

INMUNOLOGÍA

molecular, celular y traslacional

Lenin Pavón Romero
María C. Jiménez Martínez
María Eugenia Garcés Álvarez



Wolters Kluwer

thePoint



Av. Carrilet, 3, 6ª. planta - Edificio D - Ciutat de la Justícia
08902 L'Hospitalet de Llobregat
Barcelona (España)
Tel.: 93 344 47 18
Fax: 93 344 47 16
e-mail: lwwespanol@wolterskluwer.com

Dirección editorial: Carlos Mendoza
Editor de desarrollo: Cristina Segura Flores
Gerente de mercadotecnia: Juan Carlos García
Cuidado de la edición: Olga A. Sánchez Navarrete
Ilustraciones: Jesús Mendoza M. Diseñador Gráfico
Diseño de portada: Cynthia Karina Oropeza Heredia
Diseño de interiores: Carácter Tipográfico/Eric Aguirre • Aarón León Guerrero
Impresión: RRD-Sz_China
Impreso en China

Se han adoptado las medidas oportunas para confirmar la exactitud de la información presentada y describir la práctica más aceptada. No obstante, los autores, los redactores y el editor no son responsables de los errores u omisiones del texto ni de las consecuencias que se deriven de la aplicación de la información que incluye, y no dan ninguna garantía, explícita o implícita, sobre la actualidad, integridad o exactitud del contenido de la publicación. Esta publicación contiene información general relacionada con tratamientos y asistencia médica que no debería utilizarse en pacientes individuales sin antes contar con el consejo de un profesional médico, ya que los tratamientos clínicos que se describen no pueden considerarse recomendaciones absolutas y universales.

El editor ha hecho todo lo posible para confirmar y respetar la procedencia del material que se reproduce en este libro y su copyright. En caso de error u omisión, se enmendará en cuanto sea posible. Algunos fármacos y productos sanitarios que se presentan en esta publicación sólo tienen la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para un uso limitado al ámbito experimental. Compete al profesional sanitario averiguar la situación de cada fármaco o producto sanitario que pretenda utilizar en su práctica clínica, por lo que aconsejamos la consulta con las autoridades sanitarias competentes.

Derecho a la propiedad intelectual (C. P. Art. 270)

Se considera delito reproducir, plagiar, distribuir o comunicar públicamente, en todo o en parte, con ánimo de lucro y en perjuicio de terceros, una obra literaria, artística o científica, o su transformación, interpretación o ejecución artística fijada en cualquier tipo de soporte o comunicada a través de cualquier medio, sin la autorización de los titulares de los correspondientes derechos de propiedad intelectual o de sus cesionarios.

Reservados todos los derechos.

Copyright de la edición en español © 2016 Wolters Kluwer

ISBN edición en español: 978-84-16004-86-7

Depósito legal: M-34615-2014

Copyright © 2016 Wolters Kluwer.

Two Commerce Square
2001 Market Street
Philadelphia, PA 19103 USA

Capítulo 30

Inmunología de las enfermedades bucodentales: caries y enfermedad periodontal

LUIS ALEJANDRO AGUILERA GALAVIZ • MARÍA DEL CARMEN ACEVES MEDINA

INTRODUCCIÓN

Contenido del capítulo

La cavidad bucal como un ecosistema
Factores que influyen en el desarrollo de caries y enfermedad periodontal

Respuesta inmunológica en la mucosa bucal

Naturaleza de la respuesta inmunológica en la caries dental

Respuesta inmunológica en la enfermedad periodontal

Enfermedad periodontal y apoptosis
Enfermedad periodontal y proteínas de choque térmico

Inmunosenescencia y enfermedad periodontal

Marcadores de riesgo en caries dental y enfermedad periodontal

Lecturas sugeridas

La caries dental y la enfermedad periodontal (EP) son las dos enfermedades bucodentales de mayor prevalencia, ya que afectan del 60 al 90% de la población mundial. Se trata de enfermedades de origen multifactorial y los principales factores en su desarrollo son la dieta, los microorganismos y los factores del huésped.

Por definición, la caries dental es una enfermedad caracterizada por la desmineralización del diente producida por la acción de los ácidos derivados del metabolismo de los microorganismos de la biopelícula dental o placa dentobacteriana (PDB) (Figura 30-1).

La estructura interna de la biopelícula sirve como una barrera física que limita la difusión de solutos e inhibe la eficacia de los tratamientos con antimicrobianos y actúa como un mecanismo de contención para los ácidos producidos por los microorganismos.

La enfermedad periodontal (EP), en su fase inicial, es resultado de la invasión de la biopelícula al tejido gingival. Mediante la acción mecánica y los productos enzimáticos de los patógenos periodontales se induce el proceso inflamatorio; a medida que se extiende a los tejidos profundos ocasiona pérdida del tejido gingival, el ligamento periodontal y el hueso alveolar, y la subsecuente pérdida de los dientes. Para establecerse en el tejido, las bacterias relacionadas con la EP producen enzimas extracelulares –como las glucosidasas, proteasas y desoxiribonucleasas– que degradan los componentes de la matriz de la biopelícula y permiten la migración de estos microorganismos hacia la porción subgingival del diente.

La biopelícula dental es una comunidad microbiológica englobada en una matriz de material extracelular y adherida a la superficie del diente. En esta comunidad, bajo ciertas condiciones como el incremento en la disposición de carbohidratos, se pueden producir cambios bioquímicos y microbiológicos que afectan la composición de la biopelícula, mismos que provocan un incremento de las bacterias patógenas y transforman la biopelícula saludable en biopelícula cariogénica.

Por lo general, la acumulación de placa supragingival está asociada a la presencia de caries dental, en tanto que la placa subgingival se asocia a la enfermedad periodontal. Sin embargo, las bacterias relacionadas con la caries dental y con la enfermedad periodontal pueden encontrarse en las porciones supra y subgingival.

En la biopelícula dental los microorganismos se comunican mediante la secreción de una o más sustancias en respuesta a los cambios producidos en la densidad de las bacterias y del medio ambiente circundante. Este proceso de comunicación está relacionado con la cooperación y la competencia entre especies microbianas y se denomina *quorum sensing*; su papel es importante en la regulación de la maduración de la biopelícula al provocar la expresión diferencial de proteínas por los microorganismos. Se piensa que actividades como la adhesión a las superficies, la producción de matriz extracelular, la expresión de factores de virulencia, la formación de esporas y la síntesis de biosurfactantes son controladas por el sistema *quorum sensing*, de ahí su importancia en el ecosistema bucal.

LA CAVIDAD BUCAL COMO UN ECOSISTEMA

La cavidad bucal está conformada por una membrana mucosa que recubre un epitelio escamoso estratificado y queratinizado, un epitelio no queratinizado, las papilas de la lengua y las estructuras duras que conforman los dientes; todos estos componentes representan diferentes nichos ecológicos que permiten el desarrollo de diversas comunidades microbianas.

El medio ambiente de la boca se transforma constantemente para dar origen a nuevas comunidades microbianas. Algunos de estos cambios se relacionan con la edad, la ablactación, la erupción de los dientes primarios y secundarios, las extracciones de dientes, la colocación de resinas o amalgamas, el uso de prótesis o aparatos ortodóncicos.

Los colonizadores primarios en el ecosistema de la boca son bacterias grampositivas que incluyen *Streptococcus gordonii*, *S. oralis*, *S. sanguinis* y otros estreptococos del grupo viridans, como *S. mutans* y *S. sobrinus*. Estos últimos son los principales agentes etiológicos de la caries junto con *Lactobacillus sp.* A medida que los componentes de la placa evolucionan, se establecen especies como *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythia* que inducen cambios en los microambientes bucales, lo que, a su vez, favorece la instalación de especies relacionadas con la EP. Se presentan así interacciones entre los colonizadores primarios y secundarios dentro del sistema huésped-patógeno bajo los mismos mecanismos de todas las células vivas. Las señales de transducción, el transporte intracelular, la replicación del DNA, la traducción, la secreción, el control

