

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Posgrados

**“Enfermedad Periodontal como factor de riesgo de Enfermedad
Cardiovascular”**

Marcelo Patricio Herrera Robayo

Germán Moreno Dr. Esp

Director de Trabajo de Titulación

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

Quito, 24 de julio de 2017

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

COLEGIO DE POSGRADOS

HOJA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE TITULACIÓN

“Enfermedad Periodontal como factor de riesgo de Enfermedad

Cardiovascular”

Marcelo Patricio Herrera Robayo

Firmas

Dr. German Moreno

Prof. Coordinador del Posgrado de Periodoncia

Tutor del Trabajo de Titulación

Dra. Paulina Aliaga

Vicedecana del Colegio de Odontología

Dr. Mauricio Tinajero

Profesor del Posgrado de Periodoncia

Decano del Colegio de Posgrados

Ph.D. Hugo Burgos

Decano del Colegio de Posgrados

Derechos de Autor

© 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: Marcelo Patricio Herrera Robayo

Código de estudiante: 00129156

C. I.: 1715818389

Lugar, Fecha: Quito, 24 de julio de 2017

CONTENIDOS

RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	7
1. Introducción.....	8
2. Objetivos.....	10
2.1. Objetivo General	10
2.2. Objetivos Específicos.....	10
3. Método de Recolección de Datos.....	11
4. JUSTIFICACIÓN	12
5. Marco Teórico	13
5.1. Reseña Histórica.....	13
5.2. Enfermedad Periodontal.....	14
5.3. Infección metastásica	15
5.4. Inflamación	16
5.4.1. Inmunidad innata – La respuesta inflamatoria.....	17
5.4.2. Regulación natural de la inflamación innata.....	18
5.4.3. Inmunidad adaptativa	18
5.5. Enfermedades Cardiovasculares (ECV).....	19
5.6. Mecanismos inflamatorios que relacionan a las enfermedades periodontales con las enfermedades cardiovasculares.....	22
5.6.1. La aterosclerosis y la periodontitis como enfermedades inflamatorias.....	22
5.6.2. La prueba de que las bacterias periodontales se pueden encontrar en el los tejidos afectados.....	25
5.6.3. Evidencia en vivo de bacterias periodontales en el sitio afectado	26

5.6.4.	Pruebas in vitro de la invasión de los tipos de células afectadas.....	27
5.6.5.	Demostración de que las bacterias periodontales pueden promover la aterosclerosis en modelos animales con la enfermedad	27
5.6.6.	Evidencia in vitro e in vivo de que las cepas mutantes no invasoras causan reducción significativa de la patología (modelo animal).....	28
5.6.7.	Cumplir los postulados de Koch modificados para demostrar que un aislado de ateroma humano causa la enfermedad en modelos animales	28
5.7.	La evidencia epidemiológica e incidencia entre la periodontitis y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.	29
5.8.	Evidencia de que el tratamiento periodontal mejora los biomarcadores y los resultados cardiovasculares	29
5.9.	INDICADOR DE LA RESPUESTA DE FASE AGUDA ESR (Eritrosedimentación) .	31
5.9.1.	Eritrosedimentación (ESR)	31
5.9.2.	Forma en que se realiza el examen	32
5.9.3.	Valores de referencia	32
5.9.4.	La sedimentación se realiza en 3 etapas:.....	32
5.9.5.	Características	33
5.9.6.	Número, Tamaño, Forma de los Hematíes.....	34
5.9.7.	Proteínas	34
6.	DISCUSIONES.....	35
7.	CONCLUSIONES	36
8.	Bibliografía.....	38

RESUMEN

Las relación entre periodontitis y aterosclerosis se basan en el fundamento de que mecanismos inflamatorios iniciados por bacterias, asociadas con lesiones periodontales, locales o sistémicas, posteriormente influyen en la iniciación o en la propagación de la lesión aterosclerótica. Estas lesiones pueden ser iniciadas por estímulos inflamatorios incluyendo citoquinas inflamatorias sistémicas o también producidas localmente por agentes quimiotácticos que causan cambios en el endotelio, tales como, la regulación de moléculas de adhesión. Estos cambios promueven las interacciones con los leucocitos en la capa íntima de la arteria. Las estrías grasas, compuestas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) modificadas dentro de los macrófagos y las células dendríticas en la capa íntima, pueden iniciar y propagar esta respuesta inflamatoria, empeorando muchas condiciones médicas, como el infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Las mediciones periodontales, tales como la pérdida de inserción clínica/profundidad de sondaje y/o la evaluación radiológica de pérdida ósea, han sido asociadas con un aumento del riesgo de Enfermedad Cardiovascular, independientemente de otros factores de riesgo.

Palabras Clave:

Periodontitis, Enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, inflamación, patogénesis.

ABSTRACT

The relationship between periodontitis and atherosclerosis is based on the rationale that inflammatory mechanisms initiated by bacteria, associated with periodontal, local or systemic lesions, subsequently influence the initiation or spread of the atherosclerotic lesion. These lesions can be initiated by inflammatory stimuli including systemic inflammatory cytokines or also locally produced by chemotactic agents that cause changes in the endothelium, such as the regulation of adhesion molecules. These changes promote interactions with leukocytes in the intimal layer of the artery. Fatty striae, composed of modified low density lipoproteins (LDL) within macrophages and dendritic cells in the intimal layer, can initiate and propagate this inflammatory response, worsening many medical conditions, such as myocardial infarction and stroke. Periodontal measurements, such as clinical insertion loss / depth of catheterization and / or radiological evaluation of bone loss, have been associated with an increased risk of cardiovascular disease, independently of other risk factors.

Keywords:

Periodontitis, cardiovascular disease, atherosclerosis, inflammation, pathogenesis.

1. Introducción

La periodontitis es una enfermedad crónica inflamatoria multifactorial causada por bacterias anaeróbicas gram-negativas y caracterizada por la destrucción progresiva del aparato de inserción del diente que conlleva a la pérdida del mismo, la periodontitis es uno de los mayores problemas de salud pública al afectar a alrededor del 35% al 50% de los adultos (Tonetti, 2010; Eke, 2012).

Estudios de (Dietrich, 2013) sobre la incidencia de Enfermedad Cardiovascular (ECV) establece que la presencia de periodontitis es anterior a la incidencia de la misma. Las mediciones periodontales, tales como la pérdida de inserción clínica/profundidad de sondaje y/o la evaluación radiológica de pérdida ósea, han sido asociadas con un aumento del riesgo de ECV, independientemente de otros factores de riesgo.

Numerosos estudios han demostrado que los pacientes comprometidos periodontalmente presentan unos niveles de mediadores inflamatorios aumentados comparado con pacientes sanos. La periodontitis como las ECV son condiciones inflamatorias, y se ha propuesto que la inflamación debida a los microorganismos periodontales, conocidos como los agentes etiológicos de la periodontitis, representa la contribución de la periodontitis en el incremento del riesgo y severidad de las ECV.

Varios de los indicadores de inflamación aguda o crónica están estadísticamente asociados al incremento del riesgo cardiovascular como la tasa de eritrocitos segmentados (ESR) variable subrogada de este reporte.

La sedimentación eritrocítica también se denomina ESR o velocidad de sedimentación globular, es un examen que indica la presencia de inflamación en el cuerpo al medir la cantidad de

glóbulos rojos (eritrocitos) que caen al fondo de un tubo de ensayo en 1 hora, si hay inflamación en el cuerpo, los glóbulos rojos se pegan unos a otros más de lo normal y caen más rápido al fondo.

