E-ISSN: 1029 3043 | RNPS 1820

Medicentro ELECTRÓNICA

Revista Científica Villa Clara

Medicent Electrón. 2025;29:e4259

ISSN 1029-3043

Artículo de Revisión

La reabsorción ósea en la periodontitis y sus bases moleculares

Bone resorption in periodontitis and its molecular basis

Lázaro Sarduy Bermúdez[1*] https://orcid.org/0000-0002-8590-1216

Felisa Veitia Cabarrocas[1] https://orcid.org/0000-0002-6596-2580

Marysol Rodríguez Felipe[1] https://orcid.org/0000-0002-1751-4150

Sergio Hurtado Sarduy[2] https://orcid.org/0000-0002-6886-9058

[1]Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

[2]Policlínico Docente «Manuel Fajardo Rivero». Vueltas, Villa Clara. Cuba.

*Autor para la correspondencia: Correo electrónico: lazarosb@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La periodontitis se define como una enfermedad inflamatoria crónica profunda que compromete a los tejidos de inserción del diente, en los cuales incluyen: el hueso alveolar, el desmodonto y el cemento radicular. La compleja interacción entre los microorganismos y la respuesta del hospedero constituyen la base de su etiopatogenia que concluye con el proceso resortivo óseo, el cual posee mecanismos moleculares responsables de la destrucción.

Este artículo está bajo Licencia de Creative Commons

Objetivo: Compilar información actualizada sobre las bases moleculares que justifican el proceso de reabsorción ósea en la periodontitis.

Métodos: Se realizó una búsqueda en los sitios: LIS Cuba, Biblioteca Médica Nacional, Biomed Central, Cochrane, Ecimed, Hinari, Google Académico y Revistas Médicas Cubanas, de enero a julio del 2024. Inicialmente se obtuvieron 118 referencias acorde a las categorías de búsqueda establecidas, de las cuales quedaron seleccionados 29 artículos para el cuerpo de la revisión de la temática seleccionada.

Conclusiones: El proceso destructivo óseo, resultado de la periodontitis, posee una base molecular que establece la ruptura del equilibrio entre la formación y resorción, determinado por el eje de citoquinas: receptor activador del factor nuclear, el ligando de este receptor y la osteoprotegerina. El fino balance de este eje controla dicho proceso y orienta parte de la terapéutica de la enfermedad.

DeCS: periodontitis; pérdida de hueso alveolar; resorción ósea.

ABSTRACT

Introduction: periodontitis is defined as a chronic inflammatory disease that affects tooth insertion tissues including alveolar bone, desmodont and root cementum. The complex interaction between microorganisms and the host response constitutes the basis of its etiopathogenesis and ends with the bone resorptive process which has molecular mechanisms responsible for its destruction.

Objective: to compile updated information on the molecular bases justifying bone resorption process in periodontitis.

Methods: a search on different sites such as LIS Cuba, National Medical Library, Biomed Central, Cochrane, Ecimed, Hinari, Scholar Google and Cuban Medical Journals was conducted from January to July 2024. Initially, 118 references were obtained according to the established search categories; 29 articles were finally selected for the review on the selected topic.

Este artículo está bajo Licencia de Creative Commons

Conclusions: the destructive bone process resulting from periodontitis has a molecular basis that establishes the disruption of the balance between formation and resorption which is determined by the cytokine axis: nuclear factor activator receptor, the ligand of this receptor and osteoprotegerin. The fine balance of this axis controls this process and guides part of the therapy of the disease.
MeSH: periodontitis; alveolar bone loss; bone resorption.

Recibido: 3/10/2024
Aprobado: 7/10/2024

INTRODUCCIÓN

El hueso es un tejido dinámico de gran importancia dentro del cuerpo humano. Es un tejido conectivo especializado, mineralizado, de gran vascularización e inervación y cuenta con diferentes tipos celulares (entre ellos, los osteoblastos y los osteoclastos, participantes del proceso de remodelación ósea).[1]

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria destructiva crónica que afecta los tejidos de soporte del diente como son: el ligamento periodontal, el cemento radicular y el hueso alveolar. Resulta de la acumulación de la biopelícula microbiana y la acción de los patógenos periodontales contenidos en ella, al interactuar con los mecanismos defensivos del hospedero.[2]

En el Taller de Chicago del 2017, la Academia Americana de Periodoncia y la Federación Europea e Periodontología definieron la periodontitis, como aquel proceso caracterizado por una destrucción del soporte de los tejidos periodontales debido a la inflamación, donde exista pérdida de inserción clínica interdentaria de dos o más dientes no adyacentes, con la consecuente pérdida ósea evaluada a los rayos x.[3]

Este artículo está bajo Licencia de Creative Commons

Debido, a que la pérdida de hueso alveolar es un proceso importante en la periodontitis que conlleva a la pérdida dental, el conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en este, se ha convertido en un objetivo de estudio medular para los investigadores.(2)

El daño de los tejidos de soporte dentario que se produce durante la periodontitis, es un proceso complejo en el cual la presencia de los patógenos periodontales es necesaria, pero no suficiente, para explicar en su totalidad la extensión y severidad de dicho daño. La destrucción del tejido de soporte dentario es en gran medida, producida por el desbalance de la respuesta inmune generada por el paciente frente a antígenos y factores de virulencia derivados de los patógenos periodontales. Esta respuesta inmune incluye tanto, mecanismos asociados a la respuesta inespecífica como a la específica.(4)

Las células principales de la inmunidad adaptativa son los linfocitos, los cuales producen citoquinas con estructuras y funciones diversas que regulan y coordinan actividades de las células. Las citoquinas son los mediadores proinflamatorios, fundamentales desencadenantes de la destrucción conectiva y ósea; las pertenecientes a la familia del factor de necrosis tumoral (TNF): RANK (Receptor Activador del Factor Nuclear kappa Beta) y el RANKL (Ligando de RANK Receptor Activador del Factor Nuclear) están involucradas en la patogénesis de varias enfermedades óseo-destructivas como artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de Paget y la enfermedad periodontal. La osteoprotegerina (OPG) perteneciente al mismo grupo de mediadores inflamatorios, es el mayor inhibidor de la osteoclastogénesis.(5,6.7)

