

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ**

**Colegio de Posgrados**

**Efecto del Tratamiento Periodontal sobre los niveles sistémicos de los biomarcadores de la inflamación en pacientes con alteraciones cardiovasculares. Revisión Bibliográfica.**

**Od. Andrés Eduardo Palacios Pinos**

**Dr. Mario Muñoz M., MSc.**

**Director de Trabajo de Titulación**

Trabajo de titulación de posgrado presentado como requisito para la obtención del título de Especialista en Periodoncia.

Quito, Diciembre de 2017.

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ****Colegio de Posgrados****HOJA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE TITULACIÓN.****Efecto del Tratamiento Periodontal sobre los niveles sistémicos de los biomarcadores de la inflamación en pacientes con alteraciones cardiovasculares. Revisión Bibliográfica.****ANDRÉS EDUARDO PALACIOS PINOS**

Mario Muñoz, Dr. MSc.

Director de Tesis .....

Iván Bedoya, Dr. Esp.

Miembro del Comité de Tesis. ....

Francisco Andrade Marín, Dr. Esp.

Miembro del Comité de Tesis. ....

German Moreno, Dr. Esp.

Miembro del Comité de Tesis. ....

Mauricio Tinajero. Dr. MSc.

Director de Postgrados. ....

Paulina Aliaga. Dr.

Decana de la Facultad de Odontología. ....

Hugo Burgos, PhD

Decano del Colegio de Posgrados .....

Quito, 9 de Diciembre de 2017.

## Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

**Firma del estudiante:** \_\_\_\_\_

**Nombres y apellidos:** **Andrés Eduardo Palacios Pinos**

**Código:** **00129872**

**Cédula de Identidad:** **0105501464**

**Lugar y fecha:** **Quito, mayo de 2017**

## **DEDICATORIA.**

*A mis padres, que sin ellos este sueño no se habría hecho realidad*

*A mi hermana y sobrino, me impulsaron a ser mejor cada día*

*A mi abuela Lastenia, que se fue sin conocer este logro, pero es parte de él*

## **AGRADECIMIENTOS.**

A mis queridos profesores. Dr. Mauricio Tinajero, Dr. German Moreno, Dr. Iván Bedoya, Dra. Mónica Mancheno, Dr. Francisco Andrade Marín, Dr. Mario Muñoz. A mis compañeros de posgrado, Carlita, Diego, Willy, Marcelo, Cristian, Julio, por hacer una convivencia llevadera durante estos años. A mi Abuela Luzmila por su apoyo durante este camino.

## RESUMEN

La periodontitis y las enfermedades cardiovasculares (ECV) comparten factores de riesgo en común, dado, que dichas enfermedades son producidas por una respuesta del huésped a una infección bacteriana e inflamación. La periodontitis se caracteriza por la destrucción del tejido de soporte del diente iniciada por las bacterias Gram negativas presentes en el biofilm. Esto genera una respuesta inflamatoria localizada con un infiltrado de neutrófilos, macrófagos y algunas células linfoides, con la subsecuente liberación de citoquinas y prostanoïdes, tales como IL-1, IL-6, IL-8, TNF, PGE 2 y diferentes metaloproteinasas de matriz (MMPs). Se habla de la relación entre la periodontitis severa y su relación con la aterosclerosis, considerando que dado que las dos son enfermedades inflamatorias iniciadas por bacterias puede haber una relación entre ellas. Además, que se encontraron bacterias peridontopatógenas en placas ateroscleróticas, anticuerpos y proteínas proinflamatorias. Llegando a la conclusión de que la periodontitis severa es un factor de riesgo de la aterosclerosis carotídea de manera subclínica. La proteína C-reactiva (CRP) está aumentada en pacientes que presentan enfermedad periodontal por lo tanto se considera una evidencia fuerte de asociación con las ECV. Las moléculas de adhesión endotelial, incluyendo la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), Molécula endotelial de adhesión de leucocitos-1 (ELAM-1) y Molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1) son otro factor de asociación entre la periodontitis y las enfermedades cardiovasculares, ya que estas moléculas de adhesión son reguladas por una serie de factores como lipopolisacáridos (LPS), prostaglandinas y citoquinas proinflamatorias. Se llegó a la conclusión en esta revisión bibliográfica que al realizar un tratamiento periodontal se disminuyen los niveles de biomarcadores sistémicos y locales de la inflamación, por ende, disminuye el riesgo de las enfermedades cardiovasculares ya que están relacionadas entre sí.

### **Palabras clave.**

Periodontitis, Enfermedad Cardiovascular, Aterosclerosis, Patógenos Periodontales.

## **ABSTRACT.**

Periodontitis and cardiovascular disease (CVD) share common risk factors, given that these two diseases are produced by a host response to a bacterial infection and inflammation. Periodontitis is characterized by the destruction of tooth support tissue initiated by Gram negative bacteria presented in the biofilm. This generates a localized inflammatory response with an infiltration of neutrophils, macrophages and some lymphoid cells, with the subsequent release of cytokines and prostanooids, such as IL-1, IL-6, IL-8, TNF, PGE 2 and different matrix metalloproteinases (MMPs). There is talk evidence of a relationship between severe periodontitis and its relation with atherosclerosis, considering that since both are inflammatory diseases initiated by bacteria there may be a relationship between them. In addition, we found peridontopathogenic bacteria in atherosclerotic plaques, antibodies and proinflammatory proteins. Finding that severe periodontitis is a risk factor for carotid atherosclerosis subclinically. C-reactive protein (CRP) is increased in patients with periodontal disease and therefore is considered a strong evidence of association with CVD. Adhesion molecules in the endothelial, including the intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), endothelial adhesion molecule-1 (ELAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) are another factors of association among the two diseases since these adhesion molecules are regulated by many factors such as lipopolysaccharides (LPS), prostaglandins and proinflammatory cytokines. It was concluded in this literature review that when performing a periodontal treatment, the levels of systemic and local biomarkers of inflammation are reduced, therefore reducing the risk of cardiovascular diseases because they are related to each other.

## **Keywords.**

Periodontitis, Cardiovascular Disease, Atherosclerosis, Periodontal Pathogens.

