

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de posgrados

Asociación entre la enfermedad periodontal y la Proteína C Reactiva como un biomarcador de riesgo de enfermedades cardiovasculares (Revisión bibliográfica)

Diego Andrés Espinosa Ulloa

Francisco Andrade Marín Dr.

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 noviembre de 2017

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

COLEGIO DE POSGRADOS

HOJA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE TITULACIÓN

Asociación entre la enfermedad periodontal y la Proteína C Reactiva como un biomarcador de riesgo de enfermedades cardiovasculares (Revisión bibliográfica)

Diego Andrés Espinosa Ulloa

Francisco Andrade Marín Dr.
Director de Tesis.

Mauricio Tinajero Dr.
Director de especialidades odontológicas.

Paulina Aliaga Dra.
Decana de la escuela de odontología.

Hugo Burgos Ph. D.
Decano del colegio de posgrados.

Quito, 24 de noviembre 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: _____

Nombre: Diego Andrés Espinosa Ulloa

Código de estudiante: 00129434

C. I.: 2100213640

Lugar, Fecha Quito, 24 de noviembre de 2017

AGRADECIMIENTOS

A todos los Doctores que conformaron el grupo del posgrado de periodoncia: Dr. Mauricio Tinajero, Dra. Mónica Mancheno, Dr. German Moreno, Dr. Francisco Andrade Marín, Dr. Iván Bedoya, Dr. Mario Muñoz, por todos los conocimientos científicos y experiencias clínicas compartidas de manera desinteresada, únicamente con el fin de formar un profesional de calidad. A mis compañeros de posgrado Carla Zambrano, Marcelo Herrera, Julio Sánchez, Andrés Palacios, Christian Tutivén, William Lozada, por hacer de todo este proceso un tiempo lleno de buenos recuerdos y gestos de amistad y compañerismo.

RESUMEN

La enfermedad periodontal comprende un proceso inflamatorio y que puede generar ciertas alteraciones a nivel sistémico, como el aumento en los niveles de Proteína C Reactiva en el torrente sanguíneo, por tal razón se cree que la enfermedad periodontal puede ser un factor de riesgo importante de la enfermedades cardiovasculares y los estudios se han centrado en entender esta relación. La enfermedad cardiovascular es un problema de salud pública que causa muchas muertes alrededor del mundo todos los años, además que la atención de este tipo de pacientes genera gran parte del gasto de salud pública, además estas dos enfermedades comparten factores de riesgo como son: género, edad avanzada, diabetes mellitus, hipertensión, factores genéticos, tabaquismo, sedentarismo y obesidad. Se cree que pacientes con enfermedad periodontal poseen niveles elevados de PCR a nivel sistémico aumentando las posibilidades de generar alteraciones vasculares. Tomando esto en cuenta se ha propuesto que la terapia básica periodontal no quirúrgica sería una medida preventiva que regularía los niveles alterados de PCR y evitaría la aparición de accidentes cardiovasculares. El objetivo de esta revisión bibliográfica es realizar un análisis de la evidencia científica disponible y actual que respalde los mecanismos antes descritos. Se concluyó evidentemente que los pacientes con enfermedad periodontal poseen niveles elevados de PCR y que la terapia periodontal no quirúrgica normaliza estos valores a corto plazo, se necesitan más estudios con controles a largo plazo de los pacientes involucrados.

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular, enfermedad periodontal, Proteína C Reactiva, terapia periodontal no quirúrgica, periodontopatógenos

ABSTRACT

Periodontal disease comprises an inflammatory process and can lead to certain systemic alterations, such as an increase in levels of Reactive Protein C in the bloodstream, and it is believed that periodontal disease may be a major risk factor for Cardiovascular diseases and studies have focused on understanding this relationship. Cardiovascular disease is a public health problem that causes many deaths around the world every year, and the care of this type of patients generates much of the public health expenditure, in addition to these two diseases share risk factors such as gender , Advanced age, diabetes mellitus, hypertension, genetic factors, smoking, sedentary lifestyle and obesity. It is believed that patients with periodontal disease have elevated levels of CRP at the systemic level increasing the chances of generating vascular alterations. Taking this into account it has been proposed that non-surgical periodontal basic therapy would be a preventive measure that would regulate altered levels of CRP and prevent the occurrence of cardiovascular accidents. The objective of this bibliographic review is to perform an analysis of available scientific evidence and current that supports the mechanisms described above. It was evidently concluded that patients with periodontal disease have elevated levels of CRP and that non-surgical periodontal therapy normalizes these values in the short term, further studies are needed with long-term controls of the patients

Key words: Cardiovascular disease, periodontal disease, C Reactive Protein, non-surgical periodontal therapy, periodontopathogens

Tabla de contenidos

1.	Introducción.....	10
2.	Justificación.....	12
3.	Objetivos.....	13
3.1.	Objetivo general.....	13
3.2.	Objetivos específicos.....	13
4.	Metodología de recolección de datos.....	14
5.	Reseña Histórica.....	15
6.	Marco teórico.....	17
6.1.	Enfermedad Periodontal.....	17
6.1.1.	Consecuencias y manifestaciones clínicas de la enfermedad periodontal.....	17
6.1.2.	Periodontopatógenos.....	18
6.1.3.	Etapas de la enfermedad periodontal.....	20
6.2.	Enfermedad Cardiovascular.....	22
6.2.1.	Consecuencias de la enfermedad cardiovascular.....	23
6.2.2.	Anatomía de los vasos sanguíneos.....	23
6.2.3.	Funciones del endotelio vascular.....	24
6.2.4.	Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular.....	24
6.2.5.	Clasificación de la las lesiones ateroscleróticas.....	27
6.3.	Proteína C Reactiva.....	30
6.3.1.	Funciones y mecanismos de acción de la PCR.....	31
6.3.2.	Cinética de la PCR.....	31
6.3.3.	Valores séricos de la PCR.....	32
6.3.4.	Efectos de niveles elevados de la PCR.....	34
6.4.	Relación entre enfermedad periodontal y enfermedades cardiovasculares.....	34
6.4.1.	Factores de riesgo entre las dos patologías.....	36
6.4.2.	Hipótesis del mecanismo en que la enfermedad periodontal influye en la enfermedad cardiovascular.....	38
6.4.3.	Niveles de CRP en pacientes con enfermedad periodontal.....	39
6.4.4.	Periodontopatógenos relacionados a la enfermedad cardiovascular.....	44
6.4.5.	Impacto de la terapia periodontal no quirúrgica en los niveles sistémicos de PCR.....	46
7.	Discusiones.....	50
8.	Conclusiones.....	53
9.	Recomendaciones.....	54

10.	Bibliografía	56
-----	--------------------	----

TABLA DE ILUSTRACIONES

ILUSTRACIÓN 1: PAPEL DE LOS MONOCITOS EN LA REABSORCIÓN DEL HUESO ALVEOLAR.	22
ILUSTRACIÓN 2: PROCESO DE FORMACIÓN DEL ATEROMA EN EL ENDOTELIO VASCULAR.....	25
ILUSTRACIÓN 3: LESIÓN ATEROSCLERÓTICA	28
ILUSTRACIÓN 4: ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA PROTEÍNA C REACTIVA HUMANA.	30
ILUSTRACIÓN 5: PARAMETROS CLINICOS PERIODONTALES Y NIVELES DE PCR EN EL SUERO.....	37

1. Introducción

Las enfermedades cardiovasculares poseen ciertos factores de riesgo entre los que destacan la edad, género, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, genética, estrés, obesidad y sedentarismo, sin embargo en los últimos tiempos la enfermedad periodontal ha sido relacionada de manera importante como un factor predisponente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. (Verdejo, 2006; Colonia, 2011)

La enfermedad periodontal comprende un proceso de inflamación crónico de los tejidos periodontales, en donde existe principalmente la presencia de bacterias anaerobias Gram -. Al estar en contacto con el tejido conectivo pueden provocar una bacteremia y la hipersecreción de citocinas, pudiendo favorecer la formación de ateromas en el endotelio arterial y aumentando así el riesgo de enfermedades cardiovasculares. (Néstor, 2009)

La Proteína C Reactiva (PCR) fue descrita en el año de 1930, cuando se observó un anticuerpo en respuesta al polisacárido C del *Streptococcus pneumoniae* obteniendo así su nombre. Ésta se produce a nivel hepático por acción de la interleucina 6 (IL-6) y otras citocinas proinflamatorias. La PCR es un biomarcador de inflamación cuyos valores se elevan durante procesos inflamatorios, como es el caso de la enfermedad periodontal, en donde sus niveles plasmáticos se ven elevados. En condiciones normales no se encuentran en el torrente sanguíneo, por tal razón representa un factor de asociación entre periodontitis y enfermedades cardiovasculares. (Ardila, 2009; Nestor, 2009; Padilla, 2013)

Se cree que la acción de los periodontopatógenos y su repercusión sobre la respuesta inmune, especialmente la *Porphyromona Gingivalis*, tiene efectos directos sobre el desarrollo de enfermedades ateroscleróticas por el proceso antes descrito (Ardila, 2009)

En el trabajo realizado por Syed A. y cols. en el 2012, en donde se realizó terapia periodontal no quirúrgica a un grupo de pacientes con periodontitis y niveles altos de PCR, se pudo observar la disminución de los niveles de PCR posterior al tratamiento periodontal en un porcentaje del número total de los pacientes.

Por esto es importante estudiar el papel de la enfermedad periodontal y el efecto que tiene sobre los niveles de la PCR.

2. Justificación

La importancia de este estudio radica en que la enfermedad periodontal ha sido asociada fuertemente en los últimos años como un factor predisponente para la aparición de enfermedades cardiovasculares. 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. (Néstor, 2009) Se ha observado que la acción de las bacterias y su repercusión sobre la respuesta inmune del hospedero, especialmente la *Porphyromona Gingivalis*, tiene efectos directos sobre el desarrollo de enfermedades ateroscleróticas (Ardila, 2009). Por estas razones es muy importante realizar el tratamiento de raspado y alisado radicular para evitar la acumulación bacteriana, con el fin de promover la salud de los tejidos periodontales, y posteriormente analizar los niveles de estos marcadores sistémicos, que inducen la aparición de enfermedades cardiovasculares, demostrando de esta manera la efectividad del tratamiento y su efecto positivo sobre pacientes con alteraciones cardíacas. La demostración de que el tratamiento periodontal es efectivo en la prevención de enfermedades cardiovasculares significaría una disminución en el número de muertos por accidentes cardiovasculares y una rebaja en el gasto de salud pública destinado a este tipo de pacientes. (Rosado, 2008; Colonia, 2011; Ardila, 2015)

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

- Analizar la evidencia científica existente entre la relación de las enfermedades periodontales asociadas a biofilm bacteriano y las enfermedades cardiovasculares

3.2. Objetivos específicos

- Determinar los cambios de biomarcadores inflamatorios como la PCR en pacientes afectados periodontalmente y analizar el impacto en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.
- Observar la existencia de una posible relación directa entre bacterias periodontopatógenos específicos y la alteración de la función endotelial
- Analizar el efecto de la terapia periodontal no quirúrgica sobre los valores sistémicos de la PCR.
- Establecer ciertas pautas en el manejo de pacientes con enfermedad periodontal que pueden ser susceptibles a contraer enfermedades cardiovasculares o que ya las padezcan.