A pesar del conocimiento de la etiopatogenésis de la periodontitis, el proceso resortivo óseo periodontal presenta sus propios mecanismos bioquímicos y moleculares que expresan su modelado durante el proceso de destrucción que se lleva a cabo en las periodontitis. La acción del eje RANK-RANKL- OPG ofrece una explicación actualizada y clara de este proceso, lo cual puede contribuir de forma decisiva a la planificación de una terapéutica que pueda ser favorecedora en la

Este artículo está bajo Licencia de Creative Commons

detención de este proceso osteodestructivo, con el que se logra una menor destrucción y se alcanzan niveles óseos de mejor soporte.[6,8]

Esto ha servido de motivación al equipo de investigación para realizar una revisión bibliográfica, que se plantea como objetivo: Compilar información actualizada sobre las bases moleculares que justifican el proceso de reabsorción ósea en la periodontitis.

MÉTODOS

Durante el período comprendido entre enero y julio del 2024, se realizó por parte del equipo de investigación, una búsqueda bibliográfica en libros de textos y publicaciones periódicas acerca de las bases moleculares de la reabsorción ósea como resultado de las periodontitis.

Para la realización de la búsqueda, se estableció un tiempo máximo retrospectivo de 10 años para la inclusión en el fondo bibliográfico a revisar en cuanto a libros de texto y cinco años para las revistas. En la búsqueda electrónica se accedió a los sitios: LIS Cuba, Biblioteca Médica Nacional, Biomed Central, Cochrane, Ecimed, Hinari, Scholar Google y Revistas Médicas Cubanas; se utilizaron las categorías de búsqueda: reabsorción ósea periodontal, osteoclastos, regulación del metabolismo, eje RANK-RANKL-OPG.

Se obtuvieron 118 referencias que respondían a las categorías de las búsqueda establecidas; luego del análisis preliminar, según títulos en los idiomas español e inglés, se escogieron 64. Con posterioridad, quedaron seleccionados para integrar la muestra de la revisión bibliográfica, 29 artículos científicos de publicaciones periódicas. Los libros de texto seleccionados forman parte del fondo bibliográfico del Departamento de Ciencias Estomatológicas y Pre-Clínicas.

E-ISSN: 1029 3043 | RNPS 1820

Este artículo está bajo Licencia de Creative Commons

Los documentos seleccionados para la revisión fueron organizados en orden cronológico y analizados de forma independiente. De cada uno de ellos, se elaboró una ficha resumen, las cuales fueron utilizadas como marco referencial teórico para el desarrollo de la revisión, organizadas en las siguientes sesiones:

- Respuesta inmunoinflamatoria del hospedero en su interacción con los microorganismos
- La reabsorción ósea y sus características inmunológicas, bioquímicas y metabólicas. Proceso resortivo en las periodontitis

DESARROLLO

La etiopatogenia de la periodontitis, comprende una compleja interacción entre los microorganismos de las bolsas periodontales y la respuesta de un huésped susceptible; ello implica un grupo de reacciones que pueden ser caracterizadas desde el punto de vista inmunológico, metabólico y bioquímico.[9]

I. Respuesta inmunoinflamatoria del hospedero en su interacción con los microorganismos

La superficie bucal de la encía sana, desde el punto de vista clínico, está cubierta por un epitelio queratinizado. Por su parte, la vertiente interna de la encía marginal que forma una de las paredes del surco gingival carece de queratinización, lo cual puede favorecer a través de su permeabilidad, la invasión bacteriana y de sus productos en el interior de los tejidos. Se establece un equilibrio huésped-parásito que se debe alterar para que el paciente progrese a gingivitis. Las manifestaciones clínicas y biológicas de la enfermedad periodontal inflamatoria crónica son producto de una compleja interacción entre el agente

Este artículo está bajo Licencia de Creative Commons

causal, en este caso, microorganismos de la biopelícula y los tejidos del huésped.[10]

La acumulación de la placa microbiana en los dientes adyacentes a los tejidos gingivales, pone a las células en contacto con los productos de desecho, enzimas y componentes superficiales de las bacterias colonizantes. Al aumentar la carga bacteriana, aumenta la irritación de los tejidos del huésped debido a estas sustancias. Las sustancias microbianas estimulan a las células del hospedero para que produzcan citoquinas proinflamatorias y otros mediadores químicos, que inician en el seno de los tejidos, una respuesta inflamatoria. Se produce una tumefacción de los tejidos al acumularse líquido y se genera la gingivitis clínica.[11]

En la encía, los procesos inmunitarios e inflamatorios tienen una función protectora contra el ataque local de los microorganismos y evitan que se extiendan e invadan otros tejidos. Sin embargo, estas reacciones defensivas también se consideran nocivas para el huésped, ya que la inflamación puede lesionar las células que rodean el proceso y las estructuras del tejido conectivo. Las reacciones inflamatorias e inmunes que se extienden hacia la profundidad de este tejido, pueden ocasionar la pérdida ósea y de inserción periodontal del diente, lo que ocasiona la periodontitis.[11,12]

Determinantes bioquímicos o factores de virulencia

El hospedero tiene múltiples mecanismos para oponerse o impedir la colonización bacteriana, y esto es particular en la boca, donde la saliva (con enzimas, sistemas antibacterianos y anticuerpos) juega un papel importante en la limitación de la vida bacteriana. Existen factores como el líquido crevicular, que posee anticuerpos y otros elementos antibacterianos, la descamación celular, la masticación y los movimientos musculares peribucales que arrastran consigo múltiples células bacterianas, las cuales se pueden deglutir para que los jugos gástricos las digieran o puedan escupirse.[4]

