

Factores de Riesgo Asociados a la Progresión de las Periodontitis Agresivas

Trabajo Final de Grado



Universitat de Barcelona

Facultat d'Odontologia

Joel Ubieto Sánchez

Universitat de Barcelona

Facultat de Odontologia

Convocatoria: 2 de Julio a las 10:30 horas (aula 108)

ÍNDICE

<i>Resumen</i>	2
<i>Introducción</i>	3
<i>Objetivo</i>	11
<i>Diseño</i>	12
<i>Materiales y métodos</i>	13
<i>Resultados</i>	15
<i>Discusión</i>	19
<i>Conclusiones</i>	26
<i>Referencias bibliográficas</i>	27
<i>Anexos</i>	31

RESUMEN

La periodontitis agresiva (PA) es una enfermedad multifactorial en la que están implicados factores de riesgo en su manifestación y progresión. La clasificación de esta patología ha ido cambiando a lo largo de su mejor conocimiento obteniendo diferentes nombres. Se han implicado varios patógenos como iniciadores de esta entidad; sin embargo, la respuesta inmunológica del huésped, también juega un papel importante en el desarrollo de la PA. Se ha observado que ciertos polimorfismos de un gen, pueden hacer susceptible a un individuo y que, existe una gran variabilidad genética entre las distintas etnias y zonas geográficas. Éstos junto con otros factores como el tabaco, se han visto relacionados en la aparición de PA. El objetivo de esta revisión narrativa es desarrollar y esclarecer la actualidad sobre la etiopatogenia de esta enfermedad donde se ha visto que la combinación de distintos factores de riesgo, aumentaría la probabilidad de sufrir PA en algunas poblaciones. Para establecer este vínculo, se necesitan más estudios.

The aggressive periodontitis (AP) is a multifactorial disease with different risk factors involved in its appearance and progression. Along with the advancements in the understanding of the disease, this entity has received different technical names. Some studies have identified different pathogens as initiators and others have show that the immunologic response plays an important role in its development. Although there is a genetic variability between different races and geographical areas, certain gene's polymorphisms can affect human susceptibility. Different polymorphisms together with other factors such as tobacco smoking have been related to AP initiation. The aim of this narrative review is to analyze and define the pathogenesis of this disease. Although more studies are needed it has been observed that the association of different risk factors increase, in some population, the probability of developing AP.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal (EP) es un grupo de enfermedades inflamatorias multifactoriales ^[1] que afecta a los tejidos de soporte de los dientes ^[2] y que está producida por patógenos específicos que componen el biofilm. El resultado de la acción de éstos, junto a la respuesta del huésped, producirá la destrucción del ligamento periodontal y el hueso alveolar, formando bolsas periodontales, recesiones gingivales, o ambas, los cuales al final producen la pérdida dentaria. ^[1, 3, 4]

La periodontitis tiene una alta prevalencia relativa, ^[5] una amplia variabilidad en las diferentes regiones del mundo ^[2] y distintos grados de severidad incluso en diferentes individuos de una misma población. ^[6] Multitud de factores de riesgo como el consumo de tabaco, microorganismos bacterianos, componentes sistémicos o genéticos, juegan un papel importante en el inicio y la progresión de esta patología y en las diferencias entre individuos de regiones y poblaciones distintas. ^[6]

En su última clasificación del año 1999, la Academia Americana de Periodontología (AAP), ha dividido la periodontitis en: periodontitis crónica (PC), periodontitis agresiva (PA) y las periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas. ^[2]

La PC y la PA presentan una etiología multifactorial, pero la evidencia científica coincide en que los microorganismos bacterianos de la placa dental, actúan como un factor etiológico principal responsable de su iniciación. ^[1, 7, 8] Sin embargo, la susceptibilidad individual, así como la gravedad y extensión de la destrucción periodontal, parece estar influida tanto por la respuesta del huésped, como por las diferencias cualitativas y cuantitativas en la composición de la microbiota. ^[1, 2, 4, 7, 8, 9] El estilo de vida y las variaciones genéticas intrínsecas contribuirán también a la manifestación y progresión de esta enfermedad. ^[7, 10]

PERIODONTITIS AGRESIVA

En 1999, la AAP propuso una nueva clasificación y características para la PA. ^[11] (Fig. 1)

<u>Características principales</u>	<u>Características secundarias</u>
☉ Pacientes sanos, excepto por la presencia de periodontitis	☉ Cantidad de placa y cálculo incongruente con la gran destrucción del tejido periodontal
☉ Pérdida de inserción rápida y destrucción ósea	☉ Proporciones elevadas de <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa)</i>
☉ Agregación familiar	☉ Proporciones elevadas de <i>Porphyromonas gingivalis (Pg)</i> en algunas poblaciones
	☉ Anomalías en los fagocitos
	☉ Macrófagos hipersensibles

Fig.1: Características de la PA

La PA no tiene una prevalencia muy elevada, afectando a menos de un 1% en una población determinada, aumentando hasta un 10% en las que tienen predisposición genética y ambiental. ^[12]

La susceptibilidad dependerá, por tanto, de la respuesta inmune, la predisposición genética y las deficiencias de las defensas del individuo. ^[12]

✓ Evolución de la Periodontitis Agresiva

La denominación de esta entidad ha sido modificada a lo largo del tiempo adoptando diferentes nombres en su clasificación.

En 1942, Orban y Weinmann ^[11] introdujeron el término “*periodontosis*” para describir la PA en jóvenes. En 1966, en el *World Workshop in Clinical Periodontics (WWCP)* de la AAP, se plantearon la existencia de periodontosis como una entidad nosológica distinta, y que “periodontitis juvenil” (PJ) debía convertirse en el término adecuado; ^[13] que surge para diferenciar los criterios clínicos de la destrucción tisular en adultos. ^[14]

En 1968 Loe & cols., publicaron la existencia de una relación entre la infección y la respuesta del huésped. ^[13] En 1976 y 1977 se corroboró, al descubrir cambios en la microbiota periodontal y disminución en la quimiotaxis de los neutrófilos. ^[13]

En 1986, en el *WWCP* de la AAP, se clasifica la PJ en: periodontitis prepuberal (PP), periodontitis juvenil localizada (PJL) y generalizada (PJG); basándose en una revisión comparativa del 1892 por Page & Schroeder. ^[14]

En 1989, en el *WWCP de la AAP*, se adoptó el término “Periodontitis de inicio temprano” (PIT) y se dividía en: PP localizada y generalizada; PJL y PJG o periodontitis rápidamente progresiva (PRP). ^[14] Representaba el estado actual de la enfermedad al afectar a jóvenes en una edad temprana ^[3, 11] fundamentado en cuatro aspectos clínicos: ^[3]

- Edad de aparición < 35 años
- Avance rápido de la enfermedad
- Defectos en la defensa del huésped
- Relacionada con microflora específica

Más tarde, en 1993, la *European Workshop in Periodontology* consideró que la edad de aparición de PIT, era antes de la cuarta década de vida. ^[3, 14]

La PP fue cuestionada concluyéndose que era debido a enfermedades sistémicas. ^[13] En cuanto a la PRP, al no ser posible establecer el inicio de la destrucción en el momento del diagnóstico, se consideró que no se podía conocer la velocidad de destrucción tisular. ^[13]

Es por eso que en 1999, la AAP adoptó la clasificación actualmente vigente de la enfermedad, “Periodontitis Agresiva”, en el *Workshop for Classification of Periodontal Diseases*. [3, 11, 13] Pretendía abarcar las definiciones anteriores (PIT y PJ), utilizando el concepto de “agresiva” que pone énfasis en la rapidez de la progresión y su complejo tratamiento. [15, 16]

✓ **Clasificación de la Periodontitis Agresiva**

Existen dos formas clínicas de esta enfermedad basándose en el número de dientes afectados y la distribución dentro de la dentición. [17, 18] (Fig. 2)

<u>PA localizada (PAL)</u>	<u>PA generalizada (PAG)</u>
<ul style="list-style-type: none"> ☉ Pérdida de inserción interproximal localizada en los incisivos y/o primer molar, y que no afecte a más de dos dientes que no sean el primer molar y los incisivos. [11, 18] 	<ul style="list-style-type: none"> ☉ Pérdida generalizada de inserción interproximal que afecta por lo menos a tres o más dientes sin ser estos los primeros molares o incisivos. [11, 18]
<ul style="list-style-type: none"> ☉ No hay inflamación aparente a pesar de sí haber bolsas periodontales profundas y pérdida ósea avanzada. [18] 	<ul style="list-style-type: none"> ☉ Existen periodos de rápida actividad y de remisión que pueden durar entre semanas a meses o años. [11, 18]
<ul style="list-style-type: none"> ☉ La presencia de placa bacteriana y cálculo es mínima y no se corresponde en absoluto con la cantidad de destrucción ósea. [18] 	<ul style="list-style-type: none"> ☉ El tejido gingival puede presentar signos inflamatorios y tendencia al sangrado y/o supuración. [18]
<ul style="list-style-type: none"> ☉ Se caracteriza por una potente respuesta de anticuerpos (Ac) séricos frente a los microorganismos. [11] 	<ul style="list-style-type: none"> ☉ Se caracteriza por una respuesta deficiente o nula de Ac séricos ante los microorganismos. [11]
<ul style="list-style-type: none"> ☉ La edad de aparición habitualmente entre la pubertad y los 20 años. [11, 18] 	<ul style="list-style-type: none"> ☉ En general, afecta a personas menores de 30 años, pero puede aparecer en personas más mayores. [11, 18]
<ul style="list-style-type: none"> ☉ Se ha demostrado que existe más predilección por la raza negra. [18] 	<ul style="list-style-type: none"> ☉ Hay predominio en raza negra. [18]

