

Artículo de divulgación

Etiopatogenia gingivo- periodontal: conceptos de interés para la clínica

Prof. Dr. Luis Bueno Rossy
Profesor Titular, Cátedra de Periodoncia UDELAR, Montevideo, Uruguay.
Od. Fernando Sakugawa
Jefe de T. P., Cátedra de Periodoncia FOUBA, Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: Etiopatogenia, Patogenia, Etiología, Gingivitis, Periodontitis.

Introducción y objetivos

A lo largo de la historia documentada de la periodontología, la indagación de las causas y de los fenómenos biológicos que conciernen al desarrollo e historia natural de las alteraciones del complejo gingival y dento-alveolar, condujo a la formulación de distintos enunciados que, tomados de manera colectiva, configuraron un paradigma para cada “era” de la disciplina. A principios del siglo XX, algunos clínicos atribuyeron al “hueso necrótico” el papel de agente causal de la “piorrea alveolar”, presumiblemente debido al aspecto del contorno óseo afectado por la enfermedadⁱ. En los años que siguieron, otros autores recomendaron centrar la atención en los depósitos calcificados sobre la superficie dentaria, sobre la base de observaciones empíricasⁱⁱ. A medida que las técnicas de microscopía maduraron, la importancia, por un lado, del tejido conectivo marginal con su infiltrado inflamatorio crónico, y por otro, las bacterias periodontopáticas sospechadasⁱⁱⁱ, pasaron a un primer plano para configurar el modelo de progresión continua de las periodonciopatías, con su secuencia hipotética de acumulación de placa, gingivitis, periodontitis, combinación con oclusión anormal y pérdida dentaria^{iv}. En este marco, la experiencia conducida por H. Löe, con la inducción de gingivitis experimental, de 1965, funcionó como uno de los hitos del paradigma imperante^v. El supuesto que atribuía a la sola acumulación de placa y cálculo la responsabilidad de la exfoliación dentaria en la periodontitis, fue cuestionado por la serie de estudios epidemiológicos sobre la historia natural de la enfermedad periodontal, que demostró la existencia de múltiples patrones de destrucción del aparato de inserción y protección, que no encajaban en el esquema tradicional^{vi}. Esta revolución científica avanzó a través de las décadas de 1980 – 1990, potenciada por el desarrollo de técnicas de estudio de microorganismos^{vii} y tejidos (ultramicroscopía, análisis de moléculas estructurales y ADN, identificación de mediadores y reguladores biológicos, definición de subpoblaciones de riesgo), para presentar un panorama al tiempo presente del estudio de la patogénesis gingival y periodontal, cuyos aspectos más sobresalientes son compilados en el diagrama de S. Offenbacher, con énfasis en el carácter multifactorial, progresivo episódico – discontinuo y modulable de la anteriormente llamada “paradentosis”^{viii}.

El propósito de este artículo es analizar algunos fenómenos y características del paradigma actual de la etiología y patogenia de las gingivitis y periodontitis asociadas a biofilms periodontopatógenos, que resultan de interés clínico para la prevención, el

diagnóstico, pronóstico, y tratamiento de dichas enfermedades. Se seleccionaron de manera arbitraria preguntas para responder de manera resumida.

1. ¿Es posible hablar de una causa de la periodontitis?
2. ¿En qué se diferencia la inflamación gingival de otras respuestas inflamatorias de la economía?
3. ¿Qué instancias biológicas serían determinantes de la susceptibilidad al inicio y progresión de la periodontitis?
4. En individuos susceptibles, ¿cuáles son los principales mecanismos de autodestrucción tisular?
5. ¿Qué posibles implicaciones diagnósticas y terapéuticas acarrea el enfoque molecular de la biología gingival y periodontal?

1. ¿Es posible hablar de una causa de la periodontitis?

Al presente, los estudios sobre la microbiota bucal y periodontal revelan que los microorganismos organizados en biopelículas actúan como iniciadores del proceso inflamatorio que conduce a la expresión clínica de gingivitis, por medio de mecanismos relacionados con sus capacidades adhesivas a las superficies no renovables, por cooperación entre especies para coagregarse e intercambiar sustratos y metabolitos (estos fenómenos se resumen como sucesión bacteriana y complejos bacterianos), mediante la liberación de sustancias que agreden la integridad de los tejidos, y de manera indirecta, a través de la inducción de las vías de respuesta inmunitaria que desencadenan los antígenos constitutivos de las células procarióticas de la biopelícula, con particular presencia de las especies Gram negativas anaeróbicas estrictas. Sin embargo, la sola presencia continua de un biofilm organizado con actividad patógena no alcanza para explicar la transición de gingivitis a periodontitis, ni tampoco, una vez establecida la pérdida de inserción, no determina la velocidad de progresión, o el comportamiento de sitios en el proceso destructivo periodontal.

