

I. Gallardo Castillo¹
P. Bullón Fernández²

Marcadores de enfermedad periodontal en la saliva

¹ Profesora Colaboradora Estomatología
² Catedrático de Universidad
Facultad de Odontología de Sevilla.

Correspondencia:

Prof. Dr. Pedro Bullón Fernández,
Facultad de Odontología
Avda. Dr. Fedriani s/n
41009 Sevilla.

INTRODUCCIÓN

El problema que nos plantea la enfermedad periodontal es la existencia de muchas incógnitas en su etiología y patogenia, de ahí la multitud de estudios que se están realizando al respecto. Así, al encontrarnos ante un paciente periodontal, no podríamos definir el momento exacto del inicio de la enfermedad, la evolución que ha tenido y la que va a tener en el futuro.

Para dilucidar esto los estudios epidemiológicos intentan encontrar un aspecto que diferencie la población enferma de la población sana, y a éste poder atribuirle alguna relación con la etiopatogenia. Los realizados hasta los años 80 nos presentan resultados muy diferentes debido a que utilizan índices distintos, asumen conceptos dispares sobre la patogenia de la enfermedad y pretenden establecer una relación causa efecto entre el rasgo diferencial de la población enferma de periodontitis (Bullón y cols.⁽¹⁾).

Clásicamente se pensaba que la gingivitis era la precursora de la enfermedad periodontal⁽²⁾, aunque posteriormente se ha visto que un individuo puede permanecer toda su vida con inflamación gingival sin llegar a desarrollar periodontitis; incluso se le ha llegado a considerar como una reacción de defensa y no como una enfermedad⁽³⁾. De estos estudios se deduce que es una enfermedad con una alta prevalencia y que su gravedad está directamente relacionada con el grado de higiene bucal del individuo^(4,6).

Hay que tener en cuenta además el daño que produce en los individuos enfermos; antiguamente se la consideraba la primera causa de pérdida de la dentición en la edad adulta (A.A.P.⁽⁷⁾). Hoy en día se piensa que es la segunda causa, después de la caries. No obstante sigue siendo un problema importante de salud pública, ya que los valores son superiores a otras enfermedades.

El hecho de diagnosticar la periodontitis precozmente, sin dejar que llegue a un estado de amplia destrucción, saber en qué enfermos y por qué evoluciona, es lo que nos interesaría para evitar el desarrollo de la misma y lo que ello conlleva.

Hasta el momento el diagnóstico se ha venido realizando mediante la exploración con sondas periodontales, que nos permiten medir la pérdida de inserción que ha tenido lugar, y la evolución de la pérdida de soporte en el tiempo.

A esto se le añade la serie radiográfica periapical, gracias a la cual conseguimos visualizar la pérdida ósea que ha sufrido el enfermo.

Gracias a un cambio de la metodología en los estudios epidemiológicos actuales, se ha visto que aun siendo una enfermedad frecuente en la población, no lo es tanto como se creía y que las bolsas que con mayor frecuencia aparecen son pequeñas; la periodontitis moderada y severa afecta a un pequeño porcentaje de la población⁽⁸⁾.

Hay estudios, en los que se ha intentado definir el modelo de progresión que sigue la enfermedad; pero se ha visto que no hay un patrón determinado, sino que puede actuar de

682 una forma lenta pero continua, por brotes de actividad seguidos de períodos de latencia o por un brote único. Esta variabilidad no sólo se da entre los distintos individuos, sino dentro de una misma persona dependiendo de la zona que estudiemos.

Por otra parte, se ha visto que dentro de una población, bajo las mismas condiciones de higiene y de alimentación, algunas personas desarrollan la enfermedad y otras no. Parece ser que existe una población con mayor susceptibilidad a padecerla; y que ésta varía en función de la edad del paciente, incrementándose a lo largo de la vida⁽⁹⁻¹³⁾.

Actualmente se definen dos nuevos conceptos en el campo de la patogenia periodontal, que son susceptibilidad y actividad. La susceptibilidad determinaría que un individuo padezca la enfermedad o no y se ve aumentada en relación con la edad. Este concepto determinaría que, en una población, los factores etiológicos clásicos como placa bacteriana y cálculo produzcan una respuesta distinta en la población susceptible en relación a la que no lo es. La actividad se entiende como un concepto de evolución; se produciría la pérdida de inserción en momentos distintos en cada individuo; sobre ella pueden influir factores que no tiene por qué ser los factores etiológicos que se conocen hasta el momento⁽¹⁾. De la combinación de estos dos conceptos se obtiene el término de "grupo de riesgo"⁽¹⁴⁾; la susceptibilidad guarda relación con la etiología del proceso, que una vez establecido evoluciona en función de la actividad.

Para estudiar la evolución de la enfermedad periodontal se deben cambiar los métodos empleados hasta el momento, ya que no nos permiten su análisis, así como tampoco nos permiten valorar cuantitativamente la respuesta al tratamiento. Se trata de realizar estudios longitudinales y no transversales como se venía haciendo; lo que nos permite estudiar a una misma población a lo largo de su vida, detectando los brotes de actividad y la susceptibilidad en relación con la edad.

Para conseguir esto es necesario encontrar el método diagnóstico adecuado. Los métodos actuales se basan en el sondaje y la radiografía. Estos nos miden la pérdida de inserción, pero no sabemos el momento en el que ha ocurrido, si ha sido unos días o meses antes de nuestra exploración o si está ocurriendo en ese mismo momento. Se han utilizado índices en sangre y en fluido crevicular.

También se ha pensado que una de las posibilidades de diagnóstico podría encontrarse en la saliva. Hay muchos trabajos en los que se estudian los componentes de la saliva y su posible relación con el desarrollo de la enfermedad periodontal; Mandel⁽¹⁵⁾ definió cinco categorías de marcadores en saliva que podrían tener potencial diagnóstico: se incluirían pro-

teínas de suero y saliva (inmunoglobulinas), enzimas (del fluido crevicular y bacterianas), células como leucocitos o bacterias, el fenotipo (epitelio queratinizado) y componentes volátiles. Los dos últimos marcadores no han sido suficientemente estudiados, pero del resto se ha visto que pueden ser interesantes las inmunoglobulinas y las enzimas en saliva para el diagnóstico de la enfermedad.

