

# La periodontitis como factor de riesgo en los pacientes con cardiopatía isquémica

Omaira Luis Delgado <sup>(1)</sup>, José Javier Echeverría García <sup>(2)</sup>, Leonardo Berini Aytés <sup>(3)</sup>, Cosme Gay Escoda <sup>(4)</sup>

(1) Odontóloga. Alumna del Máster de Cirugía e Implantología Bucal. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona

(2) Catedrático de Periodoncia. Profesor del Máster de Cirugía e Implantología Bucal. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona

(3) Profesor Titular de Patología Quirúrgica Bucal y Maxilofacial. Profesor del Máster de Cirugía e Implantología Bucal. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona

(4) Catedrático de Patología Quirúrgica Bucal y Maxilofacial. Director del Máster de Cirugía e Implantología Bucal. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona. Cirujano Maxilofacial del Centro Médico Teknon. Barcelona. España

## Correspondencia:

Dr. Cosme Gay Escoda.

Centro Médico Teknon

C/ Vilana, 12.

08022. Barcelona.

E-mail: [cgay@bell.uib.es](mailto:cgay@bell.uib.es)

<http://www.gayescoda.com>

Recibido: 23-02-2002 Aceptado: 1-06-2003

Luis-Delgado O, Echeverría-García JJ, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. La periodontitis como factor de riesgo en los pacientes con cardiopatía isquémica. *Med Oral* 2004;9:125-37.  
© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1137 - 2834

## RESUMEN

La patología cardiovascular y en especial la cardiopatía isquémica (CI) se encuentran entre las principales causas de muerte en el mundo occidental. Recientemente se ha incrementado el interés en investigar la relación entre la cardiopatía isquémica y diversas patologías infecciosas como desencadenantes de la misma, como se ha observado con la *Clamydia pneumoniae* y el *Helicobacter pylori*. La periodontitis también se ha relacionado con el incremento de riesgo de aparición de enfermedad coronaria, debido a que ambas patologías presentan algunas características comunes como la edad, el sexo y el hábito tabáquico entre otras. Existen muchas similitudes entre la patología vascular inducida por bacterias y la historia natural de la aterogénesis. El principal mecanismo de acción entre la periodontitis y la cardiopatía isquémica radica en el efecto que las bacterias y sus endotoxinas producen sobre las reacciones inflamatorias, los procesos hemostáticos y las alteraciones en el metabolismo de los lípidos. Sin embargo existen autores que defienden que la periodontitis es un epifenómeno y que son necesarios mas estudios para determinar la relación causa-efecto entre estas dos patologías multifactoriales.

**Palabras clave:** *Periodontitis, cardiopatía isquémica, enfermedad coronaria, aterosclerosis.*

## INTRODUCCION

La patología cardiovascular se presenta muy frecuentemente en la población adulta y se encuentra entre las principales causas de muerte en el mundo occidental. Engloba una gran variedad de alteraciones cardíacas y circulatorias tanto del sistema arterial como venoso entre las que se encuentran las arritmias cardíacas, las lesiones valvulares, la patología isquémica y la insuficiencia cardíaca entre otras. De todas ellas, la cardiopatía isquémica es la alteración más interesante en cuanto a su posible relación con la enfermedad periodontal.

Ante todo deberíamos definir la cardiopatía isquémica (CI) como la disminución en la perfusión miocárdica, lo que trae como consecuencia un menor aporte de oxígeno al corazón, así como una mayor acumulación de metabolitos que normalmente serían eliminados del organismo (1). Se suelen emplear términos sinónimos como isquemia del miocardio, insuficiencia coronaria o enfermedad coronaria. La causa más frecuente de la CI es la obstrucción de las arterias coronarias debido, en la mayor parte de los casos, a la aterosclerosis. Esta última es una enfermedad crónica que involucra a las arterias de mediano y gran calibre, tanto en su capa muscular como en la elástica (2). Cuando afecta a las arterias coronarias produce su estrechamiento u oclusión lo que da lugar a una irrigación deficiente del corazón, facilitando la aparición de la angina de pecho y/o el infarto de miocardio (3).

Recientemente se ha incrementado el interés en investigar la relación existente entre la CI y determinadas patologías infecciosas como factor desencadenante de la misma. Entre éstas se encuentra la periodontitis, que asimismo se ha relacionado con el incremento del riesgo de aparición de enfermedad coronaria (3). Existen muchos estudios (3-10) que hacen referencia a la posibilidad de una asociación entre la periodontitis y el riesgo de aparición de patología cardiovascular, incluyendo la CI y el infarto de miocardio. Ambas enfermedades tienen características comunes en los pacientes que las presentan, como son la edad, el sexo, el nivel educacional, el hábito tabáquico y la hipertensión arterial entre otras. Sin embargo, también existen autores como Kinane (11), Seymour (12), Seymour y Steele (13), o Armitage (14), que aducen que no existen suficientes estudios para afirmar que las enfermedades sistémicas, exceptuando la endocarditis bacteriana, puedan estar relacionadas con la periodontitis.

El objetivo del presente artículo es conocer los factores asociados a la periodontitis que puedan incrementar el riesgo de que se presente una cardiopatía isquémica.

