

Causas y patogenia de la enfermedad periodontal

DENIS F. KINANE

Este capítulo describe las causas y patogenia de la enfermedad periodontal que son de interés para el odontólogo general. Se revisan los procesos fundamentales de la etiología y patogenia de la enfermedad periodontal, y se presenta una discusión sobre el aspecto clínico e histopatológico de los tejidos periodontales, y así como la susceptibilidad a la enfermedad.

El término «enfermedad periodontal» en su sentido más estricto se refiere tanto a la gingivitis como a la periodontitis. La gingivitis es una afección inflamatoria de los tejidos blandos que rodean a los dientes (encía) y es una respuesta inmunitaria directa a la placa dental microbiana que se acumula en los dientes. La gingivitis se ve modificada por varios factores, como el tabaco, ciertos medicamentos y cambios hormonales que ocurren durante la pubertad y el embarazo. La periodontitis sigue a la gingivitis y también se ve

influida por la respuesta inmunitaria e inflamatoria individual. Está provocada por la placa bacteriana, pero aparece tan sólo en un subgrupo de la población. Implica destrucción de los tejidos de soporte de los dientes, el ligamento periodontal, el hueso y los tejidos blandos. La periodontitis es, sin duda, la más significativa de estas enfermedades, pues es causa de pérdida de dientes.

Gingivitis

La gingivitis crónica aparece habitualmente en personas que dejan de cepillarse los dientes durante 10 a 20 días (49). Los signos clínicos se exacerban y la encía está más edematosa e inflamada en individuos que presentan alteraciones hormonales asociadas a la pubertad o el embarazo (fig. 1). Ciertos fármacos, como el nifedipino (un antagonista del calcio utilizado en pacientes hipertensos), las fenitoínas (para el control de la epilepsia) y la ciclosporina (un fármaco inmunosupresor) pueden dar lugar a un sobrecrecimiento de la encía en aproximadamente el 30% de los individuos que utilizan estas medicaciones. Este sobrecrecimiento gingival es una respuesta exagerada a la placa microbiana que provoca la gingivitis, añadida al efecto de los fármacos sobre la encía. El tabaco también influye en la gingivitis. Tiende a reducir la inflamación gingival, posiblemente por el efecto vasoconstrictor de la nicotina y la consiguiente reducción del edema tisular y de la producción de líquido crevicular.

Periodontitis

En contraste con la gingivitis, la periodontitis afecta sólo a un subgrupo de la población (alrededor del 35% de los adultos en Estados Unidos) (1). De éstos, únicamente un 13% de los mayores de 30 años padece formas moderadas o graves de periodontitis, y un 22% presenta formas leves de la enfermedad (1). Anteriormente se creía que todas las gingivitis progresaban a periodontitis; sin embargo, actualmente se suele con-

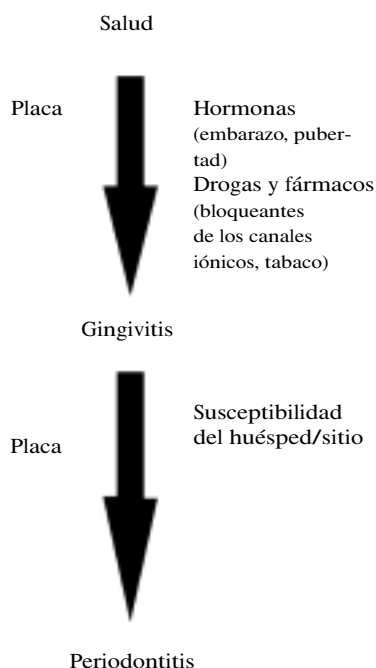


Fig. 1. Progresión de salud a gingivitis y periodontitis, con los factores que influyen en esta progresión

siderar que aunque la gingivitis precede a la periodontitis, no todas progresan a periodontitis (9). Además, la periodontitis es muy variable, en el sentido de que no afecta uniformemente a todos los dientes, sino que tiene predilección por algunos individuos y sitios periodontales. En la actualidad no es factible diagnosticar los sitios específicos con gingivitis que progresarán a periodontitis, por lo que un enfoque conservador consistiría en tratar todas las gingivitis, y la estrategia preventiva correspondiente prevenir su desarrollo.

Los conceptos actuales sobre la epidemiología de la enfermedad periodontal se han visto muy influidos por los estudios que sugieren que relativamente pocos sujetos en cada grupo de edad sufren destrucción periodontal avanzada, y sólo se ven afectados determinados sitios periodontales (35, 63) (fig. 1). Dado el cambio del nivel de inserción a lo largo del tiempo, resulta peculiar que sólo relativamente pocos sitios presenten una destrucción periodontal extensa en un período determinado de observación (35, 46). Lindhe y cols. (47) realizaron el seguimiento de 265 sujetos durante dos años, y encontraron que el 70 % de los sitios periodontales que perdieron 3 mm o más se concentraban en sólo el 12 % de los individuos. Socransky y cols. (76) sugirieron que la periodontitis progresa en episodios de exacerbación y remisión, y denominaron a este curso de la enfermedad «hipótesis de los brotes». Estudios más recientes parecen demostrar que la progresión tiene un patrón continuo más que episódico. La progresión de la enfermedad periodontal puede considerarse un proceso continuo con períodos de exacerbación. Por lo tanto, ambas hipótesis, de progresión continua y episódica, pueden coexistir. En resumen, la enfermedad periodontal está ligada al individuo, y sólo unos pocos de ellos experimentan destrucción tisular avanzada en varios dientes. La progresión de la enfermedad es, probablemente, continua, con breves episodios de exacerbación y remisiones ocasionales.

Papel de la placa

Ensayos clínicos experimentales de corta duración han demostrado que los microorganismos colonizan rápidamente las superficies limpias del diente cuando se interrumpen las prácticas de higiene oral. En pocos días se hacen evidentes los signos clínicos y microscópicos de la gingivitis. Estos cambios inflamatorios desaparecen cuando se reanudan los métodos adecuados de limpieza dental (fig. 2) (49, 84). Los microorganismos que forman la placa bacteriana probablemente producen gingivitis mediante la liberación de productos bacterianos que inducen la inflamación tisular. Algunos ensayos clínicos han documentado la impor-



Fig. 2. Gingivitis (arriba) y encía sana (abajo) tras la resolución de la gingivitis posterior a la fase higiénica del tratamiento.

tancia de la placa supragingival y subgingival en el tratamiento de la gingivitis y la periodontitis. El clásico estudio de larga duración realizado sobre 300 adultos por Axelsson y cols. (2) demostró que la prevención de la acumulación de placa mediante técnicas profesionales y personales era extremadamente efectiva en evitar la pérdida de inserción durante un período de 15 años. Es evidente que la gingivitis precede a la periodontitis, por lo que está claro que la prevención de la gingivitis es también una medida de prevención primaria de la periodontitis (fig. 1).

Como se ha dicho antes, no todos los pacientes desarrollan periodontitis, y en los que aparece ésta se debe a una respuesta del huésped ante la placa microbiana, lo que supone un desafío en las investigaciones sobre la patogenia de esta enfermedad multifactorial. La especificidad y predilección por determinados sitios periodontales se debe, probablemente, a la retención de placa en áreas concretas, como zonas donde la higiene oral es difícil o está deteriorada, en áreas de acumulación de cálculo, restauraciones desbordantes o márgenes de restauraciones mal ajustados.



Fig. 3. Encía clínicamente sana.

