

Revisiones Bibliográficas:

PERIODONTITIS AGRESIVA: CLASIFICACIÓN, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ETIOPATOGENIA

Recibido para arbitraje: 23/01/2008

Aceptado para publicación: 13/10/2008

- **Benigna Pérez Luzardo**, Profesora Agregado de la Cátedra de Periodoncia. Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela. Miembro activo de la Sociedad Venezolana de Periodontología.

RESUMEN

La enfermedad periodontal abarca una serie de procesos que afectan a los tejidos de soporte que rodean al diente. Algunos individuos son susceptibles a desarrollar la enfermedad en edades tempranas y con una velocidad de progresión variable. La clasificación de las diferentes formas de enfermedad que se presentan en niños, adolescentes y adultos jóvenes, ha generado mucha controversia a través de los años. Según estudios epidemiológicos en los pacientes jóvenes, particularmente, la velocidad a la cual el periodonto es destruido, origina con frecuencia la pérdida de los dientes involucrados en edades muy tempranas. En tal sentido, en la periodontitis agresiva, así como en otras enfermedades infecciosas, es importante conocer el origen de los patógenos y la vía de infección para planificar el tratamiento y establecer las estrategias de prevención.

Palabras clave: periodontitis agresiva, microbiología, clínica.

ABSTRACT

Periodontal disease covers a range of processes that affect the surrounding tissues that support the teeth. Some individuals are susceptible to develop the disease at early age but a different progression speeds. The classification of different forms of the disease that occur in children, adolescents and young adults, has generated a lot of controversy in the past years. According to epidemiological studies in young patients, particularly, the velocity at which the periodontium is destroyed, often originates the early lost of the teeth involved. In this regard, in aggressive periodontitis, as in other infectious diseases, knowledge of the source of the pathogens and the route of infection is important for planning treatment and prevention strategies .

Key words: aggressive periodontitis, microbiology, clinical, etiology.

INTRODUCCION

En la Periodontitis Agresiva (PA) los microorganismos de la placa dental, inician y conducen el avance de la enfermedad destructiva con pérdida de inserción y de los tejidos de soporte del diente, en personas jóvenes susceptibles. De acuerdo a los consensos sobre diagnósticos periodontales logrados en 1989(1), la denominada Periodontitis de Aparición Temprana (PAT) agrupó tres categorías de enfermedad periodontal: periodontitis pre-puberal (PPP), periodontitis juvenil (PJ) y periodontitis de avance rápido (PAR). Sin embargo, el conocimiento existente es insuficiente para separar enfermedades periodontales diferentes a partir de la severidad o la presentación clínica de la enfermedad(2). En el Taller de Periodoncia realizado en el año 1996(3) se reconoce la existencia de sobreposición y características microbiológicas del hospedero, compartidas por varias categorías de enfermedad periodontal. La clasificación del año 1999(4), presenta una serie de modificaciones y cambios en los términos para designar diferentes categorías de enfermedad periodontal.

Diferentes estudios reportan variaciones significativas en cuánto a la prevalencia de la PA en niños y adolescentes, dada la dificultad para determinar con exactitud la prevalencia de periodontitis en pacientes con edades jóvenes.

La etiología y patogénesis de la PA es compleja, no existe un factor que por sí sólo sea la causa de esta enfermedad. Las lesiones periodontales pueden interpretarse como una expresión de factores microbiológicos; como una alta susceptibilidad del paciente o como una combinación de ambos aspectos.

El propósito de este trabajo es realizar una revisión y actualización de la literatura a fin de describir y analizar las características clínicas y patogenia de la PA con la finalidad de ayudar y mejorar el diagnóstico de esta enfermedad y permitir al profesional una mejor orientación del paciente para la ejecución de una terapéutica apropiada a cada caso particular.

PERIODONTITIS AGRESIVA (PA).

La Periodontitis Agresiva, se define como una forma agresiva de enfermedad, caracterizada por una avanzada pérdida de tejido periodontal y rápida progresión de la enfermedad, asociada a factores sistémicos modificantes, genéticos e inmunológicos, que favorecen la predisposición a su aparición(5).

El término Periodontitis de Aparición Temprana (PAT) utilizado por la AAP en 1989(1), agrupó tres categorías de enfermedad: PPP, PJ y PAR. En esta clasificación se reconocieron una serie de limitaciones, entre otras: evidencias de sobreposición entre diferentes categorías diagnósticas, énfasis innecesario en la edad de iniciación, la necesidad de suponer el curso de la enfermedad, conocer el tipo de tratamiento realizado y la respuesta a esta terapia; además de la ausencia de criterios uniformes y otros elementos secundarios que ayuden a elaborar un diagnóstico individual.

