

Terapia periodontal del futuro

Roger Mauricio Arce, O.D.*

RESUMEN

La investigación biomédica en odontología genera una importante cantidad de evidencia científica que mejora los actuales esquemas de tratamiento de las enfermedades que afectan la cavidad oral en los humanos. Este artículo revisa el diagnóstico de la periodontitis, la etiopatogénesis de la enfermedad periodontal y las repercusiones de estos avances en el tratamiento convencional de la periodontitis.

Palabras clave: Enfermedad periodontal. Diagnóstico diferencial. Marcadores biológicos. Pruebas enzimáticas. Fluido gingival crevicular.

La investigación básica biomédica moderna ha generado gran cantidad de evidencia científica que ha logrado permear los actuales modelos del tratamiento de las enfermedades periodontales. Esto ha redundado en mejorar procesos como el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad periodontal, donde el clínico cuenta cada vez con más recursos diagnósticos y terapéuticos, que le permite entender la progresión y la fisiopatología de la enfermedad¹.

Estas concepciones tradicionales en el tratamiento de la enfermedad periodontal que toman en cuenta el patrón cíclico de la enfermedad^{2,4}, la necesidad de terapia mecánica para eliminar las biopelículas adheridas a la superficie dental y radicular a campo cerrado o abierto⁵, o la eliminación quirúrgica de las bolsas periodontales o defectos óseos, se pueden ver acompañadas con ayudas diagnósticas o terapéuticas. Estas ayudas permitirán determinar si el paciente se encuentra en un estado de actividad o quiescencia⁶, permitirán establecer la posibilidad de parar eventos que producen la ulterior destrucción del tejido periodontal, permitirán modular la respuesta inflamatoria del hospedero⁷⁻⁹ e incluso permitirán regenerar

el tejido perdido. Estos últimos, en términos generales, serán las estrategias del tratamiento futuro de las enfermedades periodontales.

En la siguiente revisión bibliográfica se abordará cómo estos nuevos métodos de diagnóstico y terapéuticos pueden llegar a ser aplicados a la práctica diaria de los pacientes y convertirse en los nuevos paradigmas del tratamiento periodontal del futuro.

NUEVOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Los conocimientos de la etiopatogénesis de la enfermedad periodontal ha tenido profundos cambios en los últimos 20 años. Hoy en día se conoce que la periodontitis no afecta toda la población humana, y que puede limitarse a un problema de un solo sitio específico que puede o no progresar de una manera continua. La actividad de la enfermedad sigue siendo uno de los tópicos de mayor investigación en periodoncia¹⁰⁻¹² pues es de vital importancia para el clínico saber si el paciente está perdiendo periodonto de una forma progresiva, o su enfermedad se encuentra en un período de quiescencia o estabilidad. Las técnicas diagnósticas

actuales como el sondeo periodontal (profundidad de la bolsa), la reacción de los tejidos al sondeo periodontal (sangrado) y las radiografías periapicales informan el estado actual del paciente, pero no brindan información de la actividad de la enfermedad¹³. Idealmente, el clínico debe tener un método diagnóstico que le permita diferenciar una enfermedad periodontal estable de una progresiva, lo cual aseguraría un correcto manejo terapéutico.

Los eventos asociados con el desarrollo de la enfermedad periodontal son multifactoriales. El tipo de infección bacteriana, la susceptibilidad genética del hospedero y su respuesta metabólica, su condición sistémica y los factores anatómicos locales agravantes, hacen que los métodos diagnósticos no sean universales. Hasta hoy en día, no hay ningún método diagnóstico cien por ciento confiable y disponible como indicador de enfermedad periodontal destructiva activa^{14,15}. Sin embargo, la investigación se ha encaminado a descubrir elementos metabólicos del hospedero que estén implicados en los procesos asociados con la actividad de la enfermedad. Estos elementos metabólicos son los efectores del proceso inflamatorio y los productos resultantes de esta inflamación, y que están implicados en la pérdida de matriz extracelular, células, componente fi-

* Profesor Auxiliar, Escuela de Odontología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali.
e-mail: inv-odon@univalle.edu.co

Recibido para publicación noviembre 14, 2003 Aprobado para publicación julio 1, 2004

brillar y reabsorción ósea, propios de la actividad de la enfermedad¹⁶.

El fluido gingival crevicular se convierte en un medio ideal de monitoreo de los cambios ocurridos durante el proceso salud-enfermedad periodontal. Este fluido que puede ser transudado (en condiciones basales o de normalidad) o exudado (en el proceso inflamatorio) contiene una gran cantidad de factores bioquímicos que ofrecen un uso potencial como biomarcadores de diagnóstico o pronóstico del estado biológico del periodonto en salud y enfermedad. El valor del fluido gingival crevicular como fuente de biomarcadores radica en el hecho que es un fluido obtenido del flujo de la filtración capilar de los vasos sanguíneos, vasos linfáticos y los epitelios de unión y sulcular principalmente. Este hecho hace que el fluido gingival crevicular pueda coleccionar mediadores bioquímicos y/o productos metabólicos, específicamente el contenido de proteínas plasmáticas, enzimas bacterianas, mediadores inflamatorios así como también productos de la degradación de la matriz colágena y extracelular, que pueden convertirse en nueva ayudas diagnósticas tempranas aplicables a la práctica clínica¹⁷.