Patogenia de la enfermedad periodontal

La encía normal sana se caracteriza por su color rosado y consistencia firme (fig. 3). Interdentalmente, los tejidos gingivales sanos son firmes, no sangran al sondaje suave y llenan el espacio bajo las áreas de contacto entre los dientes. A menudo, la encía sana ofrece una apariencia punteada (en «piel de naranja»), y presenta un margen en filo de cuchillo entre el tejido blando y el diente. En teoría, la encía sana está libre de manifestaciones histológicas de inflamación, pero esta condición ideal se ve pocas veces en las secciones tisulares microscópicas, lo que se debe a que la mayoría de los tejidos gingivales humanos, por sana que sea su apariencia clínica, están ligeramente inflamados como consecuencia de la presencia constante de placa microbiana. Incluso cuando está muy sana, la encía tiene un infiltrado leucocitario formado predominantemente por neutrófilos o leucocitos polimorfonucleares. Estos leucocitos son fagocitos, cuya misión primaria es destruir las bacterias, tras migrar a través de los tejidos hacia el surco gingival.

Cuando se observa al microscopio una muestra de placa subgingival, invariablemente aparecen microorganismos de la placa y neutrófilos (fig. 4). Los neutrófilos son atraídos a la bolsa periodontal o al surco gingival por moléculas liberadas por las bacterias, llamadas péptidos quimiotácticos. Además, las bacterias dañan las células epiteliales, lo que hace que las células epiteliales liberen moléculas llamadas citocinas, que aún atraen más leucocitos (predominantemente neutrófilos) al surco. Los neutrófilos del interior del surco pueden fagocitar y digerir las bacterias y, de esta forma, eliminarlas del surco. Si el neutrófilo está sobrecargado de bacterias, se desgranula o «explota», lo que causa daño tisular debido a las enzimas tóxicas liberadas por el neutrófilo. Por lo tanto,

los neutrófilos son a la vez una ayuda y un perjuicio potencial. La defensa que ejercen los neutrófilos puede, en algunos casos, ser provechosa, reducir la carga bacteriana y evitar que la lesión de la gingivitis se establezca. Sin embargo, cuando existe una sobrecarga de placa bacteriana, los neutrófilos y la barrera de células epiteliales no será suficiente para controlar la infección. En estos casos, el tejido gingival se inflamará de forma notable y aparecerá la gingivitis clínica. La mayoría de las personas desarrolla signos clínicos de gingivitis tras 10-20 días de acumulación de placa (84). La gingivitis se manifiesta por un enrojecimiento e inflamación de la encía y un aumento de la tendencia de ésta a sangrar tras un sondaje suave. En este estadio, la inflamación gingival es reversible si se elimina la placa mediante métodos efectivos de control (49). En las etapas tempranas de la gingivitis, los cambios clínicos son bastante sutiles. No obstante, un examen microscópico de los tejidos revela cambios histopatológicos considerables, que incluyen la alteración de la red vascular, y muchos lechos capilares que deberían estar cerrados permanecen abiertos. El trasudado de suero y proteínas de la sangre provoca inflamación, y hay un flujo de células inflamatorias o leucocitos en el interior del tejido gingival. Las células inflamatorias incluyen linfocitos, macrófagos y neutrófilos. Los macrófagos y neutrófilos son células fagocíticas que engullen y digieren a las bacterias, mientras que los linfocitos tienen como misión elaborar la respuesta inmunitaria frente a los microbios.

La encía sana completamente libre de signos histológicos de inflamación es el estándar absoluto de

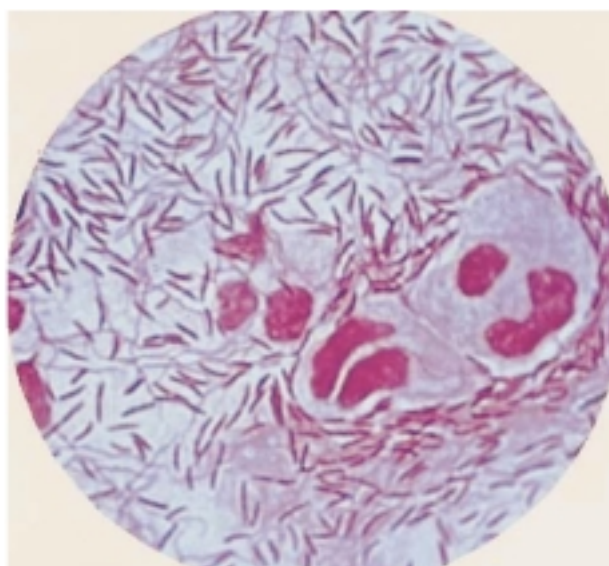


Fig. 4. Placa del surco gingival observada con microscopio, que muestra microorganismos de la placa y neutrófilos.

salud. Sin embargo, este estándar es clínicamente muy difícil de alcanzar. Una mínima acumulación de placa se produce incluso en la dentición más limpia y sana de las personas con encía clínicamente sana. La lesión temprana de la gingivitis se presenta histológicamente con un importante infiltrado de células inflamatorias, y también con un pequeño número de células plasmáticas. La lesión clínica de la gingivitis establecida no se asocia a pérdida de hueso o migración apical del epitelio a lo largo de la raíz. En las secciones histopatológicas, la densidad de células plasmáticas, es decir, células productoras de anticuerpos, es sólo del 10-30% del total del infiltrado leucocitario. La periodontitis se caracteriza clínicamente por la migración del epitelio a lo largo de la superficie radicular, o pérdida de inserción, aumento de la profundidad de la bolsa, y pérdida de cresta ósea. Histopatológicamente es similar a la gingivitis crónica y la densidad de células plasmáticas es superior al 50 %.

Dependiendo del individuo, la progresión de gingivitis a periodontitis requiere períodos de tiempo variables. Brex y cols. sugieren que, en situaciones normales, son necesarios más de 6 meses para que la lesión de gingivitis evolucione a periodontitis. Además, esta progresión de gingivitis a periodontitis se produce sólo en un subgrupo de la población (1). La razón por la cual algunos pacientes desarrollan periodontitis más rápidamente que otros es poco clara, pero se cree que es multifactorial. Hay que tener en cuenta que los cambios durante la gingivitis, incluso en la lesión prolongada de gingivitis establecida, son en su mayoría reversibles (fig. 2), mientras que los cambios durante la periodontitis, la pérdida de hueso y la migración apical del epitelio de inserción, son irreversibles. La periodontitis es una condición acumulativa, y una vez se ha perdido hueso es casi imposible recuperarlo, y la mayoría de los pacientes pierden hueso de soporte de forma progresiva a lo largo de los años. Por lo tanto, las periodontitis más graves se suelen apreciar más en los pacientes mayores que en los jóvenes, porque estos últimos no han desarrollado todavía bolsas profundas, pérdida ósea extensa, o la recesión gingival asociada que se presenta en la periodontitis.

Los procesos patogénicos de la enfermedad periodontal son principalmente el resultado de la respuesta del huésped a la destrucción tisular inducida por los microbios. Estos procesos destructivos se inician por la bacterias, pero se propagan mediante las células del huésped, de manera que lo que provoca la destrucción tisular es la respuesta de este último, porque produce enzimas que destruyen los tejidos. Este es un proceso necesario que se inicia y está controlado por el huésped a fin de permitir que los tejidos retrocedan ante las lesiones destructivas iniciadas por las bacterias. Los procesos patogénicos de la enfermedad periodontal se

asemejan a una situación en la cual la estrategia del huésped sería expulsar finalmente al diente para que se detenga la inflamación. Esta expulsión constituiría la respuesta final de los tejidos frente a la placa bacteriana, de manera que, una vez se ha expulsado el diente, la lesión queda finalmente eliminada, porque ya no hay más localización dental donde la placa se acumule, y sencillamente no hay más periodonto susceptible de ser infectado. Por lo tanto, la exfoliación de los dientes durante la enfermedad periodontal se puede entender como una estrategia preventiva del huésped para protegerse frente a una infección más profunda, como sería la osteomielitis.