Desde el punto de vista de la terminología, ya no se habla de periodontitis de aparición temprana, dado que de acuerdo a sus características, puede presentarse en diferentes edades y persistir en personas adultas jóvenes; además el término "aparición temprana" implica distinguir en que momento se estableció la enfermedad, hecho que generalmente no sucede en la práctica clínica de rutina(6). Varios argumentos explican los criterios de clasificación utilizados para describir esta enfermedad(7): hasta hoy no existen evidencias directas que indiquen que la periodontitis asociada a una enfermedad sistémica corresponde a una forma particular de periodontitis; probablemente se relaciona con una complicación local de una enfermedad sistémica. La edad, como elemento discriminador importante se justifica en su potencial para identificar susceptibilidad individual dependiente de ella. En ausencia de estas evidencias los diagnósticos basados en la clasificación dependiente de la edad cambiarán con el avance de ella aún cuando se trate de la misma enfermedad. Además, la edad en que es realizado el diagnóstico no necesariamente es el promedio de edad de inicio de la enfermedad. Hasta ahora, no se ha considerado implicar factores genéticos y factores del medio ambiente en la clasificación de estos síndromes. La susceptibilidad a la PA es un rasgo complejo, que en realidad está determinado por la combinación de múltiples factores endógenos y exógenos(8).

La clasificación de estas enfermedades debe estar basada en los factores causales y en la respuesta del hospedero, además de considerar otros parámetros secundarios que mejoran la definición clínica de la enfermedad, tales como: distribución de las lesiones dentro de la dentición, velocidad de progresión, respuesta al tratamiento, relación con enfermedades sistémicas, características microbiológicas y grupo racial. La nueva clasificación de la enfermedad periodontal presenta una serie de modificaciones y cambios en los términos utilizados, que expresan una mejor interpretación de la enfermedad y sus diferencias. El nuevo término Periodontitis Agresiva, de acuerdo a sus características puede presentarse en diferentes edades y persistir en personas adultas(2,6).

Características Clínicas de la PA(7,9):

Una característica principal que la diferencia de la periodontitis crónica es la evidente y rápida progresión de la pérdida de inserción y destrucción ósea. Los pacientes están sistémicamente sanos; además se observa una predisposición de la enfermedad dentro del grupo familiar. Otras características secundarias, que se presentan generalmente, pero no universalmente serían: la cantidad de irritantes locales que no se corresponden con la severidad de la destrucción periodontal; proporciones elevadas de Actinobacillus actinomycetemcomitans y ocasionalmente de Porphyromonas gingivalis; defectos en los leucocitos:

respuesta de los monocitos/macrófagos, conducen a concentraciones elevadas de PGE2 e Interleucinas IL-1B; y en algunos casos, la pérdida ósea y la pérdida de inserción pueden autolimitarse.

La PA se puede presentar de forma: Localizada o Generalizada (9). La Periodontitis Agresiva Localizada (PAL) es definida por algunas características distintivas: comienzo en la edad circumpuberal, destrucción periodontal interproximal agresiva localizada en primer molar/incisivos y no más de dos dientes adicionales afectados(9).

La Periodontitis Agresiva Generalizada (PAG) se diferencia de la forma localizada por la cantidad de dientes permanentes involucrados: pérdida de inserción interproximal generalizada afectando al menos tres dientes adicionales además de primeros molares e incisivos. Afecta a personas de menos de 30 años, pero los pacientes pudieran tener mayor edad; la destrucción de inserción y de hueso alveolar es de marcada índole episódica(6).

Estas características se complementan con parámetros radiográficos, microbiológicos e inmunológicos, junto a la evaluación de otros factores tales como, estrés, consumo de drogas, hormonas sexuales, fumar cigarrillos; los cuáles podrían afectar el curso de los diferentes tipos de periodontitis(7,9). Es importante destacar que algunos pacientes considerados de alto riesgo para esta enfermedad, podrían presentar una periodontitis localizada que no se corresponde con periodontitis agresiva ni con periodontitis crónica y a la cuál se le ha denominado **Pérdida de Inserción Incidental** (10,11); caracterizada por la presencia de zonas aisladas de pérdida de inserción en uno o más dientes, en denticiones sanas, no asociadas a causas locales como caries proximal o restauraciones defectuosas(12,13,14), recesiones gingivales asociadas a trauma o posición dentaria y con manifestaciones clínicas iniciales, en algunos casos, semejantes a las que se presentan en la periodontitis agresiva(10,11).

