

Estrategias Diagnósticas y Modelos Experimentales para el Estudio de las Enfermedades Periodontales

Diagnostic Strategies and Experimental Models for the Study of Periodontal Diseases

Recibido: 15/03/2025

Aceptado: 13/05/2025

Ossola CA¹, Antona ME², Virto Ruiz L⁵,
D' Eramo LR³, Fernández-Solari J^{1,4}

- 1 Universidad de Buenos Aires. Facultad de Odontología. Cátedra de Fisiología. Buenos Aires, Argentina.**
- 2 Universidad de Buenos Aires. Facultad de Odontología. Cátedra de Bioquímica General y Bucal. Buenos Aires, Argentina.**
- 3 Universidad de Buenos Aires. Facultad de Odontología. Cátedra de Odontología Preventiva y Comunitaria. Buenos Aires, Argentina.**
- 4 Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. CONICET. Buenos Aires, Argentina.**
- 5 Universidad Complutense. Facultad de Óptica y Optometría. Departamento de Anatomía y Embriología. Madrid, España.**

Cita (APA)

Ossola, C. A., Antona, M. E., Virto Ruiz, L., D'Eramo, L. R., y Fernández-Solari, J. (2025). Estrategias diagnósticas y modelos experimentales para el estudio de las enfermedades periodontales. *Revista de la Facultad de Odontología. Universidad de Buenos Aires*, 40(94), 71–85.
<https://doi.org/10.62172/revfouba.n94.a265>

RESUMEN

Las enfermedades periodontales (EP) constituyen patologías inflamatorias crónicas que afectan los tejidos de sostén del diente y pueden conducir a la pérdida dentaria si no se realiza el tratamiento adecuado. Aunque diversos factores inciden en su aparición, ciertas especies del biofilm bacteriano son reconocidas como el principal agente etiológico. Las bacterias activan respuestas inflamatorias que generan daño tisular, lo que resalta la importancia de comprender sus mecanismos patogénicos y explorar nuevas estrategias terapéuticas. La elevada prevalencia de las EP ha motivado extensas investigaciones, tanto clínicas como experimentales, muchas de las cuales han empleado modelos in vivo e in vitro para reproducir la enfermedad. Estos modelos han sido esenciales para estudiar su etiología, progresión y relación con otras patologías. En las últimas décadas, los avances tecnológicos han enriquecido este campo, permitiendo un abordaje más preciso y multifacético. Esta revisión analiza los fundamentos y aplicaciones de los principales modelos experimentales utilizados en el estudio de la periodontitis, presentando investigaciones representativas y evaluando su relevancia en la investigación periodontal actual.

Palabras clave: periodontitis experimental, ligadura, lipopolisacáridos, inoculación de bacterias

ABSTRACT

Periodontal diseases (PD) are chronic inflammatory pathologies that affect tooth-supporting tissues and can lead to tooth loss if left untreated. Although several factors influence their onset, certain species of bacterial biofilm are recognized as the main etiological agent. Bacteria trigger inflammatory responses that generate tissue damage, highlighting the importance of understanding their pathogenetic mechanisms and exploring new therapeutic strategies. The high prevalence of PD has motivated extensive clinical and experimental research, much of which has employed in vivo and in vitro models

to reproduce the disease. These models have been essential for studying their etiology, progression, and relationship with other pathologies. In recent decades, technological advances have enriched this field, allowing for a more precise and multifaceted approach. This review analyzes the fundamentals and applications of the main experimental models used in the study of periodontitis, presenting representative investigations and evaluating their relevance to current periodontal research.

Keywords: experimental periodontitis, ligature, lipopolysaccharides, bacterial inoculation

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades periodontales (EP) son un conjunto de patologías inflamatorias crónicas que afectan los tejidos de sostén y protección del diente y que, de no recibir tratamiento odontológico por un profesional especializado, pueden conducir a la pérdida de piezas dentarias (Cekici et al, 2014). Si bien son múltiples los factores que determinan su aparición y gravedad, el consenso científico señala que ciertas especies bacterianas del biofilm constituyen el factor etiológico principal. Estas bacterias y sus productos estimulan respuestas moleculares y celulares en el hospedero, que conducen al deterioro y lesión de sus tejidos. Investigar los mecanismos subyacentes al daño en los tejidos que rodean y brindan inserción al diente, así como probar nuevas alternativas terapéuticas para esta enfermedad, resulta crucial para mejorar la salud bucal de la población.

Desde tiempos remotos, entre todas las afecciones de la cavidad bucal, las EP han sido un foco predilecto para el desarrollo de trabajos de investigación. Numerosos grupos de trabajo en el mundo han abordado distintos aspectos de su estudio, así como también muchos de ellos se han dedicado a evaluar su vinculación con otras patologías del área de la odontología y de diversas especialidades médicas (Fernández-Solari et al., 2015). Sin lugar a dudas, la alta prevalencia de los distintos tipos de EP ha sido una de las principales razones por las cuales un volumen tan significativo de investigaciones se ha orientado a su estudio.

Muchas de estas investigaciones se han abocado a evaluar ciertos aspectos de las EP mediante evaluaciones relativamente directas sobre pacientes sanos o con distinto grado de avance de la enfermedad. Sin embargo, una parte importante de los autores ha encarado el estudio del tema a partir de la implementación de un método de reproducción experimental de la enfermedad utilizando distintos tipos de modelos. Éstos incluyen a modelos constituidos en organismos vivos (*in vivo*) o en una fracción de ellos (*in vitro*) (Ossola et al. 2012; 2016; Virto et al., 2018).

En las últimas décadas, el progreso científico y tecnológico ha diversificado las modalidades experimentales para el abordaje de la temática, de modo que nuevos enfoques prácticos han contribuido

notablemente en proporcionar una plataforma robusta para estudiar la etiología, patogenia y progresión de las EP, evaluar la eficacia de diferentes tratamientos y determinar su asociación con otras afecciones. Justamente fue a través de estos avances como se llegaron a implementar nuevos modelos experimentales y nuevas herramientas técnicas para determinar de manera más precisa aspectos específicos de las EP (Antona et al., 2024; Balcarcel et al., 2024).

En esta revisión, se expondrán los fundamentos de los modelos empleados para el estudio de la periodontitis, se revisarán estudios clave para cada uno de ellos y se discutirá su relevancia, analizando sus características y aplicaciones comparativas en la investigación periodontal contemporánea.

ESTRATEGIAS DE DIAGNÓSTICO DE EP CON FINES DE INVESTIGACIÓN

Las investigaciones clínicas relacionadas con las EP en humanos se organizan metodológicamente según los objetivos del estudio, y permiten obtener conocimientos sobre diversas áreas, como la epidemiología, los factores de riesgo y su impacto en la salud general, los aspectos microbiológicos y genéticos del microbioma bucal, la respuesta inmunitaria y los biomarcadores de inflamación, el diagnóstico, la evaluación del uso de terapias convencionales o de nuevas estrategias terapéuticas, así como el impacto psicosocial y la calidad de vida (Genco y Borgnakke, 2013). Las EP son de naturaleza multifactorial, además del biofilm como agente etiológico necesario, se requiere la presencia de factores de riesgo que modulan la susceptibilidad y progresión de la enfermedad en cada individuo (Romito et al., 2020). La investigación de los aspectos clínicos de las EP requiere un diagnóstico basado en hallazgos clínicos y radiográficos, comparados con las características clínicas que se observan en un periodonto en salud.

En investigación clínica, se evalúan diferentes parámetros del periodonto de protección y de sostén del diente, que generalmente se obtienen mediante el uso de una sonda periodontal calibrada que permite registrar diferentes indicadores como la profundidad de sondaje, el registro de sangrado al sondaje y la presencia de inserción clínica (Botero y Bedoya, 2010). El sondaje periodontal determina la profundidad de sondaje en milímetros, que es la distancia desde el margen gingival hasta el fondo del surco o bolsa periodontal. Durante el sondaje, se registra el sangrado al sondaje, signo clínico fundamental de inflamación gingival activa. La presencia de sangrado es indicativa de presencia de ulceración del epitelio del surco y de una respuesta inflamatoria; su ausencia es un indicador significativo de estabilidad periodontal, y mejor predictor de salud gingival que la presencia de sangrado como predictor de enfermedad (Botero y Bedoya, 2010).

El diagnóstico periodontal es fundamental dentro del desarrollo de los trabajos de investigación clínica, en

su inicio. Nos permite categorizar la muestra de trabajo y/o identificar el estadio de la enfermedad incluyendo la determinación de la severidad y la extensión a nivel bucal (Papapanou et al., 2018). La utilización de imágenes como método de registro dentro de la investigación periodontal es considerada esencial para estudios donde se requiere visualizar la altura de la cresta ósea interdental, e identificar defectos óseos angulares (infraóseos) u horizontales, así como lesiones de furca en molares; permite identificar factores de riesgo locales como cálculo subgingival y restauraciones defectuosas. Las imágenes obtenidas del paciente permiten observar el historial de destrucción o daño ocurrido en el caso de utilizarse para el diagnóstico o selección de la muestra, y deben ser correlacionadas con los hallazgos clínicos de presencia de inflamación activa. En la actualidad, la tomografía computarizada de haz cónico (CBCT) se ha incorporado como técnica de imagen tridimensional proporcionando imágenes 3D de alta resolución del aparato de soporte del diente, permitiendo así visualizar en sus tres planos el tejido óseo remanente, la topografía del defecto óseo con una precisión muy superior a las radiografías bidimensionales convencionales (Kim y Bassir, 2017). La CBCT es considerada una herramienta de precisión y utilidad clínica para el desarrollo de estudios de investigación que deseen obtener conocimientos referidos a regeneración ósea, o de los procesos de cicatrización u osteointegración.