4. Metodología de recolección de datos

Esta es una revisión bibliográfica basada en estudios científicos acerca de la relación entre enfermedad periodontal y enfermedades cardiovasculares. Para la recolección de la información se utilizó buscadores electrónicos como *EBSCO*, *PUBMED*, *SCIELO* y *NCBI* de los cuales se extrajo artículos actualizados a partir del 2005 y ciertos artículos de mayor antigüedad por su valor histórico y ser considerados clásicos. Entre las revistas científicas en donde han sido publicados los artículos tomados en cuenta están: “*Journal Clinical of Periodontology*”, “*Australian Dental Journal*”, “*Journal of Periodontal and Implant Science*”, “*Journal of Indian Society of Periodontology*”, “*Revistas CES Medicina*”, “*Revistas CES Odontología*”, “*Indian Journal of Dental Research*”, “*Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal*”, “*American Heart Association Journal*” “*The Journal of Dental Hygiene*”, “*British Dental Journal*”, “*International Journal of Medical Dentistry*”, “*Indian Journal of Dental Research*”, “*Oral and Maxillofacial Pathology Journal*”, entre otras. Los tipos de estudios que se han considerado para esta revisión son: meta-análisis, revisiones sistemáticas, estudios randomizados, casos controles, reportes de casos clínicos. Los idiomas de los artículos consultados se encuentran en español e inglés. Para la búsqueda se utilizó palabras claves como: “periodontitis”, “enfermedades cardiovasculares”, “Proteína C Reactiva”, “terapia periodontal no quirúrgica”.

5. Reseña Histórica

William Hunter en el año de 1900 describe su teoría de la infección focal en la cual él postula que los microorganismos y sus toxinas a nivel oral pueden diseminarse y causar enfermedades en otros órganos del cuerpo. Él relacionó algunos problemas del organismo con la sepsis oral, entre ellos estaban: problemas gastrointestinales, cirrosis, artritis reumatoide, y otros síntomas como debilidad, alteraciones cardíacas y neurastenia. (Ide, 2014)

En el año de 1930 Tillet y Francis describieron la presencia de la PCR en el suero en pacientes con neumonía en fase aguda. Su nombre surgió de la capacidad que tenía para precipitar al polisacárido somático C del *Streptococcus pneumoniae*.

Cheun Yeu y cols. en el año de 1996 determinaron que en condiciones normales la PCR es producida por los hepatocitos en concentraciones bajas, y es retenida por el retículo endoplasmático antes de su liberación, observaron que durante la respuesta en la fase aguda, los niveles de PCR se elevaban súbitamente.

En el 2002 Libby P. y cols. en su trabajo de “Inflamación y Aterosclerosis” confirman que los niveles altos de PCR representan un alto riesgo vascular, además que la adición de PCR permite la detección de lípidos lo que representa un riesgo vascular global.

Recientemente en el año 2014 Goyal L. y cols. realizaron un estudio en donde se seleccionaron 75 pacientes y se los dividió en 3 grupos: primer grupo pacientes sanos periodontalmente, segundo y tercer grupo, pacientes con periodontitis crónica y agresiva respectivamente. Todos fueron sometidos a un examen de PCR, observando que los niveles de esta proteína fueron mayores en los pacientes con enfermedad periodontal, especialmente

los del grupo 3. Determinando así la relación de la PCR con la enfermedad periodontal y el posible desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

En el 2012 Bokhari S. y cols. concluyeron que la terapia mecánica periodontal no quirúrgica disminuye los niveles sistémicos de PCR en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria y periodontitis.

6. Marco teórico

6.1. Enfermedad Periodontal

La enfermedad periodontal afecta a los tejidos de soporte del diente (encía, cemento radicular, ligamento periodontal y hueso alveolar), los cuales son imprescindibles para mantenerlos estables en los maxilares. A pesar de que la enfermedad periodontal es multifactorial, el biofilm es considerado el factor principal que va a desencadenar los aspectos de esta enfermedad. (Pérez, 2014; Lindhe, 2011; Serrano, 2005; Zerón, 2013)

Cabe destacar que la enfermedad periodontal es común a nivel mundial y posee cierto impacto en las personas que la padecen. EL 30 a 50% de los adultos poseen enfermedad periodontal leve y moderada y el 5 al 15% severa en EEUU. La prevalencia de enfermedad periodontal en países de desarrollo es más elevada. (Friedewald, 2009; Zerón, 2013; Goyal, 2014)

Por lo general los pacientes con periodontitis son asintomáticos, razón por la cual no le dan la debida importancia a la enfermedad periodontal, solo en casos en donde existen complicaciones de la enfermedad como abscesos u otras lesiones en mucosa y hueso que generan dolor. (Friedewald, 2009)

6.1.1. Consecuencias y manifestaciones clínicas de la enfermedad periodontal.

Esta enfermedad puede llegar a afectar la función de la masticación, perjudica la estética del paciente, conlleva a la pérdida de dientes, reduce la calidad de vida, representa costos significativos para la salud pública y tiene impacto en la salud general y sistémica de las personas, como se ha demostrado que tiene una relación con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. (Zerón, 2013; Goyal, 2014)

La periodontitis corresponde a un proceso de inflamación crónica en respuesta a los microorganismos presente en el biofilm que se acumula sobre la superficie dentaria, promoviendo la inflamación y el sangrado gingival, formación de bolsas periodontales, destrucción del ligamento periodontal y el hueso alveolar circundante. (Ramírez, 2014; Buchwald, 2013). Los vasos sanguíneos quedan expuestos ante los microorganismos y sus endotoxinas, pudiendo desencadenar un proceso inflamatorio sistémico. (Leite, 2014; Ardila, 2015)

6.1.2. Periodontopatógenos.

A pesar de que en condiciones normales existe la presencia de bacterias comensales dentro de la cavidad oral, el desequilibrio entre éstas y la respuesta inmune innata favorece la adhesión de bacterias más patógenas, las cuales son responsables de desencadenar procesos inflamatorios que junto con sus toxinas empiezan a degradar los tejidos periodontales. Existen múltiples tipos bacterianos que habitan en el medio oral, sin embargo se ha comprobado que existen bacterias que predominan en los tejidos durante la enfermedad periodontal. (Yoneda, 2013; Genco & Williams, 2010)

En la cavidad oral se han podido identificar unos 700 tipos de bacterias aproximadamente, pero existen ciertas bacterias como el *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromona gingivalis* y *Taneralla forsithya* son algunos de los periodontopatógenos más destacados de la periodontitis, aunque existen muchas otras bacterias que poseen un papel fundamental durante la patogénesis de esta enfermedad. Ésta es una enfermedad de tipo oportunista y posee periodos de exacerbaciones, se agudiza cuando se dan las condiciones óptimas para la colonización de los periodontopatógenos. (Pérez, 2014; Onozawa, 2015; Yoneda, 2013; Genco & Williams, 2010)

Los periodontopatógenos poseen ciertos factores de virulencia que desencadenan y activan la respuesta inmune del huésped. Los lipopolisacáridos son uno de los factores de virulencia más destacados. Se ha comprobado que los lipopolisacáridos pueden inducir la infiltración leucocitaria, aumentando los niveles de inflamación e induciendo la osteoclastogénesis que conlleva a la reabsorción del hueso alveolar. Además estimulan la expresión de citoquinas como son: IL-1 α , IL-1 β , CXCL10, CD86, CSF2, MCP-1, TLR2, TNF α , CD14, IL-6 Y PCR las cuales promueven el progreso de la enfermedad periodontal. (Li, 2015; Buchwald, 2013)

Además cabe mencionar que los periodontopatógenos generan ciertas enzimas que degeneran los tejidos periodontales. Las más destacadas son:

- Colagenasas: Degeneran el colágeno del ligamento periodontal y el hueso alveolar
- Fibrinolisisina: Promueve la degradación del fibrinógeno y representa un mecanismo de colonización bacteriana.
- Enzimas tríplicas: Actúan sobre el colágeno e inmunoglobulinas.
- Hialorunidasa, desoxirribunucleasa, fosfolipasa A, queratinasa son algunas enzimas bacterianas que generan la destrucción de los tejidos periodontales y facilitan la colonización y crecimiento bacteriano. (Van, 2008)

La periodontitis puede alterar ciertos marcadores de la inflamación, sin embargo estos no son plasmados en las pruebas actuales en los laboratorios, únicamente en complicaciones de la enfermedad pueden observarse manifestaciones sistémicas como fiebre y leucocitosis. (Friedewald, 2009)

Después de la invasión bacteriana la propia hiperactividad del sistema inmune degenera los tejidos periodontales, en este proceso se involucran los leucocitos primarios que desencadenan la liberación de citocinas, eicosanoides y metaloproteinasas de la matriz. (Friedewald, 2009)

Cuando el biofilm se establece y no es eliminado se produce un cambio ecológico que favorece la aparición de bacterias Gram- (periodontopatógenos), las cuales desencadenan o activan aún más la respuesta inflamatoria. A partir de aquí existen factores sistémicos y genéticos que pueden influir en la gravedad de la enfermedad (diabetes y tabaco). (Friedewald, 2009)

6.1.3. Etapas de la enfermedad periodontal.

A continuación se describirán etapas de acuerdo a los distintos cambios histológicos que se producen durante la enfermedad periodontal.

6.1.3.1. Lesión inicial.

Esta etapa se produce después de 2 a 4 días de acumulación de placa en el tercio gingival de la superficie de los dientes. Clínicamente no se pueden apreciar características de enfermedad. Se produce una vasodilatación, aumento de la presión hidrostática en la microcirculación y aumento de la permeabilidad vascular, lo cual permite la migración, especialmente de neutrófilos y macrófagos, a través del tejido conectivo hacia el surco gingival donde se encuentran las bacterias. También se produce un aumento del fluido crevicular gingival, con el fin de diluir los subproductos bacterianos y a la vez eliminar las bacterias que se encuentran flotando en el surco gingival. (Carranza, 2014; Kayal, 2013; Harvey, 2006)

6.1.3.2. Lesión temprana.

Esta lesión se puede apreciar a la semana del acúmulo de placa, y ya se pueden apreciar los signos característicos de la gingivitis. Se observan encías eritematosas debido al aumento de los capilares y su vasodilatación. Debido al aumento de permeabilidad vascular se produce

aumento del fluido crevicular gingival y de la llegada de neutrófilos. De esta manera las células de defensa que más llegan son los neutrófilos y los linfocitos T especialmente. Los fibroblastos mueren por apoptosis permitiendo la infiltración mayor de leucocitos. Se produce la destrucción del colágeno adyacente al epitelio de unión y del surco. En respuesta a la pérdida del colágeno, las células basales de los epitelios proliferan en un intento por mantener esta barrera contra las bacterias. Por esta razón se pueden observar clínicamente encías edematosas. (Carranza, 2014; Kayal, 2013; Harvey, 2006)

6.1.3.3. Lesión establecida.

Corresponde a la gingivitis crónica. Se da un gran infiltrado inflamatorio a nivel del tejido conectivo. Todas estas células de defensa se ubican adyacentes al epitelio de unión, epitelio surcular, alrededor de los vasos sanguíneos y entre las fibras colágenas. El colágeno sigue degenerándose y por tanto el epitelio sigue proliferando. Los neutrófilos en un intento por parar la acción bacteriana liberan su contenido lisosomal que termina afectando a los tejidos periodontales. Los epitelios del surco y de unión pasan a formar las paredes de la bolsa periodontal los cuales pueden estar ulcerados y se hacen más permeables. Una característica clara de esta etapa es la presencia de sangrado al sondaje. (Carranza, 2014; Kayal, 2013)

6.1.3.4. Lesión avanzada.

Se produce el paso de gingivitis hacia periodontitis. Lo cual puede verse influido por la patogenicidad de las bacterias, el sistema inmune del huésped y otros factores genéticos y ambientales. Se da un predominio de neutrófilos y células plasmáticas en la bolsa periodontal y en el tejido conectivo respectivamente. Se produce la migración apical del epitelio de la bolsa por la pérdida del tejido conectivo, en un intento de mantener esta barrera física; empieza a producirse la reabsorción ósea. El fondo de la bolsa periodontal representa un hábitat apto para el desarrollo de las bacterias periodontales anaerobias debido a las

características de humedad, calidez y ausencia de oxígeno a este nivel. (Carranza, 2014; Kayal, 2013; Harvey, 2006)