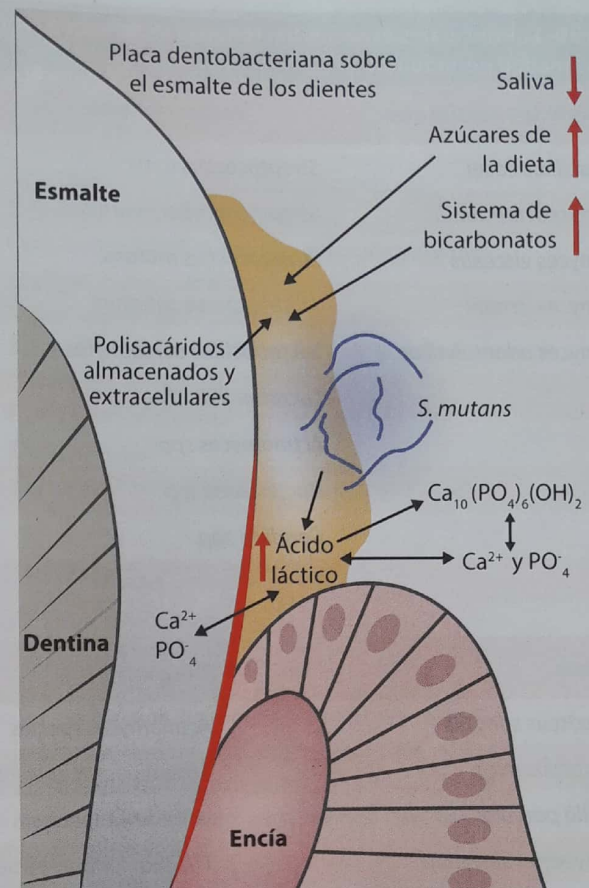


Figura 30-1. Mecanismo general del proceso de desmineralización del esmalte del diente Como resultado del metabolismo de los carbohidratos de la dieta por los microorganismos cariogénicos

del ciclo celular y el metabolismo intermedio son algunos mecanismos mediados por las interacciones dinámicas proteína-proteína entre las distintas especies microbianas y el huésped. En el caso de las enfermedades bucodentales son necesarios para la adhesión, el establecimiento de la infección y los mecanismos de daño, entre otros.

Como ya se mencionó, la boca -con sus diversos nichos y una amplia provisión de nutrientes- favorece la formación de biopelículas, y la variación en la ingesta del tipo de nutrientes favorece las alteraciones en el equilibrio de la composición de las especies microbianas de este complejo ecosistema y puede generarse una sobreexpresión de las especies patógenas que propician la aparición de la caries o de EP (tablas 30-1 y 30-2).

Los colonizadores primarios y secundarios se adhieren entre ellos y a las estructuras de los dientes para generar una matriz de exopolisacáridos en donde crecen y se reproducen. En este microambiente se genera una gran concentración de metabolitos microbianos que produce la desmineralización del

Tabla 30-1. Principales especies bacterianas relacionadas con las diferentes lesiones cariosas y los estadios clínicos de enfermedad periodontal

Superficies próximas	Fosas y fisuras	Caries radicular	Caries de dentina
<i>Lactobacillus casei</i>	<i>Streptococcus mitis</i>	<i>Streptococcus sanguinis</i>	<i>Streptococcus spp</i>
<i>Actinomyces naeslundii</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>	<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Lactobacillus spp</i>
<i>Actinomyces viscosus</i>	<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Streptococcus sobrinus</i>	<i>Actinomyces spp</i>
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Streptococcus sobrinus</i>	<i>Actinomyces naeslundii</i>	<i>Veillonella spp</i>
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Actinomyces viscosus</i>	<i>Eubacterium spp</i>
	<i>Lactobacillus casei</i>	<i>Lactobacillus spp</i>	<i>Propionibacterium spp</i>
	<i>Actinomyces spp</i>	<i>Rothia dentocariosa</i>	<i>Bifidobacterium spp</i>
	<i>Bacteroides spp</i>	<i>Veillonella spp</i>	<i>Peptostreptococcus spp</i>
	<i>Candida spp</i>	<i>Prevotella spp</i>	<i>Bacteroides spp</i>
			<i>Candida spp</i>

Saludable	Gingivitis	Periodontitis
<i>Streptococcus sanguis</i>	<i>Actinomyces species</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Streptococcus mitis</i>	<i>Streptococcus species</i>	<i>Bacteroides forsythus</i>
<i>Veillonella parvula</i>	<i>Veillonella species</i>	<i>Treponema denticola</i>
<i>Actinomyces naeslundii</i>	<i>Fusobacterium species</i>	
<i>Actinomyces viscosus</i>	<i>Prevotella intermedia</i>	
<i>Rothia dentocariosa</i>		

Tabla 30-2. Poblaciones de linfocitos T asociadas al tejido inmunológico de las mucosas, se observan los factores de transcripción, las citocinas inductoras o polarizantes y el perfil de secreción

Linfocito T	Marcadores	Factor de transcripción	Inductor	Citocina que produce
Th1	TCR $\alpha\beta$, CD4 ⁺	T bet	IL-12	IFN- γ , IL-2
Th2	TCR $\alpha\beta$, CD4 ⁺	GATA3	IL-4	IL-4, IL-5, IL-13
Treg	TCR $\alpha\beta$, CD4 ⁺ , CD25 ⁺	Foxp3	TGF- β , IL-2	TGF- β , IL-10
Th17	TCR $\alpha\beta$, CD4 ⁺	ROR γ t	TGF- β , IL-6	IL-17, IL-22
Th9	TCR $\alpha\beta$, CD4 ⁺	PU.1	TGF- β , IL-4	IL-9
Th22	TCR $\alpha\beta$, CD4 ⁺		TNF- α , IL-6	IL-22
Tfh	TCR $\alpha\beta$, CD4 ⁺	CXR5, Bcl-6	IL-6, IL-21, LB	IL-21, IL-10
IEL $\gamma\delta$	TCR $\gamma\delta$, CD28 α			TGF- β , IFN- γ , IL-10, IL-17

esmalte o el daño a los tejidos periodontales. Las interacciones sinérgicas entre varias especies generan un nicho para otro microorganismo, lo que sirve, a su vez, para la retención de otro por medio de un fenómeno conocido como coagregación. La actividad metabólica de la biopelícula causa fluctuaciones de pH, pérdida de minerales del diente, disolución del

esmalte y formación de lesiones conocidas como caries. En este sistema, la comunicación entre las bacterias bucales se establece cuando la excreción de un metabolito producido por un microorganismo es utilizado como nutriente por otro y la descomposición enzimática de un sustrato crea un nuevo sustrato disponible para otros microorganismos.

Dentro de las especies bacterianas productoras de caries resulta de especial interés el *Streptococcus mutans*, ya que tiene la capacidad de sobrevivir a pHs bajos y su metabolismo genera numerosos exopolisacáridos –primordialmente glucanos ácidos–, que vencen la capacidad amortiguadora de la saliva al provocar la disolución de los cristales de hidroxipatita del esmalte, con lo que destruyen la dentina para formar cavidades y desplazar a otros microorganismos comensales no cariogénicos incapaces de sobrevivir en las mismas condiciones.

Adicionalmente, el *S. mutans* presenta tres componentes que favorecen su adhesión. El primero de éstos es la glucosiltransferasa (GTF, por sus siglas en inglés) asociada a la célula bacteriana o que puede ser secretada; el segundo son las proteínas de unión a glucanos (GBP, por sus siglas en inglés) presentes en la superficie de las bacterias y básicas en el desarrollo arquitectónico de la biopelícula y, por último, el antígeno I/II (PAC, por sus siglas en inglés) compuesto por tres regiones A, V y P. La GTF sintetiza los glucanos a partir de la sacarosa e interviene en la adherencia dependiente de sacarosa al formar una PDB compacta, el PAC presenta dos regiones funcionales e inmunogénicas, la región N-terminal rica en residuos de alanina y la porción media rica en prolina, ambas participan en la adherencia inicial del *S. mutans* al diente. En el PAC las regiones A y P sirven como sistema de anclaje y la parte media de la región V representa un dominio de unión a lectinas para la adhesión con fibronectina, queratina, colágena, laminina y otros componentes del huésped, así como para las interacciones intermicrobianas.

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO DE CARIES Y ENFERMEDAD PERIODONTAL

Como ya se mencionó, la caries dental y la EP son enfermedades multifactoriales. Los componentes de la dieta, el medio ambiente, la presencia de microorganismos relacionados con la etiología de ambas enfermedades y el estado general de salud del huésped son determinantes.

A continuación se mencionan algunos de los factores más importantes para el desarrollo de caries y EP. Las modificaciones en cualquiera de éstos pueden influir en el incremento o la disminución del riesgo para desarrollar estas enfermedades.

- Anatomía dentaria (presencia de sitios de retención)
- Dieta con alta frecuencia en el consumo de azúcares
- Higiene deficiente
- Acumulación de placa dentobacteriana
- Alta incidencia de caries dental
- Concentraciones altas de microorganismos cariogénicos o periodontopatógenos
- Disminución del flujo salival
- Baja capacidad amortiguadora de la saliva
- Consumo de tabaco
- Consumo de alcohol
- Desnutrición
- Algunas enfermedades de origen sistémico

RESPUESTA INMUNOLÓGICA EN LA MUCOSA BUCAL

La mucosa oral posee un epitelio escamoso estratificado, la lámina propia está compuesta por tejido conectivo con vasos sanguíneos y linfáticos, y los dientes insertos en el epitelio se sostienen por medio del ligamento periodontal.