Microbiología de la enfermedad periodontal

En las muestras de placa subgingival humana se encuentran hasta 300 o 400 especies bacterianas. De todas ellas, posiblemente 10-20 especies intervienen en la patogenia de la enfermedad periodontal destructiva (78). Estas especies bacterianas deben ser capaces de colonizar para sobrevivir y dañar los tejidos periodontales. Para colonizar los sitios subgingivales, los microbios han de poder: a) adherirse a los tejidos periodontales; b) multiplicarse; c) competir con los demás microbios en su hábitat, y d) defenderse a sí mismos frente a los mecanismos de defensa del huésped.

La zona del surco gingival es un lugar exuberante para el crecimiento bacteriano, pero para colonizar subgingivalmente, las bacterias tienen que superar una serie de obstáculos derivados del huésped, incluyendo los mecanismos de defensa inespecíficos innatos, como el desplazamiento mecánico y el flujo salival y del líquido crevicular. Las sustancias presentes en la saliva y el líquido crevicular ayudan a evitar la colonización y pueden bloquear la adhesión de las células bacterianas a las superficies del diente y de los tejidos. Algunos constituyentes de la saliva y del líquido crevicular pueden incluso precipitar las bacterias y destruirlas directamente. Si una bacteria elude con éxito los factores inhibidores de la saliva y se adhiere a una superficie del área subgingival, hay todavía otros mecanismos que superar, entre ellos la descamación de las células epiteliales si las bacterias se han adherido a una superficie epitelial, anticuerpos que impiden la adherencia de las bacterias, y muerte de las bacterias por fagocitosis a cargo de los neutrófilos. Cuando una especie bacteriana consigue entrar en el tejido conectivo subyacente, se enfrenta a una multitud de células de la inmunidad del huésped, incluyendo linfocitos B y T, neutrófilos, macrófagos y otros linfocitos. Si quieren vencer, las bacterias deben tener la habilidad de eludir todos los mecanismos de la respuesta del huésped.

Los microbios relacionados con la enfermedad periodontal son generalmente bacilos anaerobios gram-

negativos, con algunos cocos anaerobios y una gran cantidad de espiroquetas anaerobias. Los principales microorganismos ligados a lesiones periodontales destructivas profundas son *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y *Treponema denticola* (88). *P. gingivalis* se detecta con más frecuencia en periodontitis graves del adulto, en formas destructivas de enfermedad y en lesiones activas en estados de salud, gingivitis o sujetos desdentados. En los sitios periodontales tratados con éxito esta bacteria se encuentra en número reducido, pero se observa en sitios donde hay una recaída de la enfermedad tras el tratamiento (6, 28, 55). Se ha demostrado que *P. gingivalis* induce respuestas intensas de anticuerpos sistémicos y locales en sujetos con varias formas de periodontitis (52). Los niveles de *P. intermedia* se han encontrado elevados en ciertas formas de periodontitis (12, 81). Un aumento de los anticuerpos séricos contra esta especie se ha observado en algunos sujetos con periodontitis refractaria, pero no en todos (29). *B. forsythus* se encuentra en sitios que presentan periodontitis destructiva en cantidades más importantes que en aquellos sitios con gingivitis o sanos (41). *B. forsythus* se detecta también con mayor frecuencia en lesiones periodontales activas (13). En la periodontitis juvenil localizada, *A. actinomycetemcomitans* parece ser el patógeno periodontal predominante (89). Genco y cols. (20) publicaron que los microbios de la flora normal tienen un papel clave en la gingivitis, mientras que microorganismos exógenos o anaerobios más infrecuentes parecen estar implicados en la periodontitis. Aunque espiroquetas tales como *T. denticola* son muy difíciles de cultivar en laboratorio, estos anaerobios estrictos podrían constituir más del 30 % de la flora periodontal subgingival. Los patógenos putativos mencionados son siempre parte de la abundante y variada microflora presente en la placa subgingival. Algunos no se detectan en ciertos sitios con periodontitis, e incluso pueden estar completamente ausentes en cultivos de múltiples sitios en pacientes con periodontitis no tratados.

Destrucción tisular

Los patógenos periodontales y otros anaerobios producen una variedad de enzimas y toxinas que pueden dañar los tejidos e iniciar la inflamación (11). También producen desechos nocivos que aún irritan más los tejidos. Sus enzimas producen una lisis de sustancias extracelulares como el colágeno e incluso las membranas de las células del huésped a fin de producir nutrientes para su propio crecimiento. Muchas de las moléculas proteínicas de la superficie microbiana son incluso capaces de incitar una respuesta inmunitaria del huésped y de producir inflamación tisular local (11). Por lo tanto, los microbios

pueden lesionar los tejidos del huésped y estimular las respuestas inflamatoria e inmunitaria, pero su principal objetivo es multiplicarse, crecer y sobrevivir en la bolsa periodontal. Una vez se han iniciado los procesos inflamatorios e inmunitarios, a partir de los leucocitos y los fibroblastos o células estructurales de los tejidos se liberan una serie de moléculas inflamatorias, como proteasas, citocinas, prostaglandinas y enzimas del huésped (17, 40). Las proteasas tienden a destruir la estructura del colágeno de los tejidos, y de este modo crear espacio para que se produzca una mayor infiltración de leucocitos (67). La destrucción de los tejidos está principalmente bajo el control del huésped (71). Los tejidos periodontales quedan mal adaptados al diente, y los tejidos se inflaman. En la periodontitis se destruye la inserción conectiva con el diente, con lo que las células epiteliales proliferan apicalmente sobre la superficie radicular y la bolsa se hace más profunda. Al profundizar la bolsa lo hace también la extensión del infiltrado inflamatorio tisular. Además, los osteocitos inician la destrucción del hueso (71). La acumulación de placa subgingival aumenta y, por lo tanto, hay una mayor densidad microbiana que puede propagar aún más la lesión periodontal destructiva. También al profundizar la bolsa la flora se hace más anaerobia y la respuesta del huésped más destructiva y crónica. Finalmente, la lesión periodontal progresa de tal modo que se pierde el diente.

Cambios histopatológicos

Las principales características patológicas de la periodontitis son la acumulación de infiltrado inflamatorio en los tejidos adyacentes a la bolsa periodontal, la destrucción de las fibras de tejido conectivo que anclan el diente al tejido conectivo gingival y al hueso alveolar, la migración apical del epitelio de inserción y la reabsorción de la porción marginal del hueso alveolar, que resulta finalmente en la pérdida del diente.

Page y Schroeder (62) desarrollaron un sistema para categorizar las etapas clínicas e histopatológicas de la enfermedad periodontal que denominaron lesión gingival inicial, temprana y establecida, y lesión periodontal avanzada. Es importante señalar que la evidencia disponible en aquel momento procedía en su mayor parte de biopsias de animales o de seres humanos adolescentes. La descripción de aquellos autores, basada en este material, no se considera totalmente aplicable a la situación normal del adulto (37).

Kinane y Lindhe clasificaron recientemente la encía sana en dos tipos (37):

- Estado supersano o prístino, que histológicamente tiene poco o ningún infiltrado inflamatorio (fig. 5).

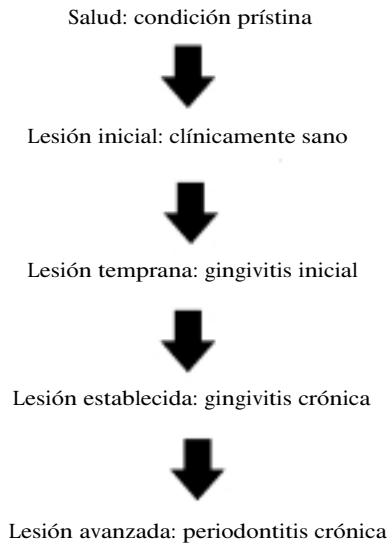


Fig. 5. Progresión, clínica e histopatológica, de salud a periodontitis.