En algunos trabajos de investigación se plantean interrogantes a nivel microbiológico donde se utilizan pruebas de laboratorio para identificar patógenos específicos asociados a la salud y la enfermedad. En la actualidad se sabe que ciertas especies bacterianas denominadas patobiontes pueden orquestar una disbiosis subgingival que desencadena la respuesta inflamatoria destructiva característica. Entre los microorganismos periodontopatógenos que se estudian clínicamente se destacan los bacilos gramnegativos anaerobios como *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*, entre muchos otros (Manoil et al., 2024). Los métodos microbiológicos disponibles varían desde cultivos bacterianos tradicionales hasta modernas técnicas de biología molecular. El cultivo bacteriano del biofilm subgingival se considera el gold estándar para el diagnóstico microbiológico permitiendo aislar las bacterias vivas presentes, identificarlas mediante pruebas bioquímicas o espectrometría de masas. Las pruebas de biología molecular incluyen técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que logran amplificar secuencias específicas de ADN bacteriano de forma rápida, con alta sensibilidad y especificidad, pudiendo identificar trazas de ADN bacteriano incluso en muestras escasas o parcialmente desintegradas. Existen algunos kits comerciales de PCR multiplex que permiten

detectar simultáneamente varios de los principales patógenos periodontales (Choi et al., 2025).

Además, en aquellos estudios donde se requiera conocer la diversidad microbiológica de una comunidad microbiana se pueden utilizar métodos genómicos de amplio espectro que permiten analizar el ecosistema microbiano subgingival como por ejemplo, la secuenciación masiva del gen 16S rRNA (metagenómica 16S) o la metagenómica shot-gun, las cuales identifican centenares de especies bacterianas en la muestra, ofreciendo un panorama completo de la comunidad microbiana y de su potencial funcional (Kotsilkov et al., 2015). Este tipo de metodología de secuenciación masiva es de uso limitado en la investigación debido al alto costo y la necesidad de análisis bioinformáticos complejos.

BIOMARCADORES EN SALIVA Y FLUIDO CREVICULAR GINGIVAL

Actualmente, existe gran interés en la detección de biomarcadores inflamatorios en los fluidos orales como la saliva y el fluido crevicular gingival, ya sea para diagnóstico y monitoreo de las EP, así como para la evaluación de sus alcances sistémicos. Durante la enfermedad gingival y periodontal, las encías con signos clínicos de inflamación contienen células inmunes y tejidos dañados que liberan una variedad de enzimas y mediadores inflamatorios en el fluido crevicular gingival, el cual se acumula en el surco o bolsa periodontal, y en algunos casos, puede liberarse y mezclarse con la saliva. Estas biomoléculas podrían reflejar la actividad inflamatoria destructiva que ocurre en ese momento dentro de los periodontos afectados. Entre los biomarcadores más estudiados se encuentran las citocinas proinflamatorias, en especial IL-1 beta, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), las metaloproteinasas de matriz (MMP) como la colagenasa-2 o MMP-8 producida principalmente por neutrófilos, y la MMP-9 derivada de los tejidos periodontales. Numerosos estudios han comprobado que los niveles de estos biomarcadores se encuentran en mayor concentración en pacientes que presentan periodontitis activa comparados con individuos sanos (Patil y Patil, 2011).

El uso de biomarcadores es uno de los campos más prometedores desde el punto de vista analítico dado que muchas de estas pruebas logran sensibilidades y especificidades elevadas para detectar periodontitis activa, comparables a las variables clínicas convencionales, intentando ofrecer una medida objetiva y cuantificable de la inflamación, lo que podría reducir la subjetividad del examen visual y táctil. Actualmente, su uso se concentra principalmente en la investigación, aunque podría ser de uso complementario en clínicas odontológicas especializadas. Cabe aclarar que estos análisis aún están en fase investigativa dado que muchos marcadores no serían exclusivos de la enfermedad periodontal e indican inflamación general, teniendo alta variabilidad a nivel individual. No obstante, la detección de

biomarcadores podría complementar las evaluaciones clínicas tradicionales, aportando un enfoque de medicina personalizada que permita identificar qué pacientes presentan mayor actividad inflamatoria frente a situaciones clínicas similares, estratificar el riesgo individual y, eventualmente, adaptar la frecuencia de los mantenimientos o la indicación de terapias sistémicas según el perfil biomolecular de cada paciente (Ali Alftakhah et al., 2023). En conclusión, los biomarcadores en saliva y fluido gingival ofrecen una alternativa no invasiva para mejorar la precisión diagnóstica y el seguimiento de las EP. Si bien su uso generalizado requiere de una mayor validación y una reducción de sus costos, es muy posible que en un futuro sean parte de examen clínico inicial del diagnóstico periodontal.

MODELOS EXPERIMENTALES DE EP

MODELOS ANIMALES

En el campo de la investigación en salud, el uso de animales de laboratorio ha demostrado ser una herramienta fundamental para estudiar no solo mecanismos moleculares o efectos terapéuticos específicos, sino también su vinculación con diversos procesos fisiopatológicos en organismos vivos.

Varias especies animales han sido utilizadas con este propósito, por medio de las cuales se ha podido obtener un conocimiento crucial para la comprensión de las EP, al que habría sido sumamente difícil alcanzar mediante estudios clínicos. Entre las especies no humanas, se han evaluado distintos aspectos de las EP en cerdos pequeños, monos, perros, gatos, caballos, ratas y ratones (Baheti et al., 2023). La elección de cada especie suele estar asociada a factores como: condiciones anatómicas relacionadas con el tipo de estudio que se desea realizar, la composición de la placa bacteriana en salud y enfermedad, y la posibilidad de adquisición de los animales (Khuda et al., 2024).

CARACTERÍSTICAS DE LAS ESTRUCTURAS PERIODONTALES EN LA RATA

La dentición típica de los roedores por maxilar consiste en ocho piezas: incisivos 1/1, caninos 0/0, premolares 0/0 y molares 3/3; por lo que por cuadrante presenta un incisivo y tres molares. Los incisivos son dientes de crecimiento continuo con su ápice abierto, para compensar el desgaste constante causado por su actividad de roer, razón por la cual su uso en el estudio de la enfermedad periodontal es controversial. Las mejillas se cierran en el diastema, separando los incisivos de la cavidad bucal y tienen una sínfisis mandibular articulada (Guvva et al., 2017). Por otro lado, los tejidos gingivoperiodontales como encía libre, ligamento periodontal, hueso alveolar y cemento radicular son muy similares a los de los seres humanos (Klausen B, 1991), aunque la principal diferencia radica en que el epitelio del surco gingival en la rata está queratinizado. Sin embargo, esto no representa

una limitación para su utilización en el estudio de la periodontitis, tal como lo expone Listgarten (1975).

Los molares de la rata están completamente erupcionados a las 5 semanas de edad, y a partir de este momento se produce una erupción pasiva lenta en relación con el desgaste de las superficies oclusales. Con el tiempo, el desgaste interproximal provoca un desplazamiento distal de los molares, acompañado por un estrechamiento del hueso interdental. Este proceso de migración dental se asocia con una continua remodelación del hueso alveolar. La distancia entre la unión amelocementaria y la cresta ósea alveolar permanece constante en las superficies bucales de la rata sin enfermedad periodontal, mientras que, en algunas zonas linguales y palatinas, se observa un aumento fisiológico de esta distancia con el avance de la edad. Para evitar que estos procesos fisiológicos de remodelación ósea afecten los resultados de los estudios experimentales, es crucial que las ratas utilizadas en investigaciones sobre periodontitis tengan una edad similar (Amstad-Jossi y Schroeder, 1978; Vignery y Barou, 1980).

PERIODONTITIS INDUCIDA POR LIGADURA

El modelo más utilizado en investigación básica para inducir enfermedad periodontal es el de periodontitis provocada mediante la colocación de una ligadura alrededor del cuello de un diente (en la figura 1 se muestran las imágenes correspondientes a la técnica). Este modelo fue propuesto por primera vez en 1966 por Sheldon Rovin y colaboradores (Rovin et al., 1966), quienes utilizaron ligaduras de seda trenzada del tamaño 3-0, colocadas en los márgenes gingivales de los primeros molares mandibulares de las ratas. Con este procedimiento se favorece la acumulación de un biofilm alrededor de la pieza dentaria, pero además se genera un efecto mecánico agresivo sobre los tejidos periodontales de protección e inserción.

La eficacia del modelo de periodontitis depende de la presencia de un estímulo local, en este caso la ligadura en combinación con la acción de los microorganismos orales, lo que induce la respuesta inflamatoria y genera alteraciones tisulares en el periodonto (Rovin et al., 1966). En este contexto, la inducción de periodontitis por ligadura en ratas no solo permite reproducir aspectos clave de la enfermedad periodontal, como la pérdida de inserción del diente y la reabsorción ósea alveolar, sino que también facilita la investigación de aspectos específicos como la respuesta inmune local, la modificación de la microbiota oral, las alteraciones de las estructuras que componen al periodonto y el estudio entre la periodontitis y las manifestaciones sistémicas o factores asociados a la enfermedad periodontal (Oz y Puleo, 2011).

Como se mencionó anteriormente, la rata es el roedor más utilizado y estudiado para la patogénesis de la enfermedad periodontal debido a la similitud fisiológica con el hombre, así como también por su fácil manejo, alojamiento y mantenimiento, además de

la alta tasa de reproducción y la posibilidad de ser manipulada genéticamente (Wichienrat et al, 2024). Sin embargo, una de las mayores limitaciones en la selección de los roedores es la cantidad mínima de tejido gingival disponible. Por lo tanto, en algunos casos se necesita un número de animales elevado a los fines de obtener resultados estadísticamente significativos (Donos et al, 2018). Las cepas más utilizadas en este modelo son Wistar, Sprague Dawley, Lewis, Norwegian Grey, Rice, entre otros (Guvva et al., 2017; Oz y Puleo, 2011).