Se han sido encontrado más de 40 componentes en el fluido gingival crevicular y se han clasificado en elementos celulares, electrólitos, compuestos orgánicos, productos bacterianos y metabólicos, enzimas e inhibidores enzimáticos¹⁸. En particular, la atención se ha desviado a los mediadores bioquímicos de la inflamación, las enzimas degradativas tisulares productos del sistema inmune del hospedero, y los productos de la degradación tisular de la matriz colágena y extracelular, y su posible papel como indicadores de algunos aspectos de la enfermedad periodontal activa^{19,20}.

Mediadores bioquímicos y produc-

tos de la inflamación. En las fases iniciales de la lesión periodontal como la lesión temprana e inicial, hay un reclutamiento de células inflamatorias hacia los tejidos conectivos gingivales²¹, aumentando significativamente la liberación de varias citoquinas, linfoquinas, quemoquinas y otros mediadores inflamatorios propios de la respuesta inmune tipo Th1, junto con gran cantidad de anticuerpos contra bacterias periodontopáticas propias de la respuesta inmune tipo Th2. La presencia de estos anticuerpos en el fluido gingival crevicular (FGC) indica que estos anticuerpos se produzcan localmente ante la presencia de bacterias periodontopáticas en el surco o bolsa periodontal. Sin embargo, no se puede descartar que estas provengan del suero y se encuentren en el FGC como un exudado, lo cual indicaría la presencia del microorganismo periodontopático o sus factores de virulencia como el LPS (lipopolisacárido) en el periodonto. Se han encontrado varias subclases de inmunoglobulina G (IgG) en periodontitis, además de proporciones elevadas de IgG₁ y IgG₄ en sitios activos de enfermedad periodontal, correlacionándose positivamente con sangrado al sondeo (BOP) y con progresión de la enfermedad²²⁻²⁴.

Las citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-8 y el factor de necrosis tumoral TNF- α se han encontrado en el FGC y estudiado en la progresión de la enfermedad periodontal destructiva. Especialmente IL-1, liberada por macrófagos, leucocitos polimorfonucleares (PMNs), linfocitos y fibroblastos gingivales, está fuertemente involucrada en procesos inflamatorios, destrucción de la matriz y cicatrización²⁵⁻²⁸, además de su fuerte relación con el proceso de reabsorción ósea que puede sugerir estadios destructivos de la enfermedad²⁹⁻³¹. Varios estudios transversales han encontrado niveles aumentados de IL-1 β en

sitios con periodontitis, comparados con gingivitis y salud periodontal.

Las prostaglandinas, metabolitos productos de la cascada del ácido araquidónico, se encuentran en cantidades importantes en sitios inflamados. Estas se asocian con destrucción tisular, cambios metabólicos en el fibroblasto y reabsorción ósea. Se han encontrado que los niveles altos de PGE₂ en FGC se correlacionan positivamente con inflamación periodontal y destrucción tisular³²⁻⁴³. Un estudio longitudinal ha correlacionado niveles de PGE₂ y su correlación con enfermedad periodontal activa, sugiriendo esta prostaglandina como un buen biomarcador de actividad de la enfermedad⁴⁴. Infortunadamente el hallazgo de esta prostaglandina en FGC es costosa y aun no existen pruebas de consultorio la encuentre.

La mieloperoxidasa es un enzima componente de los gránulos formados por los leucocitos PMNs y liberada sobre todo en sitios de inflamación activa. Aunque aún falta mucha evidencia científica que la soporte como un biomarcador, hay estudios que la han encontrado aumentada en comparación con sitios sanos^{45,46}.

Otros componentes del FGC como los factores de complemento, la proteína C-reactiva, la lisozima, la lactoferrina, la transferrina y la fosfatasa ácida podrían comportarse como biomarcadores de enfermedad periodontal. Sin embargo, aún falta mucha investigación en cada uno de estos elementos.

Enzimas derivadas del hospedero.

Se ha sugerido que los niveles de enzimas proteolíticas e hidrolíticas encontradas en el FGC puedan funcionar como biomarcadores diagnósticos. El gran inconveniente de estas enzimas es que su actividad es modulada por complejos enzimáticos y proteínas que pueden ser producidas local o sistémi-

camente. Esto indicaría que la presencia de la enzima en el FGC no necesariamente representaría una actividad biológica en respuesta a la enfermedad *in situ*. Sin embargo, la presencia de alguna de estas enzimas en formas activas o inactivas puede estar involucrada en enfermedad periodontal, correlacionarse con estadios inflamatorios y servir como biomarcadores diagnósticos^{47,48}.

La presencia de la enzima colagenasa en FGC ha llamado la atención como un biomarcador ideal, pues los colágenos constituyen las proteínas con mayor presencia en la matriz extracelular y su pérdida constituye una característica principal de la enfermedad periodontal destructiva⁴⁹. Las colagenasas pueden ser producidas por leucocitos PMNs, macrófagos, fibroblastos, queratinocitos y osteoclastos, así como las bacterias. Varios estudios indican niveles altos de colagenasas asociadas con gingivitis y enfermedad periodontal^{50,51}. Sin embargo, sus altos niveles no han sido bien diferenciados entre gingivitis y periodontitis⁵², sin tener en cuenta que la enzima puede expresarse constitutivamente o asociada con otras enfermedades propias del tejido conectivo, por lo cual no la hace un biomarcador ideal o confiable.