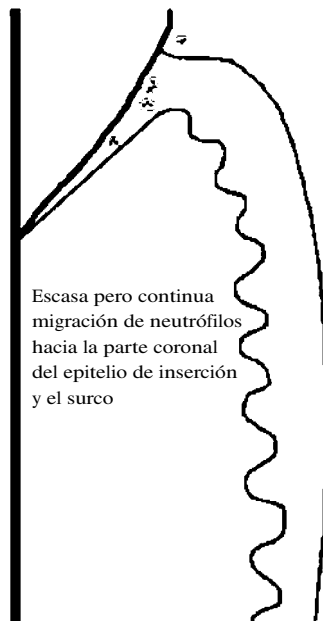


Fig. 6. Encía sana. Característica de salud gingival: 1) Exudado de líquido al interior de los tejidos y del surco gingival. 2) Migración de leucocitos al epitelio de inserción y el surco gingival.

- Encía «clínicamente sana», cuyo aspecto es clínicamente similar, pero que histológicamente presenta las características del infiltrado inflamatorio (fig. 6).

En las situaciones clínicas habituales se suele observar la encía sana, y sólo en circunstancias excepcionales, como ensayos clínicos con higiene diaria supervisada y ayuda profesional, podremos ver una encía prístina.

Las descripciones de la lesión gingival inicial y temprana reflejan los cambios histopatológicos de las primeras etapas de la gingivitis, mientras que la lesión establecida refleja la histopatología de la gingivitis crónica. La lesión avanzada describe las características histopatológicas de la periodontitis y la progresión de gingivitis a periodontitis. La siguiente descripción histopatológica de Kinane y Lindhe (37) se basa en el modelo propuesto por Page y Schroeder (62), y se resume en la tabla 1.

La lesión inicial aparece en los primeros 4 días de acumulación de placa (fig. 7). No es visible clínicamente (49) y se caracteriza por una respuesta inflamatoria aguda a la acumulación (64, 87). La lesión inicial se limita a la región del surco gingival, y los tejidos afectados incluyen una porción del epitelio de inserción y la parte más coronal del tejido conectivo. Histopatológicamente es evidente la dilatación de las arteriolas, los capilares y las vénulas del plexo dento-gingival. También se observa un aumento de la permeabilidad del lecho microvascular. Las principales características consisten en un aumento del flujo del líquido crevicular y la migración de neutrófilos desde el plexo vascular adyacente al epitelio de inserción y el epitelio sulcular hacia el epitelio de inserción y el surco gingival. El infiltrado inflamatorio ocupa el 5-10 % del tejido conectivo gingival adyacente al epitelio; la pérdida de colágeno está localizada en el área del infiltrado inflamatorio. Este espacio infiltrado queda ocupado por líquido, proteínas séricas y células inflamatorias (64, 70).

Tras unos 7 días de acumulación de placa, se desarrolla un infiltrado inflamatorio de leucocitos mononucleares en el lugar de la lesión inicial, mientras ésta progresa a lesión temprana (fig. 8) (7, 64, 69, 70, 74). Los vasos adyacentes al epitelio de inserción perma-

Tabla 1. Clasificación de Kinane y Lindhe (37)

Estado clínico	Condición histopatológica
Encía prístina	Perfección histológica (fig. 6)
Encía normal sana	Lesión inicial de Page y Schroeder (fig. 7)
Gingivitis inicial	Lesión temprana de Page y Schroeder (fig. 8)
Gingivitis establecida	Lesión establecida sin pérdida de hueso ni migración apical del epitelio de inserción (densidad de células plasmáticas de un 10-30 % del infiltrado leucocitario) (fig. 9)
Periodontitis	Lesión establecida con pérdida de hueso y migración apical del epitelio de inserción más allá de la línea amelocementaria (densidad de células plasmáticas > 50 %) (fig. 10)

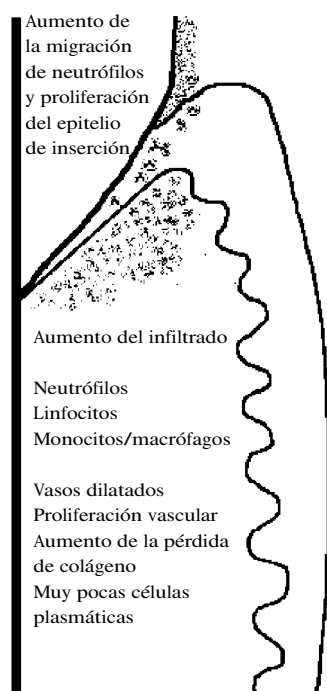


Fig. 7. Lesión inicial. Características de la lesión inicial: 1) Vasculitis de los vasos adyacentes al epitelio de inserción. 2) Exudado de líquido al interior de los tejidos y del surco gingival. 3) Aumento de la migración de leucocitos hacia el epitelio de inserción y el surco gingival. 4) Presencia extravascular de proteínas séricas, especialmente fibrina. 5) Alteración de la porción más coronal del epitelio de inserción. 6) Pérdida de colágeno perivascular.

necen dilatados, pero el número aumenta debido a la apertura de lechos capilares previamente inactivos. Predominan los linfocitos y los macrófagos en la periferia de la lesión, con sólo un número escaso de células plasmáticas. En esta etapa, el infiltrado ocupa alrededor de un 15 % del tejido conectivo, y la destrucción de colágeno en el área infiltrada alcanza el 60-70 %. Las células infiltrativas ocupan el espacio creado por la destrucción del colágeno. Clínicamente los cambios inflamatorios son visibles en forma de edema y eritema (49).

A las 2 o 3 semanas de acumulación de placa, la lesión temprana evoluciona a lesión establecida (fig. 9). Clínicamente esta lesión mostrará más edema y se puede considerar gingivitis «establecida». Se caracteriza por mayor aumento de tamaño del área afectada y predominio de células plasmáticas y linfocitos en la periferia de la lesión; se detectan macrófagos y linfocitos en la lámina propia de la bolsa gingival. Está presente una importante infiltración de neutrófilos en el epitelio de inserción y el epitelio del surco (8, 45, 48, 59, 74, 75). El epitelio de inserción y el sulcular pueden migrar más profundamente en el interior del tejido conectivo. El surco gingival se hace más profundo

y la porción coronal del epitelio de inserción se convierte en epitelio de la bolsa, que no está unido a la superficie del diente y tiene un gran infiltrado de leucocitos, predominantemente neutrófilos, que finalmente migran a través del epitelio al interior del surco gingival.

En estudios de gingivitis a largo plazo realizados en seres humanos que se han prolongado hasta 6 meses (8) no se encuentra, en general, un predominio de células plasmáticas, lo que sugiere que esta característica de la lesión establecida no se produce en seres humanos, como habían sugerido Page y Schroeder (62), aunque sí puede suceder en animales.

