

UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA

FACULTAD DE ESTOMATOLOGIA

OFICINA DE GRADOS Y TITULOS



PROGRAMA DE TITULACIÓN PROFESIONAL

ÁREA DE ESTUDIO: PERIODONCIA E IMPLANTES DENTALES

TÍTULO: MECANISMO DE LA INFLAMACIÓN EN RESPUESTA A LA ENFERMEDAD

PERIODONTAL. PATOGÉNEIS; TERAPIA.

AUTOR: BACHILLER: CARLOS TOMÁS OREJUELA CORREA

ASESOR: Mg.CD. SEBASTIAN PASSANO DEL CARPIO

LIMA – 2017

DEDICATORIA:

Quiero dedicarle este trabajo en primer lugar a Dios por guiarme y bendecirme en cada paso que doy para poder lograr cada una de mis metas. A mis Padres, esposa e hija y hermano por ser mi empuje y motivo de seguir logrando cosechas para el orgullo de ellos.

INDICE

INTRODUCCIÓN	9
CAPÍTULO I. INFLAMACIÓN	10
1.1. Infección	10
1.2. Inflamación Oral	10
1.3. Mediadores Pro-Inflamatorios	12
1.3.1. Proteínas de Fase Aguda	13
1.3.2. Amiloides A Séricas	14
1.3.3. Fibrinógeno	15
1.3.4. Inhibidor del Activador del Plasminógeno – 1	15
1.3.5. Proteínas del Complemento	15
1.3.6. LBP Y CD14 Soluble	16
1.4. Marcadores Celulares y Moleculares Sistémicos de la Inflamación	16
1.4.1. Leucocitos en Sangre Periférica	17
1.4.2. Anticuerpos Séricos Contra los Periodontopatógenos	17
1.4.3. Citoquinas Pro-inflamatorias Séricas	18
1.4.4. Proteínas de Fase Aguda	18
1.5. Enfermedad Periodontal	19
1.6. Características Generales de la Enfermedad Periodontal	21

CAPÍTULO II. MECANISMO DE LA INFLAMACIÓN	23
2.1. La Naturaleza del Surco Periodontal	23
2.2. La Respuesta Inmune en un Periodonto Sano	25
2.3. La Respuesta Inmune en Enfermedad: Desde Gingivitis hasta Periodontitis	27
2.3.1. Lesión Inicial	28
2.3.2. Lesión Temprana	29
2.3.3. Lesión Establecida	30
2.3.4. Lesión Avanzada	31
2.4. Microbiología de la Enfermedad Periodontal	32
2.5. Placa Dental	36
CAPÍTULO III. PATOGENESIS DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL	39
3.1. Etiología y Patogénesis de las Enfermedades Periodontales	39
3.2. Agentes Patógenos y Mecanismos de Daño del Tejido Periodontal	43
3.3. Citoquinas Pro-Inflamatorias que miden la Respuesta del Tejido Periodontal	44
3.4. Células que Participan en la Respuesta del Periodonto	50
3.5. La Inflamación y la Pérdida del Hueso Alveolar	53
3.5.1. Mediadores Osteolíticos Bacterianos en la Enfermedad Periodontal	54
3.6. Mecanismo Apoptóticos en la Periodontitis	58
CAPÍTULO IV. TERAPIA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL	61
4.1. Terapia Periodontal	61

4.2. Objetivos del Tratamiento	62
4.3. Manejo de las Enfermedades Periodontales	63
4.4. El Abordaje Antimicrobiano	65
4.5. Evaluación del Paciente	66
4.6. Desarrollo de un Plan de Tratamiento	69
4.7. Procedimientos de Tratamiento	70
4.8. Detección de la Enfermedad Periodontal	71
4.9. Terapia Inicial Causal	72
4.9.1. Examen Periodontal Básico (EPB)	72
4.10. Terapia Mecánica	72
4.10.1. Enjuagues Bucales y Dentífricos	74
4.11. Medidas Correctoras	76
4.12. Terapia de Mantenimiento	77
4.13. Factores que modifican los resultados	78
4.14. Evaluación de la Terapia	79
CONCLUSIONES	80
BIBLIOGRAFÍA	81

RESUMEN

Las enfermedades periodontales provienen del resultado de la acumulación de microorganismos alrededor del diente con la estimulación del sistema inmune, constituyen un grupo de alteraciones de los tejidos de protección y soporte de los dientes que son en su gran mayoría de origen infeccioso y de carácter inflamatorio; por el tipo de tejido que afectan pueden ser clasificadas en gingivitis si se limitan al tejido de protección, o periodontitis si están involucrados los tejidos de soporte.

Es ampliamente aceptado que la placa bacteriana es el agente etiológico más importante de las enfermedades periodontales. Pero las bacterias son solamente el estímulo para el sistema inmune en el cual activan diversos mecanismos de defensa que en el intento por detener la infección, cambia el metabolismo de los tejidos periodontales dando como consecuencia la pérdida del soporte periodontal.

Algunos de los microorganismos involucrados en su etiología son el *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinobacillus* y *Tannerella forsythia*.

Las células de la mucosa oral tales como las células epiteliales gingivales en regiones inflamadas producen diversas citoquinas pro - inflamatorias tales como IL- 1 β , IL-6, IL-8 y TNF- α , y moléculas de adhesión. En periodontitis, las células inmunes hematopoyéticas tales como células T, células B, monocitos y neutrófilos son recluidas y acumuladas en áreas inflamadas; lo que hace pensar que las células de la mucosa oral activamente participan en la infiltración de estas células inmunes por las citoquinas y moléculas de adhesión producidas.

En las primeras etapas de la enfermedad periodontal, los neutrófilos predominan debido a su movilidad, a su flexibilidad y a los efectos de las moléculas de adhesión sobre los vasos sanguíneos; además se genera un gradiente quimiotáctico desde el surco hacia el tejido conectivo y de esta forma los PMN son atraídos. La acumulación de PMN neutrófilos y su actividad en el surco gingival tiene como resultado la liberación de múltiples enzimas que ocasionan efectos perjudiciales para los tejidos del huésped igual que para los microorganismos. La infiltración inmunitaria por linfocitos comienza y se pierden componentes estructurales y espacio físico importante; las capas epiteliales son destruidas, el epitelio se reforma en una ubicación más apical y se da origen a la bolsa periodontal.

Palabras claves: Gingivitis, periodontitis, placa bacteriana, bolsa periodontal, citoquinas.

SUMMARY

Periodontal diseases are the result of the accumulation of microorganisms around tooth with the stimulation of the immune system, they constitute a group of alterations about protection and support tooth tissues, which have, in great majority, an infectious origin and inflammatory character. By the type of tissue they affect, can be classified into gingivitis, if they are limited to protective tissue, or periodontitis if the supporting tissues are involved in.

It is widely accepted that bacterial plaque is the most important etiological agent of periodontal diseases. However, bacteria are only the stimulus for the immune system in which they activate various defense mechanisms that, in the attempt to stop infection, changes the metabolism of the periodontal tissues resulting in the loss of periodontal support.

Some of the microorganisms involved in its etiology are *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinobacillus* and *Tannerella forsythia*.

Oral mucosal cells, such as gingival epithelial cells in inflamed regions, produce many pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-6, IL-8 and TNF- α , and adhesion molecules. In periodontitis, hematopoietic immune cells such as T cells, B cells, monocytes and neutrophils are retained and accumulated in inflamed areas; suggesting that oral mucosal cells participate actively in the infiltration of these immune cells by the cytokines and adhesion molecules produced.

In the early stages of periodontal disease, neutrophils predominate because of their mobility, flexibility and the effects of adhesion molecules on blood vessels; in addition, a chemotactic gradient is generated from the sulcus to the connective tissue and, in this way, the PMN are attracted. The accumulation of neutrophil PMNs and their activity in the gingival sulcus results in the release of multiple enzymes that cause harmful effects to host tissues as well as to microorganisms. Immune infiltration by lymphocytes begins and loses structural components and important physical space; the epithelial layers are destroyed, the epithelium is reformed in a more apical location and gives rise to the periodontal pocket.

Key words: Gingivitis, periodontitis, bacterial plaque, periodontal pocket, cytokines.

INTRODUCCION

Las enfermedades periodontales conllevan a enfermedades infecciosas cuyo agente etiológico principal son los microorganismos de la placa bacteriana que se localizan en el surco gingivodental. Pero las bacterias son solamente el estímulo para el sistema inmune en el cual activan diversos mecanismos de defensa que en el intento por detener la infección, cambia el metabolismo de los tejidos periodontales dando como consecuencia la pérdida de soporte periodontal.

Las enfermedades periodontales constituyen un grupo heterogéneo de alteraciones de los tejidos de protección y soporte del diente, que son de origen infeccioso y de carácter inflamatorio; por el tipo de tejido que afectan pueden ser clasificadas en gingivitis si se limitan al tejido de protección o unidad dentogingival, o periodontitis si están involucrados los tejidos de soporte o unidad dentoalveolar, los cuales incluyen ligamento periodontal, hueso, y cemento.

En la etiopatogénesis de la enfermedad periodontal, la participación de los microorganismos es esencial, pero se han considerado insuficientes para explicar la destrucción periodontal, es por esto que factores del huésped como son la respuesta inmune, factores ambientales como fumar, factores genéticos como ciertos polimorfismos de citoquinas y factores sistémicos como la diabetes, son igualmente importantes y determinantes para que se desarrolle la enfermedad.

MECANISMO DE LA INFLAMACIÓN EN RESPUESTA A LA ENFERMEDAD

PERIODONTAL. PATOGÉNEIS Y TERAPIA.

CAPITULO I. INFLAMACIÓN

1.1. Infección.-

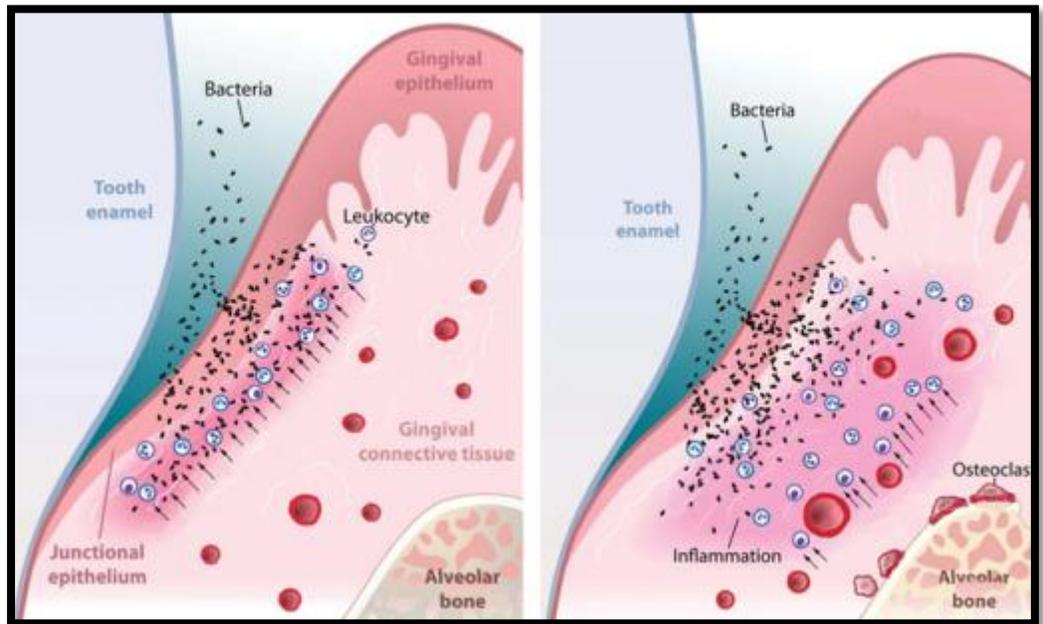
La infección es metastásico o focal por la translocación de bacterias infecciosa medidas por microorganismos que se han originado en un sitio distante del cuerpo. En periodontitis, la infección no se limita a la gingiva o cavidad oral. El resultado de la bacteria proviene de la perturbación de los tejidos periodontales ulcerados por simples actos de cepillado de dientes, ingiriendo la diseminación de bacterias enteras y sus productos de toxinas tales como Lipopolisacáridos (LPS), que es el mayor componente de la membrana externa de todas las bacterias Gram-negativas, donde actúan como fuertes estimuladores de la inmunidad natural o innata en diversas especies eucariotas de insectos a humanos.

1.2. Inflamación Oral.-

La inflamación oral es la base de la gingivitis y periodontitis; es causada por bacterias que inician la destrucción del tejido gingival y compromiso periodontal. Las bacterias se adhieren en la superficie de la cavidad oral, donde se producen placas, o biofilm, que son comunidades microbianas complejas y físicamente estructuradas capaces de cosechar

gran número de patógenos. La biopelícula dental se compone en su mayor parte de polisacáridos donde la barrera física protege a las bacterias de los efectos de los antibióticos, antisépticos y mecanismo de defensa del huésped. Las bacterias patógenas del periodonto tienen la capacidad de evadir a los mecanismos de defensa del huésped que controlan rutinariamente a las infecciones y enfermedades periodontales¹ (**Figura 1**).

Figura 1. Inflamación Aguda y Crónica



Fuente: Journal of Oral Microbiology 2011, 3: 5304.²

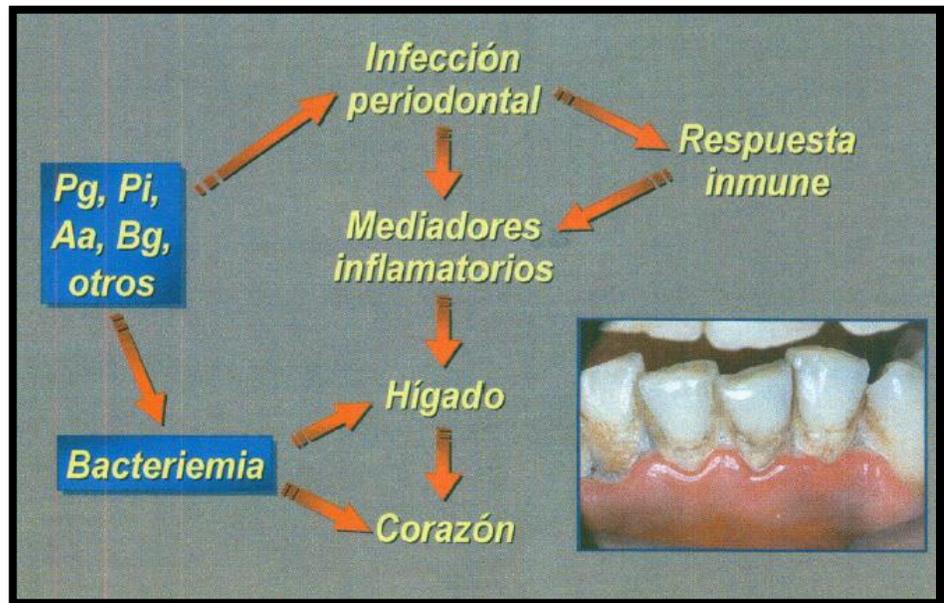
1.3. Mediadores Pro-Inflamatorios.-

Una vía biológica diferente, que puede explicar la inflamación sistémica inducida por enfermedad periodontal, incluye mediadores pro-inflamatorios tales como IL-1 β , IL-6, Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α) y Prostaglandina E2 (PGE2) que son producidos por las células del huésped en los tejidos gingivales inflamados. Estos mediadores son secretados localmente en respuesta al desafío bacteriano, pero pueden “vertearse” a la circulación y ejercer efectos distantes o sistémicos.

Específicamente, las citoquinas pueden alcanzar sitios distantes y activar posteriormente células endoteliales produciendo en algunos casos disfunción endotelial. Más aún, los mediadores circulantes, por la permeabilidad vascular aumentada en los sitios de inflamación, pueden entrar a los tejidos inflamados y exacerbar los procesos inflamatorios. Sin embargo, el impacto más importante de estos mediadores inflamatorios es sistémico. Las citoquinas pro-inflamatorias pueden inducir leucocitosis, que es un incremento en los neutrófilos circulantes. Además, la IL-1 β , el TNF- α , y especialmente la IL-6 pueden alcanzar el hígado y activar los hepatocitos para producir proteínas de fase aguda. Los reactantes de fase aguda más importantes incluyen la PCR, la proteína amiloide A sérica (SAA), el fibrinógeno, el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI 1), las proteínas del complemento, las proteínas de unión a lipopolisacáridos LBP y CD14 soluble. Estas proteínas son liberadas en el plasma y poseen una amplia variedad de funciones, tales como actividades pro-inflamatorias múltiples y estimulación de los mecanismos de reparación de los tejidos. La producción de estas proteínas es parte de una respuesta de fase aguda que se caracteriza por fiebre, permeabilidad vascular aumentada, y elevación generalizada de los procesos metabólicos. Una respuesta de fase

aguda comienza en horas o días, en la mayoría de formas de daño tisular agudo o inflamación e independientemente de cómo se llame o su nombre, persiste con la inflamación crónica. (**Figura 2**).

Figura 2. Periodontopatógenos Implicados en la Infección



Fuente: Av Periodon Implantol. 2003; 15, 3: 121-138.¹⁹

1.3.1. Proteínas de Fase Aguda

La Proteína C Reactiva (PCR) es producida principalmente por el hígado, pero también puede ser sintetizada localmente en sitios de inflamación. La PCR opsoniza diferentes bacterias uniéndose a la fosforilcolina que se encuentra en la superficie, por lo tanto ayuda a la ingesta de la bacteria por fagocitosis. La opsonización y fagocitosis son potenciadas por la activación del sistema del complemento por parte de la PCR. Otras actividades pro-inflamatorias de la PCR

incluyen la regulación de la expresión de las moléculas de adhesión, tales como ICAM1 y E-selectina en las células endoteliales y la inducción de IL-6, IL-1 β , y TNF- α , y de las quimioquinas IL-8 y MCP-1. Otras propiedades de la PCR que pueden no ser de importancia obvia en la enfermedad periodontal pero pueden afectar significativamente otras enfermedades inflamatorias sistémicas (p.e. lesiones ateroscleróticas), incluyen trombosis debidas a la actividad procoagulante y a la reducción de la fibrinólisis induciendo un aumento en la expresión de la PAI-1, el principal inhibidor de la fibrinólisis. Finalmente, la PCR media la proliferación y la activación de las células de músculo liso (CML) y disminuye la expresión de la sintasa de óxido nítrico endotelial (SONe).