La neutrófilo elastasa es una endopeptidasa que puede degradar proteínas de la matriz extracelular fibrilar y no fibrilar. Los niveles de esta enzima en FGC aumentan en gingivitis experimental, así como también en sitios con lesiones periodontales establecidas⁵³. También se sabe que esta enzima disminuye su producción con tratamiento convencional de sitios afectados⁵⁴. En estudios longitudinales se ha encontrado algo de valor predictivo positivo de la presencia de esta enzima en FGC con el riesgo de desarrollar periodontitis⁵⁵. Esta enzima puede ser promisoría como un biomarcador diagnóstico de enfer-

medad periodontal activa.

Las catepsinas son un grupo de proteinasas lisosomales que se liberan en altos niveles en sitios con inflamación y pueden degradar muchos componentes de la matriz extracelular. Se han identificado varios tipos de catepsinas en FGC incluyendo la B, D, G, H y L⁵⁶. Algunos estudios la han soportado como útil para determinar la respuesta del tejido al tratamiento convencional⁵⁷⁻⁵⁹.

La fosfatasa alcalina es una enzima lisosomal hallada en osteoblastos, fibroblastos, neutrófilos y bacterias. Se ha encontrado en el FGC así como también en suero, pero sus niveles son mayores en FGC⁶⁰ y se han encontrado con correlación positiva en enfermedad periodontal, mostrando tener un valor predictivo positivo de 0.73.

La enzima β -glucuronidasa es la enzima lisosomal más estudiada por su relación con la función del leucocito polimorfonuclear, así como también su habilidad para degradar componentes de la matriz extracelular⁶¹. Tiene correlación positiva en sus niveles junto con la enzima arilsulfatasa en FGC en enfermedad periodontal⁶² y ha mostrado disminuir sus niveles en respuesta al tratamiento periodontal convencional. También se hay correlación positiva con la presencia de periodontopáticos en la microbiota subgingival⁶³. Esta enzima parece tener mucho futuro en su desarrollo como ayuda diagnóstica para descubrir sitios con enfermedad periodontal activa.

La enzima aminotransferasa aspartato es una enzima citoplasmática liberada en muerte celular, principalmente en células inmunes del hospedero. Se ha demostrado altos niveles en estadios de enfermedad activa y de progresión^{64,65}. Sin embargo no existe suficiente evidencia que soporte su uso como un biomarcador.

Componentes de la matriz extra-

celular (MEC) en FGC. Para el mantenimiento de los tejidos periodontales existe un delicado balance entre salud y enfermedad así como también entre los procesos de reparación y regeneración de tejido nuevo. Durante la enfermedad periodontal, los procesos de destrucción tisular exceden los procesos de síntesis tisular. Así, elementos tanto catabólicos como anabólicos pueden estar presentes en el FGC y pueden ser marcadores potenciales de enfermedad y recuperación tisular⁶⁶⁻⁷⁰.

El colágeno es la proteína estructural más abundante del periodonto. El colágeno tipo I predomina en el tejido conectivo gingival, ligamento periodontal y hueso alveolar. Los estudios se han enfocado a medir los contenidos de la hidroxiprolina en FGC para monitorear destrucción periodontal⁷¹. El gran problema es que la fuente de los componentes del colágeno puede ser tejidos blandos o duros y no necesariamente indican enfermedad periodontal activa.

La medición de proteoglicanos y de sus componentes glucosaminoglicanos en FGC muestra tener algún potencial para el monitoreo de la enfermedad periodontal destructiva^{72,73}. El FGC es rico en productos metabólicos o degradativos de los proteoglicanos, como el dermatan sulfato (abundante en el tejido conectivo) y el condroitin sulfato (abundante en hueso alveolar). La identificación de los isómeros de condroitin 4 y 6 sulfato muestran ser marcadores útiles de actividad de reabsorción ósea activa⁷⁴.

NUEVOS MÉTODOS TERAPÉUTICOS

Estudios recientes¹ han buscado la manera de evaluar la sensibilidad y especificidad de las ayudas diagnósticas en el estudio de la progresión de la enfermedad periodontal. De especial

interés han sido los mecanismos de síntesis y regulación del periodonto, procesos altamente regulados en función de mantener un balance de producción y degradación de los tejidos circundantes a los dientes. Por esto, la meta a largo plazo de la terapia periodontal es que pueda sustentarse en ayudas diagnósticas basadas en los factores etiopatogénicos de la enfermedad periodontal, en lugar de la experiencia clínica del operador. El hallazgo temprano de las alteraciones de estos procesos regulados del periodonto se convierte en base científica de la terapia periodontal futura. A la vez, el conocer el funcionamiento de estos mecanismos regulatorios afectados por el reto bacteriano y la respuesta inflamatoria del hospedero, genera gran cantidad de posibles blancos terapéuticos que mediante el uso de fármacos busquen modular o reestablecer un normal funcionamiento del periodonto.

Mecanismos regulatorios tisulares.