## TABLA DE CONTENIDO

1. Introducción.....	9
2. Objetivos.....	10
2.1. Objetivo General.....	10
2.2. Objetivos Específicos.....	10
3. Materiales y Métodos.....	10
3.1. Justificación.....	10
3.2. Criterios de inclusión y de exclusión.....	11
4. Marco Teórico.....	11
4.1. Reseña Histórica.....	11
4.2. Desarrollo del tema.....	13
4.3. Enfermedad Periodontal, Enfermedad Cardiovascular.....	13
4.4. Relación biológica.....	16
4.4.1. Activación de la señalización inmune innata. Respuestas automáticas a patógenos periodontales.....	21
4.5. Enfermedad Periodontal y su relación con Enfermedades Cardiacas.....	23
4.5.1. Bacteriemia.....	23
4.6. Mediadores inflamatorios como vínculo entre la enfermedad periodontal y aterosclerosis.....	26
4.7. Factores Indirectos.....	28
4.8. Efecto del tratamiento periodontal en la disminución del riesgo cardiovascular.....	28
5. Discusión.....	30
6. Conclusión.....	32
7. Bibliografía.....	33

## 1. Introducción

La Enfermedad Periodontal (EP) es un proceso inflamatorio producido en los tejidos de sostén dentarios (Ligamento Periodontal, Cemento y Hueso Alveolar), producido por colonias bacterianas principalmente bacterias Gram negativas anaerobias. En el caso de no darse el tratamiento adecuado el proceso inflamatorio-infeccioso puede volverse crónico. La Periodontitis hace referencia a la pérdida del Ligamento Periodontal como resultado del proceso infeccioso y de la respuesta del huésped a dichas bacterias. (Lagunes,M.D, 2012).

Numerosos estudios epidemiológicos en las últimas 2 décadas han demostrado la posible asociación entre la EP y la Aterosclerosis Cardiovascular (AC), además del riesgo cardiovascular de las distintas poblaciones y este a su vez puede ser independiente de los factores de riesgo clásicos. Mucha evidencia ha sido sistemáticamente analizada durante ese periodo. (Lagunes,M.D, 2012) (Dietrich, 2013).

La prevalencia de las alteraciones cardiovasculares en los pacientes con periodontitis es de 25-50% mayor que en individuos sanos. Recientemente, los posibles vínculos entre la periodontitis y la aterosclerosis se han intensificado y están siendo investigados por posible asociación y la causalidad. Factores de riesgo comunes para estas enfermedades incluyen el aumento de la edad, el tabaquismo, el abuso del alcohol, el origen étnico, nivel educativo y socioeconómico, el sexo masculino, la diabetes mellitus y la obesidad. Estudios observacionales hasta la fecha apoyan una asociación entre la Periodontitis y la Aterosclerosis, pero no son compatibles con una relación directa causal. (Bartova, 2014)

En la búsqueda de nuevos factores de riesgo cardiovascular, se han realizado numerosos estudios epidemiológicos que relacionan el aumento de marcadores inflamatorios como la Proteína C reactiva (CRP) con la incidencia de enfermedades cardiovasculares. (Maat, 2004)

La periodontitis comprende la pérdida progresiva de la inserción gingival con daño del hueso alveolar. La enfermedad periodontal se acompaña de infección, inflamación local y sistémica motivo por el que puede ser considerada como un posible factor de riesgo cardiovascular. (Scannapieco, 2004)

## **2. Objetivos.**

### **2.1. Objetivo General.**

El objetivo general de esta revisión bibliográfica es el de evaluar la relación de las enfermedades periodontales y las enfermedades cardiovasculares para determinar el efecto del tratamiento periodontal sobre los niveles sistémicos de biomarcadores de la inflamación.

### **2.2. Objetivos Específicos.**

Determinar si existe una relación verdadera entre la enfermedad periodontal y las enfermedades cardiovasculares.

Establecer en el caso de que la relación entre las dos enfermedades sea verdadera, si existe disminución de los niveles sistémicos de los biomarcadores de la inflamación en pacientes con enfermedades cardiovasculares que se sometieron a tratamiento periodontal.

Ahondar en la importancia que tiene la salud periodontal en pacientes con enfermedades cardiovasculares y la importancia que le debe dar el cardiólogo tratante a la reemisión de dichos pacientes al odontólogo

## **3. Materiales y Métodos.**

### **3.1. Justificación.**

El motivo por el cual se realizó esta revisión bibliográfica es para determinar si existe relación entre las enfermedades periodontales severas y las alteraciones cardiovasculares, y en el caso de ser verdadera la relación subclínica, evaluar si existe disminución de los

biomarcadores sistémicos de la inflamación cuando se realiza tratamientos periodontales en sujetos que presentan periodontitis severa y alteraciones cardiacas.

Es importante realizar esta revisión bibliográfica para tener la suficiente información que justifique la importancia del tratamiento periodontal con un diagnóstico integral del estado de salud general del paciente y en base a esta información dar una atención adecuada y de calidad. Se debe tener en cuenta que la boca, los dientes, las encías forman parte del el cuerpo humano como un todo, por lo tanto, no se los debe minimizar las enfermedades que se presentan en las mismas ya que pueden repercutir en otras partes del organismo.

### **3.2.Criterios de inclusión y de exclusión.**

Esta es una revisión bibliográfica de estudios observacionales de sujetos con asociación de Periodontitis y Enfermedades Cardiovasculares (ECV). Se utilizaron los buscadores PUBMED y EBSCO. Se seleccionaron 30 artículos indexados de revistas relevantes en el idioma inglés y español y para esto se utilizaron las palabras clave "periodontitis", "enfermedad cardiovascular", "aterosclerosis ", " patógenos periodontales ".

Los criterios de exclusión son artículos no indexados a revistas relevantes y que no tengan relación con el tema de esta revisión bibliográfica

## **4. Marco Teórico.**

### **4.1.Reseña Histórica.**

Mattila (1989) realizó un primer estudio de casos y controles que sugirió una correlación entre periodontitis y enfermedad cardiovascular. En los últimos 15 años se han

realizado múltiples estudios epidemiológicos de casos y controles, prospectivos, transversales y de intervención, para encontrar la asociación entre enfermedad periodontal y enfermedad cardiovascular. A finales de 1990 el hallazgo de organismos periodontopáticos en la placa aterosclerótica, dio inicio a una serie de estudios en cultivos celulares y modelos animales que fueron encaminados a dilucidar los mecanismos fisiopatológicos de estas bacterias en el desarrollo y ruptura del ateroma. (Mattila, 1989)

En 1935, Leary utilizó el término “absceso” para describir las lesiones de la placa aterosclerótica, debido a la presencia en ella de un infiltrado leucocitario, que sugiere un proceso inflamatorio. En la actualidad, existe una amplia evidencia derivada de estudios experimentales y de observación que vinculan a la inflamación con la fisiopatología de la aterosclerosis y la trombosis (Hansson, 2005).

Los estudios experimentales de asociación causal entre enfermedad periodontal con la aterosclerosis se iniciaron en 1999, cuando Dorn y cols (1999) demostraron la invasión de *E. corrodens*, *P. gingivalis* y *P. intermedia* en células endoteliales y de músculo liso.