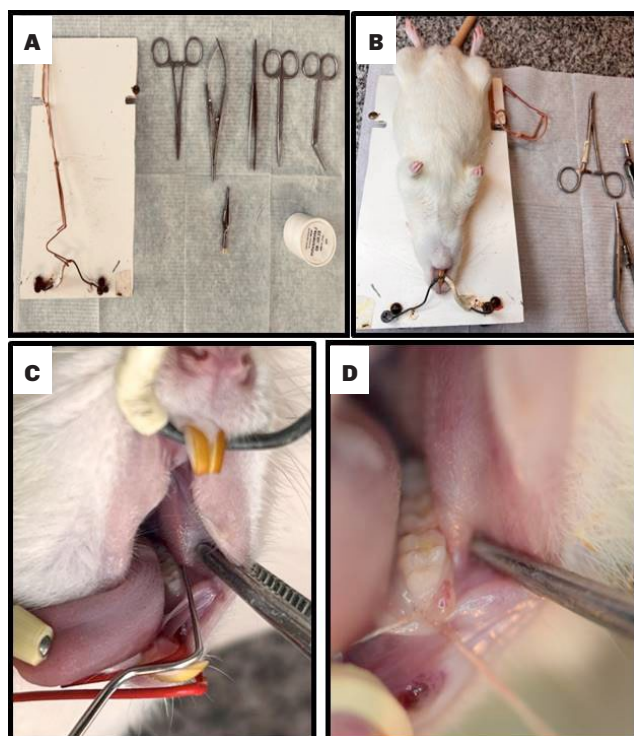


FIGURA 1. A) instrumental requerido para la técnica de la colocación de la ligadura. **B)** Rata acomodada en una camilla ad hoc para la técnica. **C)** vista de la cavidad bucal de la rata previa colocación de la ligadura. **D)** Vista de la cavidad bucal de la rata con la ligadura asentada en el cuello del primer molar inferior izquierdo.

Por otro lado, cabe destacar que a lo largo de los últimos años, se han probado distintas modificaciones al modelo original propuesto por Rovin en 1966. De esta forma surgió la utilización de otros materiales, como ligaduras de nylon, de algodón, de lino o la utilización de ligaduras metálicas, así como la utilización de distintos grosores de ligadura, que van desde el 2-0 al 9-0 (Lin et al., 2021; Santana et al., 2016). También se ha probado la combinación entre diferentes tipos de ligadura (Zhang et al, 2023). Este modelo es de fácil aplicación, ya que solo requiere una persona entrenada para la colocación de la ligadura, tiene bajo costo, es altamente reproducible y no requiere instrumental sofisticado. Por otro lado,

la periodontitis por ligadura se puede inducir en el primero y/o segundo molar tanto del maxilar inferior como del maxilar superior (Santana et al., 2016; Souza et al., 2009; Yang et al., 2023). En los últimos años, la literatura científica también ha propuesto el uso del incisivo como una alternativa a los molares, dada su facilidad en el acceso anatómico (Tomina et al, 2022). El tiempo para el desarrollo y el estudio del modelo es un factor a considerar, debido a que los cambios producidos a nivel histológico comienzan en pocas horas (González et al, 2015). En una publicación realizada por Ubios et al. (1993), se demostró que el modelo de periodontitis inducida por ligadura produce una mayor cantidad de osteoclastos en el hueso alveolar a los 3 días de colocada la ligadura en comparación con un grupo control. Pero éste no es el único evento que se produce en los tejidos periodontales. Los cambios producidos por la ligadura incluyen alteraciones celulares y tisulares que afectan el epitelio, el tejido conectivo y el hueso alveolar. En este modelo se produce la alteración del epitelio gingival, con ruptura y migración apical del epitelio de unión, aumento del flujo sanguíneo local, afluencia de células inflamatorias, pérdida de fibras del ligamento periodontal y destrucción ósea alveolar (de Molon et al, 2013).

El modelo de ligadura en ratas ha sido objeto de discusión debido a la preocupación de que la lesión mecánica causada por la ligadura pueda agravar la destrucción periodontal (Hoffman y Schour, 1940; Karimboux et al, 1998; Kuhr et al, 2004; Wilensky et al, 2009). Además, el remodelado óseo fisiológico propio de las ratas representa otra limitación de este modelo, ya que, pasado cierto tiempo desde la inducción de la enfermedad, el tejido óseo comienza a regenerarse de forma natural. Por ello, resulta fundamental considerar cuidadosamente el tiempo experimental a emplear.

De este modo, los modelos de ligadura se consideran modelos agudos de enfermedad periodontal porque la destrucción ósea es rápida y agresiva, mostrando una pérdida ósea superior al 50% en un periodo de entre 1 y 2 semanas (Kuhr et al, 2004). Pasado ese tiempo, se observa una disminución en la intensidad de la destrucción y una respuesta inflamatoria más atenuada, acompañada de una reabsorción progresiva de las estructuras periodontales, lo que sugiere una transición hacia una fase crónica (Kuhr et al, 2004). Figura 2

PERIODONTITIS INDUCIDA POR TOXINAS

En la patogenia de la enfermedad periodontal, ciertas bacterias del biofilm son capaces de desencadenar las respuestas inflamatoria e inmunitaria en el hospedero gracias a la presencia de sus toxinas. Algunas de éstas constituyen partes integrales de los microorganismos y son conocidas como endotoxinas, entre las que se destacan los lipopolisacáridos (LPS). La molécula de LPS se encuentra en gran

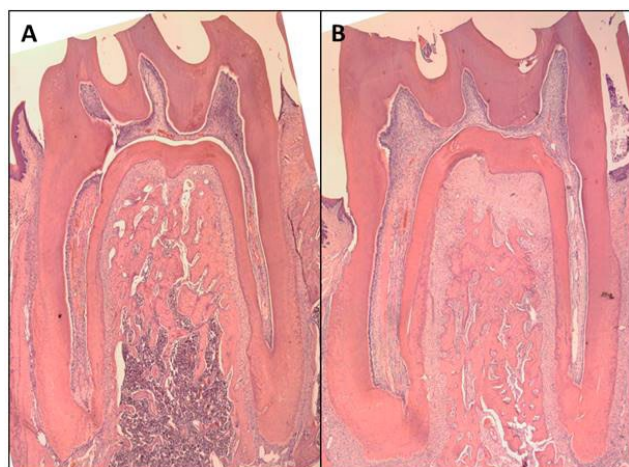


FIGURA 2. Imágenes histológicas de cortes sagitales con orientación mesio-distal a nivel del primer molar inferior de rata. **A)** molar control sin periodontitis. **B)** molar con periodontitis inducida por ligadura durante 2 semanas. (H&E. Mag.Orig. 4x. Se usó Photoshop para reconstruir la imagen)

cantidad en la membrana externa de la pared celular de las bacterias gramnegativas y se compone de un polisacárido O, que es la región específica y variable entre las distintas especies bacterianas, el oligosacárido medular o núcleo, y el lípido A, el cual otorga la capacidad antigénica e induce la reacción del sistema inmune innato (Raetz y Whitfield, 2002). Una vez que ingresa al medio interno de los mamíferos, el LPS forma un complejo con una proteína ligadora específica denominada LBP, el cual es reconocido por el CD14, proteína de membrana presente en células como monocitos y macrófagos, que lo transfiere a los receptores tipo Toll (TLR) (Lu et al., 2008). La estimulación de estos receptores de membrana, especialmente TLR2 y TLR4, dispara varias vías intracelulares que conducen a la activación del factor nuclear κ B (NF- κ B), el cual es transferido del citoplasma al núcleo e induce la transcripción de genes para la síntesis de citoquinas proinflamatorias, como IL-1 β , TNF α , IL-6, CXCL8 e IL-12 (Andreaskos et al., 2004; Muta y Takeshige, 2001), estimula la producción de proteínas de fase aguda, moléculas de adhesión y especies reactivas del oxígeno, y activa al complejo mayor de histocompatibilidad y al sistema de complemento (Notarte et al., 2023; Souvannavong, 2007). En este sentido, se demostró que células fagocíticas del hospedero pueden ser estimuladas por las bacterias y sus productos, a partir de los TLRs, expresando TNF α (Strober, 2009), así como también IL-1 β , IL-12 e interferón gamma (IFN- γ) (Jotwani y Cutler, 2004; Oda et al., 2024).

La molécula de LPS también puede inducir la respuesta inmune adaptativa mediante la producción de inmunoglobulinas, las cuales inicialmente están dirigidas contra los microorganismos de la biopelícula y tienden a contener la infección. No obstante,

tanto la respuesta innata como la adaptativa pueden ocasionar daño en los tejidos del propio hospedero. Un ejemplo de este tipo de daño está representado por la acción de enzimas como las proteinasas, collagenasas y elastasas, que degradan proteínas por hidrólisis de los enlaces peptídicos y han sido vinculadas fuertemente con la actividad de los polimorfonucleares (Gyurko et al., 2006). Por otra parte, en la gingivitis y la periodontitis experimentales se ha visto que existe mayor presencia de metaloproteinasas de la matriz (MMP), enzimas responsables de la remodelación y degradación de los componentes de la matriz extracelular, lo cual sugiere que ellas actúan como mediadoras de la destrucción tisular en el transcurso de la enfermedad (Haerian et al., 1995; 1996; Kowashi et al., 1979).