A) PROTEÍNAS DE SUERO Y SALIVA

Inmunoglobulinas

Las proteínas más ampliamente estudiadas son las inmunoglobulinas (Ig). Con el desarrollo de la hipótesis de la placa específica se intenta buscar un tipo de anticuerpo específico en cada categoría de periodontitis; en los últimos cinco años se ha encontrado relación entre las distintas categorías de la enfermedad y el aumento de anticuerpos específicos frente a los patógenos sospechosos de iniciar dicha forma de enfermedad periodontal:

- Periodontitis juvenil localizada - Ac frente a *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Listgarten y cols.⁽¹⁶⁾; Ebersole y cols.⁽¹⁷⁾; Ranney y cols.⁽¹⁸⁾).
- Gingivitis ulceronecrotizante aguda - Ac frente a *Bacteroides intermedius* y algunas espiroquetas (Chung y cols.⁽¹⁹⁾).
- Periodontitis crónica del adulto - Ac frente *Bacteroides gingivalis* (Mouton y cols.⁽²⁰⁾; Taubman y cols.⁽²¹⁾).

Se han estudiado las concentraciones de IgG e IgA salivales y los niveles de anticuerpos IgG e IgA específicos para el *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Y₄, en pacientes con periodontitis juvenil, periodontitis del adulto y en pacientes con periodonto sano⁽²²⁾. Parece ser que los niveles de IgG en saliva eran superiores a los valores normales en individuos con periodontitis del adulto moderada y periodontitis severa; sin embargo, la IgA no se ve afectada por la condición periodontal. También se veía incrementado el nivel de anticuerpos IgG en la periodontitis juvenil no tratada, y algo menos en la tratada y en la periodontitis del adulto, en contraste con los anticuerpos IgA, que veían incrementado su valor en menor proporción en los tres grupos de pacientes.

Ateniéndonos a estos resultados podríamos pensar en la IgG como un parámetro útil para detectar la actividad periodontal. Pero presenta un problema, y es que parece ser que los niveles de anticuerpos IgG al *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa) persisten al menos durante un año después del

tratamiento de la periodontitis, en este caso la juvenil que fue la estudiada.

Haffajee y cols.⁽²³⁾ encontraron elevados los niveles de Ac al Aa y de Aa en bolsas pequeñas (1 mm) y moderadas (4-6 mm) incluso antes de producirse la destrucción activa; sin embargo en el caso de bolsas profundas (8 mm) se encontraron Ac pero no Aa, lo que nos lleva a pensar que no siempre hay relación entre los niveles de Ac y de bacterias con la actividad de la enfermedad.

Tras la terapia inicial y el buen control de placa por parte del paciente, Reiff⁽²⁴⁾ observa que hay una disminución de IgG e IgA en el suero y la saliva en todos los enfermos periodontales, pero que es significativamente mayor en la enfermedad periodontal clase I (American Academy of Periodontology⁽⁷⁾) que en las clases II y III.

También concluye que la saliva es el mejor indicador de la respuesta humoral del periodonto que el suero, al menos en este grupo de pacientes, ya que parece ser que el tratamiento periodontal podría estimular la respuesta inmune sistémica (Fine y Mandel⁽²⁵⁾, Reiff⁽²⁴⁾).

Basu y cols.⁽²⁶⁾ estudian pacientes con periodontitis del adulto antes y después del tratamiento y compara los niveles de *IgG e IgA salivales* con los de un grupo control. Encuentran que la concentración de IgG es mayor y la de IgA menor que en individuos sanos antes del tratamiento; y que después del mismo la concentración de ambas inmunoglobulinas está a niveles normales.

Por el contrario Sandholm y cols.⁽²⁷⁾ encontraron diferencias entre *IgG, IgA e IgM salivales* en la periodontitis juvenil localizada e individuos periodontalmente sanos, sin que estas diferencias fueran alarmantes.

Por otro lado el nivel de *aglutininas IgA* parece reflejar la estimulación del sistema inmune en los tejidos periodontales. Se desconoce la naturaleza del antígeno de la superficie del eritrocito que es reconocido por la aglutinina salival de la parótida⁽²⁸⁾.

Se podría utilizar este parámetro como indicador de la actividad y de ayuda a la hora de establecer un plan de tratamiento.

El nivel de aglutinación no guarda relación con el grado de pérdida ósea previa, sino que está relacionada con la actividad del proceso inflamatorio en ese momento.

Complemento

Muchos estudios intentan ver el papel del complemento en la enfermedad periodontal; la mayoría implican los factores del

mismo como componentes inmuno-reactivos que destruyen el tejido^(29,30).

Se ha encontrado un incremento del porcentaje de la fracción C3 frente al acúmulo de placa y desarrollo de la gingivitis experimental.

Prostaglandinas

Las prostaglandinas (PG) no se han estudiado aún en saliva, pero se encuentran estudios de las mismas en el fluido crevicular.

Offenbacher y cols.⁽³¹⁾ encontraron un aumento de PGE2 en el fluido crevicular en pacientes con periodontitis en comparación con pacientes que padecían gingivitis. Posteriormente, en otro estudio (Offenbacher⁽³²⁾) se mostró una relación entre fluido crevicular, nivel de PGE2 y nivel de la misma en los tejidos adyacentes.

Se ha visto que los niveles de PGE2 en el fluido crevicular en las zonas con pérdida de inserción es cinco veces mayor que en las zonas que permanecen estables (Offenbacher⁽³³⁾).

En el estudio realizado por Williams y cols.⁽³⁴⁾, se ha comprobado que la administración de ibuprofeno (inhibidor de las PG) puede reducir significativamente la pérdida de hueso en animales.

Citocinas

La interleucina 1 (IL-1) aumenta la producción de células B, la función de células T_H, estimula el crecimiento de los fibroblastos y la producción de colagenasa y PG.