En el contexto de la relación entre periodontitis y enfermedades sistémicas, se parte del supuesto de que la periodontitis es una infección que causa una enfermedad inflamatoria que metastatiza y ha sido asociada fuertemente en los últimos años como un factor de riesgo para la aparición de enfermedades cardiovasculares, es por eso que en este reporte analizaremos si se trata de una mera coincidencia temporal, de enfermedades muy frecuentes, que comparten factores causales comunes o existe relación de causalidad entre ambas.

2. Objetivos

2.1. Objetivo General

- Evaluar la evidencia científica de la posible relación entre Periodontitis y Enfermedad Cardiovascular

2.2. Objetivos Específicos

- Revisar la evidencia científica del mecanismo inflamatorio que vincula a las Enfermedades periodontales a las Enfermedades Cardiovasculares
- Revisar la plausibilidad biológica, epidemiología y los resultados preliminares obtenidos de estudios de intervención.
- Realizar una evaluación sistemática de la literatura presentando la evidencia científica corriente sobre las bacterias periodontales como contribuyentes de la aterosclerosis.
- Analizar sistemáticamente la evidencia epidemiológica de una asociación entre la periodontitis y la enfermedad aterosclerótica cardiovascular

3. Método de Recolección de Datos

- Esta revisión bibliográfica baso su búsqueda en EBSCO, MEDLINE de artículos comprendidos entre 2002 hasta 2017 de estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales que conciernen a las bacterias periodontales y aterosclerosis.
- Palabras Clave: “Enfermedad periodontal”, “Enfermedad Cardiovascular”, “inflamación”, “patogénesis”, “aterosclerosis”.

4. JUSTIFICACIÓN

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria multifactorial crónica causada por microorganismos y caracterizada por la destrucción progresiva del aparato de inserción del diente que conlleva la pérdida del mismo; y por tanto, representa uno de los mayores problemas de salud pública (Dietrich, 2013).

La importancia de este reporte radica en que la enfermedad periodontal ha sido asociada fuertemente en los últimos años como un factor de riesgo para la aparición de enfermedades cardiovasculares. (Dietrich, 2013) Esta enfermedad es un proceso inflamatorio crónico, en donde la presencia, principalmente de bacterias anaerobias Gram- (periodontopatógenos), promueven el incremento de ciertos marcadores inflamatorios a nivel sistémico aumentando de esta manera el riesgo de padecer enfermedades cardíacas. Se ha observado que la acción de los periodontopatógenos y su repercusión sobre la respuesta inmune del huésped, especialmente la *Porphyromona Gingivalis*, tiene efectos directos sobre el desarrollo de enfermedades arterioescleróticas (Dietrich, 2013).

5. Marco Teórico

5.1. Reseña Histórica

Biernacki en 1894, describe las bases de la eritrosedimentación (Biernacki, 1894).

En 1904 Marchand introdujo el término aterosclerosis, definiéndolo como degeneración arterial por grasa.

Robin Fahreus en 1918, realizó la tesis doctoral sobre la eritrosedimentación, considerado el documentado más importante hasta el día de hoy (Fahraeus, 1918).

Alf Westergren en 1921, trabajando en el Hospital Seraphim en Estocolmo, Suecia, refinó la técnica para medir la eritrosedimentación.

En 1977, el Comité Internacional de Estandarización en Hematología recomendó la utilización del método Westergren, prueba que mantiene vigencia hasta el día de hoy.

En 1965 se definen los criterios para establecer una asociación causal entre dos enfermedades y se conocen como los criterios de Bradford Hill. Estos incluyen asociación epidemiológica, plausibilidad biológica y el impacto de la intervención de una enfermedad en la otra.

Estudio de (Margret , 2003) determina que el ESR es un predictor independiente a corto y largo plazo de enfermedad Cardiovascular.

Estudios de (Dietrich, 2013) sobre la incidencia de Enfermedad Cardiovascular establece que la presencia de periodontitis es anterior a la incidencia de Enfermedad Cardiovascular.

Las bacterias y los mediadores inflamatorios pueden pasar a la sangre y diseminarse sistémicamente teniendo un impacto medible en la inflamación sistémica (Van Dyke, 2013).

5.2.Enfermedad Periodontal

Las enfermedades periodontales (gingivitis y periodontitis) son enfermedades destructivas que afectan a las encías y/o a las estructuras de soporte dentario, y que se desarrollan por procesos inflamatorios inducidos por una biopelícula bacteriana. Este principio fundamental de la Periodoncia, fue establecido por primera vez en el estudio de referencia de (Löe, 1965). Las bacterias periodontales poseen una gran cantidad de factores de virulencia que inducen a las células para que produzcan mediadores inflamatorios a nivel gingival. Es importante mencionar que normalmente la inflamación no se limita únicamente a los tejidos periodontales. Las bacterias y los mediadores inflamatorios pueden pasar a la sangre y diseminarse sistémicamente teniendo un impacto medible en la inflamación sistémica.

La evidencia epidemiológica que relaciona las periodontitis con la progresión de enfermedades sistémicas, tales como son las enfermedades cardiovasculares, las complicaciones del embarazo y la diabetes mellitus, se asocian tanto con bacteriemias como con niveles elevados de diversos marcadores de inflamación sistémica. Las enfermedades periodontales no se expresan de forma universal en aquellas personas con una mala higiene oral que tienen periodontopatógenos; la expresión de la enfermedad requiere además un hospedador susceptible.

Al mismo tiempo, factores de virulencia tales como citotoxinas, proteasas y hemaglutininas, moléculas estructurales de las bacterias como los lipopolisacáridos (LPS) y peptidoglicanos (PGN), interaccionan con el sistema inmune del hospedador.

5.3. Infección metastásica

La infección metastásica o infección focal, producida por la translocación bacteriana, es una enfermedad infecciosa producida por microorganismos que se han originado en una localización distante del cuerpo. En periodontitis, la infección no se limita a la encía o a la cavidad oral. La bacteriemia resultante proviene de la alteración de los tejidos periodontales ulcerados tras simples acciones como son el cepillado dental o el acto de comer, diseminándose bacterias enteras, sus productos y toxinas como el LPS (Kinane, 2005). Las infecciones no orales producidas por patógenos orales fueron descritas por primera vez hace décadas e incluyen, entre otras, endocarditis, infecciones pulmonares y abscesos hepáticos y cerebrales (Van Winkelhoff, 1999). Las bacterias orales, diseminadas desde lesiones periodontales, endodónticas o mucosas pueden sobrevivir en el torrente sanguíneo y adherirse a localizaciones no orales del cuerpo.

Mediante el uso de técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se ha detectado ADN de bacterias periodontales en ateromas carotídeos y en otras localizaciones patológicas distantes de la fuente (Haraszthy et al. 2000); sin embargo, todavía no está claro el papel de estas observaciones en la patogénesis de la enfermedad vascular. Es posible que estas bacterias produzcan daño tisular o inicien la inflamación. En algunos casos, crecen en los tejidos produciendo enfermedad, como ocurre en los pulmones (Raghavendran, 2007), pero las bacterias identificadas en los ateromas no forman colonias. En una serie de experimentos empleando una población específica de ratones (APO E knockout), (Genco; Deshpande ,1998) indujeron lesiones cardiovasculares a través de la administración oral de *Porphyromonas gingivalis* para posteriormente recuperar estas bacterias en las estrías grasas de la aorta. Los experimentos en conejos no respaldaron estos hallazgos (Jain, 2003).

5.4.Inflamación

A pesar de la naturaleza localizada de las enfermedades periodontales, la infección del surco o de la bolsa periodontal puede conducir a respuestas inflamatorias más allá del periodonto.