Fig. 2. Características de las formas localizadas y generalizadas de la PA

Aunque en general se consideren diferentes formas de la enfermedad, algunos autores sugieren que en ciertas ocasiones las dos formas pueden representar dos enfermedades diferentes e independientes. ^[11]

✓ Factores de riesgo de la Periodontitis Agresiva

El término "factor de riesgo" se refiere a un aspecto de la conducta personal o estilo de vida, una exposición ambiental, o una característica innata o heredada, que sobre la base de la evidencia epidemiológica, se conoce que se asocia con una condición relacionada con la salud. ^[12] Estos factores son parte de la cadena causal de una enfermedad en particular. ^[7] Si una condición no cumple los criterios de causalidad pero se observa con frecuencia que está asociada a la enfermedad, se puede considerar como un factor de riesgo que aumenta la susceptibilidad. ^[19]

La PA es una enfermedad compleja, en la que existen diversos factores etiológicos que inician y manifiestan la patología; ^[1, 2, 3, 7, 8, 9] por ello, estos factores de riesgo son el motivo de esta revisión narrativa.

1. Factores microbiológicos

La PA está relacionada con la presencia de especies bacterianas, sobretodo bacilos anaerobios gram-negativos, ^[17] como: *Capnocytophaga spp*, *Eikenella corrodens*, *Prevotella intermedia (Pi)*, *Campylobacter rectus* y *Aa*, que podrían iniciar esta patología; ^[18] éstos colonizan la cavidad oral en edades muy tempranas, ^[15] liberando factores de virulencia capaces de causar un desequilibrio en la respuesta del huésped. ^[17]

Mientras que en algunos estudios se han encontrado elevadas proporciones de *Aa* demostrando una clara asociación con el inicio de la PA y siendo uno de los más importantes, ^[17] en otros estudios, en ciertas poblaciones, se ha relacionado con un aumento de *Pg*. ^[16]

2. Factores genéticos e inmunológicos

Existen muchas incongruencias, pero parece ser que varios autores están de acuerdo en que la PA tiene un factor inmunológico muy importante. [1, 4, 5, 8, 9, 17, 18, 20, 21, 22, 23] Los principales, son los mediadores inflamatorios. [21]

Las citocinas equilibran y controlan la infección para prevenir la inflamación, [21] tienen un aspecto crucial en la respuesta del huésped [9] y juegan un papel fundamental en la patogénesis de la EP. [20] La interleucina-1 (IL-1), aumenta la producción de Ac y citocinas en los linfocitos, estimula la secreción de colagenasa y la prostaglandina E₂, lo que produce inflamación y posterior pérdida de hueso alveolar. [5, 9, 20] La IL-10 influye en la liberación de mediadores inmunes, presentación de antígenos (Ag) y fagocitosis. [5, 21] El factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) participa como una de las respuestas más importantes frente a la endotoxina de las bacterias gram-negativas; [8, 22] éste activa la quimiotaxis de las células inflamatorias, estimula la producción de IL-1, IL-6 y IL-8, aumenta la función de los linfocitos y regula la inhibición de la proliferación de las células madre óseas. [8, 22] Un solo polimorfismo nucleótido simple (SNP) que codifique citocinas, puede producir efectos en su producción y función, por lo que también podría estar relacionado con la patogenia de la EP. [8, 22]

Los monocitos (MN) son un componente relevante en la defensa del huésped, estableciendo el equilibrio patógeno-huésped. [1]

Hay autores que han estudiado el efecto del metabolismo óseo, [9, 24] regulado por la vitamina D que actúa a través de la unión de su receptor (VDR), normalizando el remodelado óseo y suprimiendo la respuesta inmune. [9, 23, 24]

Se ha evaluado el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) que conforma el denominado sistema de Ag leucocitarios humanos (HLA), siendo el HLA-A9 y el HLA-B15 los más comunes como marcadores de esta patología. [18] El HLA se une al Ag y lo presenta en la superficie de las células presentadoras de Ag (CPA) para los linfocitos T CD4⁺ o CD8⁺ (del CMH II y I respectivamente). [25] Para iniciar la respuesta inmune celular, es necesario que las CPA unan esta proteína a las células T. [26] Tras su activación, surge en su superficie una molécula reguladora, Ag 4 al linfocito citotóxico

(CTLA-4), que inhibe el proceso iniciado, de forma que los linfocitos T frenan su proliferación o mueren. [27]

Se ha demostrado que ciertos pacientes con PA, presentan defectos funcionales de los neutrófilos polimorfonucleares (PMN), los MN, o ambos, [8, 17, 23] afectando la producción de prostaglandina E₂ en respuesta al lipopolisacárido bacteriano, [18] de forma que, puede estar relacionado con el desarrollo de la EP y la susceptibilidad a las infecciones. [8, 17, 23]

No todo el mundo tiene el mismo riesgo a la PA. [1, 4, 9, 20, 23] Es poco probable que todos los pacientes afectados tengan el mismo defecto genético y parece ser que, genes específicos serían diferentes en distintos grupos étnicos y por tanto existiría heterogeneidad en la tendencia a la enfermedad, [18] pudiendo influir en la respuesta innata, inflamatoria e inmunológica a las infecciones microbianas, dando a entender que los factores genéticos son de gran importancia. [1, 4, 9, 20, 23]

3. Factores ambientales

El estilo de vida parece ser diferente entre ambos sexos. [19] La relación entre el género y la PA es controvertido; [2, 18] existe una gran variabilidad entre las poblaciones de estudio. [2, 18, 19]

El nivel de tabaquismo, parece influir en la cantidad y velocidad de destrucción ósea. [18] Los pacientes con PAG que fuman, tienen dientes más afectados y con mayor pérdida de inserción. [18] El tabaco tiene diferentes acciones que pueden perjudicar la salud periodontal. [19] (Fig. 3)

Efectos del tabaco	
☹	La mayoría de los estudios mostraron una peor higiene oral en fumadores.
☹	Microorganismos específicos: <i>Pg</i> , <i>Td</i> y <i>Tannerella forsythia (Tf)</i> .
☹	Vasoconstricción periférica, disminuyendo el aporte de oxígeno en la bolsa periodontal y favoreciendo el crecimiento de bacterias anaerobias.
☹	Altera la función de los neutrófilos. También aumenta su desgranulación, siendo más sensibles a la colonización bacteriana.
☹	Desequilibrio en la liberación de citocinas.

Fig. 3. Efectos del tabaco en la salud periodontal

La dieta juega un papel importante en la patogénesis de esta enfermedad. ^[19] El sobrepeso o la escasa ingesta de calcio, ha sido relacionado con la manifestación de PA. ^[2, 19]

Familias con ingresos bajos, con escaso nivel de escolarización, y dificultad en el acceso a servicios sanitarios, también se han visto implicados en esta patología. ^[2, 19]

OBJETIVO

Este trabajo de revisión pretende exponer los resultados de la investigación actual sobre la PA. Su etiología no es clara; el objetivo es presentar los conocimientos vigentes relacionados con su etiopatogenia y los posibles factores de riesgo implicados en su manifestación y progresión.

DISEÑO

Este trabajo, es considerado una revisión narrativa debido a que el objetivo del mismo, es permitir al lector, adquirir y actualizar el conocimiento sobre la etiopatogenia y los posibles factores de riesgo que pueden estar implicados en la PA.

MATERIALES Y MÉTODOS

La búsqueda de información se realizó a través de la base de datos Medline/Pubmed y la consulta de libros de texto básicos.

Los criterios de búsqueda fueron: revisiones sistemáticas y ensayos clínicos en humanos publicados en inglés durante los últimos 5 años, que fueran “*free full text*” o pertenecieran a revistas relacionadas con periodoncia a las que la Universidad de Barcelona estuviera suscrita y que incluyeran las siguientes palabras clave: “aggressive periodontitis AND risk factor”.