Tampoco hemos encontrado estudios en saliva, pero se ha detectado en el fluido crevicular comprobándose que los niveles son superiores en los sitios inflamados con respecto a los normales o sanos (Charon y cols.⁽³⁵⁾).

Enzimas

La saliva humana contiene muchos tipos de enzimas: proteasas (colagenasa, elastasa, catepsina, tripsina), glicosidasas, fosfatasa, lipasa, lisozima, etc. La saliva contiene una cantidad de enzimas mucho mayor que la secreción pura glandular, algunas de estas enzimas se originan en los microorganismos que se encuentran en la cavidad oral⁽³⁶⁾. Otros orígenes son las glándulas salivales, células epiteliales, PMN, plasma y sustancias procedentes de la dieta⁽³⁷⁾.

Entre los muchos componentes salivales estudiados se encuentra la cistatina (Henskens y cols.⁽³⁸⁾). Se trata de un

684 inhibidor fisiológico de la cisteín-proteinasa (enzima catalítica capaz de degradar péptidos, proteínas y colágeno). La enzima puede provocar un daño tisular irreversible bajo determinadas condiciones patológicas. En la patogenia de la enfermedad periodontal, la respuesta inflamatoria del organismo frente a las bacterias periodontopatógenas es la producción de enzimas proteolíticas por el tejido inflamado. Las catepsinas lisosomales B, H y L se han detectado en el tejido gingival y el fluido crevicular de pacientes con periodontitis (Cox y cols.⁽³⁹⁾, Eley y cols.^(40,41), Eisenhower y cols.⁽⁴²⁾, Kunimatsu y cols.⁽⁴³⁾, Lah y cols.⁽⁴⁴⁾, y se ha visto que degradan colágeno (Buck y cols.⁽⁴⁵⁾, Everts y cols.⁽⁴⁶⁾, Noorden y cols.⁽⁴⁷⁾) y hueso (Delaisse y cols.^(48,49)). La cisteín-proteinasa también es producida por protozoos y bacterias, lo que facilita la invasión y la metabolización de las proteínas del huésped^(50,51) (proteínas plasmáticas⁽⁵²⁾, Ig^(53,54), colágeno⁽⁵⁵⁾ y fibronectina⁽⁵⁶⁾). La actividad de estas enzimas está controlada y regulada por proteínas inhibitoras como la cistatina, producidas por el huésped.

En saliva la cistatina se encuentra en tres formas: ácida (S y SA), neutra (SN y D) y básica (C)⁽⁵⁷⁻⁶¹⁾. Todas ellas son producidas por las glándulas seromucosas, y en menor grado por la glándula parótida⁽⁶²⁻⁶⁴⁾. Las formas ácida y neutra (S, SA, SN y D) sólo se encuentran en la saliva, y el fluido lagrimal⁽⁵⁷⁻⁶¹⁻⁶²⁻⁶⁵⁻⁶⁸⁾; mientras que la cistatina C se ha detectado en todos los fluidos biológicos humanos estudiados⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾.

Se pensó que la cistatina podría jugar un papel importante en la protección de la cavidad oral frente a la actividad proteolítica de la cisteín-proteinasa procedente de las células de la inflamación (catepsinas B, H y L) o de las bacterias periodontopatógenas durante la periodontitis; ya que en otros estudios⁽⁷²⁻⁷⁴⁾ se ha visto un aumento de la concentración de cistatina C y de su actividad en el total de la saliva y en la saliva parotídea de sujetos con periodontitis en comparación con sujetos sanos.

Henskens y cols.⁽³⁸⁾ pretendían estudiar los parámetros bioquímicos y si se veían afectados por el tratamiento periodontal; encontraron que la concentración de proteínas en el total de la saliva tiene una ligera tendencia a decrecer, mientras que en la saliva de la glándula parótida no influye el tratamiento periodontal.

La *elastasa* (derivada de los neutrófilos) y la tripsina (procedente de bacterias como *Porphyromonas gingivalis* y *Treponema denticola*, de la calicreína, la plasmina y la trombina) están incrementadas en la periodontitis con respecto al grupo control (Nieminen y cols.⁽⁷⁵⁾), pero gracias al tratamiento inicial los valores y la actividad de las proteasas decrece de forma importante, y tras el tratamiento de mantenimiento o el

quirúrgico si fuera necesario, se consigue alcanzar valores de normalidad.

De las enzimas estudiadas, la elastasa parece reflejar más fielmente la destrucción periodontal. En comparación con las demás, su actividad es mucho mayor en la periodontitis del adulto, y ésta depende de la profundidad de la bolsa (> 0 = 6mm) y de la extensión de la inflamación periodontal.

Todo lo expuesto nos hace pensar que la detección de la actividad de la elastasa en pacientes con periodontitis del adulto podría servirnos de ayuda para examinar la enfermedad periodontal y hacer un seguimiento del proceso de curación tras la terapia (Nieminen⁽⁷⁵⁾).

Más recientemente Tipton y cols.⁽⁷⁶⁾ investigan de qué forma la saliva, las enzimas salivales lactoperoxidasa y catalasa y la mucina salival proporcionan protección a los fibroblastos gingivales frente a la acción tóxica del peróxido de hidrógeno (H₂O₂) contenido en los agentes blanqueadores dentales. Los parámetros estudiados son la viabilidad y morfología vistas al microscopio, la proliferación celular y la producción de fibronectina y fibras colágeno tipo I. En cuanto a viabilidad/morfología, proliferación y producción de fibronectina, la protección proporcionada por la saliva, lactoperoxidasa y catalasa es dosis-dependiente; mientras que la mucina proporciona poca o ninguna protección. Frente al efecto de inhibición de la producción de colágeno, todos los parámetros dan una protección total o parcial. Se observa que la saliva y las enzimas que contiene reducen el efecto tóxico del H₂O₂ en los tejidos orales.

