decisivo en que debemos hacer el diagnóstico diferencial entre periodontitis crónica y periodontitis agresiva. Según Armitage (1999), el diagnóstico de periodontitis agresiva se hace excluyendo la presencia de la forma crónica, que es la forma más frecuente de enfermedad periodontal. Sin duda alguna, la ayuda más importante es hacer referencia a las tres características principales comunes que describen la enfermedad



(Tonetti). Estas características sin embargo, incluyen parámetros clínicos y de laboratorio; estos últimos sirven frecuentemente solo como confirmación de un diagnóstico clínico previamente hecho.

¿Sobre qué elementos nos basamos para hacer un diagnóstico clínico de periodontitis agresiva?

- Una rápida destrucción del periodonto es el mayor criterio diagnóstico de periodontitis agresiva, y aunque la correcta aplicación de este criterio requiera la presencia de datos clínicos y radiográficos tomados en distintos momentos, la presencia de una destrucción severa en relación con la edad, es suficiente para definir una rápida progresión.

Un diagnóstico clínico tentativo de periodontitis agresiva asociada a polimorfismos se formula sobre la base de los siguientes criterios:

- Ausencia de afecciones sistémicas.
- Pérdida de inserción y destrucción severas.
- Agregación familiar.
- Falta de compatibilidad entre los depósitos bacterianos visibles clínicamente y la severidad de la destrucción periodontal.
- Diagnostico con test genéticos.

8.1 Diagnóstico radiográfico

La importancia de este estudio se refleja sobretodo en sujetos jóvenes, con dentición mixta, ya que en estos pacientes el sondaje puede resultar confuso.



9. TRATAMIENTO

La AAP (American Academy of periodontology) desarrolló una serie de parámetros a seguir a la hora de tratar las periodontitis agresivas.

El objetivo del tratamiento es: disminuir o eliminar la carga bacteriana y los factores de riesgo contribuyentes, y regenerar el aparato de inserción.

Debe considerarse lo siguiente:

1. Evaluación sistémica del paciente para descartar enfermedades, sobretodo en niños y adolescentes.
2. El tratamiento mecánico básico como único tratamiento suele ser inefectivo.
3. Los resultados del tratamiento a largo plazo dependerán de la implicación del paciente y de los intervalos de los mantenimientos. Cuando estén afectados los dientes temporales, los dientes permanentes deben ser monitorizados para detectar posibles futuras pérdidas de inserción.
4. Debido a la asociación familiar, se recomienda el asesoramiento y evaluación de todos los miembros de la familia del paciente afectado y en caso de ser positivo un miembro de la familia, se debe extremar cuidados y terapias profilácticas.

Los resultados esperados tras el tratamiento periodontal de la periodontitis agresiva deberían incluir:

- Reducción importante de los signos de la inflamación gingival.
- Reducción de la profundidad de sondaje.
- Ganancia o estabilidad del nivel de inserción.
- Evidencia radiográfica de la resolución de las lesiones óseas.
- Reducción de la placa clínicamente detectable compatible con un nivel de salud periodontal.
- Progreso hacia una estabilidad oclusal.

Como tratamientos alternativos a la terapia mecánica es posible ayudar a la regulación de la respuesta inflamatoria e inmune por medio de



análogos de citoquinas inmunoreguladoras IL-4 y IL-10 y antagonistas de receptores de IL-1.³⁹

Para la producción de metaloproteinasas de la matriz, que hacen parte de la familia de las endopeptidasas dependientes del calcio y zinc, los análogos de tetraciclina como doxiciclina en dosis sub antimicrobiana (20 mg).⁴⁴

En cuanto a la regulación del metabolismo óseo, se ha encontrado que el uso de bisfosfonatos, análogos no biodegradables de pirofosfonatos, disminuyen la pérdida ósea por la periodontitis.^{40,48}



10. APLICACIÓN EN ODONTOLOGÍA

De los conocimientos de los polimorfismos asociados a la periodontitis agresiva, ya que no se cuenta aún con tratamientos más innovadores, test genéticos y suficiente información al alcance de toda la población, se deriva la importancia de instaurar un adecuado sistema de prevención, por medio de la motivación y educación en técnicas de higiene oral, para controlar el factor etiológico ambiental como es la placa bacteriana principal causante de desencadenar la respuesta inmune alterada por parte del huésped.^{8,5}