El sistema inmunológico de las mucosas se extiende desde la cavidad bucal a lo largo de diversas superficies internas del cuerpo: el tracto respiratorio, gastrointestinal y urogenital. Algunos componentes del sistema inmunológico en mucosas, denominado MALT, son las placas de Peyer en el intestino, la lámina propia y los ganglios linfáticos asociados.

Uno de los modelos propuestos para el estímulo de la respuesta inmunológica en el compartimento orofaríngeo es la presencia de MALT especializado, conformado por la mucosa bucal, las glándulas salivales y el anillo de Waldeyer, aunque se sugiere que existe una participación de otros sitios inductores como los folículos linfoides, la lámina propia y el epitelio. Estos sitios inductores representan los espacios donde los linfocitos se activan y relocalizan para llevar a cabo su función efectora.

El estudio de la respuesta inmunológica en modelos murinos evidencia la presencia de células dendríticas y células de Langerhans residentes en el epitelio bucal sublingual y las mucosas gingivales. Estas células son responsables de la captura y la presentación de antígenos a los linfocitos T.

Dadas las condiciones de la boca –en la que se encuentran gran cantidad de microorganismos y residuos de comida– se observa que los alimentos y las bacterias comensales no inducen una respuesta inflamatoria; sin embargo, inducen tolerancia

inmunológica. Por otra parte, en algunos procesos patológicos que afectan la mucosa oral, como el síndrome de Sjögren, el liquen plano y la periodontitis, se desarrolla inflamación. En la EP la acumulación de bacterias residentes de la PDB y el daño inducido a los tejidos inician el proceso inflamatorio.

Las células dendríticas y células de Langerhans, presentes en las mucosas, reconocen las moléculas antigénicas y los productos secretados por las bacterias de la PDB y los presentan a los linfocitos T. De la misma forma, la población de linfocitos intraepiteliales o IEL (del inglés *intraepithelial lymphocytes*) sirve como centinela en el epitelio y conserva la integridad del mismo.

Los linfocitos T asociados al sistema inmunológico de mucosas pueden ser clasificados como linfocitos T CD4⁺ y linfocitos T CD8⁺ que expresan receptores TCR $\alpha\beta$, y una población denominada linfocito T $\gamma\delta$ que expresan TCR $\gamma\delta$. La mayoría de estos linfocitos poseen homodímeros CD8 $\alpha\alpha$ y no expresan heterodímeros CD8 $\alpha\beta$. Estas células se desarrollan en el timo y migran hacia los tejidos linfoides, en donde son activadas por las APCs para trasladarse a los tejidos dañados una vez que fueron estimulados por los antígenos.

En la mucosa existe un ambiente rico en citocinas y factores de crecimiento secretados por las células epiteliales, los macrófagos, las células dendríticas y los linfocitos T, que permite la comunicación intercelular, la diferenciación y la sinapsis inmunológica. Una vez que los linfocitos T se activan se diferencian en varias subpoblaciones. El papel que juegan los linfocitos Th1 y Th2 en la respuesta inmunológica inducida en la caries y la EP es muy relevante. La producción de citocinas derivadas de los linfocitos Th1, como la IL-2 y el IFN- γ , tiene efecto sobre los neutrófilos mediante la activación y trasducción de señales de STAT1 y Jak-STAT, lo que incrementa el reconocimiento antigénico y la fagocitosis.

En el caso de la respuesta Th2 la trasducción de señales es iniciada por STAT6, que conduce a la expresión del factor de transcripción GATA-3 y estabiliza la diferenciación de Th2, con un perfil de expresión de citocinas como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13.

Existen otras subpoblaciones de linfocitos asociados a la mucosa; sin embargo, aún se desconoce su papel en las enfermedades bucodentales, a pesar de que se sabe que participan en la modulación de la respuesta inmunológica. Un ejemplo de ello son los linfocitos Th17, Th22, Th9, T cooperadoras foliculares (Thf) y Treg, caracterizados por la producción de citocinas efectoras y factores de transcripción.

NATURALEZA DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA EN LA CARIES DENTAL

Las características de la cavidad oral representan un verdadero reto para entender el establecimiento de la respuesta inmunológica en la caries dental, ya que inicialmente la placa dentobacteriana se localiza en la superficie de los dientes, por lo tanto el contacto con el tejido mucoso se restringe sólo al margen gingival y las lesiones se producen en el esmalte; en la dentina únicamente se presentan aquellas lesiones en que la destrucción es extensa y comprometen el tejido blando que corresponde a la pulpa.

Sin embargo, una vez que se destruye el esmalte y el tejido de la dentina es afectado, es posible que las bacterias cariogénicas y sus productos se difundan hacia el tejido pulpar y entren en contacto con células residentes del sistema inmunológico en el tejido gingival. Otros tipos de estimulación de la respuesta inmunológica se llevan a cabo en la mucosa, cuando la PDB supera el margen gingival y se introduce en la porción subgingival o la placa de Peyer es estimulada mediante la deglución.

En la caries dental las glándulas salivales menores producen cuatro veces más IgA que otras glándulas. La IgA constituye el 60% de los anticuerpos presentes en la saliva; las glándulas salivales son la fuente principal de glicoproteínas y sus mecanismos protectores incluyen la actividad mecánica, la bioquímica y la reacción inmunológica. La saliva es el principal vehículo para que los componentes de la respuesta inmunológica entren en contacto con los agentes causales de la caries dental, ya que contiene elementos que forman parte activa de la respuesta inmunológica innata.

Los anticuerpos secretores potencian los mecanismos antibacterianos de la respuesta innata. La actividad de la IgA previene la adherencia de los microorganismos cariogénicos a las superficies duras del diente e incluso se propone que inhibe la actividad de la glucosiltransferasa (GTF), uno de los principales blancos de la respuesta inmunológica contra el principal agente etiológico de la caries dental, el *Streptococcus mutans*; la IgA neutraliza las toxinas producidas por los microorganismos presentes en la PDB, reduce la hidrofobicidad y la aglutinación de las bacterias.

Una propiedad de esta clase de anticuerpos es la presencia de una glicoproteína de 80 kDa denominada componente secretor, que la hace resistente a la proteólisis por las enzimas. Otro tipo de anticuerpo

presente en las secreciones salivales es la IgM pentamérica. Al igual que la IgA, la IgM pentamérica puede atravesar el epitelio y resistir la actividad de las enzimas de la saliva; cuando la presencia de IgA es deficiente se incrementan los niveles de IgM como un mecanismo compensatorio que permite conservar el equilibrio de las bacterias comensales en la cavidad bucal.

La secreción de anticuerpos tipo IgA, IgG e IgM en las glándulas menores sugiere un incremento en la actividad antimicrobiana de los componentes de la cavidad bucal. Los anticuerpos de clase IgA no están directamente relacionados con la protección a la caries dental, ya que no existe una relación entre los niveles de esta inmunoglobulina en pacientes con caries y en personas libres de caries. Sin embargo, la presencia de anticuerpos específicos de clase IgA reflejan la exposición del huésped a microorganismos cariogénicos, y altos niveles de IgA favorecen la expresión de otros componentes de la respuesta inmunológica. A medida que los microorganismos se reproducen y entran en contacto con las células estimuladas hay mayor producción de anticuerpos, por lo que la presencia de caries se asocia a un incremento en los niveles de *S. mutans* u otras bacterias cariogénicas.

Los pacientes con índices altos de caries dental presentan un incremento en la concentración en la saliva de anticuerpos IgA, quizá como respuesta al estímulo continuo de la flora cariogénica. No obstante, estudios *in vitro* demuestran que la presencia de anticuerpos específicos IgA contra la GTF o PAC inhiben de manera eficiente la adherencia de *S. mutans* a la superficie del diente. La eficiencia de la respuesta inmunológica en mucosas depende de la presencia de la IgA y de la genética de las moléculas del HLA, ya que el procesamiento y la presentación de los antígenos presentes en la caries dental se expresan por las moléculas de MHC II, las cuales dirigen la respuesta de los linfocitos T, que a su vez estimulan a los linfocitos B y los activan para la secreción de IgA.

En humanos, el alelo HLA-DQB1*06 en la población caucásica se considera como un factor de riesgo y el HLA-DQB1*02 como un factor protector de la caries dental, y está ligado con la capacidad de producir anticuerpos neutralizantes contra los productos y estructuras microbianas.