La PCR también puede tener propiedades antiinflamatorias y por lo tanto su papel primario es la regulación de la inflamación aguda.

1.3.2. Amiloides A Séricas

Las proteínas Amiloides A séricas (AAS) son una familia de apolipoproteínas asociadas con lipoproteínas de alta densidad en el plasma.

Elas tienen varias funciones pro-inflamatorias, como el reclutamiento de las células inmunes en los sitios inflamatorios y la inducción de enzimas que degradan la matriz extracelular. También, las proteínas (AAS) transportan colesterol al hígado para la secreción en la bilis.

1.3.3. Fibrinógeno

El fibrinógeno es una glicoproteína plasmática soluble. Los procesos en la cascada de la coagulación activan la protrombina en trombina, responsable de convertir el fibrinógeno en fibrina. La fibrina es entonces entrecruzada por el Factor XIII para formar el coágulo. Así, el fibrinógeno está involucrado en la coagulación sanguínea y en la activación plaquetaria.

1.3.4. Inhibidor del Activador del Plasminógeno - 1

El inhibidor del Activador del Plasminógeno (IAP-1) es producido por el hígado y las células endoteliales. Inhibe las proteasas de la serina tPA y la uPA/uroquinasa, y por lo tanto es un inhibidor de la fibrinólisis, el proceso fisiológico que degrada los coágulos sanguíneos.

1.3.5. Proteínas del Complemento

Estas proteínas forman parte de una cascada de enzimas gatillo que activan el sistema del complemento. Hay tres formas por las que se involucra el complemento en los procesos inflamatorios. Primero, las proteínas del complemento activadas pueden unirse covalentemente a los patógenos como opsoninas para el engolfamiento por parte de los fagocitos cargando los receptores para el complemento.

Segundo, los pequeños fragmentos de algunas proteínas del complemento actúan como quimioatrayentes para reclutar más leucocitos al sitio de la

activación del complemento. Tercero, los componentes terminales del complemento dañan ciertas bacterias creando poros en la membrana bacteriana.

1.3.6. Proteínas de Unión a Lipopolisacáridos (LBP) y CD14 Soluble

Estas proteínas juegan un papel importante en la transferencia de LPS y PGN al receptor tipo-Toll. Por lo tanto, su presencia es crítica para el inicio y la organización de la respuesta inmune inflamatoria después del ataque bacteriano.³

1.4. Marcadores Celulares y Moleculares Sistémicos de la Inflamación

La infección periodontal puede inducir una respuesta inflamatoria que no se limite a los tejidos que circundan los dientes, sino también que se extienda sistémicamente. Los principales marcadores celulares y moleculares de la inflamación sistémica inducidos por la enfermedad periodontal incluyen, número aumentado de leucocitos periféricos, altas concentraciones de anticuerpos séricos contra los periodontopatógenos, y niveles elevados de citoquinas pro-inflamatorias circulantes y proteínas de fase aguda. Con la excepción de anticuerpos séricos contra los periodontopatógenos, estos marcadores no son específicos para la enfermedad periodontal, y podrían ser compartidos con procesos inflamatorios distantes que tengan efectos sistémicos. Así, estos marcadores pueden ser afectados por otras enfermedades inflamatorias que pueden ocurrir concomitantemente. Los siguientes marcadores sistémicos han sido asociados con la presencia de

enfermedad periodontal y son usualmente afectados por la severidad de la inflamación en la encía.

1.4.1. Leucocitos en Sangre Periférica

En pacientes con periodontitis, se ha mostrado que los conteos de leucocitos están ligeramente elevados comparados con los sujetos sanos, aunque no siempre significativamente. Los niveles elevados de leucocitos circulantes dependen principalmente de la extensión y la severidad de la enfermedad periodontal. La terapia periodontal puede producir la reducción del número de leucocitos periféricos, los Polimorfonucleares (PMNs) son los principales leucocitos que están aumentados, y es posible que estas células sean reclutadas en altos niveles durante episodios de bacteriemia y filtración de factores de virulencia bacterianos en la enfermedad periodontal.

1.4.2. Anticuerpos Séricos Contra los Periodontopatógenos

En la enfermedad periodontal crónica en que la respuesta inmune adaptativa ha sido activada, la exposición local y sistémica a los periodontopatógenos produce un aumento en los niveles de anticuerpos circulantes contra los antígenos patogénicos. El tratamiento de la enfermedad es seguido por reducción de niveles de esos anticuerpos.

1.4.3. Citoquinas Pro-inflamatorias Séricas

En sujetos sanos, los niveles de citoquinas pro-inflamatorias circulantes son muy bajos o no detectables. Sin embargo, en pacientes con periodontitis, muchas citoquinas pueden “verterse” en el torrente sanguíneo y aumentar su concentración en plasma. De los mediadores pro-inflamatorios estudiados, solamente se han mostrado niveles de IL-6 elevados en el suero de forma consistente. Este aumento se relaciona con la extensión y severidad de la inflamación en los tejidos periodontales. Sin embargo, se han publicado reportes controversiales sobre el impacto de la terapia periodontal en los niveles de IL-6 sugiriendo la necesidad de futura investigación a propósito. Finalmente, la mayoría de los estudios sobre los niveles séricos de IL-1 y TNF- α entre pacientes sanos y con periodontitis fallan en reportar cualquier diferencia, y en la mayoría de los casos los niveles de citoquinas no fueron medibles.

1.4.4. Proteínas de Fase Aguda

Los niveles de muchos reactantes de fase aguda, como la PCR, el fibrinógeno, la LBP y el CD14 soluble han sido estudiados y se ha visto que están elevados en pacientes con enfermedad periodontal. Sin embargo, las proteínas de fase aguda que han recibido más atención y son marcadores consistentes de la inflamación sistémica en la enfermedad periodontal son la PCR y el fibrinógeno. Un gran número de estudios, tanto en modelos animales como en humanos, han revelado asociación positiva entre la enfermedad periodontal y los niveles de PCR circulante; adicionalmente, una meta-análisis reciente, limitado a estudios en

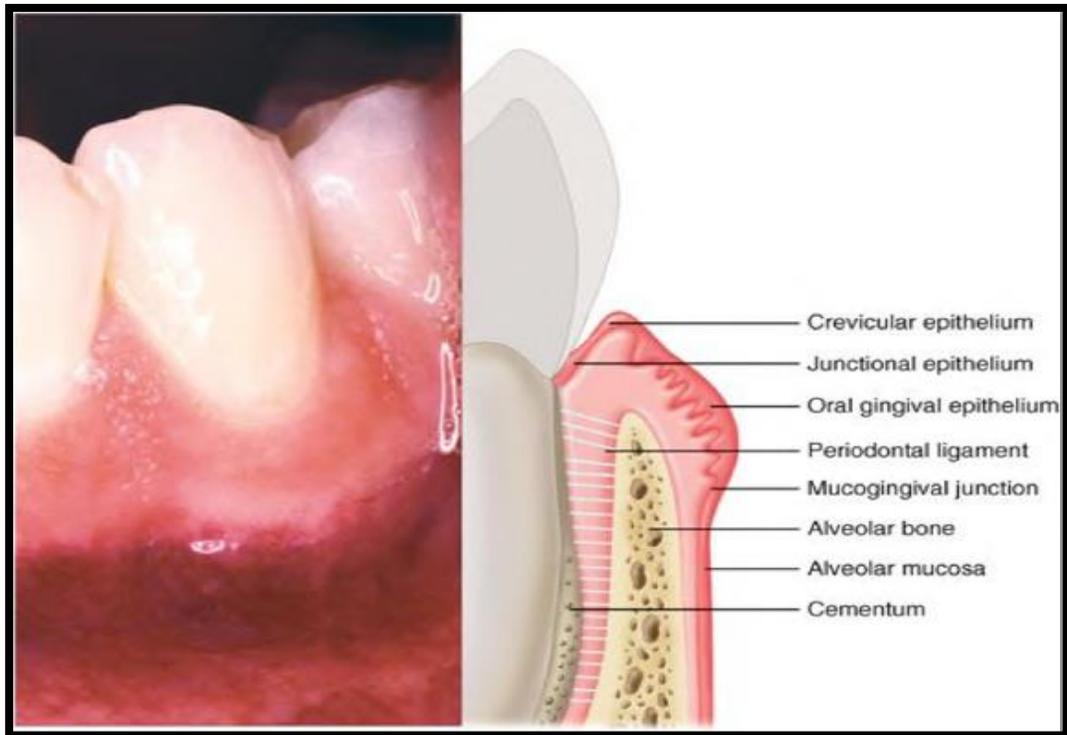
humanos, ha confirmado que la PCR plasmática está elevada en pacientes con periodontitis comparada con la de los individuos sanos. Más aún, este incremento fue proporcional a la extensión y severidad de la enfermedad. Muchos estudios reportan una disminución de la PCR plasmática después de la intervención periodontal, aunque hay escasa evidencia de que la terapia periodontal disminuya los niveles de esta proteína. Finalmente, en muchos estudios, también se ha encontrado que los niveles de fibrinógeno están elevados en pacientes con periodontitis comparados con pacientes sanos. Sin embargo, a la fecha no hay evidencia disponible para soportar que la terapia periodontal realmente reduzca la cantidad de fibrinógeno circulante.³

1.5. Enfermedad Periodontal.-

Las enfermedades periodontales, en todas sus presentaciones clínicas, son el resultado de la acumulación de microorganismos alrededor del diente con la estimulación del sistema inmune. Es ampliamente aceptado que la placa bacteriana es el agente etiológico más importante de las enfermedades periodontales. Pero las bacterias son solamente el estímulo para el sistema inmune en el cual activan diversos mecanismos de defensa que en el intento por detener la infección, cambia el metabolismo de los tejidos periodontales dando como consecuencia la pérdida del soporte periodontal. Adicionalmente otros factores como hábitos nocivos y condiciones sistémicas tienen un papel importante en el desarrollo de la enfermedad.

El periodonto (peri = alrededor, odontos = diente) está conformado por la unidad dentogingival, la cual está constituida por la encía, y el diente, más específicamente por las fibras gingivales, el esmalte y el epitelio de unión, y por la unidad dentoalveolar, conformada a su vez por el ligamento periodontal, el cemento radicular y el hueso alveolar. Su función principal es unir el diente al tejido óseo de los maxilares y conservar la integridad de la superficie de la mucosa masticatoria de la boca. El periodonto también llamado aparato de inserción o tejido de sostén del diente, establece una unidad funcional biológica y evolutiva que experimenta algunas modificaciones con la edad. Está sujeto a alteraciones morfológicas y funcionales, así como a modificaciones debidas a alteraciones del medio bucal⁴ (**Figura 3**).

Figura 3. Principales Elementos del Periodonto

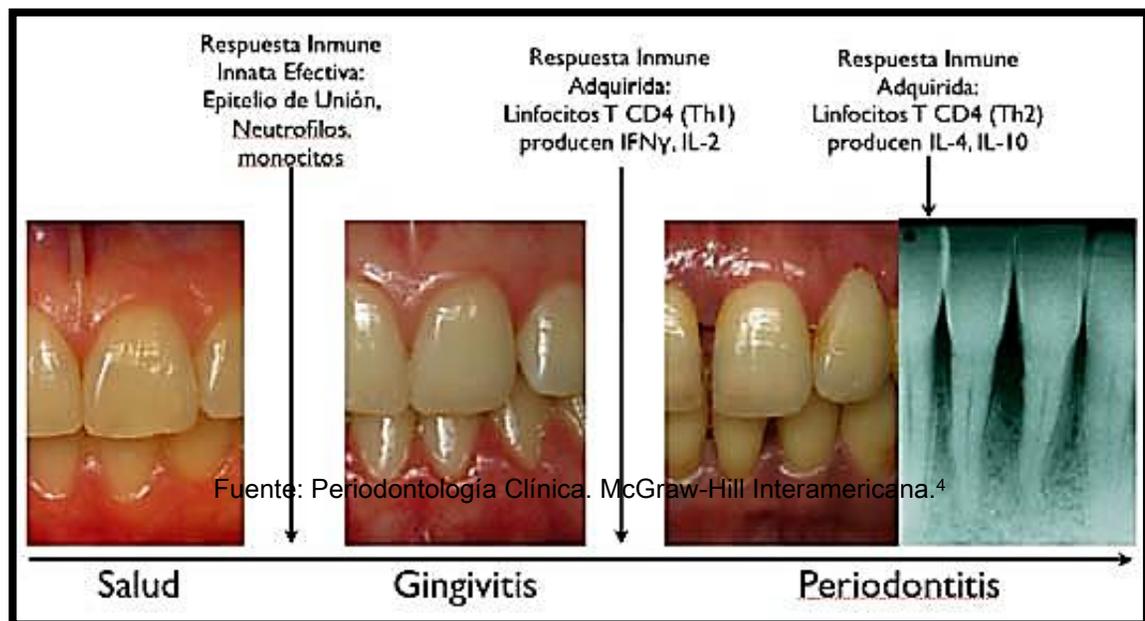


Fuente: Periodontics: Medicine, Surgery and Implants. Elsevier, 2004.¹¹

1.6. Características Generales de la Enfermedad Periodontal

Las afecciones del periodonto se dividen en dos categorías principales: enfermedades gingivales y periodontales. Las primeras incluyen a los padecimientos que afectan solo los tejidos de protección del diente (la encía), en tanto que las segundas, a los trastornos que comprometen las estructuras de soporte del diente (ligamento periodontal, hueso) (Figura 4).

Figura 4. Respuesta Inmune en la Enfermedad Periodontal



Fuente: Rev Fac Odontol Univ Antioq 2009; 21(1): 122 – 128.⁷

Las reacciones inflamatoria e inmunitaria frente a la placa bacteriana constituyen los rasgos predominantes de la gingivitis y la periodontitis. La reacción inflamatoria es visible microscópicamente y clínicamente en el periodonto afectado y representa la respuesta del

huésped a la microflora de la placa y a sus productos, además, las consecuencias son visibles radiográficamente.⁵

En 1999 la AAP (American Academy of Periodontology) clasifica la enfermedad periodontal de la siguiente manera: ⁶ **(Figura 5)**.

Figura 5. Clasificación de la Enfermedad Periodontal

- I. Enfermedad Gingival.
- II. Periodontitis Crónica.
- III. Periodontitis Agresiva.
- IV. Periodontitis como manifestaciones de enfermedades sistémicas.
- V. Enfermedad periodontal necrotizante.
- VI. Absceso periodontal.
- VII. Periodontitis asociada con lesiones endodónticas.
- VIII. Condiciones o deformidades del desarrollo o adquirida.

Fuente: Armitage GC Annals of periodontology. 1999; 4: 1 – 6.⁶

CAPÍTULO II

MECANISMO DE LA INFLAMACIÓN

2.1. La Naturaleza del Surco Periodontal

El surco periodontal es el espacio que rodea el diente y que se forma durante la erupción dental, en el momento que se establece la unión dentogingival definitiva. Generalmente mide entre 1 y 3 mm y representa un espacio donde se pueden alojar microorganismos en abundantes cantidades. En estudios clásicos, Page y Schroeder (1976) no solamente delinearon los principales eventos inflamatorios que ocurrían durante el desarrollo de enfermedades periodontales sino que observaron cómo el surco periodontal era imperceptible en ausencia de bacterias.

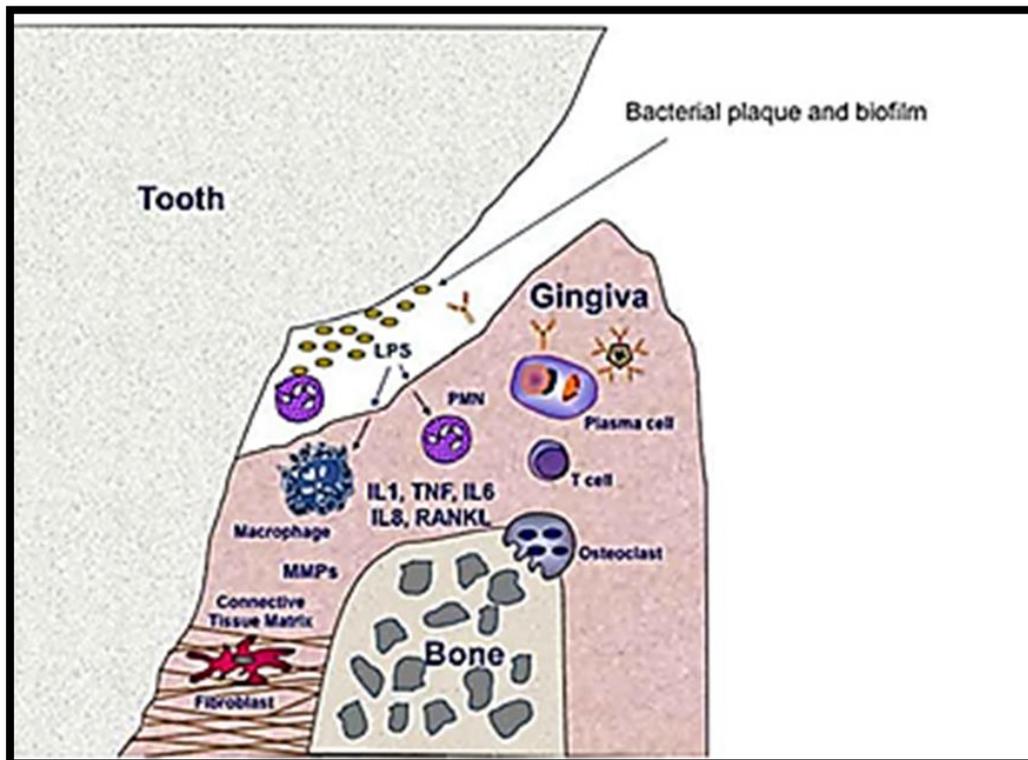
Pero aunque exista constaste acumulación de microorganismos en el surco, esta cuenta con mecanismos de protección que ayudan a mantener la salud de los tejidos periodontales. Casi inapreciable, un flujo de líquido intercelular aparece constante en el surco.