El ligamento periodontal es uno de los tejidos más metabólicamente activos del cuerpo humano y el colágeno representa la mayor actividad proteica^{75,76}. El recambio de colágeno en el ligamento periodontal es altamente regulado y su importancia biológica se relaciona con su habilidad de adaptarse a las fuerzas generadas durante la masticación. Una característica importante del ligamento es la constante renovación de los componentes de la matriz extracelular, lo cual es muy importante para diferenciar estados de salud y enfermedad^{77,78}. La degradación de colágeno ocurre durante la inflamación, el remodelamiento y la reparación tisular (cicatrización). Este proceso puede ocurrir por dos caminos distintos: uno intracelular y otro extracelular^{26,79}. En condiciones de salud, la fagocitosis y la digestión intracelular de fibrillas colágenas es un proceso común en tejidos dinámicos como en la encía y el

ligamento periodontal.

En ciertas condiciones como la enfermedad periodontal, se afecta el balance entre la síntesis y la degradación; incluso durante la gingivitis, muchas de las fibras colágenas se rompen para dar espacio al infiltrado de células inflamatorias del hospedero. Esta degradación del colágeno ocurre mediante la digestión extracelular vía metaloproteinasas. La colagenasa intersticial (metaloproteinasa de la matriz-1, MMP-1) es la enzima más representativa de este tipo de proteínas enzimáticas y realiza clivaje del colágeno tipo I y III produciendo gran cantidad de productos metabólicos.

La evidencia científica del papel de las metaloproteinasas de la matriz en la destrucción del periodonto ha encontrado que las células aisladas de tejidos conectivos sanos y enfermos son capaces de expresar una amplia variedad de MMPs *in vitro* e *in vivo*. Además, se ha encontrado MMP-8 y MMP-3 en el fluido gingival crevicular de personas con gingivitis y periodontitis. Aunque no es evidencia causal de enfermedad periodontal, es un hecho que las metaloproteinasas están participando activamente en procesos de salud y su producción se ve aumentada en estadios inflamatorios de gingivitis y enfermedad periodontal. Las metaloproteinasas y los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMPs) están involucrados en salud y gingivitis, pero en el proceso fisiopatológico de la periodontitis activa las metaloproteinasas; son diferentes en términos de la cantidad y su balance con respecto a sus inhibidores tisulares. Es por esto que el establecimiento clínico de estas moléculas podría ser base futura de pruebas diagnósticas. El descubrir tempranamente el aumento de la producción de estas enzimas en el periodonto o la disminución de los TIMPs sería posible en estadios iniciales de la enfermedad o en

períodos de reactivación. También su posible modulación las hacen un objetivo terapéutico muy interesante⁸⁰.

Mecanismos regulatorios inflamatorios. El modelo actual de etiopatogénesis de la enfermedad periodontal establece que bacterias periodontopáticas como *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* y *Actinobacillus actinomycetemcomitans* son agentes causales primarios. Su introducción como infección exógena junto con una microbiota patogénica dispara una cascada de respuestas en el hospedero. Una respuesta inmediata es el reclutamiento y migración de leucocitos PMNs al sitio de la infección periodontal. Si estas células inflamatorias son capaces de contener y eliminar los patógenos causales y sus productos (como el LPS o lipopolisacárido de las bacterias Gram negativas) vía fagocitosis y mecanismos de eliminación intracelular, la enfermedad se limita a gingivitis. Si estos mecanismos fallan, y los patógenos o sus productos penetran los tejidos del hospedero, la enfermedad se convierte en periodontitis. El eje monocitario-linfocitario del hospedero se estimula y localmente libera mediadores inflamatorios, como los metabolitos del ácido araquidónico (PGE₂, leucotrienos y lipoxinas) y citoquinas proinflamatorias (IL-1β, IL-6 y TNF-α). Estos mediadores inflamatorios a largo plazo causan destrucción tisular local, y clínicamente se establece con la formación de la bolsa periodontal y la pérdida de hueso alveolar. Además, las condiciones ambientales locales secundarias de la inflamación y los eventos degradativos (baja tensión del oxígeno y disponibilidad de hierro) soportan la microbiota patogénica y perpetúan el ciclo patogénico.

Entendiendo el proceso de la respuesta del hospedero y la patogénesis de la enfermedad, se puede intuir que la inhibición farmacológica de las vías

metabólicas puede ser una estrategia conjunta o alterna para el tratamiento de las enfermedades periodontales. La terapia periodontal futura incluirá en sus protocolos el uso de fármacos antiinflamatorios, antagonistas de receptores de citoquinas y otros fármacos novedosos⁸¹.