Para remarcar la importancia de la respuesta inmunológica en la caries dental hay que señalar que en los individuos con inmunodeficiencia adquirida o heredada existe un incremento en el riesgo y la incidencia de la enfermedad. La presencia de un genotipo de HLA DRw6-1, 2, 3 tiene relación significativa en el índice de caries y con la baja respuesta a

los antígenos de *S. mutans*; los sujetos con genotipos HLA-DR correlacionan con la respuesta a antígenos de *S. mutans* y la colonización, por lo que la participación de los genes del HLA modulan el nivel de microorganismos cariogénicos. Por ejemplo, en la enfermedad celiaca, los haplotipos HLA-DR3 están asociados a la presencia de defectos en el esmalte y, como consecuencia, presentan un mayor riesgo a desarrollar caries mientras que los HLA-DR5 y 7 tienen menor incidencia; sin embargo, a estos últimos no se les atribuye un mecanismo de alteración del esmalte asociado en específico con la enfermedad celiaca. El papel de los genes y la funcionalidad de múltiples proteínas brinda información para vincular ciertos alelos con la susceptibilidad a la caries, aunque la característica multifactorial de la enfermedad limita la asociación de un patrón de herencia con la susceptibilidad.

La caries inicial que sólo afecta el esmalte de los dientes no induce por sí misma una respuesta local del sistema inmunológico en el diente; no obstante, una vez que se destruye el esmalte y se involucra la dentina, la conducción de las sustancias producidas por las bacterias cariogénicas produce inflamación pulpar y afecta a los odontoblastos. Como respuesta al estímulo se activa la expresión de citocinas, que incluyen al TGF- β , VEGF (del inglés *Vascular Endothelial Growth Factor*, o factor de crecimiento celular vascular endotelial), IL-8, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IFN- γ y TNF α y se dispara la respuesta inmunológica. Con estímulo antigénico, los odontoblastos responden al daño mediante la síntesis y secreción de dichas citocinas que modulan la respuesta y activan las células dendríticas residentes, los macrófagos, los neutrófilos y los linfocitos, mediante una interacción célula-célula para intentar mantener la pulpa protegida del ataque de los microorganismos. En presencia de bacterias, los odontoblastos secretan quimiocinas como CCL2, CCL7, CXCL2, CXCL10 para estimular la migración de monocitos/macrófagos; a su vez, éstos liberan citocinas proinflamatorias como IL-1 β , TNF-a, IL-6 e IL-12 para regular la respuesta inflamatoria en el tejido (Figura 30-2).

La respuesta inmunológica innata en la caries dental depende del reconocimiento de las estructuras formadas en la biopelícula; uno de los mecanismos de activación se da por medio de TLR que detectan PAMP. La interacción de TLR y PAMP activa la respuesta inmunológica innata mediante diversas vías de señalización y secreción de citocinas y mediadores de la inflamación que permiten establecer la respuesta inmunológica adaptativa.

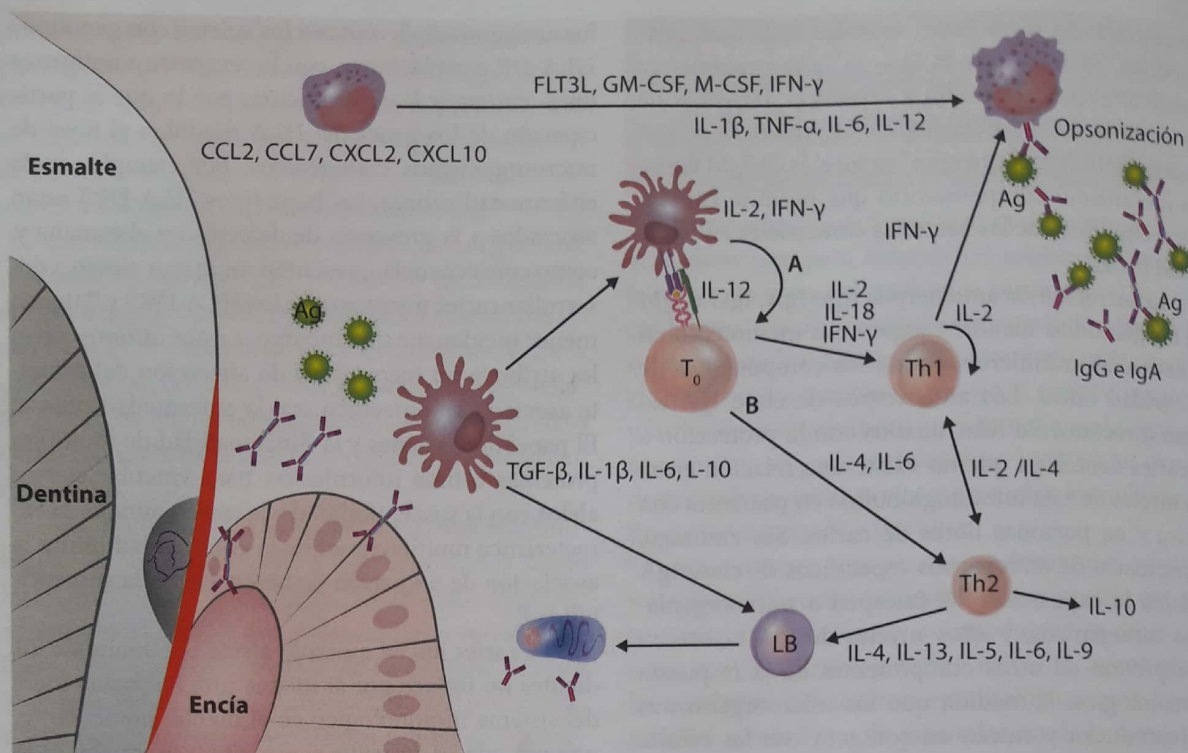


Figura 30-2. La estimulación de la respuesta inmunológica en caries dental
Es inducida a través de dos vías A: Mediante la estimulación de la neutrófilos que reconocen a las bacterias cariogénicas y B: A través del reconocimiento específico por las células presentadoras de antígeno residentes del epitelio mucoso y la subsecuente estimulación de la respuesta Th1 y Th2.

Las células NK en la respuesta inmunológica innata son secretoras de IFN γ y de otras citocinas necesarias para el control de las infecciones virales, bacterianas y parasitarias. También participan en los mecanismos de ADCC y expresan constitutivamente CD69, un marcador de la activación de NK y de linfocitos T. En la caries dental la expresión de NK CD69⁺ se encuentra en proporción a la concentración de estreptococos cariogénicos que se encuentran en la saliva; sin embargo, no ha sido posible relacionarla con la resistencia a la caries dental.

Otras moléculas involucradas en la respuesta inmunológica innata son los miembros de la familia S100, un grupo de 18 moléculas de 10–14 kDa con dos *motifs* de unión a Ca²⁺, y que actúan a nivel celular en la traducción de señales, la diferenciación celular, la transcripción, el ciclo celular y la movilidad. Los miembros S100-8 y S100A9 forman un complejo heterodimérico con propiedades antimicrobianas que estimulan la quimiotaxis y la adhesión de los neutrófilos, participan en el metabolismo del ácido araquidónico y favorecen la migración hacia las lesiones cariosas que afectan la dentina. Estas lesiones se caracterizan por la presencia de un infiltrado

de neutrófilos, células dendríticas y linfocitos T y B, entre otros.

En la pulpa de los dientes con procesos cariosos crónicos se observa una respuesta inflamatoria como resultado a un estímulo que compromete la vitalidad de las células. La respuesta inflamatoria aumenta la transcripción de IL-1 β , IL-4, IL-10 y NF- κ B por las células del complejo dentinopulpar, junto con la expresión de S100-8 y S100A9 para evitar la invasión de las bacterias o iniciar los mecanismos de reparación del diente.

RESPUESTA INMUNOLÓGICA EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

La respuesta inmunológica en la enfermedad periodontal implica al componente secretor de las inmunoglobulinas con la respuesta sistémica. Por la naturaleza y la fisiopatología de esta enfermedad, en la mucosa bucal se encuentran numerosas células de Langerhans. Éstas aumentan debido al estímulo de la

microbiota y están capacitadas para capturar e internalizar una gran variedad de patógenos, procesarlos y activar los linfocitos T para iniciar la respuesta inmunológica adaptativa.