Este fluido crevicular (FC), no solamente remueve mecánicamente bacterias y otros componentes, sino que contiene lisozimas, inmunoglobulinas (IgG, IgA) y polimorfonucleares neutrófilos (PMN). El FC se origina a partir del líquido intersticial y de los vasos sanguíneos, denominado extravasación plasmática. Por eso cuando se desarrolla inflamación en la encía o en cualquier sitio anatómico, el resultado es el edema por el ensanchamiento de los vasos sanguíneos. El exceso de fluido acumulado en la encía, aumenta el flujo y la densidad del fluido crevicular. Junto con el FC, las células que

conforman el epitelio del surco y el epitelio de unión (EU) están descamando frecuentemente, por tanto aquellos microorganismos adheridos al epitelio se remueven con la descamación celular.

En el fondo del surco, sellado por las células del epitelio de unión se observa gran actividad biológica. Primero, estas células tienen alta mitosis y renuevan el EU constantemente y segundo, son capaces de producir defensinas y citoquinas (IL-1, TNF α , IL-8). De esta manera, aunque se están organizando las bacterias en forma de una biopelícula subgingival en continuidad, hay balance entre las bacterias y la respuesta del hospedero⁷ (Figura 6).

Figura 6. Diagrama del Diente



Fuente: La enfermedad periodontal y la artritis reumatoide. University de Medicina Johns Hopkins. Julio, 2012.²⁵

2.2. La Respuesta Inmune en un Periodonto Sano

El periodonto consta de los tejidos que rodean y anclan el diente en el maxilar y mandibular. Estos tejidos incluyen la encía y la unión gingival al diente, el cemento, el ligamento periodontal y el hueso alveolar.

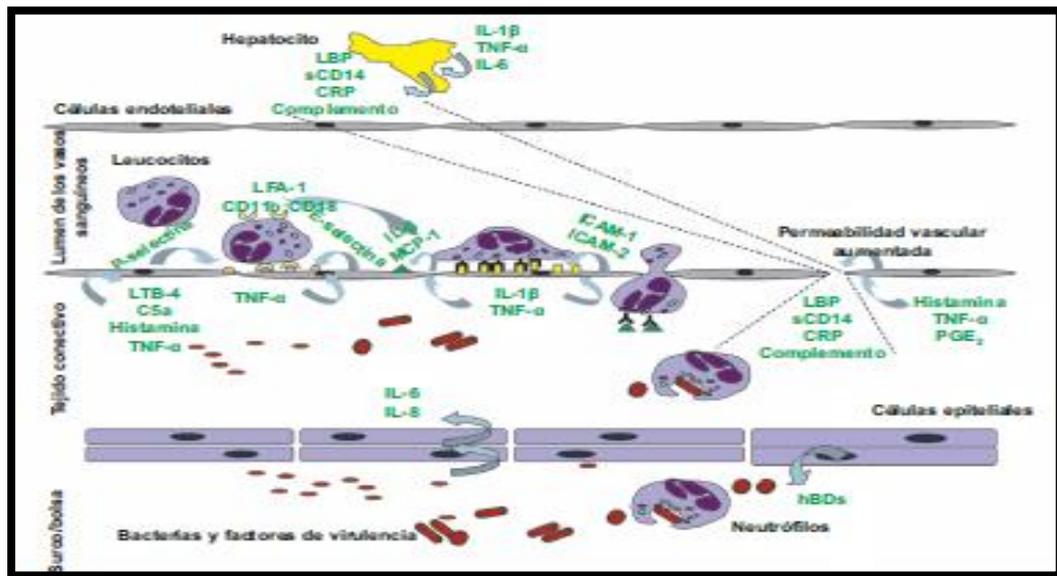
Si se estudiara un corte histológico de una encía clínicamente sana, encontraríamos que hay células inflamatorias en pocas cantidades adyacentes al EU y al surco. Justamente allí es donde las bacterias se están organizando, y si consideramos que el surco se forma desde la erupción dental y las bacterias están presentes desde el nacimiento, es posible decir que siempre habrá una respuesta inmune presente en un periodonto sano.

Todo comienza cuando las bacterias producen factores de virulencia (ej. lipopolisacárido – LPS - ácido lipoteicoico) y estos entran en contacto con las células del epitelio del surco pero son en especial, las células del EU las que producen defensinas y citoquinas pro-inflamatorias. Las defensinas son péptidos antimicrobianos que dañan la superficie de las bacterias, permitiendo su eliminación. Incrementan el calibre de los vasos sanguíneos e inducen la expresión de proteínas de adhesión celular. Adicionalmente, producen IL-8, una citoquina con actividad quimiotáctica para PMN. De esta forma, los PMN son atraídos al sitio donde se acumulan las bacterias, salen de los vasos sanguíneos y se acumulan en el tejido conectivo adyacente al surco alterando el tejido conectivo adyacente al EU. Muchos PMNN se abren paso por los espacios intercelulares del EU y salen al surco donde se degranulan, liberando consigo reactivos del oxígeno (ROI) y enzimas como catepsina G, lactoferrina, defensinas, mieloperoxidasa, metaloproteinasas (MMP-8) y serin proteasas. Si bien todos estos reactivos biológicos son nocivos para las bacterias, también lo pueden ser para los tejidos periodontales y algún daño tisular microscópico

puede esperarse. No obstante, el agente infeccioso es controlado en la mayoría de casos, el estímulo disminuye y se establece un balance de la respuesta inmune.

Después de estimulada la respuesta inmune innata, desencadena la respuesta inmune adaptativa y aparecen en el tejido conectivo linfocitos T CD4 y linfocitos B, ayudando a resolver el proceso inflamatorio. La estimulación de linfocitos toma entre cinco y siete días en alcanzar su mayor activación. Por tanto, una buena respuesta innata es fundamental para mantener la salud periodontal. Los linfocitos T CD4 producen citoquinas (IFN γ , IL-2) que promueven mejor actividad de macrófagos y coestimulan a los linfocitos B a producir anticuerpos tipo IgG e IgA neutralizantes. El resultado es una respuesta inmune que controla los microorganismos que se están acumulando en el surco periodontal, de forma silenciosa y sin expresar signos clínicos inflamatorios evidentes a simple vista^{7, 8}(Figura 7).

FIGURA 7. Iniciación de la Inflamación a Nivel Gingival



Fuente: Libro Enfermedad Periodontal y Salud General: Una Guía para el Clínico.

Producción Gráfica Editores S.A. Colombia, 2011.²¹

2.3. La Respuesta Inmune en Enfermedad: Desde Gingivitis hasta Periodontitis

Un estudio clásico en humanos, demostró que al suprimir las medidas de higiene oral, progresivamente fueron apareciendo signos de inflamación gingival hasta los 27 días. Al retomar las medidas de higiene oral y eliminar la placa bacteriana acumulada, los signos de inflamación desaparecen y la encía vuelve a su estado inicial. Esto reforzó el concepto de la placa como factor iniciador de inflamación gingival.

Los mecanismos de actuación de los factores de virulencia son directos por invasión de los tejidos produciendo sustancias nocivas que llevarán a la muerte celular e indirectos por la activación de células inflamatorias que sean capaces de producir y liberar una serie de mediadores que actúan sobre efectores, con una potente actividad pro-inflamatoria. Todo esto se realiza de una manera secuencial en la que a la microbiota patógena sucede la actuación de los neutrófilos que irán a defender y fagocitar. Si la defensa es adecuada sucederá una gingivitis y una enfermedad limitada, pero si es al contrario habrá una penetración bacteriana que tiene una actuación no solo a nivel sistémico (cardiopulmonar, renal etc.) Sino hacia la periodontitis que pasará por diversas etapas y grados de severidad. Se llega con ello a la actuación del eje linfocito-monocito y a la liberación de los mediadores inflamatorios y citoquinas que destruirán el tejido, expresado clínicamente por la formación de la bolsa periodontal y la pérdida de hueso que a su vez volverán a cerrar el círculo y aumentarán la presencia de la microbiota patógena. En todo este esquema aparecerán los factores de riesgo tanto ambientales como adquiridos (diabetes, tabaquismo) y los factores genéticos.

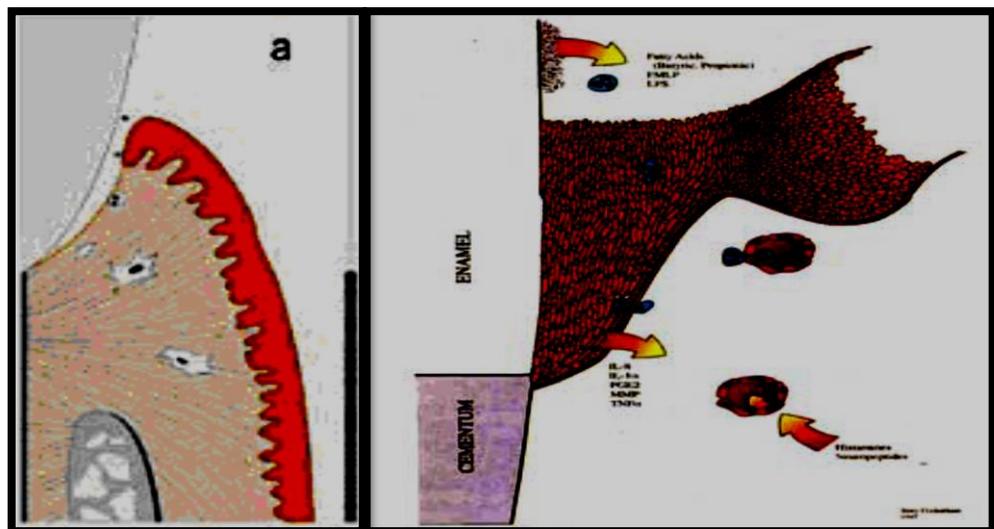
El grupo de Page y colaboradores, describieron de forma secuencial las lesiones y hallazgos celulares que ocurren durante el desarrollo de la inflamación gingival, y enumeraron varias etapas:

2.3.1. Lesión Inicial

La inflamación se produce con celeridad una vez que la placa se deposita sobre el diente. A las 24 horas se evidencian cambios notorios en el plexo micro-vascular que está debajo del epitelio de unión, a medida que llega más sangre a la zona.

Histopatológicamente, se observa la dilatación de las arteriolas, capilares y vénulas del plexo dentogingival. Aumenta la presión hidrostática dentro de la microcirculación y las brechas intercelulares entre las células endoteliales capilares adyacentes. Se produce un incremento de la permeabilidad del lecho micro-vascular, de modo que se exudan líquidos y proteínas hacia los tejidos (Figura 8).

Figura 8. Sucesos Clínicos e Histopatológicos de la Lesión

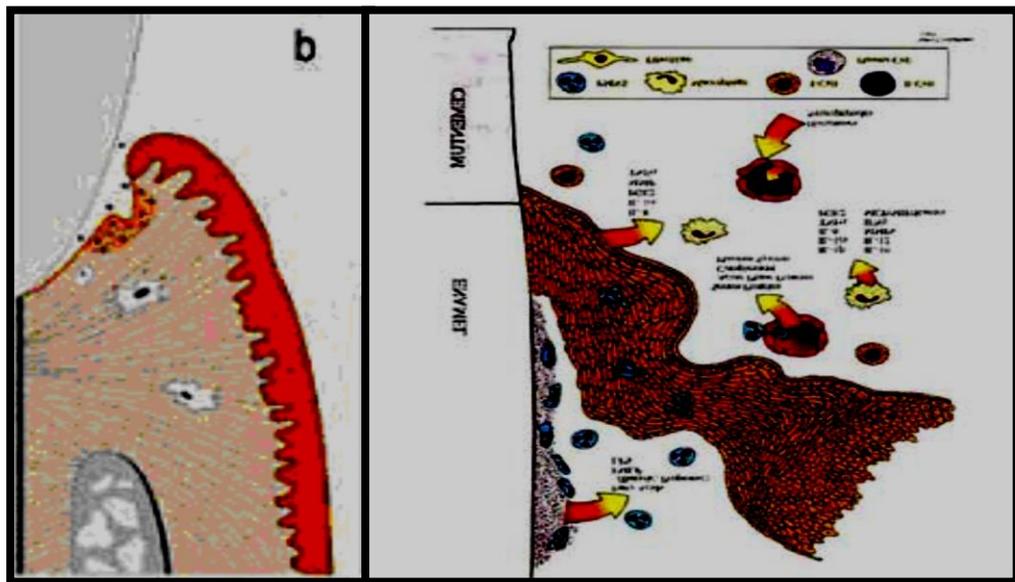


Fuente: Korman, Page and Tonetti, The host response to the microbial challenge in periodontitis. 1997. Periodontology 2000, Vol. 14; 33-53.⁸

2.3.2. Lesión Temprana

La lesión gingival temprana se produce aproximadamente a la semana de la acumulación de la placa. Sólo es posible dar una aproximación del tiempo requerido por la gran variación que ocurre en los seres humanos, aunque esto puede ser menos variable que en los animales. La variación observada en las personas podría deberse a las diferencias en la acumulación de placa, tanto en el sitio como en el sujeto, o a diferencias entre los individuos, en cuanto a características como los niveles hormonales. Histológicamente los vasos por debajo del epitelio de unión permanecen dilatados, pero su cantidad aumenta debido a la apertura de los lechos capilares previamente inactivos. El trayecto, tamaño y cantidad de unidades micro-vasculares se reflejan en el aspecto clínico del margen gingival durante esta fase (Figura 9).

Figura 9. Sucesos Clínicos e Histopatológicos de la Lesión



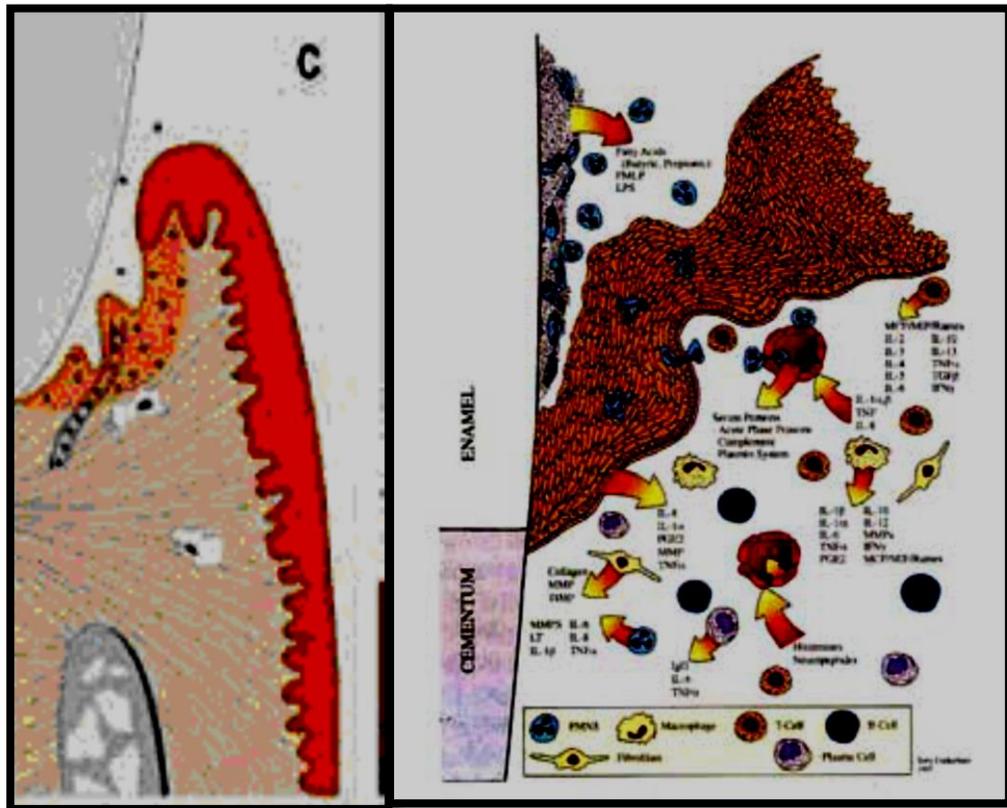
Fuente: Korman, Page and Tonetti, The host responseto the microbial challenge

in periodontitis. 1997. Periodontology 2000, Vol. 14; 33-53.⁸

2.3.3. Lesión Establecida

Por lo general, hay un aumento del estado inflamatorio a medida que continúa la exposición a la placa. Existe un incremento del exudado y migración de leucocitos hacia los tejidos y el surco. Clínicamente esta lesión exhibe mayor edema que la "gingivitis temprana" y puede considerarse una "gingivitis establecida (Figura 10).