Metabolitos inflamatorios. Los metabolitos del ácido araquidónico incluyen una amplia variedad de ácidos grasos que son liberados en respuesta a una señal o injuria celular. El ácido araquidónico se libera de los fosfolípidos de membrana por medio de la enzima fosfolipasa A₂. Una vez el ácido araquidónico es liberado, puede ser metabolizado por distintos complejos enzimáticos, como las enzimas ciclooxigenasa (en sus dos isoformas I y II) y lipooxigenasa, dando como resultado metabolitos intermediarios como las prostaglandinas y los leucotrienos respectivamente. Cada metabolito se une a un receptor extracelular o intracelular (en membrana citoplasmática o nuclear) y presentan respuestas variadas según el tejido donde se encuentran estos receptores. Estos metabolitos se han asociados con enfermedades como la agregación plaquetaria, la vasodilatación y la vasoconstricción, la quimiotaxis del neutrófilo y la permeabilidad endotelial aumentada. También aparecen como los principales mediadores catabólicos en enfermedad periodontal, pues son potentes estimuladores de reabsorción ósea⁸². Se ha demostrado clínicamente que en enfermedad periodontal hay concentraciones altas y variables de PGE₂ en fluido gingival crevicular y son estadísticamente diferentes con respecto a personas sanas⁸². También en estudios prospectivos se ha visto variaciones en las concentraciones de los niveles de PGE₂ en períodos de 3 años, mostrando una muy buena sensibilidad y especificidad como ayuda diagnóstica

(0.76 y 0.96 respectivamente)⁸⁴. El no encontrar niveles altos de PGE₂ en fluido gingival crevicular puede ser un buen predictor de salud periodontal. También existe una considerable cantidad de evidencia científica del uso de antiinflamatorios no esteroideos concomitantemente con la terapia periodontal, que han mostrado disminuir la tasa de pérdida ósea y contribuir a detener el progreso de la enfermedad^{44,85,86}. Sin embargo, los efectos colaterales de la terapia antiinflamatoria han imposibilitado su uso diario y convencional.

Modulación de las citoquinas del hospedero. Las citoquinas son un segundo grupo de mediadores inflamatorios comprometidos en la patogénesis de la enfermedad periodontal y en la actualidad son materia de investigación como posibles objetivos terapéuticos⁸⁷. Estas proteínas celulares transmiten información de una célula a otra por mecanismos auto o paracrinos. Las citoquinas ejercen distintas funciones en el sistema inmune y variadas respuestas en distintos tejidos. Sin embargo, las citoquinas proinflamatorias como interleuquina 1 (IL-1) (α y β) y el factor de necrosis tumoral α TNF- α , disparan señales intracelulares que producen respuestas catabólicas a nivel celular. La IL-1 es secretada por monocitos y macrófagos y su función es pluripotencial y pleiotrópica. Las células humanas tienen dos tipos de receptores para IL-1 (I y II) y según este tipo y el número de receptores da diferentes tipos de respuesta. El TNF- α es muy parecida a la IL-1 tanto químicamente como en sus acciones biológicas y pueden actuar sinérgicamente para la estimulación de reabsorción ósea, inducir la producción de PGE₂ y metaloproteinasas de la matriz en fibroblastos y monocitos, perpetuando el catabolismo del tejido conectivo periodontal. El TNF- α adicionalmente, es un poten-

te estimulador de muerte celular programada o apoptosis, lo cual puede tener repercusiones en la disminución del número de células en el tejido conectivo.

Clínicamente también se han encontrado IL-1 y el TNF- α aumentados en pacientes con enfermedad periodontal⁸⁸⁻⁹¹. Como estas citoquinas estimulan la producción de prostaglandinas y metaloproteinasas por parte de los elementos celulares del tejido conectivo, es interesante poder bloquear la acción de estas citoquinas a nivel de los receptores (antagonistas) o disminuyendo su biodisponibilidad (mediante receptores solubles). Tanto IL-1 como TNF- α es importante en el establecimiento de un período de actividad; su atractivo terapéutico es enorme.

En conclusión, los conocimientos generados que puede debatir o justificar la suministrada en esta revisión bibliográfica. Sin embargo, es un hecho que los conocimientos generados en las tres últimas décadas con respecto a la etiopatogénesis de la enfermedad periodontal han contribuido a generar teorías, biológicamente plausibles, de cómo descubrir y controlar los estadios de enfermedad periodontal activa. Aunque son importantes estos esfuerzos para controlar la causa de la enfermedad (infección polimicrobiana embebida en una biopelícula resistente) también es necesario entender cómo el cuerpo humano reacciona ante este reto bacteriano. De esta respuesta pueden surgir varias alternativas de tratamiento con el fin de evitar un estadio inflamatorio prolongado que produzca la pérdida de sostén. Microbiólogos e inmunólogos trabajan en este objetivo y sólo estudios bien diseñados en poblaciones humanas que generen evidencia científica aceptable, podrán llegar a cambiar los modelos actuales del tratamiento de la enfermedad periodontal.

SUMMARY

The biomedical research in dentistry generates an important extent of scientific evidence that improves the present schemes of treatment of oral diseases in man. This review tries to introduce the reader to understand the new concepts of the pathogenesis of periodontal disease and present the advances in the process of diagnosis and their repercussions in the conventional treatment of this disease.

Keywords: Periodontitis. Diagnosis differential. Biological markers.

Enzyme tests.

Gingival crevicular fluid.