La estructura de biopelícula que adquiere la microbiota permite la maduración de los anteriormente mencionados complejos bacterianos, es decir, conjuntos de microcolonias formados por distintas especies asociadas, que de esta manera colaboran entre sí, mediante el aporte de moléculas específicas y genes de resistencia antibiótica de unas a otras; tal vez el ejemplo más notorio sea el del llamado “complejo rojo” (la asociación de *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythia*), cuya presencia a nivel subgingival es identificada por la detección del proceso de hidrólisis del péptido BANA (benzoil DL arginina naftilamida), lo cual a su vez podría asociarse de manera significativa con períodos de pérdida de inserción activa en periodontitis^{ix}. La matriz interbacteriana, rica en polisacáridos estructurales, provee a estos complejos un soporte físico, y una protección contra agentes químicos antimicrobianos (antisépticos y antibióticos), y al mismo tiempo les aporta un mecanismo de intercambio de sustancias por medio de un sistema canalicular con líquido fluyente, análogo a un aparato circulatorio primitivo (quorum sensing).

Por otra parte, los trabajos longitudinales de intervención sobre la placa bacteriana establecen que el control de la misma, a nivel supra y subgingival, se asocia con la conservación significativa de niveles de salud y estabilidad del complejo gingivoperiodontal, de los que se infiere que el inóculo continuado de productos bacterianos en el surco o bolsa, actuaría como un estímulo mantenedor o perpetuador del desequilibrio presente en la inflamación gingival.

Si bien se ha demostrado la existencia de virus de la familia del herpes virus (VEB, HCMV, HVS-1, etc.) en el entorno gingival y periodontal, su incidencia en la cadena causal de gingivitis y en el riesgo para periodontitis, permanecen como hipótesis insuficientemente contrastadas.

La historia natural de la enfermedad no tratada parece sugerir que, una vez instalada la pérdida de inserción periodontal, es necesaria una presencia continua de complejos bacterianos patógenos a nivel subgingival, para que tal pérdida tenga persistencia; si bien es posible establecer relaciones entre algunos cuadros clínicos (periodontitis agresiva localizada) y ciertas especies bacterianas (*Agregatibacter Actinomycescomitans*), el papel de los microorganismos como agentes reguladores de la distribución y cronodinamia de la enfermedad, no está del todo aclarado por la evidencia.

Los factores de riesgo, la susceptibilidad genética y los factores microbianos forman parte de la compleja madeja etiológica de la enfermedad periodontal.

2. ¿En qué se diferencia la inflamación gingival de otras respuestas inflamatorias de la economía?

La anatomía de la unión dento gingival posee una disposición de tejidos que no se repite en otros sistemas del cuerpo humano. La continuidad de un tejido duro, de superficie no renovable (el esmalte dental) con los tejidos blandos peridentarios (tejidos epitelial y conectivo del margen gingival) que se da en el surco gingival, presenta un espacio físico que favorecería la permanencia de bacterias potencialmente dañinas. Los mecanismos de autoclisis, barrera biológica y respuesta inmune inflamatoria, serían inicialmente efectivos para impedir la agresión bacteriana al corion y los epitelios gingivales; sin embargo, su efectividad contra las colonias de microorganismos asentadas sobre la pared dura del surco, es limitada. De este modo, de no mediar una interrupción mecánica, la persistencia en el tiempo de la sucesión bacteriana sería capaz de inducir una inflamación gingival compleja desde el punto de vista celular y molecular, y, en individuos susceptibles, llevar a una escalada de fenómenos biológicos superpuestos de carácter autodestructivo. En resumen, la anatomía de la región acumula y mantiene al biofilm en el tiempo, lo que impide que la inflamación sea resolutive e instala su cronicidad.

3. ¿Qué instancias biológicas serían determinantes de la susceptibilidad al inicio y progresión de la periodontitis?