Algunas glucoproteínas que recubren el epitelio y el esmalte como la fibronectina, actúan como escudo antiadhesivo que repele a las bacterias, pero también

Este artículo está bajo Licencia de Creative Commons

existen receptores celulares, de carga positiva, que atraen microorganismos que tienen carga negativa, los cuales pueden vencer a la fibronectina y fijarse en los tejidos por medio de receptores análogos, de organelas o por la producción de sustancias.[4,12]

Las lipoproteínas y los ácidos lipoteicoicos bacterianos, además de otras sustancias, como las denominadas antígenos de superficie (la proteína M de la pared de muchos *Streptococcus*), pueden ser factores adherentes y antifagocitarios. La producción de adhesinas y polisacáridos extracelulares de alto peso molecular, no solo las fijan a los tejidos sino que las protegen contra las enzimas defensivas, fagocitos y anticuerpos. La presencia de cápsula (factor antifagocitario), de fimbrias (otro factor adherente) y de flagelos son también importantes; junto al número de bacterias atacantes y la capacidad de producir enzimas líticas como la colagenasa, hialuronidasa, lecitinasas y otras tantas llamadas factores de invasividad, permiten el avance de los microorganismos al interior de los tejidos, lo que determina así la gravedad de la afección.[4,13]

Es criterio de los autores, que los factores de virulencia son los elementos a tomar en cuenta para decidir (desde el punto de vista microbiano) si una bacteria es causante de una afección o son coadyuvantes o agravantes (invasores o predadores secundarios) o si solo están presentes en las lesiones mediante el aprovechamiento de un ambiente rico en nutrientes y con bajas defensas como ocurre en las bolsas periodontales.

Indicadores de la respuesta inflamatoria en el fluido gíngivo-crevicular (FGC) La respuesta inflamatoria en la periodontitis es el resultado de la presencia de uno o varios patógenos en el tejido periodontal. Dicha respuesta está representada por un grupo de células y mediadores séricos asociados, que reaccionan rápidamente frente a la lesión inicial. Los mediadores séricos asociados son el resultado de la actuación de varios sistemas como el complemento, sistema de la coagulación, sistema fibrinolítico y de las quininas.[4,14]

Este artículo está bajo Licencia de Creative Commons

La presencia de líquido en el surco gingival fue descrita desde el siglo XIX, cuando se revela su composición y posible función en los mecanismos defensivos de la boca. Entre los constituyentes del FGC que pueden estar presentes en la enfermedad y ausentes en la salud, se ha encontrado, que varios de ellos están asociados con la progresión activa de la enfermedad periodontal inflamatoria crónica. Estos incluyen: fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa, prostaglandinas, inmunoglobulinas, interleuquinas, elastasa.[14,15,16]

Los principales responsables de la destrucción de tejido conectivo, con pérdida subsiguiente de inserción periodontal y reabsorción de hueso alveolar, son las bacterias anaerobias gramnegativas y sus productos, tales como los lipopolisacáridos (LPS).[4]

En la enfermedad periodontal inflamatoria crónica, los granulocitos neutrófilos juegan un importante rol en el mantenimiento de la homeostasis huésped–bacteria. Los neutrófilos polimorfonucleares son un tipo de leucocito que tiene participación en la primera etapa de la inmunidad innata. Constituyen la primera línea de defensa del hospedero frente a un agente patógeno gingival, pero la liberación de sus componentes puede causar destrucción de tejido.

Estas células, al activarse secretan citoquinas inflamatorias, fagocitan a las bacterias y las destruyen a través de agentes microbicidas como intermediarios de oxígeno reactivo y óxido nítrico, y también, a través de la secreción de metaloproteinasas (MMPs). Las MMPs son enzimas hidrolíticas con características neutras que degradan colágeno, gelatina, laminina y otros componentes de la matriz extracelular, se secretan desde los neutrófilos la MMP-8 (colagenasa) y la MMP-9 (gelatinasa B).[4,12]

La periodontitis es una enfermedad que causa la destrucción del colágeno del ligamento periodontal y del soporte óseo alveolar. El proceso destructivo es el resultado de una compleja interacción entre las bacterias y la inmunidad del hospedero mediado por la respuesta inflamatoria.[4]

Este artículo está bajo Licencia de Creative Commons

Los neutrófilos y otras células de defensa, migran hacia el tejido gingival inflamado después de la invasión bacteriana, y predominan en el tejido conectivo adyacente a la bolsa periodontal. Los factores quimiotácticos son sintetizados y liberados en el área de la inflamación, los cuales pueden derivar tanto de los patógenos periodontales como del huésped. Los factores de virulencia de los patógenos periodontales pueden dañar la función de los neutrófilos.[4,12]

Los productos bacterianos y las citoquinas derivadas del epitelio, activan también a las células mononucleares del tejido que da forma a la respuesta inmune local. En la enfermedad periodontal inflamatoria crónica, las citoquinas no son solamente un importante mediador de la defensa del líquido del surco, sino también son un mediador de la destrucción de los tejidos. Se sabe que las interleuquinas (IL)1α y 1ß incrementan la fijación de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (LPMNN) y monocitos a las células endoteliales, estimulan la producción de prostaglandinas y la liberación de enzimas lisosomales, además de estimular la reabsorción del hueso. También hay pruebas de la presencia de interferón gamma en el FGC, el cual puede tener una función protectora por su capacidad para inhibir la actividad de reabsorción ósea de la IL-1ß.[17]

Marcadores de la respuesta de la inmunidad celular en el FGC

La actividad de los responsables de la inmunidad celular, los linfocitos T y los macrófagos, se mide en el FGC a través de sus mediadores, las citoquinas. Estos importantes mediadores de la inflamación sirven para identificar sitios de riesgo en el paciente. Se incluyen, principalmente, las IL-1, IL-6, IL-8, IL-11 y al TNF. La IL-8 es muy importante en el desarrollo de la inflamación, tiene varios efectos en la actividad y función de los neutrófilos. Esta citoquina es inducida y secretada por diferentes células: monocitos, linfocitos, fibroblastos, células epiteliales y células endoteliales. La IL-8 induce la adhesión de los LPMNN a las células endoteliales y su posterior migración; presenta quimiotaxis, además, libera gránulos que contienen una serie de enzimas lisosomales que inducen la reabsorción ósea.[17,18]