Hace poco más de dos décadas, la literatura científica comenzó a exhibir publicaciones que utilizaban aplicaciones de una toxina bacteriana en el tejido gingival para evaluar algún aspecto de la enfermedad periodontal. Estos trabajos fueron brindando resultados relacionados con la instalación del proceso inflamatorio en los tejidos periodontales y la reabsorción ósea alveolar en animales de laboratorio, lo cual otorgó aval científico para la utilización de este modelo experimental (Llavaneras et al., 1999; Nogueira et al., 2014; Rogers et al., 2007; Vardar et al., 2005). Sin embargo, las publicaciones no mostraban consenso en cuanto a varios aspectos del diseño experimental empleado, tales como duración del período experimental, sitio exacto de inyección, volumen, tipo y dosis de LPS administrado, y periodicidad de las inyecciones. Por ejemplo, los tiempos de inducción de la periodontitis oscilan entre los 7 días y varios meses. Del mismo modo, LPS procedentes de distintas especies bacterianas, como *P. gingivalis*, *Escherichia coli* y *A. actinomycetemcomitans*, han sido utilizados para inducir la enfermedad periodontal en ratas (Leira et al., 2019; Rogers et al., 2007; Shiba et al., 2022). Esta heterogeneidad llevó a que al comenzar los trabajos en el modelo en el año 2010, en el grupo en la Cátedra de Fisiología de la FOUBA se debieron establecer las condiciones precisas del diseño experimental, para lo que se escogió al tejido periodontal que circunda al primer molar superior e inferior como sitio para inducir la enfermedad en ratas y se realizaron estudios temporales. Estos estudios mostraron que tanto el proceso inflamatorio como la pérdida ósea alveolar luego de 6 semanas de inyecciones de LPS eran compatibles con el desarrollo de una enfermedad periodontal evidente (Ossola et al., 2012; 2016; 2019; Surkin et al., 2014).

De acuerdo con el diseño experimental establecido por Ossola y colaboradores, los animales seleccionados como objeto de estudio son sometidos a inyecciones de 20 μ l de LPS de *E. coli* (1mg/ml de solución fisiológica) en la encía vestibular y lingual/palatina del primer molar y en el espacio interdental entre el primer y segundo molar de ambos lados de los maxilares superior e inferior, tres veces por semana,

durante 6 semanas, empleándose previamente anestesia con isoflurano (4-5%) por vía inhalatoria (Ossola et al., 2012; Wang et al., 2002). Figura 3.

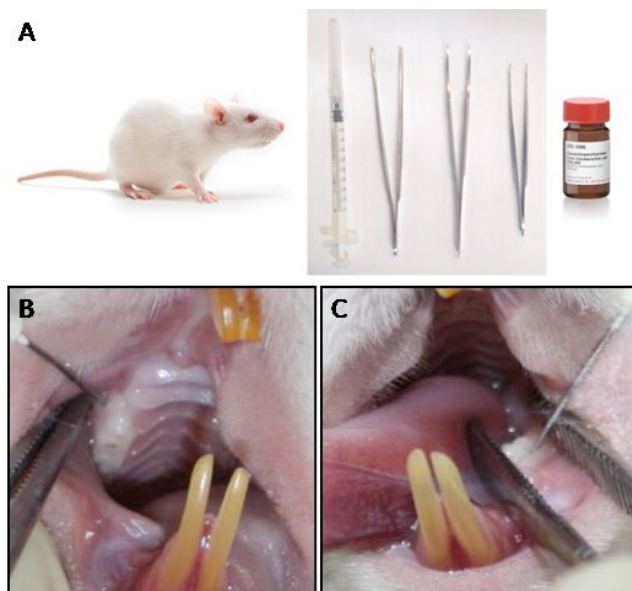


FIGURA 3. A) Elementos utilizados para la técnica de inyecciones gingivales de LPS bacteriano en los primeros molares de rata. **B)** Aplicación de LPS en primer molar superior. **C)** Aplicación de LPS en primer molar inferior.

Las técnicas histomorfométricas y las evaluaciones realizadas mediante microtomografías muestran que, además de las tablas externas, la estructura del hueso interradicular del primer molar inferior expuesto a periodontitis por LPS se encuentra afectada: mientras que el espesor de espacio periodontal y la porosidad ósea se hallan aumentados, la altura, el volumen y el número de trabéculas óseas están reducidos en esta área (Ossola et al, 2016). En cuanto al proceso inflamatorio gingivoperiodontal, las metaloproteínas de la matriz MMP2 y MMP9 se incrementan de manera significativa en la encía donde la periodontitis es inducida (Balcarcel-Ossola et al, 2024). Adicionalmente, en estudios experimentales recientes de nuestro grupo, utilizando la técnica RT-PCR punto final se ha comprobado el incremento en el nivel de ARNm del ligando del receptor del activador nuclear kappa-B (RANKL) y, a su vez, la disminución en el nivel de ARNm de la proteína osteoprotegerina (OPG) en el periodonto de inserción de las piezas dentarias sometidas al LPS. Este aumento en la relación RANKL/OPG representaría un papel clave en el proceso de reabsorción y pérdida ósea alveolar (Balcarcel, 2022).

PERIODONTITIS INDUCIDA POR INOCULACIÓN DE BACTERIAS

Otro de los modelos animales empleados para el estudio de la periodontitis consiste en la inoculación de

bacterias periodontopatógenas humanas mediante lavados orales o aplicación tópica (Chang et al., 1988; Klausen, 1991). Este modelo, típicamente utilizado en roedores (rata y ratón) consiste en la administración de un número conocido de bacterias de interés, que puede variar entre 10⁸ a 10¹² células/ml (Li et al., 2010; Verma et al., 2010), dependiendo de la vía de administración. Habitualmente se prepara una suspensión viscosa con un 2% de carboximetilcelulosa que se administra en pequeñas cantidades (entre 0,5 y 1 ml) directamente en la cavidad oral con ayuda de una micropipeta o de una jeringuilla, entre 3 y 5 días por semana (Storrer et al., 2010). Figura 4.

En general, este modelo requiere de mayor tiempo para el desarrollo de los cambios asociados a la enfermedad periodontal, en comparación con los otros métodos de inducción. De acuerdo a los distintos reportes bibliográficos, la duración de los experimentos varía de 10 días hasta 8 semanas, diferenciándose en el grado de ulceración epitelial gingival, en los niveles de citocinas inflamatorias y en la pérdida de hueso (Rojas et al., 2021).

Uno de los parámetros más variables en este tipo de modelos es la composición bacteriana del inóculo. Se han desarrollado tanto modelos monoespecie, entre los que se incluye el uso de *P. gingivalis* (Baker et al., 2000), *A. actinomycetemcomitans* (Li et al., 2010), *T. forsythia* (Sharma et al., 2005), *T. denticola* (Lee et al., 2009), así como modelos que combinan dos o más especies bacterianas. Entre las combinaciones que han demostrado inducir satisfactoriamente la pérdida ósea alveolar se encuentran la combinación de *P. gingivalis* con *T. forsythia* o con *T. denticola*, o bien las tres juntas (Suzuki et al., 2013; Verma et al., 2010; Zhang et al., 2014), y la combinación de *P. gingivalis* con *F. nucleatum* (Polak et al., 2009; Virto et al., 2018). Todas ellas son capaces por sí solas de iniciar un proceso de disbiosis oral provocando daño en los tejidos periodontales, aunque desde el desarrollo de los primeros modelos se ha demostrado que se obtienen mejores resultados en los estudios poli-microbianos, en especial en cuanto a la generación de pérdida ósea alveolar (Baumgartner et al., 1992; Ebersole et al., 1997; Verma et al, 2010). *P. gingivalis* es ampliamente utilizada en estos modelos debido a su capacidad para invadir localmente el tejido periodontal y su capacidad para afectar a las células del huésped, entre ellas, las células inmunitarias y las células responsables del remodelado óseo (Mysak et al., 2014). La reproducibilidad y la predictibilidad de este tipo de modelos pueden mejorar mediante el tratamiento previo con antibióticos, lo que representa una estrategia tendiente a reducir la carga bacteriana de los individuos.

Con la inoculación bacteriana se produce un aumento en la migración de leucocitos hacia el tejido conectivo gingival. Al mismo tiempo, se comprobó que los niveles de citoquinas inflamatorias como IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , IFN- γ , PGE2 y MMP-9 también se incrementan en el sitio lesionado. La presencia

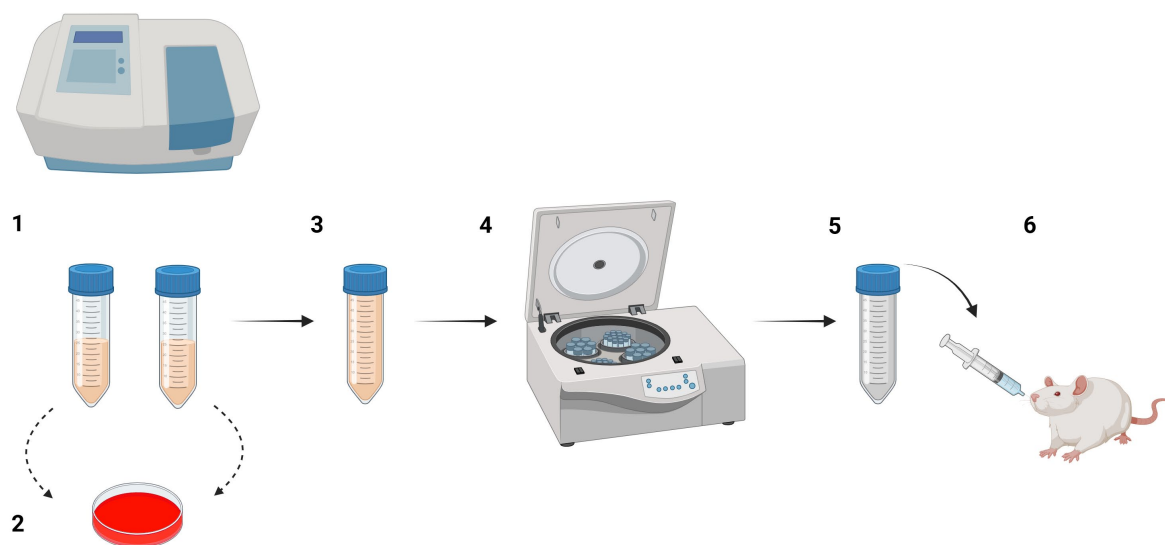


FIGURA 4. Esquema resumen de la metodología empleada para la inducción de la periodontitis en los animales de experimentación.