Una biopelícula rica en elementos agresivos para con los tejidos gingivales, necesariamente ha de movilizar una respuesta que, como ya hemos discutido, no es efectiva para erradicar la noxa bacteriana. Cuando se verifica clínicamente esta respuesta bajo la forma de sangrado al sondaje y de cambios visuales en la encía marginal, pero no hay extensión a los tejidos de soporte, se cree que la inflamación tendría un comportamiento protector, descrito por Page y Schroeder como un funcionamiento “adecuado” de la primera línea de defensa celular – humoral, también llamada “respuesta inmune aguda”^x. Esta línea consta del eje anticuerpo - leucocito polimorfonuclear neutrófilo – complemento, cuya coordinación efectiva se traduciría en una gingivitis “estable”, es decir, confinada a la encía marginal. Los determinantes de este funcionamiento serían esencialmente innatos (de tipo hereditario), si bien es posible que aparezcan trastornos adquiridos severos, tales como intoxicaciones o radiaciones ionizantes, factores de riesgo que alteren este mecanismo de defensa^{xi}.

El pasaje de la lesión establecida de Page y Schroeder a una lesión avanzada destructiva para el periodonto de inserción, es descrito a nivel microscópico como la aparición de un infiltrado celular en el tejido conectivo gingival, a predominio de linfocitos y plasmocitos, junto a un significativo incremento de la lisis de fibras colágenas, que se extiende desde las fibras gingivales a las fibras del periodonto. En un nivel apical a la zona infiltrada, se describen zonas de reabsorción ósea aséptica, junto con una nueva formación del complejo epitelio de unión – fibras gingivales, relativamente alejadas del acúmulo bacteriano de la biopelícula, que ocupa la superficie radicular expuesta a la luz de la bolsa. A nivel molecular, aumenta la intensidad de los procesos de señalización catabólicos que discutiremos en la siguiente pregunta. Este evento destructivo es llamado “brote” o “burst”, y sería auto limitante, pasando a agotarse para caer en un período de estabilidad de la inserción, o “meseta”.

Si bien la evidencia puede caracterizar los eventos celulares y moleculares de la gingivitis y la periodontitis, al presente, no están disponibles métodos que detecten la transición entre una y otra, y por tanto, no es posible estimar el comienzo de las diversas formas de periodontitis con precisión razonable, ni anticipar la aparición de nuevos brotes destructivos, o su distribución por sitios. No obstante, la identificación de factores, conductas y subpoblaciones de riesgo apunta a interceptar la aparición, progresión y recidiva de la pérdida de inserción. La influencia mutua entre los factores heredados^{xii} y la exposición ambiental (ejemplo la hipótesis del tabaquismo como activador del fenotipo hiperreactivo codificado por el gen de IL-1 β), podría actuar como modulador de la expresión clínica y de la frecuencia de episodios de destrucción en la periodontitis. Las combinaciones de riesgo genético y adquirido pueden resultar en la identificación de individuos “resistentes”, susceptibles e incluso hipersusceptibles.

4. En individuos susceptibles, ¿cuáles son los principales mecanismos de autodestrucción tisular?

Las especulaciones acerca de porqué un paciente expuesto a biopelículas subgingivales pierde tejidos de inserción, sostienen que estos tejidos “se retiran” de un área contaminante (la pared dura de la bolsa) para evitar la exposición sistémica, es decir, el drenaje por vía venosa y linfática (a través de la pared blanda de la bolsa) de componentes bacterianos con capacidad antigénica y tóxica a distancia. De este modo, la pérdida de piezas afectadas por periodontitis funcionaría como medida “profiláctica” del medio bucal para expulsar agentes potencialmente dañinos para el medio interno (septicemia) u órganos blanco (SNC, corazón, placenta, etc).

Durante la eclosión de un brote periodontal se exacerban los procesos catabólicos, lo que resulta en un desequilibrio de la neoformación y reabsorción (turnover) normales del periodonto con predominio de la reabsorción. La pérdida de fibras colágenas es dirigida por una compleja red de mediadores inflamatorios emitidos por las células del infiltrado; entre estas células, destacan los linfocitos T y los monocitos/macrófagos. En esta situación, se verifica un cambio en la relación de concentración de las distintas subseries celulares (cambia la proporción de linfocitos Th CD4 y CD8) y se alteran las cantidades de “familias” clones que liberan ciertos perfiles de citoquinas y mediadores, entre ellos, los patrones Th1, Th2 y Th0. Desde una lectura molecular, esto sugiere que el control del proceso colágenolítico es específico y estaría modulado más allá de la tasa de recambio en salud, la cual es manejada por una serie diferente de moléculas y péptidos señalizadores.