## EPIDEMIOLOGIA

Según la OMS, la enfermedad cardiovascular es la causa del 20% de las muertes de la población a nivel mundial (15). En lo que respecta a las cardiopatías isquémicas, es una de las principales causas de muerte a partir de los 40 años en los hombres y de los 64 años en las mujeres (16). Se presenta en 4 de cada 1.000 hombres entre los 35 y 44 años, en 10 de cada 1.000 entre los 45 y 54 años y en 20 personas de cada 1.000 entre los 55 y 64 años (3), y causa el 70% de los fallecimientos a partir de los 75 años de edad (16). En los Estados Unidos de Norteamérica, la trombosis coronaria y el infarto de miocardio representan el 56,5% del total de las causas de muerte y generalmente son atribuidas a alguna complicación de la aterosclerosis (11, 15-17).

En cuanto a la periodontitis, es una infección crónica de los tejidos de soporte del diente que se encuentra presente en el 15% de los adultos entre los 21 y 50 años y en más del 30% de los pacientes mayores de 50 años de edad (18). En los Estados Unidos de Norteamérica, el 40% de los adultos mayores de 50 años presentan edentulismo parcial o total por periodontitis (19).

## ETIOPATOGENIA DE LA CARDIOPATIA ISQUEMICA

La aterosclerosis está presente en más del 90% de los casos de CI (1), por lo que se podría decir que es su principal factor etiológico, aunque puede observarse en arterias coronarias completamente normales o por causas obstructivas sin origen ateromatoso.

La reducción de la luz de las arterias coronarias en un grado moderado o severo, sin llegar a su oclusión, mantiene una irrigación insuficiente del miocardio, lo cual puede producir una angina de pecho (isquemia) o un infarto del miocardio (necrosis). Las lesiones muy obstructivas causan la isquemia y/o necrosis del miocardio debido a que pueden estrechar la luz arterial en un 75% de su calibre (2).

La aterosclerosis es una forma de arterioesclerosis (endure-

cimiento y engrosamiento de la pared arterial) que afecta principalmente a la capa íntima de la aorta torácica o abdominal y sus ramas, entre las que se encuentran las arterias coronarias, renales, cerebrales y de las extremidades inferiores (2, 17, 20). Las zonas más susceptibles son aquellas que presentan importantes alteraciones del flujo vascular como las bifurcaciones arteriales (4, 21). Según la OMS, la aterosclerosis contribuye a la acumulación local de lípidos, carbohidratos complejos, sangre y derivados hemáticos, tejido fibroso y calcio, formándose así los trombos plaquetarios (2, 4, 20-22).

La lesión precoz comienza como una estría grasa, amarillenta, ligeramente elevada formada por acumulaciones subendoteliales de células espumosas (macrófagos con su citoplasma lleno principalmente de colesterol). Estas estrías pueden desaparecer espontáneamente o por el contrario pueden evolucionar a placas fibrosas, elevadas, compuestas por una capa densa de células musculares lisas hipertróficas y tejido conjuntivo que rodean un centro necrótico de residuos celulares, cristales de colesterol y células espumosas, macrófagos y linfocitos (2, 21). Estas placas ateromatosas pueden originar toda una serie de complicaciones en forma de fisuras, trombosis vascular, calcificaciones, hemorragias y/o aneurismas.

La CI también puede ser producto de la trombosis arterial, el tromboembolismo y/o el aumento de la viscosidad sanguínea. La trombosis arterial ocurre posteriormente a la ruptura de una placa ateromatosa, que expone el subendotelio vascular al flujo sanguíneo, activando la cascada de la coagulación. Estos trombos pueden aumentar las lesiones ateromatosas o pueden ocluir total o parcialmente la luz de las arterias, produciendo un infarto de miocardio, una angina inestable o algún accidente cerebrovascular; en este último caso se hablaría de tromboembolismo. El aumento de la viscosidad sanguínea produce una resistencia al flujo sanguíneo. Se observa comúnmente en los casos de policitemias (aumento del número de glóbulos rojos), paraproteinemias (incremento de las inmunoglobulinas y otros complejos sanguíneos) y en las leucemias hiperleucocíticas (4).

Entre los factores que favorecen la aparición de la aterosclerosis se encuentran la edad, el sexo, la hipercolesterolemia, el consumo de tabaco, la diabetes mellitus, la obesidad, el sedentarismo (3-7, 16, 20, 22) y la infección crónica (6, 7, 20), aunque en muchos casos la presencia de estos factores no permite predecir la patología coronaria (8).

Sin embargo, existen pacientes que aún teniendo factores de riesgo, no padecen ninguna complicación coronaria, lo cual puede deberse a la presencia de factores ambientales o genéticos que hacen que existan variaciones en el comportamiento frente a la patología isquémica. Algunos autores han apuntado hacia la presencia de la relación infección-inflamación como un factor predisponente frente a las cardiopatías isquémicas (5, 20).