Se ha estudiado que la collagenasa deriva de los neutrófilos del surco gingival, y que se encuentra en cantidades 14-20 veces superiores en pacientes con periodontitis del adulto y periodontitis juvenil localizada, que en individuos sanos. Los niveles de la enzima disminuyen tras el tratamiento y desaparecen en individuos edéntulos (Gangbar y cols.⁽⁷⁷⁾, Uitto y cols.⁽⁷⁸⁾).

A pesar de estos resultados, la relación entre la actividad de la collagenasa en saliva y la enfermedad periodontal activa no se ha podido clarificar.

Por otro lado las *glucosidasas* como alpha-glucosidasa y beta-galactosidasa incrementa su actividad tras la terapia inicial, pero tras el tratamiento completo la actividad decrece; el por qué de estos cambios es desconocido⁽⁷⁹⁾.

Las *fosfatasas ácidas* no guardan relación con la enfermedad periodontal (Cimasoni y cols.⁽⁷⁹⁾); sin embargo las fosfatasas alcalinas están incrementadas en relación con gingivitis (Baehni y cols.⁽⁸⁰⁾) y bolsas profundas (Ishikawa y Cimasoni⁽⁸¹⁾). Puesto que el aumento en suero se asocia a enfermedad ósea,

en el fluido crevicular nos hace pensar en una destrucción en fase activa de la enfermedad.

Con respecto a la lisozima, que se encuentra en los gránulos azurófilos y específicos de los PMN y de fagocitos mononucleares⁽²⁵⁾, se han obtenido resultados contradictorios. En algunos estudios se ven incrementados los valores de la misma en el fluido crevicular de pacientes con enfermedad severa y durante la gingivitis experimental (Brandtzaed y Mann⁽⁸²⁾); mientras que Van Palenstein-Helderman⁽⁸³⁾ no encuentra diferencias significativas entre individuos sanos y con diversos grados de inflamación gingival.

Friedman y cols.⁽⁸⁴⁾ tampoco encuentran diferencias entre sujetos sanos, con gingivitis y periodontitis; pero sí observan un incremento (se duplica) en pacientes con periodontitis juvenil localizada con respecto a los tres grupos anteriores. Coincidiendo con este estudio, McArthur y cols.⁽⁸⁵⁾ encuentran que los PMN liberan una mayor concentración de lisozima en el suero de individuos con periodontitis juvenil y en presencia de *Actinomyces actinomycetemcomitans*.

Si bien por sí sola no se sabe con seguridad si nos puede servir como ayuda diagnóstica, Friedman y cols.⁽⁸⁶⁾ sugieren que la razón lisozima/lactoferrina pudiera tener valor diagnóstico para la periodontitis juvenil.

B) COMPONENTES INFLAMATORIOS

En las décadas de los 60 y los 70 se empezó a estudiar la presencia de leucocitos en la saliva. En el surco gingival hay una gran cantidad de neutrófilos que se ven incrementados durante la inflamación; aunque la proporción poli/mononucleares no se ve alterada, tienen un papel clave en la respuesta a los microorganismos patógenos. Así se pensó que los factores derivados de los leucocitos en el fluido crevicular pueden ser importantes desde el punto de vista diagnóstico (Klinkhammer y cols.)⁽⁸⁶⁻⁸⁹⁾. Sin embargo en estudios como los de Woolweaver y cols.⁽⁹⁰⁾ y Cox y cols.⁽⁹¹⁾ se encontró una pobre relación entre los niveles de leucocitos y el estado de salud gingival.

Los leucocitos tienen una cantidad importante de hidrolasas, proteasas neutras y agentes antibacterianos que ayudan a la fagocitosis; pero que al ser estimulados y liberados en el surco pueden destruir el tejido adyacente.

Uno de los agentes antibacterianos contenidos en los PMN es la *lactoferrina*, que ayuda a la eliminación de la bacteria, ya que compete con ella por el hierro esencial que necesita. Se

encuentran niveles duplicados en gingivitis, periodontitis del adulto y periodontitis juvenil localizada en relación a individuos sanos, por lo que nos podría servir de indicador de la actividad de los PMN en sitios específicos (Friedman y cols.⁽⁸⁴⁾).

Otros autores como Rasch y cols.⁽⁹²⁾, estudian el *factor de activación plaquetario* (PAF) y su implicación en una serie de procesos que se dan en varias células y tejidos, entre los que se pueden incluir la activación del leucocito polimorfonuclear, la agregación y la fagocitosis del monocito/macrófago, la activación de los eosinófilos, el aumento de la permeabilidad vascular, la vasoconstricción y contracción del músculo liso.

Se trata de un fosfolípido acetilado con capacidad de inducir una marcada respuesta inflamatoria. Parece ser que se origina en el surco gingival y que se encuentra en muy bajas concentraciones o está ausente en individuos sanos edéntulos (McManus y cols.⁽⁹³⁾). Se ha aislado en la encía y el fluido crevicular en relación a signos clínicos de inflamación periodontal (Noguchi y cols.⁽⁹⁴⁾, Rasheed y cols.⁽⁹⁵⁾). En pacientes con periodontitis, los niveles de PAF dependen de la extensión de la misma (Garito y cols.⁽⁹⁶⁾), y en aquellos pacientes con periodontitis refractaria se encuentran niveles muy por encima de los que se obtienen tras la terapia periodontal y de mantenimiento (Díaz y cols.⁽⁹⁷⁾).

Los niveles de PAF disminuyen considerablemente desde la visita inicial hasta después del raspado y alisado radicular, viéndose también una reducción tras la profilaxis dental y el control de placa, ya que consigue una reducción importante de la inflamación gingival.

Sin embargo, los niveles de polimorfonucleares en saliva disminuyen muy poco tras la profilaxis dental y la enseñanza de higiene oral; por otro lado sí decrece considerablemente tras el raspado y alisado radicular (307 ± 52 PMN/mm² a 173 ± 32 PMN/mm²).

La reducción del nivel de PAF en saliva es paralela a la reducción de la inflamación periodontal, considerando como tal la disminución del sangrado al sondaje y de los niveles de polimorfonucleares en saliva. Estos resultados coinciden con el estudio transversal realizado por Garito y cols.⁽⁹⁶⁾.