1. Control del crecimiento de los cultivos bacterianos puros mediante espectrofotometría. **2.** Siembra de los cultivos puros en medio agar sangre para comprobar que no existe contaminación. **3.** Mezcla de los dos cultivos puros en un solo vial. **4.** Centrifugación de los cultivos para separar las bacterias del medio. **5.** Eliminación del medio de cultivo y mezcla de las bacterias en carboximetilcelulosa. **6.** Administración de 1ml de la mezcla a los animales de experimentación. Se mezclan las especies bacterianas o no en función del modelo utilizado. Figura realizada con programa Biorender.

de estos elementos en los tejidos próximos a la pieza dentaria se convierte en un factor decisivo para la generación de la respuesta inflamatoria gingivoperiodontal y, finalmente, la reabsorción ósea alveolar (Bainbridge et al, 2010; Garlet et al, 2007).

Adicionalmente, este método de inducción se ha utilizado para establecer relaciones y evaluar el impacto recíproco entre la enfermedad periodontal y varias afecciones sistémicas, como por ejemplo, la hipertensión (Chen et al., 2023), el Alzheimer (Lu et al., 2022), la obesidad (Virto et al., 2018) y la depresión (Martínez et al., 2021).

MODELOS DE ESTUDIO IN VITRO

Además de los procedimientos de estudio clínicos y en animales de laboratorio, para estudiar la enfermedad periodontal existen ensayos in vitro. Los métodos in vitro permiten investigar muchos mecanismos moleculares y celulares precisos de la patogénesis, progresión y tratamiento de la enfermedad periodontal en un entorno más controlado que los métodos in vivo. Algunos de los métodos in vitro más comunes se mencionan a continuación.

Cultivo celular: se utilizan cultivos de fibroblastos gingivales, células del ligamento periodontal, osteoblastos y células epiteliales para estudiar la respuesta celular a diferentes estímulos, como la presencia de bacterias patógenas, productos bacterianos (como lipopolisacáridos) o citoquinas inflamatorias (Darveau, 2010; Qian et al, 2013).

Modelos de biofilm: se crean biofilms bacterianos in vitro utilizando especies bacterianas periodontopatógenas como *P. gingivalis*, *T. denticola* y *T. forsythia*.

Estos modelos se emplean para estudiar la formación, estructura y resistencia a antibióticos o tratamientos antimicrobianos del biofilm (Guggenheim et al, 2001). También se emplean microorganismos para evaluar el grado de invasión y adhesión bacteriana a los tejidos del hospedero (Lamont y Jenkinson, 1998; Wang et al, 2024).

Modelos de matriz extracelular: se utilizan matrices de colágeno o hidrogeles para replicar el ambiente extracelular del tejido periodontal. Estos modelos ayudan a investigar la interacción entre las células periodontales y su matriz, así como su degradación por parte de enzimas como las metaloproteinasas de la matriz (Li et al, 2024).

Muestras de tejido: también se han utilizado muestras de tejido gingival extraído de organismos vivos para realizar estudios ex vivo. Por medio de la exposición del tejido a determinadas condiciones mediante incubación, se evalúa una respuesta tisular o bien la presencia de algún componente del proceso periodontal (Ossola et al, 2012). Con este tipo de estudios se logra tener mayor control experimental y una manipulación más precisa de las variables.

DISCUSIÓN

Como se ha mencionado, la enfermedad periodontal es una de las afecciones más frecuentes de la cavidad bucal, con una prevalencia de alrededor del 45% en la población mundial adulta, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otros estudios (Carvajal et al., 2024; Kassebaum et al., 2017; Pérez-Chaparro et al., 2014). Probablemente la alta prevalencia haya sido una de las razones por las cuales la periodontitis

Modelos	Inducción por ligadura	Inducción por toxinas	Inducción por inoculación de bacterias
Descripción	Se coloca una ligadura (hilo o alambre) alrededor del diente, reteniendo placa bacteriana e induciendo inflamación	Se inyecta lipopolisacárido (LPS) bacteriano en el surco gingival o tejidos periodontales para inducir inflamación estéril	Se introducen bacterias periodontopatógenas vivas en la cavidad oral o en el surco gingival
Mecanismo de acción	Acumula <i>biofilm</i> localmente y genera trauma mecánico, activando la respuesta inmune	Genera inflamación aguda o crónica y respuesta inmune sin presencia de bacterias vivas. Activa la vía del TLR4-NF-κB	Simula la infección crónica por bacterias. Induce inflamación y respuesta inmune.
Ventajas	Técnica sencilla y reproducible. Rápida inducción de daño periodontal. Altamente estandarizable.	Permite el estudio aislado de la inflamación sin interferencia del <i>biofilm</i> . Control preciso del estímulo.	Reproduce aspectos naturales de la periodontitis infecciosa. Permite estudiar la patogenicidad bacteriana y la respuesta inmune.
Desventajas	Induce daño mecánico además de inflamación, lo que puede confundir los resultados.	No reproduce la infección ni el <i>biofilm</i> . Es un modelo artificial de inflamación.	Variabilidad en la colonización y respuesta. Requiere condiciones específicas (antibióticos previos, dieta, etc.).
Tiempo requerido	Días a semanas	Semanas a meses	Semanas a meses
Tipo de inflamación	Inflamación mixta (biofilm + trauma)	Inflamación estéril inducida	Crónica, dependiente del huésped y bacterias
Localización del proceso	Muy precisa	Muy precisa	Imprecisa
Aplicaciones típicas	Ensayos preclínicos de terapias antiinflamatorias, regenerativas o antibacterianas.	Estudios moleculares y análisis de señalización celular, ensayos farmacológicos básicos y terapias antiinflamatorias.	Estudios de virulencia bacteriana, interacción huésped-patógeno, vacunación, probióticos.
Especies animales más comunes	Ratas, ratones, perros	Ratas, ratones	Ratones, ratas, primates no humanos
Complejidad de la Técnica	Simple (aunque se requiere adquirir la destreza)	Relativamente simple	Simple (aunque requiere previa preparación del inóculo)
Costo	Bajo	Elevado	Elevado

TABLA 1. Comparación de las características principales de los modelos de enfermedad periodontal inducida en animales de laboratorio.

fue clásicamente una patología odontológica altamente estudiada y que incluso actualmente despierta un destacado interés por muchos investigadores. Sin embargo, dadas las limitaciones que presenta la investigación en los pacientes, se han creado modelos experimentales que permiten recrear la enfermedad fuera de los seres humanos vivos y, en muchos casos, evaluar terapéuticas que serían impracticables en éstos.

En este artículo se realizó una recopilación de las formas más utilizadas para tratar de observar el proceso de la enfermedad periodontal, poniendo especial foco en los modelos experimentales desarrollados en animales de laboratorio. Entre estos últimos, el

modelo de la ligadura es considerado el más tradicional y es el que cuenta con la mayor cantidad de reportes en la literatura (Marchesan et al, 2018). No obstante, en las últimas décadas han surgido modelos basados en la inoculación de toxinas y bacterias, ofreciendo la posibilidad de estudiar nuevas intervenciones para la enfermedad. En la tabla 1 se puede observar una comparación de las principales características de los tres métodos de inducción de la enfermedad periodontal en animales. Como elemento adicional de interés, en la actualidad también se utilizan animales, especialmente ratones, modificados genéticamente, conocidos como animales knockout, lo cual tiene como objetivo estudiar el impacto de la

ausencia de un gen específico en la evolución de la enfermedad periodontal (Garlet et al., 2007). Esta metodología ha servido particularmente para evaluar el papel de citoquinas, dado que comúnmente estos animales son manipulados para que carezcan de genes que codifican para la producción de citoquinas importantes en la respuesta inmunoinflamatoria.

Los modelos experimentales de EP también pueden combinarse con el objetivo de estudiar diversos aspectos de la patogénesis, la respuesta inflamatoria, la pérdida ósea y la regeneración de los tejidos periodontales. La elección de los modelos combinados depende del objetivo del estudio, y con frecuencia se emplean enfoques complementarios para obtener una visión más integral de la enfermedad. Como ejemplo, se puede mencionar la combinación de la ligadura del surco gingival con la inoculación bacteriana, que permite analizar tanto factores mecánicos (como la acumulación de biofilm) como factores biológicos (como la infección bacteriana) que contribuyen al desarrollo de la periodontitis (Bai et al., 2022).

CONCLUSIÓN

De manera global, se puede concluir que los distintos modelos experimentales han permitido abordar las enfermedades periodontales desde múltiples enfoques y estudiar su efecto como comorbilidad. Es de considerar que no existe un modelo experimental único capaz de reproducir todas las condiciones necesarias, así como tampoco un modelo que ofrezca un campo completo para todas las evaluaciones requeridas en esta temática. Por esta razón se sugiere que todos los modelos desarrollados deben ser conservados, ya que cada uno de ellos puede resultar ventajoso, o bien menos recomendable que otro, según el escenario particular de la investigación.