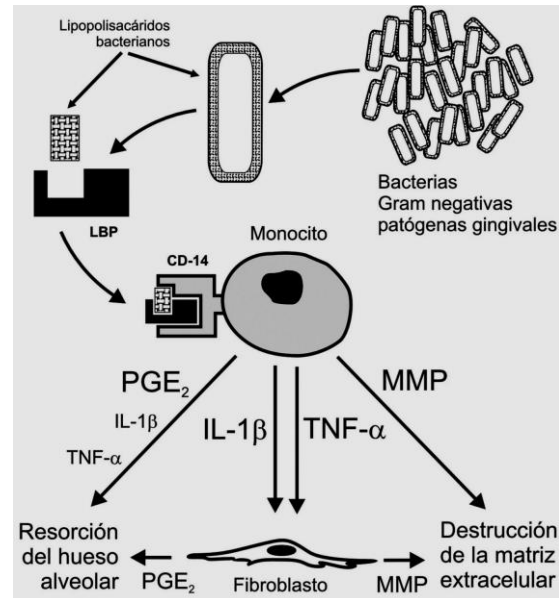


Ilustración 1: La activación del monocito resulta en la liberación de PGE₂, IL-1 y TNF que estimulan a fibroblastos residentes en el periodonto para producir más PGE₂ y metaloproteinasas que finalmente ocasionan resorción del hueso alveolar y destrucción de la matriz extracelular. Elaborado por: (Bermúdez, 2009)

La cardiopatía isquémica es una de las principales causas de muerte en el mundo occidental. Por tanto múltiples estudios se han centrado por entender la fisiopatología de esta enfermedad. La inflamación desempeña un papel importante, también se ha esclarecido todos los pasos de formación de la placa aterosclerótica hasta su ruptura; así como los marcadores que pueden ser observados durante esta enfermedad. (Bermúdez, 2010; García, 2007)

6.2.1. Consecuencias de la enfermedad cardiovascular.

La aterosclerosis es una enfermedad inmune inflamatoria crónica responsable de los accidentes cardiovasculares, se produce cuando la pared de las arterias se espesa o disminuyen su luz por acumulación de ácidos grasos, cambios celulares e inflamación crónica de las paredes de los vasos sanguíneos. Posteriormente se puede dar el desarrollo de una placa aterosclerótica pudiendo producir un accidente isquémico, ya sea por el desprendimiento de una parte de la placa aterosclerótica conllevando a una embolia distal o por la estenosis completa de la arteria. (Morado, 2013; Calle, 2012; Díaz, 2010)

Entre las consecuencias que pueden desencadenarse a partir de la aterosclerosis están: la enfermedad cardíaca coronaria, la enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica obstructiva y aneurismas ateroscleróticos. Los cuales están constituyendo una de las primeras causas de muertes en el mundo. (Bermúdez, 2010; Fuertes, 2008)

6.2.2. Anatomía de los vasos sanguíneos.

Es importante conocer la anatomía de los vasos sanguíneos para entender la fisiopatología de la aterosclerosis. Su función principal es la de conducción de la sangre, mediante movimientos de contracción y dilatación pueden variar el flujo de sangre que conducen. Están conformadas por 3 capas que son: íntima, media y externa. A la vez la capa íntima posee tres componentes que son: endotelio, lámina basal y capa subendotelial. La capa externa o adventicia está formada por un tejido conjuntivo laxo, conformado principalmente por fibroblastos y colágeno. La capa media posee fibras musculares lisas, elásticas y de colágeno. En cambio el endotelio posee receptores que captan la actividad de los polimorfonucleares y plaquetas produciendo vasoconstricción, vasodilatación de acuerdo al caso. (Calle, 2012)

6.2.3. Funciones del endotelio vascular.

El endotelio vascular es la capa que se encuentra en contacto con el flujo sanguíneo por lo que es responsable de algunas funciones importantes para el desempeño adecuado de todo el sistema cardiovascular, entre ellas podemos identificar las siguientes:

- Actúa como una barrera semipermeable permitiendo el paso de moléculas hacia los diferentes órganos y tejidos del organismo.
- Mantiene el equilibrio entre procesos de vasodilatación y vasoconstricción mediante la liberación de agentes vaso activos (prostaciclina, óxido nítrico/Tromboxano A₂)
- Representa una balanza de trombo regulación fisiológica, controlando la adhesión linfocitaria y de plaquetas, así como la formación de trombos.
- Participa en la regulación de la proliferación y migración celular (macrófagos y fibroblastos). (Ceballos, 2006; Verdejo, 2006)

6.2.4. Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular.

El proceso de calcificación de las arterias se produce por el envejecimiento, diabetes, dislipidemia, alteraciones genéticas y disfunciones en el metabolismo del calcio. La calcificación de la túnica interna de las arterias se da por estrechamiento de la luz de éstas y la formación de ateromas. (McDonald, 2012)

Antes se creía que la aterosclerosis se basaba únicamente en la acumulación de colesterol en las paredes de las arterias. Sin embargo ahora se considera también como resultado de una inflamación en respuesta a una lesión del endotelio vascular. En condiciones normales, el endotelio vascular no permite la adhesión de leucocitos, sin embargo durante la patología se produce una disfunción vascular por la sobre-regulación de moléculas de adhesión, las cuales conllevan a una migración anormal de células por el endotelio vascular produciendo una aterosclerosis. (Calle, 2012; Díaz, 2010)

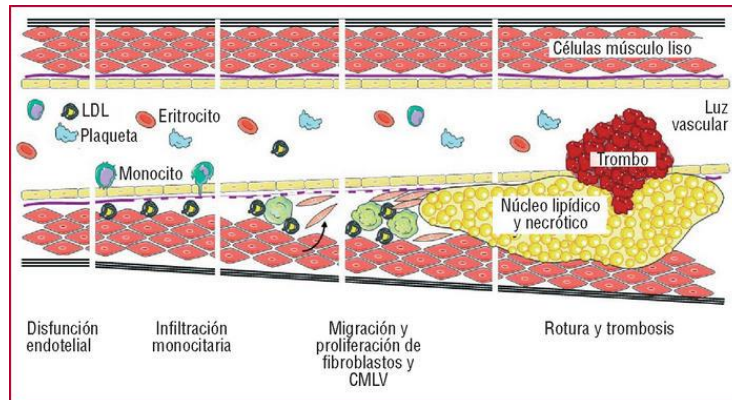


Ilustración 2: Proceso de formación del ateroma en el endotelio vascular. Extraído de: <http://www.revespcardiol.org/imagenes/25/25v60n09/grande/25v60n09-13109649fig03.jpg>

La placa aterosclerótica inicia su formación desde la alteración o lesión de la función vascular, causada por un estrés mecánico generado por la presencia de lipoproteínas de baja densidad (LDL), por niveles elevados de PCR en el torrente sanguíneo resultado de un proceso inflamatorio, infección por patógenos que colonizan las células endoteliales, hipertensión arterial, diabetes, daños inmunológicos y toxinas provenientes de hábito del tabaquismo. Esto genera una disminución de la disponibilidad de óxido nítrico y la prostaciclina (sustancias vasodilatadoras y antiangregantes plaquetarios). Con lo cual se favorece la acción de Tromboxano A2 (sustancia vasoconstrictora y trombogénica). (Ceballos, 2006; Hermes, 2005; López, 2006)

Posteriormente las LDL presentes en el torrente sanguíneo se adosan y atraviesan la pared endotelial del vaso sanguíneo una vez en su interior sufren un proceso de oxidación. Un agente enzimático de las lipoproteínas oxidadas llamado lisofosfatidilcolina se une a moléculas de PCR y así se estimula la expresión receptores de adhesión en la superficie

endotelial (V-CAM1, I-CAM1 Y Selectina-P) y la secreción de citocinas pro inflamatorias que estimulan la llegada de células de defensa. (Hermes, 2005; Benozzi, 2010; Delgado 2012)

Estos cambios a nivel endotelial generan la atracción de monocitos y linfocitos los cuales ingresan al interior de la capa íntima del vaso sanguíneo, a la vez estas células generan la liberación de más citocinas (IL-1 y $TNF\alpha$) que estimulan más receptores en la superficie endotelial atrayendo más células de defensa a su interior. (Hermes, 2006; Benozzi, 2010)

Una vez en el interior de la íntima vascular los macrófagos empiezan a fagocitar a las moléculas de LDL oxidadas y opsonizadas por moléculas de PCR, transformándose así en células espumosas (macrófagos con LDL oxidadas en su interior) y a la vez su conjunto recibe el nombre de estrías grasas. Sin embargo los macrófagos no son capaces de eliminar todas las LDL y empiezan a morir por apoptosis celular conformando los llamados núcleos necróticos. (Benozzi, 2010)

Las células musculares lisas de la capa media empiezan a migrar hacia el endotelio con el fin de encapsular todo el acúmulo de LDL, monocitos, linfocitos, células espumosas y núcleos necróticos. Al llegar a esta zona actúan como fibroblastos secretando fibras colágenas, de esta manera se forma el ateroma el cual ya protruye hacia la luz arterial obstruyéndolo parcialmente en un inicio. (Díaz, 2010; Benozzi, 2010)

El contenido necrótico del ateroma sigue aumentando, además la PCR estimula la secreción de metaloproteasas, moléculas responsables de procesos degenerativos de la matriz extracelular y por tanto de la capa fibrosa de la placa aterosclerótica, de esta forma llega un punto en donde el endotelio puede romperse y el material de éste queda expuesto al flujo sanguíneo, las plaquetas presentes en el flujo sanguíneo captan la presencia de fibras colágenas expuestas y se adhieren alrededor de la lesión endotelial, además liberan ciertos

mediadores químicos como Tromboxano A₂ y serotonina las cuales atraen a más plaquetas conformando el tapón plaquetario, posteriormente se da la aposición de glóbulos rojos juntos a la red de fibrina consolidándose finalmente el coágulo. (Hermes, 2005; Benozzi, 2010; Delgado 2012)

Las citoquinas cumple un papel fundamental en la formación de la placa aterosclerótica, activan vías de señalización y entre sus funciones principales están: expresión de receptores, activación de ciertos grupos celulares e inducción de grupos perpetuadores. Por tal razón los estudios se han centrado en éstas con el fin de identificar estos biomarcadores para prevenir, diagnosticar, pronosticar y monitorear pacientes con riesgo de sufrir accidentes cardiovasculares. (Díaz, 2010; Benozzi, 2010)

Dentro de estos biomarcadores la PRC es muy importante, ya que participa de manera directa e indirecta en acciones proaterogénicas. (García, 2007)

6.2.5. Clasificación de las lesiones ateroscleróticas.

La OMS ha determinado 3 fases de desarrollo de la enfermedad aterosclerótica que se describen a continuación:

- Lesión aterosclerótica inicial o grado I : Se da la aparición de lesiones con un aspecto de estrías amarillas, se localizan generalmente en las bifurcaciones, trifurcaciones y curvaturas de los vasos sanguíneos. Estas lesiones no protruyen obstruyendo hacia la luz arterial, sin embargo evolucionan a otras lesiones más agresivas. Posteriormente se da la formación de las placas ateroscleróticas, las cuales son lesiones elevadas que pueden disminuir el calibre arterial, y son de tipo adiposo, fibroso, calcificado y grave. (Fuentes, 2008)
- Lesión aterosclerótica grado II o placa fibrosa: Corresponde a una lesión dura prominente que puede producir la estenosis arterial. Esta lesión divide a la íntima

arterial en 3 porciones: zona anterior de la lesión, en la lesión y posterior a la lesión.