Con respecto a la profundidad de sondaje se ve disminuida modesta pero significativamente tras el raspado y alisado radicular en zonas con profundidad moderada (4 ó 6 mm), lo cual está acompañado por un incremento del número de sitios con profundidad de sondaje pequeña (<4 mm).

Los cambios clínicos obtenidos tras la terapia inicial son bastante menores en sujetos con destrucción moderada que en pacientes con destrucción severa.

Caton y cols.^(98,99) observaron que la higiene oral y un

686 episodio de raspado subgingival reducen de una forma importante la densidad de PMN y linfocitos/macrófagos/monocitos en las zonas proximales que dejan de sangrar, en comparación con zonas que siguen sangrando.

Los resultados obtenidos de estos estudios sugieren que hay una relación entre los niveles en saliva de PAF y el carácter y magnitud del infiltrado inflamatorio periodontal.

La importancia del factor de activación plaquetario se extiende a la producción de IL-1 por los monocitos⁽¹⁰⁰⁾ y a la estimulación de los osteoclastos⁽¹⁰¹⁻¹⁰³⁾, lo cual puede contribuir a la reabsorción ósea localizada en la enfermedad periodontal crónica.

Además, el PAF inhibe la producción de IL-2 por los linfocitos T^(104,105) y regula la función de los linfocitos B⁽¹⁰⁶⁾.

C) COMPONENTES DEL COLÁGENO

Si por otro lado se estudian los niveles de fibronectina en saliva y se compara en individuos sanos e individuos enfermos de enfermedad periodontal crónica, no se encuentran diferencias⁽¹⁰⁷⁾, a pesar de que el fluido crevicular sea un exudado de plasma en el caso de enfermedad, con igual concentración de proteínas que éste, y que en individuos sanos se trate de un trasudado extracelular normal.

Estos resultados sugieren que no se puede emplear el índice de fibronectina para identificar individuos con riesgo de padecer la enfermedad periodontal, excepto en algunas ocasiones por tratarse de casos extremos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bullón P, Ríos JV, Machuca G, Martínez-Sahuquillo A, Velasco E. Susceptibilidad y actividad periodontal: conceptos actuales. *Periodontia* 1993;3:78-88.
2. Greene JC. Discussion: Natural history of periodontal disease in man. *J Clin Periodontol* 1986;13:441-444.
3. Sheihan A. Public health aspects of periodontal disease in Europe. *J Clin Periodontol* 1991;18:362-369.
4. Belting CM, Massler M, Schour I. Prevalence and incidence of alveolar disease in man. *J Am Dent Assoc* 1953;47:190-197.
5. Schei O, Waerhaug J, Lovdal A, Arno A. Alveolar bone loss as related to oral hygiene and age. *J Periodontol* 1959;30:7-16.
6. Ormes WM, Sheridan RC. Prevalence of periodontal disease determined by the presence of periodontal pocket alone. *J Periodontol* 1965;36:112-114.
7. American Academy of Periodontology. Proceedings from State of the Art Workshop. *J Periodontol* 1982;53:477-501.
8. Brown LJ, Oliver RC, Loe H. Periodontal disease in U.S. in 1981: prevalence, severity, extent and role in tooth mortality. *J Periodontol* 1989;60:363-370.
9. Beck JD, Linson PA, Field HM, Hawkins BF. Risk factors for various levels of periodontal disease treatment needs in Iowa. *Community Dent Oral Epidemiol* 1984;12:17-22.
10. Baelum V, Fejerskov O, Karring T. Oral hygiene, gingivitis and periodontal breakdown in adult Tanzanians. *J Periodontol Research* 1986;21:221-232.
11. Baelum V, Fejerskov O, Manji F. Periodontal disease in adult Kenyans. *J Clin Periodontol* 1988;15:445-4.
12. Cutress TW, Powel RN, Boll ME. Differing profiles of periodontal disease in two similar South Pacific islands populations. *Community Dent Oral Epidemiol* 1982;10:193-203.
13. Hugoson A, Jordan T. Frequency distribution of individual aged 20-70 years according to severity of periodontal disease. *Community Dent Oral Epidemiol* 1982;10:187-192.
14. Johnson NW, Griffiths GS, Wilton JMA, Maiden MFJ, Curtis MA, Gillett IR, Wilson DT, Sterne JAC. Detection of high-risk groups and individuals for periodontal disease. Evidence for the existence of high-risk groups and individuals and approaches to their detection. *J Clin Periodontol* 1988;15:276-282.
15. Mandel ID. Markers of periodontal disease susceptibility and activity derived from saliva. In: Johnson NW(ed). *Risk markers for oral diseases*. Vol. 3. Periodontal diseases. London: Cambridge University Press, 1991: 228-253.
16. Listgarten MA, Lai CH, Evian CI. Comparative antibody titers to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in juvenile periodontitis, chronic periodontitis and periodontally healthy subjects. *J Clin Periodontol* 1981;8:155-164.
17. Ebersole JL, Taubman MA, Smith DJ, Genco RJ, Frey DE. Human immune responses to oral microorganisms. I. Association of localized juvenile periodontitis (JP) with serum antibody responses to *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Clin Exp Immunology* 1982;46:43-52.
18. Raney RR, Yamni NR, Burmeister JA, Tew JG. Relationship between attachment loss and precipitating serum antibody to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in adolescents and young adults having severe periodontal destruction. *J Periodontol* 1982; 53:1-7.
19. Chung CP, Nisengard RJ, Slots J, Genco RJ. Bacterial IgG and IgM antibody titers in acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J Periodontol* 1983;54:557-562.
20. Mouton C, Hammond PG, Slots L, Genco RJ. Serum antibodies to oral *Bacteroides asaccharolyticus* (*Bacteroides gingivalis*). Relationship to age and periodontal disease. *Inf Immunity* 1981; 31:182-192.
21. Taubman MA, Ebersole JL, Smith DJ. Association between systemic and local antibody and periodontal diseases. In Genco RJ, Mergenhagen SE (eds.). *Host-parasite interactions in periodontal disease*, 1982; pp. 283-298. Washington, D.C.: American Society for Microbiology.
22. Sandholm L, Tolo K, Olsen I. Salivary IgG, a parameter of periodontal disease activity? High responders to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Y4 in juvenile and adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1987;14:289-294.