Se han identificado diversas vías biológicas que relacionan las enfermedades periodontales con la inducción de la inflamación sistémica. En condiciones de salud, el epitelio del surco y la inmunidad innata local actúan como una barrera natural que impiden la penetración bacteriana. En salud gingival, solo un escaso número de bacterias, la mayoría anaerobias facultativas, se detectan en el surco gingival y en el torrente sanguíneo.

Sin embargo, en condiciones de periodontitis, el epitelio subgingival ulcerado e inflamado de la bolsa se muestra vulnerable a las bacterias y proporciona una vía de entrada.

Normalmente, los microorganismos que llegan a la sangre son eliminados en cuestión de segundos por el sistema retículoendotelial (bacteriemia transitoria) sin síntomas clínicos (Li, 2000). Sin embargo, es plausible que las bacterias puedan persistir en localizaciones distantes, diseminando factores de virulencia que actúan como antígenos solubles.

Las bacterias y los antígenos bacterianos que se diseminan sistémicamente desencadenan una inflamación sistémica significativa. Los leucocitos, células endoteliales y hepatocitos responden a las bacterias/factores de virulencia con la secreción de mediadores pro-inflamatorios inmunes [citoquinas, quimioquinas, proteína C reactiva (CRP)]. Tras una exposición continuada, los antígenos solubles reaccionan con anticuerpos específicos circulantes para formar inmunocomplejos que posteriormente amplifican la inflamación en aquellos lugares donde se depositan (Thoden van Velzen, 1984). Asimismo, los mediadores pro-inflamatorios, como IL-1 β , IL-6, TNF- α y PGE2, producidos localmente en los tejidos gingivales, pueden traspasar a la

circulación ocasionando un impacto sistémico, como es la inducción de disfunción endotelial (Amar, 2003 ; Elter, 2006). Las citoquinas pro-inflamatorias circulantes inducen leucocitosis y proteínas de fase aguda. Además de CRP, los reactivos de fase aguda incluyen proteína amiloide A sérica, fibrinógeno, inhibidor del activador del plaminógeno-1, proteínas del complemento, LBP y CD14 soluble; todos implicados en las condiciones sistémicas asociadas con periodontitis.

5.4.1. Inmunidad innata – La respuesta inflamatoria

Las citoquinas son proteínas de bajo peso molecular que inician y perpetúan la inflamación, al mismo tiempo que regulan la amplitud y la duración de la respuesta.

Las citoquinas son producidas por células residentes como son las células epiteliales y los fibroblastos, y por fagocitos (neutrófilos y macrófagos), en la fase aguda y crónica temprana de la inflamación, y por células inmunes (linfocitos) en la fase de inmunidad adaptativa (Ara, 2009). Tras el reconocimiento bacteriano, las citoquinas de la respuesta innata, incluyendo TNF- α , IL-1 β y IL-6, son las que primero se secretan en la patogénesis de las enfermedades periodontales (Garlet, 2010).

IL-1 β y IL-6 son citoquinas innatas y se han asociado con la migración de células inflamatorias y con la osteoclastogénesis (Graves, 2008; Fonseca, 2009). TNF- α es una citoquina pleotrópica que presenta múltiples funciones, desde la migración celular hasta degradación de la matriz extracelular, destrucción tisular y reabsorción ósea (Kindle, 2006). El TNF- α circulante tiene un impacto importante en la inflamación sistémica y en las condiciones sistémicas asociadas (CRP y enfermedad cardiovascular, obesidad y diabetes tipo 2).

5.4.2. Regulación natural de la inflamación innata

La inflamación periodontal comienza como una respuesta protectora contra la biopelícula bacteriana. En individuos susceptibles, la inflamación periodontal fracasa y la inflamación crónica se convierte en patología periodontal con un impacto sistémico. La respuesta inflamatoria aguda es un mecanismo de protección, pero el fracaso en la eliminación de las células inflamatorias, especialmente de neutrófilos, caracteriza la lesión patológica crónica. La eliminación rápida y completa de los leucocitos de la lesión es el resultado ideal después de un episodio inflamatorio (Van Dyke, 2007). Por consiguiente, una resolución inadecuada y el fracaso en devolver la homeostasis tisular tiene como resultado una destrucción mediada por neutrófilos e inflamación crónica (Van Dyke; Serhan, 2003), con destrucción de la matriz extracelular y del hueso, cicatrización y fibrosis (Van Dyke, 2008).

5.4.3. Inmunidad adaptativa

Si la lesión periodontal aguda persiste sin resolverse, los macrófagos y las células dendríticas procesan y presentan los antígenos bacterianos al sistema inmune adaptativo. En general, dos subtipos de linfocitos reconocen los antígenos de patógenos intra y extracelulares presentados a las células inmunes: los linfocitos T y los linfocitos B. Los linfocitos B presentan inmunoglobulinas en su superficie que funcionan como receptores de antígenos. Los anticuerpos (Ac), que son una forma soluble de inmunoglobulina, se secretan tras la activación de células B para unir patógenos y material extraño en los espacios extracelulares (inmunidad humoral). Las células T son los efectores de la inmunidad celular (hipersensibilidad retardada).

El receptor antigénico de las células T es una molécula unida a la membrana similar a una inmunoglobulina que reconoce fragmentos peptídicos del patógeno. La activación de los receptores de células T requiere el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), el cual

también es un miembro de la súper familia de inmunoglobulinas. Se necesitan dos clases de moléculas de MHC para la activación de los distintos subtipos de células T. Varios subtipos de células T destruyen las células diana infectadas y activan los macrófagos, células B y otras células T. Clásicamente, los linfocitos T se han clasificado en dos subtipos basados en la expresión de moléculas CD4 o CD8 en la superficie celular. Es evidente que los sistemas innatos y adaptativo están involucrados de manera coordinada en la respuesta inflamatoria y en los procesos de destrucción tisular, a pesar de que no se comprende por completo el mecanismo en muchas condiciones sistémicas, incluyendo periodontitis, obesidad, diabetes, artritis reumatoide y ECV.

5.5. Enfermedades Cardiovasculares (ECV)

Las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas (ECVA) constituyen un grupo de patologías que abarcan desde enfermedad coronaria mortal y no mortal (angina de pecho, infarto de miocardio), enfermedades cerebrovasculares isquémicas (infarto cerebral, ataque isquémico transitorio [AIT]) y enfermedad arterial periférica.

Para la comprensión de la etiopatogenia es necesario conocer la anatomía de los vasos sanguíneos. Las arterias son las encargadas de distribuir por todo el organismo la sangre desde el corazón, transportando el oxígeno, excepto en las arterias pulmonares. La musculatura de sus paredes les permite contraerse y dilatarse para controlar la cantidad de sangre que llega a los órganos. Presentan tres capas: íntima, media y externa o adventicia. La capa íntima está constituida por el endotelio, la lámina basal y la capa sub-endotelial que está presente tanto en arterias como en venas. La capa media está compuesta por fibras musculares lisas, fibras elásticas y de colágeno, según el tipo de arteria. La capa externa está formada por tejido conectivo laxo- con fibroblastos y colágeno (Libby,2006; Calle,2012).

El endotelio expresa receptores que detectan moléculas y actividad de células como polimorfonucleares, monocitos y plaquetas, produciendo luego una respuesta de vasodilatación, vasoconstricción y/o proliferación sobre el músculo liso (Calle, 2012).