En la primera selección, se encontraron 216 artículos científicos (Fig.4). Al aplicar los criterios de inclusión, se redujeron a 65. Se descartaron 24 trabajos al no relacionarse el título con el objetivo, obteniendo 41 referencias bibliográficas. Una vez leídos los artículos, se excluyeron 10 por no centrarse sobre el tema en cuestión, reduciéndose la selección a 31.

Tras revisar los artículos disponibles, se definió un nuevo criterio con la finalidad de incorporar solamente los más actuales, publicados en los últimos 3 años (2012-2015); se obtuvieron 19 trabajos de los que se excluyeron 2 por no seguir los criterios iniciales. Se utilizaron además 12 artículos, de los cuales 4 no cumplían los criterios de inclusión, para conformar el marco teórico. Se amplió la búsqueda para un mejor conocimiento sobre la evolución de la PA; se añadieron dos trabajos. En total se han utilizado 31 referencias.

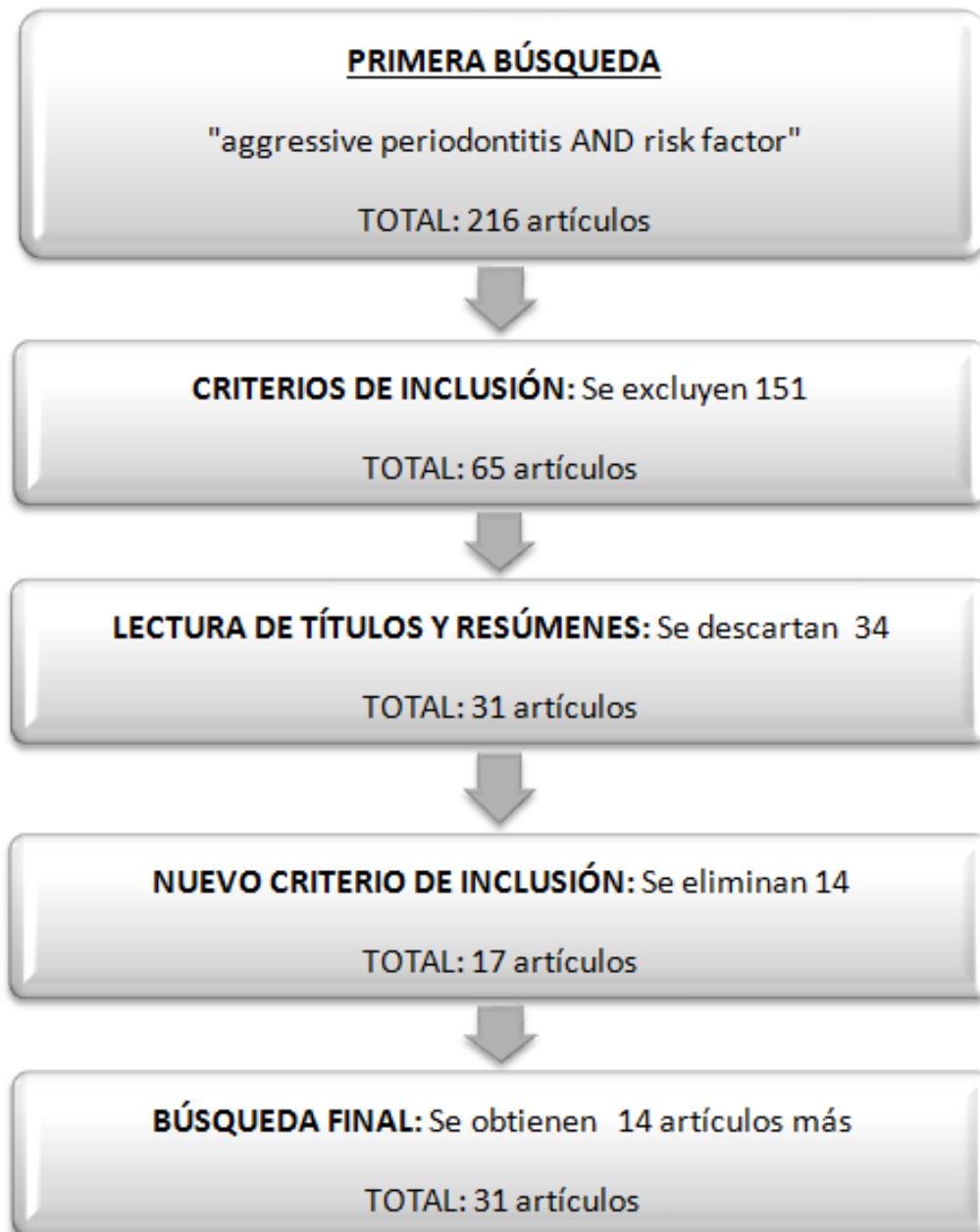


Fig. 4. Selección de las referencias bibliográficas

RESULTADOS

Con la finalidad de resumir, los resultados se agruparon en tres tablas: factores microbiológicos (tabla 1), genéticos/inmunológicos (tabla 2) y ambientales (tabla 3). Se recogían los siguientes parámetros: autor, año de publicación, duración y tipo del estudio, materiales/métodos y resultados. Dentro del apartado de materiales/métodos se explica el número de la muestra, la región y la edad de los sujetos.

En algunos estudios, referidos en un artículo de revisión incluido en los criterios de búsqueda, no fue posible obtener el original, por lo que se carece de cierta información.

1. FACTORES MICROBIOLÓGICOS

La PA está relacionada con microorganismos específicos presentes en el biofilm. ^[17]

En 1987, Mandell & cols. y Sandhom & cols. coincidieron que *Aa* era el causante predominante en PAL. ^[12] En 1997, Muller & cols. realizaron un estudio en soldados alemanes no encontrando vínculo entre *Aa* y PA, ^[16] sin embargo en 2006, Van & cols. consideraron que pacientes de Indonesia con este patógeno al inicio del estudio, tenían más susceptibilidad a esta patología. ^[16] Un año más tarde, Fine & cols. y Lafaurie & cols. corroboraban los mismos resultados que Van & cols., en Estados Unidos (EEUU) y Colombia respectivamente. ^[15, 16] En cambio en 2008, Faveri & cols. no consiguieron encontrar ninguna relación entre *Aa* y PA. ^[12]

En 2005, Cortelli & cols. observaron cerca de 100% de probabilidad de tener PA en adolescentes brasileños con serotipo B de *Aa* (JP2). ^[15] Años más tarde, en 2008 y 2014, dos estudios demostraban que existía relación entre JP2 y PA, en una población marroquí y ghanesa respectivamente. ^[15]

En otras zonas geográficas se descubrieron prevalencias de microorganismos diferentes a *Aa* relacionados con PA. ^[15, 16] En 2002, Ishikawa & cols. encontraron proporciones más altas de *Pg*, *Tf* y *Td* en un estudio realizado en Japón. ^[15] En 2003, Takeuchi & cols., corroboraban los mismos datos, especificando que solo encontraban *Aa* en PAL. ^[15] En 2009, Riep & cols. concluyeron que no existían diferencias entre *Pg*, *Tf* y *Pi*, pero que los niveles eran superiores a *Aa* en una población alemana. ^[15]

Pi parece también tener relación con esta patología. ^[15] En 1996 y 1997, López & cols. y Albandar & cols. coincidían en que *Pi* tenía un vínculo con PA en Chile y EEUU respectivamente. ^[15] Takeuchi & cols. no encontraron la misma relación en 2003 en Japón. ^[15]

En el estudio realizado por Schlafer & cols. en 2010, se implicó un nuevo patógeno capaz de iniciar PA. ^[15] Mostraron una alta prevalencia de *Filifactor alocis* (*Fa*) en pacientes con periodontitis, sin embargo, no es posible extrapolar los resultados debido a que la muestra de pacientes con PAG fue insuficiente y se agrupó con los de PC. ^[15]

2. FACTORES GENÉTICOS E INMUNOLÓGICOS

Varios autores coinciden que los factores genéticos e inmunológicos tienen un papel clave en la manifestación y desarrollo de la enfermedad. ^[1, 4, 5, 8, 9, 17, 18, 20, 21, 22, 23]

Las citocinas están relacionadas con la respuesta inflamatoria del huésped e influyen en la patogénesis de la PA. ^[9, 20, 21] Pretzl & cols. ^[6] realizaron un estudio en 2012, donde no encontraron relación entre IL-1 y PA en una población alemana, sin embargo, ser fumador y IL-1 positivo suponía un riesgo aumentado. En 2013, Ebadian & cols. ^[9] investigan el vínculo de un SNP de IL-1 β con PAG en Irán; tampoco encontraron una asociación significativa. No obstante, en un estudio reciente en Japón, realizado en 2014 por Kamei & cols., ^[20] obtienen diferencias significativas entre dos SNPs del receptor tipo 2 de la IL-1 (IL-1R2) con PA.