23. Haffajee AD, Socransky SS, Ebersole JL, Smith DJ. Clinical, microbiological and immunological features associated with the treatment of active periodontitis lesions. *J Clin Periodontol* 1984;9: 600-618.
24. Reiff RL. Serum and salivary IgG and IgA response to initial preparation therapy. *J Periodontol* 1984;55:299-305.
25. Fine D, Mandel ID. Indicators of periodontal disease activity: an evaluation. *J Clin Periodontol* 1986;13:533-546.
26. Basu MK, Glenwright HD, Fox EC, Becker JF. Salivary IgG and IgA before and after periodontal therapy. A preliminary report. *J Periodont Res* 1976;11:226-229.
27. Sandholm L, Grönblad E. Salivary immunoglobulins in patients with juvenile periodontitis and their healthy siblings. *J Periodontol* 1984;55:9-12.
28. Suber JF, Boackle RJ, Javed T, Vesely J. Parotid saliva agglutinins for sheep erythrocytes as a measure of ongoing inflammation in periodontal disease. *J Periodontol* 1984;55:512-515.
29. Snyderman R. Role for endotoxin and complement in periodontal tissue destruction. *J Dent Res* 1972 (Supl 2);51:356-361.
30. Kahn Berg KE, Lindhe J, Attstrom R. The role of complement in initial gingivitis. I. The effect of de complementation by cobra venom factor. *J Periodont Res* 1976;11:269-278.
31. Offenbacher S, Farr DH, Goodson JM. Measurement of Prostaglandin E in crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 1981;8: 359-367.
32. Offenbacher S, Odeh BM, Gray RC, VanDyke TE. Crevicular fluid prostaglandin E levels as a measure of the periodontal disease status of adult and juvenile patients. *J Periodont Res* 1984;19: 1-13.
33. Offenbacher S, Odle B, Vandyke TE. Crevicular fluid Prostaglandin E2 levels predict periodontal attachment loss. *J Dent Res* (Special Issue A) 1985;64: Abstract #1797, 374.
34. Williams RC, Jeffcoat MK, Kaplan ML, Goldhaber P, Johnson HG, Wechter WJ. Flurbiprofen: A potent inhibitor of alveolar bone resorption in Beagles. *Science* 1985;227:640-642.
35. Charon JA, Luger TA, Mergenhagen SE, Oppenheim JJ. Increased thymocyte-activating factor in human gingival fluid during gingival inflammation. *Inf Immunity* 1982;38:1190-1195.
36. Chauncey HH. Salivary enzymes. *J Am Dent Assoc* 1961;63:361-366.
37. Nakamura M, Slots J. Salivary enzymes. Origin and relationship to periodontal disease. *J Periodont Res* 1983;18:559-569.
38. Henskens Y, van der Weijden FA, Van Der Keijbus P, Veerman E, Timmerman M, Van der Velden U, Nieuw A. Effect of periodontal treatment on the protein composition of whole and parotid saliva. *J Periodontol* 1996;67:205-212.
39. Cox SW, Eley BM. Detection of cathepsin B- and L-, elastase-, trypsin-, trypsin- and dipeptidylpeptidase IV-like activities in crevicular fluid from gingivitis and periodontitis patients with peptidyl derivatives of 7-amino-4-trifluoromethylcoumarin. *J Periodont Res* 1989;24:353-361.
40. Eley BM, Cox SW. Cathepsin B- and L-like activities at local gingival sites of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 1991;18: 499-504.
41. Eley BM, Cox SW. Cathepsin B/L-, elastase-, trypsin-, and dipeptidyl peptidase IV-like activities in gingival crevicular fluid: correlation with clinical parameters in untreated chronic periodontitis patients. *J Periodont Res* 1992;27:62-69.
42. Eisenhower DA, Hutchinson R, Javed T, McDonald JK. Identification of a cathepsin B-like protease in the crevicular fluid of gingivitis patients. *J Dent Res* 1983;62:917-921.
43. Kunimatsu K, Yamamoto K, Ichimaru E, Kayto I. Cathepsin B, H and L activities in gingival crevicular fluid from chronic adult periodontitis patients and experimental gingivitis subjects. *J Periodont Res* 1990;25:69-73.
44. Lah T, Skaleric U, Babnik U, Turk V. Cathepsin D, L and B in inflamed gingiva. *J Periodont Res* 1985;20:458-466.
45. Buck MR, Karustis DG, Day NA, Honn KV, Sloane BF. Degradation of extracellular-matrix proteins by human cathepsin B from normal and tumour tissues. *Biochem J* 1992;282:273-278.
46. Everts V, Delaissè J-M, Korper W, Niehof A, Vaes G, Beertsen W. Degradation of collagen in the bone-resorbing compartment underlying the osteoclast involves both cysteine-proteinases and matrix metalloproteinases. *J Cell Physiol* 1992;150:221-231.
47. Noorden Van CFJ, Everts V. Selective inhibition of cysteine proteinases by Z-Phe-AlaCH2F suppresses digestion of collagen by fibroblasts and osteoclasts. *Biochem Biophys Res Com* 1991;178: 178-184.
48. Delaissè J-M, Eeckhout Y, Vaes G. Inhibition of bone resorption in culture by inhibitors of thiol proteinases. *Biochem J* 1980;192: 365-368.
49. Delaissè J-M, Eeckhout Y, Vaes G. In vivo and in vitro evidence for the involvement of cysteine proteinases in bone resorption. *Biochem Biophys Res Com* 1984;125:441-447.
50. Neuberger A, Brocklehurst K. *Hydrolytic enzymes*. Amsterdam: Elsevier, 1987: 1-300.
51. McKerrow JH. The proteases and pathogenicity of parasitic protozoa. *Ann Rev Microbiol* 1993;47:821-853.
52. Carlsson J, Herrmans BF, Höfling JF, Sundqvist GK. Degradation of the human proteinase inhibitors alpha-1-antitrypsin and alpha-2-macroglobulin by *Bacteroides gingivalis*. *Infect Immun* 1984; 46:644-648.
53. Fishburn CS, Slaney JM, Carman RJ, Curtis MA. Degradation of plasma proteins by the trypsin-like enzymes of *Porphyromonas gingivalis* and inhibition of protease activity by a serine protease inhibitor of human plasma. *Oral Microbiol Immunol* 1991;6: 209-215.
54. Gregory RL, Kim DE, Kindel JC, Lloyd DR. Immuno-globulin-degrading enzymes in juvenile periodontitis. *J Periodont Res* 1992;27:176-183.
55. Van Steenberghe TJM, de Graaff J. Proteolytic activity of black-pigmented *Bacteroides* strains. *FEMS Microbiol Lett* 1986;33:219-222.
56. Lantz MS, Allen RD, Duck LW, Switalski LM, Hook M. *Porphyromonas gingivalis* surface compounds bind and degrade connective tissue proteins. *J Periodont Res* 1991;26:23-31.
57. Isemura S, Saitoh E, Ito S, Isemura M, Sanada K. A cysteine-proteinase inhibitor of human whole saliva. *J Biochem* 1984;96: 1311-1314.