La placa fibrosa puede evolucionar a un estadio más grave. (Fuertes, 2008)

- Lesión aterosclerótica grado III o placa grave: Corresponde a una placa complicada o calcificada. Se forma a partir de la placa fibrosa cuando se ha producido una fisura o ruptura del endotelio vascular, donde se produce la agregación de plaquetas (a la vez existe liberación de mediadores químicos como Tromboxano A2 y serotonina) y se empieza a dar la formación de un trombo. También puede producirse una hemorragia intraplaca así como el depósito de calcio. (Fuertes, 2008)

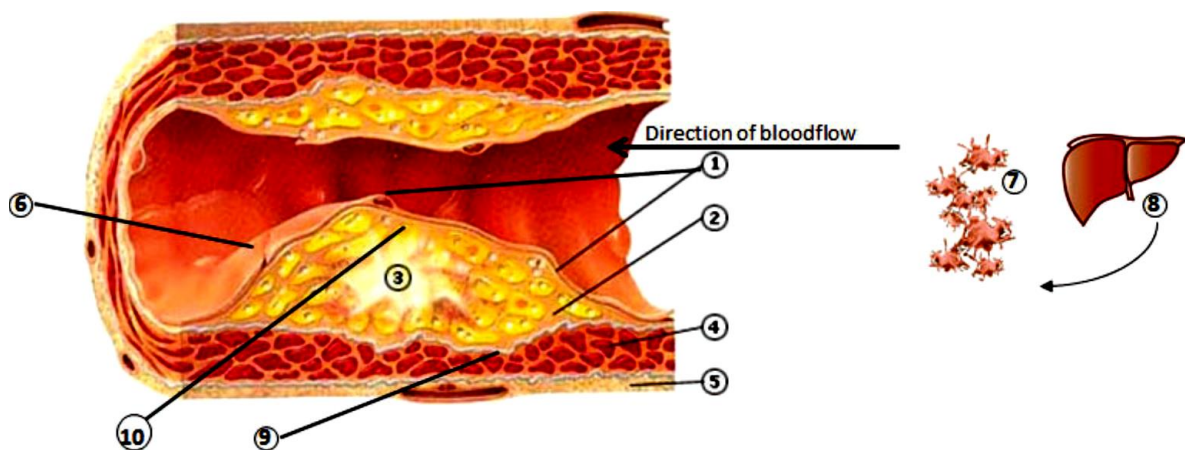


Ilustración 3: 1. Disfunción del endotelio funcional, aumento de moléculas de adhesión, aumento de adhesión plaquetaria y leucocitaria. 2. Lesión inflamatoria iniciada y propagada por bacterias periodontales, propagada por mediadores pro inflamatorios y factores quimiotácticos. 3. Maduración del ateroma. 4. Células musculares lisas y fibroblastos con fibrosis progresiva. 5. Capa muscular externa. 6. Revestimiento endotelial desintegrado. 7. Plaquetas activadas por las bacterias periodontales, empieza a generar microtrombos. 8. Elevación de factores de coagulación, aumento de reactantes de la fase aguda (CRP). 9. Disminución de la producción de colágeno lo que debilita la resistencia del vaso. 10. Núcleo necrótico del ateroma. Elaborado por: (Schekein, 2013)

La prevención de la enfermedad aterosclerótica actualmente se basa en el control de una dieta baja en grasa y medicamentos enfocados en reducir el colesterol. Además en las 2 últimas décadas los estudios se han centrado en entender como la inflamación crónica y el aumento

de biomarcadores como la PCR pueden desencadenar eventos cardiovasculares, por tal razón la periodontitis al ser una enfermedad inflamatoria crónica debe ser controlada pues es un factor de riesgo. (Friedewald, 2009)

6.3. Proteína C Reactiva

La PCR es una proteína plasmática es un biomarcador de inflamación sistémica. Su nombre derivaba de su capacidad para generar la precipitación del polisacárido somático C del *Streptococcus pneumoniae*. Cumple un papel en los mecanismos de inmunidad innata, se produce a nivel hepático y por las células del endotelio vascular en reacción a un daño tisular generado por un proceso inflamatorio, infeccioso o neoplásico. Pertenece a la familia de las pentraxinas, proteínas pentaméricas dependientes de calcio, la molécula de la PCR está conformada por 5 subunidades polipeptídicas de 23 kDa unidas por enlaces no covalentes en forma anular con una simetría cíclica. Posee una vida media corta en el plasma de 12 a 19 horas. A pesar de que la estructura de la PCR se ha conservado a través del proceso evolutivo, es importante decir que difiere en ciertos aspectos funcionales y estructurales entre las diferentes especies, por esta razón hay que tener cuidado de generalizar resultados de estudios realizados en animales y extrapolarlos a los humanos. (Ardila, 2015; Goyal, 2014; Jayaprakash, 2014, Amezcua-Guerra, 2007)

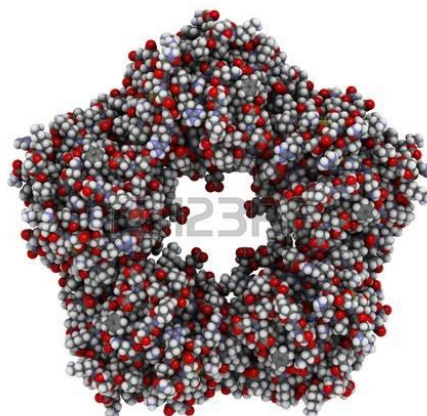


Ilustración 4: Estructura química de la Proteína C reactiva humana. Extraído de: https://es.123rf.com/photo_16083633_estructura-quimica-de-la-humana-proteina-c-reactiva-crp--el-aumento-de-los-niveles-en-sangre-de-esta.html

6.3.1. Funciones y mecanismos de acción de la PCR.

La PCR participa en algunos mecanismos de la respuesta inmunológica innata. Tiene la capacidad de unirse a una gran variedad de ligandos autólogos (lipoproteínas plasmáticas, membranas celulares dañadas, fosfatidilcolina, histonas, ribonucleoproteínas, cromatina y células apoptóticas) y extrínsecos (fosfolípidos, glucanos y otros componentes de bacterias, hongos y parásitos); cuando la PCR se une a este tipo de componentes macromoleculares induce la activación del complemento por su vía clásica. (Amezcu-Guerra, 2007)

Otra de las funciones de la PCR es la opsonización o señalización de patógenos o células extrañas y dañadas, lo que facilita su identificación y posterior eliminación por fagocitosis o muerte apoptótica inducida por los macrófagos. (Amezcu-Guerra, 2007)

La PCR tiene un papel importante en cuanto a la regulación y limitación en cuanto a la activación de la respuesta inmune adaptativa, debido a que además de ser capaz de opsonizar células apoptóticas, tiene la capacidad de desacoplar proteínas del complejo de ataque a la membrana dependiente del complemento. (Amezcu-Guerra, 2007)

6.3.2. Cinética de la PCR

Tras generarse un proceso inflamatorio los niveles de PCR empiezan a elevarse a las 6 horas de haber ocurrido el evento, y al cabo de las 24 a 72 horas ésta alcanza su pico de concentración. (Amezcu-Guerra, 2007)

La vida media de la PCR es relativamente corta aproximadamente de 19 horas, sin embargo su concentración plasmática es constante mientras permanece el estímulo desencadenante. Su concentración no se altera con el consumo de alimentos ni posee variación circadiana como es el caso de otras proteínas de fase aguda. (Amezcu-Guerra, 2007)

Cuando el proceso inflamatorio se ha detenido y las citocinas inflamatorias que inducen la producción de PCR disminuyen, como es el caso de la IL-6, los niveles normales de PCR se restablecen aproximadamente a los 7 días. (Amezcu-Guerra, 2007)

En condiciones normales una persona que no presenta un proceso inflamatorio instaurado presenta niveles de PCR aproximadamente de 0.8mg/L de sangre, sin embargo cuando se genera un evento inflamatorio desencadenante esta proteína puede elevar sus valores más de 10000 veces. (Amezcu-Guerra, 2007)

Cabe destacar que los niveles de PCR suelen verse aumentados en pacientes con edad avanzada, se cree que esto se debe a la presencia de procesos inflamatorios subclínicos que se presentan con mayor frecuencia durante la vejez. (Amezcu-Guerra, 2007)

6.3.3. Valores séricos de la PCR.

La concentración de mediadores inflamatorios (IL-1, IL-6 y el TNF α) que se generan en el sitio de la lesión y llegan al hígado son los responsables de estimular la síntesis de PCR. (Goyal, 2014; Colonia-García, 2011; Amezcu-Guerra, 2007)

Para determinar los niveles de PCR se utiliza un método de alta sensibilidad de detección, de esta manera se ha observado que sus niveles son similares entre las diferentes etnias y géneros. Niveles mayores a 3 mg/l representan un riesgo de padecer enfermedades

cardiovasculares, 1,3 mg/l riesgo medio y menos de 1 mg/l un bajo riesgo. Se cree que mediante la PCR se puede predecir la aparición de accidentes cardiovasculares en pacientes aparentemente sanos. La PCR aumenta en personas adultas que poseen enfermedad periodontal. (Ardila, 2015; Goyal, 2014; Jayaprakash, 2014; Amezcua-Guerra, 2007)

Los niveles de PCR se elevan dependiendo de la severidad del factor desencadenante, de tal forma que niveles de PCR < 10 mg/L corresponden a procesos inflamatorios leves como es el caso de la gingivitis, ejercicio vigoroso o angina. Niveles entre 10-100 mg/L representan elevaciones moderadas, como por ejemplo durante un infarto agudo de miocardio, bronquitis, pancreatitis y enfermedades reumáticas. Por último niveles superiores a 100 mg/L se generan durante procesos de sepsis, traumatismos múltiples y vasculitis sistémica. (Amezcua-Guerra, 2007)

La importancia de la PCR de alta sensibilidad recae en que este método nos permite detectar cambios mínimos en sus niveles, que antiguamente no eran cuantificables, así su uso clínico adquiere mayor validez debido a que es factible detectar cambios en sus niveles en rangos de 0 a 10mg/L, que generalmente son los correspondientes en presencia de enfermedad periodontal. (Gómez, 2006)

En diversos estudios epidemiológicos se ha observado que los niveles séricos de PCR son válidos a la hora de predecir la aparición de eventos cerebrovasculares, síndromes coronarios agudos, enfermedad arterial periférica y muerte súbita cardíaca. Esta relación ha sido demostrada en muchos estudios incluso de manera independiente a otros factores como la edad, tabaquismo, diabetes, niveles de colesterol y presión arterial (Amezcua-Guerra, 2007)

6.3.4. Efectos de niveles elevados de la PCR.

Una vez que se ha generado un aumento en la síntesis de PCR, ésta es capaz de depositarse en la capa íntima de las arterias generando una alteración de la función endotelial. Entre efectos o alteraciones que ésta genera se pueden identificar:

- Favorece la activación, migración y alojamiento de los leucocitos dentro de la íntima arterial.
- Disminuyen la producción de óxido nítrico y prostaglandina I₂ (prostaciclina)
- Incrementan la secreción o expresión de citocinas y moléculas de adhesión en la superficie endotelial (IL-6, ICAM-1, VCAM-1 y MCP-1)
- Se unen a las lipoproteínas de baja densidad que han ingresado a la íntima arterial facilitando su fagocitosis por parte de los macrófagos.
- Inducen la producción de metaloproteasas, las cuales participan en procesos de degradación de la matriz extracelular debilitando la capa fibrosa de la placa aterosclerótica. (Amezcu-Guerra, 2007)