## FACTORES ASOCIADOS A LA CARDIOPATIA ISQUEMICA Y A LA PERIODONTITIS

Existen una serie de condiciones, fisiológicas o patológicas, que pueden asociarse a la presencia de periodontitis y de enfermedades coronarias. A continuación comentaremos cada uno

de los factores que pueden tener mayor o menor relevancia en la aparición de ambas entidades:

1.- Sexo. Si nos referimos a la CI, los hombres son el grupo más afectado por esta patología. En hombres menores de 75 años se observa una mayor frecuencia de accidentes cardiovasculares en comparación con las mujeres de la misma edad (16). En las mujeres la incidencia se retrasa con respecto a la de los hombres en diez años para la cardiopatía coronaria y en veinte años para el infarto de miocardio. A partir de los 65 años de edad, las mujeres se vuelven tan vulnerables a la mortalidad cardiovascular como los hombres.

Otra condición que influye, en relación con el sexo, es el cambio hormonal; por ejemplo, en las mujeres post-menopáusicas la tasa de incidencia de cardiopatía coronaria es dos a tres veces superior a la de las mujeres de la misma edad que aún no han tenido la menopausia (16), lo cual indicaría un posible efecto protector de las hormonas esteroideas femeninas (23).

2.- Edad. Es un factor de riesgo tanto para la patología cardiovascular como para la periodontitis ya que, como se comentó anteriormente, más del 30% de los adultos mayores de 50 años de edad presentan periodontitis. En cuanto a la CI, comprende casi el 75% de las enfermedades cardiovasculares, tanto en hombres como mujeres mayores de 75 años. Los accidentes cardiovasculares originados a partir de una enfermedad coronaria disminuyen con la edad, mientras que el ictus y la insuficiencia cardíaca aumentan con la misma (16). Se ha comprobado que la incidencia y la gravedad de la CI aumenta con la edad en ambos sexos.

3.- Hipertensión arterial. Es de todos conocido que la hipertensión arterial es un factor de riesgo en la incidencia de la CI (23). A pesar de esto, no se ha descrito ninguna relación directa entre la periodontitis y la hipertensión arterial.

4.- Tabaco. El tabaquismo es uno de los principales factores de riesgo para la CI, sobre todo en caso de fumadores de cigarrillos más que en los individuos que fuman pipa o cigarro puro (23). Se ha determinado que el consumo de tabaco se encuentra muy relacionado con la elevación de los niveles plasmáticos de fibrinógeno y que éstos tienen una relación muy directa con la posible aparición de una cardiopatía coronaria. Un incremento del fibrinógeno en el plasma podría acelerar la aparición de las lesiones ateroscleróticas o podría aumentar la probabilidad de una trombosis oclusiva a partir de una placa ateromatosa (23). El tabaco también se encuentra asociado al incremento del recuento leucocitario, del hematocrito y de la viscosidad sanguínea, siendo todos ellos elementos asociados al riesgo de una CI (4, 24).

Por otra parte, el hábito de fumar cigarrillos agrava la enfermedad periodontal y es considerado como un factor de predicción de la pérdida de inserción, de la disminución del nivel óseo así como de la respuesta deficiente frente al tratamiento convencional (24).

El tabaco induce varios cambios en la sangre entre los que se encuentra la formación de radicales libres a partir de los neutrófilos periféricos, el incremento en los productos de peroxidación de los lípidos y además afecta la quimiotaxis. Por otra parte, disminuye la capacidad inhibitoria de la a-1

antitripsina sobre la tripsina, agravando la severidad de la periodontitis (24). Emingil y cols. (7) observaron que el 73% de los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio eran fumadores.

En el estudio realizado por Fredriksson y cols. (24) se demostró que el tabaco aumenta el número de leucocitos y disminuye la síntesis de IgG, la cual es significativamente menor que en los pacientes no fumadores, presenten o no periodontitis. Esto se debe a que el tabaco puede dificultar la función de los linfocitos y por ende la producción de IgG.

5.- Diabetes. Es de consenso general que el paciente diabético debe controlar cualquier infección, ya que ésta puede descompensar la enfermedad de base. La periodontitis, como enfermedad infecciosa, empeora la diabetes y a su vez, ésta influye desfavorablemente tanto en la patología periodontal como en la cardiopatía isquémica (25). Katz y cols. (22) describen que los individuos con diabetes y CI presentan mayor profundidad de las bolsas periodontales que los del grupo control (sanos).

En el modelo propuesto por Beck y cols. (7) para determinar el posible mecanismo por el que se puede generar una CI a partir de la periodontitis, se describe que en los pacientes con periodontitis y diabetes insulino-dependiente es posible que exista una secreción anormal de citoquinas que puedan condicionar un riesgo elevado de presentar una CI.

Por otra parte, la diabetes mal controlada puede producir una hiperlipidemia prolongada que afectaría la función de las células mieloides (26, 27). Los pacientes con diabetes tipo II mal controlada e hiperlipidemia presentan una inflamación gingival severa y tienen tendencia a presentar aumento de los niveles IL-1 en el fluido crevicular. El metabolismo de los lípidos se encuentra influenciado por la IL-1, IL-6, IL-8 y el TNF-, que actúan incrementando la síntesis hepática de lipoproteínas (29).

6.- Dieta. Se sabe que existe una relación estrecha entre la ingesta media de grasas y colesterol, los niveles de colesterol en suero, la gravedad de la aterosclerosis y las tasas de morbilidad y mortalidad.