Las células de Langerhans maduran en respuesta a la presencia de citocinas inflamatorias y los PAMP de los patógenos de la mucosa bucal. En el epitelio gingival estas células son altamente reactivas en respuesta a la acumulación de PDB y migran hacia el sitio en donde la gingivitis se hace crónica. Las células de Langerhans son importantes en todas las fases de la EP y representan un punto clave en la patogénesis y el desarrollo de la misma; la presencia de IL-1 β , TNF- α y PGE₂ estimula la maduración y migración de las células dendríticas. La expresión de TLR en las células asociadas a las estructuras que conforman el periodonto es importante para el inicio de la respuesta inmunológica innata, pero también para el mantenimiento de la salud del tejido. La activación de TLR implica la expresión de moléculas coestimuladoras y la producción de citocinas y quimiocinas esenciales para la activación y diferenciación de linfocitos T.

La activación de TLR por las bacterias comensales es fundamental para la salud bucal. Las células del epitelio gingival expresan TLR-2, -3, -4, -5, -6 y -9 y reconocen en forma continua los microorganismos que forman la PDB; la señalización induce la expresión de defensina β y calprotectina IL-8. Este mecanismo de señalización limita la invasión microbiana e impide que los microorganismos comensales rebasen la barrera epitelial.

La respuesta a los patógenos periodontales es diversa y depende del agente infeccioso involucrado; por ejemplo, *Treponema denticola* se caracteriza por penetrar el tejido periodontal. En los pacientes con EP se observa un aumento de TLR-2 y TLR-4 como resultado del reconocimiento de *T. denticola* por TLR-2 que estimula la activación celular, lo que produce la respuesta de los macrófagos hacia la proteína de capa externa (MSP) y el LPS asociado a la membrana. Esta interacción induce la producción de óxido nítrico (NO) y TNF- α , lo mismo que de otros mediadores inflamatorios por los fibroblastos. Por su parte, el LPS de *P. gingivalis* y dos componentes de la pared celular llamados fosfoetanolamina dihidrocaramida y fosfoglicerol dihidrocaramida activan a TLR-2 y TLR-4, con lo que estimulan la producción de IL-6 por las células dendríticas e inhiben la actividad de los osteoblastos y la pérdida de hueso.

Las lesiones tempranas por gingivitis se caracterizan por un incremento en el número de linfocitos T y macrófagos; a medida que éstas progresan se observan linfocitos B y células plasmáticas. Sin embargo, la actividad de la inmunidad mediada por células disminuye por la actividad de las bacterias periodontales y

sus productos, con lo que da inicio la etapa temprana de la EP y, posteriormente, el progreso y avance de las lesiones. Las características de la actividad en la EP están determinadas por la interacción del sistema inmunológico y los patógenos periodontales. Una característica de los patógenos periodontales es que producen alteraciones en el proceso inflamatorio, de modo que se vuelve ineficiente para controlar y delimitar la infección; los productos de la inflamación se transforman en fuente de nutrientes y la destrucción del tejido origina nuevos nichos para colonizar. Esta desregulación en la respuesta inmunológica aumenta la destrucción de tejido y la profundidad de las bolsas periodontales.

En la EP los linfocitos Th1 y las citocinas que producen predominan en la fase temprana de la lesión periodontal; a su vez, los linfocitos Th2 se asocian con el progreso de la lesión. Una predominancia en la respuesta tipo Th2 en el periodonto predispone al avance de la lesión, dado que la presencia de la inmunidad innata mediada por IFN- γ para el control de la infección la limita. La respuesta Th2 proporciona las citocinas necesarias para la proliferación de los linfocitos B; no obstante, la presencia de LPS de origen bacteriano favorece la activación policlonal de éstos, con lo que se genera el incremento de anticuerpos de baja afinidad no protectores y la producción de IL-1 β que induce la resorción ósea.

La periodontitis avanzada se caracteriza por la presencia de IFN- γ e IL-12 secretadas por linfocitos tipo Th1, seguida por una baja en la expresión de citocinas secretadas por linfocitos tipo Th2, como la IL-4. El descubrimiento de la participación de los linfocitos Th17 permite explicar los fenómenos relacionados con el balance Th1/Th2 en la EP, ya que las citocinas características de esta subpoblación de linfocitos T se encuentran en el tejido periodontal inflamado. La IL-17 regula las metaloproteinasas y las citocinas proinflamatorias en fibroblastos; se ha descrito que *P. gingivalis* estimula la producción de IL-17 por los linfocitos T *in vitro*.

El desarrollo y la diferenciación de Th17 son provocadas por IL-1 β , IL-23, TGF- β , IL-6 e IL-21. En la enfermedad periodontal, *P. gingivalis* estimula la producción de TGF- β ; este mediador tiene efecto en la actividad inmunorreguladora negativa sobre los linfocitos Treg al estimular la actividad de los Th1 y Th2, la producción de IL-6 y el incremento de la actividad de los osteoclastos: mediante este mecanismo se induce la pérdida de hueso alveolar. La IL-17 regula la producción de COX-2 y de PGE₂; la presencia de PGE₂ se asocia con la destrucción de tejido en la EP e inhibe IL-12p35, pero incrementa la expresión de IL-23, la cual incita el desarrollo de linfocitos Th17.

El papel que tienen los patógenos periodontales en la definición de los mecanismos de la respuesta inmunológica es crucial; por ejemplo, *P. gingivalis* estimula de manera predominante la activación de TLR que deriva en una respuesta tipo Th2, en tanto que *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* expresa un LPS que estimula la activación de TLR4 asociada a la expresión de IL-12 e IFN- γ , pero no de IL-4, lo que sugiere una respuesta tipo Th1 (Figura 30-3).

Ambos microorganismos activan la respuesta inmunológica celular mediante la secreción de toxinas (leucotoxina) que afectan las células en el sitio de la infección; no obstante, la activación de Th17 por *P. gingivalis* y *A. actinomycetemcomitans* se produce vía TLR-4, el cual se encuentra relacionado con la respuesta Th17 en las infecciones y las enfermedades autoinmunes. Este mecanismo de activación sugiere que en la EP se presentan procesos más complejos que el simple balance Th1/Th2, ya que estos datos sugieren la presencia de una respuesta autorreactiva.

Uno de los efectos de la interacción de la respuesta inmunológica y los microorganismos patógenos en la EP es la pérdida de hueso. Entre las citocinas involucradas en este proceso se encuentran las RANKL (del inglés *receptor activator of nuclear*

factor kappa-B ligand, o receptor activador del factor nuclear kapa B), esta citocina se expresa en osteoblastos, fibroblastos, linfocitos T y linfocitos B. En la EP hay una alteración en la regulación de RANKL; los osteoblastos expresan TLR-1, -2, -4 y -6, y responden a los ligandos de TLR-2/-6 y TLR-2/-1 mediante una mayor activación de NF- κ B y la expresión de RANKL relacionado con la remodelación ósea. Las fuentes principales de RANKL en el tejido periodontal son los linfocitos Th1, Th17 y los linfocitos B inducidos por el estímulo de patógenos periodontales. Una alteración en este sistema de regulación de la activación de la osteoclastogénesis conduce a la pérdida de hueso; los linfocitos Th1 reclutan a neutrófilos y osteoclastos e inician la destrucción del tejido gingival y del hueso alveolar.

ENFERMEDAD PERIODONTAL Y APOPTOSIS

La apoptosis tiene una función relevante en la respuesta inmunológica, la hematopoyesis y el