Las características de la lesión avanzada incluyen la formación de bolsas, ulceración y supuración de la superficie, destrucción de hueso alveolar y del ligamento periodontal, movilidad y desplazamiento de los dientes, y finalmente su pérdida (fig. 10). La lesión avanzada tiene las mismas características que la establecida, pero se acompaña de destrucción de la inserción de tejido conectivo a la superficie radicular y migración apical del epitelio de inserción (45, 48, 72, 73). La progresión de gingivitis a periodontitis se indica por un cambio del predominio de células T a células B. La destrucción empieza en la cresta del tabique interdental

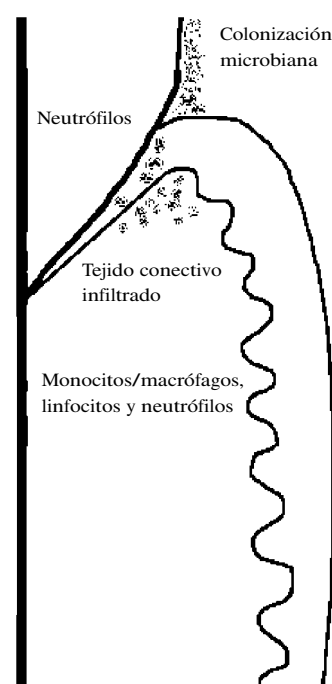


Fig. 8. Lesión temprana. Características de la lesión temprana: 1) Las características descritas en la lesión inicial se acentúan. 2) Acumulación de células linfoides inmediatamente bajo el epitelio de inserción. 3) Alteraciones citopáticas en los fibroblastos residentes. 4) Aumento de la pérdida de la red de fibras de colágeno de la encía marginal. 5) Proliferación inicial de las células basales del epitelio de inserción.

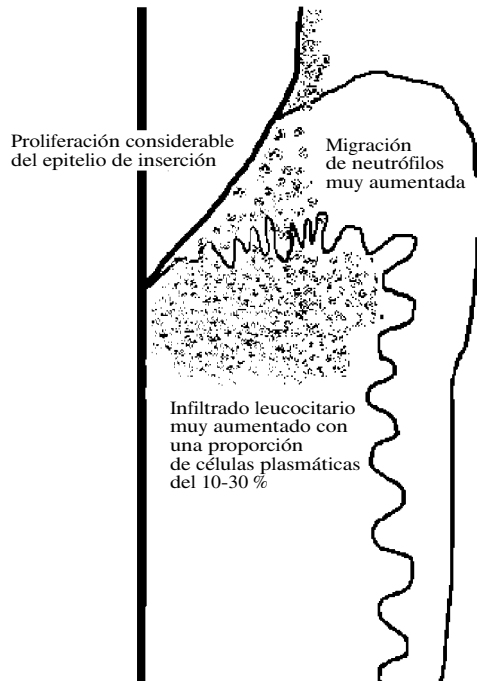


Fig. 9. Lesión de gingivitis crónica establecida. Características de la lesión establecida: 1) Persistencia de las características inflamatorias. 2) Aumento de la proporción de células plasmáticas, pero sin pérdida de hueso. 3) Presencia de inmunoglobulinas en los tejidos conectivos, epitelio de inserción y surco gingival. 4) Pérdida continua de fibras y matriz del tejido fibroso conectivo. 5) Proliferación, migración apical y extensión lateral del epitelio de inserción. 6) Pueden aparecer falsas bolsas debido a la hinchazón gingival.

alrededor de los vasos sanguíneos comunicantes. El epitelio prolifera apicalmente a lo largo de la superficie radicular, lo que lleva a la extensión de proyecciones del epitelio de la bolsa parecidas a dedos, que se introducen profundamente en los tejidos conectivos. Estas proyecciones son como crestas irregulares con una capa basal discontinua y no está adheridas al diente (57).

Diferencias entre gingivitis crónica y periodontitis

Las similitudes en el infiltrado inflamatorio entre la lesión de la gingivitis establecida estable y la lesión avanzada de la periodontitis han animado a muchos investigadores a buscar diferencias cuantitativas y cualitativas que puedan caracterizar la progresión de la gingivitis a periodontitis destructiva.

Seymour y cols. (73) concibieron la hipótesis de que un cambio de predominio de células T a células B causa la periodontitis. No obstante, Page y Schroeder (61) no están de acuerdo, lo mismo que Gillet y cols. (21), quienes demostraron que el infiltrado de células

B se asociaba principalmente a lesiones estables, no progresivas, en gingivitis infantiles. Lijenberg y cols. (44) compararon las densidades de células plasmáticas en sitios con periodontitis progresiva activa y en sitios con bolsas profundas y gingivitis pero sin pérdida significativa de inserción durante un período de 2 años. La densidad de células plasmáticas (51,3 %) estaba muy aumentada en los sitios activos, en comparación con los inactivos (31,0 %). Actualmente se acepta que las células plasmáticas son el tipo celular predominante en la lesión avanzada (16).

Susceptibilidad a la periodontitis

Se considera que la enfermedad periodontal tiene múltiples factores de riesgo. El término «factor de riesgo» se refiere a «un aspecto del comportamiento personal o estilo de vida, una exposición ambiental o una característica presente desde el nacimiento o hereditaria, que sobre la base de la evidencia epidemiológica se considera está asociada con una afec-

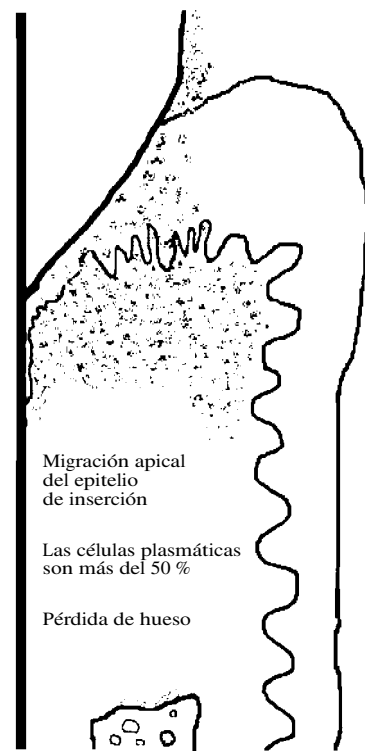


Fig. 10. Lesión avanzada: lesión de periodontitis. Características de la lesión avanzada: 1) Persistencia de las características de la lesión establecida. 2) Extensión de la lesión al hueso alveolar y el ligamento periodontal con pérdida ósea significativa. 3) Pérdida continua de fibras de colágeno y matriz adyacente al epitelio de la bolsa y en el espacio del ligamento periodontal. 4) Formación de bolsas periodontales y migración apical del epitelio de inserción.

ción relacionada con la salud» (43). Los factores de riesgo son parte de la cadena causal de una enfermedad concreta o pueden llevar a la exposición del huésped a la enfermedad (3). La presencia de un factor de riesgo implica un aumento directo de la probabilidad de que se produzca la enfermedad. Aunque determinados microorganismos se han considerado patógenos periodontales potenciales, está claro que los patógenos son necesarios, pero no suficientes, para que se produzca actividad de la enfermedad periodontal destructiva (77). La enfermedad periodontal destructiva es, en realidad, consecuencia de la interacción de factores genéticos, ambientales, microbianos y del huésped (86). La presencia de microorganismos es crucial en la enfermedad periodontal inflamatoria, pero la progresión de la enfermedad está relacionada con los factores de riesgo basados en el huésped. Otros factores de riesgo incluyen genética, edad, sexo, tabaco, factores socioeconómicos y ciertas enfermedades sistémicas.

Factores de riesgo bacterianos

Los ejemplos de microbios implicados como factores de riesgo de la periodontitis son numerosos. Carlos y cols. (10) encontraron que la presencia de *P. intermedia*, junto con sangrado gingival y cálculo, estaba relacionada con la pérdida de inserción en un grupo de adolescentes indios navajos de 14 a 19 años. Grossi y cols. (22) encontraron que *P. gingivalis* y *B. forsythus* estaban asociados a un mayor riesgo de pérdida de inserción como indicador de enfermedad periodontal tras ajustar por edad, placa, tabaco y diabetes. Existen numerosos ejemplos adicionales a partir de los cuales se puede estimar el riesgo acumulativo de una determinada microflora.