La causa principal de la enfermedad coronaria es la aterosclerosis. En 1904 Marchand introdujo este término definiéndolo como degeneración arterial por grasa (Pineda, 2002). Según la Organización Americana del Corazón, aterogénesis es definida como una enfermedad que afecta las arterias, se caracteriza por acúmulo de grasa en el revestimiento interno de las arterias causando que se estrechen y sean menos flexibles. Esto reduce la cantidad de sangre y oxígeno que se entrega a los órganos vitales (Calle, 2012).

Las células endoteliales son resistentes a la adhesión de leucocitos circulantes, pero varios factores de riesgo como fumar, hipertensión, obesidad, entre otros, pueden dañar la homeóstasis, generando cambios inflamatorios celulares y vasculares que inician la aterogénesis. Estos factores promueven la expresión de moléculas de adhesión por las células endoteliales generando disfunción endotelial (Tonetti, 2009).

Las células endoteliales desempeñan un papel predominante en el mantenimiento de la función cardiovascular óptima a través de la producción de factores paracrinos que modulan la vasodilatación, la inflamación, la trombosis y la proliferación celular en el vaso sanguíneo (Vita, 2002). La alteración de la función endotelial es uno de los primeros indicadores de la enfermedad cardiovascular, que puede ser iniciado por una serie de factores, incluyendo la infección (Vita, 2002).

Infecciones periodontales crónicas pueden inducir indirectamente la activación endotelial o disfunción a través de un estado de inflamación sistémica como se evidencia por las proteínas de

fase aguda elevadas en plasma, interleucina-6 (IL-6) y fibrinógeno (Higashi, 2009) Del mismo modo, la liberación de los productos bacterianos a la circulación tales como vesículas de membrana externa o gingipainas (Fitzpatrick, 2009) de *Porphyromonas gingivalis*, o componentes bacterianos solubles libres de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Oscarsson,2008) puede inducir respuestas pro-aterogénicas en las células endoteliales. Más significativamente, las bacterias orales también pueden inducir la disfunción endotelial a través de la invasión de estas células. Después de la lesión, las células endoteliales inician una serie de señales pro-inflamatorias tales como la liberación de quimioquinas, aumento de la expresión de moléculas de adhesión celular que promueven la unión y transmigración de leucocitos en la íntima vascular (Braunersreuther, 2007), la activación de células musculares lisas y programas de muerte celular endoteliales (Poher, 2009).

El daño endotelial también provoca la agregación de plaquetas e inician la formación de trombos en el sitio de la lesión, lo cual puede provocar oclusión vascular (Popovic, 2012). Los leucocitos activados que han migrado al espacio subendotelial continúan el ciclo inflamatorio a través de la producción de citoquinas pro-inflamatorias adicionales, especies reactivas de oxígeno (ROS) y la liberación de proteinasas de tejidos que degradan la matriz extracelular circundante. Aunque los monocitos son los leucocitos predominantes dentro de las placas vasculares, linfocitos, neutrófilos, mastocitos y células dendríticas también se han detectado dentro de las lesiones vasculares (Woollard & Geissmann 2010). Las células musculares lisas presentes en la capa íntima y media de los vasos también contribuyen a la patología vascular mediante la secreción de metaloproteinasas de la matriz (Prochnau, 2011) y la proliferación experimentada (Popovic, 2012). Significativamente, las bacterias periodontales pueden afectar a todos estos procesos, ya sea por la interacción directa con/invasión de células endoteliales, células de músculo liso,

leucocitos y plaquetas, o indirectamente mediante la estimulación de la liberación de factores paracrinos que modulan la función de estas células.

5.6. Mecanismos inflamatorios que relacionan a las enfermedades periodontales con las enfermedades cardiovasculares.

5.6.1. La aterosclerosis y la periodontitis como enfermedades inflamatorias.

Actualmente está ampliamente aceptado que varios componentes de los sistemas inmune innato y adaptativo juegan un papel importante en la patología de la enfermedad cardiovascular (ECV) y sobre todo de la aterosclerosis, ya que conducen a una respuesta inflamatoria dentro de la lesión ateromatosa (Libby, 2009). Las relaciones entre periodontitis y aterosclerosis se basaron sobre el fundamento de que mecanismos inflamatorios iniciados por bacterias, asociadas con lesiones periodontales, locales o sistémicas, posteriormente influyan en la iniciación o en la propagación de la lesión aterosclerótica. Estas lesiones pueden ser iniciadas por estímulos inflamatorios incluyendo citoquinas inflamatorias sistémicas o también producidas localmente por agentes quimiotácticos que causan cambios en el endotelio, tales como, la regulación de moléculas de adhesión. Estos cambios promueven las interacciones con los leucocitos en la capa íntima de la arteria. Las estrías grasas, compuestas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) modificadas dentro de los macrófagos y las células dendríticas (DC) en la capa íntima, pueden iniciar y propagar esta respuesta inflamatoria.

Además la regulación del endotelio, conduce a la liberación de citoquinas quimiotácticas, tal como proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) que atraen más monocitos u otras células que pueden transportar bacterias a la lesión. Son células como las epiteliales localizadas en lugares susceptibles del sistema vascular (Cybulsky & JongstraBilen 2010), y los monocitos

atraídos por las citocinas quimiotácticas, las cuales después de la ingestión de LDL modificada se convierten en células espumosas.

Estas células liberan citoquinas inflamatorias, factores quimiotácticos y metaloproteinasas de la matriz (MMPs) que mejoran aún más la respuesta inflamatoria de la lesión. Células T CD4 + son componentes de esta lesión, que comprenden predominantemente células Th1 que amplifican el proceso inflamatorio mediante la producción de entre otros mediadores, INF- γ (Libby, 2009). Por lo tanto, el inicio y la propagación de las lesiones ateroscleróticas tempranas se verán reforzadas en los pacientes periodontales si los microorganismos periodontales, o sus efectos en la respuesta del huésped como los iniciadores o de propagación de las respuestas de células T, contribuyen a la disfunción endotelial, a la modificación de las LDL, a la atracción y maduración de monocitos, al incremento de la absorción de lípidos o a la atracción y promoción de los subgrupos de células Th1 (Andersson, 2010).

Los pacientes con periodontitis presentan una concentración más alta de mediadores y marcadores inflamatorios en la circulación sistémica comparados con pacientes periodontalmente sanos. Existe la hipótesis de que estos mediadores podrían pasar a la circulación. Si cuando pasan a la circulación los mediadores consiguen tener una concentración suficiente y preservar su bioactividad, podrían comprometer tejidos y órganos distantes a la cavidad oral. En particular, estos mediadores provenientes del periodonto podrían afectar órganos, cómo el hígado, iniciando una respuesta aguda que podría involucrar a otros órganos. Esto podría llevar a cambios inflamatorios en el endotelio, como podrían ser una sobrerregulación de la adhesión de moléculas conllevando a la producción de citoquinas, iniciando y acelerando de esta forma el desarrollo del ateroma. Es bien conocido que los pacientes con periodontitis

tienen episodios de bacteriemias frecuentes y que comúnmente presentan concentraciones detectables de lipopolisacáridos (LPS) en la circulación.

Además, en los modelos animales en los que se utilizan patógenos periodontales tales como *Porphyromonas gingivalis* se indica que la infección oral o sistémica puede promover respuestas inflamatorias en sitios distantes de la cavidad oral y por tanto en el ateroma (Gibson, 2006).