A través de los años, se han reportado variaciones significativas en cuánto a la prevalencia de enfermedad periodontal en niños y adolescentes; y se ha observado la presencia de PA en diferentes edades y grupos étnicos: para **PPP los rangos varían entre 0,84% a 26,9%**, según un número limitado de casos reportados (15,16), y para **PJ entre 0,1% a 15%**(10,17). Así mismo, otros reportes señalan mayor prevalencia de enfermedad en personas afro-americanas que en personas caucásicas (10,18). Albandar y cols, (19) reportan valores de prevalencia de PAT en escolares entre 13-17 años: de 10% en afro-americanos, 5,5% en hispanos y 1,3% en adolescentes caucásicos. En poblaciones jóvenes entre 11-25 años, **la periodontitis crónica no agresiva es diez veces más prevalente que la periodontitis agresiva aunque la prevalencia de periodontitis, estimada en poblaciones jóvenes de otras etnias, es alta en comparación a las poblaciones caucásicas**. Los individuos africanos y afro-americanos parecen tener la más alta prevalencia de periodontitis agresiva : 1,0-3,0% seguidos por los asiáticos: 0,4-1,0% e hispanos y sur-americanos:0,5-1,0%, en comparación a las poblaciones jóvenes caucásicas :0,1-0,2%(20). En Venezuela, los estudios epidemiológicos que se han realizado muestran una alta prevalencia de enfermedad periodontal en nuestra población y observan que la población más afectada es aquella de menos recursos económicos. En la población entre 7-14 años se encuentra un alto porcentaje de niños con algún tipo de lesión periodontal, aunque en las edades entre 7-19 años las lesiones destructivas alcanzan el 1% de la totalidad de la población (21,22).

Otros estudios han demostrado una correlación entre la prevalencia de PA, higiene bucal, nivel socio-económico del grupo familiar y otros factores del medio ambiente (5,8,20). En las poblaciones jóvenes y adultas, de países en desarrollo predomina una higiene bucal deficiente; la gingivitis y otros factores locales están ampliamente extendidas en ellas (23,24,25,26). Así mismo, los pacientes con signos de periodontitis destructiva a temprana edad y además de clases socio-económicas bajas son propensos a mayor destrucción periodontal, tanto en extensión como en severidad de las lesiones (27).

ETIOPATOGENIA DE LA PERIODONTITIS AGRESIVA

Los microorganismos de la placa dental, son capaces de producir una diversidad de sustancias que dañan directa o indirectamente a los tejidos. El principal efecto perjudicial podría ser la propia respuesta inmunitaria del hospedero a los antígenos extraños que presentan estos microorganismos. La progresión

de la enfermedad periodontal destructiva esta relacionada con factores de riesgos del hospedero tales como: genética, edad, género, hábito de fumar, factores socio-económicos y ciertas enfermedades sistémicas (28).

1. Etiología Microbiana

Las bacterias patogénicas son los agentes etiológicos primarios en la PA. Su perfil microbiológico se ha relacionado a una microbiota compleja que incluye: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Eikenella corrodens*, *Selenomonas sputigena*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*, *Campylobacter concisus* y *Peptostreptococcus micros*(29,30). El nuevo descubrimiento de una toxina citoletal producida por *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, agrega otra evidencia de la naturaleza virulenta de este microorganismo(31,32). Un estudio longitudinal de Fine y cols.,(33) en el año 2007, relacionó *Actinobacillus actinomycetemcomitans* con el inicio de PAL, en un grupo de 96 adolescentes entre 11 a 16 años. Los resultados indican que: i) *Actinobacillus actinomycetemcomitans* está asociado con pérdida ósea, ii) además de las cepas serotipo b, otras cepas de *Actinobacillus actinomycetemcomitans* están igualmente asociadas con el inicio de enfermedad, iii) adolescentes afro-americanos presentan por igual cepas a, b y c de *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, mientras que adolescentes hispanos presentan una sólida relación con el serotipo c. Por otra parte, el estudio reciente de Faveri y cols(34) sobre la diversidad microbiológica en la PAG, reporta *Selenomonas sputigena*, como la especie detectada con mayor frecuencia, encontrada en 9 de 10 pacientes con PAG, evaluados en este estudio.