La IL-10, es una citocina antiinflamatoria que regula las funciones de liberación de los mediadores inflamatorios. ^[21] En 2012, Zhong & cols. ^[5] no obtuvieron diferencias significativas entre un SNP de IL-10 y PA en la raza caucásica. En el mismo año, Jaradat & cols. ^[21] corroboraron estos resultados en Jordania. Más tarde, en 2013, Schaefer & cols. ^[28] coinciden con los mismos datos, sin embargo, encuentran una relación significativa con rs6667202 al ajustar la muestra en fumadores y género en una población alemana.

TNF- α participa en la respuesta a la endotoxina de las bacterias gram-negativas, regulando las funciones de la defensa del huésped. ^[9, 22] Yang & cols. ^[22] investigaron en 2013, SNPs de TNF- α en pacientes chinos. Encontraron que TNF- α -308 (A/A) era significativamente mayor en pacientes con PA. Ebadian & cols., ^[9] en el mismo año, no pudieron mostrar ninguna asociación en una población de Irán.

Los MN son otro componente importante en la defensa del huésped. ^[1] En 2012, Zhu & cols. ^[1] no pudieron mostrar, en una población china, una asociación significativa entre un polimorfismo de la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) y PA, no obstante, el genotipo G fue menor en mujeres con esta patología.

Varios autores han concluido que los pacientes que presentan defectos funcionales de los PMN y los MN, tiene más riesgo de PA. ^[8, 17, 23] En 2012, Kumar & cols. ^[8] observaron una mayor destrucción periodontal en éstos.

El CMH y los linfocitos T juegan un papel importante en la defensa del huésped, ^[25] aunque en 2013, Reichert & cols. ^[25] mostraron asociaciones negativas con ciertas moléculas de HLA y PAG. Houshmand & cols., ^[4] en 2012, no encontraron diferencias significativas, en una población iraní, entre varios SNPs de CTLA-4 y PA, ni cuando ajustaron la muestra por sexo y edad.

La vitamina D actúa a través de VDR, regulando el metabolismo óseo y suprimiendo la respuesta inmune. ^[9, 23, 24] Chen & cols. ^[24] en una revisión sistemática en 2012, no encontraron asociaciones significativas entre los polimorfismos del gen VDR, *Bsm-I* o *Apa-I*, y PA; en cuanto a *Fok-I*, mostró una mayor relación. En 2013, Karasneh & cols., ^[7] observaron que heredar *Bsm-I* (A/A) o *Apa-I* (G/G) reducía el riesgo a la patología.

3. FACTORES AMBIENTALES

El género, ^[19] a pesar de ser una característica genética, podría ser considerado un factor ambiental debido al estilo de vida diferente entre ambos sexos. ^[19] En 2012, Ababneh & cols. ^[2] mostraron una alta incidencia de periodontitis en varones jordanos.

El tabaquismo juega un papel muy importante en el inicio y la progresión de esta patología. ^[18, 19] En 2012, Ababneh & cols. ^[2] mostraron más prevalencia de periodontitis en ex fumadores. El mismo año, Pretzl & cols. ^[6] concluían, en una población alemana, que IL-1 no tenía asociación con PA, si no intervenían otros factores ambientales como el tabaco.

Ababneh & cols. ^[2] observaron que los fumadores presentaban un peor cuidado oral y en jordanos sin hábitos de higiene oral, constataron 25 veces más riesgo de periodontitis. ^[2]

El sobrepeso afecta a la salud en general produciendo un desequilibrio en la inmunidad del huésped. ^[19] Al-Zahrani & cols. y Ababneh & cols., en 2003 y 2009 respectivamente, detectaron más prevalencia de periodontitis en pacientes obesos. ^[2]

La baja escolarización, vivir en zonas rurales o tener unos ingresos familiares bajos, pueden influenciar en el riesgo de periodontitis. ^[2, 19] En 2011, Boillot & cols. concluyeron, que un nivel bajo de educación aumentaba el riesgo. ^[19] Ababneh & cols. ^[2] coincidían con los mismos datos en Jordania, donde los sujetos que vivían en zonas rurales o que tenían una fuente de ingresos baja, presentaban más EP.

La escasa ingesta de calcio, podría estar relacionada con esta enfermedad. ^[19] En el año 2000, Nishida & cols. obtuvieron más prevalencia de periodontitis en mujeres estadounidenses con dietas pobres en calcio. ^[19] En los hombres, el efecto era más modesto. ^[19] En 2006 y 2008, Al-Zahrani & cols. y Shimazaki & cols., mostraron los mismos resultados en pacientes de Arabia Saudí y Japón, respectivamente. ^[19] Miley & cols. observaron en 2009, que pacientes que tomaban un suplemento de calcio y vitamina D, perdieron menos dientes. ^[19]

En las primeras investigaciones de enfermedades gingivales, el estrés psicológico ya se consideraba un posible factor de riesgo. ^[19] Desde entonces, variables psicosociales han recibido mayor importancia en la etiopatogenia de la EP. ^[29] Dos estudios realizados en 2013 por Karasneh & cols. ^[12] y Graetz & cols. ^[29] corroboraban la relación entre la ansiedad, la depresión y la PA. Además demostraron que el tabaquismo estaba asociado directamente con este tipo de pacientes.

DISCUSIÓN

1. FACTORES MICROBIOLÓGICOS

La infección periodontal por *Aa* inicia la respuesta inmune del huésped.^[17] Esta especie puede invadir el epitelio gingival y liberar factores de virulencia; endotoxinas y exotoxinas.^[17] Las primeras producirán una respuesta proinflamatoria.^[17] La leucotoxina es una exotoxina única en *Aa* e implica la liberación de citocinas (p.ej: IL, TNF) que estimulan el proceso inflamatorio^[17] y destruyen PMN.^[12] En la actualidad, esta especie bacteriana es considerada un patógeno oportunista; su clon, el JP2, tiene propiedades de un patógeno exógeno.^[15]

Los individuos con PAL en el estudio de Mandell & cols. y Sandholm & cols. tenían predominio de *Aa*, y tras el tratamiento, observaron una disminución significativa o eliminación completa.^[12] Informes de diferentes grupos poblacionales, indican una prevalencia de *Aa* de entre 70-90% en pacientes con PA.^[15] Sin embargo, otros estudios han demostrado que en algunos casos de PAL, no se encuentra ninguna asociación;^[12] puesto que se detectaron *Aa* en la placa bacteriana de pacientes que no están afectados por PAL, y otros que manifestaban esta patología, no presentaban esta especie microbiana en el biofilm.^[12]

El potencial de infección de *Aa* varía entre las cepas y serotipos específicos.^[17]

Estudios retrospectivos han demostrado que individuos con JP2, eran más propensos a desarrollar PA^[15, 17, 30] y que este serotipo es más frecuente en la población de EEUU, Brasil y de origen africano,^[15] mientras que es menor en Europa y Asia.^[15]

Hay poca evidencia para confirmar que *Aa* es el patógeno clave en la iniciación y progresión de la PA y no es indicativo de susceptibilidad en todas las poblaciones.^[12]

En 1999 la AAP destacó la presencia de *Pg* como microorganismo potencial en la PA.^[15] En Japón, se le ha considerado como principal iniciador de esta patología, al descubrirse una alta prevalencia con respecto a la de *Aa*.^[15]

Pi es otra especie con un alto índice en pacientes con PA en poblaciones de América o Chile, pero no en japoneses.^[15]

Fa es una bacteria gram-positiva relacionada con las EP, que produce la liberación de citocinas proinflamatorias (p.ej: IL-1 β , IL-6, TNF- α) del epitelio gingival. ^[15] Se encontró presente en pacientes alemanes, suizos y noruegos con PA y PC. ^[15] Es interesante resaltar que Aruni & cols. observaron una interacción de *Fa* con *Pg*. ^[15]

El razonamiento actual de esta patología, es que presenta una heterogeneidad en los microorganismos responsables del inicio, en relación a las diferentes zonas geográficas. ^[15, 30]

2. FACTORES GENÉTICOS E INMUNOLÓGICOS

Varios autores han sugerido que la PA tiene una base genética. ^[1, 4, 5, 8, 9, 17, 18, 20, 21, 22, 23]

Los resultados obtenidos en estudios familiares y poblacionales, indican que los factores genéticos e inmunológicos tienen una fuerte influencia en la susceptibilidad de esta patología. ^[1, 4, 5, 8, 9, 20, 22]

Las citocinas influyen en el equilibrio y el control de la patogénesis. ^[21] Sin embargo, la relación que mantienen con la severidad de la EP sigue siendo un tema controvertido. ^[5, 6, 9, 20, 21, 22, 28] Varios estudios establecen su influencia en el riesgo de esta patología, ^[6, 20, 22, 28] no obstante, Pretzl & cols. ^[6] consideran que además son necesarios otros factores como el tabaco o infecciones por determinados patógenos. Laine & cols. consideran, en efecto, que estas circunstancias pueden enmascarar dicha relación. ^[6] En la actualidad, no se ha podido demostrar aún, una asociación firme entre PA y los diferentes polimorfismos de IL-1. ^[6]