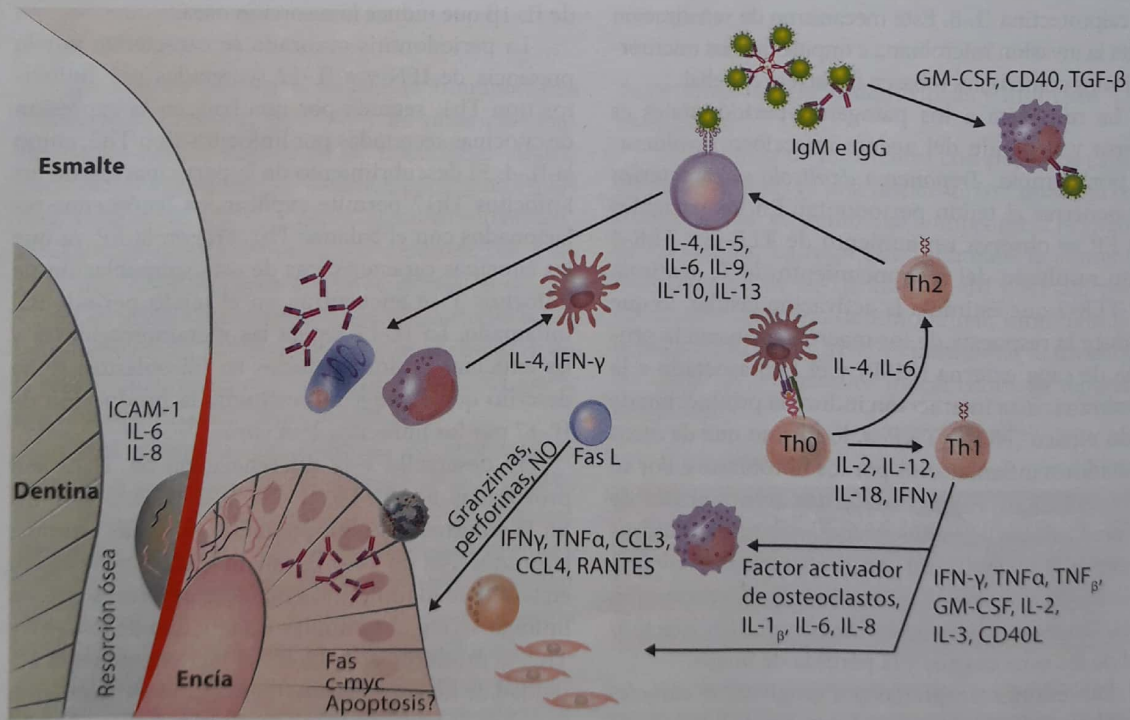


Figura 30-3. La estimulación y mecanismos de respuesta inmunológica en la enfermedad periodontal. Son eventos complejos, el contacto de los patógenos periodontales y sus productos interactúan con APC's y neutrófilos, induciendo inicialmente una respuesta inflamatoria crónica, polarización de la respuesta inmunológica hacia Th1, Th2 y actividad apoptótica a nivel de los tejidos alveolares, además de la producción de anticuerpos específicos y citocinas relacionadas con el estrés celular.

desarrollo embrionario; es un suceso dinámico que implica la muerte celular y es producido por diversos agentes físicos, químicos e infecciosos. Una vez que se detectan las células apoptóticas, son eliminadas rápidamente por medio de la fagocitosis sin liberar su contenido, a diferencia de la necrosis, en la que las membranas plasmática y nuclear se rompen, liberan su contenido e inducen una reacción inflamatoria local.

En la EP, los LPS de *P. gingivalis* favorecen la menor producción de TNF- α y la inducción tardía de la apoptosis en los neutrófilos relacionados con la inflamación local, lo que impide la secreción de citocinas antiinflamatorias, con lo que se prolongan la migración de los neutrófilos, la respuesta inflamatoria y el daño al tejido. Estudios *in vitro* con neutrófilos y células epiteliales estimuladas con *P. gingivalis* presentaron altos niveles de IL-1 β , IL-8 e IL-6 en comparación con los registrados cuando estos tipos celulares fueron estimulados de forma individual, lo que sugiere la presencia de un efecto sinérgico entre ambos fenotipos celulares bajo el efecto bacteriano. La IL-1 es una citocina proapoptótica e IL-10 induce apoptosis en neutrófilos, pero tiene efectos protectores en las células epiteliales. Cuando estas dos citocinas aumentan y los neutrófilos entran en apoptosis, las células epiteliales permanecen viables; IL-6 e IL-8 atenúan la apoptosis de los neutrófilos. Cuando los niveles de IL-6 se incrementan los neutrófilos son viables y cuando decrecen comienza a hacerse evidente la apoptosis. La función de los neutrófilos es una variable importante en la EP, pues la presencia de neutropenia y las alteraciones en la función de los leucocitos ocasionan periodontitis generalizada.

Las células epiteliales constituyen la primera línea de defensa ante la presencia de las bacterias; estas células generan señales de auxilio para proteger el tejido periodontal por medio de señales quimioatrayentes de los neutrófilos y de todas aquellas células que intervienen en el proceso inflamatorio. La importancia de los neutrófilos en la protección del tejido gingival es notable, ya que son células con capacidad fagocítica que protegen al epitelio del daño producido por las bacterias, de la necrosis y de la inducción de la apoptosis. Otros estudios sugieren que la disminución en la apoptosis posiblemente es resultado del decremento en la expresión de los factores transcripcionales FOXO y caspasa-3 acompañado del aumento en la proliferación de los fibroblastos; esto contribuye al crecimiento fibrótico del tejido gingival. En un modelo experimental de fibrosis gingival inducida por fenitoina, se observó que los niveles del factor de crecimiento de tejido conectivo (CCN2/CTGF) están asociados al incremento de

TGF β 1/CTGF y suprimen la actividad de la inmunidad adaptativa al disminuir la inflamación y la apoptosis de los fibroblastos, y estimular el crecimiento gingival.

ENFERMEDAD PERIODONTAL Y PROTEÍNAS DE CHOQUE TÉRMICO

Las proteínas HSP (del inglés *heat shock protein* o proteínas de choque térmico) son un grupo de moléculas muy conservadas filogenéticamente en su estructura, función bioquímica y modo de regulación; se expresan en todas las células eucariotes y procariones y poseen gran homología entre especies, por lo que se considera que pueden presentarse reacciones cruzadas entre las moléculas propias y las derivadas de los microorganismos patógenos periodontales. Los pacientes con EP crónica producen anticuerpos de clase IgG contra Hsp60; esta proteína de choque térmico regula la expresión de la selectina E, las moléculas de adhesión celular 1, las moléculas de adhesión celular vascular y de IL-6 por el endotelio vascular. La Hsp60 puede tener una relación con la respuesta inflamatoria sistémica y la activación de la respuesta celular. Al utilizar anticuerpos monoclonales contra Hsp60 de *P. gingivalis* en un modelo de periodontitis experimental, se observó una amplia homología con la humana, ya que los anticuerpos reconocen a Hsp60 de *P. gingivalis* y disminuyen el efecto autorreactivo mediado por los linfocitos T y B, con la consecuente disminución en la activación de la respuesta celular acompañada de una menor destrucción de los tejidos periodontales. Al igual que *P. gingivalis*, *T. denticola* se asocia a la actividad citolítica sobre las proteínas de superficie mayor y del complejo de proteasas, además de que activa a los macrófagos vía LPS. Por su parte, Hsp70 actúa como un factor de supervivencia e inhibidor de la apoptosis y proporciona un ambiente protector al disminuir la expresión de las citocinas proinflamatorias y de NF- κ B. La inhibición de este mecanismo protector en modelos experimentales que utilizan células endoteliales infectadas con *T. denticola* permite suponer que la integridad del tejido es un factor fundamental para evitar la inflamación grave, ya que tales células alteran la expresión de HSP y producen fenómenos apoptóticos, la reducción de la expresión de Hsp70 altera el plegamiento de las proteínas, y se

activa la degradación proteolítica y la alteración de la homeostasis vascular.

INMUNOSENESCENCIA Y ENFERMEDAD PERIODONTAL

El declive en la actividad del sistema inmunológico secundario al envejecimiento se refleja en alteraciones en la respuesta inmunológica innata y adaptativa. Uno de los principales problemas en los adultos mayores con enfermedad periodontal es una respuesta inflamatoria exacerbada hacia las bacterias anaerobias gramnegativas de la placa subgingival; este efecto puede ser producido por un estímulo constante a lo largo del tiempo. En dicho grupo etario se ha observado que los neutrófilos disminuyen su capacidad para efectuar la quimiotaxis, la fagocitosis y la producción de ROS, e incluso de la apoptosis, ya que las vías de señalización mediante GM-CSF, la unión a C5a o la respuesta a LPS no producen con la misma intensidad señales antiapoptóticas, aunque se conserva el mismo número de células. En los monocitos/macrófagos se presenta un fenómeno similar: disminuye la expresión de TLR-1 al -9, tienen menos capacidad de producir IL-6 en respuesta a *P. gingivalis*, así como de otras citocinas inflamatorias como TNF- α , IFN- γ e IL-12.

En este mismo sentido, otros mediadores de la inflamación aumentan con la edad, entre éstos PGE₂ que inhibe la producción de IL-12 y la activación de la respuesta mediada por las células. Respecto a la señalización, se ha observado que se reduce la actividad de STAT1 α , y afecta la capacidad de los macrófagos para activarse vía IFN- γ ; la baja en la expresión de MAPK, NF- κ B y MyD88 sugiere la presencia de un efecto negativo en la activación celular, ya que son los principales adaptadores en el señalamiento de TLR. Otra alteración importante que se presenta con el envejecimiento es el cambio en el perfil de citocinas de Th1 (IFN- γ e IL-2) a Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13). En el caso de los linfocitos B, el nivel total de anticuerpos permanece casi inalterado, sólo que la proporción de anticuerpos dirigidos contra autoantígenos es mayor que aquellos dirigidos contra antígenos derivados de los microorganismos. En este escenario, el defecto presente en la EP puede radicar en una incapacidad para que las APC lleven a cabo su función y/o en una alteración en la capacidad de los linfocitos B para reconocer antígenos.