No hay duda de que las especies bacterianas orales pueden entrar en la circulación y causar bacteriemia, lo cual está documentado por diferentes grupos. Hay múltiples mecanismos potenciales para la diseminación sistémica de bacterias periodontales:

- A medida que la bolsa gingival se separa de los micro-capilares por algunas células, se cree que las especies periodontales que invaden las células orales pueden atravesar esta capa y entrar en la circulación a través de un mecanismo transcelular (Madianos, 2005).
- Las bacterias periodontales probablemente entran en la circulación después de las alteraciones físicas de la encía. Entre estas alteraciones, algunas están relacionadas con los procedimientos dentales, tales como el pulido de los dientes, el raspado, la extracción del diente, la extracción quirúrgica del tercer molar y sondaje periodontal

Otras alteraciones son las actividades de la vida diaria, incluyendo el cepillado de dientes, hilo dental, masticar o morder una manzana. La frecuencia de bacteriemia mostró una amplia variabilidad, dependiendo del diseño del estudio, la metodología microbiológica, el estímulo y el estado de salud periodontal de los pacientes. En algunos estudios, se ha descrito una asociación con los índices gingivales y/o de placa (Lockhart, 2009). Una revisión sistemática reciente con meta-análisis sobre la prevalencia de bacteriemia tras cepillarse los dientes, evaluó las odds ratios agrupadas de la influencia de los índices de placa y gingivales en 2,61 y 2,77

respectivamente (Tomás, 2012). Los múltiples estudios han detectado diferentes patógenos periodontales bacteriémicos, especialmente después de los procedimientos de desbridamiento subgingival en pacientes con periodontitis.

5.6.2. La prueba de que las bacterias periodontales se pueden encontrar en el los tejidos afectados.

Dado que las bacteriemias de origen oral son frecuentes, la asociación de agentes patógenos periodontales con patología aterosclerótica ha sido el foco de múltiples estudios. Una variedad de especies de bacterias orales se han identificado en los tejidos de ateroma en el ADN, el ARN o el nivel de antígeno (Haraszthy, 2000) fueron los primeros en informar de la detección del ADN genómico de *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* y otras especies utilizando 16S rRNA-análisis de PCR específico.

Estos estudios de detección de PCR se ampliaron aún más y se confirmaron por otros curiosamente, la mayoría de estos informes encontraron evidencia de múltiples especies en los ateromas individuales. Por lo tanto, no hay datos suficientes para concluir que múltiples especies patógenas alcanzan el lugar afectado. Sin embargo, el impacto de estos resultados están obstaculizados por varios factores. Por ejemplo, la presencia de componentes bacterianos (ADN, ARN y antígenos) no hace distinción entre bacterias vivas y muertas dentro del tejido. Además, algunas especies de bacterias, tales como, *Veillonella sp.*, que se han detectado dentro de ateromas (Haraszthy, 2000), no son cultivables. Finalmente, no todos los estudios han detectado productos microbianos en el ateroma, y esta falta de coherencia puede ser debida a diferencias en la metodología o etiología subyacente de la placa de ateroma.

5.6.3. Evidencia en vivo de bacterias periodontales en el sitio afectado

Desde hace varios años, varios grupos trataron de cultivar organismos periodontopatógenos de ateromas. Finalmente (Janket, 2003) reportaron evidencia en vivo de *P. gingivalis* y *A. actinomycetemcomitans* en el tejido de ateroma. Esto se logró mediante la incubación de tejido ateromatoso homogeneizado en cultivo con las células endoteliales de las arterias coronarias humanas primarias. Después de varios días de incubación, el grupo utilizó anticuerpos marcados con fluorescencia y microscopía para visualizar bacterias intactas dentro de las células endoteliales. Debido a que ambas especies deben estar vivas con el fin de invadir, la presencia de las bacterias dentro de las células no fagocíticas proporcionó una fuerte evidencia de la existencia de bacterias vivas en los ateromas.

Además, cultivaron muestras de ateroma con macrófagos como un paso intermedio y fueron capaces de aislar *P. gingivalis* en placas de cultivo. Estos estudios requieren ateromas frescos (la angioplastia y colocación de stent se han convertido en el estándar de atención) y la complejidad del protocolo parece haber impedido los informes de confirmación hasta la fecha. Por lo tanto, aunque los patógenos periodontales no pueden ser rutinariamente cultivados a partir de ateromas directamente en placas, hay evidencia de que bacterias periodontales están presentes en al menos algunos ateromas (Deshpande, 1998).

5.6.4. Pruebas in vitro de la invasión de los tipos de células afectadas.

Hay datos indiscutibles de que, al menos, algunos patógenos periodontales invaden las células cardiovasculares humanas in vitro (Deshpande, 1998) fueron los primeros en reportar la invasión de células endoteliales por *P. gingivalis*. Desde estos primeros informes, se han producido una serie de grupos de investigación que han dado detalles de los mecanismos de invasión de células cardiovasculares por *P. gingivalis*.

5.6.5. Demostración de que las bacterias periodontales pueden promover la aterosclerosis en modelos animales con la enfermedad

Los modelos animales pueden ser utilizados para apoyar las hipótesis in vitro basadas en datos (Graves, 2008) y se han utilizado para demostrar la patología aterosclerótica causada por patógenos periodontales. Por ejemplo, *P. gingivalis* ha sido presentada por varios grupos por acelerar la aterosclerosis en modelos murinos (Amar, 2009). Además de los modelos murinos, conejos con enfermedad periodontal inducida experimentalmente desarrollaron estrías grasas en la aorta más rápidamente que en animales periodontalmente sanos (Jain,2003). En cerdos normocolesterolémicos, fue inducida la bacteriemia recurrente por *P. Gingivalis* en ambas lesiones de aorta y coronarias, y la bacteriemia de *P. gingivalis* también mejoró en la aterosclerosis en los cerdos hipercolesterolémicos. Por lo tanto, además de la identificación de los organismos vivos periodontales en la placa aterosclerótica humana, los experimentos in vivo en una variedad de modelos animales han proporcionado plausibilidad biológica de que *P. gingivalis* puede favorecer la aterogénesis.

5.6.6. Evidencia in vitro e in vivo de que las cepas mutantes no invasoras causan reducción significativa de la patología (modelo animal).

Las cepas mutantes con capacidad reducida significativa de invadir in vitro también han sido evaluadas in vivo. En contraste con la cepa invasiva de tipo salvaje de *P. gingivalis*, la mutante deficiente fimA no invasiva no aceleró la aterosclerosis en ratones knockout de ApoE (Gibson, 2004). Por otra parte, la mutante deficiente fimA era menos pro-aterogénica y provocó un menor nivel de mediadores pro-inflamatorios que la cepa parental invasiva en ratones deficientes en ApoE. Sin embargo, hay un mínimo de datos utilizados en otras especies periodontales en modelos animales.

5.6.7. Cumplir los postulados de Koch modificados para demostrar que un aislado de ateroma humano causa la enfermedad en modelos animales

La prueba final, el cumplimiento de la variación de los postulados de Koch, todavía no se ha logrado. Se requiere el aislamiento y la caracterización de periodontopatógenos de ateromas humanos y la demostración de que las cepas causan patología aterosclerótica en modelos animales atribuibles a los aislados bacterianos. Dado el éxito de al menos un grupo en el cultivo de cepas de *P. gingivalis* de ateromas humanos, esto podría lograrse en el futuro. Un enfoque análogo se ha utilizado para investigar el papel de una cepa invasiva de *Streptococcus mutans* en aneurismas cerebrales infecciosos, con demostración de que un mutante eliminado para el gen que permite la invasión no era capaz de causar la enfermedad (Nakano, 2011).