La asociación de *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* y *Treponema denticola* constituyen el llamado complejo rojo, uno de los más patogénicos(35,36) que pudieran estar implicados en el avance de la destrucción periodontal junto con *Actinobacillus actinomycetemcomitans* en casos de PJ(35,37). Hallazgos recientes sugieren que en la etiopatogenia de la enfermedad periodontal destructiva podría intervenir la acción combinada del virus Herpes, bacterias patógenas específicas y mediadores inflamatorios(30,38,39,40). Se ha detectado la presencia de Citomegalovirus Humano (CMVH), virus Epstein Barr (VEB) tipo1 y virus Herpes simple con relativa frecuencia en lesiones de PA(38,41), en periodontitis severa del adulto(42), en periodontitis asociada al síndrome VIH, en periodontitis asociada al síndrome Papillon-Lefevre(43) y en gingivitis ulcerativa necrotizante aguda(44). Slots y Contreras (45) en el año 2000, describen un nuevo modelo de enfermedad periodontal, en el cuál la activación del virus herpes en el periodonto, origina supresión de las defensas inmunes en los tejidos, sobrecrecimiento de bacterias periodontopáticas, iniciación de eventos inmunopatológicos y subsecuente daño a los tejidos periodontales. Sin embargo, Cappuyns y cols.(46) en el año 2005; en una revisión de la literatura sobre las virosis en la enfermedad periodontal describen y analizan argumentos en pro y en contra de la hipótesis que involucra a los virus herpes en la etiología de la enfermedad periodontal y concluyen que a pesar de la relación entre virus herpes y enfermedad periodontal demostrada en varios estudios; otros aspectos relacionados con las muestras, métodos e interpretación de estas investigaciones, aún cuestionan el compromiso de los virus en la etiología de estas enfermedades. Saygun y cols(47), en el 2008, intentaron identificar una relación entre citomegalovirus humano, virus Epstein-Barr y seis supuestas bacterias periodontopáticas en 15 pacientes: 9 con PA y 6 con periodontitis crónica. En este estudio se encontró correlación entre citomegalovirus humano y *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Campylobacter rectus*; y entre virus Epstein-Barr, *Porphyromonas gingivalis* y *Tannerella forsythia*. Además, citomegalovirus humano y virus Epstein-Barr estuvieron relacionados con el nivel de pérdida de inserción periodontal, profundidad del saco periodontal y sangrado gingival al sondaje. Este estudio confirmó que citomegalovirus humano y virus Epstein-Barr están relacionados con bacterias periodontopáticas y con la severidad de la enfermedad periodontal. La presencia abundante de virus herpes en lesiones de periodontitis redefine el modelo patogénico de la enfermedad(47).

La interacción virus herpes-bacteria podría ser bidireccional: la infección activa del virus herpes

podría disminuir la resistencia de los tejidos periodontales y por lo tanto permitir el sobrecrecimiento de bacterias patógenas; y a la inversa las enzimas bacterianas y otros productos inductores de inflamación activarían el virus herpes en el periodonto(39).

2. **Interacción Hospedero-Bacterias Patógenas.** Se observan reacciones inflamatorias e inmunológicas involucradas en la lesión tisular observada; sin embargo, aún no se conoce la importancia de estas reacciones en la PA. La colonización de *Actinobacillus actinomycetemcomitans* origina destrucción de tejido e inhibición de las defensas del hospedero a través de la producción de una leucotoxina y un factor inmunosupresor(48). En la PAL se observa una respuesta local inflamatoria caracterizada por la presencia de abundantes neutrófilos que presentan disminución en la capacidad de migración y en las funciones antibacterianas(49,50) así como una respuesta selectiva de anticuerpos con predominio de altas concentraciones de IgG2(51). En la PAG pueden encontrarse defectos tanto en los neutrófilos como en los monocitos(52). Presencia de citocinas: interleucina 1beta(53) y Factor de Necrosis Tumoral alfa(54), que inducen alteraciones en las respuestas de los neutrófilos (55), estimulan la producción de prostaglandinas E2 (PGE2) y liberan metaloproteinasas de la matriz (MMP) las cuáles participan en la destrucción del tejido periodontal(56). En los últimos años, se han descrito variantes genéticas modificadoras de la enfermedad, polimorfismos en genes, que influyen en la producción de citocinas(57); algunas de ellas se encuentran actualmente bajo intensa investigación como supuestos factores de riesgos para PA, como: Interleucina-1(58), Interleucina-6(59), Interleucina-10(60,61), Factor Necrosis Tumoral alfa(62) y Metaloproteinasas de la matriz-2-9y12(63).
3. **Susceptibilidad del Hospedero.** Algunos posibles factores de riesgos genéticos para PA serían: a) determinantes genéticos que influyen en las funciones de los neutrófilos(64), b) antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad(65), c) monocitos escasos y con deficiencias funcionales en la fagocitosis de patógenos periodontales, como *Actinobacillus actinomycetemcomitans*(64), d) hipersensibilidad de los monocitos, en cuanto a la producción de PGE como respuesta a antígenos lipopolisacáridos (LPS) que conlleva a un incremento en la pérdida de tejido conectivo o hueso alveolar(64), e) algunas mutaciones genéticas alterarían la sensibilidad inmunológica, mientras que otros genes pueden causar defectos específicos en el periodonto(66). Otros genes, pueden actuar como modificadores e influir sobre la expresión clínica de la enfermedad, por ejemplo la capacidad para conseguir títulos elevados de IgG2, podría depender de la raza(67); el fumar cigarrillos, puede afectar de manera diversa la expresión del fenotipo de diferentes individuos. Estas variaciones explicarían, al menos parcialmente, las diferencias en la edad de aparición, extensión y severidad de la enfermedad(66,68). Actualmente se están estudiando algunos genes presumiblemente asociados con PA(69).