REFERENCIAS

- Kinane DF. Regulators of tissue destruction and homeostasis as diagnostic aids in periodontology. *Periodontology 2000* 2000; 24: 215-225.
- Goodson JM, Tanner AC, Haffajee AD, Sornberger GC, Socransky SS. Patterns of progression and regression of advanced destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1982; 96: 472-481.
- Goodson JM, Haffajee AD, Socransky SS. The relationship between attachment level loss and alveolar bone loss. *J Clin Periodontol* 1984; 115: 348-359.
- Goodson JM. Clinical measurements of periodontitis. *J Clin Periodontol* 1986; 135: 446-460.
- Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontology 2000* 2002; 28: 12-55.
- Goodson JM. Diagnosis of periodontitis by physical measurement: interpretation from episodic disease hypothesis. *J Periodontol* 1992; 634 Suppl: 373-382.
- Paquette DW, Williams RC. Modulation of host inflammatory mediators as a treatment strategy for periodontal diseases. *Periodontology 2000* 2000; 24: 239-252.
- Potempa J, Banbula A, Travis J. Role of bacterial proteinases in matrix destruction and modulation of host responses. *Periodontology 2000* 2000; 24: 153-192.
- Ryan ME, Golub LM. Modulation of matrix metalloproteinase activities in periodontitis as a treatment strategy. *Periodontology 2000* 2000; 24: 226-238.
- Armitage GC. Periodontal diseases: diagnosis. *Ann Periodontol* 1996; 11: 37-215.
- Lamster IB, Grbic JT. Diagnosis of periodontal disease based on analysis of the host response. *Periodontology 2000* 1995; 7: 83-99.
- McCauley LK, Nohutcu RM. Mediators of periodontal osseous destruction and remodeling: principles and implications for diagnosis and therapy. *J Periodontol* 2002; 72: 1377-1391.
- Haffajee AD, Socransky SS, Goodson JM. Periodontal disease activity. *J Periodontol Res* 1982; 175: 521-522.
- Armitage GC. Diagnostic tests for periodontal diseases. *Curr Opin Dent* 1992; 2: 53-62.
- Beck JD. Issues in assessment of diagnostic tests and risk for periodontal diseases. *Periodontology 2000* 1995; 7: 100-108.
- Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000* 1997; 14: 9-11.
- Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontology 2000* 1997; 14: 216-248.
- Cimasoni G. Crevicular fluid updated. *Monogr Oral Sci* 1983; 12: 111-152.
- Lamster IB, Grbic JT. Diagnosis of periodontal disease based on analysis of the host response. *Periodontology 2000* 1995; 7: 83-99.
- Lamster IB, Celenti RS, Jans HH, Fine JB, Grbic JT. Current status of tests for periodontal disease. *Adv Dent Res* 1993; 72: 182-190.
- Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000* 1997; 14: 9-11.
- Reinhardt RA, Masada MP, Johnson GK, DuBois LM, Seymour GJ, Allison AC. IL-1 in gingival crevicular fluid following closed root planing and papillary flap debridement. *J Clin Periodontol* 1993; 207: 514-519.
- Reinhardt RA, Masada MP, Kaldahl WB, et al. Gingival fluid IL-1 and IL-6 levels in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol* 1993; 203: 225-231.
- Seymour GJ, Gemmell E, Reinhardt RA, Eastcott J, Taubman MA. Immunopathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease: cellular and molecular mechanisms. *J Periodontol Res* 1993; 286 Pt 2: 478-486.
- Birkedal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontol* 1993; 645 Suppl: 474-484.
- Birkedal-Hansen H, Moore WG, Bodden MK, et al. Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev Oral Biol Med* 1993; 42: 197-250.
- Everts V, Hembry RM, Reynolds JJ, Beertsen W. Metalloproteinases are not involved in the phagocytosis of collagen fibrils by fibroblasts. *Matrix* 1989; 94: 266-276.
- van der ZE, Everts V, Beertsen W. Cytokine-induced endogenous procollagenase stored in the extracellular matrix of soft connective tissue results in a burst of collagen breakdown following its activation. *J Periodontol Res* 1996; 317: 483-488.
- Kinane DF. Periodontal diagnostics. *Ann R Australas Coll Dent Surg* 2000; 15: 34-41.
- Kinane DF. Metalloproteinases in the pathogenesis of periodontal diseases. *Curr Opin Dent* 1992; 2: 25-32.
- Kinane DF, Winstanley FP, Adonogianaki E, Moughal NA. Bioassay of interleukin 1 IL-1. in human gingival crevicular fluid during experimental gingivitis. *Arch Oral Biol* 1992; 372: 153-156.
- Abramson MM, Wolff LF, Offenbacher S, Aeppli DM, Hardie ND, Friedman HM. Flurbiprofen effect on gingival crevicular fluid prostaglandin and thromboxane levels in humans. *J Periodontol Res* 1992; 275: 539-543.
- Damare SM, Wells S, Offenbacher S. Eicosanoids in periodontal diseases: potential for systemic involvement. *Adv Exp Med Biol* 1997; 433: 23-35.
- Dewhirst FE, Moss DE, Offenbacher S, Goodson JM. Levels of prostaglandin E2, thromboxane, and prostacyclin in periodontal tissues. *J Periodontol Res* 1983; 182: 156-163.
- Heasman PA, Collins JG, Offenbacher S. Changes in crevicular fluid levels of interleukin-1 beta, leukotriene B4, prostaglandin E2, thromboxane B2 and tumour necrosis factor alpha in experimental gingivitis in humans. *J Periodontol Res* 1993; 284: 241-247.
- Offenbacher S, Williams RC, Jeffcoat MK, et al. Effects of NSAIDs on beagle crevicular cyclooxygenase metabolites and periodontal bone loss. *J Periodontol Res* 1992; 273: 207-213.
- Offenbacher S, Odle BM, Green MD, et al. Inhibition of human periodontal prostaglandin E2 synthesis with selected agents. *Agents Actions* 1990; 293: 232-238.
- Offenbacher S, Odle BM, Braswell LD, et al. Changes in cyclooxygenase metabolites in experimental periodontitis in *Macaca mulatta*. *J Periodontol Res* 1989; 241: 63-74.
- Offenbacher S, Odle BM, Van Dyke TE. The use of crevicular fluid prostaglandin E2 levels as a predictor of periodontal attachment loss. *J Periodontol Res* 1986; 212: 101-112.
- Offenbacher S, Odle BM, Gray RC, Van Dyke TE. Crevicular fluid prostaglandin E levels as a measure of the periodontal disease status of adult and juvenile periodontitis patients. *J Periodontol Res* 1984; 191: 1-13.
- Offenbacher S, Farr DH, Goodson JM. Measurement of prostaglandin E in crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 1981; 84: 359-367.
- Paquette DW, Lawrence HP, McCombs GB, Wilder R, Binder TA, Troullos E, et al. Pharmacodynamic effects of ketoprofen on crevicular fluid prostanoids in adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 2000; 278: 558-566.
- Salvi GE, Brown CE, Fujihashi K, et al.