5.7. La evidencia epidemiológica e incidencia entre la periodontitis y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

La evidencia se ha revisado sistemáticamente varias veces (Hujoel 2002; Janket, 2003, Khader, 2004). La Asociación Americana del Corazón (AHA) realizó una revisión integral (Lockhart, 2012), que llegó a la conclusión de que “la enfermedad periodontal se asocia con la enfermedad vascular aterosclerótica independiente de los factores de confusión conocidos”, Llegando a la conclusión de que no hay evidencia de un vínculo causal y que, por lo tanto, “las declaraciones que implican una asociación causal entre la enfermedad periodontal y de enfermedades vasculares ateroscleróticas específicas son injustificadas”, además nos habla que la incidencia de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica es más alta en los sujetos con periodontitis en comparación con los pacientes sin periodontitis (Lockhart, 2012).

5.8. Evidencia de que el tratamiento periodontal mejora los biomarcadores y los resultados cardiovasculares

Hasta la fecha, sólo unas pocas revisiones sistemáticas han sido publicadas sobre los efectos de la terapia periodontal sobre los resultados de ECV. Esto representa una tarea difícil para cualquier grupo de revisión, ya que la gran variedad de diseños de estudio, las intervenciones, múltiples poblaciones reclutadas (con/sin comorbilidades), la duración del seguimiento, los tamaños muestrales hacen que resulte una tarea casi imposible valorar y combinar la evidencia publicada bajo una única revisión (D’Aiuto, 2013).

La terapia periodontal, que consiste principalmente en la ruptura mecánica de la biopelícula dental de una dentición enferma, se asocia a menudo con una amplificación local y sistémica de la respuesta inflamatoria del huésped. Una respuesta inflamatoria aguda (caracterizada por el

fuerte aumento de un número de biomarcadores inflamatorios, incluyendo PCR, IL-6, FNT- α) reportada de forma consistente por varios investigadores.

Este estado inflamatorio también se asocia con una alteración del sistema hemostático (fibrinógeno, dímero D, PAI-1) y un estado de activación de las células endoteliales (E-selectina, el FW) y deterioro de la función endotelial (según la evaluación de la dilatación mediada por flujo (DMF) de la arteria braquial). Las consecuencias sistémicas de estos efectos agudos no se entienden completamente en este momento (D'Aiuto, 2013), se deben realizar más investigaciones para aumentar la comprensión de los posibles efectos negativos de la terapia periodontal aguda en poblaciones de alto riesgo, incluyendo individuos con comorbilidades asociadas (es decir, con diabetes mellitus o con ECV diagnosticada). Ya se dispone de evidencia que sugiere que los episodios de infección/inflamación aguda se asocian con un mayor riesgo a corto plazo de eventos vasculares, incluyendo infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares (Smeeth, 2004; Schmidt, 2012).

Después de 1-2 meses de la terapia periodontal, toda la evidencia comparativa recogida por los autores sugiere una reducción/mejora progresiva de los factores de riesgo de ECV tradicionales (marcadores lipídicos) y recientes (PCR, IL-6, fibrinógeno, sE-selectina). Interpretando estos datos con precaución podrían representar la base para la inclusión de la evaluación y el tratamiento periodontales como los principales factores determinantes en el control del riesgo cardiovascular individual.

En particular, se encontró una evidencia moderada del efecto positivo de la terapia periodontal en la reducción de los niveles de PCR y una mejora de la función endotelial a los 6 meses. La terapia periodontal, sin embargo, no redujo las fracciones de lípidos y de IL-6 (D'Aiuto, 2013).

El principal hallazgo consistente, observado después de la terapia periodontal, es una reducción de los niveles séricos de la proteína C reactiva (medida estable de la inflamación sistémica) y una mejora de las medidas de la función endotelial (representa un marcador indirecto de las enfermedades cardiovasculares). Ambos biomarcadores se han asociado con un mayor riesgo futuro de enfermedad cardiovascular, de modo que esto obraría a favor de un potencial efecto beneficioso del tratamiento periodontal en la reducción de riesgo de ECV (D' Aiuto, 2013).

5.9.INDICADOR DE LA RESPUESTA DE FASE AGUDA ESR (Eritrosedimentación)

5.9.1. Eritrosedimentación (ESR)

La sedimentación eritrocítica también se denomina ESR o velocidad de sedimentación globular, es un examen que indica la presencia de inflamación en el cuerpo al medir la cantidad de glóbulos rojos (eritrocitos) que caen al fondo de un tubo de ensayo en 1 hora, si hay inflamación en el cuerpo, los glóbulos rojos se pegan unos a otros más de lo normal y caen más rápido al fondo. El primero en describir las bases de la eritrosedimentación fue Edmund Biernacki en 1894.

En 1926, Alf Westergreen, trabajando en el hospital Seraphim de Estocolmo, refinó la técnica, la cual se mantiene hasta la actualidad, con recomendación de su vigencia en 2000, en la cuarta revisión realizada por la National Committee for Clinical Laboratory Standards.

En el estudio de Margret en el 2003 determina que el ESR es un predictor independiente a corto y largo plazo de ECV, es un Reactante de Fase Aguda cuyo valor depende del resto de los reactantes y de las inmunoglobulinas, ya que mide en forma indirecta la concentración de las proteínas plasmáticas.

5.9.2. Forma en que se realiza el examen

Se necesita una muestra de sangre, el examen se mide con el método de Westergren, es el patrón oro para medir la eritrosedimentación, este utiliza una pipeta de vidrio, diseñada para tal efecto, con una longitud de 200 mm y un diámetro interno de 2,5 mm en la cual se depositan 0,5 ml de sangre completa con anticoagulante (EDTA), la pipeta se coloca en la gradilla de sedimentación por una hora, al término de la cual se lee en mm el desplazamiento, de arriba hacia abajo se muestra qué tan rápido caen los glóbulos rojos, llamados eritrocitos, hasta el fondo de un tubo delgado y alto (Westergren,1926).

5.9.3. Valores de referencia

Para adultos (Método de Westergren):

- Hombres menores de 50 años: menos de 15 mm/h
- Hombres mayores de 50 años: menos de 20 mm/h
- Mujeres menores de 50 años: menos de 20 mm/h
- Mujeres mayores de 50 años: menos de 30 mm/h

5.9.4. La sedimentación se realiza en 3 etapas:

1. Hemaglutinación: es la tendencia de los hematíes a formar agregados, uniéndose cara a cara (pilas de monedas, rulos o rouleaux), los cuales van a determinar la velocidad de todo el proceso.

2. Sedimentación: desplazamiento de los hematíes hacia el fondo de la pipeta a velocidad inicialmente lenta, luego rápida y nuevamente lenta.

3. Acúmulo o depósito en el fondo.

El principio físico de esta prueba se basa en la ley de Stokes, considerando a los hematíes como esferas suspendidas en un medio infinito. Está gobernada por factores que favorecen o bien resisten la sedimentación:

- Resisten la sedimentación las cargas negativas de la superficie del eritrocito (potencial zeta), al tener carga negativa los eritrocitos se encuentran suspendidos y aislados en el plasma porque hay rechazo entre ellos, lo que como consecuencia da una eritrosedimentación mínima.
- Todas las proteínas y macromoléculas tienen efecto prosedimentación, ya que disminuyen el potencial zeta, pero el mayor efecto lo ejercen las moléculas asimétricas como el fibrinógeno y las inmunoglobulinas que al estar cargadas positivamente neutralizan las cargas de los eritrocitos, lo que favorece la agregación entre los eritrocitos (fenómeno rouleaux) en situaciones de enfermedad provocando así el aumento de la eritrosedimentación (Thomas, 1993).