Uno de los hallazgos más relevantes de este trabajo fue la correlación entre *P. gingivalis* y *S. sanguis* con los sitios de apoptosis, ulceración de la placa aterosclerótica y trombosis. En otro estudio, se utilizó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para buscar la presencia de periodontopáticos en 50 especímenes recolectados por endarterectomía carotídea. (Fiehn, 2005)

En los últimos años se ha discutido sobre la posible relación entre la enfermedad periodontal y las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, la posibilidad de esta asociación tiene que ser mirada bajo la lupa de los criterios causales descritos por Bradford Hill. (Calle, 2012). Se conocen como criterios de Bradford Hill, a los siguientes enunciados

- 1) Fuerza de asociación, medida con los índices estadísticos apropiados.
- 2) Congruencia entre

distintos observadores, en diferentes lugares, tiempos y circunstancias. 3) Especificidad de las causas. 4) Temporalidad. 5) Gradiente biológico en la relación dosis-respuesta. 6) Plausibilidad biológica. 7) Coherencia con otros conocimientos. 8) Evidencia experimental. 9) Analogía con otras relaciones causales. (Álvarez-Martínez, 2004)

## **4.2. Desarrollo del tema.**

### 4.3. Enfermedad Periodontal, Enfermedad Cardiovascular.

La periodontitis es el resultado de una inflamación crónica, respuesta a la acumulación de biofilm en las superficies de los dientes, que provoca inflamación / sangrado gingival, y la destrucción del hueso alveolar y del tejido conectivo lo cual en última instancia conduce a la pérdida de dientes. (Pihlstrom, 2005)

Infección por periodontopatógenos bacterianos del grupo Rojo (por ejemplo, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella Forsythia* y *Treponema denticola*) y la posterior respuesta inmunitaria del huésped son los principales factores etiopatogénicos en la periodontitis. (Tatakis, 2005)

Los diabéticos, Seropositivos, los fumadores, los inmunodeprimidos y los Individuos genéticamente susceptibles (es decir, polimorfismo Del gen de IL-1) son más susceptibles al de Enfermedad Periodontal destructiva. (Tatakis, 2005) (Pihlstrom, 2005)

Al realizar el tratamiento periodontal a los sujetos afectados con Periodontitis severa se vio que este tratamiento mejora la función endotelial y los biomarcadores inflamatorios disminuyen, esto fue reportado en ensayos clínicos. (Higashi, 2008) (Higashi, 2009) (Tonetti, 2007)

La inflamación sistémica persistente en pacientes con periodontitis crónica acelera el desarrollo de placa aterosclerótica. Además, la inoculación de *P. gingivalis* en modelos animales experimentales también demostró que promueve el desarrollo de placa aterosclerótica inflamatoria y la deposición de lípidos en paredes vasculares. (Calle, 2012)

La enfermedad periodontal es en gran medida el resultado de la respuesta del huésped a la microbiota, en especial a bacterias Gram negativas. La composición de la placa microbiana es compleja, amplia y entre los pacientes, puede ser variable; estimulando la inflamación en los tejidos periodontales, que induce a la destrucción tisular. (Calle, 2012)

Sin embargo, más información de todo el mundo es crucial por las diferencias en genética, hábitos alimenticios y acceso a los servicios de salud. Entre poblaciones diversas puede resultar en un aumento de susceptibilidad o resistencia al desarrollo de estas enfermedades. (Ramirez j. , 2014)

La destrucción es iniciada por bacterias, pero las bacterias son propagadas por la respuesta del huésped. Los signos clínicos de enfermedad periodontal son: inflamación, sangrado al sondaje, bolsas periodontales, pérdida de la inserción clínica y de hueso alveolar. También se puede encontrar recesión gingival, compromiso de la bifurcación e incremento de la movilidad. (Calle, 2012)

La aterosclerosis es una enfermedad vascular crónica en la cual la inflamación y el estrés oxidativo desempeñan una función importante en cada una de sus etapas. El desarrollo y progreso de los procesos aterogénicos constituyen un reflejo de la deposición de colesterol en la capa íntima de las grandes arterias. Este depósito de colesterol promueve la fase de activación endotelial, inducida por citocinas pro-inflamatorias, lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDL-ox) y cambios en el flujo hemodinámico. Estos factores promueven la expresión de moléculas de adhesión endotelial y quimiocinas, seguido del reclutamiento y

activación de monocitos y linfocitos circulantes. La disfunción endotelial, uno de los eventos tempranos que tienen lugar en la aterosclerosis, afecta el delicado equilibrio que debe existir entre factores vasodilatadores y vasoconstrictores. Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad, entre las que se encuentran los síndromes coronarios agudos, son la expresión de la erosión y ruptura de la placa aterosclerótica, formándose trombos que provocan la oclusión de la luz arterial. (Roche, 2010)

En la actualidad, los postulados de mayor aceptación a la hora de dar explicación a los fenómenos que están implicados en la aterosclerosis se centran en el proceso de oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Las LDL-ox estimulan el reclutamiento de monocitos circulantes y su diferenciación en macrófagos residentes, además de poseer propiedades citotóxicas para el endotelio y otras células vasculares. (Roche, 2010)

Existen otros tipos de lipoproteínas que pueden incidir sobre el proceso de aterogénesis y tener un comportamiento antiaterogénico o proaterogénico. Su clasificación se realiza atendiendo a su densidad, composición lipídica y tipo de apoproteína que las componen. De este modo se pueden identificar de forma general quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), LDL, lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL). (Roche, 2010)

La quimiotaxis de neutrófilos a la bolsa periodontal se da por atracción de moléculas liberadas por la bacteria, llamados péptidos antimicrobianos. Los neutrófilos pueden fagocitar y digerir bacterias, además, removerlas de la bolsa periodontal, sin embargo, ellos por sí solos no son suficientes para controlar la infección. Los linfocitos actúan en la respuesta inmune contra bacterias (Calle, 2012).

Morado Pinho, (2013) habla de la relación entre la periodontitis severa y la aterosclerosis y considera que dado que las dos son enfermedades inflamatorias iniciadas por bacterias

puede haber una relación entre ellas. Además, que se encontraron bacterias periodontopatógenas en placas ateroscleróticas, anticuerpos y proteínas proinflamatorias. Llegando a la conclusión de que la periodontitis severa es un factor de riesgo de la aterosclerosis de manera subclínica. (Pinho, 2013)

La inflamación crónica cumple un papel fundamental en la aterogénesis, y la infección crónica debida a varios agentes como la linfotóxina-alfa, ha sido postulada como causa potencial de esta inflamación crónica. (Nauom, 2006). Otros autores hablan de que la asociación está dada por los mediadores inflamatorios y respuesta autoinmune en relación con los periodontopatógenos. (Pinho, 2013) (Nauom, 2006)

#### 4.4. Relación biológica.

Las bacterias relacionadas con la periodontitis son en gran parte Gram negativas, las cuales por medio de sus lipopolisacáridos y productos estimulan la producción de citoquinas, aumento en la coagulación, activación de monocitos y liberación de las proteínas de fase aguda como CRP. Estos patógenos periodontales pueden causar infecciones sistémicas, como abscesos cerebrales, infecciones cardíacas y pulmonares, que se pueden dar como resultado de difusión hemática y/o respiratoria. (Calle, 2012)