Aún es controversial, el papel protector de los anticuerpos en la enfermedad periodontal. La respuesta de anticuerpos puede ser protectora en un individuo pero no en otro(70). La incapacidad de anticuerpos específicos para eliminar patógenos periodontales podría originarse de la producción de anticuerpos con escasas propiedades antibacterianas o con deficiencias de reconocimiento del anticuerpo por parte de las células inflamatorias(64).

4. **Factores de Riesgos de la PA.** El hábito tabáquico, es el factor de riesgo con mayores evidencias documentadas(71,72,73). Los mecanismos de acción propuestos están relacionados con el deterioro funcional en la microcirculación gingival(74), y con efectos adversos significativos que incluyen alteración del sistema inmune humoral y celular(75,76) y modificación de la respuesta del hospedero frente a la placa dental originando una flora microbiana más patógena(76,77). In vitro, la nicotina inhibe el crecimiento e inserción de fibroblastos en el ligamento periodontal (78), disminuye significativamente el contenido de proteína, daña la membrana celular del fibroblasto y disminuye el crecimiento de estas células y en altas concentraciones de esta sustancia los efectos tóxicos se hacen irreversibles (79). Este hábito también se relaciona con la modificación de algunas conductas como el incremento en la ingesta

de azúcar y alcohol(80). Otros factores de riesgos, se relacionan con una higiene bucal deficiente y con factores locales que favorecen el acúmulo de placa dental (23). En la PA se observa, significativamente, más inflamación y cálculo subgingival asociado con el avance de pérdida de inserción que en la periodontitis crónica (24,81). Pacientes que se cepillan una vez o menos al día, tienen mayor probabilidad de pérdida de inserción que aquéllos que se cepillan dos o más veces al día(82). Una higiene bucal deficiente, cálculo dental e inflamación gingival se asocian con alta prevalencia de periodontitis en personas jóvenes(24,81,82). Lesiones de caries activas y restauraciones en las superficies no proximales del diente pueden predisponer a una pérdida de inserción significativa, aún si estas restauraciones se encuentran no defectuosas(83).

CONCLUSIÓN.

El desarrollo en los sistemas de clasificación de las enfermedades periodontales en niños, adolescentes y adultos jóvenes, así como el conocimiento de la patogenia de la PA sigue evolucionando, actualmente es un tema que está en continua discusión y revisión, lo cuál se refleja en un mejor entendimiento de la etiología de esta entidad bajo estudio.

REFERENCIAS

1. Caton J. Periodontal diagnosis and diagnostics aids. In: Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics. New Jersey: American Academy of Periodontology, 1989; I-23.
2. Attström R, van der Velden V. Consensus report of Sesión 1. In: Lang NP, Karring T, ed. Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology, London. Quintessence Publishing Co., 1993: 120-126.
3. Armitage GC. Periodontal diseases: diagnosis. In: Proceedings of the 1996 World Workshop in Periodontics. Ann Periodontol 1996; 1: 37-215.
4. 1999 Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions. Ann Periodontol 1999; 4: 1-112.
5. Albandar J.M., & Tinoco E.M.B. Global epidemiology of periodontal diseases in children and young persons. Periodontology 2000 2002; Vol. 29: 153-176.
6. Armitage G.C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol 1999; 4: 1-6.
7. Tonetti M.S. and Mombelli A. Early-onset periodontitis. Ann Periodontol 1999; 4: 39-52.
8. Tonetti M.S. Cigarette smoking and periodontal disease. Etiology and management of disease. Ann Periodontol 1998; 3: 88-101.
9. Consensus Report: Aggressive Periodontitis. Ann Periodontol. International Workshop for a classification of periodontal diseases and conditions 1999; Vol 4 N°1: 53.
10. Löe H. & Brown LJ. Early onset periodontitis in the United States of America. J Periodontol 1991; 62: 608-616.
11. Tonetti M.S., Mombelli A. Periodontitis precoz. En: Lindhe J, Karring T, Lang N, editores. Periodontología Clínica e Implantología Odontológica. 3era ed. Madrid: Edit. Médica