58. Isemura S, Saitoh E, Sanada K. Characterization of a new cysteine proteinase inhibitor of human saliva, cystatin SN, which is immunologically related to cystatin S. *FEBS Lett* 1986;198:145-149.
59. Isemura S, Saitoh E, Sanada K. Characterization and amino acid sequence of a new acidic cysteine proteinase inhibitor (cystatin SA) structurally closely related to cystatin S, from human saliva. *J Biochem* 1987;102:693-704.
60. Freije JP, Abrahamson M, Olafsson I, Velasco G, Grubba, López-Otín C. Structure and expression of the gene encoding cystatin D, a novel human cysteine proteinase inhibitor. *J Biol Chem* 1991;266:20583-20543.
61. Freije JP, Balbín M, Abrahamson M et al. Human cystatin D. cDNA cloning, characterization of the Escherichia coli expressed inhibitor and identification of the native protein in saliva. *J Biol Chem* 1993;268:15737-15744.
62. Aguirre A, Testa-Weintraub LA, Banderas A et al. Levels of salivary cystatins in human parotid and submandibular-sublingual salivas. *J Dent Res* 1990; 69 (Spec. Issue): 166 (Abstr. 464).
63. Rathman WM, Van den Keijbus PAM, Van Zeyl MJ, Döpp EA, Veerman ECI, Nieuw Amerongen AV. Characterization of monoclonal antibodies to human salivary (glyco)proteins. Cellular localization of mucin, cystatin-like 14 kD protein and 20 kD glycoprotein in the human submandibular gland. *J Biol Buc* 1990; 18:19-27.
64. Henskens YMC, Van der Velden U, Veerman ECI, Nieuw Amerongen AV. Cystatins S and C human whole saliva and glandular salivas in periodontal health and disease. *J Dent Res* 1994; 73:1606-1614.
65. Isemura S, Saitoh E, Sanada K, Minakata K. Identification of full-sized forms of salivary (S-type) cystatins (cystatin SN, cystatin SA, and two phosphorylated forms of cystatin S) in human whole saliva and determination of phosphorylation sites of cystatin S. *J Bio* 1991;110:648-654.
66. Rathman WN, van Zeyl MJ, van den Keijbus PAM, Veerman ECI, Nieuw Amerongen AV. Comparison of a salivary 14 Kd protein displaying cysteine proteinase inhibitory activity with other salivary cystatins. *J Biol Buc* 1990;18:9-18.
67. Shomers JP, Tabak LA, Levine MJ, Mandel ID, Hay DI. Properties of cysteine-containing phosphoproteins from human submandibular-sublingual saliva. *J Dent Res* 1982;61:397-399.
68. Barka T, Asbell A, Noen van der H, Prasad A. Cystatins in tear fluid. *Current Eye Res* 1991;10:25-34.
69. Abrahamson M, Salvesen G, Barret AJ, Grubb A. Isolation of six proteinase inhibitors from human urine. Their physicochemical and enzyme kinetic properties and concentrations in biological fluids. *J Biol Chem* 1986;261:11282-11289.
70. Grubb A, Löfberg H. Human y-trace, a basic microprotein: amino acid sequence and presence in the adenohypophysis. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1982;79:3024-3027.
71. Grubb A, Weiber H, Löfberg H. The y-trace concentration of normal human seminal plasma is thirty-six times that of normal human blood plasma. *Scand J Clin Lab Invest* 1983;43:421-425.
72. Henskens YMC, van der Velden U, Veerman ECI, Nieuw Amerongen AV. Protein, albumin and cystatin concentrations in saliva of healthy subjects and of patients with gingivitis or periodontitis. *J Periodont Res* 1993;28:43-48.
73. Henskens YMC, van der Velden U, Veerman ECI, Nieuw Amerongen AV. Cystatin C levels of whole saliva are increased in periodontal patients. *Ann NY Acad Sci* 1993;624:280-282.
74. Henskens YMC, Keijbus van den PAM, Veerman ECI, et al. Protein composition of whole and parotid saliva in healthy and periodontitis subjects. Determination of cystatins, albumin, amylase and IgA. *J Periodont Res* 1995: in press.
75. Nieminem A, Nordlund L, Uitto V. The effect of treatment on the activity of salivary proteases and glycosidases in adults with advanced periodontitis. *J Periodontol* 1993;64:297-301.
76. Tipton DA, Braxton SD, Dabbous M. Role of saliva and salivary components as modulators of bleaching agent toxicity to human fibroblasts in vitro. *J Periodontol* 1995;66:766-774.
77. Gangbar S, Overall CM, McCulloch CAG, Sodek J. Identification of polymorphonuclear leukocyte collagenase and gelatinase activities in mouthrinse samples: correlation with periodontal disease activity in adult and juvenile periodontitis. *J Periodont Res* 1990;25:257-267.
78. Uitto VJ, Suomalainen K, Sorsa T. Salivary collagenase. Origin, characteristics and relationship to periodontal health. *J Periodont Res* 1990;25:135-142.
79. Cimasoni G. *Crevicular fluid updated*. Basel Krager. (1983).
80. Baehni P, Sudan JM, Steube W, CIMASONI G. Enzymes lysosomiales dans les produits de ricange de la region parodontale marginale au cours de la gingivite experimentale chez l'home. *J Biol Buc* 1975;3:143-156.
81. Ishikawa I, Cimasoni G. Alkaline phosphatase in human gingival fluid and its relation to periodontitis. *Arch Or Biol* 1970; 15:1401-1404.
82. Brandtzaed P, Mann WV. A comparative study of the lysozyme activity of human gingival pocket fluid, serum and saliva. *Acta Odontol Scan* 1964;22:441-445.
83. Van Palenstein-Helderman WH. Lysozyme concentration in the gingival crevice and at other oral sites in human subjects and without gingivitis. *Arch Oral Biol* 1976;21:251-256.
84. Friedman SA, Mandel ID, Herrera MS. Lysozyme and lactoferrin quantitation in the crevicular fluid. *J Periodontol* 1983; 54:347-350.
85. McArthur WP, Tsai CC, Bahni P, Shenker BJ, Taichman NS. Non cytolytic effects of actinobacillus actinomycetecomitans on leukocyte function. In: Genco RJ, MergenhaGEN SE (eds). *Host-parasite interactions in periodontal diseases*. 1982, pp. 179-192. Washington, D.C, American Society of Microbiology.
86. Friedman LA, Klinkhammer JM. Experimental human gingivitis. *J Periodontol* 1971;42:702-705.
87. Klinkhammer J. Quantitative evaluation of gingivitis and periodontal disease.I. The orogranulocyte migratory rate. *Periodontics* 1968;6:207-211.
88. Klinkhammer J, Zimmerman S. The function and reliability of the orogranulocyte migratory rate as a measure of oral health. *J Dent Res* 1969;48:709-715.
89. Skougaard MR, Klinkhammer JM. Correlation between gingivitis and orogranulocyte migratory rate. *J Dent Res* 1969;48:716-718.
90. Woolweaver DA, Koch GG, Crawford JJ, Lumdblad RL. Relation of the orogranulocytic migratory rate to periodontal disease and blood leukocyte count: a clinical study. *J Den Res* 1972;51:929-933.