6.4. Relación entre enfermedad periodontal y enfermedades cardiovasculares.

Es ampliamente aceptado que las infecciones periodontales pueden desencadenar procesos inflamatorios a nivel sistémico y por tanto promover el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. (Ardila, 2015; Goyal, 2014)

Se ha observado una relación entre la enfermedad arterial coronaria y la periodontitis como factor de riesgo aunque son necesarios más estudios para definir la relación de las dos enfermedades. (Friedewald, 2009)

La enfermedad cerebrovascular tiene una relación importante con la enfermedad periodontal. Se determinó que la presencia de enfermedad periodontal y la ausencia de dientes predisponen a la sucesión de accidentes cerebro vascular. También se ha encontrado un vínculo entre la enfermedad periodontal y la enfermedad arterial periférica en donde se ha encontrado niveles elevados de IL-6, TNF-a y la PCR hs. (Friedewald, 2009)

Por tal razón la periodontitis ha sido considerada como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. De tal manera que es importante inducir el tratamiento para promover la salud de los tejidos periodontales y así disminuir el riesgo de desarrollo de enfermedades cardiacas. (Rosado, 2008)

En 1995 Mattilla y cols. determinaron que el índice de salud bucodental permitía la predicción de enfermedad coronaria. Ellos observaron que los pacientes que padecieron de infarto agudo de miocardio presentaron periodontitis. (Rosado 2008)

Existe una fuerte evidencia epidemiológica que relaciona la enfermedad periodontal con la sucesión de aterosclerosis. (Zerón, 2013)

La relación entre la periodontitis y la aterosclerosis se basa en el desarrollo de mecanismos de inflamación producidos por las bacterias implicadas en la enfermedad periodontal. El desarrollo de la lesión aterosclerótica es iniciado por la acción de citoquinas inflamatorias y factores quimiotácticos, induciendo cambios en el endotelio vascular activando moléculas de adhesión. Se produce la migración de leucocitos hacia la íntima arterial, los cuales pueden estar acompañados de bacterias. Luego los macrófagos en relación con el LDL se convierten en células espumosas. De esta manera se van formando las placas ateromatosas. Luego el depósito de células musculares produce su maduración y fibrosis. (Schekein, 2013)

La PCR es considerada uno de los enlaces entre la enfermedad periodontal y eventos cardiovasculares; niveles elevados de ésta proteína pueden desencadenar enfermedades como infarto de miocardio, ictus isquémico y enfermedad vascular periférica. Como mencionamos anteriormente la periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica que eleva los niveles de PCR a nivel sistémico, razón por la cual se relaciona con la posible aparición de enfermedades cardiacas. (Anitha, 2015)

Existen ciertos fundamentos que permiten establecer una relación entre las dos enfermedades:

- **Plausibilidad:** Las bacterias que participan en la periodontitis tienen acceso al torrente sanguíneo, estas bacterias van a desencadenar respuestas inflamatorias en el huésped. En estudios en animales se ha podido observar cómo los procesos inflamatorios pueden dar origen a ateromas.
- **Datos epidemiológicos:** Mediante estos datos se ha podido establecer una relación entre la periodontitis y la aparición de enfermedades cardiovasculares, independientemente de otros factores predisponentes.
- **Estudios de intervención:** Existen estudios que demuestran que la terapia periodontal disminuye la inflamación sistémica, se reducen marcadores como es el caso de la PCR y así mejora la función endotelial. (Zerón, 2013)

6.4.1. Factores de riesgo entre las dos patologías.

La periodontitis y la enfermedad cardiovascular poseen factores de riesgo en común como son: aumenta el riesgo con la edad, tabaquismo, más prevalente en hombres, diabetes, obesidad, poca actividad física, mayormente en niveles socio-educativos bajos. (Friedewald, 2009; Colonia-García, 2011)

- Edad: El riesgo de padecer aterosclerosis y periodontitis aumenta con los años de edad de las personas. Gran parte de la población adulta padecen estas 2 enfermedades. (Delgado, 2004; Colonia-García, 2011)
- Género: En ambas patologías el género masculino es el más predisponente a ser afectado, especialmente hombres después de los 75 años corren un alto riesgo de sufrir accidentes cerebro vasculares. (Delgado, 2004; Colonia-García, 2011)
- Tabaquismo: Dentro que las enfermedades cardiovasculares el tabaco produce ciertos cambios importantes como: aumento del fibrinógeno a nivel plasmático, aumento del recuento leucocitario y de la viscosidad de la sangre, cambios que favorecen a la formación de placas ateromatosas. A nivel de la enfermedad periodontal se sabe que es un factor de riesgo considerable generando formación de bolsas periodontales, pérdida del nivel de inserción clínica y reabsorción de la cresta ósea alveolar. (Delgado, 2004; Colonia-García, 2011)
- Obesidad: Es conocido que pacientes con sobrepeso debido a una dieta alta en grasas y colesterol favorece la formación de LDL a nivel del torrente sanguíneo lo cual repercute en la formación de ateromas vasculares; además la dislipidemia se relaciona a la enfermedad periodontal en cuanto a la respuesta inflamatoria ante la presencia de factores de virulencia bacteriana. (Delgado, 2004; Colonia-García, 2011)
- Diabetes: Esta patología representa un factor de riesgo en ambas enfermedades ya que altera la respuesta inmunológica del organismo por la secreción alterada de citocinas. (Delgado, 2004; Colonia-García, 2011)

6.4.2. Hipótesis del mecanismo en que la enfermedad periodontal influye en la enfermedad cardiovascular.

Existen dos hipótesis de la manera en que los periodontopatógenos actúan produciendo el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

6.4.2.1. Hipótesis bacteremia.

Periodontopatógenos especialmente la *Porphyromona gingivalis*, activan las respuesta de fase aguda, lipemia. Estas bacterias llegan al torrente sanguíneo afectando el endotelio vascular y promoviendo la agregación plaquetaria y por tanto la formación de la placa ateromatosa y trombos favoreciendo el desarrollo de la aterosclerosis.

Estudios han podido encontrar la presencia de periodontopatógenos en muestras a nivel de las válvulas de la aorta y en el corazón. (Molina 2014)

6.4.2.2. Hipótesis inflamatoria.

Las bacterias periodontales y sus factores de virulencia como son los lipopolisacáridos, de las bacterias Gram- especialmente, pueden desencadenar reacciones inflamatorias. Las bacterias dentro de la bolsa periodontal están en contacto con el tejido conectivo subyacente y vasos sanguíneos. En relación a esta bacteremia subclínica se induce la liberación excesiva de citocinas pro inflamatorias como son: IL-1, TNF α y la PGE2. Estos mediadores inflamatorios pueden estimular la producción de proteínas de fase aguda (PCR). A la vez la PCR puede inducir la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1), liberación de linfocitos y la fagocitosis de lípidos por parte de los macrófagos, así como la formación de coágulos. Dándose así la acumulación intravascular de todos estos factores, los cuales pueden estimular la agregación plaquetaria, formación de células espumosas, acumulación de colesterol a nivel de la capa íntima arterial promoviendo la enfermedad aterosclerótica. (Rosado, 2008; Fuertes, 2008)

6.4.3. Niveles de PCR en pacientes con enfermedad periodontal.

En el 2011 Maekawa y cols. (Molina, 2014) realizaron un estudio experimental en ratones que poseían enfermedad aterosclerótica y enfermedad periodontal, determinaron que la enfermedad periodontal no produce la aterosclerosis sino que acelera su proceso de desarrollo mediante la inducción de la inflamación sistémica.

El aumento sérico de la PCR ya corresponde a un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. En condiciones normales se encuentra en la sangre en niveles bajos, sin embargo durante la presencia de procesos inflamatorios este biomarcador se eleva. La enfermedad periodontal al comprender un proceso inflamatorio permite el aumento de la PCR y así la aparición de enfermedades cardiovasculares. Cabe destacar que la PCR es un biomarcador no específico de fase aguda, lo que quiere decir que cualquier evento inflamatorio o infeccioso puede elevar sus valores, como son el tabaquismo, la obesidad y diversos traumas (Vanzato, 2011)

Kouki y cols. en el 2013 realizaron un estudio en animales, específicamente en perros adultos sanos, para observar si la enfermedad periodontal desencadenaba una respuesta inflamatoria sistémica con la alteración de los niveles de PCR. Se tomó en cuenta a 71 perros de diferentes razas y ambos géneros, a los cuales se les sometió a pruebas de bioquímica sanguínea para determinar que se encontraban saludables y aptos para ingresar al estudio. A los 71 perros se les realizó una valoración periodontal, de niveles de PCR (inmunoturbidimetría) y albúmina. Durante la valoración periodontal los parámetros tomados en cuenta fueron el índice de sangrado gingival y la extensión de la destrucción periodontal o pérdida de nivel de inserción clínica. Se pudo observar que 53 perros (74.7%) de los 71 presentaban niveles elevados de PCR. La mayoría de los perros examinados presentaban enfermedad periodontal y este grupo era que el poseía los niveles elevados de PCR. También se determinó que los niveles

elevados de PCR coincidían con los perros que poseían mayor grado de sangrado gingival y extensión de la enfermedad periodontal. Los niveles de albúmina no se vieron alterados determinando que la enfermedad periodontal no puede generar cuadros de anemia pero sin desencadenar una respuesta inflamatoria a nivel sistémico elevando los niveles de proteínas de fase aguda con es el caso de la PCR

En la investigación realizada en el 2014 por Goyal y cols. se planteó el objetivo de determinar los niveles de PCR en el suero de pacientes con enfermedad periodontal agresiva y crónica, además de establecer una correlación de los niveles de PCR en suero con la severidad de la enfermedad periodontal. La muestra del estudio estuvo comprendida por 75 sujetos a los cuales se les realizó un control médico para comprobar que eran personas sistémicamente saludables. Persona que eran fumadores activos, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, con desórdenes médicos agudos o crónicos, paciente con algún tipo de medicación en los pasados 3 meses o bajo tratamiento odontológico en los últimos 6 meses fueron excluidos del estudio. Posteriormente los 75 sujetos incluidos en el estudio fueron divididos en 3 grupos de estudio: el primer grupo correspondió a personas sin periodontitis (profundidad de sondaje ≤ 2 mm y sin evidencia de pérdida de inserción periodontal), el segundo grupo padecía periodontitis crónica generalizada (profundidad de sondaje ≥ 5 mm y presencia de pérdida de inserción clínica en $>30\%$ de los sitios con diferentes grados de severidad) y el tercero presentaban periodontitis agresiva generalizada (pacientes menores de 30 años con profundidad de sondaje ≥ 5 mm y presencia de pérdida de inserción clínica en 8 dientes o más, de los cuales al menos 3 no debían incluir primeros molares o incisivos centrales). Los parámetros clínicos periodontales examinados fueron: profundidad de sondaje, pérdida de inserción clínica, índice gingival e índice de placa; además se tomó una muestra de sangre de los sujetos del estudio para analizar los niveles de PCR en el suero sanguíneo. Luego de obtener los resultados determinaron que los niveles de PCR fueron mayores en el grupo con

periodontitis agresiva, luego el de periodontitis crónica y por último el grupo de control que poseía salud periodontal. Además encontraron una relación positiva entre profundidad de sondaje, pérdida de nivel de inserción clínica y niveles elevados de PCR.