- Panamericana; 2000.p.229-260.
12. Albandar J.M., Brown L.J., Genco R.J., Löe H. Clinical classification of periodontitis in adolescent and young adults. *J Periodontol* 1997; 68: 545-555.
 13. Brown L.J., Albandar J.M., Brunelle J.A., Löe H. Early-onset periodontitis progression of attachment loss during 6 years. *J periodontol* 1996; 67: 968-975.
 14. Kinane D. Periodontal disease in children and adolescents: introduction and classification. *Periodontology* 2000 2001; Vol. 26: 7-15.
 15. Sweeney E.A., Alcoforado G.A.P., Nyman S., Slots J. Prevalence and microbiology of localized prepubertal periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1987; 2: 65-70.
 16. Bimstein E., Delaney J.J., Sweeney E.A. Radiographic assessment of the alveolar bone in children and adolescent. *Pediatr Dent* 1988; 10: 557-562.
 17. Neely A.L. Prevalence of juvenile periodontitis in a circumpubertal population. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 367-372.
 18. Melvin W.L., Sandifer J.B., Gray J.L. The prevalence and sex ratio of juvenile periodontitis in a young racially mixed population. *J Periodontol* 1991; 62(5): 330-334.
 19. Albandar J.J., Brown L.J. & Löe H. Clinical features of early-onset periodontitis. *J Am Dent Assoc* 1997; 12: 1393-1399.
 20. Bimstein E., Treasure E.T., Williams S.M., Dever J.G. Alveolar bone loss in 5-years-old New Zealand children: Its prevalence and relationship to caries prevalence, socio-economic status and ethnic origin. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 447-450.
 21. División de Odontología del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Estudio para la Planificación Integral de la Odontología en Venezuela. Problemas Periodontales en Venezuela. Venezuela Odontológica. Agosto-Sept-Octubre. Año 37. No1, 1972.
 22. Fundacredesa. Proyecto Venezuela, División de Investigaciones Biológicas, Departamento de Odontología. La enfermedad periodontal como problema de salud pública. 1er Congreso Nacional de Periodontología. 1987; 4-6 Noviembre.
 23. Albandar J.M., Rams T. Risk factors for periodontitis in children and young persons. *Periodontology* 2000 2002; Vol. 29: 207-222.
 24. Albandar J.M., Kingman A., Brown L.J., Löe H. Gingival inflammation and subgingival calculus as determinants of disease progression in early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 231-237.
 25. Baelum V., Scheutz E. Periodontal disease in Africa. *Periodontology* 2000 2002; 29: 79-103.
 26. Gjermo P., Rösing C.K., Susin C., Oppermann R. Periodontal disease in Central and South America. *Periodontol* 2000 2002; 29: 70-78.
 27. Albandar J.M., Buischi YAP., Barboza MFZ. Destructive forms of periodontal disease in adolescents. A

- 3-years longitudinal study. *J Periodontol* 1991;62:370-376.
28. Kinane D., Peterson M., Stathopoulou P. Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases. *Periodontology* 2000 2006; Vol.40: 107-119.
29. Kamma J.J., Nakou M., Baehni P.C. Clinical and microbiological characteristics of smokers with early onset periodontitis. *J Periodontol Res* 1999;34: 25-33.
30. Kamma J.J., Nakou M., Gmüir R., Baehni P.C. Microbiological profile of early onset/aggressive periodontitis patients. *Oral Microbiol and Immunol* 2004; 19: 314-321.
31. Sugai, M., T. Kamamoto, S.Y. Pérés, Y, Ueno, H. Komatsuzawa, T. Fujiwara, H. Kurihara, H. Suginaka, and E. Oswald. The cell cycle-specific growth-inhibitory factor produced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* is a cytolethal distending toxin. *Infect. Immun* 1998; 66:5008-5019.
32. Ohara, M., E. Oswald, and M. Sugai. Cytolethal distending toxin: a bacterial bullet targeted to nucleus. *J Biochem* 2004; 136:409-413.
33. Fine D H, Markowitz K, Furgang D, Fairlie K, Ferrandiz J, Nasri C, McKiernan M, and Gunsolley J. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and Its Relationship to Initiation of Localized Aggressive Periodontitis: Longitudinal Cohort Study of Initially Healthy Adolescents. *J of Clinical Microbiology* 2007; p. 3859-3869.
34. Faveri M, Mayer MP, Feres M, de Figueiredo LC, Dewhirst FE, Paster BJ. Microbiological diversity of generalized aggressive periodontitis by 16S rRNA clonal analysis. *Oral Microbiol Immunol*. 2008 Apr;23(2): 112-118.
35. Socransky S.S., Haffajee A.D., Cugini M.A., Smith C., Kent R.L., Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 134-144
36. Holt S.C., Ebersole J.L. *Porphyromonas gingivalis* *Treponema denticola* and *Tannerella forsythia*: the "red complex"; a prototype polybacterial pathogenic Consortium in periodontitis. *Periodontol* 2000 2005; 38: 72-122.
37. Feng Zhimin & Weinberg Aaron. Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues. *Periodontology* 2000 2006; Vol.,40:50-76.
38. Kamma J.J., Contreras A., Slots J. Herpesviruses and periodontopathic bacteria in early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 879-885.
39. Kamma J.J., Slots J. Herpesviral-bacterial interactions in aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 420-426.
40. Saygun I., Kubar A., Özdemir A., Yapar M., Slots J. Herpesviral-bacterial interrelationships in aggressive periodontitis. *J Periodontol Res* 2004; 39: 207-212.
41. Ting M., Contreras A., Slots J. Herpesvirus in localized juvenile periodontitis. *J Periodont Res* 2000; 35: 17-25.
42. Contreras A., Umeda M., Chen C., Bakker I., Morrison J.L., Slots J. Relationship between