Sin embargo existen autores que han descrito que el consumo de lípidos en la dieta no se encuentra directamente relacionado con niveles altos de colesterol en suero. Esto se debe en parte a las diferencias genéticas entre los individuos y a la forma de metabolizar las grasas de la dieta. Lo que no es discutible es que los niveles altos de colesterol en suero se encuentran asociados al riesgo de CI (9, 23, 27, 28).

Es preciso saber que el colesterol total en suero no es homogéneo ni hidrosoluble, por lo que necesita unirse con las proteínas plasmáticas para mantenerse en solución, formándose así las lipoproteínas. Existen las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y las de baja densidad (LDL). Estas últimas con un alto poder aterogénico, sobre todo las partículas pequeñas y densas que pueden ser filtradas a través de la pared arterial, favoreciendo la aterogénesis (23).

Autores como Katz y cols. (22), Wu y cols. (9), Seymour (12) y Saito y cols. (27) confirman la relación existente entre la periodontitis y la hipercolesterolemia. En cuanto a los triglicéridos, pueden encontrarse niveles elevados en los pacientes con periodontitis, aunque Katz y cols. (22) no encontra-

ron ninguna relación entre los triglicéridos y la periodontitis. La hiperlipidemia crónica puede perjudicar la resistencia del individuo frente a las infecciones bacterianas. Una dieta rica en grasas resulta en una disminución de la función de los neutrófilos polimorfonucleares (PMN), aunque aumenta la liberación de aniones superóxido (13) u oxidantes reactivos (29), citoquinas y factores de crecimiento a partir de los PMN estimulados (4, 9, 18, 24, 26). Los PMN activados se encuentran relacionados tanto con lesiones sobre el tejido periodontal como sobre las válvulas cardíacas.

La relación entre la hiperlipidemia y la periodontitis radica en la respuesta inflamatoria del individuo frente a los lipopolisacáridos (LPS) de los microorganismos patógenos como la *Porphyromonas gingivalis* (12, 13, 27). Los LPS actúan activando una cascada inflamatoria mediada por las citoquinas y generando complicaciones asociadas con la aterosclerosis (9). En el estudio realizado por Cutler y cols. (26) observaron que los factores más asociados a las periodontitis eran los triglicéridos y los anticuerpos contra la *Porphyromonas gingivalis*. En este estudio *in vitro* se apreció que cuando aumentan los triglicéridos, se potencia la producción de IL-1 por parte de los PMN.

## LA INFECCION COMO DESENCADENANTE DE LA CARDIOPATIA ISQUEMICA

Se reconoce a la infección como un factor de riesgo tanto para la aterosclerosis como para las enfermedades tromboembólicas. Existen muchas similitudes entre la patología vascular inducida por bacterias y la historia natural de la aterogénesis, lo cual ha llevado a muchos investigadores a suponer que además de los factores genéticos, de la dieta y del sedentarismo, las infecciones de origen desconocido podrían contribuir a la aparición de patología cardiovascular (4, 6, 10, 20, 30-32). Patel y cols. (32) postulan que las infecciones crónicas que se acompañan de una respuesta inflamatoria persistente pueden aumentar el riesgo de una CI por el incremento de la concentración de fibrinógeno y ácido siálico, los cuales son predictores de las enfermedades coronarias.

Entre las infecciones crónicas que se han relacionado con este riesgo se encuentran las producidas por los Citomegalovirus, por *Helicobacter pylori* y *Clamidia pneumoniae* (4, 6, 10, 14, 20, 30-33). La periodontitis es una infección crónica causada frecuentemente por bacterias Gram negativo como *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* y/o *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, las cuales interactúan con los neutrófilos y los monocitos para favorecer la reacción inflamatoria y la formación del trombo por agregación plaquetaria (6). Se ha observado que la *Porphyromonas gingivalis* es capaz de invadir las células endoteliales, colonizar el espacio vascular subendotelial y se han encontrado en las placas ateromatosas de pacientes que han sufrido CI (25).

Herzberg y Meyer (28) realizaron un estudio *in vivo* donde observaron que al inocular *Streptococcus sanguis* en conejos se producía una rápida agregación plaquetaria con alteraciones en el ECG, la presión sanguínea y la contractibilidad cardíaca que eran directamente proporcionales a la dosis aplicada.

Mattila y cols. (29) sugieren que la asociación entre la periodontitis y la CI podría deberse al efecto de las bacterias sobre las células que participan en la patogenia de la aterosclerosis y la trombosis arterial.

Estas bacterias o sus endotoxinas, como los LPS, pueden alterar la integridad del endotelio vascular, producir una hiperplasia de la musculatura lisa de los vasos sanguíneos mayores, pudiendo cursar con una degeneración grasa de la misma y además favorecer la liberación de citoquinas como la interleukina-1 y el factor de necrosis tumoral y la proteína C-reactiva (IL-1, TNF- y CRP) (26). Estos factores pueden favorecer el desarrollo y evolución de la aterosclerosis (34), así como pueden producir la coagulación intravascular debido a que alteran la función plaquetaria, la coagulación sanguínea y el metabolismo de los lípidos, facilitando así la hiperlipidemia (9, 26).