Debido a que las infecciones periodontales resultan en bacteriemias y en toxemias leves en aquellos pacientes afectados, los efectos sistémicos de la periodontitis en la fisiopatología de la aterosclerosis es probable. Algunos mecanismos específicos han sido propuestos para explicar la asociación entre ECV e infección periodontal. Se incluyen: (1) efecto bacteriano directo sobre las plaquetas; (2) respuestas autoinmunes entre bacterias periodontopáticas y

células vasculares; (3) invasión de periodontopatogenos en las células endoteliales y macrófagos, y (4) efectos tipo endocrinos de mediadores proinflamatorios. (Contreras, 2009)

**1) Efecto bacteriano directo sobre plaquetas.**

Las plaquetas juegan un papel importante en la patogénesis de la aterotrombosis y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Las plaquetas facilitan la migración de leucocitos por medio de la unión al endotelio vascular debido la expresión en su membrana de CD40. Adicionalmente, la activación plaquetaria se relaciona de forma directa con el grado de trombosis posterior a la ruptura de la placa ateromatosa. (Contreras, 2009)

Varios estudios han sugerido mecanismos que vinculan a las bacterias periodontopáticas con un aumento de la agregación plaquetaria. Las proteasas específicas de arginina (Gingipainas-R) de la *P. gingivalis* producen la activación de los PAR-1 y PAR-4 (receptores activados de proteinasa tipo 1 y tipo 4) en la superficie de las plaquetas, causando agregación plaquetaria de forma similar a la trombina. (Contreras, 2009)

**2) Respuestas autoinmunes entre bacterias periodontopáticas y células vasculares.**

Las respuestas autoinmunes han sido propuestas como un mecanismo que puede vincular a la infección bacteriana con la progresión de aterosclerosis. Especial atención han recibido las Proteínas de Choque Térmico (HSP), las cuales deben su nombre a que su expresión se incrementa cuando las células son sometidas a ciertos estímulos como un aumento de la temperatura y estrés. Las HSP son expresadas tanto en eucariotas como en procariotas y presentan secuencias muy conservadas dentro la escala evolutiva. La HSP60 de la *P. gingivalis* (conocida como GroEL) tiene una alta similitud con la HSP60 humana. Se ha descrito la presencia de reacciones cruzadas entre anticuerpos específicos para GroEL con la HSP60 humana expresada en células

endoteliales y se han aislado linfocitos T reactivos contra GroEL en sangre periférica de pacientes con aterosclerosis. Estudios en cultivos celulares han encontrado la activación de TLR (Toll Like Receptors) tipos 2 y 4 posterior a la estimulación con GroEL de *P. gingivalis*. La activación de TLR expresados en macrófagos de la placa ateromatosa puede favorecer la presentación antigénica y la respuesta inmune asociada al desarrollo de aterosclerosis. (Contreras, 2009)

### **3) Invasión de periodontopatogenos en las células endoteliales y macrófagos.**

En 1998 el grupo de Deshpande y colaboradores demostró que la *P. gingivalis* tiene la capacidad de invadir células endoteliales aórticas y cardíacas. Un año más tarde, el grupo de Dorn y colaboradores confirmaron los anteriores hallazgos de Deshpande encontrando que *Eikenella corrodens*, *P. gingivalis* y *Prevotella intermedia* tenían la capacidad de invadir cultivos celulares primarios de arterias coronarias humanas, incluyendo células endoteliales y células del músculo liso vascular. La publicación de Dorn coincidió en el mismo año con el hallazgo de *P. gingivalis* en muestras de endarterectomía de carótidas humanas con placas ateromatosas. (Contreras, 2009)

### **4) Efectos tipo endocrinos de mediadores proinflamatorios.**

La periodontitis produce una respuesta inflamatoria con incremento en la circulación sistémica de mediadores proinflamatorios como el TNF- $\alpha$ , el fibrinógeno y la Proteína C-Reactiva. Las citoquinas proinflamatorias ocasionan diversos efectos en células endoteliales que favorecen el desarrollo de aterosclerosis. Los efectos endoteliales inducidos por las citoquinas proinflamatorias favorecen la migración vascular de monocitos y la progresión de

la placa ateromatosa. En la última década se ha acumulado evidencia que vincula a la periodontitis con una alteración de la función endotelial. (Contreras, 2009)

La pérdida de inserción, el aumento de la profundidad clínica al sondaje y el sangrado al sondaje son asociados individualmente con moléculas de adhesión (ICAM Y CRP), pero sólo el sangrado al sondaje es significativo para ICAM; siendo la medida clínica que mejor representa la actividad inflamatoria. El sangrado al sondaje y las profundidades al sondaje (mayores o iguales a 5 mm) representan un estado más crónico de la enfermedad, mostrando una fuerte asociación con los marcadores de respuesta de fase aguda. (Calle, 2012)

En la revisión sistemática realizada por Paraskevas (2008) se concluye que la mayoría de estudios muestran que la CRP está aumentada en pacientes que presentan enfermedad periodontal, considerándolo una evidencia fuerte. Mostrando en el meta-análisis que estos sujetos tienen 1,65 mg/l (95% (IC 1,1-2,2)) más alto el nivel de CRP en suero comparado con sujetos sin periodontitis. (Calle, 2012)

La aterosclerosis se ha definido como un proceso progresivo que causa el engrosamiento focal de grandes y medianas arterias. La aterogénesis es un proceso multifocal resultante cuando las células endoteliales y las células del músculo liso se someten a estímulos extracelulares excesivos. (Paucar, 2007) (Ross, 1999) (Abhijit, 2014)

En el proceso de formación de placas ateroscleróticas, los monocitos circulantes se adhieren al endotelio vascular. Esta adhesión está mediada a través de varias moléculas de adhesión endotelial, incluyendo la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), Molécula endotelial de adhesión de leucocitos-1 (ELAM-1) y Molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1). (Beck, 2001) (Kinane, 1998) (Abhijit, 2014)

Estas moléculas de adhesión son reguladas por una serie de factores como lipopolisacáridos (LPS), prostaglandinas y citoquinas proinflamatorias. Después de unirse a

las células endoteliales, los monocitos penetran en el endotelio y migran bajo, a la capa íntima, posteriormente los monocitos injieren una lipoproteína de baja densidad circulante en su estado oxidado y se hinchan, formando células espumosas características de placas ateromatosas. (Abhijit, 2014)

Las citoquinas proinflamatorias como la interleucina-1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), y la prostaglandina-E2 (PGE-2) se producen y propagan por la lesión ateromatosa. (Abhijit, 2014)

El factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), estimulan el músculo liso y la proliferación de colágeno en el medio que espesa la pared arterial. La respuesta de una serie de genes sensibles a las fuerzas hemodinámicas locales probablemente conduce a la creación de una placa ateromatosa. Una vez creadas, la alteración en las fuerzas hemodinámicas subsiguientes al agrandamiento de la placa puede conducir a un ciclo auto-reforzante de reclutamiento de monocitos, acumulación de macrófagos, aumento de la proliferación de las células del músculo liso y actividad oxidativa. La culminación de este proceso es una eventual ruptura de placa que puede llegar a ser clínicamente evidente con obstrucción de la luz del vaso sanguíneo por un trombo. Esto puede precipitar los eventos clínicos que conducen al infarto de miocardio, angina, ataques isquémicos transitorios. (Abhijit, 2014)

El factor nuclear kappa B (NK-KB) es un factor de transcripción nuclear inducible que controla múltiples aspectos de la respuesta inflamatoria. NK-KB es responsable de la activación de los macrófagos y regulación de la proliferación de las células musculares lisas. (D'Acquisto, 2002) (Abhijit, 2014)

Esta activación de NK-KB regula los macrófagos y los induce a secretar grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias, lo que agrava aún más los efectos inflamatorios en la pared de los vasos sanguíneos. (D'Acquisto, 2002) (Abhijit, 2014)

Otro mecanismo de enlace potencial entre la enfermedad periodontal y la aterosclerosis implica respuestas inmunes que dan como resultado la producción de anticuerpos contra las bacterias periodontales, incluyendo anticuerpos contra proteínas de choque térmico bacterianas que reaccionan con proteínas de choque térmico del corazón. Estos anticuerpos auto-reactivos a proteínas de choque térmico se encuentran en pacientes con enfermedad periodontal y puede contribuir a la formación de ateroma. (Wick, 1995) (Abhijit, 2014)

Tanto la periodontitis como la aterosclerosis aumentan con la edad, y se ha planteado la hipótesis que el deterioro circulatorio inducido por los cambios vasculares puede aumentar la susceptibilidad a la periodontitis. (Abhijit, 2014)

#### 4.4.1. Activación de la señalización inmune innata. Respuestas automáticas a patógenos periodontales

Los receptores de tipo Toll-like (TLR) están involucrados en los efectos en las células endoteliales vasculares. Estos receptores del sistema inmune innato reconocen patrones moleculares asociados a patógenos conservados (PAMPs). La activación del TLRs y su vía de señalización conducen a la activación celular y respuesta específica a la infección microbiana. (Ambooken, 2015) La expresión del receptor TLRs es fuertemente inducido en las células endoteliales y macrófagos en lesiones ateroscleróticas. (Ambooken, 2015)

La activación de las células endoteliales vasculares, monocitos y macrófagos por la *P. gingivalis* fue mediada por TLR2, pero no por TLR4. La hipercolesterolemia puede resultar en aceleración de TLR2 mediada por la aterosclerosis. (Ambooken, 2015)

El paciente con periodontitis tiene una respuesta inmunológica en la cual produce anticuerpos contra los microorganismos, y varias de estas bacterias son capaces de inducir reacciones cruzadas y anticuerpos específicos de relevancia en relación con el riesgo de la aterosclerosis. (Ambooken, 2015)

Estos anticuerpos se han asociado con mayor riesgo cardiovascular en la periodontitis. El mimetismo molecular ocurre cuando las similitudes de secuencia entre los péptidos foráneos y los auto péptidos producen activación cruzada de células T o B auto reactivas que pueden conducir a patología tisular o autoinmunidad. (Ambooken, 2015)

Otra familia de anticuerpos, a saber, anticardiolipina (Anticuerpos anti-CL), están asociados con Trombosis vascular y aterosclerosis temprana. Ha sido demostrado que una variedad de patógenos microbianos son capaces de inducir anti-CL patógenos debido a sus similitudes con secuencias de péptidos en el sitio del antígeno diana. (Ambooken, 2015)

Pacientes con periodontitis crónica o agresiva tienen una mayor prevalencia de niveles elevados de anti-CL que sujetos sanos sin periodontitis. Una asociación entre los niveles de anti-CL séricos y los marcadores séricos de inflamación vascular, incluyendo sICAM-1, sVCAM-1, Y sE-selectina, se encontraron en pacientes con periodontitis. (Ambooken, 2015)

Anti-fosforilcolina (anti-PC) y LDL antioxidada (Anti-oxLDL) son otros anticuerpos implicados en el riesgo de enfermedades cardio vasculares. También se ha demostrado que son inducibles por los patógenos de la enfermedad periodontal. (Ambooken, 2015)

#### 4.5. Enfermedad Periodontal y su relación con Enfermedades Cardíacas

##### 4.5.1. Bacteriemia.

Papapanou reporta que los patógenos periodontales son capaces de invadir el tejido gingival y de esta manera pueden acceder a la circulación sistémica. Se ha encontrado DNA de bacterias periodontales en placas ateroscleróticas en las que se ha hecho endoarterectomías. (Calle, 2012)

En una investigación de Fiehn y cols en el 2006, las bacterias estudiadas fueron *A. actinomycetemcomitans*, *B. forsythus*, *P. gingivalis* y *P. intermedia*. La investigación mostró la presencia de por lo menos uno de los periodontopáticos en el 44% de las 50 muestras de placa ateromatosa. Recientemente, Fiehn y cols. Ensayaron el cultivo de siete diferentes bacterias periodontopáticas (*P. gingivalis*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *C. rectus*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythensis* y estreptococos orales) en 24 muestras de placas de ateromas extraídos de arterias femoral y carótida. Pese a la identificación positiva por PCR de periodontopáticos en la placa aterosclerótica, en ninguna de las muestras se logró cultivar estos microorganismos. (Fiehn, 2005) (Calle, 2012)

Los estudios experimentales de asociación causal entre enfermedad periodontal con la aterosclerosis se iniciaron en 1999, cuando Dorn y cols. Demostraron la invasión de *E. corrodens*, *P. gingivalis* y *P. intermedia* en células endoteliales y de músculo liso. Posteriormente, Chiu y cols. Describieron por primera vez la presencia de *P. gingivalis* y *S. sanguis* por inmunohistoquímica en especímenes obtenidos de carótidas con aterosclerosis. (Calle, 2012) (Dorn, 1999)

Uno de los hallazgos más relevantes de este trabajo fue la correlación entre *P. gingivalis* y *S. sanguis* con los sitios de apoptosis, ulceración de la placa aterosclerótica y trombosis. En

otro estudio, se utilizó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para buscar la presencia de periodontopáticos en 50 especímenes recolectados por endarterectomía carotídea. Las bacterias estudiadas incluían *A. actinomycetemcomitans*, *B. forsythus*, *P. gingivalis* y *P. intermedia*. La investigación mostró la presencia de por lo menos uno de los periodontopáticos en el 44% de las 50 muestras de placa ateromatosa. (Haraszthy, 2000)

Se han propuesto diferentes mecanismos que vinculan la invasión vascular por bacterias periodontopatógenas con el desarrollo de la placa ateromatosa. (Calle, 2012)