- herpesviruses and adult periodontitis and periodontopathic bacteria. *J Periodontol* 1999;70:478-484.
43. Velazco C.H., Coelho C., Salazar F., Contreras A., Slots J., Pacheco J.J. Microbiological features of Papillon-Lefevre syndrome periodontitis. *J Clin Periodontol* 1999;26:622-627.
 44. Contreras A., Falkler W.A.Jr., Enwonwu C.O., Idigbe E.O., Savage K.O., Afolabi M.B., Onwhijekwe D., Rams T.E., Slots J. Human herpesviridae in acute necrotizing ulcerative gingivitis in children in Nigeria. *Oral Microbiol and Immunol* 1997;12:259-265.
 45. Slots J., Contreras A. Herpesviruses: a unifying causative factor in periodontitis? *Oral Microbiol Immunol* 2000;15:277-280.
 46. Cappuyns I., Gugerli P., Mombelli A. Viruses in periodontal disease. A review. School of Dental Medicine, university of Geneva, Switzerland. *Oral Diseases* 2005;11:219-229.
 47. Saygun I, Kubar A, Sahin S, Sener K, Slots J. Quantitative analysis of association between herpesviruses and bacterial pathogens in periodontitis. *J Periodontal Res.* 2008 Jun;43(3):352-9.
 48. Taichman N & Lindhe J. Pathogenesis of plaque associated Periodontal Disease. En: Lindhe J. *Textbook of clinical periodontology*. Munksgaard, Copenhagen. 2nd ed. 1989. p.153-192
 49. Van Dyke T.E., Horoszewicz H.U., Genco R.J. The Polymorphonuclear leukocyte (PMNL) locomotor defect in juvenile periodontitis. Study of random migration chemokinesis and chemotaxis. *J Periodontol* 1982;53:682-687.
 50. Van Dyke T.E., Offenbacher S., Kalmar J., Arnold R.R. Neutrophil defects and host-parasite interactions in the pathogenesis of localized juvenile periodontitis. *Adv Dent Res* 1988;2:354-358.
 51. Califano J.V., Schenkein H.A., Tew J.G. Immunodominant antigens of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* serotype b in early-onset periodontitis patients. *Oral Microbiol and Immunol* 1992;71:65-70.
 52. Page R.C., Altman L.C., Ebersole J.L., Vandesteen E., Dahlberg W.H., Williams B.L., Osterberg S.K. Rapidly progressive periodontitis. A distinct clinical condition. *J Periodontol* 1983;54:197-209.
 53. González J.R., Michel J., Rodríguez E.L., Hermann J.M., Bödeker R.H., Meyle J. Comparison of interleukin-1 genotypes in two populations with aggressive periodontitis. *Eur J Oral Sci* 2003;III:395-399.
 54. Offenbacher S., Heasman P., Collins J. Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease. *J Periodontol* 1993;64:432-444.
 55. Agarwal S., Suzuki J.B., Ricelli A.E. Role de cytokines in the modulation of neutrophil chemotaxis in localized juvenile periodontitis. *J Periodontol Res* 1994;29:127-137.
 56. Cao Z., Li C., Jin L., Corbet E.F. Association of matrix metalloproteinase-1 promoter polymorphism with generalized aggressive periodontitis in a Chinese population. *J Periodont Res* 2005;1-5.
 57. Loos BG, John RP, Laine ML. Identification of genetic risk factors for periodontitis and possible mechanism of action. *J Clin Periodontol* 2005; 32(suppl.6): 159-179.