Ebadian & cols. ^[9] no pudieron encontrar ningún nexo entre el riesgo de sufrir PAG y la IL-1 β o TNF- α , en una población iraní. Estos resultados fueron corroborados por Guzeldemir & cols., tanto en fumadores como en no fumadores. ^[9] Mc Guire y Nunn indican que la IL-1 positiva y un consumo moderado o severo de tabaco, estarían correlacionadas fuertemente con la pérdida dental, incrementándose este riesgo 7,7 veces. ^[9] Erciyas & cols. valoraron el impacto de IL-6, IL-10, interferon- γ (INT- γ), TNF-SS1 y TNF- α , al comparar a pacientes con PA e individuos sanos, afirmando que sólo el TNF- α podría estar asociado a una mayor probabilidad de desarrollar esta patología. ^[9]

Kamei & cols. evalúan la IL-1 y sus receptores; ^[20] sugiriendo que existe un locus de mayor susceptibilidad genética a padecer PA que se encontraría en la región o en el

propio receptor IL-1R2, por lo que variaciones genéticas en este gen, podrían determinar en parte el riesgo en la progresión y/o la severidad de la enfermedad. ^[20]

En otros artículos se estudió la IL-10, descrita como antiinflamatoria; regula las funciones de liberación de mediadores, presentación de Ag y fagocitosis; capaz de inhibir múltiples procesos inmunológicos relacionados con la destrucción tisular. ^[21] Además está involucrada en la supresión de la osteoclastogénesis. ^[21] Las fluctuaciones en este factor causadas por la variabilidad genética interindividual, serían críticas para el control de la patología. ^[5] Jaradat & cols. ^[21] realizaron un estudio para establecer un posible vínculo entre 2 polimorfismos de IL-10, la PAL y la PC. No encontraron diferencias significativas con los controles sanos, y no pudieron establecer si la disminución de ambos polimorfismos, aumentaba el riesgo de PAL en pacientes jordanos. Debido a diferencias biológicas, la IL-10 en poblaciones de Brasil, Túnez y Jordania, estaría más relacionada con PC que con PAL. Finalmente, argumentaron que se necesitan más estudios con diferentes poblaciones. ^[21] Schaefer & cols. ^[28] investigaron 2 polimorfismos de IL-10 en una población alemana. No encontraron asociaciones significativas para rs6667202 y rs61815643, sin embargo al ajustar la muestra para fumadores y género, obtuvieron que rs6667202, tenía una correspondencia significativa con las formas agresivas. ^[28]

Zhong & cols. ^[5] realizaron un meta-análisis sobre SNPs de IL-10 para elucidar los resultados contradictorios de estudios anteriores. Se proporcionó información de SNP - 1082 (A/G), sin encontrar una relación significativa con PA.

Los experimentos genéticos moleculares han descrito una serie de haplotipos, designados como GCC, ATA y ACC, relacionados con diferentes niveles de secreción de IL-10. ^[5] Reichert & cols. mostraron en una población alemana, que la combinación del genotipo ATA/ATA se presentaba sólo en pacientes con PA. ^[5] La combinación de ciertos SNPs puede llegar a ser relevante. ^[5]

La IL-4 y la IL-13 tienen propiedades antiinflamatorias. ^[23] No se descubrió relación entre IL-4 y las formas agresivas en individuos de raza caucásica (en Brasil y Japón), en cambio, en Taiwán se obtuvo una asociación significativa con IL-13. ^[23] En cuanto a la IL-17, se examinó su efecto hallando que jugaba un papel importante; sin embargo, otro ensayo

clínico no estableció ningún vínculo al observar que, IL-17 era menor en el fluido gingival de los pacientes con PA que en los controles sanos. ^[23]

Se ha investigado la asociación de la IL-1 con esta patología y los resultados son inconsistentes e incongruentes. ^[23] Mientras no se establecían relaciones entre IL-1 y PA en la raza blanca, sí que eran significativas en otras etnias. ^[23] Estas diferencias pueden ser debidas a factores como el tamaño de la muestra, las diferencias en los criterios de diagnóstico de la PA y a la diversidad de frecuencia del genotipo en las distintas poblaciones a estudio; ^[9] por eso es difícil extrapolar los resultados de una población a las demás. Estas diferencias podrían explicar por qué ciertos polimorfismos están relacionados con PA en algunos casos y en otros no. ^[9] Además las interacciones que se producen con otros genes de la respuesta inmunológica o bien los hábitos y factores ambientales, pueden desempeñar un papel muy importante y clave, ya que no son iguales en las diferentes zonas geográficas. ^[9]

Los SNPs en el TNF- α tienen la capacidad de afectar la función o la regulación de la producción de esta citocina. ^[22] Durante los últimos 10 años, se ha investigado el rol que juegan estos SNPs en la PA, obteniendo resultados contradictorios. ^[22] En el estudio de Yang & cols. ^[22] encontraron una asociación significativa del TNF- α -308 (A/A) con PA, mientras que no se obtuvieron relaciones con TNF- α -857 (C/T) ni con TNF- α -238 (G/A). La implicación de TNF- α como factor de riesgo, sigue siendo un tema controvertido. ^[22]

Se ha considerado que los PMN y MN desempeñan una función importante en la EP, ^[8, 23, 31] con un aumento en la adherencia, en la producción de óxido nítrico, una reducción de la fagocitosis ^[16] y una disminución de la quimiotaxis, ^[8, 16] que podría conducir a la destrucción periodontal a través de la alteración en la respuesta del hospedador. ^[8] Por tanto, defectos funcionales en las células fagocíticas predisponen a los individuos al desarrollo de EP. ^[8, 23, 31] Kumar & cols. ^[8] observaron una depresión de PMN y MN en pacientes con PA, concluyendo que existía una relación significativa. Altman & cols., Bowen & cols. y Pagina & cols. corroboraron los resultados; sin embargo, Cianciola & cols. encontraron función normal en la quimiotaxis de los MN. ^[8]

La MCP-1 juega un papel crítico en el reclutamiento de estas células y en el desarrollo de la PA. ^[1] El polimorfismo -2518 (A/G) de MCP-1 ha sido considerado como un factor de riesgo para una amplia variedad de patologías autoinmunes e inflamatorias. ^[1] Niveles

elevados de esta proteína en el fluido crevicular gingival, se relacionan frecuentemente con pérdida de inserción y un aumento de profundidad de sondaje. ^[1] La disminución del genotipo G, puede estar relacionada con una insuficiente expresión de MCP-1; por lo tanto, un menor efecto protector. ^[1] Zhu & cols. ^[1] no encontraron asociación significativa en hombres, sin embargo, el genotipo G fue menor en mujeres. Llegaron a la conclusión de que pacientes de sexo femenino con el genotipo AA, eran más susceptibles a tener PA, por lo que los polimorfismos de -2518MCP-1 pueden desempeñar un papel importante en la susceptibilidad de mujeres chinas. ^[1, 23]

El CMH se une algunos de los péptidos de Ag procesados y los presenta en la superficie de CPA (p.ej: macrófagos) para el receptor de células T de linfocitos CD4+ o CD8+. ^[25] La unión es individualmente diferente; ^[25] cada individuo tiene distintos genes que codifican las moléculas del CMH (clase I y II) para la unión de péptidos de patógenos endógenos o exógenos, y cada uno de estos genes es polimorfo. ^[25] Stein & cols. mostraron que estas moléculas, pueden estar implicadas, sin embargo aún se necesitan más estudios. ^[25] Curiosamente, Reichert & cols. ^[25] encontraron solo asociaciones negativas, por lo que llegaron a la conclusión de que ciertos alelos de CMH pueden ser indicativos de una disminución en la susceptibilidad a PA.

El receptor CTLA-4, situado en la membrana de células T, ^[4] es un gen de susceptibilidad importante para los trastornos autoinmunes, cánceres e infecciones inflamatorias crónicas. ^[4] No obstante, Houshmand & cols. ^[4] no obtuvieron diferencias significativas entre diferentes SNPs de CTLA-4 con PA, en una población iraníana.

Se ha investigado si un determinado defecto genético en la estructura y/o el metabolismo óseo contribuyen al desarrollo de EP. ^[23] La vitamina D regula el calcio, el fósforo y la hormona paratiroidea, por lo tanto, la mineralización y el remodelado óseo. ^[23] Además afecta al sistema inmune inhibiendo la proliferación de linfocitos, estimulando la diferenciación de MN y aumentando la secreción de citocinas (IL-2, INF- γ e IL-12). ^[24] Estas funciones se producen con la unión a su gen receptor, VDR. ^[23] Se ha investigado la relación entre los polimorfismos de VDR y PA, pero los resultados mostraron diferentes patrones de asociación entre distintas poblaciones y grupos étnicos. ^[23] En Reino Unido, China, Italia y Corea se encontraron asociaciones de diferentes alelos de éste receptor con formas agresivas. ^[24] Chen & cols. ^[24] concluyeron

que *Bsm-I* y *Apa-I* no tenían asociaciones significativas con PA, no obstante *Fok-I* mostraba relación con esta patología, y además, la mutación de su alelo F aumentaba el riesgo en asiáticos. Karasneh & cols.^[7] mostraron un menor riesgo a sufrir PA en pacientes jordanos con los genotipos AA de *Bsm-I* o GG de *Apa-I*. *Taq-I* (T/T) disminuía moderadamente la susceptibilidad.