91. Cox MO, Crawford JJ, Lundblad RL, McFall WT Jr. Oral leucocytes and gingivitis in the primary dentition. *J Periodontol Res* 1974; **9**:23-26.
92. Rasch M, Mealey B, Prihoda T, Woodard D, McManus L. The effect of initial periodontal therapy on salivary platelet-activating factor levels in chronic adult periodontitis. *J Periodontol* 1995; **66**:613-623.
93. McManus LM, Marze BT, Schiess AV. Deficiency of salivary PAF in edentulous individuals. *J Periodont Res* 1990; **25**:347-351.
94. Noguchi K, Morita I, Murota S. The detection of platelet-activating factor in inflamed human gingival tissues. *Arch Oral Biol* 1989; **34**:37-41.
95. Rasheed A, McManus LM. Crevicular fluid PAF in human periodontitis patients. *J Dent Res* 1990; **69**:220.
96. Garito ML, Prihoda TJ, McManus LM. Salivary PAF levels correlate with severity of periodontal inflammation. *J Dent Res* 1995; **74**: in press.
97. Diaz R, Rasheed A, Meador H, McManus LM. Salivary PAF in maintenance and refractory periodontitis patients. *J Dent Res* 1990; **69**:220.
98. Caton J, Thilo B, Polson A, Espeland M. Cell population associated with conversion from bleeding to nonbleeding gingiva. *J Periodontol* 1988; **59**:7-11.
99. Caton J, Bouwsma O, Polson A, Espeland M. Effects of personal oral hygiene and subgingival scaling on bleeding interdental gingiva. *J Periodontol* 1989; **60**:84-90.
100. Salem P, Deryckx A, Vivier E et al. Immunoregulatory functions of paf-acether. IV. Enhancement of IL-1 production by muramyl dipeptide-stimulated monocytes. *J Immunol* 1990; **144**: 1338-1344.
101. Wood DA, Hapak LK, Sims SM, Dixon SJ. Direct effects of platelet-activating factor on isolated rat osteoclast. *J Biol Chem* 1991; **266**:15369-15376.
102. Zheng ZG, Wood DA, Sims SM, Dixon SJ. Platelet-activating factor stimulates resorption by rabbit osteoclast *in vitro*. *Am J Physiol* 1993; **264**:E74-E81.
103. Wucherpfenning AL, Dewhirst FE, Stashenko P. Platelet activating factor increases intracellular calcium in isolated osteoclasts but does not modify bone resorption. *Bone* 1993; **14**:13-18.
104. Dulioust A, Duprez V, Pitton C et al. Immunoregulatory function of PAF-acether: III. Down regulation of CD4+ T cells with high affinity IL-2 receptor expression. *J Immunol* 1990; **144**:3123-3129.
105. Rola-Pleszczynski M, Pouliot C, Turcotte S, Pignol B, Braquet P, Bouvette L. Immune regulation by platelet-activating factor. I. Induction of suppressor cell activity in human monocytes and CD8+ T cells and of helper cell activity in CD4+ T cells. *J Immunol* 1988; **140**:3547-3552.
106. Franklin RA, Mazer B, Sawami H et al. Platelet-activating factor triggers the phosphorylation and activation of MAP-2 kinase and S6 peptide kinase activity in human B cell lines. *J Immunol* 1993; **151**:1802-1810.
107. Lamberts BL, Pederson EP, Bial JJ, Tombasco PK. Fibronectin levels of unstimulated saliva from naval recruits with and without chronic inflammatory periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1989; **16**:342-346.