Figura 10. Sucesos Clínicos e Histopatológicos de la Lesión

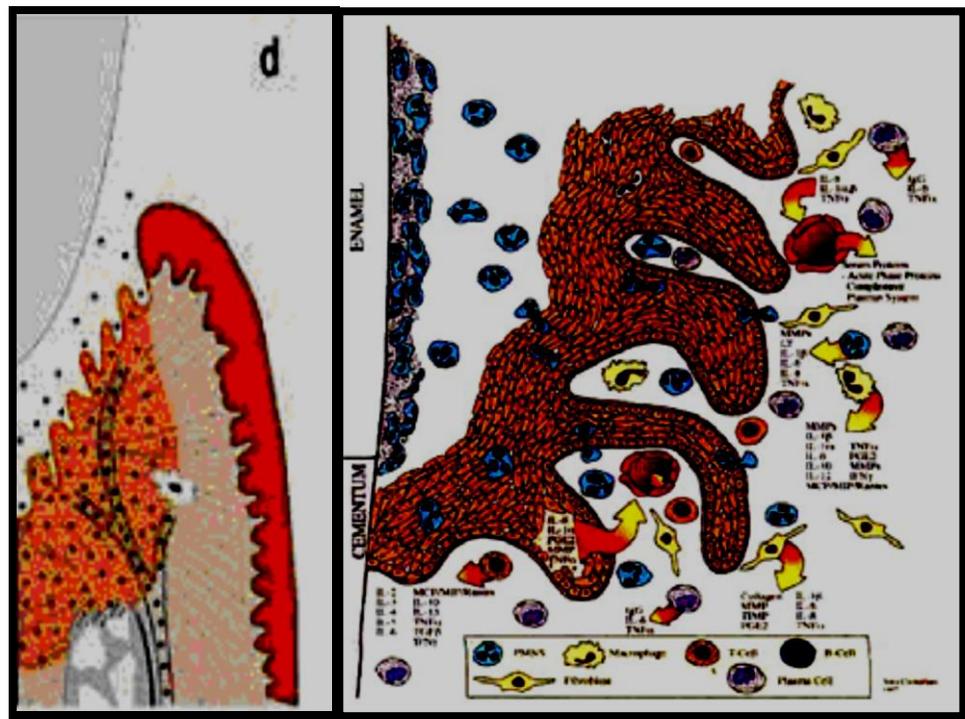


Fuente: Korman, Page and Tonetti, The host response to the microbial challenge in periodontitis. 1997. Periodontology 2000, Vol. 14; 33-53.⁸

2.3.4. Lesión Avanzada

El estadio final en este proceso se conoce como lesión avanzada. A medida que la bolsa se profundiza, debido tal vez a la migración apical del epitelio en respuesta a la irritación provocada por la placa y, además, a los episodios destructivos microscópicos y de corta duración, la placa continúa su descenso apical y la multiplicación de su nicho ecológico anaerobio. El infiltrado celular inflamatorio se extiende lateralmente y más apicalmente hacia el tejido conectivo^{9, 10} (Figura 11).

Figura 11. Sucesos Clínicos e Histopatológicos de la Lesión



Fuente: Korman, Page and Tonetti, The host response to the microbial challenge in periodontitis. 1997. Periodontology 2000, Vol. 14; 33-53.⁸

2.4. Microbiología de la Enfermedad Periodontal

La cavidad bucal está habitada por bacterias que colonizan los tejidos blandos, incluidas las encías, las mejillas y los dientes, este último, constituye una superficie para la colonización de un grupo considerable de especies bacterianas.

Las bacterias pueden adherirse al diente mismo, a las superficies epiteliales de la encía o de la bolsa periodontal, a los tejidos conectivos subyacentes, cuando están expuestos, y a otras bacterias que están adheridas a esas superficies. En contraste con la superficie externa de la mayoría de las partes del organismo, las capas externas del diente no se descaman, así la colonización microbiana se ve facilitada. De esta manera se genera una situación en la cual los microorganismos colonizan el diente y se mantienen continuamente en inmediata proximidad con los tejidos blandos del periodonto.

Debido a varios factores es difícil reconocer los patógenos bacterianos en las enfermedades periodontales. La microbiota periodontal es una comunidad compleja de gérmenes, muchos de los cuales son muy complicados de aislar en el laboratorio. A pesar de las dificultades propias de la caracterización de la microbiología de las enfermedades periodontales, se reconocen un grupo limitado de patógenos por su asociación con el inicio y la progresión de la enfermedad, los más conocidos son:

- A. Anaerobios o microaerofílicos como la *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), encontrado en la profundidad de la bolsa y especialmente en sitios activos (**Figura 12**).

Figura 12. Representación de *Porphyromonas Gingivalis* y la Liberación de Vesículas Secretoras y sus Productos

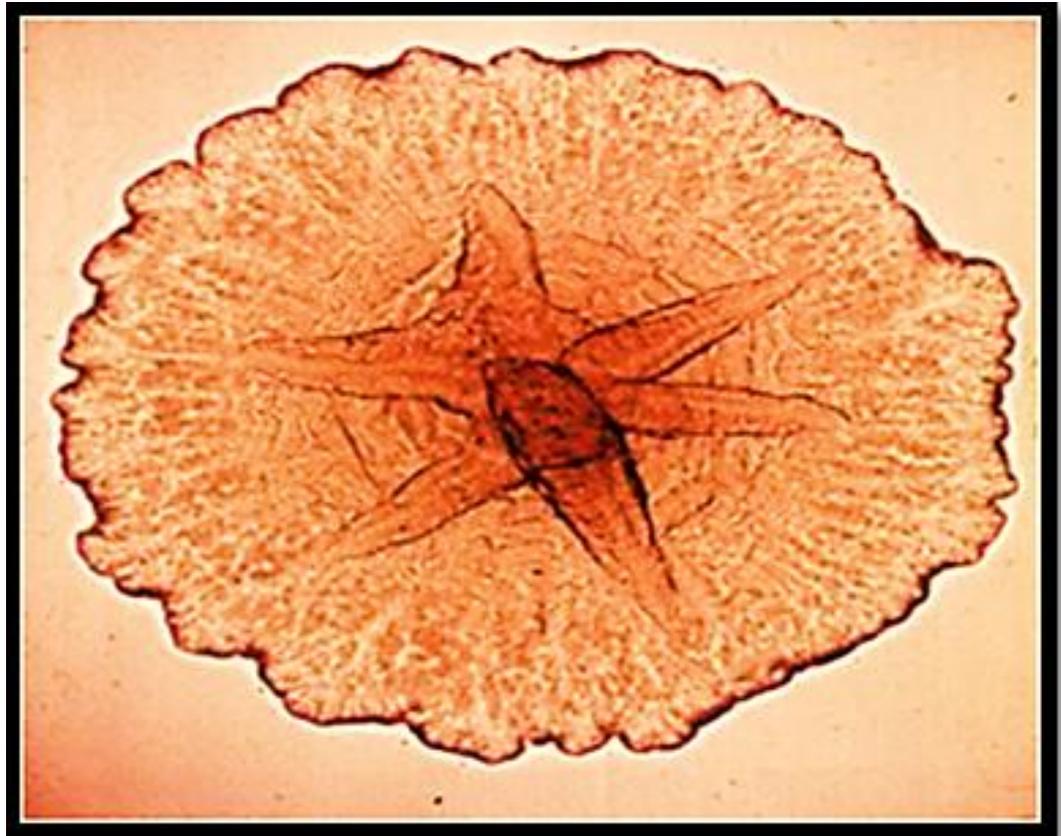


Fuente: *Porphyromonas gingivalis* y enfermedades sistémicas. Rev. CES Odont. 2015;

28(1): 57-73.²⁶

- B. *Aggregatibacter actinobacillus* (A.a.), asociado a las bolsas periodontales de pacientes con periodontitis crónica (**Figura 13**).

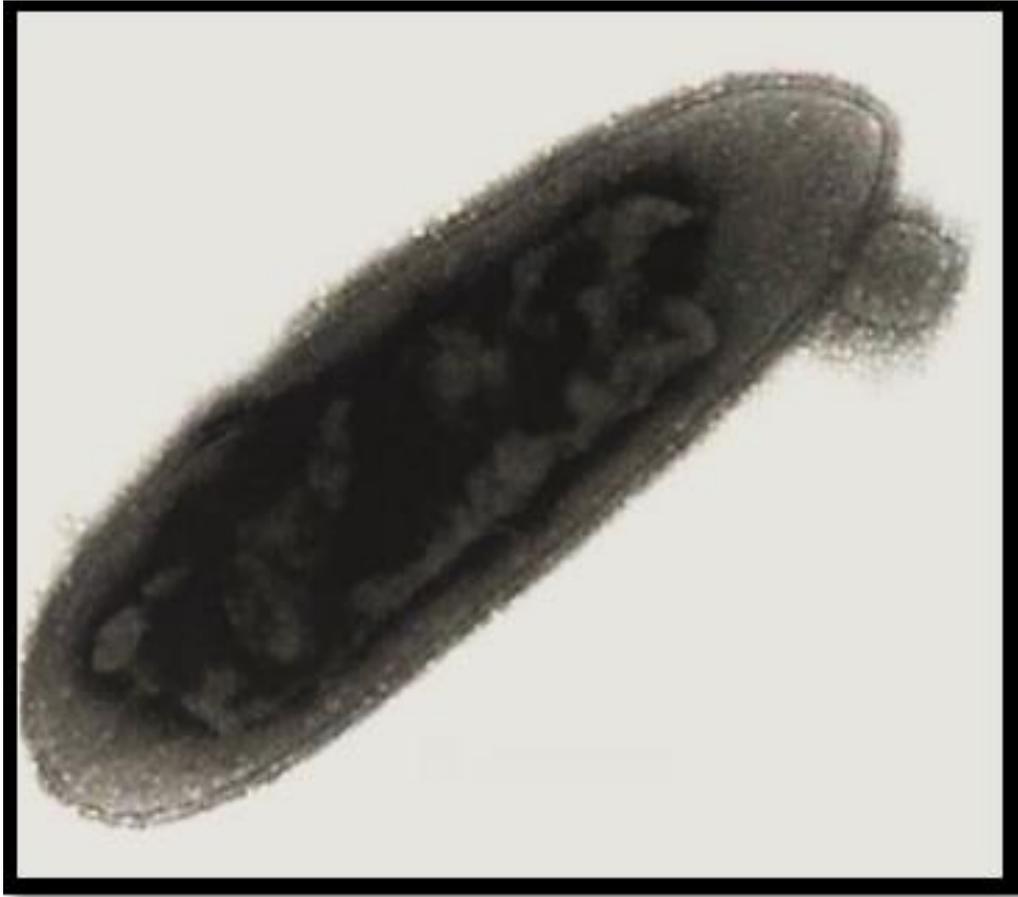
Figura 13. *Aggregatibacter Actinobacillus*



Fuente: Periodontología clínica 10ed. México Mc, Graw-Hill Interamericana, 2007.²⁷

C. *Tannerella forsythia* (T.f.), relacionado con la actividad de la enfermedad¹¹ (Figura 14).

Figura 14. *Tannerella Forsythia*



Fuente: Periodontología clínica 10ed. México Mc, Graw-Hill Interamericana, 2007.²⁷

2.5. Placa Dental

La placa dental es una agregación bacteriana homogénea causante de enfermedad periodontal cuando se acumula hasta el punto de exceder la capacidad de defensa del huésped. Se desarrolla sobre la superficie expuesta del diente y comienza con la precipitación de una capa salivar. Esta última es una película orgánica compuesta principalmente de proteínas y glicoproteínas que se encuentran en la saliva y el fluido crevicular que se deposita sobre la superficie del diente. La película contiene pocas bacterias en etapas tempranas, sin embargo pocas horas después de la acumulación las bacterias orales se adhieren a la película formando la base para la acumulación de placa. Bajo algunas condiciones como la adquisición de ciertas especies, la combinación de especies y una defensa no óptima del huésped, estas pocas bacterias pueden causar una inflamación destructiva que en casos extremos puede causar la pérdida del diente. La placa dental ha sido definida como un biofilm. Los biofilms poseen características específicas como:

- Son comunidades ecológicas que evolucionaron para permitir la supervivencia de la comunidad como un todo.
- La comunidad presenta cooperación metabólica.
- Hay un sistema circulatorio primitivo.
- Posee numerosos microambientes con diferentes radicales de pH, concentraciones de oxígeno y potenciales eléctricos.
- Los biofilms resisten la defensa usual del huésped.

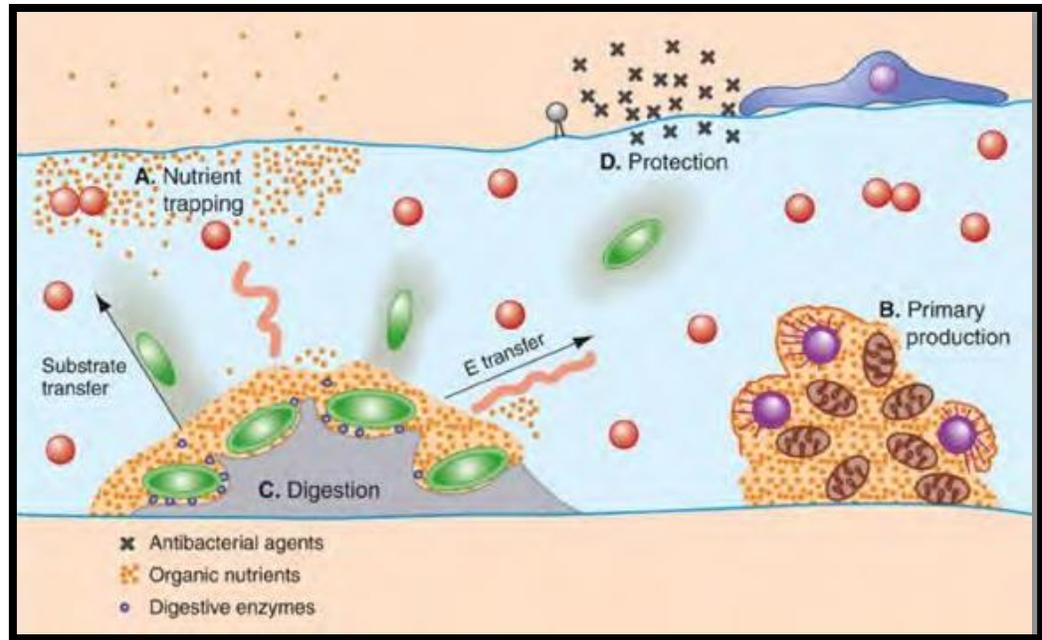
- Los biofilms resisten antibióticos sistémicos o locales y agentes antimicrobianos.
- . Los biofilms tienen la capacidad de atrapar nutrientes.
- . Participar en la producción primaria de sus propios nutrientes.
- . Forman un consorcio digestivo.
- . Protegen a las bacterias en la biopelícula de agentes antibacterianos o fagocitos.

La placa microbiana es notablemente resistente a los mecanismos de defensa normal del huésped. El fluido gingival que contiene complemento, anticuerpos y todos los otros sistemas presentes en la sangre para prevenir y controlar la infección continuamente bañan el biofilm, el complemento es activado y millones de leucocitos migran continuamente hacia la bolsa periodontal y entran en contacto con la placa subgingival, sin embargo las bacterias sobreviven y se diseminan lateral y apicalmente a lo largo de la superficie de la raíz, causando la destrucción del tejido.

El biofilm subgingival puede proveer una mayor y continua fuente de LPS circulante. El desprendimiento bacteriano de LPS y proteínas proporciona una gran relación entre la placa dental y el huésped. Vesículas liberadas en la superficie de la placa dental actúan recíprocamente con monocitos y células endoteliales. La activación del endotelio puede ocurrir directa o indirectamente actuando recíprocamente primero con monocitos que liberan citoquinas. El resultado de estas interacciones es la salida de leucocitos de la vasculatura a los tejidos circundantes para eliminar el estímulo bacteriano. Sin embargo, la naturaleza perseverante de la placa dental en la superficie del diente previene el

desprendimiento completo del biofilm y contribuye a un estímulo constante por parte de los antígenos bacterianos¹² (Figura 15).

Figura 15. Características del Biofilm



Fuente: Periodontics: Medicine, Surgery and Implants. Elsevier, 2004.¹²

CAPÍTULO III

PATOGENESIS DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

3.1. Etiología y Patogénesis de las Enfermedades Periodontales

Inicialmente se pensó que la enfermedad periodontal estaba relacionada con la edad, y por consiguiente estaba uniformemente distribuida en la población, con la severidad de la enfermedad directamente correlacionada con los niveles de biopelícula. Ahora, como resultado de la exhaustiva investigación, se ha visto que la enfermedad periodontal es iniciada por la biopelícula, pero la severidad y la progresión de la enfermedad están determinadas por la respuesta del huésped a la biopelícula bacteriana. Las personas con acumulación severa de biopelícula y cálculos, tendrán gingivitis, pero no necesariamente periodontitis. Por otra parte, ciertos individuos, a pesar de tener higiene oral adecuada, son susceptibles a las formas agresivas de periodontitis, con bolsas profundas, movilidad dental, y pérdida dental temprana. Claramente, la respuesta de los tejidos periodontales a la biopelícula es diferente en estos dos diferentes escenarios. La enfermedad periodontal no parece comportarse como una infección clásica, sino más como una infección oportunista. Estas observaciones llevaron a los investigadores a reconocer que la respuesta del huésped al desafío bacteriano, presentado por la biopelícula subgingival, es el determinante importante en la severidad de la enfermedad. Aunque las bacterias de la biopelícula son capaces de causar daño directo a los tejidos periodontales, ahora se reconoce que la respuesta inmuno-inflamatoria del huésped a las bacterias de la biopelícula produce citoquinas y enzimas destructivas que inducen destrucción del tejido

periodontal. La respuesta del huésped es esencialmente protectora de intención, pero puede también ocasionar daño tisular, incluyendo la destrucción de las fibras conectivas en el ligamento periodontal y la reabsorción del hueso alveolar. La respuesta del huésped a la biopelícula es modificada por factores genéticos (ayudando a explicar por qué la periodontitis agresiva tiende a tener agregación familiar), así como factores sistémicos y ambientales (p.e.: diabetes, estrés, cigarrillo).

Las bacterias y sus productos metabólicos (p.e.: endotoxinas) inducen al epitelio de unión a proliferar y a producir proteinasas destructoras del tejido. Esta infección también aumenta la permeabilidad del epitelio de unión y permite a los microbios y a sus productos ganar acceso al tejido conectivo subepitelial. Las células del tejido epitelial y conectivo son estimuladas a producir mediadores inflamatorios que provocan una respuesta inflamatoria dentro de los tejidos. Los productos microbianos también atraen quimio-tácticamente un flujo constante de células pro-inflamatorias que migran de la circulación hacia el surco gingival. Así, se genera una respuesta inmune en los tejidos periodontales en la que células inflamatorias reclutadas en el sitio de la lesión producen citoquinas pro-inflamatorias como IL-1 β , TNF- α , y MMPs. Las funciones de los PMNs incluyen fagocitosis y destrucción bacteriana. Inicialmente, los signos clínicos de gingivitis son evidentes. Esta respuesta es esencialmente protectora por naturaleza para controlar la infección bacteriana.