Este artículo está bajo Licencia de Creative Commons

La IL-1, conocida como factor de activación de los osteoclastos (FAO), es secretada en dos formas moleculares, IL-1α e IL1ß, por una variedad de células incluidos macrófagos, células B, neutrófilos, fibroblastos y células epiteliales. Se reportó, que pacientes con enfermedad periodontal inflamatoria crónica mostraban porcentajes importantes de sitios positivos, 56 % para IL-1α y 87 % para IL-1ß. Esta IL es llamada proinflamatoria, por sus efectos. Produce modificación de células endoteliales (permite la adhesión de LPMNN y monocitos), estimula la producción de proteinasas, prostaglandina E2 (PGE2) y los osteoclastos.[18,19]

La PGE2 es un mediador inflamatorio resultado del metabolismo del ácido araquidónico por acción de la enzima ciclooxigenasa. Muchas células producen PGE2, pero en el medio periodontal es considerada un producto de los macrófagos. La evaluación de la concentración de PGE2 permite detectar el riesgo de pérdida de inserción ósea. Se ha sugerido, que la PGE2 no solamente es un mediador de la inflamación que produce un aumento de la permeabilidad y dilatación de los vasos, también induce la reabsorción ósea, activa a los osteoclastos, actúa como un predictor de pérdida de inserción de tejidos periodontales (76 % a 96 % en sensibilidad y especificidad), así como, un potente estimulador de reabsorción ósea.[20]

La PGE2 en el FCG muestra cambios dinámicos de acuerdo con la severidad de la periodontitis. Las concentraciones de PGE2 tienen una fuerte correlación con la inflamación gingival y los parámetros clínicos. La medición de PGE2 en FCG puede ser un método eficaz para evaluar la inflamación periodontal.

Es criterio de los autores,[19,20] que la compleja interacción entre los microorganismos y sus productos tóxicos determinará el grado de afectación periodontal ocasionado. En este proceso inflamatorio juegan un papel importante las citoquinas proinflamatorias, las cuales son potentes estimuladoras de los osteoclastos y las MMPs, responsables de la destrucción ósea y la coagulación.

Este artículo está bajo Licencia de Creative Commons

II. La reabsorción ósea y sus características inmunológicas, bioquímicas y metabólicas. Proceso resortivo en las periodontitis

Células implicadas en el proceso de resorción ósea:

Los osteoclastos son las células resortivas por excelencia; pertenecen a la estirpe de los monocito-macrófagos, son móviles, grandes, multinucleadas, viven alrededor de dos semanas y desaparecen por apoptosis (muerte celular programada por la fragmentación en partículas con membrana que permite su fagocitosis sin inflamación). Estas células se consideran responsables de la destrucción de las partes orgánica e inorgánica de la fracción mineralizada del hueso; son activas, tanto en los procesos de la renovación fisiológica del hueso como en los de su pérdida patológica y se caracterizan por presentar dos especializaciones de membrana: los bordes en cepillo y las zonas claras.[21]

El osteoclasto proviene de línea hematopoyética del linaje monocito/macrófago, estas células progenitoras se diferencian en un osteoclasto precursor y se unen fuertemente por la interacción de la proteína DC-STAMP, lo que conduce a la fusión de estas células y diferenciación hacia una multinucleada, la cual se puede diferenciar hacia un osteoclasto activado que presenta la morfología antes descrita. Esta diferenciación se produce gracias a la interacción de ciertas citoquinas, que en el tejido óseo produce y secreta el osteoblasto.[22]

El sistema RANK-RANKL-OPG

Estudios desarrollados por Moreno y Contreras,[6] y Sterin y cols.[23] han demostrado la participación de citoquinas como el RANKL, RANK y la OPG, pertenecientes a la familia del TNF, en el mecanismo de reabsorción ósea en las periodontitis. El RANKL es una importante molécula del metabolismo óseo que encuentra en la superficie de la membrana de los osteoblastos, de las células del estroma y de los linfocitos T; solo en ellos se ha demostrado la capacidad de secretar dicha molécula. Su principal función es la activación de los osteoclastos, células implicadas en la resorción ósea. El RANK estimula la fusión de los pre-

Este artículo está bajo Licencia de Creative Commons

osteoclastos, promueve la adherencia de los osteoclastos al hueso, activa su función y aumenta su supervivencia al evitar la apoptosis. La OPG es, a su vez, una proteína sintetizada por los osteoblastos y las células estromales que actúa como un receptor señuelo e impide la unión de RANKL con su receptor natural RANK.[6,23]

En un principio, las células predestinadas a convertirse en osteoclastos (precursores osteoclásticos) expresan dos importantes factores de transcripción, c-fos y factor nuclear kB (NFkB); más tarde, la molécula receptora RANK se expresa en su superficie.[6]

El osteoblasto también secreta una citoquina de la familia del TNF-α, el RANKL. Esta se une al receptor RANK que expresan los osteoclastos precursores y los osteoclastos diferenciados. La unión entre RANKL-RANK induce diferenciación, activación y supervivencia de los osteoclastos. Como un mecanismo de regulación, el osteoblasto secreta un receptor soluble de la familia de los receptores del TNF-α, denominado OPG, la cual se une a RANKL y bloquea su unión con RANK.[6,24]

La unión de RANKL con su receptor RANK en los osteoclastos precursores u osteoclastos diferenciados, conduce a unir la porción citoplasmática de RANK con una proteína adaptadora denominada TRAF6, lo cual activa una vía de señalización, que a su vez, activa el NFkB y permite la expresión del Factor de Transcripción de Células T Activadas Citoplasmático 1 (NFATc1), como factor de transcripción maestro del osteoclasto. Para que se dé la osteoclastogénesis, este factor de transcripción no solo necesita expresarse, sino también, activarse y para esto, requiere su translocación al núcleo; esta activación se da por la acción de la calcineurina, una hormona activada por la movilización del calcio intracelular generado por la interacción entre RANKL-RANK.[25]