## LA PERIODONTITIS Y LA CARDIOPATIA ISQUEMICA

Se cree que la periodontitis juega un papel importante en el desarrollo de diferentes enfermedades sistémicas (35) y muchos autores establecen que ésta se encuentra relacionada con algunas enfermedades cardiovasculares (4-10). Se ha descrito que la severidad de la enfermedad periodontal puede estar directamente asociada al riesgo de una cardiopatía coronaria (12). La relación existente entre la deficiente higiene bucal y el riesgo de sufrir una patología coronaria se presenta independientemente de la hipertensión arterial, la edad, el sexo, el hábito tabáquico o la presencia de diabetes (13). Esta afirmación se basaría en la capacidad que tiene la infección periodontal para alterar la respuesta inflamatoria del individuo (20). Sin embargo, Mattila y cols. (36) observaron que puede existir una estrecha relación entre la CI, la edad y la infección dentaria crónica, como la periodontitis. Así, los individuos que desarrollan una cardiopatía isquémica a edades tempranas pueden ser aquellos que han presentado enfermedad periodontal crónica desde jóvenes.

Ambas patologías son enfermedades crónicas, multifactoriales y posiblemente compartan características y factores etiológicos en común, por lo que podrían coexistir como un complejo o síndrome (25). Suelen existir factores comunes como el hecho de que suele presentarse en personas de sexo masculino de bajo nivel cultural, fumadores y en ocasiones diabéticas, lo cual no quiere decir que se excluyan otras situaciones clínicas.

Entre los factores que favorecen la aparición de la aterosclerosis y el infarto de miocardio se encuentran la periodontitis, la diabetes y la obesidad (13, 27). Katz y cols. (22) afirman que los individuos con enfermedad periodontal presentan el doble de riesgo de padecer alguna patología cardiovascular si se comparan con pacientes sanos. En un paciente cardiópata se ha considerado que la periodontitis sería tan importante como la hipertensión arterial, las alteraciones de los lípidos o de la masa corporal. En el caso del infarto de miocardio, la periodontitis sería tan determinante como el hábito de fumar o la hipertensión arterial (15).

1.- Características de la periodontitis en los pacientes con CI. Se han realizado diversos estudios para determinar la relación entre ambas entidades nosológicas. Para valorar la salud bucal se han empleado diversos métodos como el índice dental que

cuantifica las caries presentes en la boca del paciente, el sondaje de las bolsas periodontales, la presencia de lesiones periapicales, de sangrado gingival, el número de dientes ausentes, así como si existe o no pericoronaritis.

Beck y cols. (17) en un estudio efectuado en 1.996 observaron que un sondaje mayor de 3mm de profundidad en una bolsa periodontal, generalizado en toda la boca, incrementa el riesgo de presentar una CI. Según explican, existe una fuerte correlación entre el nivel de pérdida ósea periodontal y el infarto de miocardio, lo que incrementa el riesgo de un fenómeno tromboembólico. Mackenzie y Milard (37) describen resultados similares donde la pérdida de altura ósea se hacía más evidente en los pacientes con aterosclerosis que en el grupo control. Emingil y cols. (6) encontraron una asociación entre la periodontitis y el infarto agudo de miocardio, con presencia generalizada de bolsas periodontales  $\geq 4$ mm en el 45% de los pacientes con antecedentes de infarto, y del 25% en los controles. En un estudio de casos y controles, Syrjänen (38) observó que la mala higiene bucal era significativamente mayor en varones con CI que en los controles. Un estudio de 50 pacientes de Kweider y cols. (39) reveló que los pacientes con periodontitis tenían valores significativamente más altos de fibrinógeno y de leucocitos que los controles.

Ebersole y cols. (5) describen la relación existente entre la periodontitis y la alteración de los perfiles de los lípidos o las lipoproteínas, apreciándose una correlación positiva entre la severidad de la periodontitis y los niveles totales de colesterol, triglicéridos y LDL-colesterol. En cambio, apenas se modifican los niveles de HDL (5, 9) y la ApoA-1, que es un importante componente anti-aterogénico de la HDL. Por este motivo, se puede afirmar que la periodontitis favorece un estado de dislipoproteinemia.

Las alteraciones más comunes en el metabolismo de los lípidos que están relacionadas con la infección son el incremento del VLDL y el descenso de los niveles de colesterol HDL (9).

Seymour y Steele (13) hicieron una revisión de los estudios previos realizados para determinar la relación existente entre periodontitis y CI. Mencionan el estudio realizado por Mattila y cols. (39) quienes concluyeron que la salud bucodental es un índice para predecir la enfermedad coronaria, así como la historia previa de infartos de miocardio y la diabetes, ya que los pacientes que sufrieron infarto agudo de miocardio tenían periodontitis y peor salud bucal en comparación con los pacientes sanos. Otra conclusión a la que llegaron es que la gravedad de las infecciones dentarias se correlacionaba con la extensión de la aterosclerosis coronaria y además, que los individuos con infecciones dentarias graves tienen niveles superiores de factor antigénico de von Willebrand, leucocitos y fibrinógeno. En el suplemento del *European Heart Journal* (37), de 1.993 se enumeran varios hallazgos que hacen referencia a la periodontitis y la CI, como son: 1) el factor VIII se encuentra asociado a la mala higiene bucodental, 2) el número de dientes ausentes por periodontitis tiene una relación directamente proporcional a la prevalencia de la CI y 3) los individuos con periodontitis presentan elevadas cantidades de fibrinógeno circulante en sangre (40).