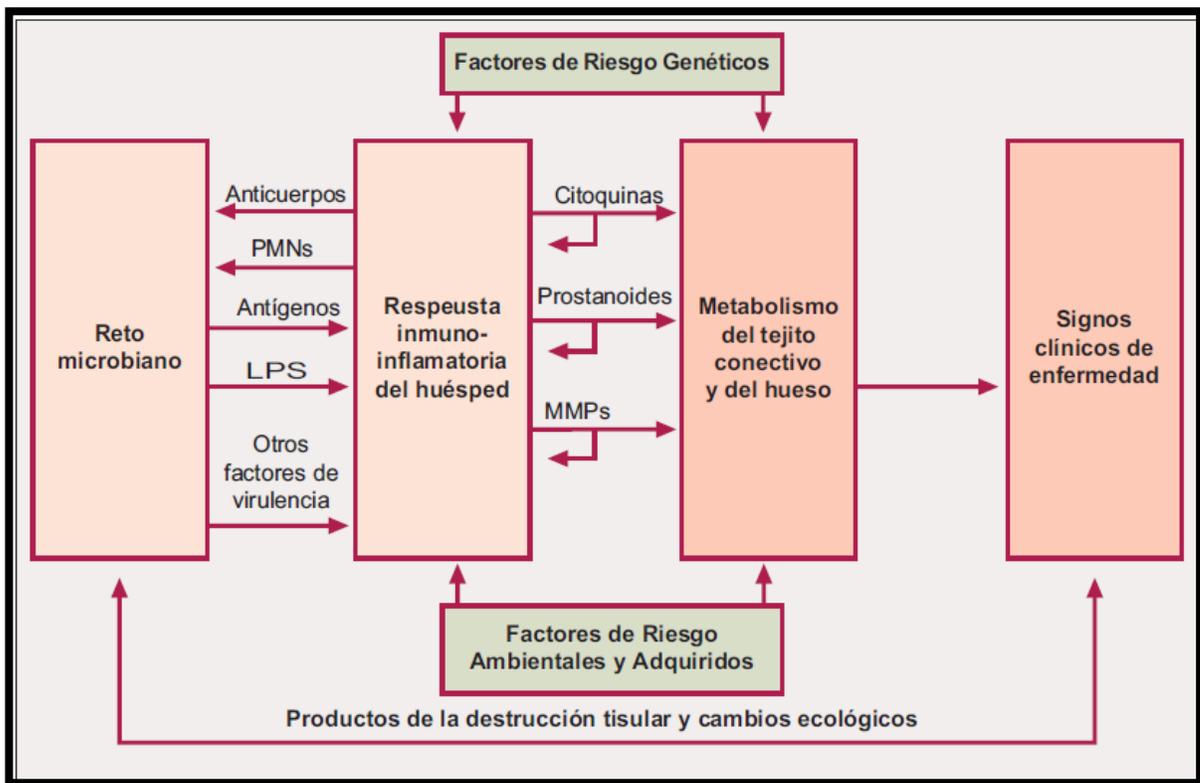
En personas que no son susceptibles a la periodontitis, el mecanismo primario de defensa controla la infección, y la inflamación crónica (p.e.: gingivitis crónica) puede persistir. Sin embargo, en individuos susceptibles a la periodontitis, el proceso inflamatorio anterior eventualmente se extenderá apicalmente y lateralmente para involucrar tejidos conectivos

más profundos y el hueso alveolar, reclutando monocitos y linfocitos al sitio de la infección en estos estados tardíos. Estos monocitos y macrófagos son activados por las endotoxinas bacterianas induciendo la producción de altos niveles de prostaglandinas (p.e.: PGE2), interleuquinas (p.e.: IL-1^a, IL1-B, IL-6), TNF-a, y MMPs por parte de las células del huésped. Las MMPs destruyen las fibras colágenas, rompiendo la anatomía normal de los tejidos gingivales, resultando en destrucción del aparato periodontal.

Si se deja sin tratar, la inflamación continúa extendiéndose apicalmente, y los osteoclastos son estimulados para reabsorber el hueso alveolar, dirigidos por los altos niveles de PGs, ILs, y TNF-a en los tejidos. Los niveles elevados de mediadores pro-inflamatorios y MMPs son compensados por una respuesta protectora del huésped con elevaciones de mediadores antiinflamatorios como las citoquinas IL-4 y IL-10, así como otros mediadores como IL-1ra (antagonista receptor) e inhibidores tisulares de MMPs. Bajo condiciones normales y saludables, los mediadores antiinflamatorios son balanceados con los mediadores inflamatorios, por lo tanto se controla la destrucción del tejido. Si se presenta algún desbalance, con niveles excesivos de mediadores pro-inflamatorios, ocurrirá pérdida de tejido conectivo periodontal y de tejido óseo. Así, las bacterias de la biopelícula inician una respuesta inflamatoria por parte del huésped, resultando en niveles excesivos de mediadores pro-inflamatorios y enzimas, que producen la destrucción de los tejidos periodontales. Si esta inflamación continúa y se extiende apicalmente, más hueso es reabsorbido, y más tejido periodontal es destruido, causando bolsas más y más profundas y pérdidas de inserción y de hueso asociado, revelado por signos clínicos y radiográficos de periodontitis. En personas con periodontitis, estos mediadores inflamatorios (p.e. prostanoïdes y citoquinas) y las

bacterias orales locales eventualmente entrarán a la circulación, estimulando el hígado para producir proteínas de fase aguda (proteína c-reactiva notablemente, pero también fibrinógeno, haptoglobina, etc.) que son “biomarcadores” de una respuesta inflamatoria sistémica. Información cada vez más abundante soporta el hecho de que la respuesta inflamatoria sistémica dada por la infección y la inflamación crónica, aumentan el riesgo en el individuo de desarrollar una serie de enfermedades sistémicas, incluyendo enfermedades cardiovasculares, resultados adversos del embarazo, y complicaciones de la diabetes¹³ (Figura 16).

Figura 16. Ilustración esquemática de la patogénesis de la Periodontitis



Fuente: Libro Enfermedad Periodontal y Salud General: Una Guía para el Clínico. Producción

Gráfica Editores S.A. Colombia, 2011.²¹

3.2. Agentes Patógenos y Mecanismos de Daño del Tejido Periodontal

La mayoría de las bacterias de la placa dento-bacteriana asociadas a la enfermedad periodontal tienen localización subgingival y son Gram-negativas como *Aggregatibacter Actinobacillus*, *Porphyromonas gingivalis* y *Tannerella forsythia*. También *A. actinobacillus* se ha asociado a la periodontitis y *Treponema socranskii* y *Pseudomonas* sp son consideradas predictoras de la enfermedad. Además *Treponema denticola*, *Campylobacter rectus*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Eikenella corrodens*, *Peptostreptococcus micros* y *Eubacterium nodatum* se identifican como periodonto patógenos putativas.

Estos microorganismos afectan el tejido gingival de forma directa e indirecta. La primera a través de la propia invasión bacteriana, de sus productos que inducen la muerte celular y necrosis de los tejidos gingivales y la forma indirecta mediante interacción de los antígenos de origen bacteriano con los receptores expresados en las células del tejido periodontal. Esto produce activación de vías de señalización intracelular para iniciar diferentes procesos como la fagocitosis, la respuesta inflamatoria y el desarrollo de la inmunidad adaptativa.¹⁴

3.3. Citoquinas Pro-Inflamatorias que Miden la Respuesta del Tejido Periodontal

La expresión de las citoquinas responde a la activación inicial de la respuesta inmunológica del periodonto a través de la estimulación de los receptores TLRs y los NLR de diferentes células periodontales. La interacción con el receptor conduce a la activación de una proteína-quinasa que fosforila el complejo formado por el factor de transcripción NF- κ B y su inhibidor (I κ B), lo que cataliza la liberación del inhibidor y permite al NF- κ B atravesar la membrana nuclear para unirse al ADN y estimular la transcripción de las citocinas pro-inflamatorias. Sin embargo, la expresión de las citocinas también puede ser estimulada por activación de otras vías como Cot/Tip12 dependiente de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK).

Las citoquinas principalmente involucradas en la respuesta inflamatoria son las interleucina 1, 6, 11, 18 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Sin embargo en el periodonto las señales del TNF- α y de las IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-11, IL-15 e IL-17 también estimulan la pérdida ósea al inducir la expresión del ligando del factor nuclear kappa B (RANKL) en los osteoblastos, lo que incrementa la osteoclastogénesis. Pero dicha estimulación puede ser inhibida por las citoquinas IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18, IFN- α , IFN- β ?, mediante el bloqueo de la señalización de RANKL.

Una de las citoquinas pro-inflamatorias es la IL-1 que se presenta en dos subtipos, la IL-1 α y la IL-1 β con una homología en la secuencia de aminoácidos inferior al 30%. Su síntesis es mediada por la activación de los receptores transmembrana (IL-1Rs), pertenecientes a la familia de las inmunoglobulinas como el receptor tipo 1 que se expresa en casi todas las células por la actividad de una quinasa que estimula los factores

de transcripción NF- κ B y AP-1. La IL-1 tiene importantes funciones biológicas sobre la expresión de varios genes que regulan la producción de las citoquinas TNF- α , IL-2, IL-3 e IL-6, en diferentes células debido a su propiedad pleiotrópica. La IL-1 estimula la proliferación de células epiteliales, fibroblastos, y células endoteliales; la migración de leucocitos en el tejido periodontal; modula componentes de la matriz extracelular al estimular a los fibroblastos y a otras células para sintetizar metaloproteinasas y colagenasas y activa el plasminógeno en los fibroblastos gingivales, lo que se asocia con la activación severa de las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs). Además regula la síntesis de la PGE₂ y activa la resorción ósea. La actividad degradativa sobre las proteínas de la sustancia extracelular de forma prolongada promueve la pérdida de los tejidos de sostén del diente.

El subtipo IL-1 β activa la migración de los neutrófilos hacia el sitio de inflamación, estimula la síntesis de moléculas adhesivas por las células endoteliales, induce la síntesis de otras citoquinas o quimioquinas y estimula a los linfocitos Th17. También incrementa la expresión del factor nuclear kappa B NF- κ B (RANK), del RANKL y de la metaloproteinasa-9 (MMP-9), así como la diferenciación de los osteoclastos, a diferencia del subtipo IL-1 α que tiene mayor influencia en la estimulación de la angiogénesis, proliferación celular y crecimiento de tumores de diferentes células.

Otra de las citoquinas pro-inflamatorias secretadas en la enfermedad periodontal es el factor de necrosis tumoral (TNF) que pertenece a una superfamilia de receptores de membrana tales como Fas, TNF-receptor 1, TNF-receptor 2, TNF-receptor 3, TNF-receptor 4 y TNF-receptor 6. La activación del Fas, del TNF-receptor 1 y del TNF receptor

2 se asocia con la apoptosis como principal mediador de la respuesta inflamatoria aguda frente a las bacterias Gram negativo y a otros microorganismos infecciosos. Esta citoquina incrementa la síntesis de colagenasas y PGE2 en los monocitos y macrófagos; además potencian la síntesis de mediadores secundarios de la inflamación, incluyendo otros productos de la ciclooxigenasa en los linfocitos y las células endoteliales.

El TNF- α activa la osteoclastogénesis a través de la expresión del RANKL en las células del estroma, en los linfocitos T, linfocitos B y células endoteliales; así también existe evidencia que el TNF- α puede promover la formación de osteoclastos independiente de la vía RANK, por medio de la estimulación del factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSF). Es decir que induce la diferenciación de osteoclastos, la resorción ósea y tiene actividad sinérgica con IL-1 β . Asimismo, se ha reportado una asociación entre polimorfismos de los genes que expresan para las IL-1 α ; y IL-1 β y para el TNF- α con la severidad de la enfermedad periodontal

La IL-6 es otra citoquina pro-inflamatoria que actúa en la inmunidad innata y en la adaptativa del hospedador. Su efecto se inicia al interactuar con receptores del tipo I (IL-6R) para formar un complejo que conduce a la transcripción de genes diana, como los genes de los hepatocitos en la fase aguda de respuesta. La citoquina IL-6 se expresa en los monocitos/macrófagos, linfocitos T activados, células endoteliales vasculares, células epiteliales y fibroblastos. Se encuentra además involucrada en los procesos de proliferación y diferenciación, sobre todo en el sistema hematopoyético, en las células neuronales y en las células inmunes. Inclusive, tiene efecto estimulando la diferenciación

de los osteoclastos e induce la maduración de las células B para la producción de anticuerpos no específicos y estimula la síntesis de IL-1.

Otra citoquina que media el mecanismo inflamatorio es la IL-18 cuyas principales funciones son promover la producción del interferón gamma (IFN- γ) en la células T y células asesinas naturales o natural killer (NK), en presencia de IL-12, lo cual estimula la actividad microbicida de los macrófagos mediante la inducción de la producción del óxido nítrico. Además estimula la actividad citotóxica y proliferación de CD8+ y NK y promueve la secreción del TNF- α , la IL-1 β , la IL-8 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF). Una citoquina con función significativa en la patogénesis de la enfermedad periodontal es la IL-8 liberada por células T, monocitos/macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y células epiteliales que tienen contacto con moléculas de naturaleza patógena. Esta citoquina tiene actividad quimioatrayente sobre los neutrófilos y los linfocitos CD8, CD45 y CD43 presentes en el tejido gingival.

Las citoquinas presentan propiedades de redundancia, sinergismo y antagonismo, lo explica que varias de ellas tengan un mismo efecto, o una actividad funcional potenciadora o supresora sobre otras e inclusive pueden influir en la expresión y acciones de citoquinas diferentes en otras células, lo que demuestra un complejo mecanismo biológico y regulador. Las células T-helper (Th) son responsables de regular las citoquinas mediante la diferenciación de las células Th CD4, en Th1, Th2, Th17, y las T reguladoras (Treg). Pero las IL-12, IL-23 e IL-27 inducen la diferenciación y proliferación de las células Th1, linfocitos B y NK . Entre ellas la citoquina IL-12 es principalmente producida por los monocitos/macrófagos, las células dendríticas y las células B, como actividad biológica

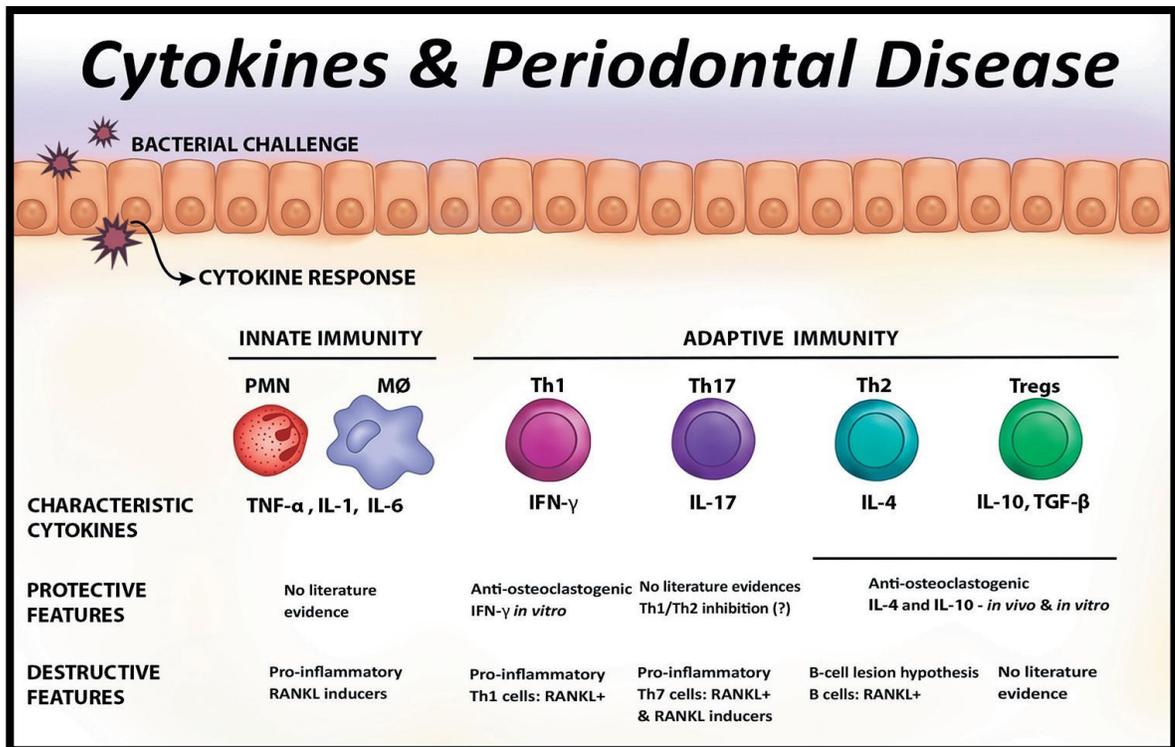
promueve la diferenciación y expresión de las células T, además induce la secreción del IFN- γ , del óxido nítrico con poder microbicida sobre los patógenos y el TNF- α ; en las células NK y Th. No obstante tiene actividad como supresor de la IL-4 y la IL-10 en las células Th2.

Dentro de las citoquinas supresoras la IL-4 es expresada también por las células T e inhibe la producción y actividad de la IL-12 y la IFN- γ , así como suprime la diferenciación de los osteoclastos, promueve la diferenciación de la células T CD4 en la Th2 y la producción en los monocitos de las citoquinas pro-inflamatorias, la IL-1 β , el TNF- α , y la IL-6. Otra supresora es la IL-10 considerada como una citoquina antiinflamatoria por excelencia, que atenúa la severidad de la enfermedad mediante mecanismos que disminuyen la susceptibilidad a *P. gingivalis*, por acción directa sobre el IFN- γ y la IL-17, las metaloproteínas y el sistema receptor RANK. Asimismo inhibe la osteoclastogénesis y la promoción de la infiltración de los PMN. Sin embargo, la IL-13 sintetizada por las células T también tiene actividad reguladora sobre la IL-12. A diferencia de otra citoquina secretada por las células T y por los mastocitos conocida como IL-5 que estimula la proliferación de células B y la síntesis de IgM e IgA.