La aplicación odontológica del conocimiento de los polimorfismos asociados a la periodontitis agresiva, es que el odontólogo puede realizar un diagnóstico y dar una razón al paciente del porqué de la severidad de su problema, dar información acerca de esto, en casos de que ya controlada la inflamación se tenga planeado en el plan de tratamiento realizar tratamientos regenerativos, injertos de hueso o implantes para reemplazar las piezas perdidas, se puede dar un pronóstico de la respuesta y evolución que estos pacientes tendrán con la respuesta inmune alterada debido a los polimorfismos. Darles a conocer que es muy posible que haya pérdida ósea de nuevo y un pronóstico poco favorable en la colocación de implantes.⁴⁹

Los estudios genéticos pueden proporcionar una información que nos permita actuar sobre los individuos de forma preventiva. Este hecho toma mayor importancia, si hablamos de una periodontitis agresiva que controlamos pero no eliminamos y que necesita de la concientización del paciente para cumplir el tratamiento y acudir a sus citas de mantenimiento. El tratamiento irá siempre encaminado a eliminar la bacteria pero podremos conocer los pacientes con los que tenemos que ser más estrictos en el tratamiento y mantenimiento periodontal, además de proporcionar un consejo genético a la familia antes de que pueda aparecer la enfermedad.⁵



La detección y posible corrección de los factores de riesgo, consistirá en actuar mediante una terapia preventiva periodontal más ardua y constante, consiguiendo mejores niveles de higiene y/o corrigiendo factores de riesgo del comportamiento (tabaquismo, estrés), en cualquier miembro familiar de un paciente con periodontitis agresiva, cuando presente riesgo genético.¹²



CONCLUSIONES

La razón fundamental de estudiar los polimorfismos genéticos relacionados a la periodontitis agresiva es que pueden ser utilizados para identificar potenciales marcadores de sensibilidad, gravedad y evolución clínica. En consecuencia, este tipo de enfoque puede resultar útil para identificar los marcadores potenciales en aquellos pacientes que no responden bien a tratamientos, así como para ayudar a definir la frecuencia de las intervenciones terapéuticas.

El conocimiento de los genotipos con más relevancia en la aparición y desarrollo de la periodontitis agresiva y su relación con determinados factores ambientales como el tabaco y el estrés, debe aumentar la habilidad del odontólogo en asignar un pronóstico y predecir la permanencia de tejidos periodontales saludables. Este conocimiento debe tenerse en cuenta para desarrollar un plan de tratamiento individualizado según las características clínicas del paciente en relación a la severidad y agresividad de la periodontitis, y establecer un protocolo de mantenimiento adecuado. El desarrollo de los test genéticos pueden ser útiles para identificar pacientes que tienen más riesgo de desarrollar la enfermedad y agravar la severidad, sufrir una recaída o perder dientes como consecuencia de la enfermedad.

Los estudios prospectivos que determinen los polimorfismos genéticos más relevantes y la aparición de test más accesibles para el odontólogo y el paciente facilitarán la aplicación clínica de este emergente campo de investigación dentro de la periodoncia.



REFERENCIAS

1. Benigna Pérez Luzardo, **Periodontitis Agresiva: clasificación, características clínicas y etiopatogenia**. Acta Odontológica Venezolana – vol. 47 N° 3 / 2012.
2. Lindhe J. **Periodontología clínica e Implantología odontológica**. 5ª.ed. Buenos Aires. Editorial Medica Panamericana, 2009: Pp. 310, 329, 330, 334, 335.
3. Offenbacher S, Schroeder, Kornman KS. **Advances in the pathogenesis of periodontitis:summary of developments, clinical implications and future directions**. Periodontol 2000: 2011; 4: 2016-248.
4. Gary c. Armitage, **Clasificación de las enfermedades periodontales: un dilema crónico**, Periodontology 2000 (Ed Esp), 2010; 5: 9-23.
5. Huanxin Meng, Li Xu, Qiyang LI. **Determinantes de la susceptibilidad del hospedador en la periodontitis agresiva**. periodontology 2000 2008; 18: 83-99.
6. Kornman KS. **Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look**. J Periodontol 2008;79-80.
7. Van Dyke T. **Risk factors for periodontitis**. Journal Int Academy Periodontol.2005; 7:18-25.
8. Harvey A. Schenkein. **Las respuestas del hospedador para mantener la salud periodontal y determinar la enfermedad periodontal**. Periodontology 2000 (Ed Esp), 2007; 16: 77-93.
9. Rodrigo D, Oteo C , Alonso A, Bascones A. **El papel de la genética en la aparición y desarrollo de la periodontitis. Polimorfismos asociados a la enfermedad periodontal**. Avances en periodoncia 2008; 20:121-129.
10. Ana I, Solange C., Leonardo F, **Evolución de los modelos que explican la Etiopatogénesis de la Enfermedad Periodontal**, Rev. Estomat. 2009; 17(2):52-59
11. Hart TC, Kornman KS. **Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis**. Periodontol 2000. 2005; 14:202-15.
12. Rioboo Crespo M, Bascones A. **Factores de riesgo de la enfermedad periodontal: factores genéticos**. Avances Periodontología Implantología 2005; 17, 2: 69-77.
13. Gemmell E, Yamasaki K, Seymour G. **The role of the cells in periodontal disease: homeostasis and autoimmunity**. periodontol 2000 2006: 43: 14-40.
14. Schenkein HA, Gunsolley JC, Koertge TE, Schenkein JG, Tew JG. **Smoking and its effects on early-onset periodontitis**. J Am Dent Assoc 2010; 126: 1107–1113.
15. Darby IB, Hodge PJ, Riggio MP, Kinane DF. **Clinical and microbiological effect of scaling and root planing in smoker and non-smoker chronic and aggressive periodontitis patients**.J Clin Periodontol 2005; 32: 200–206.