En el estudio realizado por DeStefano y cols. (41) se observó que los pacientes con periodontitis tienen un 25% más de riesgo de sufrir una CI que en los controles y si son pacientes mayores de 50 años, el riesgo aumenta hasta un 70%. Igualmente afirman que los individuos con grandes pérdidas óseas muestran un 50% de incremento en la incidencia de CI.

Joshiyura y cols. (19, 42) describen que los pacientes edéntulos consumen en su dieta más grasas saturadas y colesterol, y una menor cantidad de frutas, vegetales, carotenos y fibras. En sus estudios encontraron que la incidencia de CI aumentaba en los pacientes con 10 ó menos dientes remanentes en boca, cuando el edentulismo era debido a la periodontitis. Loesche y cols. (8) presentan resultados similares en su estudio, donde se asocia la enfermedad coronaria con el número de dientes perdidos; así el 53% de los pacientes edéntulos presentaban enfermedad coronaria. Takata y cols. (43) describen una relación de predicción entre el número de dientes perdidos y el riesgo de presentar una CI en pacientes octogenarios, en los casos de individuos con 20 ó más dientes presentes en boca tienen menos riesgo de padecer CI, sin embargo no encontraron ninguna relación lineal entre el número de dientes perdidos y las alteraciones en los electrocardiogramas.

En los estudios realizados por Mercado y cols. (44, 45) se observó una prevalencia de patología cardiovascular del 14,2 % en los pacientes con periodontitis entre moderada y severa, con respecto a la población sin periodontitis (4 %).

2.- Asociación entre la periodontitis y la cardiopatía isquémica. El principal mecanismo de acción entre la periodontitis y la CI radica en el efecto que las bacterias y sus endotoxinas producen sobre las reacciones inflamatorias, los procesos hemostáticos y las alteraciones en el metabolismo de los lípidos (9).

En la bolsa periodontal se encuentra una gran cantidad de bacterias Gram negativo que entran en contacto con el tejido conectivo subyacente y con los vasos sanguíneos periodontales. A partir de esta infección periodontal se produce una bacteriemia crónica subclínica a consecuencia de la cual se produce una liberación periódica de citoquinas como la CRP, la 1-antitripsina, la haptoglobina, el fibrinógeno, los tromboxanos, la IL-1, la IL-6, la IL-8 y el TNF-, que también pasan a la circulación general (5, 7, 13, 18, 25, 33, 39, 44). Todos estos factores pueden iniciar la adhesión y agregación plaquetaria, promoviendo la formación de células espumosas y la acumulación de colesterol en la capa íntima arterial lo que favorece la aterosclerosis y la trombosis, pudiéndose producir así una enfermedad coronaria (13).

Según Ebersole y cols. (5) el nivel de CRP disminuye ante la presencia de gingivitis y aumenta en el caso de la periodontitis; en cambio el fibrinógeno aumenta tanto con la gingivitis como con la periodontitis. Sin embargo, Wu y cols. (9) observaron que la CRP se encuentra más relacionada con una gingivitis con poco sangrado que con una periodontitis leve o moderada.

También se ha relacionado la periodontitis con el factor de von Willebrand, que se encuentra elevado en los pacientes diabéticos con infecciones causadas por bacterias Gram negativo, las cuales favorecen la liberación de este factor por parte de las células endoteliales (13).

Otro mecanismo que se ha considerado es la respuesta

inmunológica, ya que la reacción frente a la periodontitis varía entre individuos y esto puede deberse a diferencias genéticas, en particular a la capacidad secretora de los monocitos. Existe un fenotipo hiperinflamatorio (MØ+) para los monocitos que puede liberar de 3 a 10 veces más cantidades de mediadores pro-inflamatorios como las PGE2, la IL-1 y el TNF- que los monocitos que no poseen este fenotipo (MØN) (12-14, 17, 30, 46). Se ha descrito la presencia de este fenotipo en los pacientes con formas agresivas de periodontitis y además, el fenotipo (MØ+) puede ser exacerbado por ciertos factores como la dieta. Estos monocitos juegan un papel muy importante en la formación de ateromas y con el riesgo de tromboembolismo, lo cual podría relacionar a la periodontitis con la CI (46).