La IL-3 es también secretada por las células T y tiene actividad proliferativa sobre los mastocitos y las células inmaduras. En tanto, la IL-7 se presenta en los fibroblastos y las células de la medula ósea, donde su actividad estimula la proliferación de células T y B. En las células Th17 se identificó que la IL-17 incrementa la presencia de la IL-23 y tiene funciones estimulando el reclutamiento de monocitos y linfocitos, inclusive media la

inducción de receptores RANK en las células osteoblásticas, por lo cual la vía IL-23/IL-17 contribuye con la patogenia de la enfermedad periodontal¹⁵ (Figura 17).

Figura 17. Citoquinas y enfermedad periodontal



Fuente: Host response mechanisms in periodontal diseases. J Appl Oral Sci. 2015

May – Jun; 23(3): 329 – 55.¹⁰

3.4. Células que Participan en la Respuesta del Periodonto

En el tejido epitelial las células dendríticas representan 0,1-2% en la encía humana y forman parte del mecanismo de respuesta innata con funciones determinantes sobre el balance entre la tolerancia y la inducción de la inflamación. Las células dendríticas de la encía expresan receptores TRLs, de alta afinidad por los lipopolisacáridos, los receptores del complemento, los receptores de lecitina, tales como los receptores de manosa (CD206) y los receptores de langerina (CD207). La activación de estos receptores desencadena señales intracelulares que permiten internalizar el patógeno mediante la fagocitosis, la pinocitosis o la endocitosis para procesar la presentación del antígeno en el tejido linfático de la lámina propia y regular la respuesta de células T para activar Th1; además de estimular la producción temprana INF- γ en las células NK.

Asimismo la secreción de las citocinas IL-12 e INF- γ por las células dendríticas desencadena señales, tanto para la expresión del factor activador de transcripción-1 (STAT-1) en las células T CD4, que estimulan la diferenciación de las células Th1 que expresan los receptores para IL-12 e IL-18, como para la síntesis del factor STAT-4 que regula la producción de INF- γ en estas células.

También en respuesta a las moléculas asociadas a patógenos, las células epiteliales sintetizan las MMPs con actividad degradativa sobre la matriz extracelular y expresan la IL-8 con función quimioatrayente sobre los neutrófilos y con actividad sobre las células endoteliales de los vasos sanguíneos, en las que estimula la expresión de moléculas de adhesión tales como, la E-selectina, la molécula de adhesión intracelular-1 (ICAM-1) y las moléculas de adhesión de células vasculares-1 (VCAM-1). La E-selectina facilita la

interacción entre los neutrófilos y la pared de la célula endotelial en la etapa de laminación, que es requerida para la marginación y posterior diapédesis de los leucocitos. La síntesis de bradicinina, histamina y PGE2 por las células endoteliales desencadena cambios vasculares, como la dilatación de los capilares e incremento del flujo sanguíneo localizado debajo del epitelio de unión, que se evidencia clínicamente con el sangramiento mostrado durante el sondaje periodontal.

Otras células que se activan contra los microorganismos patógenos presentes en el tejido periodontal son los macrófagos y los neutrófilos. Estas células se activan en presencia de LPS mediante los receptores TLR2 y TLR4 que inducen una cascada de señalización intracitoplasmática para la biosíntesis de péptidos bactericidas, enzimas digestivas, PGE2, IL-1 β , TNF- α e IL-6.

Los neutrófilos también conocidos como leucocitos polimorfonucleares son los más abundantes y constituyen la principal línea celular de defensa en el surco gingival por su capacidad de fagocitar a las bacterias periodontopatógenas. Histológicamente los neutrófilos forman una barrera entre el epitelio de unión y la placa dentobacteriana cuya función sinérgica es la actividad secretora de especies de oxígeno reactivas y proteínas bactericidas con el mecanismo fagocítico, cuya actividad afecta la integridad de los tejidos del periodonto.

Los neutrófilos activados liberan especies de radicales libres de oxígeno (ROS), como el peróxido de hidrógeno, los radicales hidroxilo y anión superóxido, que están contenidos en los lisosomas y son requeridos para el mecanismo de muerte intracelular de los fagocitos. El anión superóxido inactiva los radicales de óxido nítrico (NO), que actúa como

mediador de la relajación del endotelio vascular, mientras que el peróxido de hidrógeno puede inducir la adhesión de los neutrófilos a vasos intactos a través de VCAM-1 y los receptores CD18. La exposición de estas moléculas de vida media corta en el tejido gingival puede estimular la producción del factor activador de plaquetas (PAF) y promover la trombosis intravascular.

Otro mecanismo antibacteriano de respuesta temprana de la encía es el sistema de complemento que actúa sobre las paredes bacterianas para formar un complejo de ataque a la pared o membrana (CAM), permitiendo la entrada de agua y calcio al interior de los microorganismos. Este mecanismo de naturaleza proteica se activa por la vía alternativa en presencia de los LPS o de los productos bacterianos de las Gram-negativas o se activa mediante la vía clásica al detectar complejos antígenos-anticuerpo. La activación de C3 varía de acuerdo a la evolución de la enfermedad periodontal, pero puede afectarse debido a la actividad proteolítica de algunas bacterias periodontopatógenas que degradan componentes del sistema de complemento como C3 y C5, para evadir la opsonización, inclusive algunas bacterias pueden liberar moléculas que comprometen la propiedad del complemento al unirse a estas. Sin embargo, la potencia antigénica de las bacterias desencadena una fuerte respuesta para la síntesis de la IgG2 que no es muy eficiente para fijar el complemento, pero es esencial para la actividad de fagocitosis de los neutrófilos.¹⁶

3.5. La Inflamación y la Pérdida del Hueso Alveolar

La inflamación del tejido gingival forma parte de la inmunidad innata, mediada por derivados de naturaleza lipídica tales como las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, que son productos del metabolismo del ácido araquidónico catalizado por la ciclooxigenasa y la lipoxigenasa, con acciones sobre las células blanco en las que se activan receptores específicos acoplados a la proteína G.

En pacientes con enfermedad periodontal que presentan pérdida ósea, se han demostrado aumentos de la concentración de ácidos grasos omega 6 en sangre, lo que corresponde con el aumento del metabolismo del ácido araquidónico para la síntesis de la PGE₂, los tromboxanos, las prostaciclina y los leucotrieno B₄ que se han identificado en el tejido gingival y fluido crevicular gingival. La PGE₂ ha sido estrechamente relacionada con la pérdida del hueso alveolar por estimulación de los osteoclastos. Esta prostaglandina es sintetizada por tres grupos de enzimas activadas secuencialmente, la fosfolipasa A₂, las isoenzimas ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2) que catalizan la formación de la prostaglandina H₂ y la prostaglandina E sintetasa que finalmente produce la PGE₂. Recientemente se han descrito tres isoenzimas de la prostaglandina E sintetasa, identificadas como la prostaglandina E sintetasa microsomal (mPGES-1), la prostaglandina E sintetasa del citosol (cPGES) y la prostaglandina E sintetasa microsomal-2 (mPGES-2). En la periodontitis la PGE₂ se expresa principalmente en células musculares del endotelio y fibroblastos por inducción de TNF- α e IL-1 β .

En la enfermedad periodontal el reconocimiento de LPS por TLR 4 también activa la ruta Cot/Tp12 que regula la producción de varias citocinas pro-inflamatorias a través de la vía

de MAPK en las células T, en los macrófagos y en los osteoblastos e inducen directamente la expresión de los RANKL. El progreso de la inflamación afecta la homeostasis del hueso controlado por el equilibrio entre la aposición ósea osteoblástica y la reabsorción ósea osteoclástica, esta última es mayor en la periodontitis. La pérdida ósea implica la activación de la osteoclastogénesis a partir de la diferenciación de células madre hematopoyéticas precursoras de los osteoclastos como son las pertenecientes a colonias formadoras de unidades progenitoras de granulocitos-macrófagos (CFU-GM) y a colonias formadoras de unidades progenitoras de macrófagos (CFU-M) por acción del factor estimulador de colonia de macrófagos (M-CSF). Los osteoclastos son células multinucleadas que se originan como consecuencia de la fusión de monocitos y de células derivadas del linaje de macrófagos, proceso activado por dos moléculas sintetizadas por los osteoblastos: el factor estimulante de colonias de macrófagos y el ligando del factor nuclear kappa B (RANKL) a través de los receptores RANK, esta última molécula pertenece a la súper familia del factor de necrosis tumoral y es activado en respuesta señales inflamatorias.¹⁷

3.5.1. Mediadores Osteolíticos Bacterianos en la Enfermedad Periodontal

La biopelícula bacteriana presente en la enfermedad periodontal está compuesta por una gran cantidad de microorganismos, aproximadamente 500 especies que interactúan y que están constantemente expresando sus factores de virulencia y mediadores, induciendo diferentes respuestas en el huésped y desencadenando el daño en el tejido óseo y periodontal.

El Lipopolisacárido (LPS) es un componente de la membrana externa de las bacterias Gram negativas, es un factor de virulencia importante por su capacidad de desencadenar la respuesta inflamatoria también actúa como un mediador osteolítico por cuatro vías diferentes que estimulan, primero, la producción de RANKL directamente en el osteoblasto, segundo producción de Prostaglandina E2 (PGE2) por el osteoblasto, tercero la diferenciación y activación de osteoclastos y cuarto la producción de citoquinas pro-inflamatorias.

El primer mecanismo es posible gracias a que el osteoblasto expresa el receptor tipo Toll IV (TLR4) y su co-receptor CD14, los cuales reconocen el LPS y esto induce una vía de señalización que es dependiente de MYD88 y que conduce a la producción de RANKL por ésta célula. Pero también la unión del LPS con en TLR4 y CD14 conlleva al segundo mecanismo que es la producción de PGE2. Se conoce que la cicloxigenasa es una enzima que convierte el ácido araquidónico en Prostaglandina H2 (PGH2) y la prostaglandina sintasa transforma la PGH2 en PGE2, por lo tanto cuando estos receptores son activados por su ligando (LPS), se expresa en la célula una Prostaglandina sintasa de membrana que conduce a la producción de PGE2, y la PGE2 estimula la resorción ósea porque puede estimular directamente la diferenciación de osteoclastos y suprime la producción de osteoprotegerina en los osteoblastos (**Figura 15**).

Estos dos mecanismos se resumen de la siguiente manera: El LPS es reconocido por el TLR4 y CD14 expresados en esta célula, esto induce una vía de señalización dependiente de MYD88 que conduce a un aumento en la producción

de RANKL e IL-6, esta vía de señalización también permite la expresión de la ciclooxigenasa y la prostaglandina sintasa de membrana lo cual conduce a la síntesis y producción de PGE2, la cual actúa de forma autocrina en la misma célula que expresa su receptor EP4 conllevando a un aumento en la producción de AMP cíclico lo cual disminuye la producción de OPG por el osteoblasto.

El tercer mecanismo se da gracias a la expresión del TLR4 y CD14 por los pre-osteoclastos y los osteoclastos diferenciados. Una vez estos receptores son activados por el LPS se inicia una vía que conduce a la expresión del Factor de transcripción maestro NFATc1, dando lugar a la activación, diferenciación y supervivencia de los osteoclastos.

El cuarto mecanismo tiene que ver con el estímulo de la producción de citoquinas pro-inflamatorias, como la IL-6 por el macrófago, una vez reconoce el LPS por el TLR4 y CD14.

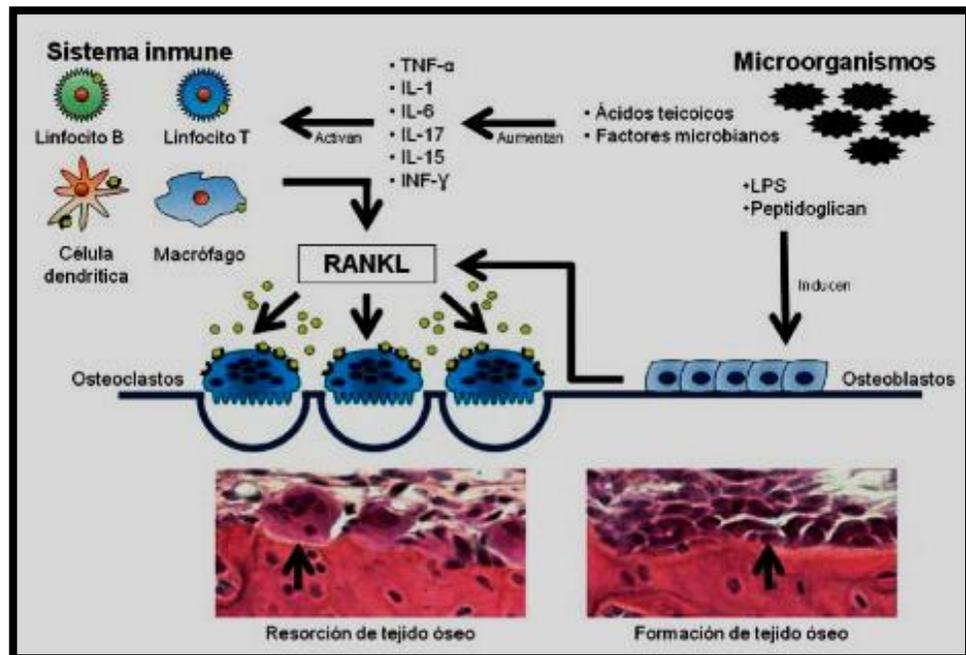
Otro mediador bacteriano importante es el Peptidoglican el cual es un polímero de carbohidratos cruzado por péptidos que forma parte estructural de la pared celular tanto de bacterias Gram-positivas como de Gram-negativas. El muramil dipeptido (MDP) es la mínima unidad estructural y funcional del peptidoglican responsable de inducir respuesta inmune en el huésped.

El muramil dipeptido MDP también actúa en el osteoblasto induciendo un aumento en la producción de RANKL de forma indirecta, ya que cuando el LPS es reconocido por ésta célula, se inicia una vía intracelular que también conduce a la expresión de un receptor intracelular conocido como NOD2, éste receptor

reconoce el MDP y esto permite que haya una mayor producción de RANKL, por lo tanto el MDP co-estimula esta producción inducida por el LPS, lo cual conlleva a un aumento en la osteoclastogénesis.

Los ácidos teicoicos y lipoteicoicos son componentes de la pared celular de bacterias Gram-positivas y son factores antigénicos importantes que tienen la capacidad de desencadenar la respuesta inflamatoria por el estímulo de citoquinas y mediadores proinflamatorios. Crear un ambiente inflamatorio hace propicio el inicio de la resorción ósea, como se explicará con más detalle más adelante¹⁸ (Figura 18).

Figura18. Mecanismo Osteolíticos en la Enfermedad Periodontal



Fuente: Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral. Santiago dic. 2013;

vol.6 no.3.¹⁸

3.6. Mecanismo Apoptóticos en la Periodontitis

La apoptosis es una muerte celular programada y siendo un proceso fisiológico del desarrollo embrionario y participe de la homeostasis de los tejidos, también es un suceso que acontece en la respuesta inmune. En esta actuación la célula participa activamente en su propio proceso destructivo y siendo conveniente para la supervivencia del organismo se convierte en una respuesta importante en la periodontitis. Al entrar la célula en apoptosis se presentan una serie de cambios morfológicos localizados en diferentes estructuras de la misma, como condensación citoplasmática y nuclear y ruptura del ADN en fragmentos internucleosomales. En su estado final la célula presenta una fragmentación en los llamados "cuerpos apoptóticos" que se eliminan por las células fagocíticas sin producir inflamación ni daño celular. En la necrosis a diferencia de la apoptosis se desencadena una reacción inflamatoria de células y del tejido circundante entre las que se encuentran cantidad de enzimas proteolíticas. Una de las técnicas que se utiliza para detectar la fragmentación del DNA por las endonucleasas, durante el proceso apoptótico, es la técnica del TUNEL. En la membrana plasmática de la célula hay unos receptores que van a regular la apoptosis como Fas (CD95) y Fas ligando (FasL).

FasL puede inducir apoptosis en aquellas células que expresan el receptor Fas. Otro de los mecanismos implicados en la apoptosis celular es la activación de una serie de proteínas citosólicas conocidas como caspasas. La familia de las caspasas son proteasas tipo cisteína que se sintetizan como proenzimas inactivas que son procesadas en las células que sufren apoptosis.

La caspasa 3 es una proteasa clave que se activa en el proceso de la apoptosis. La forma caspasa 3 activa está presente en las células que están experimentando apoptosis.