Edad

La prevalencia de enfermedad periodontal aumenta con la edad (1). Sin embargo, no está claro si ser mayor está relacionado con un aumento de la susceptibilidad a la enfermedad periodontal, o si los efectos acumulativos de la enfermedad a lo largo de la vida explican el aumento de la prevalencia en los más mayores. Horning y cols. (34) afirmaron que la edad es un factor de riesgo de sufrir enfermedad periodontal, aunque la pérdida de inserción y de hueso alveolar con la edad depende de la presencia de placa y cálculo. Holm-Pederson y cols. (33) y Machtei y cols. (50) sugieren que hasta los 70 años el ritmo de destrucción periodontal es el de la edad adulta. Por lo tanto, parece que la edad por sí misma no es un factor de riesgo, al menos en aquellos individuos con menos de 70 años (20).

Nivel socioeconómico y raza

Datos antiguos del Public Health Service de Estados Unidos (82, 83) indicaban que la enfermedad periodontal era más grave en los individuos que pertenecían a niveles socioeconómicos bajos. Sin embargo, en un estudio más reciente, cuando se ajustaron los datos de enfermedad periodontal por uso de tabaco e higiene oral, no se encontró esta asociación (18, 22, 23). Los datos de la tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (1988-1994) en Estados Unidos (National Health and Nutrition Examination Survey III, NHNES III) indicaban que la enfermedad periodontal destructiva era por lo general más prevalente en hombres que en mujeres, y en negros y mejicanos americanos que en blancos (1). Evidentemente, estos investigadores recomendaron que se dirigieran medidas preventivas primarias y secundarias específicamente a estos grupos (1).

Tabaco

Se ha demostrado una asociación positiva y repetida entre el hábito de fumar y la pérdida de inserción periodontal, tanto en estudios transversales como longitudinales (5, 25-27, 34, 51, 65, 79). El riesgo de periodontitis es considerable cuando un individuo utiliza productos tabáquicos, con proporciones de probabilidad (*ratios*) estimadas del orden de 2,5 a 7,0 o incluso mayores para los fumadores en comparación con los no fumadores (68). Incluso cuando el nivel de acumulación de placa y de inflamación gingival no era significativamente diferente entre fumadores y no fumadores, los fumadores presentaban mayor prevalencia y gravedad de enfermedad destructiva (5, 27, 79). El tabaco compromete el resultado del tratamiento periodontal no quirúrgico (24) y quirúrgico (65), y se ha sugerido que, dado que tanto la cicatrización como la respuesta microbiana al tratamiento son comparables entre ex fumadores y no fumadores, dejar de fumar puede restablecer la respuesta habitual al tratamiento periodontal. El mecanismo por el cual fumar lleva a la pérdida de inserción no es bien conocido (25). Algunos autores han observado que la ocurrencia, frecuencia relativa o combinación de microorganismos asociada a la destrucción periodontal no difiere entre grupos de fumadores y no fumadores (66, 79). Sin embargo, otros autores han publicado que los fumadores tienen mayores niveles de *B. forsythus* y mayor riesgo de infección por estas bacterias que los no fumadores (90). Los fumadores con enfermedad periodontal muestran menos inflamación clínica (14) y sangrado gingival (4) en comparación con los no fumadores, lo que se puede explicar porque uno de los numerosos productos que componen el tabaco, la nicotina, ejerce una vasoconstricción local, redu-

ciendo el flujo sanguíneo, el edema y los signos clínicos de la inflamación.

Enfermedad sistémica

Las enfermedades sistémicas pueden afectar los sistemas de defensa del huésped y, por lo tanto, actuar como factores de riesgo de gingivitis y periodontitis. Se ha encontrado una asociación entre enfermedad periodontal avanzada y disminución del número o de la actividad de los neutrófilos (como ocurre en la neutropenia y en los síndromes de Chédiak-Higashi, Down y Papillon-Lefèvre) (19).

También hay una asociación positiva entre diabetes mellitus y riesgo de enfermedades periodontales inflamatorias (36, 60). Todos los diabéticos tienen un mayor riesgo de sufrir enfermedad periodontal que la población general. Sin embargo, ciertos subgrupos pueden presentar un riesgo particularmente elevado, incluyendo aquellos con mala higiene oral y/o diabetes mal controlada y que presentan complicaciones debidas a la diabetes (33).

En trabajos iniciales, el SIDA parecía estar asociado a formas graves de gingivitis y periodontitis, a menudo manifestada como periodontitis ulcerativa y necrosante. Estudios transversales más recientes no han detectado diferencias en la prevalencia y gravedad de la enfermedad en los individuos con SIDA, en comparación con sujetos control (38, 42, 53, 80).

Otros posibles factores de riesgo de enfermedades periodontales

Estudios preliminares sugieren que el estrés, los disgustos y el comportamiento del que «puede con todo» (*coping behavior*) (56) están asociados a una aumento de la gravedad de la enfermedad periodontal destructiva. Las primeras asociaciones que se establecieron entre estrés y enfermedad periodontal se refirieron a la gingivitis ulceronecrosante aguda (GUNA), también llamada «boca de las trincheras» tras su diagnóstico entre los soldados del frente durante la Primera Guerra Mundial (58). Evidentemente, la GUNA puede tener una causa relacionada con el estrés, pero los datos son insuficientes para sostener la hipótesis de que los factores psicosociales tienen una importancia causal en otras enfermedades periodontales inflamatorias más comunes.

Genética

Aumenta la evidencia de que la genética tiene un papel preponderante en las enfermedades periodontales

(30, 32, 54). Estudios convincentes en gemelos demuestran que factores genéticos predisponen a padecer enfermedad periodontal (54, 55), y en los tipos más raros y graves de periodontitis que afectan a individuos más jóvenes (periodontitis de inicio temprano), los estudios de familias demuestran la importancia de la carga genética (30). Los investigadores están intentando identificar actualmente los genes que pueden estar envueltos en los diferentes tipos de periodontitis. Recientemente se ha identificado una mutación genética en la periodontitis prepuberal, que envuelve la región del cromosoma 11q14, que contiene el gen de la catepsina C responsable de los síndromes de Papillon-Lefèvre y Haim-Monk (31). No obstante, es probable que la búsqueda de genes responsables de otras formas de periodontitis se vea dificultada por la falta de métodos adecuados para diagnosticar y clasificar de forma precisa las enfermedades periodontales, y por la gran posibilidad de que haya múltiples genes envueltos en el proceso. Recientemente se ha prestado mucha atención a los polimorfismos genéticos asociados con genes responsables de la producción de citocinas, que se han relacionado con un aumento del riesgo de padecer periodontitis del adulto (39).

Factores locales de riesgo de enfermedad periodontal

Aunque los factores generales de riesgo han recibido últimamente mucha atención, es importante no olvidar que cualquier factor de retención de placa, como restauraciones desbordantes o deficientes, puede contribuir al riesgo local de padecer enfermedad periodontal.

Conclusión

En seres humanos adultos, una lesión histopatológica establecida con predominio de células plasmáticas es probable que resulte en pérdida ósea. La susceptibilidad a la periodontitis puede estar relacionada con el hecho de que predominen las células plasmáticas en los tejidos de un individuo o un sitio periodontal a continuación del desafío microbiano de la placa. La tendencia de un sitio periodontal o de un individuo a formar un extenso infiltrado de células plasmáticas puede ser indicio de una falta de habilidad para defenderse contra las bacterias periodontopatógenas y, por lo tanto, de una predisposición a la periodontitis. Varios factores de susceptibilidad pueden interaccionar para influir en la respuesta general del huésped, y específicamente en la respuesta inmune.