- Inflammatory mediators of the terminal dentition in adult and early onset periodontitis. *J Periodontol Res* 1998; 334: 212-225.
44. Salvi GE, Williams RC, Offenbacher S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as adjuncts in the management of periodontal diseases and peri-implantitis. *Curr Opin Periodontol* 1997; 4: 51-58.
 45. Smith QT, Hinrichs JE, Melnyk RS. Gingival crevicular fluid myeloperoxidase at periodontitis sites. *J Periodontol Res* 1986; 211: 45-55.
 46. Cao CF, Smith QT. Crevicular fluid myeloperoxidase at healthy, gingivitis and periodontitis sites. *J Clin Periodontol* 1989; 161: 17-20.
 47. Page RC. Host response tests for diagnosing periodontal diseases. *J Periodontol* 1992; 634 Suppl: 356-366.
 48. Paquette DW, Williams RC. Modulation of host inflammatory mediators as a treatment strategy for periodontal diseases. *Periodontology* 2000 2000; 24: 239-252.
 49. Birkedal-Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontol Res* 1993; 286 Pt 2: 500-510.
 50. Villela B, Cogen RB, Bartolucci AA, Birkedal-Hansen H. Collagenolytic activity in crevicular fluid from patients with chronic adult periodontitis, localized juvenile periodontitis and gingivitis, and from healthy control subjects. *J Periodontol Res* 1987; 225: 381-389.
 51. Villela B, Cogen RB, Bartolucci AA, Birkedal-Hansen H. Crevicular fluid collagenase activity in healthy, gingivitis, chronic adult periodontitis and localized juvenile periodontitis patients. *J Periodontol Res* 1987; 223: 209-211.
 52. Overall CM, Sodek J, McCulloch CA, Birek P. Evidence for polymorphonuclear leukocyte collagenase and 92-kilodalton gelatinase in gingival crevicular fluid. *Infect Immunol* 1991; 59: 4687-4692.
 53. Gustafsson A, Asman B, Bergstrom K, Soder PO. Granulocyte elastase in gingival crevicular fluid. A possible discriminator between gingivitis and periodontitis. *J Clin Periodontol* 1992; 198: 535-540.
 54. Meyle J, Zell S, Brex M, Heller W. Influence of oral hygiene on elastase concentration of gingival crevicular fluid. *J Periodontol Res* 1992; 273: 226-231.
 55. Armitage GC, Jeffcoat MK, Chadwick DE, et al. Longitudinal evaluation of elastase as a marker for the progression of periodontitis. *J Periodontol* 1994; 652: 120-128.
 56. Kunimatsu K, Mine N, Muraoka Y, et al. Identification and possible function of cathepsin G in gingival crevicular fluid from chronic adult periodontitis patients and from experimental gingivitis subjects. *J Periodontol Res* 1995; 301: 51-57.
 57. Eley BM, Cox SW. The relationship between gingival crevicular fluid cathepsin B activity and periodontal attachment loss in chronic periodontitis patients: a 2-year longitudinal study. *J Periodontol Res* 1996; 316: 381-392.
 58. Eley BM, Cox SW. A 2-year longitudinal study of elastase in human gingival crevicular fluid and periodontal attachment loss. *J Clin Periodontol* 1996; 237: 681-692.
 59. Gazi MI, Cox SW, Clark DT, Eley BM. A comparison of cysteine and serine proteinases in human gingival crevicular fluid with tissue, saliva and bacterial enzymes by analytical isoelectric focusing. *Arch Oral Biol* 1996; 415: 393-400.
 60. Binder TA, Goodson JM, Socransky SS. Gingival fluid levels of acid and alkaline phosphatase. *J Periodontol Res* 1987; 221: 14-19.
 61. Harper DS, Lamster IB, Celenti R. Relationship of subgingival plaque flora to lysosomal and cytoplasmic enzyme activity in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 1989; 163: 164-169.
 62. Oshrain RL, Lamster IB, Hartley LJ, Gordon JM. Arylsulphatase activity in human gingival crevicular fluid. *Arch Oral Biol* 1984; 295: 399-402.
 63. Harper DS, Lamster IB, Celenti R. Relationship of subgingival plaque flora to lysosomal and cytoplasmic enzyme activity in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 1989; 163: 164-169.
 64. Magnusson I, Persson RG, Page RC, et al. A multi-center clinical trial of a new chairside test in distinguishing between diseased and healthy periodontal sites. II. Association between site type and test outcome before and after therapy. *J Periodontol* 1996; 676: 589-596.