Groups	PI	GI	PD (mm)	CAL (mm)	CRP (mg/L)
I (n=25)	0.57±0.10	0.51±0.07	1.94±0.51	0.63±0.08	0.96±0.13
II (n=25)	2.29±0.36	2.02±0.35	3.58±0.83	4.11±0.97	2.31±0.56
III (n=25)	0.87±0.30	0.79±0.27	4.98±0.78	4.46±0.75	4.61±0.58

Ilustración 5: Parámetros clínicos periodontales y niveles de PCR en el suero de los 3 grupos de pacientes incluidos en el estudio. Elaborado por: (Goyal, 2014)

Ardila y cols. en el 2015 realizaron un estudio con el propósito de comparar los niveles plasmáticos de Proteína C Reactiva de alta sensibilidad (PCR hs) y niveles de proteína de suero amiloide A (SAA), ambas proteínas de fase aguda, entre pacientes con periodontitis crónica y pacientes periodontalmente sanos. La muestra del estudio estuvo constituida por 61 mujeres y 19 hombres con periodontitis crónica y 18 mujeres y 12 hombres sin enfermedad periodontal. Cabe destacar que los pacientes eran sistémicamente saludables; y por tal razón se excluyeron pacientes con diabetes, enfermedades autoinmunes, embarazadas, con tratamiento analgésico o antimicrobiano, sometidos a terapia periodontal, con procesos infecciosos o desórdenes cardiovasculares. Los pacientes incluidos en el estudio fueron examinados por un profesional calibrado el cual recolectó datos como presencia de sangrado al sondaje, presencia de placa bacteriana, profundidad de sondajes y pérdida de inserción clínica. Además durante el examen clínica se recolectó muestras de sangre. Se pudo determinar que el grupo de pacientes con periodontitis presentaron valores más altos de PCR hs y SAA que el grupo control; se estableció una relación positiva entre niveles elevados de

PCR hs y niveles de pérdida de inserción clínica. A pesar de que observaron predominio de *Tanerella forsythia* y *Porphyromona gingivalis*, no se pudo establecer una relación directa con los niveles de PCR hs.

En el año 2015 Anitha y cols. Se plantearon la hipótesis de que la enfermedad periodontal podía causar el aumento de los niveles de indicadores inflamatorios sistémicos como es el caso de la PCR hs, la cual a la vez elevarían las posibilidades de que un paciente pueda padecer accidentes cardiovasculares. Por tal razón elaboraron un estudio con el objetivo de evaluar la presencia de niveles elevados de PCR hs en pacientes con periodontitis crónica. La muestra del estudio fue conformada por 100 pacientes (77 hombres, 23 mujeres), fueron excluidos aquellos pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares, para la valoración periodontal fueron tomados en cuenta los parámetros de profundidad de sondajes y pérdida de inserción clínica; además se tomó muestras de sangre venosa para registrar los niveles de PCR hs. Los resultados analizados arrojaron que los niveles PCR hs estaban relacionados con los pacientes con valores elevados de profundidad de sondaje y pérdida de inserción clínica. Concluyendo que los niveles elevados de PCR hs en pacientes con problemas periodontales aumentan la susceptibilidad a eventos cardiovasculares futuros, por lo que recomiendan un cambio en el manejo de pacientes con posibles eventos cardiacos desde una perspectiva periodontal. (Anitha, 2015)

Existen muchos estudios que confirman que los pacientes con enfermedad periodontal poseen niveles séricos elevados de PCR. Las citoquinas liberadas durante la enfermedad periodontal estimulan la producción elevada de la PCR, la cual se adhiere a lipoproteínas de baja densidad a nivel de las placas ateromatosas, también activa el sistema del complemento y aumentan la producción de macrófagos. (Ardila, 2015; Leite, 2014; Calle 2012)

En el 2013 Manjunath realizó un estudio para determinar los niveles de PCR en el fluido crevicular gingival en pacientes sanos, con gingivitis y pacientes con periodontitis crónica. Se determinó que los valores mayores de PCR se presentaron en el grupo de periodontitis crónica, seguido por el grupo de gingivitis y por último el grupo sano.

En el año del 2015 Yu y cols. describieron la relación entre la incidencia y prevalencia de enfermedad periodontal asociada al riesgo de enfermedad cardiovascular. Durante un periodo 15.7 años realizaron un seguimiento a 39863 mujeres mayores de 45 años libres de antecedentes cardiovasculares y cáncer. Se tomó pruebas de sangre para medir sus biomarcadores, se determinó en el tiempo que la prevalencia de enfermedad periodontal fue del 18%, la incidencia el 7.3% y un 74.7% sin enfermedad periodontal. Los incidentes cardiovasculares fueron hallados en mayor número en mujeres con prevalencia e incidencia de enfermedad periodontal. (Yu, 2015)

En el 2012 Lockhart y cols. Miembros de la *Asociación Americana del Corazón (AHA)* realizaron una revisión sistemática para analizar la relación entre enfermedad periodontal y enfermedad vascular aterosclerótica, además de analizar si el tratamiento periodontal puede disminuir el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Para este estudio se tomó en cuenta la evidencia científica disponible en el periodo de tiempo comprendido entre 1950 a julio del 2011, se consideró estudios clínicos, revisiones sistemáticas, estudio en animales y artículos y material de importancia de acuerdo al tema de investigación. La búsqueda arrojó 537 publicaciones que entraban dentro de los criterios de inclusión, de los cuales el 61% correspondían a revistas odontológicas y el 39% a publicaciones en revistas médicas. Por diferencias en cuanto a los parámetros métricos utilizados en los diferentes estudios se dificulta resultados concisos, sin embargo ellos determinan que los estudios observacionales determinan una asociación entre las 2 enfermedades, sin embargo no se puede establecer una relación causal. Además determinan que el tratamiento periodontal si reduce los marcadores

inflamatorios sistémicos, pero no hay evidencia suficiente para apoyar que el tratamiento periodontal pueda evitar la aparición de enfermedades cardiovasculares.

En una revisión sistemática realizada por Dietrich y cols. En el 2013 se analizó la evidencia epidemiológica de la asociación entre enfermedad periodontal y enfermedades cardiovasculares como: enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica. Durante la búsqueda electrónica se obtuvieron 1395 artículos; después de analizar los títulos y los textos completos disponibles quedaron 62 artículos para ser analizados, sin embargo por los criterios de exclusión tomados en cuenta se terminaron de eliminar 50 artículos y finalmente fueron 12 los estudios tomados en cuenta para la revisión sistemática. Estos 12 artículos incluyen estudios de cohorte y caso control. Luego del análisis determinan una relación positiva entre enfermedad periodontal y eventos cardiovasculares en 11 de los 12 estudios analizados y específicamente en pacientes jóvenes adultos, ya que no se pudo encontrar una asociación positiva en pacientes mayores a 65 años. Ellos concluyen que existe evidencia suficiente con la que se puede afirmar que pacientes con enfermedad periodontal poseen un riesgo más elevado de sufrir enfermedades cardiovasculares, sin embargo esta relación no se puede generalizar a todos grupos de la población.

6.4.4. Periodontopatógenos relacionados a la enfermedad cardiovascular.

Se han relacionado algunas bacterias presentes en enfermedades ateroscleróticas, lo cual es posible debido a que los periodontopatógenos presentes en las bolsas periodontales están en relación directa con los vasos sanguíneos y fácilmente ingresan al flujo vascular. (Rosado, 2008)

Entre las bacterias que se han podido identificar están: *Streptococcus viridans*, *Streptococcus sanguis*, *Tanerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y la *Porphyromona*

gingivalis, esta última una de las más predominantes y representativas. (Rosado, 2008; Fuertes 2008)

La *Porphyromona gingivalis* es uno de los periodontopatógenos que más ha sido relacionado con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Esta bacteria posee ciertos factores de virulencia que inducen la respuesta inmune del huésped, así como la adhesión y degradación de algunas proteínas celulares. Se cree que esta bacteria puede ser metabólicamente activa en las placas ateromatosas. (Ardila, 2010)

Cavrini en el 2005 realizó uno de los primeros informes indicando la actividad metabólica de la *Porphyromona gingivalis* a nivel de las placas ateromatosas. El estudio se realizó en dos pacientes que poseían aterosclerosis, sin embargo por el pequeño tamaño de la muestra no fue posible establecer conclusiones firmes entre la periodontitis y la aterosclerosis. (Ardila, 2010)

Wada y cols. en el 2010 realizaron un estudio para esclarecer un mecanismo de la producción de la aterosclerosis independiente de niveles elevados de colesterol, la cual podría ser desencadenada por la *Porphyromona gingivalis*, que al existir una ruptura o alteración del endotelio podría ingresar hasta la células musculares lisas de los vasos sanguíneos y desencadenar todo el proceso aterosclerótico. Sin embargo aún quedan muchas interrogantes para confirmar este mecanismo.

Gaetti-Jardim y cols. en el 2009 analizan la presencia de periodontopatógenos en placas de ateromas en arterias coronarias de 44 pacientes. Las bacterias que predominaron en los ateromas en pacientes que padecían periodontitis crónica fueron el *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, el 64% de la muestra poseía más de 2 periodontopatógenos en los ateromas.

En el 2010 Oliveira y cols. realizaron biopsias de 17 arterias coronarias que presentaron aterosclerosis en un grupo de 50 pacientes que además presentaba periodontitis crónica. Los resultados de los análisis arrojan que en un 60% de las arterias coronarias estaba presente el ADN de la *Porphyromona gingivalis*.

Reyes y cols. en el 2013 en su trabajo de revisión sistemática analizan la evidencia científica respecto al impacto y contribución de los periodontopatógenos en la aterosclerosis. Ellos analizan estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales y llegan a la conclusión de que las bacterias periodontales contribuyen realmente al proceso aterosclerótico.

6.4.5. Impacto de la terapia periodontal no quirúrgica en los niveles sistémicos de PCR.

Una vez establecida la relación entre estas dos enfermedades, se ha determinado que el tratamiento básico periodontal puede prevenir o disminuir el desarrollo de enfermedades ateroscleróticas. (Rosado 2008)

Se ha podido observar una mejora de la función endotelial y disminución de los biomarcadores de inflamación posterior al tratamiento periodontal. (Ramírez 2014)

Es importante tomar en cuenta que tras haber realizado un desbridamiento dental, el análisis inmediato de los niveles de biomarcadores inflamatorios como el TNF α , IL-6 y la PCR pueden elevarse, debido al traumatismo que representa el procedimiento. (Teles, 2011)

Syed y cols. en el 2012 realizaron un trabajo con el fin de comprobar la eficacia del tratamiento periodontal no quirúrgico en relación a los marcadores de la enfermedad coronaria cardiaca. Incluyeron en su estudio a pacientes mayores a 30 años que poseían enfermedad coronaria cardiaca y periodontitis, no eran fumadores y que no presentaban otros factores de inflamación que pudieran alterar los resultados del estudio. Después de 2 meses posteriores al tratamiento se pudo observar un mejoramiento periodontal y de los parámetros

sistémicos. El número de sujetos del grupo de intervención con valores de PCR mayores a 3 mg/L disminuyó en un 38%, mientras que en el grupo de control se incrementó en un 4%. De tal manera se llegó a la conclusión que la terapia periodontal no quirúrgica disminuye los niveles sistémicos de PCR en pacientes con enfermedad coronaria cardíaca y enfermedad periodontal.

En el 2009 López y cols. realizaron un estudio con el fin de determinar los niveles de PCR después del tratamiento periodontal. Ellos pudieron observar, a diferencia de otros estudios similares, que después del tratamiento periodontal los niveles de PCR aumentaron, esto se debió a que no se tomaron en cuenta factores como la diabetes, el tabaquismo, obesidad e hipertensión.

Demmer y cols. en el 2013 realizaron una revisión sistemática y un meta análisis sobre el efecto del tratamiento periodontal sobre los niveles de PCR. Llegaron a determinar que la terapia periodontal reduce de manera modesta los valores de PCR a corto plazo.