La mayoría de los estudios se han realizado con modelos In vivo de animales susceptibles al desarrollo de aterosclerosis, e In vitro con cultivos de células endoteliales sobreinfectadas con *P. gingivalis*. (Ramirez J. , 2005)

El primer mecanismo fisiopatológico que explica cómo la enfermedad periodontal puede inducir el desarrollo de aterosclerosis fue descrito por Khlgtian y cols. quienes encontraron un aumento en la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, E selectina y P selectina) en cultivos de células endoteliales de cordón umbilical en presencia de *P. gingivalis*. (Ramirez J. , 2005)

Otros estudios con cultivos de células endoteliales han mostrado que la infección por *P. gingivalis* induce un aumento en la expresión endotelial de la Proteína Quimiotáctica de Monocitos (MCP-1), e incrementa la expresión endotelial de la IL-8. (Ramirez J. , 2005)

Recientemente, Chou y cols. encontraron que el aumento en la expresión de genes inflamatorios en células endoteliales era producido por la cepa invasiva de *P. gingivalis*, pero no por la cepa mutante no invasora de *P. gingivalis* (*fimA*) carente de fimbrias. El aumento de la expresión de proteínas inflamatorias en células endoteliales sugiere que la invasión por

*P. gingivalis* incrementa la migración vascular de leucocitos y el desarrollo de aterosclerosis. (Ramirez J. , 2005)

Conjuntamente con los cambios secundarios a la infección por *P. gingivalis* descritos en las células endoteliales, de la placa aterosclerótica, se han aislado líneas de células T CD4+ y CD8+ específicas para *P. gingivalis*. Además, las fimbrias de *P. gingivalis* estimulan a receptores de superficie en monocitos como TLR, CD14, y CD11b/CD18. La activación de estos receptores y la presencia de linfocitos T específicos para *P. gingivalis* resulta en una cascada inflamatoria con incremento en la expresión de citoquinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6, y TNF- $\alpha$ ), factores quimiotácticos (IL-8) y migración de leucocitos a la placa. (Ramirez J. , 2005)

En la placa aterosclerótica existen células espumosas que se conforman por macrófagos fusionados con depósitos de colesterol en su interior. La *P. gingivalis* induce la captación de LDL y la fusión de macrófagos para formar células espumosas. (Ramirez J. , 2005)

Otro mecanismo que vincula la infección por *P. gingivalis* con la aterosclerosis es la expresión bacteriana de la enzima PgPepO, homóloga a la Enzima Convertidora de Endotelinas (ECE-1). La PgPepO tiene la capacidad de producir endotelinas, las cuales son potentes vasoconstrictores vinculados con hipertensión, insuficiencia cardíaca y aterosclerosis. (Ramirez J. , 2005)

La infección por *P. gingivalis* ha sido también sometida a prueba en diferentes modelos animales de aterosclerosis. En estos modelos se ha encontrado que la infección por *P. gingivalis* ocasiona un aumento en la severidad de las lesiones vasculares, en este caso caracterizadas por un mayor infiltrado inflamatorio y depósito de lípidos en la placa ateromatosa. (Ramirez J. , 2005)

#### 4.6. Mediadores inflamatorios como vínculo entre la enfermedad periodontal y aterosclerosis.

La enfermedad periodontal se caracteriza por una marcada respuesta inflamatoria en los tejidos gingivales. Los componentes estructurales de las bacterias periodontopatógenas al igual que los lipopólisacaridos (LPS) estimulan la producción local de mediadores inflamatorios como la IL-1, la TNF- $\alpha$ , la IL-6 y la CRP. La inflamación es uno de los principales componentes fisiopatológicos en la enfermedad periodontal, porque aumenta la reabsorción ósea y las células inflamatorias inducen la producción de enzimas que degradan el tejido conectivo como las metaloproteinasas y elastasas. (Ramirez J. , 2005)

Los pacientes con enfermedad periodontal presentan un incremento de los niveles séricos de marcadores inflamatorios como la CRP, la IL-1, la IL-6 y la TNF- $\alpha$ . Estos marcadores se han correlacionado en varios estudios epidemiológicos con un aumento del riesgo cardiovascular. Se ha descrito que la inflamación ocasiona una disminución en la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y ciclo-oxigenasa tipo I (COX-1) lo cual incrementa la apoptosis de células endoteliales, aumenta la expresión de moléculas de adhesión, e incrementa la actividad de la NADPH oxidasa con aumento en la producción radicales libres como el superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) y peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>). Por estos mecanismos la inflamación ocasiona disfunción endotelial, caracterizada por un incremento en la migración de leucocitos y agregación plaquetaria, favoreciendo el desarrollo de la placa aterosclerótica y trombosis. (Ramirez j. , 2014) (Ramirez J. , 2005)

Amar y col. en un estudio de corte transversal investigaron la vasodilatación mediada por flujo (una medida de la función endotelial) en 26 pacientes con enfermedad periodontal y 29 sujetos control. En esta investigación los autores encontraron una menor vasodilatación

dependiente del endotelio en pacientes con enfermedad periodontal severa en comparación con el grupo control. (Ramirez J. , 2005) (Ramirez j. , 2014)

En la última década se ha acumulado evidencia que vincula a la periodontitis con una alteración de la función endotelial. Existen numerosas pruebas clínicas y bioquímicas que permiten evaluar la función endotelial en humanos, de estas la más utilizada la prueba de Dilatación Mediada por Flujo descrita por Celermajer, la cual consiste en evaluar por medio de Ecografía Doppler el diámetro basal de la arterial braquial y su porcentaje de cambio en su diámetro tras una oclusión de 250-300 mmHg durante 5 minutos. El grupo de Amar y colaboradores en el 2003 fueron los primeros que describieron una alteración de la función endotelial por medio en un estudio de casos-contróles apareado que comparo la Dilatación Mediada por Flujo de 26 sujetos con periodontitis severa en comparación con 29 personas periodontalmente sanas. Posterior a este primer estudio de casos-contróles los esfuerzos de la comunidad científica se han enfocado en determinar el impacto del tratamiento periodontal en la mejoría de la disfunción endotelial. (Contreras, 2009)

Recientemente, Seinost y col. realizaron un estudio de intervención en pacientes con enfermedad periodontal severa. El tratamiento consistió en raspaje y alisado radicular combinado con antibióticos, lo cual mejoró la función endotelial y disminuyó los niveles de marcadores inflamatorios como la CRP. (Ramirez j. , 2014) (Ramirez J. , 2005)

Los meta-análisis de los estudios prospectivos y retrospectivos muestran que la enfermedad periodontal puede incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular en aproximadamente un 20% (95% intervalo de confianza [CI] 1.08-1.32). (Calle, 2012)

El riesgo relativo para accidente cerebrovascular parece ser mayor que el de enfermedad coronaria, con una variación de 1.74 (CI 1.08-2.81) y 2.85 (CI 1.78-4.56). Para buscar el riesgo relativo de la asociación entre enfermedad vascular periférica y la enfermedad

periodontal sólo se han reportado dos investigaciones, cuyos resultados fueron de 1,41 (CI 1.12-1.77) y 2,27 (CI 1.32-3.90). (Calle, 2012)