16. Van Dyke TE, Horoszewicz HU, Genco RJ. **The polymorphonuclear leukocyte (PMNL) locomotor defect in juvenile periodontitis study of random migration, chemokinesis and chemotaxis.** *J Periodontol* 2004; 53: 682–687.
17. Dennis F. Kinane, Hideki Shiba y Thomas C. Hart. **La base genética de la periodontitis.** *periodontology* 2000 vol.14 2006, 91-117
18. Nares S. **Relación de la genética con la enfermedad periodontal.** *periodontology* 2000 2002; 29:46-52.
19. Ebersole JL. **Systemic humoral immune responses in periodontal disease.** *Critical Reviews. Oral Biol Med* 2002; 4: 283–331.
20. Eick S, Pfister W, Sigusch B, Straube E. **Phagocytosis of periodontopathogenic bacteria by crevicular granulocytes is depressed in progressive periodontitis.** *Periodontology* 2000 2004; 28:301–304.
21. F.L.Mesa Aguado, J.Gijón Martín, C.López Leyva, J.Gutiérrez Fernández F. O'Valle Ravassa, **Influencia de la herencia en la periodontitis agresiva.** *Periodoncia* 2002:12 fasc.6:97-104
22. D.F.Kinane, T.C.Hart. **Genes and gene polymorphisms associated whit periodontal disease.** *crit rev. Oral biol med* 2007;14(6):430-449.
23. Schenkein HA. **Finding genetic risk factors for periodontal diseases: is the climb worth the view?** *Periodontology* 2000 2002; 30:79-90.
24. Martínez y Martínez. **Salud y enfermedad del niño y del adolescente**, 7ª. ed. México, editorial Manual Moderno, 2012 pag:507-563.
25. Shogo Takashiba y Koji Naruishi, **Los polimorfismos genéticos que afectan al estado de salud y de enfermedad periodontal**, *Periodontology* 2000 (Ed Esp), 2007; 16: 94-106.
26. Hiromasa Y., Tetsuo K, Hideaki T y Johnah C. **El papel de los polimorfismos genéticos en la periodontitis**, *Periodontology* 2000 (Ed Esp), 2008; 18: 65-82.
27. Hennig BJ, Parkhill JM, Chapple IL, Heasman PA, Taylor JJ. **Association of a vitamin D receptor gene polymorphism with localized early-onset periodontal diseases.** *J Periodontol.* 1999 Sep; 70(9):1032-8.
28. Takashiba S, Naraushi K. **Gene polymorphisms in periodontal health and disease.** *Periodontology* 2000. 2006; 40: 113-118.
29. Katz J, Goultschin J, Benoliel R, Brautbar C. **Human leukocyte antigen (HLA) DR4. Positive association with rapidly progressing periodontitis.** *J Periodontol.* 2003 Sep; 58(9):607-10.
30. Castrillón Rivera L., Macín Cabrera S., Palma Ramos A. **Participación de la Interleucina 1 (IL-1) en Periodontitis.** *Revista Odontológica Mexicana.* 2007; 11(4): 186-200.
31. Shirodaria S, Smith J, McKay IJ, Kennett CN, Hughes FJ. **Polymorphisms in the IL-1α gene are correlated with levels of interleukin-1 alpha protein in gingival crevicular**