5.9.5. Características

- Inespecífica: es una prueba de alta inespecificidad, ya que aumenta en un sinnúmero
- de enfermedades. La especificidad es muy alta cuando su valor está arriba de 100 mm/h (como diagnóstico de enfermedad en general y no como etiológico).
- Baja sensibilidad: salvo en muy pocas patologías, su sensibilidad es baja o alta de acuerdo con la enfermedad.
- Lentos ascensos y descensos.
- Se modifica por factores no patológicos o por enfermedades no inflamatorias.

La sedimentación Eritrocítica puede aumentar su valor si tiene una enfermedad que le esté causando inflamación al cuerpo como:

- Artritis
- Enfermedad Autoinmune
- Infección

- Cáncer

5.9.6. Número, Tamaño, Forma de los Hematíes

La agregación es directamente proporcional a la masa o agregado del eritrocito, e inversamente proporcional al área de superficie relativa. Así, la VSG es mayor cuanto menor el número de hematíes, es mayor cuanto mayor es el volumen corpuscular medio y menor cuando toma distintas formas. Los macrocitos tienen menor superficie con respecto a su masa y, por lo tanto, menor carga negativa relativa (Saadeh,1998).

5.9.7. Proteínas

- A mayor fibrinógeno, mayor VSG.
- A mayor cantidad de inmunoglobulinas (mayor asimetría de las moléculas, carga positiva y peso molecular), mayor es la VSG.
- Los Reactantes de Fase Aguda aumentan la VSG

En estado normal, los eritrocitos están cargados negativamente y se repelen unos a otros, la carga negativa de los eritrocitos se expresa como el potencial zeta, las proteínas de fase aguda y otras macromoléculas disminuyen el potencial zeta, el aumento en los niveles de fibrinógeno causa inhibición de este potencial y como consecuencia la acumulación de los eritrocitos a través del fenómeno de agregados de eritrocitos y elevación de la eritrosedimentación, en base lo expuesto anteriormente es predecible que las enfermedades que se caracterizan por hiperfibrinogenemia como las inflamaciones, las infecciones, la necrosis tisular característicamente presentan eritrosedimentación elevada (Chien, 1976).

6. DISCUSIONES

El efecto del tratamiento periodontal sobre marcadores sistémicos de inflamación sigue siendo conflictivo. Algunos estudios mostraron que el Tratamiento no quirúrgico periodontal de la periodontitis no influyó en los niveles en suero de los marcadores inflamatorios Ide (2003), Yamazaki (2005). En contraste, los resultados de otros estudios que describieron reducciones significativas de marcadores sistémicos de la inflamación Mattila (2002), D'Aiuto (2005), Vidal (2009), Bokhari (2012).

Encontramos que el tratamiento periodontal no quirúrgico fue eficaz en la mejora de la enfermedad periodontal y en reducir los parámetros de PCR, ESR, colesterol total, y triglicéridos después de 6 meses. (Caúla, 2014) Estos resultados son consistentes con las conclusiones de Ribeiro (2005), quien observó una disminución de la ESR, 3 meses después terapia periodontal no quirúrgica.

Algunos estudios han demostrado que el tratamiento periodontal podría inducir una disminución significativa en la tasa de sedimentación de eritrocitos (ESR) Pinho (2009), resultados que muestran consistencia con el estudio de Nupur (2009) sobre treinta pacientes varones, con edades comprendidas entre 30-55 años, con periodontitis generalizada crónica, mostraron una disminución en los valores de ESR después del tratamiento periodontal a los 3 meses de reevaluación.

Los resultados del estudio Aggarawal (2009), están de acuerdo con el estudio de Hutter (2001), en los que la medición de ESR como herramienta de diagnóstico para la periodontitis y sus relación con enfermedades cardiovasculares es sólo un significado limitado (Aggrawal, 2009).

7. CONCLUSIONES

Las periodontitis avanzadas afectan al 10–15% de la población general y se han relacionado con ECV en estudios transversales y de cohortes (Janket ,2003 ; Khader, 2003 ; Pussinen, 2005).

Los estudios hasta la fecha demuestran que la periodontitis puede contribuir a un aumento de los mediadores y marcadores inflamatorios sistémicos asociados a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

En pacientes sanos que únicamente padecen enfermedad periodontal, los niveles de PCR están elevados como demuestran estudios epidemiológicos y clínicos demostrando un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (Ridker & Silvertown 2008).

Los pacientes periodontales presentan bacteriemias con frecuencia y contienen elevados niveles séricos de LPS. Consecuentemente, es más que probable la inducción de la respuesta inflamatoria sistémica con sobreproducción de PCR.

Los mismos marcadores pro-inflamatorios detectados en periodontitis se han relacionado con la aterotrombogénesis (Danesh, 2000).

Numerosos estudios han demostrado que los pacientes periodontales presentan unos niveles de mediadores inflamatorios aumentados comparado con controles sanos.

La terapia periodontal se ha demostrado en varios estudios que puede disminuir los niveles de algunos marcadores de inflamación y de fase aguda,

Al reducir la progresión de la periodontitis, disminuyen los niveles de marcadores inflamatorios comunes a ambas enfermedades (IL-6, TNF- α y CRP), lo que podría a su vez reducir la enfermedad vascular (Margret, 2007).

A pesar de que la Enfermedad periodontal no se establece como factor causal de la enfermedad coronaria, Estudios lo establecen como un Factor de riesgo definitivo para la ECV.

La ESR como marcador de presencia y gravedad de la respuesta inflamatoria sistémica fue limitada.

La terapia periodontal Resultó en una reducción general de Inflamación sistémica.

Dada la gran inespecificidad de la ESR, por el momento, está en estudio la PCR ultrasensible para el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades cardiovasculares.

La ESR es un parámetro de inflamación de uso limitado como herramienta diagnóstica en periodontitis para medir la implicación sistémica ya que aumenta en un sinnúmero de enfermedades.

La causalidad no se ha podido demostrar clínicamente. No obstante, los datos reflejan claramente que los tres aspectos de la patogénesis de las periodontitis (infección, inflamación e inmunidad adaptativa), desempeñan un papel potencial en la respuesta inflamatoria/inmunológica sistémica que, o bien inicia, o bien media, un amplio rango de enfermedades sistémicas.

8. Bibliografía

- Aggrawal. (2009). *Effect of periodontal therapy on haemoglobin and erythrocytes levels in chronic generalised periodontitis patients: an interventional study*. J Ind Soc Periodontol .
- Amar. (2003). Amar, S., Gokce, N. *Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 23, 1245–124. Boston: Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology .
- Andersson, L. (2010). *Adaptive immunity and atherosclerosis clinical Immunology*.
- Biernacki. (1984). *Ueber die beziehung des plasmas zu den rothen blutkörperchen und über den werth verschiedener methoden der blutkörper*. Alemania: Zeitschrift für physiologische Chemie.
- Bokhari. (2012). *Non surgical periodontal therapy reduces coronary heart disease risk markers: a randomized controlled trial*. Journal of clinical Periodontology.
- Bosshardt. (2005). *The Junctional Epithelium: from Health to disease*. J Dent Res .
- Braunersreuther. (2007). *The specific role of chemokines in atherosclerosis*. Thrombosis and Haemostasis.
- Calle. (2012). *Enfermedad periodontal y su relación con las enfermedades cardiovasculares*. Rev. CES Odont. .
- Caula. (2014). *The effect of periodontal therapy on cardiovascular risk markers: a 6-month randomized clinical trial*. Journal of Periodontology.
- Chien. (1976). *Electrochemical interactions between erythrocyte surfaces*. Thromb Res.
- Cybulsky. (n.d.). *Resident intimal dendritic cells and the initiation of atherosclerosis*. 2010: Current Opinion in Lipidology .
- D’Aiuto. (2013). *Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes*. J Clin Periodontol .
- Deshpande, R. G. (n.d.). *Invasion of aortic and heart endothelial cells by Porphyromonas gingivalis*. . (1998) : Infection and Immunity 66, 5337–5343.