3. FACTORES AMBIENTALES

A pesar de que el género está determinado genéticamente, lo consideran un factor ambiental a consecuencia de la importancia que obtiene en el estilo de vida.^[19]

Según Gengo y Borgnakke,^[19] el factor de riesgo más frecuente de la EP es el sexo masculino, sin embargo, otros autores con respecto a la PA, muestran mayor prevalencia en mujeres en poblaciones caucásicas e hispánicas, mientras que en raza negra hay más predilección en varones.^[2] En el 2000, Albandar & cols. reportaron una mayor prevalencia de PA en mujeres de Arabia Saudita,^[2] sin embargo en 2005, se demostró que no había diferencias significativas en el sur de Brasil.^[2] Ababneh & cols.^[2] concluyen en 2012, que en Jordania hay más prevalencia de periodontitis en varones, no obstante su estudio unifica PC y PA en un mismo grupo debido a la escasa muestra de PA, aún así éstos obtuvieron los valores más altos. La relación del sexo con la prevalencia de esta patología es controvertida, existe una gran variabilidad entre artículos y poblaciones de estudio,^[2, 18, 19] que pueden ser debidas a factores genéticos o actitudes y hábitos orales.^[2]

El tabaco es el mayor factor de riesgo de la periodontitis.^[19] Ha sido asociado con la EP y la pérdida de dientes por los diferentes efectos en los que está implicado.^[19] Los patógenos más frecuentes en la PA^[7, 15, 16] se encuentran habitualmente en el biofilm de pacientes fumadores.^[19] Los efectos del consumo producen una vasoconstricción, favoreciendo el crecimiento de éstos.^[19] El tabaco contiene más de 4000 tóxicos, siendo uno de ellos la nicotina;^[19] ésta induce una alteración de los PMN y los macrófagos, produciendo una respuesta inmune desordenada.^[19] Varios estudios muestran diferentes niveles de IL-1 β tanto en bolsas periodontales como en localizaciones sanas en pacientes fumadores.^[19] Pretzl & cols.^[6] demostraron que pacientes fumadores positivos para IL-1, eran más propensos a tener PA. Curiosamente, Ababneh & cols.^[2] obtuvieron más prevalencia de periodontitis en pacientes exfumadores; probablemente

porque en su trabajo, eran de más edad y más años de consumo. Los pacientes que no habían fumado nunca, presentaron la menor prevalencia. ^[2] Los pacientes fumadores presentan por regla general, peor higiene oral, por lo que se suman ambos factores de riesgo. ^[19]

El sobrepeso tiene efectos sobre la salud en general, incluyendo un estado de inflamación sistémica crónica. ^[19] El desequilibrio en la inmunidad del huésped debido al aumento de lípidos y glucosa en sangre, ^[2] ha generado la hipótesis de que la EP puede estar asociada con la obesidad. ^[2, 19] Al-Zahrani & cols. encontraron una relación significativa. Casi 10 años más tarde, Ababneh & cols. ^[2] corroboraban los mismos resultados.

Boillot & cols. concluyeron que niveles bajos de educación aumentaba el riesgo de periodontitis en pacientes mayores de 35 años. ^[19] Un año más tarde, en el 2012, Ababneh & cols. ^[2] mostraron que una educación menor de 12 años incrementa 5,5 veces más el riesgo de periodontitis, aunque no fue especificado el tipo de EP en ninguno de los dos estudios. ^[2, 19] Esto puede ser debido a que tienen menor acceso a una buena asistencia y educación en la prevención oral.

Respecto al estilo de vida, la dieta tiene un papel muy importante. ^[19] Varios estudios demuestran que una ingesta inadecuada de calcio, aumenta las probabilidades de tener periodontitis sobretodo en mujeres. ^[19] Además la utilización de calcio y vitamina D para tratar la osteoporosis también parece tener efectos positivos en el mantenimiento de la inserción dental. ^[19] Los bifosfonatos (BFFs) son prescritos en pacientes con osteoporosis, y se ha estudiado su capacidad de inhibir la destrucción del hueso periodontal, ^[19] sin embargo son necesarias más investigaciones. ^[19]

El estrés psicológico ya fue relacionado hace tiempo con la EP en los primeros estudios sobre la gingivitis ulcerativa necrosante aguda. ^[19] Graetz & cols. ^[29] mostraron más pérdida dentaria en hombres con ansiedad; además existía una relación directa entre éstos y el tabaquismo. ^[29] Karasneh & cols. ^[7] observaron que los niveles de ansiedad y depresión fueron significativamente superiores en pacientes con PA. Estas relaciones pueden ser debidas a la actitud frente al tratamiento, la confianza en su odontólogo y el estilo de vida. ^[29]

CONCLUSIONES

1. Son necesarios ciertos patógenos para iniciar la PA, pero la respuesta inmune de cada individuo contribuirá al desarrollo de ésta.
 - *Some pathogens are needed to initiate the AP, but individual's immune response will play an important role in its development.*
2. Los factores de riesgo genéticos e inmunológicos son un tema controvertido; se confirma la existencia de variabilidad genética entre distintas etnias y zonas geográficas.
 - *Genetic an immunologic risk factors are a controversial topic; existence of genetic variability between different ethnic groups and geographical areas has been confirmed.*
3. Ciertos polimorfismos genéticos pueden influenciar en el riesgo de la PA, pero podrían ser necesarios otros factores como el tabaco.
 - *Some polymorphisms can influence in the AP risk, but other factors such as tobacco smoking could also affect.*
4. Son necesarios más estudios para relacionar ciertos factores de riesgo como ILs, TNF- α y CMH.
 - *More studies to ascertain the role of risk factors like ILs, TNF- α and CMH are needed.*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhu XL, Meng HX, Xhang L, Xu L, Chen ZB, Shi D, Feng XH, Zhang X. Association analysis between the -2518MCP-1 (A/G) polymorphism and generalized aggressive periodontitis in a Chinese population. *J Periodont Res.* 2012;47:286–92
2. Ababneh KT, Hwajj ZM, Khader YS. Prevalence and risk indicators of gingivitis and periodontitis in a multi-centre study in North Jordan: a cross sectional study. *BMC Oral Health.* 2012;12:1
3. Newman M, Takei H, Klokkevold R, Carranza F. *Periodontología clínica de Carranza: Amolca* 2014;66-8
4. Houshmand B, Rafiei A, Hajilooi M. Influence of cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphisms in periodontitis. *Arch Oral Biol.* 2012;57:1218-24
5. Zhong Q, Ding C, Wang M, Sun Y, Xu Y. Interleukin-10 gene polymorphisms and chronic/aggressive periodontitis susceptibility: A meta-analysis based on 14 case-control studies. *Cytokine.* 2012;60:47-54
6. Pretzl B, Sayed N, Cosgarea R, Kaltschmitt J, Kim T.S, Eickholz P, Nickles K, Bäumer A. IL-1-polymorphism and severity of periodontal disease. *Acta Odontol Scand.* 2012;70:1-6
7. Karasneh JA, Ababneh KT, Taha AH, Al-Abbadi MS, Marzouka NS, Jaradat SM, Thornhill MH. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with chronic and aggressive periodontitis in Jordania patients. *Eur J Oral Sci.* 2013;121:551-8
8. Kumar RS, Prakash S. Impaired neutrophil and monocyte chemotaxis in chronic and aggressive periodontitis and effects of periodontal therapy. *Indian J Dent Res.* 2012;23:69-74

9. Ebadian AR, Radvar M, Afshari JT, Sargolzaee N, Brook A, Ganjali R, Tamizi M, Arab HR. Gene polymorphism of TNF-alpha and IL-1beta are not associated with generalized aggressive periodontitis in an Iranian subpopulation. *Iran J Allergy.* 2013;12:345-51
10. Loos BG, Papantonopoulos G. Molecular biotypes for periodontal diseases?. *J Dent Res.* 2013;92:1056-7
11. Albandar J.M. Aggressive periodontitis: case definition and diagnostic criteria. *Periodontol 2000.* 2014;65:12-26
12. Kulkarni C, Kinane DF. Host response in aggressive periodontitis. *Periodontol 2000.* 2014;65:79-91
13. Armitage GC. Classifying periodontal diseases – a long-standing dilemma. *Periodontol 2000.* 2002;30:9-23
14. Zerón A. Nueva clasificación de las enfermedades periodontales. *ADM.* 2001;58:16-20
15. Könönen E, Muller HP. Microbiology of aggressive periodontitis. *Periodontol 2000.* 2014;65:46-78
16. Nibali L. Aggressive Periodontitis: microbes and host response, who to blame?. *Virulence.* 2015;6:223-8
17. Åberg CH, Kelk P, Johansson A. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: Virulence of its leukotoxin and association with aggressive periodontitis. *Virulence.* 2015;6:188-95
18. Newman M, Takei H, Klokkevold R, Carranza F. *Periodontología clínica de Carranza: Amolca* 2014; 232-6
19. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2013;62:59-94