### 3.- Hallazgos hematológicos en los pacientes con CI y periodontitis.

Existen muchos marcadores sistémicos que se han identificado en las diferentes cardiopatías. Entre estos marcadores se encuentran la proteína C-reactiva (CRP), que se considera un factor de riesgo independiente para los accidentes cardíacos (9, 10). En un estudio realizado por Loos y cols. (10) se valoró la presencia de ciertos marcadores de la inflamación en la circulación periférica de los pacientes con periodontitis y CI entre los que se encontraban la CRP, el fibrinógeno, la IL-1, IL-6 y el TNF-. Sus propiedades pro-inflamatorias podrían incrementar la actividad inflamatoria en las lesiones coronarias y así predisponer a la patología cardiovascular (4). Tanto el CRP como la IL-6 pueden encontrarse más elevados en pacientes fumadores que en los no fumadores y aunque Loos y cols. (10) no encontraron ninguna diferencia entre ambos grupos, sin embargo describieron que la IL-6 induce la formación hepática de CRP.

Entre los hallazgos hematológicos es frecuente que los pacientes cardiopatas presenten leucocitosis, que en muchos casos puede ser inducida por una infección o inflamación crónica que ha pasado desapercibida (10).

En el estudio realizado por Wu y cols. (9) se observó una relación estadísticamente significativa entre la salud periodontal, la CRP y el fibrinógeno. Esto puede deberse a que en los casos de pacientes con infecciones crónicas aumentan los niveles de fibrinógeno en el plasma (4), lo cual incrementa la viscosidad sanguínea (9).

### 4.- La periodontitis como un epifenómeno en los pacientes con cardiopatía isquémica.

También existen numerosos autores que no han encontrado ninguna relación entre estas dos patologías, entre ellos se encuentran Hujoel y cols. (47) que concluyen en su estudio que la periodontitis puede coincidir con la presencia de CI, pero no necesariamente incrementa el riesgo de su aparición. En el supuesto caso de que así fuera, este riesgo debería ser reversible ya que al tratar la periodontitis desaparecería la probabilidad de producirse una enfermedad coronaria.

En el caso de los pacientes con edentulismo total debería estar disminuido el riesgo de producirse una CI; sin embargo estos pacientes tienen, generalmente, edades superiores a los 60 años, con tendencia a presentar otras patologías de base como la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia o la diabetes que los hacen predisponentes a presentar una CI en la que no tendrá

ninguna implicación la infección dentaria, como la periodontitis. Hujoel y cols. (47) en un estudio observaron que los pacientes edéntulos no tienen menos riesgos de presentar enfermedades coronarias. Por lo tanto no recomiendan el tratamiento odontológico para prevenir la CI, entendiendo que las extracciones de los dientes afectados periodontalmente puede generar mayor ansiedad en estos pacientes, lo cual puede desencadenar una angina de pecho o un infarto de miocardio.

Chong y Kezele (33) y Armitage (14) hicieron un análisis estadístico de los estudios realizados por Mattila y cols. (29, 40), Joshipura y cols. (19, 42) y Beck y cols. (17, 46). En él concluyen que no existe asociación entre la periodontitis y la CI y si la hay es muy leve, ya que los factores de riesgo de ambas patologías se superponen, y por lo tanto, la periodontitis puede ser un fenómeno que ocurre paralelamente a la patología isquémica cardiovascular. Por otra parte, los estudios que incluyen a la periodontitis como infección crónica, generalmente no toman en cuenta la existencia de otra infección o inflamación crónica presente en los pacientes incluidos en los estudios, lo cual podría producir un importante sesgo (14, 33).

Seymour (12) y Beck y cols. (46) concluyen que existen muchos de estudios en los que se demuestra una relación entre estas dos patologías multifactoriales, pero la relación causa-efecto no ha podido ser demostrada en ninguno de los estudios revisados.

## REPERCUSION TERAPEUTICA

Realmente sería muy alentador poder determinar con certeza que la periodontitis, como infección crónica, es un factor de riesgo en la aparición de patología coronaria, sobre todo porque las CI son la principal causa de muerte a nivel mundial. Con el simple hecho de diagnosticar una periodontitis en un paciente de edad avanzada, que además presenta otros factores predisponentes como la hipercolesterolemia, el tabaquismo, la diabetes o la hipertensión arterial, se podría determinar con mayor seguridad que dicho paciente tendrá un alto riesgo a sufrir una patología coronaria.

Tanto la periodontitis, la pérdida de dientes y las enfermedades cardiovasculares pueden prevenirse con modificaciones de la conducta y de ciertos hábitos (19). Por lo tanto es necesario mejorar la salud bucodental de los pacientes para disminuir significativamente la incidencia de patologías coronarias (12). Por esto el tratamiento periodontal no sólo iría dirigido a controlar la periodontitis en sí y modificar los hábitos de higiene bucal sino que además sería una terapia preventiva en este tipo de pacientes.

Existen estudios en los que se han administrado antibióticos, como los macrólidos de segunda generación (roxitromicina o azitromicina), para tratar las infecciones crónicas por *Clamidia pneumoniae*, observando la disminución de accidentes cerebrovasculares o CI en estos pacientes, pero seguramente más debido a su efecto antiinflamatorio que por su acción antibiótica (14). Esta respuesta frente al tratamiento farmacológico podría emplearse igualmente en los casos de periodontitis, donde al aplicar antibióticos como la penicilina o la tetraciclina, antiinflamatorios y antisépticos que disminuyen el índice de placa, se podría conseguir disminuir el riesgo de

CI, en el caso de que realmente existiera esta relación entre ambas patologías.