REFERENCIAS

- Ali Alftaikhah, S. A., Issrani, R., Alnasser, M., Almutairi, H. A., Khattak, O., Iqbal, A., y Prabhu, N. (2023). Salivary biomarkers in periodontitis: a scoping review. *Cureus*, 15(12), e50207. <https://doi.org/10.7759/cureus.50207>
- Amstad-Jossi, M., y Schroeder, H. E. (1978). Age-related alterations of periodontal structures around the cemento-enamel junction and of the gingival connective tissue composition in germ-free rats. *Journal of Periodontal Research*, 13(1), 76–90. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1978.tb00156.x>
- Andreaskos, E., Sacre, S. M., Smith, C., Lundberg, A., Kiriakidis, S., Stonehouse, T., Monaco, C., Feldmann, M., y Foxwell, B. M. (2004). Distinct pathways of LPS-induced NF-kappa B activation and cytokine production in human myeloid and nonmyeloid cells defined by selective utilization of MyD88 and Mal/TIRAP. *Blood*, 103(6), 2229–2237. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-04-1356>
- Antona, M. E., Ramos, C., Orzuza, R., González, G. E., González, P. M., Cabrera, J., Ferreira Monteiro, A. G., Zago, V., Friedman, S. M., Steimetz, T., y Macri, E. V. (2024). Curcumin administration mitigates periodontitis-induced tissue damage in hypercholesterolemic rats: a natural preventive approach. *Odontology*, Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s10266-024-01042-9>
- Baheti, M., Durge, K., Bajaj, P., Kale, B., y Shirbhate, U. (2023). Role of animal models in periodontal clinical research and its present-day status: a narrative review. *Journal of Clinical and Diagnosis Research*, 17(3), ZE19–ZE22. <http://doi.org/10.7860/JCDR/2023/61707.17643>
- Bai, L., Chen, B. Y., Liu, Y., Zhang, W. C., y Duan, S. Z. (2022). A mouse periodontitis model with humanized oral bacterial community. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 842845. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.842845>
- Bainbridge, B., Verma, R. K., Eastman, C., Yehia, B., Rivera, M., Moffatt, C., Bhattacharyya, I., Lamont, R. J., y Kesavalu, L. (2010). Role of Porphyromonas gingivalis phosphoserine phosphatase enzyme SerB in inflammation, immune response, and induction of alveolar bone resorption in rats. *Infection and Immunity*, 78(11), 4560–4569. <https://doi.org/10.1128/IAI.00703-10>
- Baker, P. J., Dixon, M., y Roopenian, D. C. (2000). Genetic control of susceptibility to Porphyromonas gingivalis-induced alveolar bone loss in mice. *Infection and Immunity*, 68(10), 5864–5868. <https://doi.org/10.1128/IAI.68.10.5864-5868.2000>
- Balcarcel, N. B. (2022). *Mecanismos de inducción recíproca entre periodontitis e hiposialia: estudio del patrón de expresión de los receptores específicos del sistema endocannabinoide en los tejidos orales involucrados* [Tesis de Doctorado]. Universidad de Buenos Aires. Facultad de Odontología. Buenos Aires, Argentina. <https://repositorio.odontologia.uba.ar/items/show/1416>
- Balcarcel, N. B., Ossola, C. A., Troncoso, G. R., Rodas, J. A., Astrauskas, J. I., Bozzini, C., Elverdin, J. C., y Fernández Solari, J. (2024). Periodontal status and mandibular biomechanics in rats subjected to hyposalivation and periodontitis. *Acta Odontológica Latinoamericana*, 37(1), 45–58. <https://doi.org/10.54589/aol.37/1/45>
- Baumgartner, J. C., Falkler, W. A., Jr, y Beckerman, T. (1992). Experimentally induced infection by oral anaerobic microorganisms in a mouse model. *Oral Microbiology and Immunology*, 7(4), 253–256. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302x.1992.tb00035.x>

- Botero, J. E., y Bedoya, E. (2010). Determinantes del diagnóstico periodontal. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral*, 3(2), 94–99. <https://doi.org/10.4067/S0719-01072010000200007>
- Carvajal, P., Carrer, F. C. A., Galante, M. L., Vernal, R., y Solis, C. B. (2024). Prevalence of periodontal diseases: Latin America and the Caribbean Consensus 2024. *Brazilian Oral Research*, 38(suppl 1), e116. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2024.vol38.0116>
- Cekici, A., Kantarci, A., Hasturk, H., y Van Dyke, T. E. (2014). Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 64(1), 57–80. <https://doi.org/10.1111/prd.12002>
- Chang, K. M., Ramamurthy, N. S., McNamara, T. F., Genco, R. J., y Golub, L. M. (1988). Infection with a gram-negative organism stimulates gingival collagenase production in non-diabetic and diabetic germfree rats. *Journal of Periodontal Research*, 23(4), 239–244. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1988.tb01365.x>
- Chen, B. Y., Lin, W. Z., Li, Y. L., Bi, C., Du, L. J., Liu, Y., Zhou, L. J., Liu, T., Xu, S., Shi, C. J., Zhu, H., Wang, Y. L., Sun, J. Y., Liu, Y., Zhang, W. C., Lu, H. X., Wang, Y. H., Feng, Q., Chen, F. X., Wang, C. Q., ... Duan, S. Z. (2023). Roles of oral microbiota and oral-gut microbial transmission in hypertension. *Journal of Advanced Research*, 43, 147–161. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2022.03.007>
- Choi, Y. J., Park, J., Shin, M. G., Jung, B. K., Shin, H., Cho, S., Cho, H. I., y Nah, E. H. (2025). Distribution and characteristics of oral pathogens according to blood glucose levels in South Korean health examinees. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(6), 2638. <https://doi.org/10.3390/ijms26062638>
- Darveau R. P. (2010). Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nature Reviews. Microbiology*, 8(7), 481–490. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2337>
- de Molon, R. S., de Avila, E. D., y Cirelli, J. A. (2013). Host responses induced by different animal models of periodontal disease: a literature review. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 4(4), 211–218. <https://doi.org/10.1111/jicd.12018>
- Donos, N., Park, J. C., Vajgel, A., de Carvalho Farias, B., y Dereka, X. (2018). Description of the periodontal pocket in preclinical models: limitations and considerations. *Periodontology 2000*, 76(1), 16–34. <https://doi.org/10.1111/prd.12155>
- Ebersole, J. L., Feuille, F., Kesavalu, L., y Holt, S. C. (1997). Host modulation of tissue destruction caused by periodontopathogens: effects on a mixed microbial infection composed of *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum*. *Microbial Pathogenesis*, 23(1), 23–32. <https://doi.org/10.1006/mpat.1996.0129>
- Fernández-Solari, J., Barrionuevo, P., y Mastronardi, C. A. (2015). Periodontal disease and its systemic associated diseases. *Mediators of Inflammation*, 2015, 153074. <https://doi.org/10.1155/2015/153074>
- Garlet, G. P., Cardoso, C. R., Campanelli, A. P., Ferreira, B. R., Avila-Campos, M. J., Cunha, F. Q., y Silva, J. S. (2007). The dual role of p55 tumour necrosis factor- α receptor in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-induced experimental periodontitis: host protection and tissue destruction. *Clinical and Experimental Immunology*, 147(1), 128–138. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03260.x>
- Genco, R. J., y Borgnakke, W. S. (2013). Risk factors for periodontal disease. *Periodontology 2000*, 62(1), 59–94. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2012.00457.x>
- González, P. M., Ramos, C., Antona, M. E., Friedman, S. M., Macri, E. V., Puntarulo, S. (2015). Marcadores de estrés oxidativo en la enfermedad periodontal. *Medicina (Buenos Aires)*, 75(Suppl. 2), res. 90. <https://bicyt.conicet.gov.ar/fichas/produccion/5449809>
- Guggenheim, B., Giertsen, E., Schüpbach, P., y Shapiro, S. (2001). Validation of an in vitro biofilm model of supragingival plaque. *Journal of Dental Research*, 80(1), 363–370. <https://doi.org/10.1177/00220345010800011201>
- Guvva, S., Patil, M. B., y Mehta, D. S. (2017). Rat as laboratory animal model in periodontology. *International Journal of Oral Health Sciences*, 7(2), 68–75. http://doi.org/10.4103/ijohs.ijohs_47_17
- Gyurko, R., Siqueira, C. C., Caldon, N., Gao, L., Kantarci, A., y Van Dyke, T. E. (2006). Chronic hyperglycemia predisposes to exaggerated inflammatory response and leukocyte dysfunction in Akita mice. *Journal of Immunology*, 177(10), 7250–7256. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.10.7250>
- Haerian, A., Adonogianaki, E., Mooney, J., Docherty, J. P., y Kinane, D. F. (1995). Gingival crevicular stromelysin, collagenase and tissue inhibitor of metalloproteinases levels in healthy and diseased sites. *Journal of Clinical Periodontology*, 22(7), 505–509. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1995.tb00797.x>