20. Kamei H, Ishihara Y, Fuma D, Niwa T, Kamiya Y, Yokoi T, Suzuki M, Izawa A, Mizutani H, Hayashi J, Sakaki Y, Noguchi T, Kojima T. Interleukin 1- receptor gene variants are associated with aggressive periodontitis in the Japanese. *Archi Oral Biol.* 2014;59:756-63
21. Jaradat SM, Ababneh KT, Jaradat SA, Abbadi MS, Taha AH, Karasneh JA, Haddad HI. Association of interleukin-10 gene promoter polymorphisms with chronic and aggressive periodontitis. *Oral Dis.* 2012;18:271-9
22. Yang W, Jia Y, Wu H. Four tumor necrosis factor alpha genes polymorphisms and periodontitis risk in a Chinese population. *Hum Immunol.* 2013;74:1684-7
23. Vieira AR, Albandar JM. Role of genetic factors in the pathogenesis of aggressive periodontitis. *Periodontol 2000.* 2014;65:92-106
24. Chen L, Li H, Zhang P, Wang S. Association between vitamin D receptor polymorphisms and periodontitis: A meta-analysis. *J Periodontol.* 2012;83:1095-103.
25. Reichert S, Altermann W, Stein JM, Schaller HG, Machulla HK, Schulz S. Individual composition of human leukocyte antigens and periodontopathogens in the background of periodontitis. *J Periodontol* 2013;84:100-9
26. Wells A, Wals M, Bluestone J, Turka L. Signaling through CD28 and CTLA-4 controls two distinct forms of T cell energy. *J Clin Invest.* 2001;108:895-903
27. Noel P, Lawrence H, Craig Thompson. Regulation of T cell activation by CD28 and CTLA-4. *Adv Exp Med Biol.* 1996;406:209-17

28. Schaefer AS, Bochenek G, Manke T, Nothnagel M, Graetz C, Thien A, Jockel-Schneider Y, Harks I, Straufenbiel I, Wijmenga C, Eberhard J, Guzeldemir-Akcakanat E, Cine N, Folwaczny M, Noack B, Meyle J, Eickholz P, Trombelli L, Scapoli C, Nohutcu R, Bruckmann C, Doerfer C, Jepsen S, Loos BG, Schreiber S. Validation of reported genetic risk factor for periodontitis in a large-scale, replication study*. J Clin Periodontol. 2013;40:563-72

29. Graetz C, Ehrental JC, Senf D, Semar K, Herzog W, Dörfer CE. Influence of psychological attachment patterns on periodontal disease – a pilot study with 310 compliant patients. J Clin Periodontol. 2013;40:1087-94

30. Albandar JM. Aggressive and acute periodontal diseases. Periodontol 2000. 2014;65:7-12

31. Knoch A, Albandar JM. Aggressive forms of periodontitis secondary to systemic disorders. Periodontol 2000. 2014;65:134-48

ANEXOS

Autor	Año publicación/ Duración/ Tipo de estudio	Materiales y métodos	Resultados
Kulkarni y Kínane ^[12]	1987	8 sujetos con PA	Mandell & cols. confirmaron que <i>Aa</i> era predominante en individuos con PAL.
	1987	205 sujetos con PA y PC	Sandholm & cols. mostraron una relación de <i>Aa</i> con PAL.
Nibali ^[16]	1997/ 12 meses/ Prospectivo	105 soldados alemanes Entre 18 y 25 años Lugar del estudio: Alemania	Muller & cols. no encontraron relación entre <i>Aa</i> y PA.
	2006/ 15 años/ Longitudinal	255 sujetos Entre 15 y 25 años Lugar de estudio: Indonesia	Van & cols. mostraron más riesgo de PA en pacientes con <i>Aa</i> al inicio del estudio.

Anexo 1: Tabla 1.1. Estudios que investigan los factores microbiológicos

Autor	Año publicación/ Duración/ Tipo de estudio	Materiales y métodos	Resultados
Nibali ^[16]	2007/ 12 meses/ Prospectivo	654 mujeres y 421 hombres: <ul style="list-style-type: none"> - 410 afroamericanos - 598 hispanos - 25 asiáticos - 23 caucásicos - 19 "otros" no especificado Lugar del estudio: Estados Unidos (EEUU)	Fine & cols. mostraron más riesgo de desarrollar PA los individuos con Aa positivo al inicio del estudio.
Könönen y Muller ^[15]	2007/ Multicéntrico Casos-control	620 sujetos: <ul style="list-style-type: none"> - 325 PC - 158 PA - 137 sanos Lugar del estudio: Colombia	Lafaurie & cols. encontraron más prevalencia de Aa en pacientes con PA.
Kulkarni y Kinane ^[12]	2008	10 sujetos con PA	Faveri & cols. no mostraron una asociación significativa de Aa con PA.

Anexo 2: Tabla 1.2. Estudios que investigan los factores microbiológicos

Autor	Año publicación/ Duración/ Tipo de estudio	Materiales y métodos	Resultados
Könönen y Muller ^[15]	2005	203 sujetos Entre 15 y 69 años Lugar del estudio: Brasil	Cortelli & cols. observaron cerca de un 100% de probabilidad de PA en adolescentes brasileños con JP2.
	2008/ 24 meses/ Prospectivo	428 adolescentes Lugar del estudio: Marruecos	Haubek & cols. mostraron que JP2, se asociaba con un mayor riesgo en el inicio y la progresión de PA.
	2014/ 24 meses/ Longitudinal	397 adolescentes Lugar del estudio: Ghana	Aberg & cols. mostraron una relación entre JP2 y PA.

Anexo 3: Tabla 1.3. Estudios que investigan los factores microbiológicos

Autor	Año publicación/ Duración/ Tipo de estudio	Materiales y métodos	Resultados
Könönen y Muller [15]	2002/ 3 años/ Revisión sistemática	3 pacientes con PA Lugar del estudio: Japón	Ishikawa & cols. obtuvieron niveles más altos de <i>Pg</i> , <i>Tf</i> y <i>Td</i> en pacientes con PA y con ausencia de <i>Aa</i> en el biofilm.
	2003/ Casos-contrroles	103 sujetos: - 50 PA - 35 PC - 18 sanos Lugar del estudio: Japón	Takeuchi & cols. mostraron más prevalencia de <i>Pg</i> con PA. <i>Aa</i> solo la encontraron en PAL, mientras que <i>Pg</i> junto con <i>Tf</i> y <i>Td</i> se presentaban en ambas formas.
	2009/ Casos-controles	111 sujetos: - 44 PA - 46 PC - 21 controles Lugar del estudio: Alemania	Riep & cols. no encontraron diferencias entre <i>Pg</i> , <i>Tf</i> y <i>Pi</i> , pero tienen tasas más elevadas que <i>Aa</i> .

Anexo 4: **Tabla 1.4.** Estudios que investigan los factores microbiológicos

Autor	Año publicación/ Duración/ Tipo de estudio	Materiales y métodos	Resultados
Könönen y Muller ^[15]	1996/ Ensayo clínico	24 sujetos : - 18 PAL - 6 PAG Edad entre 12 y 26 años Lugar del estudio: Chile	López & cols. mostraron que <i>Pi</i> tenía relación con PA.
	1997/ 6 años/ Longitudinal	248 sujetos: - 147 hombres - 101 mujeres - 177 raza negra - 32 hispanos - 39 raza blanca Edad entre 19 y 25 años Lugar del estudio: EEUU	Albandar & cols. encontraron altos niveles de <i>Pi</i> en pacientes con PA.
	2003/ Casos-contrroles	103 sujetos: - 50 PA - 35 PC - 18 sanos Lugar del estudio: Japón	Takeuchi & cols. no encontraron una asociación significativa entre <i>Pi</i> y PA.

Anexo 5: **Tabla 1.5.** Estudios que investigan los factores microbiológicos

Autor	Año publicación/ Duración/ Tipo de estudio	Materiales y métodos	Resultados
Könönen y Muller ^[15]	2010/ Casos-contrales	121 pacientes Lugar del estudio: Alemania, Suecia y Noruega	Schlafer & cols. muestran una alta prevalencia de Fa en el grupo de pacientes con periodontitis (PAG y PC).