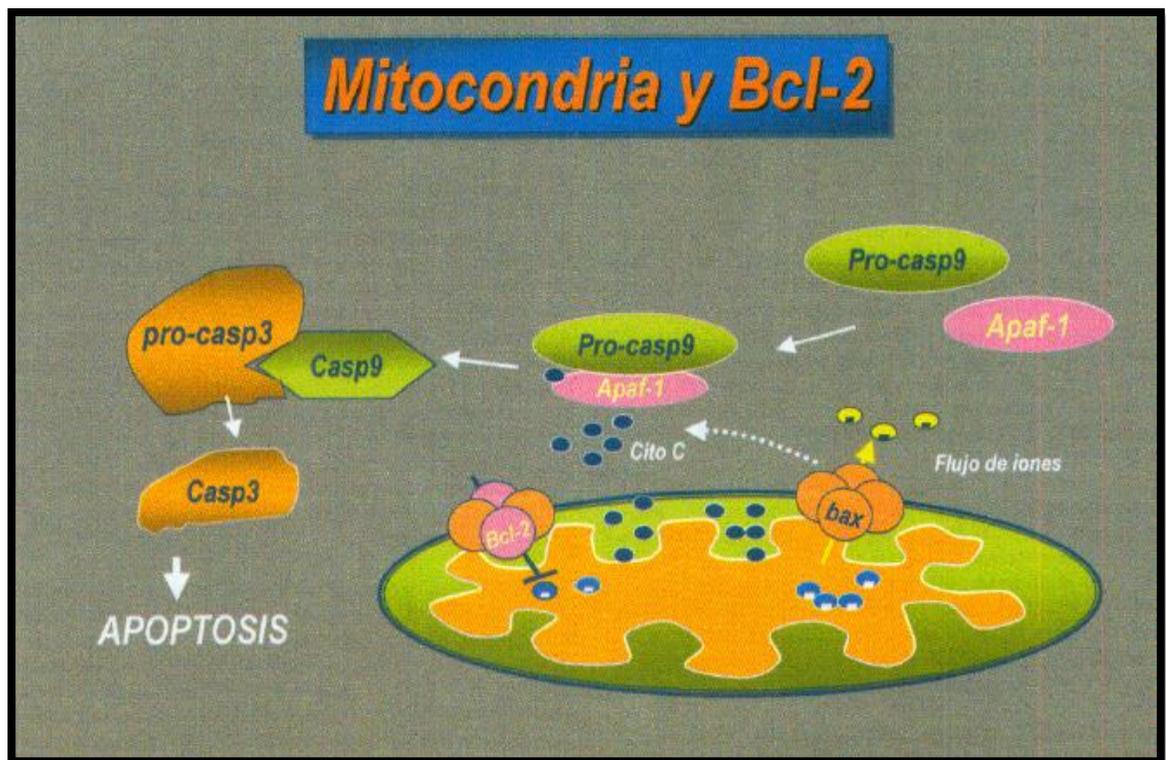
Hoy día no es posible atribuir la etiología de la periodontitis a un agente bacteriano específico, sin embargo hay una serie de bacterias que van a desarrollar un papel esencial en la iniciación y desarrollo de la enfermedad. La periodontitis en humanos se asocia con anaerobios Gram (-), aunque solo son un grupo entre 10 y 15 los causantes de la enfermedad nombre de patógeno periodontal se asigna a aquellas bacterias que tienen mecanismos específicos de alteración de los sistemas de defensa del hospedador causando destrucción tisular periodontal. Las bacterias asociadas a los diferentes tipos de periodontitis son *Agregatibacter actinobacillus* (Aa), *gingivalis* (Pg), *B. Forshytus* (BI), *P. intermedia* (Pi), algunas especies de *Capnoeitophaga*, *Campilo-baeter restus* (Cr), *eikerella Couroders* (Ee), Espiroquetas, *Fusobacterium nucleatum* (Fn) y *Eubaeterium*.

En la periodontitis se produce la liberación de endotoxina o lipopolisacáridos (LPS) que inducen la síntesis de citoquinas pro-inflamatorias por los macrófagos. Estas citoquinas (IL8, IL6, IL1) aumentan en el fluido crevicular y tejido conectivo gingival de pacientes con periodontitis y actuando en forma activa en la patogénesis de los diferentes tipos de periodontitis (**Figura 19**).

Así pues los periodontopatógenos liberan antígenos y LPS y el hospedador responde con los PMNs y Anticuerpos. Esta respuesta inmunoinflamatoria se caracteriza por mediadores de la inflamación como son las citoquinas y prostanglandinas que actúan sobre el tejido conectivo y hueso expresándose clínicamente con los signos de la periodontitis. A todo este esquema general se añaden los factores genéticos del hospedador. Junto a estos

últimos se añaden factores de riesgo como diabetes, tabaquismo y otros que modularán la enfermedad y su manifestación clínica.¹⁹

Figura 19. Mecanismo apoptótico y caspasas



Fuente: Av Periodon Implantol. 2003; 15, 3: 121-138.¹⁹

CAPÍTULO IV

TERAPIA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

4.1. Terapia Periodontal

La caries y la enfermedad periodontal son infecciones oportunistas asociadas con la biopelícula que se forma sobre la superficie de los dientes. Factores como la especificidad bacteriana y la patogenicidad así como la predisposición individual para contraer una enfermedad, por ejemplo, resistencia local y general, pueden influir sobre el inicio, la velocidad de progresión y las características clínicas de los trastornos dentales asociados con la placa bacteriana. Sin embargo, los hallazgos provenientes de experimentos en animales, y estudios longitudinales en humanos, han demostrado que en la mayoría de los casos, si no en todos, un tratamiento que incluya la eliminación o el control de la infección por placa y la instauración de medidas correctas para su control, es sinónimo de salud dental y periodontal. Aunque no siempre se puedan lograr y mantener las condiciones de salud, la detención del progreso de la enfermedad, posterior a un tratamiento, debe ser el objetivo de la atención odontológica moderna.

El tratamiento de pacientes afectados por caries y enfermedad periodontal, incluidos los síntomas asociados a otras condiciones patológicas como pulpitis, periodontitis periapical, absceso marginal, migración dentaria, etc., puede ser dividido, desde un punto de vista didáctico, en tres etapas diferentes: terapia inicial causal, medidas terapéuticas adicionales (fase correctora), y terapia periodontal de soporte (o terapia de mantenimiento).

4.2. Objetivos del Tratamiento

En todo paciente con periodontitis se debe definir y seguir una estrategia de tratamiento que incluya la eliminación de la infección oportunista. Esta estrategia de tratamiento, también debe definir los parámetros del resultado clínico a lograr. Estos parámetros incluyen:

1. Reducción o resolución de la gingivitis (sangrado al sondeo; (SaS).
2. Reducción de la profundidad al sondeo (RPS).
3. Eliminación de las lesiones de furcación abiertas en dientes multirradiculares.
4. Estética y función individual satisfactorias.

Sobre la base de esta información obtenida de estudios clínicos longitudinales, que incluyen enfoques terapéuticos quirúrgicos y no quirúrgicos, los objetivos del tratamiento pueden ser mejor especificados:

1. <70% de los sitios con SaS +.
2. Ningún sitio con RPS > 5 mm, pero preferentemente 4 mm.
3. Ninguna lesión de furcación de grados II o III.

En este contexto también es válido hacer hincapié en que los factores de riesgo para la periodontitis, que pueden ser controlados, no deben ser desestimados. Los dos principales factores de riesgo para la periodontitis crónica son el inadecuado control de la placa y el hábito de fumar. De ahí que el plan de tratamiento deba incluir medidas para mejorar el mecanismo de control de la placa por parte del paciente. Además, es necesario estimular al fumador para que ingrese a un programa a fin de abandonar el hábito.²⁰

4.3. Manejo de las Enfermedades Periodontales

El manejo periodontal incluye un completo examen individual a cada paciente. La historia clínica, médica y odontológica, y el examen radiográfico, así como la evaluación de los factores de riesgo son importantes para hacer un diagnóstico, un pronóstico y desarrollar un plan de tratamiento óptimo. Hay muchas opciones de tratamiento disponibles para el manejo de las enfermedades periodontales como la revisión de los resultados del tratamiento o la reevaluación que son claves para el manejo exitoso y el mantenimiento a largo plazo. En el pasado los tratamientos que se enfocaban a la reducción de la carga microbiana, eran básicamente la única consideración para la terapia periodontal. Actualmente, gracias a un mejor entendimiento de la respuesta del huésped, las terapias moduladoras de la respuesta del huésped han sido usadas como complementos tanto a los tratamientos quirúrgicos como no quirúrgicos para ayudar a reducir las profundidades al sondaje, aumentando los niveles clínicos de inserción, y la regeneración del aparato de inserción perdido. Parece que los abordajes terapéuticos más efectivos incluirán terapias sinérgicas, múltiples, de modulación de la respuesta del huésped, combinadas con tratamientos que atacan la etiología microbiana.

Además de reducir el reto bacteriano y modular la respuesta del huésped, la reducción del riesgo también es una estrategia importante de tratamiento cuando se maneja la periodontitis. Por ejemplo, se sabe que fumar puede contribuir al desarrollo de la enfermedad periodontal y hacer el manejo de la enfermedad más difícil; por lo tanto, la suspensión del cigarrillo beneficiaría a todos los pacientes con periodontitis. La suspensión del cigarrillo puede abordarse en el consultorio odontológico (si el personal

está debidamente entrenado) o en un tratamiento médico. Hay una variedad de medicamentos para ayudar a dejar de fumar, la asesoría es importante también, y la medicina alternativa como la acupuntura puede ser usada. Enfermedades sistémicas como la diabetes aumentarán el riesgo del paciente para la periodontitis cuando ésta es pobremente controlada. Cuando se tratan personas con diabetes, es importante conocer el nivel de control diabético del paciente para evaluar el riesgo, y es esencial actuar en colaboración con los colegas médicos para mejorar el control de la diabetes con el fin de asegurar un tratamiento periodontal exitoso.

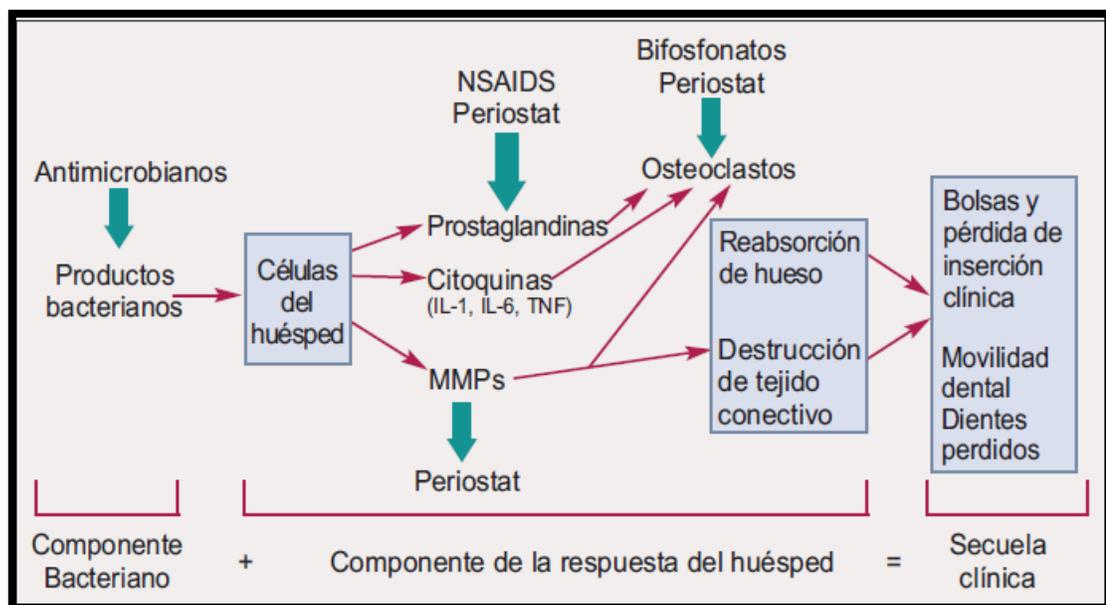
La periodontitis también es prevalente en pacientes con enfermedad cardiovascular, y la terapia periodontal puede tener un impacto positivo en el estado de salud general de estos individuos. El manejo de los pacientes con periodontitis puede por tanto involucrar las siguientes estrategias complementarias de tratamiento:

- Educación del paciente, incluyendo instrucción en higiene oral y explicación de la justificación de cualquier tratamiento adjunto.
- Modificación y reducción de factores de riesgo.
- Reducción de la carga bacteriana con raspaje y alisado radicular tradicional.
- Tratamiento periodontal intensivo con terapia antimicrobiana con administración oral de antibióticos mediante sistemas de aplicación local o general.
- Terapia de modulación de la respuesta del huésped.
- Cirugía periodontal.

4.4. El Abordaje Antimicrobiano

La terapia periodontal tradicional basada en el abordaje antimicrobiano consiste en terapia mecánica no quirúrgica y quirúrgica que puede o no estar complementada por antisépticos locales y/o antibióticos locales o sistémicos²¹ (Figura 20).

Figura 20. Potenciales Abordajes Terapéuticos Adjuntos



Fuente: Libro Enfermedad Periodontal y Salud General: Una Guía para el Clínico. Producción

Gráfica Editores S.A. Colombia, 2011.²¹

4.5. Evaluación del Paciente

La evaluación del estado periodontal del paciente requiere la obtención de una historia médica y dental pertinente y realizar un examen clínico y radiográfico exhaustivo con evaluación de estructuras extraorales e intraorales. Todos los hallazgos relevantes deben ser documentados. Cuando se realiza un examen con fines limitados, como para un problema específicamente enfocado o una emergencia, los registros apropiados para la condición deben ser hechos y retenidos.

1. Se debe tomar un historial médico y evaluar para identificar las condiciones que pueden afectar el tratamiento, el manejo del paciente y los resultados. Dichas condiciones incluyen, pero no se limitan a, diabetes, hipertensión, embarazo, tabaquismo, abuso de sustancias y medicamentos u otras condiciones existentes que afectan la terapia dental tradicional. Cuando hay una condición que en el juicio del dentista requiere una evaluación adicional, se debe obtener una consulta con un proveedor de atención médica apropiado.
2. Se debe tomar y evaluar una historia dental, incluyendo la queja principal o el motivo de la visita. Puede ser útil la información sobre los cuidados dentales y periodontales pasados y los registros, incluyendo radiografías de tratamiento previo.
3. Las estructuras extraorales deben ser examinadas y evaluadas. También se puede evaluar el aparato temporomandibular y las estructuras asociadas.

4. Se deben examinar y evaluar los tejidos y estructuras intraorales, incluyendo la mucosa oral, los músculos de la masticación, los labios, el piso de la boca, la lengua, las glándulas salivales, el paladar y la orofaringe.
5. Los dientes y sus reemplazos deben ser examinados y evaluados. El examen debe incluir la observación de los dientes faltantes, la condición de las restauraciones, la caries, la movilidad de los dientes, la posición de los dientes, las relaciones oclusales e interdentes, los signos de hábitos parafuncionales y, en su caso, el estado pulpar.
6. Las radiografías actuales, basadas en las necesidades diagnósticas del paciente, deben utilizarse para la adecuada evaluación e interpretación del estado del periodonto y de los implantes dentales. Para estos fines son necesarias radiografías de calidad diagnóstica. Anomalías radiográficas deben ser anotadas.
7. Se debe determinar la presencia y distribución de la placa y el cálculo.
8. Se examinarán los tejidos blandos periodontales, incluidos los tejidos periimplantarios. Debe determinarse la presencia y los tipos de exudados.
9. Se deben evaluar las profundidades de sondaje, la ubicación del margen gingival (niveles de inserción clínica) y la presencia de sangrado al sondeo.
10. Las relaciones mucogingival deben ser evaluadas para identificar deficiencias de tejido queratinizado, inserciones anormales del frenillo y otras anomalías tisulares, como la recesión gingival clínicamente significativa.

11. Se debe determinar la presencia, localización y extensión de las invasiones de furcación.

12. Además de los métodos convencionales de evaluación, es decir, la inspección visual, el sondeo y los exámenes radiográficos, la condición periodontal del paciente puede justificar el uso de auxiliares de diagnóstico adicionales. Estos incluyen, pero no se limitan a, modelos diagnósticos, evaluaciones microbianas y otras evaluaciones biológicas, imágenes radiográficas u otras pruebas de laboratorio médicas apropiadas.

13. Todos los hallazgos clínicos relevantes deben ser documentados en el expediente del paciente.

14. La derivación a otros proveedores de atención médica debe hacerse y documentarse cuando se justifique.

15. Sobre la base de los resultados del examen, se debe presentar al paciente un diagnóstico y un plan de tratamiento propuesto. Los pacientes deben ser informados del proceso de la enfermedad, las alternativas terapéuticas, las complicaciones potenciales, los resultados esperados y sus responsabilidades en el tratamiento. Las consecuencias de ningún tratamiento deben ser explicadas al paciente.²²

4.6. Desarrollo de un Plan de Tratamiento

Los hallazgos clínicos junto con un diagnóstico y pronóstico se debe utilizar para elaborar un plan lógico de tratamiento como eliminar o aliviar los signos y síntomas de la enfermedad periodontal; por lo tanto detener o retardar la progresión de la enfermedad. El plan de tratamiento debe utilizarse para establecer los métodos y la secuencia de administrar el tratamiento periodontal adecuado. Cuando se indique, el plan debe incluir:

1. Consulta médica o remisión para tratamiento cuando apropiado.
2. Procedimientos periodontales a realizar.
3. Consideración de la restauración adjunta, prótesis, Ortodoncia y / o consulta endodóntica o tratamiento.
4. Provisión para la reevaluación durante y después del periodontal o terapia de implantes dentales.
5. Consideración de los agentes quimioterapéuticos para tratamiento.
6. Consideración de las pruebas diagnósticas que pueden incluir evaluación microbiológica, genética o bioquímica o durante el curso de la terapia periodontal.
7. Programa de mantenimiento periodontal.

4.7. Procedimientos de Tratamiento

Existe una amplia gama de terapias en periodoncia. Ningún enfoque de tratamiento puede ser el único medio de tratar una o todas las enfermedades periodontales. Una modalidad de tratamiento puede ser apropiada para una sección de la boca, mientras que otra puede ser adecuada en otros sitios. **(Figura 21)**.

Cuando se indique, el tratamiento debe incluir:

1. La educación del paciente, la formación en higiene oral personal, y asesoramiento sobre el control de factores de riesgo (por ejemplo, estado médico, estrés) con referencia cuando sea apropiado.
2. Eliminación del subgingival, supragingival y accesible placa bacteriana y el cálculo se realiza mediante escalamiento periodontal. La raíz periodontal completa se utiliza para tratar las irregularidades superficiales de las alteraciones causadas por las patologías periodontales. En algunos casos, estos procedimientos pueden incorporarse al tratamiento quirúrgico.
3. Los procedimientos de acabado, que incluyen la evaluación con revisión y reforzamiento de la higiene bucal diaria cuando sea apropiado.

Figura 21. Condiciones Periodontales del Paciente



FUENTE: Periodontal Treatment Protocol (PTP) for the general dental practice.

J Dent Hyg. 2008 Oct; 82 Suppl 3:16-26.²⁴

4.8. Detección de la Enfermedad Periodontal

Por lo general, al paciente que requiere asistencia odontológica se lo examina para detectar la presencia de lesiones cariosas mediante la inspección clínica y con radiografías "bite-wing" (aleta mordida). Asimismo, es obligatorio examinar a estos pacientes para determinar la presencia de periodontitis empleando un procedimiento básico denominado examen periodontal básico (EPB) (o registro para la detección de enfermedad periodontal [RDEP]).²²

4.9. Terapia Inicial Causal

El objetivo de este tratamiento es la eliminación o el control de varios biofilm.