- Haerian, A., Adonogianaki, E., Mooney, J., Manos, A., y Kinane, D. F. (1996). Effects of treatment on gingival crevicular collagenase, stromelysin and tissue inhibitor of metalloproteinases and their ability to predict response to treatment. *Journal of Clinical Periodontology*, 23(2), 83–91. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1996.tb00539.x>
- Hoffman, M. M., Schour, I. (1940). Quantitative studies in the development of the rat molar: II. Alveolar bone, cementum, and eruption (From birth to 500 days). *American Journal of Orthodontics and Oral Surgery*, 26(9), 854–874. [https://doi.org/10.1016/S0096-6347\(40\)90051-5](https://doi.org/10.1016/S0096-6347(40)90051-5)
- Jotwani, R., y Cutler, C. W. (2004). Fimbriated *Porphyromonas gingivalis* is more efficient than fimbria-deficient *P. gingivalis* in entering human dendritic cells in vitro and induces an inflammatory Th1 effector response. *Infection and Immunity*, 72(3), 1725–1732. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.3.1725-1732.2004>
- Karimbux, N. Y., Ramamurthy, N. S., Golub, L. M., y Nishimura, I. (1998). The expression of collagen I and XII mRNAs in *Porphyromonas gingivalis*-induced periodontitis in rats: the effect of doxycycline and chemically modified tetracycline. *Journal of Periodontology*, 69(1), 34–40. <https://doi.org/10.1902/jop.1998.69.1.34>
- Kassebaum, N. J., Smith, A. G. C., Bernabé, E., Fleming, T. D., Reynolds, A. E., Vos, T., Murray, C. J. L., Marcenes, W., y GBD 2015 Oral Health Collaborators (2017). Global, regional, and national prevalence, incidence, and disability-adjusted life years for oral conditions for 195 countries, 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of diseases, injuries, and risk factors. *Journal of Dental Research*, 96(4), 380–387. <https://doi.org/10.1177/0022034517693566>
- Khuda, F., Baharin, B., Anuar, N. N. M., Satimin, B. S. F., y Nasruddin, N. S. (2024). Effective modalities of periodontitis induction in rat model. *Journal of Veterinary Dentistry*, 41(1), 49–57. <https://doi.org/10.1177/08987564231178459>
- Kim, D. M., y Bassir, S. H. (2017). When is cone-beam computed tomography imaging appropriate for diagnostic inquiry in the management of inflammatory periodontitis? An American Academy of Periodontology best evidence review. *Journal of Periodontology*, 88(10), 978–998. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.160505>
- Klausen B. (1991). Microbiological and immunological aspects of experimental periodontal disease in rats: a review article. *Journal of Periodontology*, 62(1), 59–73. <https://doi.org/10.1902/jop.1991.62.1.59>
- Kotsilkov, K., Popova, C., Boyanova, L., Setchanova, L., y Mitov, I. (2015). Comparison of culture method and real-time PCR for detection of putative periodontopathogenic bacteria in deep periodontal pockets. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 29(5), 996–1002. <https://doi.org/10.1080/13102818.2015.1058188>
- Kowashi, Y., Jaccard, F., y Cimasoni, G. (1979). Increase of free collagenase and neutral protease activities in the gingival crevice during experimental gingivitis in man. *Archives of Oral Biology*, 24(9), 645–650. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(79\)90112-2](https://doi.org/10.1016/0003-9969(79)90112-2)
- Kuhr, A., Popa-Wagner, A., Schmoll, H., Schwahn, C., y Kocher, T. (2004). Observations on experimental marginal periodontitis in rats. *Journal of Periodontal Research*, 39(2), 101–106. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2004.00710.x>
- Lamont, R. J., y Jenkinson, H. F. (1998). Life below the gum line: pathogenic mechanisms of *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 62(4), 1244–1263. <https://doi.org/10.1128/MMBR.62.4.1244-1263.1998>
- Lee, S. F., Andrian, E., Rowland, E., y Marquez, I. C. (2009). Immune response and alveolar bone resorption in a mouse model of *Treponema denticola* infection. *Infection and Immunity*, 77(2), 694–698. <https://doi.org/10.1128/IAI.01004-08>
- Leira, Y., Iglesias-Rey, R., Gómez-Lado, N., Aguiar, P., Campos, F., D'Aiuto, F., Castillo, J., Blanco, J., y Sobrino, T. (2019). *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide-induced periodontitis and serum amyloid-beta peptides. *Archives of Oral Biology*, 99, 120–125. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.01.008>
- Li, Y., Messina, C., Bendaoud, M., Fine, D. H., Schreiner, H., y Tsiagbe, V. K. (2010). Adaptive immune response in osteoclastic bone resorption induced by orally administered *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in a rat model of periodontal disease. *Molecular Oral Microbiology*, 25(4), 275–292. <https://doi.org/10.1111/j.2041-1014.2010.00576.x>
- Li, Q., Wang, D., Xiao, C., Wang, H., y Dong, S. (2024). Advances in hydrogels for periodontitis treatment. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 10(5), 2742–2761. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.4c00220>
- Lin, P., Niimi, H., Ohsugi, Y., Tsuchiya, Y., Shimohira, T., Komatsu, K., Liu, A., Shiba, T., Aoki, A., Iwata, T., Y Katagiri, S. (2021). Application of ligature-induced periodontitis in mice to explore the molecular mechanism of periodontal disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8900. <https://doi.org/10.3390/ijms22168900>

- Listgarten M. A. (1975). Similarity of epithelial relationships in the gingiva of rat and man. *Journal of Periodontology*, 46(11), 677–680. <https://doi.org/10.1902/jop.1975.46.11.677>
- Llavaneras, A., Golub, L. M., Rifkin, B. R., Heikkilä, P., Sorsa, T., Teronen, O., Salo, T., Liu, Y., Ryan, M. E., y Ramamurthy, N. S. (1999). CMT-8/clodronate combination therapy synergistically inhibits alveolar bone loss in LPS-induced periodontitis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 878, 671–674. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07758.x>
- Lu, Y. C., Yeh, W. C., y Ohashi, P. S. (2008). LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine*, 42(2), 145–151. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2008.01.006>
- Lu, J., Zhang, S., Huang, Y., Qian, J., Tan, B., Qian, X., Zhuang, J., Zou, X., Li, Y., y Yan, F. (2022). Periodontitis-related salivary microbiota aggravates Alzheimer's disease via gut-brain axis crosstalk. *Gut Microbes*, 14(1), 2126272. <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2126272>
- Manoil, D., Parga, A., Bostanci, N., y Belibasakis, G. N. (2024). Microbial diagnostics in periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 95(1), 176–193. <https://doi.org/10.1111/prd.12571>
- Marchesan, J., Girnary, M. S., Jing, L., Miao, M. Z., Zhang, S., Sun, L., Morelli, T., Schoenfish, M. H., Inohara, N., Offenbacher, S., y Jiao, Y. (2018). An experimental murine model to study periodontitis. *Nature Protocols*, 13(10), 2247–2267. <https://doi.org/10.1038/s41596-018-0035-4>
- Martínez, M., Martín-Hernández, D., Virto, L., MacDowell, K. S., Montero, E., González-Bris, Á., Marín, M. J., Ambrosio, N., Herrera, D., Leza, J. C., Sanz, M., García-Bueno, B., y Figuero, E. (2021). Periodontal diseases and depression: a pre-clinical in vivo study. *Journal of Clinical Periodontology*, 48(4), 503–527. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13420>
- Muta, T., y Takeshige, K. (2001). Essential roles of CD14 and lipopolysaccharide-binding protein for activation of toll-like receptor (TLR)2 as well as TLR4 Reconstitution of TLR2- and TLR4-activation by distinguishable ligands in LPS preparations. *European Journal of Biochemistry*, 268(16), 4580–4589. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2001.02385.x>
- Mysak, J., Podzimek, S., Sommerova, P., Lyuya-Mi, Y., Bartova, J., Janatova, T., Prochazkova, J., y Duskova, J. (2014). Porphyromonas gingivalis: major periodontopathic pathogen overview. *Journal of Immunology Research*, 2014, 476068. <https://doi.org/10.1155/2014/476068>
- Nogueira, A. V., de Souza, J. A., de Molon, R. S., Pereira, E. da S., de Aquino, S. G., Giannobile, W. V., y Cirelli, J. A. (2014). HMGB1 localization during experimental periodontitis. *Mediators of Inflammation*, 2014, 816320. <https://doi.org/10.1155/2014/816320>
- Notarte, K. I. R., Quimque, M. T. J., Macaranas, I. T., Khan, A., Pastrana, A. M., Villaflares, O. B., Arturo, H. C. P., Pilapil Iv, D. Y. H., Tan, S. M. M., Wei, D. Q., Wenzel-Storjohann, A., Tasdemir, D., Yen, C. H., Ji, S. Y., Kim, G. Y., Choi, Y. H., y Macabeo, A. P. G. (2023). Attenuation of Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Responses through Inhibition of the NF-κB Pathway and the Increased NRF2 Level by a Flavonol-Enriched n-Butanol Fraction from Uvaria alba. *ACS Omega*, 8(6), 5377–5392. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c06451>
- Oda, M., Yamamoto, H., y Kawakami, T. (2024). Maintenance of homeostasis by TLR4 ligands. *Frontiers in Immunology*, 15, 1286270. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1286270>
- Ossola, C. A., Balcarcel, N. B., Astrauskas, J. I., Bozzini, C., Elverdin, J. C., y Fernández-Solari, J. (2019). A new target to ameliorate the damage of periodontal disease: The role of transient receptor potential vanilloid type-1 in contrast to that of specific cannabinoid receptors in rats. *Journal of Periodontology*, 90(11), 1325–1335. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0766>
- Ossola, C. A., Surkin, P. N., Mohn, C. E., Elverdin, J. C., y Fernández-Solari, J. (2016). Anti-inflammatory and osteoprotective effects of cannabinoid-2 receptor agonist hu-308 in a rat model of lipopolysaccharide-induced periodontitis. *Journal of Periodontology*, 87(6), 725–734. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.150612>
- Ossola, C. A., Surkin, P. N., Pugnali, A., Mohn, C. E., Elverdin, J. C., y Fernandez-Solari, J. (2012). Long-term treatment with methanandamide attenuates LPS-induced periodontitis in rats. *Inflammation Research*, 61(9), 941–948. <https://doi.org/10.1007/s00011-012-0485-z>
- Oz, H. S., y Puleo, D. A. (2011). Animal models for periodontal disease. *Journal of Biomedicine & Biotechnology*, 2011, 754857. <https://doi.org/10.1155/2011/754857>
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kebschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., Loos, B. G., ... Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 89 Suppl 1, S173–S182. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0721>