58. Suzuki M, Ishihara Y, Kamiya I, Koide M, Fuma D, Fujita S, Matsumura Y, Suga T, Kamei H, Noguchi T. Soluble interleukin-1 receptor type II levels in gingival crevicular fluid in aggressive and chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2008 Mar; 79(3): 495-500.
59. Nibali L, Griffiths GS, Donos N, Parkar M, D'Aiuto F, Tonetti MS, Brett PM. Association between interleukin-6 promoter haplotypes and aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2008Mar; 35(3): 193-8.
60. Reichert S, Machulla HK, Klapproth J, Zimmermann U, Reichert Y, Gläser Ch, Schaller HG, Stein J, Schulz S. The interleukin-10 promoter haplotype ATA is a putative risk factor for aggressive periodontitis. *J Periodontol Res*. 2008 Feb; 43(1): 40-7.
61. Mellati E, Arab HR, Tavakkol-Afshari J, Ebadian AR, Radvar M. Analysis of -1082 IL-10 gene polymorphism in Iranian patients with generalized aggressive periodontitis. *Med Sci Monit*. 2007 Nov; 13(11): CR510-514.
62. Schulz S, Machulla HK, Altermann W, Klapproth J, Zimmermann U, Gläser C, Kluttig A, Stein J, Schaller HG, Reichert S. Genetic markers of tumour necrosis factor alpha in aggressive and chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2008 Jun; 35(6): 493-500.
63. Gürkan A, Emingil G, Saygan BH, Atilla G, Cinarcik S, Köse T, Berdeli A. Matrix metalloproteinase-2, -9, and -12 gene polymorphisms in generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol*. 2007 Dec; 78(12): 2338-47.
64. Shapira L, Wilesnyk A, Kinane D.F. Effect of genetic variability on the inflammatory response to periodontal infection. *J Clin Periodontol* 2005; 32(Suppl.6): 72-86.
65. Bonfil JJ, Dillier F.L., Mercier P., Reviron D., Foti B., Sambuc R., Brodem J.M., Sedarat C. A "case" control study on the role of HLADR4 in severe periodontitis and rapidly progressive periodontitis identification of types and subtypes using molecular biology (PCR.SSO). *J Clin Periodontol* 1999; 77-84.
66. Hodge P. & Michalowicz B. Genetic predisposition to periodontitis in children and young adults. *Periodontology* 2000 2001; Vol.26: 113-134.
67. Gunsolley J.C., Tew J.C., Gooss C.M., Schemkein H.A. Effects of race and periodontal status on antibody reactive with *Actinobacillus actinomycetemcomitans* strain Y4. *J Periodontol Res* 1988; 23: 303-307.
68. Kinane D.F., Shiba H., Hart T.C. The genetic basis of periodontitis. *Periodontol* 2000 2005; Vol.39: 91-117.
69. Li Y., Xu L., Hastur K.H., Kantarci A., De Palma S.R., Van Dyke T.E. Localized aggressive periodontitis is linked to human chromosome 1q25. *Human Genet* 2004; 114: 291-297.
70. Gemmell E., Seymour G.J. Immunoregulatory control of TH1/TH2 cytokine profiles in periodontal disease. *Periodontology* 2000 2004; 35: 21-41.
71. Machuca G., Rosales I., Lacalle Jr., Machuca C., Bullon P. Effect of cigarette smoking on periodontal status of healthy young adults. *J Periodontol* 2000; 71: 73-78.

72. Mullally B.H., Breen B., Lindhen G.J. Smoking and patterns of bone loss in early-onset periodontitis. *J Periodontol* 1999; 70: 394-401.
73. Hashim R., Thomson W.N., Pack A.R. Smoking in adolescence as a predictor of early loss of periodontal attachment. *Community Dent Oral Epidemiol* 2001; 29: 130-135.
74. Hanioka T., Tamaka M., Ojima M., Takaya K., Matsumori Y., Shizukuishi S. Oxygen sufficiency in the gingiva of smokers and non smokers with periodontal disease. *J Periodontol* 2000; 71: 1846-1851.
75. Kinane D.F., Chestnutt I.G. Smoking and periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000; 11: 356-365.
76. Kamma J.J., Giannopoulou C., Vasdekis V.G.S., Mombelli A. Cytokine profile in gingival crevicular fluid of aggressive periodontitis: influence of smoking and stress. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 894-902.
77. Heitz-Mayfield L.J.A. Disease progression: identification of high-risk groups and individuals for periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32 (Suppl.6): 196-209.
78. James J.A., Sayers N.M., Drucker D.B., Huell P.S. Effects of tobacco products on the attachment and growth of periodontal ligament fibroblast. *J Periodontol* 1999; 70: 518-525.
79. Albandar J.M. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontology* 2000 2002; 29: 177-206.
80. Telivuo M., Kallio P., Berg M.A., Korhonen H.J., Murtomaa H. Smoking and oral health: a population survey in Finland. *J Public Health Dent* 1995; 55: 133-138.
81. Schenkein H.A., Gonsolley J.C., Koertge T.E., Schenkein J.G., Tew J.G. Smoking and its effects on early-onset periodontitis. *J Ann Dent Assoc* 1995; 126: 1107-1113.
82. López R., Fernández O., Jara G., Baelum V. Epidemiology of clinical attachment loss in Chilean adolescents. *J Periodontol* 2001; 72: 1666-1672.
83. Albandar J.M., Buischi YAP., Oliveira L.B., Axelsson P. Lack of effect of oral hygiene training on periodontal disease progression during 3 years in adolescents. *J Periodontol* 1995; 66: 255-260.