Los monocitos/macrófagos (genéticamente condicionados) son protagonistas principales de la liberación del “mensaje químico” del infiltrado, resumido como una elevación de los niveles de interleuquina 1- β (IL-1 β), factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y prostaglandina E₂(PGE₂), entre otros, lo que desencadena la ruptura de fibras colágenas gingivales y periodontales por medio de varios mecanismos, entre los que sobresalen las enzimas metaloproteinasas de matriz (MMPs), las cuales catalizan la destrucción extracelular de las fibras, un proceso relativamente más rápido que el recambio colágeno en normalidad. Estas enzimas requieren un cofactor calcio para ejercer su actividad.

En la zona de la cresta ósea comienza la disolución de la matriz del hueso alveolar, mediada por un incremento de la actividad osteoclástica, que supera a la neoformación por osteoblastos. En zonas en las cuales en normalidad, la reabsorción ósea creaba una autoinducción y una formación compensadora, la presencia de mediadores catabólicos tales como la PGE₂ induce un desequilibrio a favor de la pérdida de sustancias colágena y mineral.

Se ha demostrado que el aumento de citoquinas y otros mediadores de la respuesta destructiva puede, además de ejercer efectos locales, pasar a la circulación general por vía venosa y linfática y contribuir a la exacerbación de varias lesiones de naturaleza inflamatoria productiva, tales como los ateromas en las arterias coronarias en los pacientes con riesgo de cardiomiopatía isquémica. Si bien la presencia de bolsas con procesos inflamatorios activos es considerada un factor de riesgo sistémico, al presente no están definidas las magnitudes de exposición dosis/tiempo a estos mediadores (IL-1 β ,

TNF- α , PGE₂ entre otros), ni la ecuación de riesgo que relacione la periodontitis con varias enfermedades de tipo isquémico, según la evidencia epidemiológica.

5. ¿Qué posibles implicaciones diagnósticas y terapéuticas acarrea el enfoque molecular de la biología gingival y periodontal?

Un mayor conocimiento de los fenómenos que se dan en la relación hospedero – parásito a nivel gingival y periodontal, desde los aspectos macroscópico, histológico, genético y molecular, podría hacer posible el desarrollo de métodos de diagnóstico de alta sensibilidad y especificidad, a fines de identificar con precisión las subpoblaciones de bajo, moderado y alto riesgo periodontal (e interceptar de manera temprana la aparición de la patología), así como para detectar estadios incipientes o subclínicos de pérdida de inserción, lo que permitiría a su vez el diseño de terapias “a la medida” del riesgo individual de cada paciente. El método ideal podría ser aquel que, mediante un procedimiento sencillo en el consultorio, aporte información tal que permita establecer los intervalos de recitación del paciente para mantenimiento y que permita seleccionar la terapia menos invasiva y con menos efectos adversos, para el caso en particular.

Ciertos eventos del proceso destructivo pueden tener “nodos de control”, o situaciones que regulan su evolución, por medio de la acción de ciertos mediadores químicos. El bloqueo de esos mediadores asociados con la destrucción tisular es una estrategia posible para paliar la actividad de la pérdida de inserción. Ejemplos de esto son las sustancias que interfieren con la enzima ciclooxigenasa 2 (AINEs), para regular la pérdida ósea, las que se unen al calcio (tetraciclinas en dosis subantimicrobianas), para inactivar las metaloproteinasas de matriz^{xiii}, y las drogas que interfieren con la actividad osteoclástica (bisfosfonatos)^{xiv}. En la actualidad, los ensayos al respecto carecen de la precisión terapéutica necesaria para que sean de uso predecible, dado que no se conocen totalmente las interacciones de muchas moléculas con las células emisoras y células blanco, ni su dinámica en la matriz conectiva, y que algunos de los fármacos utilizados han demostrado reacciones adversas en humanos^{xvxi}.

Por otra parte, el estudio del desarrollo de la biopelícula desde la bacteriología y la virología, podría llevar a la obtención de alternativas terapéuticas que tengan como base la intervención sobre la ecología bacteriana - viral en la boca y orofaringe, tratando los reservorios de microorganismos, alterando la adhesión y coagregación de especies periodontopáticas, o desactivando sus mecanismos de virulencia, o los genes que los codifican.