En un estudio desarrollado por Tawfig y cols en el 2015 se reclutó a 30 pacientes con hiperlipidemia, niveles elevados de marcadores de inflamación y con periodontitis crónica; cabe destacar que se excluyó a pacientes con otras afecciones sistémicas, fumadores, pacientes en embarazo y pacientes que hayan recibido terapia periodontal en los últimos 6 meses o tratamiento antibióticos en los último 3 meses. El grupo de estudio recibió terapia periodontal no quirúrgica e instrucciones de higiene oral. El grupo control únicamente recibió instrucciones de higiene bucal. Después de 3 meses se observó que el grupo de estudio disminuyó los niveles de LDL y PCR, concluyendo que la terapia periodontal puede disminuir este tipo de marcadores inflamatorios a nivel sistémico. (Tawfig, 2015)

Debido a toda la evidencia mostrada que comprueba la relación existente entre la enfermedad periodontal y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, es importante emitir ciertas pautas para manejo de pacientes con enfermedad periodontal y con riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares:

- Es importante que los profesionales de la salud estén al tanto de las nuevas evidencias que relacionan fuertemente la enfermedad periodontal como un factor de riesgo para la ocurrencia de enfermedades cardíacas ateroscleróticas. De tal manera que puedan informar a sus pacientes las repercusiones que tiene la inflamación periodontal tanto en la salud oral como a nivel sistémico. (Zerón, 2013)
- Es indispensable crear un hábito en los pacientes para que acudan constantemente a chequeos de rutina, tanto a nivel médico como odontológico, con el fin de poder prevenir el desarrollo de estas enfermedades. (Zerón, 2013)
- Es fundamental que durante la consulta odontológica el profesional informe de otros factores de riesgo para la enfermedad periodontal y cardiovascular, como es el caso del tabaquismo, vida sedentaria y mala alimentación. Con el fin de fomentar la salud más allá de la cavidad oral. (Zerón, 2013)
- El tratamiento de la periodontitis en pacientes con antecedentes de eventos cardiovasculares debe cumplir las recomendaciones dictadas por la Asociación Americana del Corazón (AHA). (Zerón, 2013)

Mosley y cols. en el 2014 realizaron un estudio para evaluar el conocimiento de los cardiólogos respecto a la enfermedad periodontal y sus repercusiones sobre las enfermedades cardiovasculares. Se realizó una encuesta a 625 cardiólogos de Carolina del Norte. Se obtuvo la respuesta del 19% de los cardiólogos que fueron tomados en cuenta. El 63% pudieron identificar el primer signo de la enfermedad periodontal, sin embargo solo el 18% eligió

correctamente la etiología de esta enfermedad. La mitad pudo identificar al tratamiento periodontal como una vía para disminuir el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Por tal razón es importante difundir toda la información de la repercusión que tiene la enfermedad periodontal sobre las enfermedades cardiovasculares.

7. Discusiones

Pinho y cols. en el 2013 afirman la asociación entre la severidad de la periodontitis y la aterosclerosis de la carótida, indican que la enfermedad periodontal debe ser considerada como un indicador de riesgo para el suceso de enfermedades ateroscleróticas.

Por otro lado, Kazuhisa y cols en el 2005 no pudieron observar diferencias significativas de los niveles de marcadores de inflamación sistémica como la PCR entre pacientes sanos y pacientes con periodontitis.

De igual forma Haro y cols. en un estudio realizado en el 2012 investigaron la relación de factores inflamatorios como LDL, HLD y la PCR en pacientes con infección periodontal, los cuales no eran diabéticos ni tenía problema reumáticos que pudieran interferir en los niveles de los marcadores inflamatorios. Ellos no pudieron establecer una relación entre PCR y enfermedad periodontal.

Por otro lado en una revisión sistemática realizada por Dietrich y cols. En el 2013 analizan la evidencia epidemiológica de la asociación entre enfermedad periodontal y enfermedades cardiovasculares. Ellos concluyen que existe evidencia que soporta que hay mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares en pacientes con enfermedad periodontal, sin embargo esta relación no se puede generalizar a todos los grupos poblacionales.

En el 2011 Maekawa y cols. realizaron un estudio experimental en ratones que poseían enfermedad aterosclerótica y enfermedad periodontal, determinaron que la enfermedad periodontal no produce la aterosclerosis sino que acelera su proceso de desarrollo mediante la inducción de la inflamación sistémica.

Wada y cols. En el 2010 realizaron un estudio para esclarecer un mecanismo de la producción de la aterosclerosis independiente de niveles elevados de colesterol, la cual podría ser

desencadenada por la *Porphyromona gingivalis*, que al existir una ruptura o alteración del endotelio podría ingresar hasta la células musculares lisas de los vasos sanguíneos y desencadenar todo el proceso aterosclerótico. Sin embargo aún quedan muchas interrogantes para confirmar este mecanismo.

En contraste en el 2005 Dye y cols. analizaron la relación entre anticuerpos séricos contra *P. gingivalis* y *A. actinomycetemcomitans* y los niveles de PCR, determinaron que la presencia de *P. gingivalis* y enfermedad periodontal son independientes de que exista niveles elevados de PCR.

Sin embargo Medina y cols. en el 2010 concluyen en su estudio que la *P. gingivalis* está relacionada con el incremento de los niveles de PCR, indicando que la enfermedad periodontal aumenta las cargas de inflamación a nivel sistémico en individuos saludables.

De acuerdo con Medina, Reyes y cols. en el 2013 en su trabajo de revisión sistemática analizan la evidencias científica respecto al impacto y contribución de los periodontopatógenos en la aterosclerosis. Ellos analizan estudios epidemiológicos, clínica y experimentales y llegan a la conclusión de que las bacterias periodontales contribuyen realmente al proceso aterosclerótico.

Tonetti en el 2007 observa que los niveles de PCR aumentan 24 horas tras el tratamiento periodontal. Así mismo, López y cols en el 2009 observaron que los niveles de PCR se elevaron posterior al tratamiento, debido a que existen otros factores que deben ser tomados en cuenta como son: la hipercolesterolemia, obesidad, diabetes, hipertensión y tabaquismo.

Por el contrario, en el 2012 Lockhart y cols. Miembros de la *Asociación Americana del Corazón (AHA)* realizan una revisión sistemática determinan que el tratamiento periodontal si reduce los marcadores inflamatorios sistémicos y la disfunción endotelial a largo plazo.

Demmer y cols. en el 2013 realizaron una revisión sistemática y un meta análisis sobre el efecto del tratamiento periodontal sobre los niveles de PCR. Llegaron a determinar que la terapia periodontal reduce de manera modesta los valores de PCR a corto plazo.

Teeuw y cols. En el 2014 realizaron una revisión sistemática y un meta análisis en donde demuestran que el tratamiento periodontal mejora la función endotelial y reduce los biomarcadores de la enfermedad aterosclerótica, especialmente en aquellos pacientes que padecen de enfermedades cardiovasculares.

8. Conclusiones

La enfermedad periodontal produce el aumento de los niveles de marcadores inflamatorios a nivel sistémico, como es el caso de la PCR, de esta manera puede influir sobre el desarrollo de enfermedades ateroscleróticas.

Los niveles elevados de periodontopatógenos se han relacionado de manera positiva con niveles elevados de PCR, aumentando la posibilidad de riesgo a enfermedades cardiovasculares. Especialmente la *P. gingivalis* es uno de los periodontopatógenos que más se ha involucrado en pacientes con enfermedad periodontal y enfermedades ateroscleróticas, sin embargo aún se necesitan más estudios que confirme esta relación

La periodontitis y la enfermedad cardiovascular poseen factores de riesgo en común, los cuales deben ser tomados en cuenta para el tratamiento de estas dos enfermedades; estos factores son: su probabilidad de aparición de ambas enfermedades aumenta con la edad, tabaquismo, obesidad, falta de actividad física, más prevalente en hombres, mayor en niveles socio-educativos bajos.

La terapia mecánica periodontal de raspado y alisado radicular reduce los niveles sistémicos de PCR, de tal manera que además de mejorar el estado periodontal de los pacientes, también previenen y disminuyen la probabilidad de que estos pacientes sufran de enfermedades cardiovasculares en un futuro, sin embargo estos beneficios han sido analizados a corto y se necesitan estudios con controles a largo plazo.

9. Recomendaciones

- Todo paciente que presente enfermedad periodontal moderada o severa deberá ser informado del riesgo que posee en desencadenar enfermedades cardiovasculares. (Friedewald, 2009)
- Pacientes con enfermedad periodontal y que además presenten otro factor de riesgo de enfermedad cardiovascular deberán ser remitidos para una evaluación médica si esta no ha sido realizada en el último año. (Friedewald, 2009)
- El examen médico de un paciente con problema periodontal debería incluir la consideración de otros factores de riesgo, antecedentes de eventos cardiovasculares previos, antecedentes familiares, valoración anual de la presión arterial, perfil de lípidos en sangre, y niveles de hsPCR en el plasma sanguíneo. (Friedewald, 2009)
- Pacientes con periodontitis, niveles elevados de lípidos y hsPCR deben realizar un cambio multifacético en su estilo de vida para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares como: reducir el peso, realizar actividad física, mejorar su plan de nutrición (disminuir grasas saturadas, incrementar alimentos con fibra), evitar el consumo de alcohol. (Friedewald, 2009)
- Pacientes con periodontitis y que a pesar de realizar un cambio en el estilo de vida aún persiste los niveles elevados de LDL se debe prescribir farmacoterapia. (Friedewald, 2009)

- Pacientes con periodontitis que consuman bloqueadores de los canales de calcio para la hipertensión deben ser monitoreados de manera más continua por la hiperplasia gingival que se genera. (Friedewald, 2009)
- Pacientes con aterosclerosis y posibles signos de enfermedad periodontal deben ser remitidos al periodoncista para el diagnóstico y tratamiento oportuno si fuera el caso. (Friedewald, 2009)
- Es indispensable que los cardiólogos tengan conocimiento sobre el comportamiento de la enfermedad periodontal y su impacto sobre el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, ya que actualmente la enfermedad periodontal es considerada un factor de riesgo para que se produzcan este tipo de enfermedades.
- Los gastos a nivel del estado son elevados para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, el crear un programa de control de enfermedad periodontal podría representar una acción preventiva para evitar la aparición de eventos cardiovasculares a la disminuir el gasto médico destinado a estos casos.

10. Bibliografía

- Amezcu-Guerra, L. et al. (2007) *Proteína C reactiva: aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda*. Arch Cardiol Mex; 77: 58-66
- Anitha V. et al. (2015). *Estimation of high sensitivity C-reactive protein in patients with periodontal disease and without coronary artery disease*. Indian J Dent Res ;26:500-3.
- Ardila Medina CM. et al. (2010) *Asociación entre Porphyromona gingivalis y proteína C reactiva en enfermedades sistémicas inflamatorias*. Av Periodon Implantol. 22, 1: 45-53
- Ardila, C. et al. (2015). *Comparison of serum amyloid A protein and C-reactive protein levels as inflammatory markers in periodontitis*. J Periodontal Implant Sci ;45:14-22
- Arróniz, P.S. et al. (2013). *Proteína C reactiva de alta especificidad como marcador de la enfermedad periodontal*. Oral año 14. Núm. 46. 1026-1029
- Benozzi, S, et al. (2010), *Atherosclerosis: biomarcadores plasmáticos emergentes*. Acta Bioquím Clín Latinoam; 44 (3): 317-28
- Bermúdez Valmore. et al. (2009). *Infección, inflamación y enfermedad vascular aterosclerótica*. Revista Latinoamericana de Hipertensión. Vol. 5 - Nº 2.
- Bokhari SAH. et al. (2013). *Non-surgical periodontal therapy reduces coronary heart disease risk markers: a randomized controlled trial*. J Clin Periodontol; 39: 1065–1074
- Buchwald S. et al. (2013). *Tooth loss and periodontitis by socio-economic status and inflammation in a longitudinal populationbased study*. J Clin Periodontol; 40: 203–211.