4.9.1. Examen Periodontal Básico (EPB)

El objetivo del EPB es evaluar la condición periodontal de un paciente nuevo y facilitar el plan de tratamiento. El valor del EPB permitirá al terapeuta identificar:

1. Un paciente con condiciones razonables de salud periodontal, pero con necesidad de medidas de prevención a largo plazo.
2. Un paciente con periodontitis y con necesidad de tratamiento periodontal.

En el EPB se evalúan dientes e implantes individualmente. Se recomienda el uso de una sonda fina y graduada, introducida en al menos dos sitios (mesiovestibular y distovestibular) de los dientes o implantes. Cada cuadrante de la dentición tiene un puntaje para el EPB, en el que se emplea el puntaje individual más alto por sitio.

4.10. Terapia Mecánica

Un régimen de cepillado y uso de seda dental, combinado con el uso de dentífricos y/o enjuagues bucales que contienen antisépticos, es el abordaje más básico para la reducción y control microbiano. Una buena higiene oral puede reducir efectivamente cargas bacterianas para prevenir la gingivitis y ayudar en el tratamiento y manejo de la periodontitis. Este simple abordaje yace en un conocimiento individual de las técnicas correctas y el cumplimiento de las instrucciones de cuidado en casa.

Desafortunadamente, muchos pacientes no son cumplidos, pierden la motivación, y no invierten suficiente cantidad de tiempo en el cepillado o usando la seda dental diariamente. Es por esta razón que se han desarrollado dentífricos y enjuagues bucales que contienen antisépticos. Se ha encontrado que los antisépticos mejoran la reducción de la biopelícula, así como también reducen la inflamación gingival vista con el cepillado y el uso de seda únicamente. Por lo tanto, los dentífricos y los enjuagues que contienen antisépticos han sido aceptados como adjuntos al abordaje mecánico de cepillado y uso de seda dental.

El raspaje rutinario cada seis meses por el profesional también es un componente efectivo para tratar y prevenir la gingivitis. El raspaje y alisado radicular es el tratamiento tradicional no quirúrgico para la periodontitis, con múltiples estudios clínicos demostrando que reduce efectivamente la carga microbiana y reduce el sangrado al sondaje y profundidades al sondaje, favoreciendo ganancias en la inserción clínica.

Sin embargo, este procedimiento puede ser muy dispendioso y es dependiente del operador. Los procedimientos quirúrgicos pueden ser usados para visualizar los cálculos subgingivales remanentes y a través de procedimientos resectivos o regenerativos también se logran disminuir las profundidades al sondaje para que sean más manejables en el mantenimiento a largo plazo de los pacientes con periodontitis.

Aunque los procedimientos no quirúrgicos y quirúrgicos que pretenden reducir la carga bacteriana y restaurar el aparato de inserción, continúan siendo los métodos usados más ampliamente para tratar la periodontitis, estas estrategias solas, pueden ser insuficientes para reducir la carga bacteriana por la cantidad significativa de microorganismos que

pueden quedar. Además, muchos de los patógenos putativos permanecerán dentro de la cavidad oral en sitios distantes permitiendo la repoblación en el futuro. Por lo tanto se ha considerado necesario desarrollar agentes quimioterapéuticos como complemento al desbridamiento mecánico.²³

4.10.1. Enjuagues Bucales y Dentífricos

Enjuagues Antisépticos

Los enjuagues antisépticos se han usado para reducir los niveles de biopelícula y gingivitis. Dos enjuagues antisépticos clínicamente probados y aceptados por la Asociación Dental Americana son el gluconato de clorhexidina (Peridex®) y los cuatro aceites esenciales en Listerine®. Se ha visto asociación entre las condiciones orales como la enfermedad periodontal y varias condiciones respiratorias como la neumonía y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La placa que rodea los dientes es un excelente nicho para patógenos respiratorios. Los estudios han mostrado que usar un enjuague bucal con clorhexidina puede reducir el riesgo de neumonía en pacientes institucionalizados con mala higiene oral.

Antisépticos Aplicados Localmente

El Periochip® contiene el ingrediente activo gluconato de clorhexidina (2,5 mg) que es liberado en la bolsa por un período de siete a 10 días. Se ha visto que suprime las bacterias en la bolsa hasta por 11 semanas después de su aplicación. El Periochip es el único antiséptico aplicado localmente aprobado por

la FDA para ser usado adjunto al raspaje y alisado radicular para ayudar a la reducción de las profundidades de las bolsas. Otros antimicrobianos aplicados localmente son antibióticos.

Dentífricos

En los últimos 50 años se ha visto gran mejoría en la salud oral de la población en los países desarrollados. La mayoría resultó en la reducción del 50% en la tasa de caries, y se ha pensado que la razón principal para esto ha sido la adición del flúor a los dentífricos. Los dentífricos modernos, comercialmente disponibles, además de proporcionar los efectos anticaries del flúor, también contribuyen a la reducción de la biopelícula, la gingivitis, la formación de cálculos, la hipersensibilidad dentinaria y las pigmentaciones dentales. También reducen la halitosis y producen una sensación de boca limpia y fresca. Dos dentífricos disponibles en USA, que son aprobados por la FDA por sus efectos en la reducción de gingivitis, incluyen un dentífrico con hexametáfosfato de sodio/fluoruro de estaño y un dentífrico con Triclosán/copolímero/fluoruro de sodio.

Hay gran cantidad de literatura sobre estos y otros dentífricos que contienen clorhexidina y otros agentes para el control de la gingivitis. Una revisión de la eficacia clínica y seguridad del dentífrico con Triclosán/copolímero/fluoruro de sodio fue realizada por Blinkhorn y colegas. Ellos encontraron cerca de 200 artículos de 1998 a 2008 relacionados con este dentífrico y concluyeron que el uso, dos veces al día, de este dentífrico produce una mejoría clínicamente significativa en el control de biopelícula y de

gingivitis y en una disminución de la progresión de la enfermedad periodontal. Se necesitan estudios longitudinales posteriores de uso extendido por varios años de estos dentífricos, para establecer si los efectos a corto plazo se sostienen o no a lo largo del tiempo, y en realidad previenen el inicio de la periodontitis y la desaceleración de la progresión de la periodontitis ya existentes.

Debería notarse que los efectos antiplaca y anti gingivitis de los dentífricos durante un régimen de cepillado dental están principalmente en las superficies oclusales y lisas de los dientes, y que el control de la biopelícula interproximal y la gingivitis no es óptimamente reducido con el cepillado sólo, con o sin dentífrico. A menudo se necesitan ayudas interproximales como el uso de seda, de cepillos interproximales, y de algún modo de enjuagues efectivos, para el control completo de la biopelícula en las superficies interproximales de los dientes. Como la Enfermedad Periodontal es a menudo iniciada, y progresa más rápidamente en los espacios interproximales, es claro que la limpieza interproximal es un complemento importante al cepillado con los dentífricos.

4.11. Medidas Correctoras

Esto incluye las medidas terapéuticas tradicionales como cirugía periodontal, tratamiento endodóntico, tratamiento restaurador y protésico. Es posible determinar el volumen de terapia correctora requerida y la selección de los medios para el tratamiento restaurador y protésico, siempre que se pueda evaluar correctamente el éxito de la terapia relacionada con las "causas".

La capacidad de cooperación del paciente en el tratamiento global debe determinar el contenido del tratamiento corrector. Si esta capacidad estuviese ausente o fuese insuficiente, en ocasiones podrá ser preferible no iniciar los procedimientos terapéuticos, que solo en un paciente completamente cooperador mejorarán permanentemente la estética y la función bucal. La validez de esta afirmación puede ser ejemplificada por los resultados de estudios destinados a evaluar el valor relativo de los distintos tipos de métodos quirúrgicos en el tratamiento de la enfermedad periodontal. Así, numerosos ensayos clínicos (Lindhe y Nyman, 1975; Nyman y col., 1975, 1977; Rosling y col., 1976 a, b; Nyman y Lindhe, 1979) han demostrado que los procedimientos de elevación de colgajo y gingivectomía en pacientes con adecuados niveles de control de placa con frecuencia producen ganancia de hueso alveolar y de inserción clínica, mientras que la cirugía en denticiones contaminadas con placa puede causar destrucción adicional del periodonto.

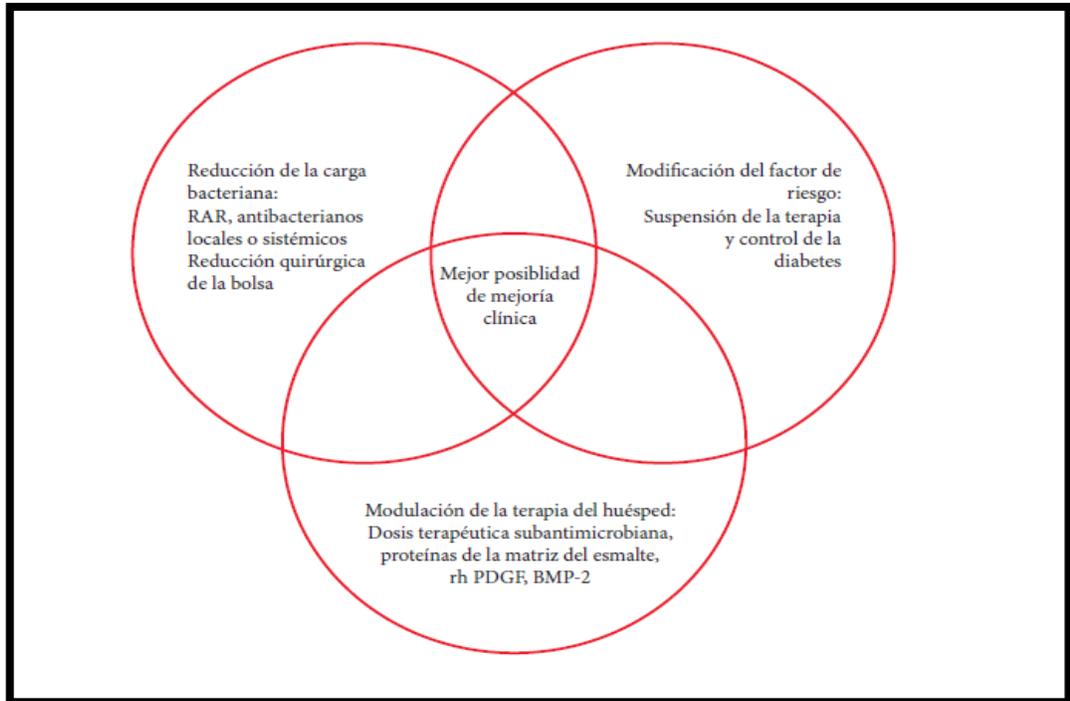
4.12. Terapia de Mantenimiento

El objetivo de este tratamiento es la prevención de la recidiva de la enfermedad. Para cada paciente en particular se debe diseñar un sistema de visitas de control que incluya:

1. Programas de autocontrol de placa, pero con monitoreo profesional.
2. Medidas de tartrectomía y alisado radicular.
3. Topicación con flúor.

Además, este tratamiento incluye los controles periódicos de las obturaciones u otras restauraciones realizadas durante la etapa correctora de la terapia^{21, 23} (**Figura 22**).

Figura 22. Estrategias de Tratamiento Complementarias en Periodoncia



Fuente: Libro Enfermedad Periodontal y Salud General: Una Guía para el Clínico.

Producción Gráfica Editores S.A. Colombia, 2011.²¹

4.13. Factores que modifican los resultados

Los resultados del tratamiento periodontal pueden verse afectados negativamente por circunstancias fuera del control del dentista, 10 ejemplos de tales circunstancias incluyen enfermedades sistémicas; inadecuado control de la placa por el paciente; desconocido o indeterminable factores etiológicos que la terapia actual no ha controlado; problemas pulpar-periodontal; incapacidad o falla del paciente; no seguir el programa de tratamiento o mantenimiento sugerido; factores de salud adversos como el tabaquismo, el estrés; disfunción y un no corregible anatómico, estructural, o factores iatrogénicos.

4.14. Evaluación de la Terapia

Al finalizar la terapia periodontal planificada, el registro debe documentar que:

1. El paciente ha sido aconsejado sobre por qué y cómo realizar una efectiva higiene bucal personal diaria.
2. Los procedimientos terapéuticos aceptados se dan para detener la progresión de las enfermedades periodontales.
3. El alisado radicular periodontal ha dejado la raíz subgingival, superficies sin depósitos de cálculo clínicamente detectables o áreas ásperas.
4. Las grietas gingivales generalmente no tienen sangrado o supuración al Sondaje.
5. Se ha hecho una recomendación para la corrección de cualquier forma de diente, posición del diente, restauración o prótesis consideradas como contribuyendo a la periodoncia.
6. Un programa de mantenimiento periodontal adecuado, específicas a las circunstancias individuales, ha sido al paciente para el control a largo plazo de la enfermedad, así como para el mantenimiento de los implantes, si están presentes.²⁴

CONCLUSIONES

1. La severidad y la progresión de la enfermedad están determinadas por la respuesta del huésped a la biopelícula bacteriana.
2. Los osteoclastos son estimulados para reabsorber el hueso alveolar dirigido por altos niveles de prostaglandinas (PGs), interleuquinas (ILs) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en los tejidos.
3. La respuesta inmuno-inflamatoria del huésped a las bacterias de la biopelícula produce citoquinas y enzimas destructivas que inducen destrucción del tejido periodontal y reabsorción del hueso alveolar.
4. La terapia periodontal nos permiten alterar o eliminar la etiología microbiana y contribuir a factores de riesgo para la periodontitis, deteniendo así la progresión de la enfermedad y preservando la dentición en un estado de salud, confort y función con la estética apropiada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Dyke TE, Van Winkelhoff AJ. Infection and inflammatory mechanisms. *J Clin Periodontol* 2013; 40 (Suppl. 14): S1–S7.
2. Graves D, Oates T, Garlet G. Review of osteoimmunology and the host response in endodontic and periodontal lesions. *Journal of Oral Microbiology* 2011, Vol. 3: 5304.
3. Yucel-Lindberg T, Bage T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev. Mol. Med.* August 2013; Vol. 15, e7.
4. Ferro M, Gómez M, Ocampo A. Libro Morfofisiología del Periodonto. En: Fundamentos de la Odontología Periodoncia. Primera Edición. Facultad de Odontología. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia, 2000.
5. Carranza F, Newman. *Periodontología Clínica*. McGraw-Hill Interamericana, 1998.
6. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology*. 1999, 4: 1 – 6.
7. Botero JE. Respuesta inmune en las enfermedades del periodonto: desde salud hasta enfermedad y sus implicaciones terapéuticas. *Rev Fac Odontol Univ Antioq* 2009; 21(1): 122 – 128.
8. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000* 1997; 14: 33-53.
9. Lindhe J. 2001. *Periodontología*. 3ª edición. Médica panamericana: 191-227 pp.
10. Silva N, Abusleme L, Bravo D, Dutzan N, Garcia-Sesnich J, Vernal R, Hernández M, Gamonal J. Host response mechanisms in periodontal diseases. *J Appl Oral Sci.* 2015 May-Jun; 23(3):329-55.
11. Roa NS. Respuesta inmune innata y tolerancia oral frente a periodontopatógenos. Especialización de laboratorio en inmunología clínica. Bogotá, noviembre 2005.
12. Rose L, Mealey B, Genco R, Walter D. *Periodontics: Medicine, surgery and implants*. Elsevier, 2004.
13. Darveau R, Tanner A, Page R. 1997. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontology 2000* 14: 12-32.

14. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction, *Periodontol 2000*, 1997; 14:9 – 11.
15. Hayashi C, Gudino CV, Gibson FC 3rd, Genco CA. Review: Pathogen-induced inflammation at sites distant from oral infection: bacterial persistence and induction of cell-specific innate immune inflammatory pathways. *Mol Oral Microbiol*. 2010; 25(5):305-16.
16. Cutler CW, Jotwani R. Dendritic cells at the oral mucosal interface. *J Dent Res*. 2006; 85(8):678-89.
17. Pérez M, Bolaños A, Davideau L. La respuesta inmunológica innata y la destrucción del tejido óseo en la enfermedad periodontal. Revisión de la literatura. *Acta odontológica Venezolana*. Abril 2013, 51(2):1.
18. Moreno S, Contreras A. Mecanismos moleculares implicados en la destrucción ósea en la periodontitis. Revisión de la literatura. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral*. Santiago dic. 2013; vol.6 no.3.
19. Bascones A, González Moles MA. Mecanismos inmunológicos de las enfermedades periodontales y periimplantarias. *Av Periodon Implantol*. 2003; 15, 3: 121-138.
20. Lindhe, J, Nyman, S. The effect of plaque control and surgical pocket elimination on the establishment and maintenance of periodontal health. A longitudinal study of periodontal therapy in cases of advanced disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 1975; 2, 67-79.
21. Genco R, Williams R. Libro *Enfermedad Periodontal y Salud General: Una Guía para el Clínico*. Producción Gráfica Editores S.A. Colombia, 2011.
22. Mediratta S. Guidelines for periodontal therapy- a review. *Annals of Dental Specialty*. July – Sept 2014. Vol. 2; Issue 3.
23. Greenstein G. Periodontal response to mechanical non-surgical therapy: a review. *J Periodontol* 1992; 63:118–130.
24. Sweeting LA, Davis K, Cobb CM. Periodontal treatment protocol (PTP) for the general dental practice. *J Dent Hyg*. Oct. 2008; 82 Suppl 3:16-26.
25. Bingham C. La enfermedad periodontal y la artritis reumatoide. University de Medicina Johns Hopkins. Julio, 2012.

26. Orrego-Cardozo M, Parra-Gil MA, Salgado-Morales YP, Muñoz-Guarín E, Fandiño-Henao V. Porphyromonas gingivalis y enfermedades sistémicas. Rev. CES Odont 2015; 28(1): 57-73.
27. Carranza FA, Newman MG, Takei HH. Periodontología clínica 10ed. México Mc, Graw-Hill Interamericana, 2007.