Bibliografia

- Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988–1994. *J Periodontol* 1999; **70**: 13–29.
- Axelsson P, Lindhe J, Nyström B. On the prevention of caries and periodontal disease. Results of a 15-year longitudinal study in adults. *J Clin Periodontol* 1991; **18**: 182–189.
- Beck J. Methods of assessing risk for periodontitis and developing multifactorial models. *J Periodontol* 1994; **65**: 468–478.
- Bergström J, Floderus-Myehed B. Co-twin control study of the relationship between smoking and some periodontal disease factors. *Community Dent Oral Epidemiol* 1983; **11**: 113–116.
- Bergström J. Cigarette smoking as risk indicator in chronic periodontal disease. *Community Dent Oral Epidemiol* 1989; **17**: 245–247.
- Bragd L, Dahlén G, Wikström M, Slots J. The capability of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides gingivalis*, *Bacteroides intermedius* to indicate progressive periodontitis; a retrospective study. *J Clin Periodontol* 1987; **14**: 95–99.
- Brecx M, Gautchi M, Gehr P, Lang N. Variability of histologic criteria in clinically healthy human gingiva. *J Periodontol Res* 1987; **22**: 468–472.
- Brecx M, Frölicher I, Gehr P, Lang NP. Stereological observations on long term experimental gingivitis in man. *J Clin Periodontol* 1988; **15**: 621–627.
- Brown LJ, Löe H. Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease. *Periodontol 2000* 1993; **2**: 57–71.
- Carlos J, Wolfe M, Zambon J, Kingman A. Periodontal disease in adolescents: some clinical and microbiological correlates of attachment loss. *J Dent Res* 1988; **66**: 1510–1514.
- Darveau RP, Tanner A, Page RC. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol 2000* 1997; **14**: 12–32.
- Dzink J, Socransky S, Ebersole J, Frey D. ELISA and conventional techniques for identification of black-pigmented *Bacteroides* isolated from periodontal pockets. *J Periodontol Res* 1983; **18**: 369–374.
- Dzink J, Socransky S, Haffajee A. The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions of destructive periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1988; **15**: 316–323.
- Feldman R, Bravacos J, Rose C. Association between smoking different tobacco products and periodontal indexes. *J Periodontol* 1983; **54**: 481–487.
- Friedman R, Gunsolley J, Gentry A, Dinius A, Kaplowitz L, Settle J. Periodontal status of HIV-seropositive and AIDS patients. *J Periodontol* 1991; **62**: 623–627.
- Garant PR, Mulvihill JE. The fine structure of gingivitis in the beagle. III. Plasma cell infiltration of the subepithelial connective tissue. *J Periodontol Res* 1972; **7**: 161–172.
- Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol 2000* 1997; **14**: 112–143.
- Genco R. Current view of risk factors for periodontal disease. *J Periodontol* 1996; **67**: 1041–1049.
- Genco RJ, Löe H. The role of systemic conditions and disorders in periodontal disease. *Periodontol 2000* 1993; **2**: 98–116.
- Genco R, Zambon J, Christersson L. The origin of periodontal infections. *Adv Dent Res* 1988; **2**: 245–259.
- Gillett R, Cruchley A, Johnson NW. The nature of the inflammatory infiltrates in childhood gingivitis, juvenile periodontitis and adult periodontitis: immunocytochemical studies using a monoclonal antibody to HLA Dr. *J Clin Periodontol* 1986; **13**: 281–288.
- Grossi S, Genco R, Machtei E, Ho A, Koch G, Dunford R, Zambon J, Hausmann E. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol* 1995; **66**: 23–29.
- Grossi S, Zambon J, Ho A, Koch G, Dunford R, Machtei E, Norderyd O, Genco R. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 1994; **65**: 260–267.
- Grossi SG, Zambon J, Machtei EE, Schifferle R, Andreana S, Genco RJ, Cummins D, Harrap G. Effects of smoking and smoking cessation on healing after mechanical periodontal therapy. *J Am Dent Assoc* 1997; **128**: 99–607.
- Haber J. Smoking is a major risk factor for periodontitis. *Curr Opin Periodontol* 1994; 12–18.
- Haber J, Kent RL. Cigarette smoking in a periodontal practice. *J Periodontol* 1992; **63**: 100–106.
- Haber J, Wattles J, Crowley M, Mandell R, Joshipura K, Kent RL. Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *J Periodontol* 1993; **64**: 16–23.
- Haffajee A, Dzink J, Socransky S. Effect of modified Widman flap surgery and systemic tetracycline on the subgingival microbiota of periodontal lesions. *J Clin Periodontol* 1988; **15**: 255–262.
- Haffajee A, Socransky S, Dzink J, Taubman M, Ebersole J. Clinical, microbiological and immunological features of subjects with refractory periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1988; **15**: 390–398.
- Hart TC. Genetic risk factors for early-onset periodontitis. *J Periodontol* 1996; **67**: 355–366.
- Hart TC, Hart PS, Michalec MD, Zhang Y, Marazita ML, Cooper M, Yassin OM, Nusier M, Walker S. Localisation of a gene for prepubertal periodontitis to chromosome 11q14 and identification of a cathepsin C gene mutation. *J Med Genet* 2000; **37**: 95–101.
- Hassell TM, Harris EL. Genetic influences in caries and periodontal diseases. *Crit Rev Oral Biol Med* 1995; **6**: 319–342.
- Holm-Pederson P, Agerbaek N, Theilade E. Experimental gingivitis in young and elderly individuals. *J Clin Periodontol* 1975; **2**: 14–24.
- Horning GM, Hatch CL, Cohen ME. Risk indicators for periodontitis in a military treatment population. *J Periodontol* 1992; **63**: 297–302.
- Jenkins WMM, Kinane DF. The “high risk” group in periodontitis. *Br Dent J* 1989; **167**: 168–171.
- Katz PP, Wirthlin MR Jr, Szupunar SM, Selby JV, Sepe SJ, Showstack JA. Epidemiology and prevention of periodontal disease in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 1991; **14**: 375–385.
- Kinane DF, Lindhe J. Pathogenesis of periodontal disease. In: Lindhe J, ed. *Textbook of periodontology*. Copenhagen: Munksgaard, 1997.
- Klein R, Quart A, Small C. Periodontal disease in heterosexuals with acquired immune deficiency syndrome. *J Periodontol* 1991; **62**: 535–540.
- Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman

- MG, Pirk FW. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1997; **24**: 72-77.
40. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000* 1997; **14**: 33-53.
 41. Lai C-H, Listgarten M, Shirakawa M, Slots J. *Bacteroides forsythus* in adult gingivitis and periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1987; **2**: 152-157.
 42. Lamster IB, Begg MD, Michell-Lewis D, Fine JB, Grbic JT, Todak GG, el-Sadr W, Gorman JM, Zambon JJ, Phelan JA. Oral manifestations of HIV infection in homosexual men in intravenous drug users. Study design and relationship of epidemiology, clinical and immunologic parameters to oral lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1994; **78**: 163-174.
 43. Last J. A dictionary of epidemiology. 2nd edn. New York: Oxford University Press, 1988: 115-116.
 44. Liljenberg B, Lindhe J, Berglundh T, Dahlén G. Some microbiological, histopathological and immunohistochemical characteristics of progressive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1994; **21**: 720-727.
 45. Lindhe J, Liljenberg B, Listgarten M. Some microbiological features of periodontal disease in man. *J Periodontol* 1980; **51**: 264-269.
 46. Lindhe J, Haffajee AD, Socransky SS. Progression of periodontal disease in adult subjects in the absence of periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1983; **10**: 433-442.
 47. Lindhe J, Okamoto H, Yoneyama T, Haffajee A, Socransky SS. Periodontal loser sites in untreated adult subjects. *J Clin Periodontol* 1989; **16**: 671-678.
 48. Listgarten M, Helldén L. Relative distribution of bacteria at clinically healthy and periodontally diseased sites in humans. *J Clin Periodontol* 1978; **5**: 115-132.
 49. Löe H, Theilade E, Jensen S. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 1965; **36**: 177-187.
 50. Machtei E, Dunford R, Grossi S, Genco R. Cumulative nature of periodontal attachment loss. *J Periodontal Res* 1994; **29**: 361-364.
 51. Machtei E, Dunford R, Hausmann E, Grossi SG, Powell J, Cummins D, Zambon JJ, Genco RJ. Longitudinal study of prognostic factors in established periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1997; **24**: 102-109.
 52. Mahanonda R, Seymour G, Powell L, Good M, Halliday J. Effect of initial treatment of chronic inflammatory periodontal disease on the frequency of peripheral blood T-lymphocytes specific to periodontopathic bacteria. *Oral Microbiol Immunol* 1991; **6**: 221-227.
 53. Masouredis C, Katz M, Greenspan D, Herrera C, Hollander H, Greenspan J, Winkler J. Prevalence of HIV-associated periodontitis and gingivitis in HIV-infected patients attending an AIDS clinic. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviral* 1992; **5**: 479-483.
 54. Michalowicz BS. Genetic and heritable risk factors in periodontal disease. *J Periodontol* 1994; **65**: 479-488.
 55. Michalowicz BS, Aeppli D, Virag JG, Klump DG, Hinrichs JE, Segal NL, Bouchard TJ Jr, Pihlstrom BL. Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol* 1991; **62**: 293-299.
 56. Moss M, Beck J, Kaplan B. Exploratory case-control analysis of psychosocial factors and adult periodontitis. *J Periodontol* 1996; **67**(suppl): 1060-1069.
 57. Muller-Glauser W, Schroeder H. The pocket epithelium: a light and electron microscopic study. *J Periodontol* 1982; **53**: 133-144.
 58. Murayama Y, Kurihara H, Nagai A, Dompkowski D, Van Dyke T. Acute necrotizing ulcerative gingivitis risk factors involving host defense mechanisms. *Periodontol 2000* 1994; **6**: 116-124.
 59. Okada H, Kid T, Yamagami H. Identification and distribution of immunocompetent cells in inflamed gingiva of human chronic periodontitis. *Infect Immun* 1983; **41**: 365.
 60. Oliver RC, Tervonen T. Periodontitis and tooth loss: comparing diabetics with the general population. *J Am Dent Assoc* 1993; **124**: 71-76.
 61. Page RC. Gingivitis. *J Clin Periodontol* 1986; **13**: 345-355.
 62. Page R, Schroeder H. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest* 1976; **33**: 235-249.
 63. Papapanou PN, Wennström JL, Grondhal K. Periodontal status in relation to age and tooth type. A cross-sectional radiographic study. *J Clin Periodontol* 1988; **15**: 469-478.
 64. Payne W, Pafe R, Ogilvie A, Hall W. Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. *J Periodontal Res* 1975; **10**: 51.
 65. Preber H, Bergström J. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following surgical therapy. *J Clin Periodontol* 1990; **17**: 324-328.
 66. Preber H, Bergström J, Linder LE. Occurrence of periopathogens in smoker and non-smoker patients. *J Clin Periodontol* 1992; **19**: 667-671.
 67. Reynolds JJ, Meikle MC. Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. *Periodontol 2000* 1997; **14**: 144-157.
 68. Salvi G, Lawrence L, Offenbacher S. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000* 1997; **14**: 173-201.
 69. Schroeder H, Munzel-Pedrazzoli S, Page R. Correlated morphometric and biochemical analysis of gingival tissues in early chronic gingivitis in man. *Arch Oral Biol* 1973; **18**: 899.
 70. Schroeder H, Graf-de-Beer M, Attström R. Initial gingivitis in dogs. *J Periodontal Res* 1975; **110**: 128.
 71. Schwartz Z, Goultschin J, Dean DD, Boyan BD. Mechanisms of alveolar bone destruction in periodontitis. *Periodontol 2000* 1997; **14**: 158-172.
 72. Seymour G, Greenspan J. The phenotypic characterization of lymphocyte subpopulations in established human periodontal disease. *J Periodontal Res* 1979; **14**: 39-44.
 73. Seymour G, Powell R, Davies W. Conversion of a stable T-cell lesion to a progressive B cell lesion in the pathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease: an hypothesis. *J Clin Periodontol* 1979; **6**: 267-275.
 74. Seymour G, Powell R, Aitken KJ. Experimental gingivitis in humans. A clinical and histologic investigation. *J Periodontol* 1983; **54**: 522-531.
 75. Seymour G, Powell R, Cole K, Aitken J, Brooks D, Beckham I, Zola H, Bradley J, Burns G. Experimental gingivitis in humans. A histochemical and immunological characterization of the lymphoid cell subpopulations. *J Periodontal Res* 1983; **18**: 375-385.
 76. Socransky SS, Haffajee AD, Goodson JM, Lindhe J. New concepts of destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1984; **11**: 21-32.
 77. Socransky S, Haffajee A. The bacterial aetiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol* 1992; **63**: 332-331.
 78. Socransky S, Haffajee A. Evidence of bacterial aetiology: a historical perspective. *Periodontol 2000* 1994; **5**: 7-25.

79. Stoltenberg JL, Osborn JB, Pihlstrom BL, Herzberg MC, Aeppli DM, Wolff LF, Fischer GE. Association between cigarette smoking, bacterial pathogens, and periodontal status. *J Periodontol* 1993; **64**: 1225–1230.
80. Swango P, Kleinman D, Konzelman J. HIV and periodontal health. A study of military personnel with HIV. *J Am Dent Assoc* 1991; **122**: 49–54.
81. Tanner ACR, Haffer C, Bratthall GT, Visconti RA, Socransky SS. A study of the bacteria associated with advancing periodontitis in man. *J Clin Periodontol* 1979; **6**: 278–307.
82. U.S. Public Health Service. National Center for Health Statistics. Periodontal Disease in Adults, United States 1960–1962 PHS Publication no. 1000, Series 11, no. 12. Washington, DC: Government Printing Office, 1965.
83. U.S. Public Health Service. National Center for Health Statistics. Basic data on dental examination findings of persons 1–75 years; United States, 1971–1974. DHEW Publication No. (PHS) 79–1662, Series 11, no. 214. Washington, DC: Government Printing Office, 1979.
84. Van der Weijden GA, Timmerman ME, Danser MM, Nijboer A, Saxton CA, Van der Welden U. Effect of pre-experimental maintenance care duration on the development of gingivitis in a partial mouth experimental gingivitis model. *J Periodontol Res* 1994; **29**: 168–173.
85. van Winkelhoff AJ, van der Velden U, de Graaff J. Microbial succession in recolonizing deep periodontal pockets after single course of supra- and subgingival debridement. *J Clin Periodontol* 1988; **15**: 116–122.
86. Wolff L, Dahlen G, Aeppli D. Bacteria as risk markers for periodontitis. *J Periodontol* 1994; **65**: 498–510.
87. Zachrisson B. A histological study of experimental gingivitis in man. *J Periodontol Res* 1968; **3**: 293–298.
88. Zambon JJ. Periodontal diseases: microbial factors. *Ann Periodontol* 1996; **1**: 879–925.
89. Zambon JJ, Christersson LA, Slots J. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease. Prevalence in patient groups and distribution of biotypes and serotypes within families. *J Periodontol* 1983; **54**: 707–711.
90. Zambon JJ, Grossi SG, Machtei EE, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. Cigarette smoking increases the risk for subgingival infection with periodontal pathogens. *J Periodontol* 1996; **67**(suppl): 1050–1054.