- Bullon, P. et al. (2014). *Obesity, Diabetes Mellitus, Atherosclerosis and Chronic Periodontitis: A Shared Pathology via Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction?* *Periodontology* 2000, Vol. 64, 139–153
- Calle CM, et al. (2012). *Enfermedad periodontal y su relación con las enfermedades cardiovasculares*. *Rev. CES Odont.* ; 25(1) 82-91.
- Carranza, F. et al. (2004). *Periodontología Clínica*. Philadelphia: McGraw-Hill.
- Ceballos, G. et al. (2006). *Disfunción endotelial y estrés oxidativo*. *Revista de Endocrinología y Nutrición*; 14(4):233-236
- Chrysanthakopoulos Nikolaos Andreas, et al. (2013). *Association of Periodontal Disease with Self-Reported Systemic Disorders in Greece*. *Oral Health Prev Dent*: 11:251-260
- Colonia-García A. et al. (2011). *Eficacia del tratamiento de la enfermedad periodontal sobre marcadores de riesgo cardiovascular*. *Rev Ces Med*; 25(2):181-192
- De Freitas Rêgo Bezerra C. et al. (2009). *Proteína C-reactiva ultrasensible en pacientes con y sin periodontitis crónica severa generalizada*. *Av Periodon Implantol*; 21, 3: 145-155.
- Delgado L. et al. (2004). *La Periodontitis como factor de riesgo en los pacientes con Cardiopatía Isquémica*. *Med Oral*;9:125-137
- Delgado L. (2012). *Procesos moleculares patogénicos de la aterosclerosis y alternativas terapéuticas para su control*. *Revista Cubana de Farmacia*; 46(2):267-280
- Demmer RT. et al. (2013) *The Influence of Anti-Infective Periodontal Treatment on C-Reactive Protein: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. *PLoS ONE* 8(10): e77441. doi:10.1371/journal.pone.0077441

- Díaz Campos A. et al. (2010). *Fisiopatología de la aterosclerosis*. Acta Neurol Colomb Vol. 26 No. 2 Suplemento (2:1)
- Dietrich T. et al. (2013). *The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease*. J Clin Periodontol; 40 (Suppl. 14): S70–S84. doi: 10.1111/jcpe.12062.
- Dye BA. et al. (2005). *Serum antibodies to periodontal pathogens and markers of systemic inflammation*. J Clin Periodontol; 32: 1189–1199. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00856.x. r Blackwell Munksgaard.
- García-Moll Xavier. et al. (2007) *Inflamación, aterosclerosis, factores de riesgo clásicos, bioestadística, significación clínica. ¿Dónde estamos?* Rev Esp Cardiol; 60(12):1220-2
- Genco, R. et al. (2010). *Periodontal Disease and Overall Health: A Clinician's Guide*. (Colgate-Palmolive, Ed.) Pennsylvania: Profesional Audience Communications, Inc.
- Goyal L. et al. (2014). *Comparative evaluation of serum C-reactive protein levels in chronic and aggressive periodontitis patients and association with periodontal disease severity*. Contemp Clin Dent; 5:484-8.
- Guerrero, A.F. et al. (2010) *Proteína C reactiva como factor de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos con enfermedad periodontal*. Oral año 11. Núm. 34. 594-596.
- Haro A. et al. (2012) *Serum lipids modify periodontal infection – C-reactive protein association*. J Clin Periodontol; 39: 817–823. doi: 10.1111/j.1600-051X.2012.01920.x.
- Hermes X, et al. (2005) *La asociación de dislipidemia y trombosis en la inestabilización de la placa aterosclerótica*. Rev Cubana Invest Biomed; 24(3)

Ide M. et al. (2014) *Periodontitis, cardiovascular disease and pregnancy outcome – focal infection revisited?* British Dental Journal Volume 217 No. 8 Oct 24 2014

Gaetti-Jardim E. et al. (2009). *Quantitative detection of periodontopathic bacteria in atherosclerotic plaques from coronary arteries.* J Med Microbiol;58:1568-1575

Jayaprakash D. et al. (2014). *Effect of periodontal therapy on C-reactive protein levels in gingival crevicular fluid of patients with gingivitis and chronic periodontitis: A clinical and biochemical study.* J Indian Soc Periodontol; 18:456-60.

Kouki, M. et al. (2013) *Periodontal Disease As A Potential Factor For Systemic Inflammatory Response In The Dog.* J Vet Dent Vol. 30 No.1 Spring

Leite ACE, et al. (2014). *Effects of periodontal therapy on C-reactive protein and HDL in serum of subjects with periodontitis.* Rev Bras Cir Cardiovasc; 29(1):69-77

Li Y. Z. Lu. et al. (2015) *Metabolic Syndrome Exacerbates Inflammation and Bone Loss in Periodontitis.* Journal of Dental Research, Vol. 94(2) 362– 370

Friedewald, Kornman, Beck, et al. (2009). *The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: Periodontitis and Atherosclerotic Cardiovascular Disease.* J Periodontol

Fuertes Liscary Rufin et. al. (2008). *Evidencias Que Demuestran La Relacion Entre Las Enfermedades Periodontales Y Las Cardiovasculares.* Rev Haban Cienc Méd La Habana, Vol Vii No. 4.

Gómez, J. *La proteína C reactiva como marcador de cualquier tipo de inflamación.* Clin Invest Arterioscl. 2006;18(3):96-8

Lockhart P. et al. (2012). *Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Disease: Does the Evidence Support an Independent Association? A Scientific Statement From the American Heart Association*. American Heart Association. *Circulation*;125:2520 –2544.

López. N. et al. (2006). *Evidencias de la Asociación entre Enfermedad Periodontal y Enfermedades Cardiovasculares*. *Rev Chil Periodon Oseint*;3(3):32-35

López. N. et al. (2009). *Efectos del tratamiento periodontal sobre los marcadores de inflamación sistémica en pacientes con riesgo de enfermedad cardíaca coronaria*. Estudio piloto. *Rev Méd Chile*; 137: 1315-1322

Manjunath S. et al. (2013) *Estimattion Of C-Reactive Protein In Gingival Crevicular Fluid As Biomarker In Periodontal Health And Disease*. *Indian Journal of Dental Sciences*. December Issue:5, Vol.:5.

Molina López de Nava. S. et al. (2014). *Enfermedad periodontal, nivel de proteína C reactiva y su relación con enfermedades sistémicas*. *Odontología Actual / año 11, núm. 140*

Morado Pinho M. et al. (2013). *Periodontitis and atherosclerosis: an observational study*. *J Periodont Res*;48: 452–457.

Mosley, M. et al. (2014). *North Carolina Cardiologists' Knowledge, Opinions and Practice Behaviors Regarding the Relationship between Periodontal Disease and Cardiovascular Disease*. Vol. 88, No. 5

Nethravathy RR, et al. (2014). *Evaluation of circulatory and salivary levels of heat shock protein 60 in periodontal health and disease*. *Indian J Dent Res*;25:300-4.

Offenbacher, S. et al. (2009). *Results From the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: A Pilot Multicentered, Randomized, Controlled Trial to Study Effects of Periodontal Therapy in a*

Secondary Prevention Model of Cardiovascular Disease. J Periodontol; 80(2): 190–201.
doi:10.1902/jop.2009.080007.

Oliveira F. et al. (2010). Systemic inflammation caused by chronic periodontitis in acute ischemic heart attack patients. Rev Bras Cir Cardiovasc;25(1):51-58

Ramírez et al. (2011). *Periodontal treatment effects on endothelial function and cardiovascular disease biomarkers in subjects with chronic periodontitis: protocol for a randomized clinical trial.* Trials 12:46.

Ramírez JH et al. (2014). *Biomarkers of cardiovascular disease are increased in untreated chronic periodontitis: a case control study.* Australian Dental Journal; 59: 29–36

Ramírez. J. et al. (2005). *¿Es la enfermedad periodontal un factor de riesgo cardiovascular? Revisión de la evidencia experimental y clínica.* Revista Estomatología. Volumen 13 N° 2

Reyes L, et al. (2013). *Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology.* J Clin Periodonto; 40 (Suppl. 14): S30–S50. doi: 10.1111/jcpe.12079

Rosado A. et al. (2008). *Evidencias científicas de la relación entre periodontitis y enfermedades cardiovasculares.* Av Periodon Implantol; 20, 3: 173-181.

Ruíz, M. et al. (2014). *Prevalencia De Enfermedad Periodontal Y Valoración De Proteína C-Reactiva Ultrasensible En Pacientes Con Cardiopatía Isquémica Establecida En El Hospital De La Policía Quito N° 1. Universidad Internacional Del Ecuador Facultad De Ciencias Médicas Y De La Salud Escuela De Odontología.*

Schenkein HA. et al. (2012). Loos BG. *Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases Skaleric, E., Milan Petelin, Boris Gaspirc & Uros Skaleric. Periodontal Inflammatory Burden Correlates With C-Reactive Protein Serum Level.* Acta Odontologica Scandinavica; 70: 520–528

- Schenkein HA. et al. (2013). *Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases*. J Clin Periodontol; 40 (Suppl. 14): S51–S69. doi: 10.1111/jcpe.12060.
- Stein J. et al. (2010). *Clinical Periodontal and Microbiologic parameters in patients with acute myocardial infarction*. J Periodontol;80:1581-1589
- Suarez Loaiza. et al. (2001). *Fisiopatología De La Aterosclerosis, Primera Parte*. Rev. Costarric. Cardiol, San José , V. 3, N. 2, P. 54-63
- Tawfig A. et al. (2015). *Effects of non-surgical periodontal therapy on serum lipids and C-reactive protein among hyperlipidemic patients with chronic periodontitis*. J Int Soc Prevent Communit Dent;5:49-56.
- Teeuw WJ. et al. (2014). *Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis*. J Clin Periodontol; 41: 70–79. doi: 10.1111/jcpe.12171.
- Teles, R. et al. (2011). *Mechanisms Involved In The Association Between Peridontal Diseases And Cardiovascular Disease*. Oral Dis; 17(5): 450–461. Doi:10.1111/J.1601-0825.2010.01784.X.
- Tonetti MS. et al. (2007). *Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases*.
- Tonetti, M. et al. (2007). *Treatment of Periodontitis and Endothelial Function*. N Engl J Med ;356:911-20.
- Valmore Bermúdez. et al. (2010). *Infección, inflamación y enfermedad vascular aterosclerótica* Revista Latinoamericana de Hipertensión, vol. 5, núm. 2, pp. 28 37, Sociedad Latinoamericana de Hipertensión Organismo Internacional.

Van Dyke T, et al. (2008). *The management of Inflammation in Periodontal Disease. J Periodontol*; 79(8):1601-1608

Vanzato, A. et al. (2011). *Influencia De La Enfermedad Periodontal Sobre Las Células Sanguíneas Y Los Niveles De Proteína C Reactiva. Acta Odontológica Venezolana - Volumen 49 N° 2*

Verdejo París, Juan. et al. (2016) *Función endotelial. Archivos de cardiología de México*, 76(Supl. 2), 164-169

Wada. K. et al. (2010). *Molecular Dissection Of Porphyromonas Gingivalis related Atherosclerosis: A Novel Mechanism Of Vascular Disease. Periodontology 2000, Vol. 54, 222–234*

Yamazaki K. et al. (2004). *Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. J Periodont Res* 2005; 40: 53–58. _ Blackwell Munksgaard

Yu Y-H. et al. (2015). *Cardiovascular risks associated with incident and prevalent periodontal disease. J Clin Periodontol*; 42: 21–28. doi: 10.1111/jcpe.12335

Zerón, A. et al. (2013). *Consenso. 9o Taller Europeo-Enfermedades periodontales y Enfermedades sistémicas. Revista ADM*; 70 (4): 213-223