 65. Masada MP, Persson R, Kenney JS, Lee SW, Page RC, Allison AC. Measurement of interleukin-1 alpha and -1 beta in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol Res* 1990; 253: 156-163.
 66. Beck CB, Embery G, Langley MS, Waddington RJ. Levels of glycosaminoglycans in peri-implant sulcus fluid as a means of monitoring bone response to endosseous dental implants. *Clin Oral Implants Res* 1991; 24: 179-185.
 67. Embery G, Waddington RJ, Hall RC, Last KS. Connective tissue elements as diagnostic aids in periodontology. *Periodontology* 2000 2000; 24: 193-214.
 68. Last KS, Cawood JI, Howell RA, Embery G. Monitoring of Tubingen endosseous dental implants by glycosaminoglycans analysis of gingival crevicular fluid. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1991; 61: 42-49.
 69. Last KS, Embery G. Hyaluronic acid and hyaluronidase activity in gingival exudate from sites of acute ulcerative gingivitis in man. *Arch Oral Biol* 1987; 3211: 811-815.
 70. Waddington RJ, Embery G. Structural characterization of human alveolar bone proteoglycans. *Arch Oral Biol* 1991; 36: 859-866.
 71. Hara K, Takahashi T. Hydroxyproline content in gingival exudate before and after periodontal surgery. *J Periodontol Res* 1975; 105: 270-274.
 72. Giannobile WV, Riviere GR, Gorski JP, Tira DE, Cobb CM. Glycosaminoglycans and periodontal disease: analysis of GCF by safranin O. *J Periodontol* 1993; 643: 186-190.
 73. Saygin NE, Giannobile WV, Somerman MJ. Molecular and cell biology of cementum. *Periodontology* 2000 2000; 24: 73-98.
 74. Embery G, Waddington RJ, Hall RC, Last KS. Connective tissue elements as diagnostic aids in periodontology. *Periodontology* 2000 2000; 24: 193-214.
 75. Sodek J, McKee MD. Molecular and cellular biology of alveolar bone. *Periodontology* 2000 2000; 241: 99-126.
 76. Sodek J, Brunette DM, Feng J, et al. Collagen synthesis is a major component of protein synthesis in the periodontal ligament in various species. *Arch Oral Biol* 1977; 22: 647-653.
 77. Everts V, van der ZE, Creemers L, Beertsen W. Phagocytosis and intracellular digestion of collagen, its role in turnover and remodelling. *Histochem J* 1996; 284: 229-245.
 78. Groeneveld MC, Van den BT, Everts V, Beertsen W. Cell-bound and extracellular matrix-associated alkaline phosphatase activity in rat periodontal ligament. Experimental Oral Biology Group. *J Periodontol Res* 1996; 311: 73-79.
 79. Birkedal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontol* 1993; 645 Suppl: 474-484.
 80. Kinane DF. Regulators of tissue destruction and homeostasis as diagnostic aids in periodontology. *Periodontology* 2000 2000; 24: 215-225.
 81. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996; 11: 821-878.
 82. Goodson JM, Dewhirst FE, Brunetti A. Prostaglandin E2 levels and human periodontal disease. *Prostaglandins* 1974; 61: 81-85.
 83. Offenbacher S, Farr DH, Goodson JM. Measurement of prostaglandin E in crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 1981; 84: 359-367.
 84. Offenbacher S, Odle BM, Van Dyke TE. The use of crevicular fluid prostaglandin E2 levels as a predictor of periodontal attachment loss. *J Periodontol Res* 1986; 212: 101-112.
 85. Offenbacher S, Salvi GE. Induction of prostaglandin release from macrophages by bacterial endotoxin. *Clin Infect Dis* 1999; 283: 505-513.
 86. Salvi GE, Brown CE, Fujihashi K, et al.

- Inflammatory mediators of the terminal dentition in adult and early onset periodontitis. *J Periodontol Res* 1998; 334: 212-25.
87. Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 93: 248-266.
88. Jandinski JJ, Stashenko P, Feder LS, et al. Localization of interleukin-1 beta in human periodontal tissue. *J Periodontol* 1991; 621: 36-43.
89. Nguyen L, Dewhirst FE, Hauschka PV, Stashenko P. Interleukin-1 beta stimulates bone resorption and inhibits bone formation in vivo. *Lymphokine Cytokine Res* 1991; 101: 15-21.
90. Stashenko P, Jandinski JJ, Fujiyoshi P, Rynar J, Socransky SS. Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease. *J Periodontol* 1991; 628: 504-509.
91. Stashenko P, Fujiyoshi P, Obernesser MS, Prostak L, Haffajee AD, Socransky SS. Levels of interleukin 1 beta in tissue from sites of active periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1991; 187: 548-554.