- Dietrich, T. S. ((2013)). *The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease.* . Journal of Clinical Periodontology 40 (Suppl 14), 70–84.
- Eke, P. I.-E. (2012). *Prevalence of periodontitis in adults in the United States.* Journal of Dental Research 91, 914–920.
- Elter, J. R. ((2006)). *The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: a pilot trial.* . American Heart Journal.
- Fahraeus. (1921). *The suspension-stability of the blood.* Acta Médica Scandinavica ;55.
- Fitzpatrick, R. E. ((2009)). *The gingipains: scissors and glue of the periodontal pathogen, Porphyromonas gingivalis.* Future Microbiology 4, 471–487.
- Fonseca, J. E. ((2009)). *Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction.* Autoimmunity Reviews 8, 538–542.
- Garlet, G. P. ((2010)). *Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints.* . Journal of Dental Research 89, 1349–1363.
- Genco R, S. O. (2002). *Periodontal disease and cardiovascular diseases.* . J Am Dent Assoc ; 133: 145-225.
- Gibson, F. C. ((2004)). *Innate immune recognition of invasive bacteria accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice.* Circulation 109, 2801–2806.
- Graves, D. T. ((2008)). *The use of rodent models to investigate host-bacteria interactions.* .
- Graves, D. T. (2008). *The use of rodent models to investigate host-bacteria interactions related to periodontal diseases.* Journal of clinical Periodontology.
- Haraszthy, V. I. ((2000)). *Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques.* . Journal of Periodontology, 71, 1554– 1560.
- Higashi, Y. G. (2009). *Oral infection-inflammatory pathway, periodontitis, is a risk factor for endothelial dysfunction in patients in patients with coronary artery disease atherosclerosis.* 206,604-610.
- Hujoel, P. P. (2002). *Pre-existing cardiovascular disease and periodontitis: a followup study.* Journal of Dental Research, 81, 186–191.
- Hutter JW, v. d. (2001). *Lower numbers of erythrocytes and lower levels of hemoglobin in periodontitis patients compared to control subjects.* . J Clin Periodontol, 28:930–6.

- Ide, M. M. (2003). Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. *Journal of Clinical Periodontology* , 30, 334–340.
- Jain, A. B. (2003). Role for periodontitis in the progression of lipid deposition in an animal model. . *Infection and Immunity*, 71, 6012–6018.
- Janket, S.-J. B.-K. (2003). Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. . *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology & Endodontics* , 95, 559–569.
- Khader, Y. S. (2004). Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a meta-analysis. . *Journal of Periodontology* , 75, 1046–1053.
- Kinane, D. F.-K. (2005). Bacteraemia following periodontal procedures. . *Journal of Clinical Periodontology*, 32, 708–713.
- Kindle, L. R.-O. (2006). Human microvascular endothelial cell activation by IL-1 and TNFalpha stimulates the adhesion and transendothelial migration of circulating human CD14+ monocytes that develop with RAN. *clinical microbiology reviews*, 13, 547-558.
- Libby. (2006). Heart health in the Inflammation age. *Scientific american*, 12-7.
- Libby, P. R. (2002). Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* , 105, 1135–1143.
- Lockhart, P. B. (2012). Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease. *A scientific statement from the american heart association circulation*, 125, 2520-2544.
- Loe, H. T. (1965). Experimental Gingivitis in Man. . *Journal of Periodontology*, 36, 177–187.
- Madianos, P. N. (2005). Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. . *Journal of Clinical Periodontology* , 32(Suppl 6), 57–71.
- Margret B. Andresdottir, N. S. (April 9, 2003.). Erythrocyte Sedimentation Rate, an Independent Predictor of Coronary Heart Disease in Men and Women. *American Journal of Epidemiology*, Vol. 158, No. 9 Print.
- Mattila, K. V. (2002). Effect of treating periodontitis on C-reactive protein levels: a pilot study. . *BMC Infectious Diseases* , 2, 30.
- Nakano, K. N. (2007). Serotype distribution of Streptococcus mutans a pathogen of dental caries in cardiovascular specimens from Japanese patients. *journal of medical microbiology*, 56,551-556.

- Nupur Agarwal, V. S. (2009). Effect of periodontal therapy on hemoglobin and erythrocyte levels in chronic generalized periodontitis patients: An interventional study. *J Indian Soc Periodontol*, Jan-Apr; 13(1): 6–11.
- Oscarsson, J. K. (2008). Proinflammatory effect in whole blood by free soluble bacterial components released from planktonic and biofilm cells. . *BMC Microbiology* , 8, 206.
- Pineda M. Fisiopatología de la enfermedad aterotrombótica coronaria. En: Pineda M, C. H. (2002). *Enfermedad coronaria. 1ª ed. Bogotá Colombia: Kimpres Ltda*, 133-142.
- Pinho Mde N, O. R. (2009). Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis and the effect of non-surgical periodontal treatment. . *Braz Dent J.* , 20:355–364. .
- Pober, J. S. (2009). Mechanisms of endothelial dysfunction, injury, and death. . *Annual Reviews Pathology: Mechanisms of Disease* 4, 71–95.
- Popovic, M. S. (2012). Human cytomegalovirus infection and atherothrombosis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 33, 160–172.
- Prochnau, D. L. (2011). Human cytomegalovirus induces MMP-1 and MMP-3 expression in aortic smooth muscle cells. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica* 58, 303–317.
- Raghavendran, K. M. (2007). Nursing home-associated pneumonia, hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *the contribution of dental biofilms and periodontal inflammation*.
- Ribeiro, J. L. (2005). Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis.2. *Journal of Clinical Periodontology* 3, 412–416.
- Saadeh. (1998). The erythrocyte sedimentation rate: old and new clinical applications. *South Med J*, 91: 220-225.
- Schmidt, M. H.-P. (2012). Acute infections and venous thromboembolism. *Journal of Internal Medicine* , 271, 608–618.
- Serhan, C. N. (2003). Reduced inflammation and tissue damage in transgenic rabbits overexpressing 15-lipoxy. *Journal of immunology*, 171, 6856-6865.
- Smeeth, L. C. (2006). Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet* 367, 1075–1079.
- Thoden van Velzen, S. K.-I. (1984). Plaque and systemic disease: a reappraisal of the focal infection concept. . *Journal of Clinical Periodontology*, 11, 209–220.

- Thomas RD, W. J. (1993). .Calibration and validation for erythrocyte sedimentationtests Role of the International Committee on Standardization in Hematology reference procedure. *Arch Pathol Lab Med* , 117: 719-723.
- Tonetti, M. S.-G. (2005). Consensus report of the 5th European workshop in periodontitis case and disease progression for use in risk factor resaerch. *journal of clinical periodontology*, 32, 210-213.
- Van Dyke TE, v. W. (2013). Infection and inflammatory mechanism. *J Clin Periodontol* , 40 (Suppl. 14): S1–S7. .
- Van Winkelhoff, A. J. (1999). Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis in nonoral infections. . *Periodontology 2000*, 20 122–135.
- Vita, J. A. (2002). Shouldering the risk factor burden: infection, atherosclerosis, and the vascular endothelium. *Circulation 106*, 164–166.
- Westergren. (1926). The technique of the red cell sedimentationreaction. . *Am Rev Tuberc*, 14: 94-101.
- Yamazaki, K. H.-M. (2005). Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. . *Journal of Periodontal research*, 40, 53-58.