Como se puede apreciar, las alteraciones en la función en las células fagocíticas aumentan el estrés oxidativo y éste, a su vez, promueve el envejecimiento celular, el proceso inflamatorio crónico y la persistencia de los patógenos periodontales. Algunas enfermedades como diabetes mellitus, autoinmunidad, aterosclerosis y otras muchas en las que la inflamación es la constante incrementan el riesgo de desarrollo de EP (Figura 30-4).

MARCADORES DE RIESGO EN CARIES DENTAL Y ENFERMEDAD PERIODONTAL

Una de las estrategias para disminuir la prevalencia e incidencia de las enfermedades bucodentales es la evaluación del nivel de riesgo; para ello se analiza la interacción de los principales componentes de la etiología de estas enfermedades, así como las condiciones de salud general.

Los principales componentes etiológicos son los hábitos alimentarios y la higiene; sin embargo, existen otras condiciones como las alteraciones en el flujo salival y la cantidad de microorganismos cariogénicos o patógenos periodontales presentes en la placa dental. Lo anterior, sumado a las condiciones generales de salud, ejerce un efecto sinérgico; de la misma forma, es posible establecer pronósticos sobre el progreso o la remisión de la enfermedad en función de las alteraciones en algunas variables bioquímicas.

En seguida se explican los principales marcadores de riesgo en caries dental y enfermedad periodontal.

Caries dental

Flujo salival: la permanencia de la saliva en la cavidad bucal es muy corta comparada con el tiempo que le toma a una célula bacteriana completar su ciclo de división, de tal forma que las bacterias no pueden sobrevivir si no desarrollan la habilidad de adherirse a las estructuras del huésped. La saliva, por medio de su acción mecánica, elimina las bacterias y los residuos de la boca; por lo tanto, un flujo salival bajo representa un factor de riesgo, ya que permite que los microorganismos cariogénicos se adapten al medio ambiente, establezcan mecanismos de adhesión y favorezcan la colonización y formación de la PDB. Se considera como un factor de riesgo un flujo salival

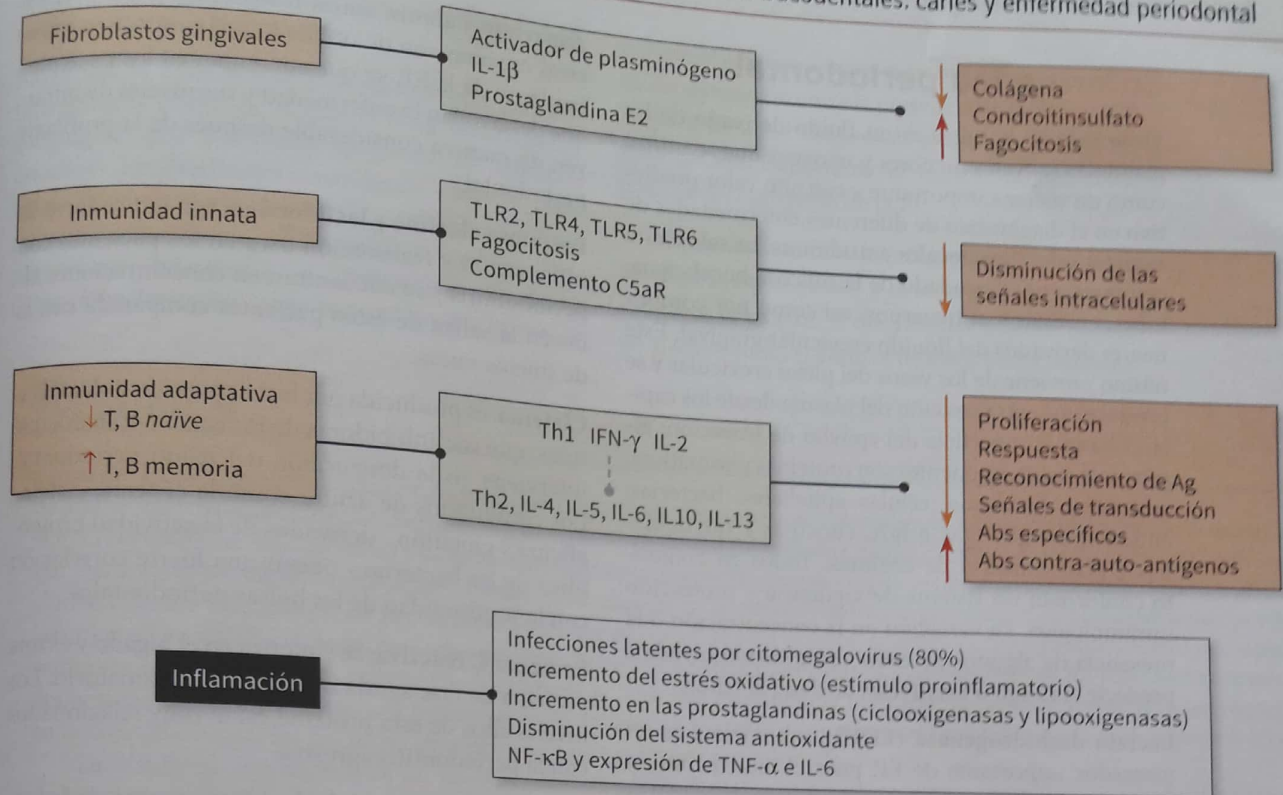


Figura 30-4. Respuesta inmunológica senescente en la EP. Los patógenos periodontales actúan sobre los mecanismos de la respuesta innata y adaptativa induciendo fenómenos característicos de una respuesta inmunológica senescente, disminuyendo la actividad inmunológica, estos efectos también se aprecian en los mecanismos de reparación de los tejidos gingivales y de sostén del diente ocasionando la pérdida de los mismos.

menor a 0.30 ml/min y de 0.7 ml/min en saliva estimulada (esto último se logra mediante la masticación de parafina o parafilm).

Capacidad amortiguadora de la saliva: la capacidad para neutralizar los ácidos producidos por el metabolismo bacteriano es un aspecto relevante en el desarrollo de la caries dental, ya que permite la remineralización del diente. Los individuos con baja capacidad amortiguadora son más susceptibles al desarrollo de caries que aquellos con una capacidad fisiológica o alta.

Proteínas salivales: el componente proteínico de la saliva es importante, pues algunas proteínas participan en la aglutinación de las bacterias: los niveles bajos de mucinas, como la MUC7, se relacionan con títulos altos de *S. mutans* en la saliva, las proteínas ricas en prolina (PRP) y las glicoproteínas salivales permiten la formación de la película adquirida, facilitan la adherencia de las bacterias y la aglutinación. Otras proteínas como las alfadefensinas HNP-1, -3, estaterina y cistatina S presentan altos niveles en sujetos libres de caries. La alta concentración de IgA específica es determinante en la eliminación de los microorganismos cariogénicos;

otras proteínas como la albúmina, lactoferrina, lisozima y peroxidasa también se relacionan con la experiencia de caries.

Bacterias cariogénicas: la presencia de los agentes causales de la caries dental es determinante en la valoración del riesgo; se considera que una concentración de 10^5 UFC/mL de *S. mutans* en la saliva representa un riesgo alto. Lo mismo aplica en el caso de *Lactobacillus spp.*, a pesar de que éste no participa en el proceso inicial de la caries dental. Una vez que se establece la lesión, la presencia de estos microorganismos ayuda a mantener el pH bajo; las concentraciones en la saliva iguales o mayores de 10^6 UFC/mL significan un mayor riesgo de desarrollo de caries, además de un indicador de alto consumo de carbohidratos (Tabla 30-2).

Otras bacterias asociadas con el inicio de la caries dental que no pertenecen al grupo de los estreptococos *mutans* son las especies de *Actinomyces* en la caries inicial o *Candida*, esta última puede ser un predictor de riesgo, ya que contribuye a la formación de ácido y a la disminución del flujo salival.

Enfermedad periodontal

Flujo salival: la saliva es un fluido derivado de las glándulas salivales menores y mayores que se utiliza como un sistema importante y con alto valor predictivo en el diagnóstico de diferentes enfermedades de carácter infeccioso locales y sistémicas. La saliva está compuesta por trasudado de la mucosa bucal, agua, iones, enzimas y anticuerpos, así como por componentes derivados del líquido crevicular gingival. Este último proviene de los vasos del plexo crevicular y se produce por extravasación del plasma desde los capilares hasta la superficie del epitelio de inserción; algunos de sus componentes son proteínas plasmáticas, leucocitos, linfocitos, células epiteliales, bacterias, anticuerpos IgG, IgM e IgA, citocinas e interleucinas y gran cantidad de enzimas. Todos en conjunto conforman un sistema de vigilancia y protección inmunológica. La variación en la concentración o la presencia de algunos de estos componentes ayuda a predecir el riesgo o los niveles de daño al tejido.