El eje RANKL-RANK-OPG guía el metabolismo del hueso, los procesos de remodelación ósea y la capacidad de autoregenerarse después de un trauma. La

Este artículo está bajo Licencia de Creative Commons

"teoría de la convergencia" considera, que el sistema RANK-RANKL-OPG es el efector final de la mayoría de los factores reguladores del remodelado óseo.[6]

Debe existir un equilibrio entre la secreción de RANKL y OPG para mantener la homeostasis del tejido, de tal manera que, la cantidad de hueso que se reabsorbe sea igual a la cantidad de hueso formado; por lo tanto, en los procesos de patología se genera un desequilibrio o disbiosis donde se produce gran cantidad de RANKL comparado con poca cantidad de OPG, lo cual conduce a un aumento de la resorción ósea y el hueso que se forma es insuficiente. Este desequilibrio se produce en la periodontitis, lo cual conlleva a la pérdida de hueso alveolar.[26]

Mecanismos moleculares implicados en la pérdida de hueso periodontal

La biopelícula bacteriana presente en la enfermedad periodontal inflamatoria crónica, está compuesta por una gran cantidad de microorganismos, aproximadamente, 500 especies que interactúan y expresan sus factores de virulencia y mediadores e inducen diferentes respuestas en el huésped y desencadenan el daño en el tejido óseo periodontal.[4]

El LPS es un componente de la membrana externa de las bacterias gramnegativas, es un factor de virulencia importante por su capacidad de desencadenar la respuesta inflamatoria, también actúa como un mediador osteolítico.[6] El LPS es reconocido por el receptor tipo Toll IV (TLR4) y su co-receptor CD14 expresados en el osteoblasto, esto induce una vía de señalización dependiente del gen MYD88 que conduce a un aumento en la producción de RANKL e IL-6. Esta vía de señalización también permite la expresión de la cicloxigenasa y la prostaglandina sintasa de membrana, lo cual conduce a la síntesis y producción de PGE2; esta actúa de forma autocrina en la misma célula que expresa su receptor EP4, conlleva a un aumento en la producción de AMP cíclico y disminuye la producción de OPG por el osteoblasto.

Otro mecanismo se produce debido a la expresión del TLR4 y CD14 por los pre-osteoclastos y los osteoclastos diferenciados. Una vez estos receptores son

Este artículo está bajo Licencia de Creative Commons

activados por el LPS, se inicia una vía que conduce a la expresión del factor de transcripción maestro NFATc1, y da lugar a la activación, diferenciación y supervivencia de los osteoclastos.[6,27]

Otro mediador bacteriano importante es el peptidoglican, un polímero de carbohidratos cruzado por péptidos que forma parte estructural de la pared celular, tanto de bacterias grampositivas como de gramnegativas. El muramil dipeptido (MDP) es la mínima unidad estructural y funcional del peptidoglican responsable de inducir respuesta inmune en el huésped. También actúa en el osteoblasto, induciendo un aumento en la producción de RANKL de forma indirecta, pues, cuando el LPS es reconocido por esta célula, se inicia una vía intracelular que también conduce a la expresión de un receptor intracelular conocido como NOD2; este receptor reconoce el MDP y permite una mayor producción de RANKL; por lo tanto, el MDP co-estimula esta producción inducida por el LPS y conlleva a un aumento en la osteoclastogénesis.[6,28]

Los ácidos teicoicos y lipoteicoicos son componentes de la pared celular de las bacterias grampositivas y factores antigénicos importantes con la capacidad de desencadenar la respuesta inflamatoria por el estímulo de citoquinas y mediadores proinflamatorios. Crear un ambiente inflamatorio hace propicio el inicio de la resorción ósea. Otros mediadores osteolíticos bacterianos son las proteínas de choque térmico de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans, colagenasas de Porphyromona gingivalis*, proteasas de otros periodontopatógenos, polisacáridos capsulares y proteínas fimbrilares.[6,26,27,28]

La expresión de RANKL por los linfocitos T, estimulados por las bacterias, es un factor importante en el reclutamiento de los osteoclastos que destruyen el hueso alveolar en las periodontitis. También intervienen en la patogenia de las «reabsorciones dentarias inflamatorias», las endotoxinas liberadas por Porphyromona gingivalis que inducen la formación de osteoclastos sí disponen del suficiente RANKL. En las periodontitis severas, el RANKL parece ser un

Este artículo está bajo Licencia de Creative Commons

elemento de unión entre la inflamación y la pérdida de hueso, al ser, los macrófagos y los linfocitos, una fuente de sobre-expresión del RANKL.[6]

Cuando resorben hueso en forma activa, los osteoclastos exhiben tres regiones especializadas:

1. Zona clara (zona de sellado): un perímetro de citoplasma en forma de anillo contiguo al borde festoneado que delimita la superficie ósea en resorción. Tiene abundantes microfilamentos de actina y expresa una integrina denominada αbβ3, la cual se une con una alta afinidad a secuencias de aminoácidos arginina, lisina y aspartato de proteínas de matriz ósea como osteopontina y sialoproteína de hueso. La membrana plasmática, a la altura de la zona clara, contiene moléculas de adhesión célula-matriz extracelular responsables de proporcionar un sello hermético entre la membrana celular y la matriz ósea mineralizada. Esta fuerte unión permite que se selle el área de resorción ubicada debajo de los bordes en cepillo, conocida como, lagunas de Howship.