Anexo 6: Tabla 1.6. Estudios que investigan los factores microbiológicos

Autor	Año publicación/ Duración/ Tipo de estudio	Materiales y métodos	Resultados
Pretzl & cols. [6]	2012/ 14 años/ Bicéntrico	206 pacientes: <ul style="list-style-type: none"> - 134 mujeres - 72 hombres - 49 PC moderada - 79 PC severa - 78 PA Lugar del estudio: Alemania	Pacientes fumadores positivos a IL-1, presentaban más PA. Pacientes no fumadores negativos a IL-1, presentaban más PA No encontraron asociación entre PA e IL-1.
Ebadian & cols. [9]	2013/ Ensayo clínico	118 sujetos no fumadores Menos de 35 años Lugar del estudio: Noreste Irán	No mostraron una relación entre IL-1 β +3954 C/T o TFG- α -308 (G/A) con PAG.
Kamei & cols. [20]	2014/ 7 años/ Casos-contrroles	221 sujetos: <ul style="list-style-type: none"> - 119 PA - 102 controles sanos Lugar del estudio: Japón	Encontraron diferencias significativas entre PA y dos SNP de IL-1R2; rs3819370 (2R7) y rs3218974 (2R12). Tras ajustar por condiciones de género y tabaco, la asociación de 2R12, 2R7 y rs3218977 (2R13) también tuvo relación con PA. El análisis de haplotipos mostros asociaciones positivas de PA con 2RHAP2 y 2RHAP3 en IL-1R2.

Anexo 7: Tabla 2.1. Estudios que investigan los factores genéticos e inmunológicos

Autor	Año publicación/ Duración/ Tipo de estudio	Materiales y métodos	Resultados
Zhong & cols. [51]	2012/ Meta-análisis	2.741 sujetos: - 1438 pacientes - 1303 controles sanos Raza caucásica	No encontraron diferencias significativas entre IL-10 -1082 (A/G) y PA.
Jaradat & cols. [21]	2012	276 sujetos: - 119 hombres - 157 mujeres - 105 PC - 86 PAL - 86 controles sanos Entre 16 y 18 años Lugar del estudio: Jordania	No hubo asociación significativa de IL-10 -1087 (G/A) o -597 (C/A) con PAL.

Anexo 8: Tabla 2.2. Estudios que investigan los factores genéticos e inmunológicos

Autor	Año publicación/ Duración/ Tipo de estudio	Materiales y métodos	Resultados
Schaefer & cols. [28]	2013/ Replicación a gran escala	2.041 sujetos: - 600 PA - 1441 controles sanos Lugar del estudio: Alemania	No muestran asociación significativa con SNPs de IL-10, rs56667202 o rs61815643, y PA. Al ajustar la muestra en fumadores y género, rs6667202 muestra relación con PA.
Yang & cols. [22]	2013/ 24 meses/ Casos-contrroles	540 sujetos: - 180 PC - 180 PA - 180 controles sanos Lugar del estudio: China	TNF- α -308 (A/A) fue significativamente mayor en PA. No se mostró relación entre PA y TNF- α -857 (C/T) y TNF- α -238 (G/A).

Anexo 9: Tabla 2.3. Estudios que investigan los factores genéticos e inmunológicos

Autor	Año publicación/ Duración/ Tipo de estudio	Materiales y métodos	Resultados
Zhu & cols. [11]	2012/ Casos-contrroles	218 sujetos: - 124 PAG - 94 controles sanos Lugar del estudio: China	No mostraron asociación significativa entre PA y -2518MCP-1 (A/G). Al dividir la muestra por género, genotipo G fue menor en mujeres con PA.
Kumar & cols. [81]	2012/ 3 meses/ Casos-controles	30 sujetos: - 10 PA - 10 PC - 10 controles sanos Lugar del estudio: India	Concluyeron que la disminución en la quimiotaxis de PMN y MN, conlleva a un aumento en la destrucción periodontal.

Anexo 10: Tabla 2.4. Estudios que investigan los factores genéticos e inmunológicos

Autor	Año publicación/ Duración/ Tipo de estudio	Materiales y métodos	Resultados
Reichert & cols. [25]	2013/ 15 años/ Casos-contrroles	244 sujetos: - 85 PA - 71 PC - 88 controles sanos Lugar del estudio: Alemania	Encontraron asociaciones negativas de HLA-A*02/B*57, HLA-A*30/*31, HLA-DQB1*0302 con PAG. Tampoco había relación de la combinación HLA-DRB1*04;DRB4*;DQB1*0302 con PAG.
Houshmand & cols. [4]	2012/ Casos-controles	415 sujetos: - 71 PA - 126 PC - 218 controles sanos Lugar del estudio: Irán	No mostraron diferencias significativas entre SNPs de CTLA-4; +49 (A/G), -318 (C/T) y -1722 (T/C); y PA. No se obtuvieron diferencias cuando se ajusto la muestra por sexo y edad.

Anexo 11: Tabla 2.5. Estudios que investigan los factores genéticos e inmunológicos

Autor	Año publicación/ Duración/ Tipo de estudio	Materiales y métodos	Resultados
Chen & cols. [24]	2012/ 10 años/ Revisión sistemática	19 casos-contróles	No encontraron asociaciones significativas entre <i>Bms-I</i> y <i>Apo-I</i> con PA. <i>Taq-I</i> fue más prevalente en PC. <i>Fok-I</i> tenía relación con PA. La mutación de su alelo <i>F</i> aumentaba el riesgo en asiáticos.
Karasneh & cols. [7]	2013/ 12 meses/ Casos-contróles	288 sujetos: - 137 hombres - 151 mujeres Entre 16 y 18 años Lugar del estudio: Norte Jordania	Heredar <i>Bsm-I</i> (A/A) o <i>Apo-I</i> (G/G) reduce el riesgo de PA. <i>Taq-I</i> (T/T) reduce moderadamente el riesgo a PA.

Anexo 12: **Tabla 2.6.** Estudios que investigan los factores genéticos e inmunológicos

Autor	Año publicación/ Duración/ Tipo de estudio	Materiales y métodos	Resultados
Ababneh & cols ^[21]	2003	13.665 sujetos	Al-Zahrani & cols. mostraron más prevalencia de periodontitis en pacientes obesos.
Genco y Borgnakke ^[29]	2011/ Revisión sistemática	40.783 sujetos 35 años o más Lugares de los estudios: Australia, Brasil, Canadá, Dinamarca, Irán, Noruega, Suecia, EEUU, Taiwán y Tailandia.	Boillot & cols. concluyeron que un nivel bajo de educación aumenta el riesgo de periodontitis.
Ababneh & cols ^[21]	2012/ Estudio transversal	595 sujetos: - 236 hombres - 359 mujeres Edad entre 14 y 67 años Juntan PA y PC en un mismo grupo ("Periodontitis") Lugar del estudio: Jordania	Periodontitis más frecuente en: - Varones - Sujetos con un ingreso familiar bajo - Menos de 12 años de educación - Zonas rurales - IMC >30 - No hábitos higiénicos - Ex fumadores y fumadores actuales

Anexo 13: **Tabla 3.1.** Estudios que investigan los factores ambientales

Autor	Año publicación/ Duración/ Tipo de estudio	Materiales y métodos	Resultados
Genco y Borgnakke [19]	2000/ 6 años/ Longitudinal	12.419 sujetos 20 años o más Lugar del estudio: EEUU	Nishida & cols. obtuvieron más periodontitis en mujeres con escasa ingesta de calcio. Hombres misma relación pero un efecto más modesto.
	2006/	12.764 sujetos 18 años o más Lugar del estudio: Arabia Saudita	Al-Zahrani mostró más prevalencia de periodontitis en pacientes con escasa ingesta de calcio.
	2008/ 3 meses/ Prospectivo	942 sujetos: - 369 mujeres - 573 hombres Lugar del estudio: Japón	Shimazaki & cols. mostraron relación entre la periodontitis y la escasa ingesta de calcio.
	2009/ 9 meses/ Estudio trasversal	51 sujetos Lugar del estudio: EEUU	Miley & cols. concluyeron que pacientes que tomaban suplementos de calcio y vitamina D, perdieron menos dientes.

Anexo 14: **Tabla 3.2.** Estudios que investigan los factores ambientales

Autor	Año publicación/ Duración/ Tipo de estudio	Materiales y métodos	Resultados
Karasneh & cols. [7]	2013/ 12 meses/ Casos-contróles	288 sujetos: - 137 hombres - 151 mujeres Entre 16 y 18 años Lugar del estudio: Norte Jordania	Niveles de ansiedad y depresión fueron significativamente más altos en PA.
Graetz & cols. [29]	2013/ 24 meses/ Longitudinal	310 sujetos con PA y PC Entre 18 y 80 años Lugar del estudio: Alemania	Hombres con ansiedad presentaban menos dientes. Ansiedad estaba directamente relacionada con el tabaquismo.

Anexo 15: Tabla 3.3. Estudios que investigan los factores ambientales