Lactato deshidrogenasa (LDH): esta enzima es un marcador importante de EP, pues el incremento en sus niveles, así como en los de las isoenzimas LDH4 y LDH5 producidas por los fibroblastos se relacionan con la extensión del daño al periodonto y reflejan el establecimiento de la inflamación y la destrucción del tejido periodontal o la profundidad de la bolsa periodontal. El incremento de LDH y de las cuentas totales de *Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella intermedia* son considerados predictores del progreso de la EP.

Metaloproteinasas de matriz (MMP): se trata de endopeptidasas dependientes de Zn^{2+} que participan en la degradación de la matriz de colágena extracelular y son derivados de leucocitos polimorfonucleares en las fases agudas de la EP. La colagenasa II o MMP-8 es la más potente e inicia la destrucción de la colágena de tipo I y III; los individuos con periodontitis tienen una concentración de MMP en saliva cuatro veces más alta, que sumada a la presencia de *P. gingivalis* y *Treponema denticola* en la biopelícula subgingival correlaciona con el estatus periodontal.

Esterasa: el incremento en los niveles de esta enzima y la presencia de cálculo dental o sarro están relacionados con periodontitis. Sus niveles se reducen rápidamente al efectuar el tratamiento.

Lisozima: participa en la eliminación de la placa debido a su capacidad de hidrolasa y actúa sobre la pared celular de las bacterias y sobre la matriz de la biopelícula. Las bajas concentraciones de esta enzima en la saliva son consideradas como un factor de riesgo.

Aspartato y alanin aminotransferasa (AST y ALT): estas enzimas son de utilidad en el pronóstico y tratamiento de la EP, ya que aumentan en los pacientes que desarrollan la enfermedad y sus niveles disminuyen de manera considerable después de la profilaxis periodontal.

Fosfatasa alcalina y lactoferrina: son indicadores de inflamación y reabsorción ósea en los pacientes con periodontitis y se encuentran en concentraciones altas en la saliva de estos pacientes comparada con la de sujetos sanos.

Cisteína: es producida por la inactivación de las cistatinas, que son inhibidoras de la cisteína proteasa que interviene en la destrucción del tejido periodontal. Los compuestos de azufre como la cisteína, cisteínglicina y glutatión –derivados de la actividad proteolítica de las bacterias– tienen una fuerte correlación con la profundidad de las bolsas periodontales.

Proteína C reactiva: se sintetiza en el hígado y es una proteína de fase aguda del proceso inflamatorio. Los niveles altos de esta proteína están muy relacionados con la periodontitis agresiva.

Osteoprotegerina: inhibe la diferenciación de los osteoclastos y promueve la resorción ósea. Junto con el receptor salival del NF- κ B es un buen indicador de la actividad periodontal.

8-hidroxidesoxiguanosina (8-OHdG): la presencia de 8-OHdG es un indicador de estrés oxidativo que induce daño en el DNA. Las delecciones de DNA mitocondrial en el tejido gingival son indicadores en la periodontitis crónica y sirven como indicador para evaluar la eficacia de los tratamientos.

Óxido nítrico: desempeña un papel importante en los procesos infecciosos; es sintetizado a partir de la L-arginina por la NO sintetasa y se asocia a la etiopatogénesis de la inflamación. En la periodontitis aumentan sus niveles en relación con la actividad inflamatoria periodontal.

Anticuerpos: interfieren en la adherencia y el metabolismo de los microorganismos en los pacientes con EP; los anticuerpos de clase IgA, IgG e IgM se encuentran elevados y se reducen con rapidez en respuesta al tratamiento.

Melatonina: interviene en el ciclo circadiano pero es un potente antioxidante, antiinflamatorio y conserva la integridad del tejido óseo; en los pacientes con EP sus niveles se encuentran reducidos.

Cortisol: los niveles incrementados en la saliva están asociados a fenómenos estresantes y, como

consecuencia, a la inhibición de la respuesta inmunológica contra la inflamación.

Bacterias: la enfermedad periodontal y el proceso inflamatorio inicia en respuesta a la colonización subgingival por patógenos periodontales. Algunos estudios longitudinales establecen asociaciones entre *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Porphyromona intermedia* y *Treponema denticola*, *Campylobacter rectus* y *Peptostreptococcus micros*, e

incluso *Mycoplasma spp* y la presencia de periodontitis. La asociación entre la presencia de estas bacterias, la placa dental y los índices gingivales proporciona información importante al indicar la inflamación gingival y el progreso de la EP.

Para concluir, cabe mencionar que la multicausalidad de la caries dental y la enfermedad periodontal establece retos para el diagnóstico, el valor pronóstico y, sobre todo, el control de estos padecimientos.

RESUMEN

La caries dental y la enfermedad periodontal son dos de las afecciones bucodentales de mayor prevalencia. En el desarrollo de ambas enfermedades juegan un papel relevante la placa dental (biopelícula dental), los microorganismos que conforman el microecosistema de los dientes y de los tejidos adyacentes (epitelio mucoso supra y subgingival), la mala higiene y la dieta. Por ejemplo, la desmineralización del esmalte de los dientes en la caries es inducida por el efecto de los ácidos que produce el metabolismo microbiano de los carbohidratos que se consumen en la dieta, mientras que en la enfermedad periodontal las enzimas proteolíticas de las bacterias periodonto patógenas degradan algunos componentes de los tejidos al estimular la respuesta inflamatoria. Los cambios inducidos en la flora son estimulados mediante la *comunicación* entre las bacterias, denominada *quorum sensing*. Los mecanismos de adhesión a los tejidos son diversos y representan la parte más importante en la colonización de las bacterias cariogénicas y los patógenos periodontales.

La respuesta inmunológica en las enfermedades bucodentales es un mecanismo complejo, ya que la localización de los dientes y las características del epitelio mucoso –a diferencia de otros sitios anatómicos–, obedece más al estímulo local que a la respuesta sistémica. El desprendimiento de las células bacterianas cariogénicas y la presencia de componentes bacterianos antigénicos estimulan el tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT); en éste se encuentran sitios inductores de la respuesta inmunológica, en los que los linfocitos se activan para su función efectora.

En la enfermedad periodontal, el efecto necrótico inducido por los microorganismos y la liberación de los componentes celulares se suman para inducir la respuesta inflamatoria crónica y el daño al tejido; las células dendríticas, las células de Langerhans y los linfocitos intraepiteliales que se encuentran en las mucosas reconocen las moléculas antigénicas derivadas de los microorganismos, y estimulan los linfocitos T para inducir la expansión clonal y la diferenciación en una variedad de subpoblaciones, entre éstas Tc, Th1, Th2, Th17, Th22, Th9, Th17, Treg y, desde luego, los linfocitos B, estimulados por una variedad de citocinas y factores de crecimiento y diferenciación.

En la caries dental la participación de anticuerpos de clase IgA es determinante para neutralizar los mecanismos de adhesión de las bacterias cariogénicas que, en conjunto con la IgG e IgM transportada por medio del líquido crevicular gingival, representan la primera línea de defensa. En la enfermedad periodontal la respuesta de anticuerpos y la activación de la respuesta celular favorecen la eliminación de los microorganismos y estimulan los mecanismos de reparación de los tejidos de sostén asociados a los dientes.

Por último, es importante señalar que las enfermedades bucodentales tienen efecto sobre algunas condiciones de origen sistémico o crónicas no transmisibles, pues varias de las condicionantes para el desarrollo de las enfermedades bucodentales están involucradas en dichos padecimientos.

Lecturas sugeridas

Allen JE, Wyn TA. Evolution of Th2 immunity: A rapid repair response to tissue destructive pathogens. 2011. *Plos Pathogens*. 7 (5): 1-4.

Gaffen SL, Hajishengallis G. A new inflammatory cytokines on the block: re-thinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17. 2008. *J Dent Res*. 87 (9):817-828.

Kayal RA. The rol of osteoimmunology in periodontal disease. *Hindawi Publishing Corporation Biomed Research International*. 2013. 1-12.

Wu RQ, Zhang DF, Tu E, Chen QM, Chen W. The mucosal immune system in the oral cavity and orchestra of T cell diversity. *International Journal of Oral Science*. 2014. 6. 125-132.

Upadhyay J, Upadhyay RB, Agrawal P, Jaitley S, Shekhar R. Langerhans cells and their role in oral mucosal disease. 2013. *North American Journal of Medical Sciences*. 5 (9): 505- 514.