- Borde festoneado: porción de la célula en contacto directo con el hueso. Contiene abundantes pliegues profundos de la membrana plasmática que forman estructuras del tipo de las microvellosidades y son responsables del aumento de la extensión de la superficie para la exocitosis de enzimas hidrolíticas. En la membrana de los bordes en cepillo, se encuentra una ATPasa de hidrógeno que bombea protones hacia el interior de la laguna de Howship; al mismo tiempo, se secretan iones de cloro a través de canales de cloro, esto crea un ambiente muy ácido que permite la disolución de los minerales del hueso.
- Región basolateral: interviene en la exocitosis del material digerido. Las vesículas de transporte que contienen material óseo endocitado y degradado a la altura del borde festoneado, se fusionan aquí con la membrana celular para liberar su contenido. La célula también expresa y secreta la enzima fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP), la cual degrada proteínas de matriz de hueso. Productos de degradación de hueso son endocitados a través de la porción

Este artículo está bajo Licencia de Creative Commons

central de los bordes en cepillo por vesículas trancitóticas y son exocitados en el dominio secretor funcional.[6,27,28]

La mayoría de las vesículas del osteoclasto son los lisosomas. Sus contenidos se liberan en el espacio extracelular de las hendiduras existentes entre los pliegues citoplasmáticos del borde festoneado, un claro ejemplo de enzimas lisosómicas que funcionan fuera de la célula. Una vez liberadas, estas enzimas hidrolíticas, que incluyen la catepsina K (una cisteína proteasa) y las metaloproteinasas de la matriz, degradan el colágeno y otras proteínas de la matriz ósea. Sin embargo, antes de producirse la digestión, la matriz ósea se descalcifica a través de la acidificación de la superficie ósea que inicia la disolución de la matriz mineral.

El citoplasma del osteoclasto contiene anhidrasa carbónica II, la cual produce ácido carbónico (H_2CO_3) a partir de dióxido de carbono y agua. A continuación, el ácido carbónico se disocia en bicarbonato (HCO3–) y un protón (H+). Con la ayuda de las bombas de protones dependientes de ATP, los protones se transportan a través del borde festoneado y genera un pH bajo (de 4 a 5) en el microambiente de la laguna de resorción. Este ambiente ácido local, creado en el espacio extracelular entre el hueso y el osteoclasto, está protegido por la zona clara. Los conductos de cloro, junto con las bombas de protones, facilitan la electroneutralidad de la membrana del borde festoneado.

El exceso de bicarbonato se elimina por intercambio pasivo con iones de cloro, a través de proteínas intercambiadoras de cloro-carbonato ubicadas en la membrana basolateral. El medio ácido inicia la degradación del componente mineral del hueso (de elección la hidroxiapatita) para convertirlo en iones de calcio, fosfatos inorgánicos solubles y agua. Cuando la resorción del tejido óseo se ha completado, los osteoclastos sufren apoptosis.[6,21,27]

Se considera, por parte del equipo de investigación, que el fino balance entre la presencia de RANK-L y OPG garantizará el equilibrio entre la formación y destrucción ósea. Siempre, la citoquina que esté en mayor producción determinará el grado de destrucción.

Este artículo está bajo Licencia de Creative Commons

Muchos de los fármacos utilizados para inhibir la resorción ósea en la osteoporosis (bisfosfonatos y estrógenos) promueven la apoptosis osteoclástica. Además, indican que tanto los osteocitos sanos como los que están en proceso de muerte, se pueden comunicar con los osteoclastos y reclutarlos para el remodelado óseo. La muerte de los osteocitos por apoptosis se produce en los sitios de lesión ósea, generando cuerpos apoptóticos que expresan moléculas RANKL. Estas moléculas actúan a través de la vía de señalización RANK-RANKL y aumentan la actividad de los osteoclastos.[6,23,24]

Lo antes expuesto ha llevado a proponer, la utilización de tratamientos dirigidos a inhibir la pérdida de hueso alveolar mediante la acción de estos en la regulación del eje RANL-RANK-OPG; entre ellos se encuentran: la calcitonina, los inhibidores de la catepsina K, inhibidores de la interacción integrina αvβ3 y secuencias Arginina, Lisina y Aspartato (RGD); denosumab, un anticuerpo monoclonal anti RANKL que actúa de forma similar a la OPG inhibiendo la interacción RANKL-RANK; proteínas morfogénicas de hueso, las cuales no son un buen candidato para el tratamiento de la pérdida de hueso alveolar, puesto que generan anquilosis alrededor del diente.[6] También se ha propuesto, el uso de bifosfonatos, los cuales son drogas antirresortivas potentes; sin embrago, los autores se afilian a Gómez y cols.,[29] quienes consideran que pueden constituir un riesgo de osteoradionecrosis de los maxilares.

Este grupo de tratamientos resulta muy costosos y aún no se garantiza su aplicación, demuestra la complejidad de la terapéutica periodontal a partir del control de los factores estimuladores de la reabsorción ósea. Por tanto, es criterio de los autores, que todos los esfuerzos deben estar encaminados a la prevención de la periodontitis. Promover hábitos higiénicos adecuados desde edades tempranas de la vida, ayuda a prevenir esta enfermedad, la cual puede conllevar a la destrucción del soporte óseo y a la pérdida de los dientes.