#### 4.7. Factores Indirectos.

Las enfermedades periodontal y cardiovascular comparten factores de riesgo como fumar, diabetes mellitus, hipertensión, obesidad, edad, estrés y factor socioeconómico. Estos factores podrían ser potencialmente de confusión y mostrar una asociación cuando realmente no hay una relación causal. Por esto Offenbacher et al proponen el término síndrome Aterosclerosis – Periodontitis. (Calle, 2012)

#### 4.8.Efecto del tratamiento periodontal en la disminución del riesgo cardiovascular.

Los estudios de intervención son utilizados para determinar el impacto de la enfermedad periodontal y su tratamiento sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular. (Calle, 2012)

La evidencia que demuestra los beneficios de la terapia periodontal en relación con la ECV, es limitada e indirecta. Principalmente, los estudios se han enfocado en evaluar el beneficio del tratamiento periodontal en biomarcadores de riesgo cardiovascular como la prueba de Dilatación Mediada por Flujo. Se debe resaltar que el largo periodo de seguimiento (5 años o más) que requiere un estudio para demostrar si una intervención reduce la incidencia de eventos cardiovasculares es una limitación para los estudios de intervención periodontal, dado que no es ético mantener en un estudio de larga duración a sujetos con periodontitis sin tratamiento.

D'Aiuto demostró que la terapia periodontal a corto plazo eleva los marcadores inflamatorios hasta por una semana postratamiento, pero estos se reducen significativamente después de 3 meses de la terapia. (Calle, 2012) (Tonetti, 2007)

La enfermedad cardiovascular es de carácter crónico y los beneficios de la terapia no se pueden demostrar fácilmente en ensayos clínicos; y la explicación de cómo la eliminación de la infección dental afecta el riesgo de enfermedad cardiovascular es limitada. Al comparar un grupo con tratamiento periodontal y otro sin tratamiento, se encontró en el grupo con tratamiento una significativa reducción en los niveles de IL-6 ( $P = 0,03$ ), fibrinógeno ( $P = 0,03$ ), y CRP ( $P = 0,005$ ); por el contrario, tres meses después, en el grupo control los niveles de IL-6 ( $P = 0,01$ ) y CRP ( $P = 0,01$ ) incrementaron significativamente durante el periodo sin tratamiento. (Calle, 2012)

Tonetti et al (2007) evaluaron el efecto de la terapia periodontal sobre la función endotelial, evaluando tratamiento periodontal intensivo y el cuidado periodontal basado en las necesidades de la comunidad. Después de 24 horas de realizar el tratamiento la dilatación mediada por flujo fue significativamente más baja en el grupo de tratamiento periodontal intensivo. Con una diferencia de 1,4% (IC de 95% de 0,5 a 2,3;  $P=0,002$ ) la E selectina fue más baja en el grupo de tratamiento periodontal intensivo. La conclusión del estudio fue que el tratamiento periodontal intensivo resultó en una inflamación sistémica y disfunción endotelial a corto plazo, aunque después de 6 meses de la terapia intensiva hubo una mejoría significativa en la salud endotelial. (Calle, 2012) (Tonetti, 2007)

Offenbacher et al (2009), al comparar terapia periodontal intensiva o sólo instrucción de higiene oral, mostraron que no hay diferencia entre grupos en los niveles de CRP a los 6 meses. Comparando con los niveles iniciales, ambos grupos mostraron tendencia al aumento

a los 6 meses, y al año disminuyeron los niveles de CRP en los dos grupos sin diferencia significativa. (Calle, 2012)

Tonetti y colaboradores. En este estudio aleatorizado se incluyeron 120 personas sistémicamente sanas pero con diagnóstico de periodontitis severa, 59 de estos sujetos fueron sometidos a tratamiento periodontal comunitario (limpieza de biopelícula supragingival por medios mecánicos) y los 61 restantes recibieron terapia periodontal intensiva (eliminación intensiva de la biopelícula subgingival bajo anestesia y aplicación de minociclina en microesferas).

El grupo de sujetos que recibió la terapia intensiva mostró un incremento de la Dilatación Mediada por Flujo a los 2 y 6 meses postratamiento, la mejoría de la función endotelial resultó estadísticamente significativa en comparación con el grupo que recibió tratamiento periodontal comunitario. Recientemente se ha evaluado el efecto de la intervención periodontal en personas con periodontitis con presencia de factores de riesgo cardiovascular y/o enfermedad cardiovascular establecida.

Higashi y colaboradores describieron que el tratamiento periodontal produce una mejoría de la función endotelial evaluada por técnicas invasivas (flujo sanguíneo de antebrazo por infusión de acetilcolina) en pacientes con hipertensión arterial, y enfermedad coronaria. Mientras que se desconoce el efecto de la terapia periodontal en la incidencia de eventos cardiovasculares, los datos disponibles sugieren que las terapias periodontales pueden mejorar los indicadores cardiovasculares sustitutos tales como los biomarcadores inflamatorios sanguíneos y la función endotelial. Se esperan en los próximos años más estudios de intervención periodontal que aclaren el beneficio de la terapia periodontal en la reducción de riesgo cardiovascular.

## **5. Discusión.**

Personas que sufren periodontitis presentan en promedio un 14-15% mayor riesgo de desarrollar ECV a partir de ensayos prospectivos. Las probabilidades aumentaron a más del 100% al hacer un análisis de estudios Caso-control en comparación con los individuos sanos. (D'Acquisto, 2002)

Dorn y cols. (1999) demostraron la invasión de *E. corrodens*, *P. gingivalis* y *P. intermedia* en células endoteliales y de músculo liso. Posteriormente, Chiu y cols. describieron por primera vez la presencia de *P. gingivalis* y *S. sanguis* por inmunohistoquímica en especímenes obtenidos de carótidas con aterosclerosis.

Fiehn y cols en el 2006, realizó un estudio en el que las bacterias estudiadas fueron *A. actinomycetemcomitans*, *B. forsythus*, *P. gingivalis* y *P. intermedia*. La investigación mostró la presencia de por lo menos uno de los periodontopatógenos en el 44% de las 50 muestras de placa ateromatosa.

Calle (2012) determina mecanismos aterogénicos directos de los organismos periodontopatógenos y se han propuesto diferentes mecanismos que vinculan la invasión vascular por periodontopatógenos con el desarrollo de la placa ateromatosa. Ramírez. (2005) manifiesta que la mayoría de los estudios se han realizado con modelos In vivo de animales susceptibles al desarrollo de aterosclerosis, e In vitro con cultivos de células endoteliales sobreinfectadas con *P. gingivalis*. Por lo que se debe realizar una cantidad mayor de estudios en humanos para comprobar la relación entre la periodontitis y las ECV.