- fluid of teeth with severe periodontal disease.** *Periodontology 2000* 2005 79: 1864-1869.
32. Sanctis M, Zuchelli G. Interleukin-1 gene polymorphisms and long-term stability following guided tissue regeneration. *J Periodontol* 2000; 2006 71: 606-613.
33. Taylor J, Preshaw P. **Polimorfismo e inmunoregulación genética de las citoquinas en la enfermedad periodontal.** *Periodontology 2000*.2005; 10: 107-112.
34. Ding C, Ji X, Chen X, Xu Y, Zhong L. TNF- α gene promoter polymorphisms contribute to periodontitis susceptibility: evidence from 46 studies. *J Clin Periodontol.* 2014 Aug; 41(8):748-59.
35. Zhang Y, Syed R, Uygur C, Pallos D, Gorry MC, Firatli E, Cortelli JR, VanDyke TE, Hart PS, Feingold E, Hart TC. **Evaluation of human leukocyte N-formylpeptide receptor (FPR1) SNPs in aggressive periodontitis patients.** *Periodontology 2000*, 2003: 4: 22–29.
36. Zhang Y, Lundgren T, Renvert S, Tatakis DN, Firatli E, Uygur C, Hart PS, Gorry MC, Marks JJ, Hart TC. **Evidence of a founder effect for four cathepsin C gene mutations in Papillon–Lefèvre syndrome patients.** *J Med Genet* 2001: 38: 96–101.
37. Emingil G, Han B, Gürkan A, Berdeli A, **Matrix metalloproteinase (MMP)-8 and tissue inhibitor of MMP-1 (TIMP-1) gene polymorphisms in generalized aggressive periodontitis: gingival crevicular fluid MMP-8 and TIMP-1 levels and outcome of periodontal therapy.** *J Periodontol.* 2014 Aug; 85(8):1070-1080.
38. Gary C. Armitage, **Diagnóstico y clasificación de las enfermedades periodontales,** *Periodontology 2000 (Ed Esp)*, Vol. 9, 2005, 9-21.
39. Oringer RJ; **Research, Science, and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. Modulation of the host response in periodontal therapy.** *J Periodontol* 2002; 73(4):460-70.
40. Rosling B, Serino G, Hellström MK, Socransky SS, Lindhe J. **Longitudinal periodontal tissue alterations during supportive therapy. Findings from subjects with normal and high susceptibility to periodontal disease.** *J Clin Periodontol.* 2006; 28: 241–249.
41. Kamei H, Ishihara Y, Fuma D, Niwa T. **Interleukin-1 receptor gene variants are associated with aggressive periodontitis in the Japanese.** *Arco Oral Biol.* 2014 Jul; 59 (7): 756-63.
42. Laura CR, Susana MC, Alejandro PR. **Participación de la interleucina 1 b (IL-1) en periodontitis,** *Revista Odontológica Mexicana* 2007;11- 4:185-200.
43. Agustín Zerón **Odontología genómica. La medicina oral del siglo XXI** 2006; 63-2: 52-61.
44. Ryan ME, Golub LM. **Modulation of matrix metalloproteinase activities in periodontitis as a treatment strategy.** *Periodontology 2000* 2000; 24: 226-238.
45. Papapanou PN, Neiderud AM, Sandros J, Dahlén G. **Interleukin-1 gene polymorphism and periodontal status. A case-control study.** *J Clin Periodontol.* 2001; 28-5: 389-396.
46. Cattabriga M, Rotundo R, Muzzi L, Nieri M, Verrocchi G, Cairo F, Pini Prato G. **Retrospective evaluation of the influence of the interleukin-1 genotype on radiographic bone levels in treated periodontal patients over 10 years.** *J Periodontol.* 2001;72-6:767-773.



47. Meisel P, Siegemund A, Grimm R, Herrmann FH, John U, Schwahn C, Kocher T. ***The interleukin-1 polymorphism, smoking, and the risk of periodontal disease in the population-based SHIP study.*** *J Dent Res* 2003; 82: 189–193.
48. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006; 21-3:349-53.
49. McGuire MK, Nunn ME. ***Prognosis versus actual outcome. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately pre-dicting prognoses and tooth survival.*** *J Periodontol* 2008; 70: 49-56.
50. Geneticabioterio.wordpress.com consultada 28 marzo 2015.