Este artículo está bajo Licencia de Creative Commons

CONCLUSIONES

Las bases moleculares que justifican el proceso de reabsorción ósea en la periodontitis abarcan un conjunto de fenómenos mucho más complejos, que la simple interacción entre una célula destructora de hueso y una formadora de nuevo material de recambio. Así, el remodelado óseo depende de múltiples instancias, no solo celulares, sino también de varios factores de crecimiento, interleuquinas, entre otros elementos que, junto con un auténtico mecanismo óseo, confluyen todos en un sistema efector final común regulador del equilibrio entre formación y resorción: el eje RANK-RANKL-OPG. Ese sistema juega un papel fundamental en un amplio rango de enfermedades óseas, donde se incluye la enfermedad periodontal inflamatoria destructiva crónica. Su estudio ayuda a desarrollar nuevas modalidades terapéuticas capaces de modular el proceso de reabsorción ósea y lograr en los pacientes una menor destrucción del hueso periodontal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mabilleau G, Bouvard B. Histología y citología del hueso normal. EMC-Aparato Locomotor [Internet]. 2024 [citado 2024 sept. 12];56(3):[cerca de 9 pantallas]. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1286935X23480082

2. Rangel Castro MC, Bethancourt Camargo AJ. Interrelación entre las bacterias y los mecanismos de respuesta inmune del huésped y su relación con la enfermedad periodontal. Saluta [Internet]. 2024 [citado 2024 sept. 12];(9):[cerca de 12 pantallas]. Disponible en: https://revistas.umecit.edu.pa/index.php/saluta/article/view/1312/2201

Este artículo está bajo Licencia de Creative Commons

3. Herrera D, Figuero E, Shapira L, Jin L, Sanz M. La nueva clasificación de las enfermedades periodontales y periimplantarias. Periodoncia Clin [Internet]. 2018 [citado 2024 sept. 15];1(11):[cerca de 17 pantallas]. Disponible en: https://planetaperio.com/wp-content/uploads/2021/09/p11ok.pdf

4. Sarduy Bermúdez L, González Díaz ME, de la Rosa Samper H, Morales Aguiar DR. Etiología y patogenia de la enfermedad periodontal inmunoinflamatoria crónica. En: González Díaz ME, Toledo Pimentel B, Sarduy Bermúdez L, Morales Aguiar DR, Rosa Samper H de la, Veitia Cabarrocas F, et al. Compendio de periodoncia. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017. p. 71-148.

5. Asquino N, Vigil G, Pereira-Prado V, Bueno Rossy LA, Bologna-Molina R. Reabsorción ósea en la enfermedad periodontal: el papel de rank, rankl y opg. Una revisión de la bibliografía. Odontoestomatología [Internet]. 2022 [citado 2024 sept. 13];24(40). Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392022000201316&lng=es

6. Moreno Correa S, Contreras Rengifo A. Mecanismos moleculares implicados en la destrucción ósea en la periodontitis: Revisión de la literatura. Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral [Internet]. 2013 [citado 2024 sept. 13];6(3):[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0719-01072013000300009&lng=es

7. Salgado MY, Villanueva ARE, Molina FN, González RM, García LS. Uso de microvibración e inhibidores de la catepsina K en tratamientos de regeneración ósea dental. Rev ADM [Internet]. 2023 [citado 2024 sept. 13];80(4):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2023/od234g.pdf

Este artículo está bajo Licencia de Creative Commons

8. Becerra Ruiz JS, Guzmán Flores JM. Enfermedad periodontal y sistema inmune. Elementos 123 [Internet]. 2021 [citado 2024 sept. 13]:[cerca de 4 pantallas]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Juan-Guzman-Flores/publication/352996411_Enfermedad_periodontal_y_sistema_inmune/links/60e32150299bf1ea9ee21ba7/Enfermedad-periodontal-y-sistema-inmune.pdf

9. Tobar Peñaherrera AN, Moya Salazar ME, Morocho Segarra CV, Granda Macías LA. Clinical and epidemiological implications of immune mechanisms in periodontitis. Salud, Ciencia y Tecnología - Serie de Conferencias [Internet]. 2024 [citado 2024 sept. 13];3:1008. Disponible en: https://conferencias.ageditor.ar/index.php/sctconf/article/view/1008/1424

10. Bulkacz J, Carranza FA. Defense Mechanisms of the Gingiva. En: Newman MG, Klokkevold PR, Takei HH, Carranza FA. Carranza´s Clinical Periodontology. 12th ed. Louis, Missouri: Elsevier Saunders; 2015. p. 66-70.

11. Herrera-Cruz CJ, Medina-Solís CE, Pontigo-Loyola AP, Navarrete-Hernández J de J, González-López BS, Acuña-González G, et al. La disbiosis en la aparición y progresión de la periodontitis: una revisión de la literatura. Gac Méd Caracas [Internet]. 2023 [citado 2024 sept. 13];131(2):[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Carlo-Eduardo-Medina-Solis/publication/371784368_La_disbiosis_en_la_aparicion_y_progresion_de_la_periodontitis_una_revision_de_la_literatura/links/6494f0ee95bbbe0c6ee92400/La-disbiosis-en-la-aparicion-y-progresion-de-la-periodontitis-una-revision-de-la-literatura.pdf

12. Novince CHM, Rossa CJr, Kirkwood KL. Practical Molecular Biology of Host–Microbe Interactions. En: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. Newman and Carranza´s Clinical Periodontology. 13th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2019. p. 692-733.

Este artículo está bajo Licencia de Creative Commons

13. Centeno Dávila MDC, Orellana Bravo P, Andrade Tacuri C, Cárdenas Sigüenza C, Rodríguez Núñez T, Muyma Pasaca J, et al. Microorganismos en enfermedad periodontal. Rev Cient Univ Odontol Dominic [Internet]. 2023 [citado 2024 sept. 13.];11(2):1-12. Disponible en: https://revistacientificauod.wordpress.com/wp-content/uploads/2023/09/revision-centenoet-al.pdf

14. Monteagudo Arrieta CA. Patogenia de la enfermedad periodontal y periimplantaria. En: Vargas Casillas AP, Yáñez Ocampo BR, Monteagudo Arrieta CA. Periodontología e implantología. 2da ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2022. p. 91-104.

15. Freire M, Bulkacz J, Carranza FA. Defense Mechanisms of the Gingiva. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. Newman and Carranza´s Clinical Periodontology. 13th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2019. p. 1443-70.