- Patil, P. B., y Patil, B. R. (2011). Saliva: a diagnostic biomarker of periodontal diseases. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 15(4), 310–317. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.92560>
- Pérez-Chaparro, P. J., Gonçalves, C., Figueiredo, L. C., Faveri, M., Lobão, E., Tamashiro, N., Duarte, P., y Feres, M. (2014). Newly identified pathogens associated with periodontitis: a systematic review. *Journal of Dental Research*, 93(9), 846–858. <https://doi.org/10.1177/0022034514542468>
- Polak, D., Wilensky, A., Shapira, L., Halabi, A., Goldstein, D., Weiss, E. I., y Hourri-Haddad, Y. (2009). Mouse model of experimental periodontitis induced by *Porphyromonas gingivalis*/Fusobacterium nucleatum infection: bone loss and host response. *Journal of Clinical Periodontology*, 36(5), 406–410. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01393.x>
- Qian, H., Yi, J., Zhou, J., Zhao, Y., Li, Y., Jin, Z., y Ding, Y. (2013). Activation of cannabinoid receptor CB2 regulates LPS-induced pro-inflammatory cytokine production and osteoclastogenic gene expression in human periodontal ligament cells. *Open Journal of Stomatology*, 3(1), 44–51, 2013. <https://doi.org/10.4236/ojst.2013.31009>
- Raetz, C. R., y Whitfield, C. (2002). Lipopolysaccharide endotoxins. *Annual Review of Biochemistry*, 71, 635–700. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.71.110601.135414>
- Rogers, J. E., Li, F., Coatney, D. D., Rossa, C., Bronson, P., Krieder, J. M., Giannobile, W. V., y Kirkwood, K. L. (2007). Actinobacillus actinomycetemcomitans lipopolysaccharide-mediated experimental bone loss model for aggressive periodontitis. *Journal of Periodontology*, 78(3), 550–558. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060321>
- Rojas, C., García, M. P., Polanco, A. F., González-Osuna, L., Sierra-Cristancho, A., Melgar-Rodríguez, S., Cafferata, E. A., y Vernal, R. (2021). Humanized mouse models for the study of periodontitis: an opportunity to elucidate unresolved aspects of its immunopathogenesis and analyze new immunotherapeutic strategies. *Frontiers in Immunology*, 12, 663328. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.663328>
- Romito, G. A., Feres, M., Gamonal, J., Gomez, M., Carvajal, P., Pannuti, C., Duque Duque, A., Romanelli, H., Rösing, C. K., Aranguiz Freyhofer, V., Cavagni, J., Fischer, R. G., Figueiredo, L., Carrer, F. C. A., Malheiros, Z., Stewart, B., Sanz, M., y Ryan, M. (2020). Periodontal disease and its impact on general health in Latin America: LAOHA Consensus Meeting Report. *Brazilian Oral Research*, 34(suppl 1), e027. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0027>
- Rovin, S., Costich, E. R., y Gordon, H. A. (1966). The influence of bacteria and irritation in the initiation of periodontal disease in germfree and conventional rats. *Journal of Periodontal Research*, 1(3), 193–204. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1966.tb01860.x>
- Santana, J. B., Moraes, R. M., De Lima Zutin, E. A., De Fátima Santana Melo, G., Franco, G. C. N., y Anbinder, A. L. (2016). The ligature-induced periodontitis model: Literature overview and description of the technique. En Wallace, E. (ed). *Periodontal disease: diagnosis, management options and clinical features*. (pp. 23–46). Nova Biomedical. <http://hdl.handle.net/11449/174864>
- Sharma, A., Inagaki, S., Honma, K., Sfintescu, C., Baker, P. J., y Evans, R. T. (2005). Tannerella forsythia-induced alveolar bone loss in mice involves leucine-rich-repeat BspA protein. *Journal of Dental Research*, 84(5), 462–467. <https://doi.org/10.1177/154405910508400512>
- Shiba, F., Furusho, H., Takata, T., Shimizu, R., y Miyauchi, M. (2022). Equisetum arvense inhibits alveolar bone destruction in a rat model with Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Periodontitis. *International Journal of Dentistry*, 2022, 7398924. <https://doi.org/10.1155/2022/7398924>
- Souvannavong, V., Saidji, N., y Chaby, R. (2007). Lipopolysaccharide from Salmonella enterica activates NF-kappaB through both classical and alternative pathways in primary B Lymphocytes. *Infection and Immunity*, 75(10), 4998–5003. <https://doi.org/10.1128/IAI.00545-07>
- Souza, D. M., Ricardo, L. H., Kantoski, K. Z., y Rocha, R. F. (2009). Influence of alcohol consumption on alveolar bone level associated with ligature-induced periodontitis in rats. *Brazilian Oral Research*, 23(3), 326–332. <https://doi.org/10.1590/s1806-83242009000300017>
- Storrer, C. M., Aun, J. C., Pustiglioni, F. E., y Romito, G. A. (2010). Periodontal disease induced by Porphyromonas gingivalis and Fusobacterium nucleatum in Wistar rats. *Arquivos em Odontologia*, 46(4), 185–188. <http://revodonto.bvsalud.org/pdf/aodo/v46n4/a01v46n4.pdf>
- Strober W. (2009). The multifaceted influence of the mucosal microflora on mucosal dendritic cell responses. *Immunity*, 31(3), 377–388. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.09.001>
- Surkin, P. N., Ossola, C. Á., Mohn, C. E., Elverdin, J. C., y Fernández-Solari, J. (2014). Chronic alcohol consumption alters periodontal health in rats. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 38(7), 2001–2007. <https://doi.org/10.1111/acer.12436>

- Suzuki, N., Yoneda, M., y Hirofuji, T. (2013). Mixed red-complex bacterial infection in periodontitis. *International Journal of Dentistry*, 2013, 587279. <https://doi.org/10.1155/2013/587279>
- Tomina, D. C., Petruțiu, Ș. A., Dinu, C. M., Crișan, B., Cighi, V. S., y Rațiu, I. A. (2022). Comparative testing of two ligature-induced periodontitis models in rats: a clinical, histological and biochemical study. *Biology*, 11(5), 634. <https://doi.org/10.3390/biology11050634>
- Ubios, A. M., Costa, O. R., y Cabrini, R. L. (1993). Early steps in bone resorption in experimental periodontitis: a histomorphometric study. *Acta Odontológica Latinoamericana*, 7(1), 45–50.
- Vardar, S., Buduneli, E., Baylas, H., Berdeli, A. H., Buduneli, N., y Atila, G. (2005). Individual and combined effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitor and omega-3 fatty acid on endotoxin-induced periodontitis in rats. *Journal of Periodontology*, 76(1), 99–106. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.1.99>
- Verma, R. K., Rajapakse, S., Meka, A., Hamrick, C., Pola, S., Bhattacharyya, I., Nair, M., Wallet, S. M., Aukhil, I., y Kesavalu, L. (2010). Porphyromonas gingivalis and Treponema denticola mixed microbial infection in a rat model of periodontal disease. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2010, 605125. <https://doi.org/10.1155/2010/605125>
- Vignery, A., y Baron, R. (1980). Dynamic histomorphometry of alveolar bone remodeling in the adult rat. *The Anatomical Record*, 196(2), 191–200. <https://doi.org/10.1002/ar.1091960210>
- Virto, L., Cano, P., Jiménez-Ortega, V., Fernández-Mateos, P., González, J., Esquifino, A. I., y Sanz, M. (2018). Obesity and periodontitis: An experimental study to evaluate periodontal and systemic effects of comorbidity. *Journal of Periodontology*, 89(2), 176–185. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.170355>
- Wang, P. L., Oido-Mori, M., Fujii, T., Kowashi, Y., Kikuchi, M., Suetsugu, Y., Tanaka, J., Azuma, Y., Shinohara, M., y Ohura, K. (2002). Effect of anti-CD14 antibody on experimental periodontitis induced by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide. *Japanese Journal of Pharmacology*, 89(2), 176–183. <https://doi.org/10.1254/jjp.89.176>
- Wang, C., Xu, T., Seneviratne, C. J., Ong, L. J. Y., y Zhou, Y. (2024). Modelling periodontitis *in vitro*: engineering strategies and biofilm model development. *Frontiers in Biomaterial Sciences*, 3, 1380153. <https://doi.org/10.3389/fbiom.2024.1380153>
- Wichienrat, W., Surisaeng, T., Sa-Ard-Iam, N., Chanamuangkon, T., Mahanonda, R., y Wisitrasameewong, W. (2024). Alveolar bone loss in a ligature-induced periodontitis model in rat using different ligature sizes. *European Journal of Dentistry*, 18(3), 933–941. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1779426>
- Wilensky, A., Polak, D., Awawdi, S., Halabi, A., Shapira, L., y Hourri-Haddad, Y. (2009). Strain-dependent activation of the mouse immune response is correlated with Porphyromonas gingivalis-induced experimental periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 36(11), 915–921. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01464.x>
- Yang, Y. J., Song, J. H., Yang, J. H., Kim, M. J., Kim, K. Y., Kim, J. K., Jin, Y. B., Kim, W. H., Kim, S., Kim, K. R., Park, K. I., y Lee, H. J. (2023). Anti-periodontitis effects of Dendropanax morbiferus H.Lév leaf extract on ligature-induced periodontitis in rats. *Molecules*, 28(2), 849. <https://doi.org/10.3390/molecules28020849>
- Zhang, W., Ju, J., Rigney, T., y Tribble, G. (2014). Porphyromonas gingivalis infection increases osteoclastic bone resorption and osteoblastic bone formation in a periodontitis mouse model. *BMC Oral Health*, 14, 89. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-14-89>
- Zhang, X., Xu, M., Xue, Q., y He, Y. (2023). A modified method for constructing experimental rat periodontitis model. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10, 1098015. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.1098015>

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Dirección para correspondencia

Cátedra de Fisiología
Facultad de Odontología
Universidad de Buenos Aires
Marcelo T. de Alvear 2142
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1122AA
javier.fernandezsolarí@odontologia.uba.ar

La Revista de la Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires se encuentra bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0