D'Aiuto demostró que la terapia periodontal a corto plazo eleva los marcadores inflamatorios hasta por una semana postratamiento, pero estos se reducen significativamente después de 3 meses de la terapia. Tonetti. (2007) que el tratamiento periodontal intensivo resultó en una inflamación sistémica y disfunción endotelial a corto plazo, aunque después de 6 meses de la terapia intensiva hubo una mejoría significativa en la salud endotelial.

Offenbacher et al (2009) concluyó que con o sin terapia periodontal básica, la proteína C reactiva tuvo tendencia al aumento a los 6 meses, y al año disminuyeron los niveles de Proteína C reactiva, lo cual pone en discusión la relación entre las enfermedades periodontales y las alteraciones cardiovasculares.

## **6. Conclusión.**

De estos estudios se puede concluir que existe una relación positiva entre la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, el riesgo relativo es cuantitativamente bajo, lo que puede explicarse por la plausibilidad biológica tanto en la presencia de microorganismos periodontopatógenos en la Aterosclerosis como también por los mecanismos inflamatorios activados por los mismos. Tanto la periodontitis como la Aterosclerosis comparten los mismos factores de riesgo externos lo cual pone en evidencia la estrecha relación entre las dos patologías. En la mayoría de las investigaciones publicadas hay un efecto real de la enfermedad periodontal en la etiopatogenia de la aterosclerosis.

Los mediadores de la inflamación proporcionan una explicación convincente de la relación entre la aterosclerosis y la periodontitis. Es necesario seguir investigando para los mecanismos que unen las dos enfermedades y la forma en que los pacientes con periodontitis logran reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular. Los datos proporcionados por los artículos estudiados en esta revisión bibliográfica indican que el tratamiento periodontal parece atenuar la inflamación sistémica y la aterogénesis.

Es importante evaluar si las medidas terapéuticas periodontales, tales como el control de la infección y de la inflamación, reducen directamente la tasa de la formación de la placa aterosclerótica y sus consecuencias subsiguientes. La periodontitis en la población general es

poco diagnosticada y tratada. Por lo tanto, se deben hacer esfuerzos para mejorar su detección y manejo, especialmente en sujetos con mayor riesgo primario y secundario de eventos ateroscleróticos de enfermedad cardiovascular.

Los odontólogos no sólo deben realizar el tratamiento para enfermedad periodontal, sino también buscar cualquier factor de riesgo que asocie la Periodontitis y ECV (sobrepeso, hipertensión, diabetes) y ayudar en su manejo junto con los servicios médicos.

## 7. Bibliografía.

- 5) Abhijit. (2014). Periodontitis and risk for atherosclerotic cardiovascular disease-a review. *International Journal of clinical dentistry*, 374-383.
- 6) Álvarez-Martínez. (2004). Causalidad en medicina. *Gac Méd Méx Vol. 140 No. 4*, 469.
- 7) Ambooken. (2015). Periodontal Infections and atherosclerosis mechanism of association. *Oral and Maxilofacial pathology Journal*, 615-620.
- 8) Baherkar. (2007). The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis a meta analysis. *Am Heart J*, 830-837.
- 9) Bartova. (2014). Periodontics as risk factor of Atherosclerosis. *Journal of immunology*, 9.
- 10) Beck. (2001). The association between periodontal diseases a state of the art review. *Ann Periodontol*, 9-15.
- 11) Calle. (2012). Enfermedad periododntal y su relacion con las enfermedades cardiovasculares. *Rev. CES Odont*, 82-91.
- 12) Contreras. (2009). Relationship between Periodontitis and Cardiovascular Disease. *Revista Clínica de periodoncia, implantologia y rehabilitacion oral*, 91 a 97.
- 13) D'Acquisto. (2002). Inhibition of neclear factor kappa B (NF-B) an emerging theme in anti-inflammatory therapies. *Mol Interv*, 22-35.
- 14) Dietrich. (2013). The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident artherosclerotic cardiovascular disease. *J Clin Periodontol*, 70-84.
- 15) Dorn. (1999). Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. *Infect Immun*, 534-536.

- 16) Fiehn. (2005). Identification of periodontal pathogens in arteriosclerotic vessels. *J. Periodontol.*, 731-6.
- 17) Hansson. (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl J. Med.*, 1685-95.
- 18) Haraszthy. (2000). Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J. Periodontol.*, 1554-60.
- 19) Higashi. (2008). Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension*, 446-453.
- 20) Higashi. (2009). Oral infection-inflammatory pathway, periodontitis, is a risk factor for endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 604-610.
- 21) Kinane. (1998). Periodontal diseases contributions to cardiovascular disease an overview of potential mechanisms. *Ann Periodontol*, 142-50.
- 22) Lagunes, M.D. (2012). Factores de riesgo asociados a signos de alarma de enfermedad periodontal y SICA. *Oral.*, 819, 820, 821.
- 23) M.D, I. (2012). Factores de riesgo asociados a signos de alarma de enfermedad periodontal y SICA. *Oral*, 819, 820, 821.
- 24) Maat, D. (2004). C-reactive protein as risk factor versus risk marker. *Curr Opin Lipidol*, 651.
- 25) Mattila. (1989). Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ*, 779-81.
- 26) Nauom. (2006). Lymphotoxin alpha and cardiovascular disease clinic association and pathogenic mechanisms. *Med Sci Monit*, 121-124.
- 27) Paucar. (2007). correlation between atherosclerosis and periodontal putative pathogenic bacteria infections in coronary and internal mammary arteries. *J Periodontol*, 677-82.
- 28) Pihlstrom. (2005). Periodontal diseases. *Lancet*, 1809-1820.
- 29) Pinho, M. (2013). Periodontitis and atherosclerosis an observational study. *J Periodont Res*, 452-457.
- 30) Ramirez, J. (2005). Es la enfermedad periodontal un factor de riesgo cardiovascular. Revision de la evidencia experimental y clinica. *Revista Estomatologica.*, 13.
- 31) Ramirez, j. (2014). Biomarkers of cardiovascular disease are increased chronic periodontitis a case control study. *Australian Ddental Journal.*, 29-36.
- 32) Roche, D. (2010). New approaches on the function of plasmatic lipoproteins in diseases of atherothombosis origin. *Rev Cubana Farm v.44 n.2 Ciudad de la Habana.*
- 33) Ross. (1999). Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 342-115.

- 34) Scannapieco, F. (2004). Periodontal inflammation from gingivitis to systemic disease. *Compend. Contin. Educ. Dent*, 16-25.
- 35) Tatakis. (2005). Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dent Clin North Am* , 491-516.
- 36) Tonetti. (2007). Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med*, 911-920.
- 37) Tovar. (1999). Estudio nacional en salud bucal (ENSAB III) . *Ministerio de salud y centro nacional de consultoria CNC*.
- 38) Wick. (1995). Is atherosclerosis an immunologically mediated disease. *Inmunol today*, 27-33.