16. Gutiérrez-Romero F, Villaverde-Moscol L. Ph salival y crevicular como método de diagnóstico de la enfermedad periodontal. KIRU [Internet]. 2020 [citado 2024 sept. 13];17(4):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Fabiola-Gutierrez-Romero/publication/356927036_Ph_salival_y_crevicular_como_metodo_de_diagnostico_de_la_enfermedad_periodontal/links/63895c8aca2e4b239c7e615d/Ph-salival-y-crevicular-como-metodo-de-diagnostico-de-la-enfermedad-periodontal.pdf

17. Solís-Suárez DL, Pérez-Martínez IO, García-Hernández AL. Mecanismos inflamatorios en la destrucción periodontal. Rev Odont Mex [Internet]. 2019 [citado 2024 sept. 13];23(3):[cerca de 14 pantallas]. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/odon/uo-2019/uo193e.pdf

Este artículo está bajo Licencia de Creative Commons

18. De la Cruz-Rodríguez R, Sernaque-Roca K, Vidal-Arévalo E, Franco-Quino C. Relación De La Periodontitis Con La Neuroinflamación. Rev Ecuat Neurol [Internet]. 2022 [citado 2024 sept. 13];31(1):[cerca de 2 pantallas]. Disponible en: http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812022000100015&lng=es. https://doi.org/10.46997/revecuatneurol31100015

19. Salim Jaafer S, Ben Amor F. Effects of using different biological products on IL-1β TNF-α, PGE2 concentrations in rabbits with periodontitis. Salud, Ciencia y Tecnología [Internet]. 2024 [citado 2024 sept. 13];4:[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: https://sct.ageditor.ar/index.php/sct/article/view/946/1242

20. Shaheen MY, Basudan AM, Alzawawi AS, Ahmari FAI, Aldulaijan HA, Alshibani N, et al. Correlation between whole salivary prostaglandin E_2 and hemoglobin A1c levels among type-2 diabetic and non-diabetic patients with periodontal inflammation. BMC Oral Health [Internet]. 2024 [citado 2024 sept. 14];24(266):1-9. Disponible en: https://bmcoralhealth.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12903-024-04032-z.pdf

21. Tominari T, Akita M, Matsumoto CH, Miyaura CH, Numabe Y, Inada M, et al. Endosomal TLR3 signaling in stromal osteoblasts induces prostaglandin E_2–mediated inflammatory periodontal bone resorption. J Biol Chem [Internet]. 2022 [citado 2024 sept. 14];298(3):[cerca de 11 pantallas]. Disponible en: https://www.jbc.org/article/S0021-9258(22)00043-6/fulltext

22. Zhou CHCH, Xu RSH 1, Wu ZP, Zhang ZW, Yuan G, ZOU SJ, et al. Osteogenesis, Osteoclastogenesis and their Crosstalk in Lipopolysaccharide-induced Periodontitis in Mice. Chinese J XA Dental Research [Internet]. 2021 [citado 2024 sept. 14];24(1):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: http://cjdr.cndent.com/uploads/media/210607/1-21060G44550.pdf

Este artículo está bajo Licencia de Creative Commons

23. Carlucci AM, Bentivegna S, Fracalossi Martínez O, Pedernera S, Scibilia MA, Tamburini Glas F, et al. Biotecnología aplicada al diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis. Avances en biofármacos, bioterapias y biomarcadores. Parte 2. ByPC [Internet]. 2023 [citado 2024 sept. 16];87(2):[cerca de 10 pantallas]. Disponible en: https://www.revistabypc.org.ar/index.php/bypc/article/view/182/528

24. Maher A, Muñoz DN, Pavicic MF, González M, Ehrenfeld P, Halabí D, et al. Diferencia en la Expresión del Ligando de Receptor Activador para el Factor Nuclear k B, en Tejido Tumoral Frente a la Infección por Diferentes Patógenos Periodontales. Int J Morphol [Internet]. 2023 [citado 2024 sept. 16];41(2):[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: https://www.scielo.cl/pdf/ijmorphol/v41n2/0717-9502-ijmorphol-41-02-431.pdf

25. Cantellano Sánchez PM, Ortega Meléndez AI, Velázquez Cruz R, Jiménez Ortega RF. Función de las hormonas sexuales en la homeostasis del hueso y su papel en el desarrollo de la osteoporosis masculina: una revisión narrativa. Rev Osteoporos Metab Miner [Internet]. 2023 [citado 2024 sept. 16];15(4):[cerca de 10 pantallas]. Disponible en: https://scielo.isciii.es/pdf/romm/v15n4/1889-836X-romm-15-4-144.pdf

26. Magalhães de Paula K, Gomes CC, Bastos Valente MI, Ramoa Pires F, Azevedo Batistela Rodrigues Thuller K, Salles L, et al. Evaluation of Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand, Osteoprotegerin, Osteopontin, and Tumor Necrosis Factor Alpha on Chronic Apical Periodontitis in Smokers. J Endodontics [Internet]. 2023 [citado 2024 sept. 16];49(2):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0099239922007579

Este artículo está bajo Licencia de Creative Commons

27. Jeong YJ, Jung JI, Kim Y, Kang CH, Imm JY. Effects of *Lactobacillus reuteri* MG5346 on Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B Ligand (RANKL)-Induced Osteoclastogenesis and Ligature-Induced Experimental Periodontitis Rats. Food Sci Anim Resour [Internet]. 2023 [citado 2024 sept. 16];43(1):[cerca de 13 pantallas]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9890358/

28. Ando Y, Tsukasaki M, Huynh NCN, Zang S, Yan M, Muro R, et al. The neutrophil–osteogenic cell axis promotes bone destruction in periodontitis. Int J Oral Sci [Internet]. 2024 [citado 2024 sept. 16];16(18):[cerca de 9 pantallas]. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41368-023-00275-8

29. Gómez Rea IA, Rizo Méndez V, Rodríguez Chávez I, Venegas Navarro MEN. Manejo odontológico de pacientes tratados con bifosfonatos: Una revisión sistemática. Rev Lat Dif Cient [Internet]. 2024 [citado 2024 sept. 16];6(10):[cerca de 16 pantallas]. Disponible en: https://difusioncientifica.info/index.php/difusioncientifica/article/view/132/216

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Este artículo está bajo Licencia de Creative Commons