No obstante la relativa inmadurez de la evidencia disponible acerca de la influencia de la periodontitis en el control de la diabetes, el riesgo de complicaciones isquémicas coronarias y cerebrovasculares, y en la evolución adversa de embarazos^{xvixviii}, es posible imaginar un futuro desarrollo de enfoques de la terapia local para el control de la inflamación gingival y periodontal con vistas a la prevención de sus repercusiones a nivel de la salud general^{xix}.

Referencias

- ⁱ Kronfeld R. The condition of the alveolar bone underlying periodontal pockets. J Periodontol 1935: **6**: 22-29.
- ⁱⁱ Bunting R. The control and treatment of pyorrhea by subgingival surgery. J Am Dent Assoc 1928: 15: 119-126.
- ⁱⁱⁱ Listgarten, M.A. (1976). Structure of the microbial flora associated with periodontal health and disease in man. A light and electron microscopic study. Journal of Periodontology 47, 1-18.
- ^{iv} Gottlieb B.: Tissue changes in pyorrhea. J Am Dent Assoc, Dec 1927; 2178-2207
- ^v Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. J Periodontol 1965: 36: 177-187.
- ^{vi} Loe, H., Anerud, A., Boysen, H. & Smith, M. (1978). The natural history of periodontal disease in man. Study design and baseline data. Journal of Periodontal Research 13, 550-562.
- ^{vii} Haffajee, A.D., Cugini, M.A., Dibart, S., Smith, C., Kent, R.L. Jr. & Socransky, S.S. (1997). The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. Journal of Clinical Periodontology 24, 324-334.
- ^{viii} PERIODONTOLOGY 2000 Vol. 14, 1997, 216-248. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. ROY C. PAGE, STEVEN OFFENBACHER, HUBERT E. SCHROEDER, GREGORY J. SEYMOUR & KENNETH S. KORNMAN
- ^{ix} Loesche, W.J., Lopatin, D.E., Giordano, J., Alcoforado, G. & Hujoel, PP (1992). Comparison of the benzoyl-DL-arginine-naphthylamide (BANA) test, DNA probes, and immunological reagents for ability to detect anaerobic periodontal infections due to Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola and Bacteroides forsythus. Journal of Clinical Microbiology 30, 427-433.

^x Periodontology 2000 Volume 14 Issue 1 (June 1997). The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease (p 54-78) DAVID K. DENNISON, THOMAS E. DYKE

^{xi} Immune Processes in Periodontal Disease: A Review. Denis F. Kinane and David F. Lappin. Ann Periodontol 2002;7:62-71.

^{xii} Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, et al. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. J Periodontol 2000;71:1699-1707.

^{xiii} Golub LM, McNamara TF, Ryan ME, Kohut B, Blieden T, Payonk G, Sipos T, Baron HJ. Adjunctive treatment with subantimicrobial doses of doxycycline: effects on gingival fluid collagenase activity and attachment loss in adult periodontitis. J Clin Periodontol 2001; 28: 146–156.

^{xiv} Novel host response therapeutic approaches to treat periodontal diseases. KEITH L. KIRKWOOD, JONI A. CIRELLI, JILL E. ROGERS & WILLIAM V. GIANNOBILE. Periodontology 2000, Vol. 43, 2007, 294–315

^{xv} Academy Report: Informational Paper. Modulation of the Host Response in Periodontal Therapy. J Periodontol 2002;73:460-470.

^{xvi} Growth and Amelogenin-Like Factors in Periodontal Wound Healing. A Systematic Review. William V. Giannobile and Martha J. Somerman. Ann Periodontol 2003;8:193-204.

^{xvii} Associations Between Periodontal Disease and Risk for Atherosclerosis, Cardiovascular Disease, and Stroke. A Systematic Review. Frank A. Scannapieco, Renee B. Bush, and Susanna Paju. Ann Periodontol 2003;8:38-53.

^{xviii} Periodontal Disease Increases the Risk of Preterm Delivery Among Preeclamptic Women. Estelle L. Riché, Kim A. Boggess, Susi Lieff, Amy P. Murtha, Richard L. Auten, James D. Beck, and Steven Offenbacher. Ann Periodontol 2002;7:95-101.

^{xix} Periodontal Disease and Diabetes Mellitus: Discussion, Conclusions, and Recommendations. Ira B. Lamster and Evanthia Lalla. Ann Periodontol Volume 6, Number 1, December 2001