## CONCLUSIONES

Son muchas las hipótesis que tratan de encontrar una relación entre la enfermedad periodontal y las cardiopatías isquémicas, pero es necesario realizar más estudios para poder determinar si esta asociación existe realmente, y en el caso de que así sea, se debe establecer si la relación entre la periodontitis y la enfermedad coronaria es de tipo causa-efecto.

La asociación entre la CI y la infección ha sido establecida en diferentes estudios clínicos realizados, pero pueden existir numerosos sesgos debido a que los factores de riesgo como la edad, el consumo de tabaco, la hipercolesterolemia y el nivel socioeconómico, entre otros, son comunes a ambas patologías y por lo tanto pueden ser un factor predisponente.

---

## ENGLISH

---

# Periodontitis as a risk factor in patients with ischemic heart disease

LUIS-DELGADO O, ECHEVERRÍA-GARCÍA JJ, BERINI-AYTÉS L, GAY-ESCODA C. PERIODONTITIS AS A RISK FACTOR IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE. *MED ORAL* 2004;9:125-37.

## SUMMARY

Cardiovascular disease, and particularly ischemic heart disease (IHD), constitutes one of the principal causes of mortality in the western world. Interest has recently increased in the relationship between IHD and different infectious processes as triggering factors of the former, such as *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* infection. Periodontitis has also been related to an increased risk of coronary disease, since both disorders share common characteristics such as patient age and sex, and a smoking habit, among other aspects. There are many similarities between vascular pathology induced by bacteria and the natural history of atherogenesis. The principal mechanism of action underlying periodontitis and IHD centers on the effect of bacteria and their endotoxins upon inflammatory reaction, hemostasia and lipid metabolic alterations. However, some authors are of the opinion that periodontitis constitutes an epiphenomenon, and that further studies are needed to clarify the cause-effect relation between these two multifactor pathologies.

**Key words:** *Periodontitis, ischemic heart disease, coronary disease, atherosclerosis.*

## INTRODUCTION

Cardiovascular disease is highly prevalent among the adult population and constitutes one of the first causes of death in the western world. The term encompasses a broad range of cardiac and vascular disorders affecting both the arterial and venous systems, e.g., cardiac arrhythmias, valve lesions, ischemic disease and heart failure, among other problems. Of all these disorders, ischemic heart disease (IHD) is the most interesting in terms of its possible relation to periodontal disease.

Ischemic heart disease is defined as a reduction in myocardial perfusion, resulting in a diminished oxygen supply to the tissues of the heart and an increased accumulation of metabolites which normally would be eliminated (1). It is common practice to use synonymous terms such as myocardial ischemia, coronary insufficiency or coronary disease to describe these situations. The most common cause of IHD is coronary arterial obstruction, in most cases secondary to atherosclerosis. The latter constitutes a chronic disease affecting the elastic and muscle layers of the medium and large caliber arteries (2). Atherosclerosis of the coronary arteries produces narrowing or occlusion of the vascular lumen, which in turn leads to deficient cardiac irrigation and an increased risk of anginal chest pain and/or acute myocardial infarction (3).

Interest has recently increased in the relationship between IHD and different infectious processes as triggering factors of the former. Such processes include periodontitis, which has also been related to an increased risk of coronary disease (3). Many studies (3-10) refer to the possibility of an association between periodontitis and the risk of cardiovascular disease – including IHD and myocardial infarction. Both disorders share common characteristics such as patient age, sex and educational level, a smoking habit, and arterial hypertension, among other aspects. However, a number of authors such as Kinane (11), Seymour (12), Seymour and Steele (13), or Armitage (14), consider that insufficient evidence is available to confirm that systemic disorders – with the exception of bacterial endocarditis – are related to periodontitis.

The present study evaluates the factors associated with periodontitis which may increase the risk of IHD.

## EPIDEMIOLOGY

According to the World Health Organization (WHO), cardiovascular disease is responsible for 20% of the world population mortality rate (15). In turn, IHD is one of the first causes of death after age 40 and 64 years in males and females, respectively (16). The condition is recorded in 4 out of every 1000 males between 35-44 years of age, in 10 out of every 1000 in the 45-54 years age interval, and in 20 out of every 1000 individuals between 55 and 64 years of age (3). The disease in turn causes 70% of all deaths after age 75 (16). In the United States, coronary thrombosis and myocardial infarction are responsible for 56.5% of all deaths, and are generally attributed to some complication of atherosclerosis (11,15-17).

Periodontitis is a chronic infection of the tooth-supporting tissues which is found in 15% of all adults in the 21-50 years age range, and in over 30% of those over 50 years of age (18).

In the United States, 40% of all adults over age 50 are partially or totally edentulous as a consequence of periodontitis (19).

## **PATHOGENESIS OF ISCHEMIC HEART DISEASE**

Atherosclerosis is present in 90% of all cases of IHD (1). It may therefore be regarded as the main etiological factor underlying IHD, though the latter can also be seen in patients with completely normal coronary arteries or in situations of obstruction of non-atheromatous origin.

Moderate or severe coronary luminal narrowing, without total occlusion, maintains insufficient myocardial perfusion, which can give rise to chest pain (ischemia-induced angina) or acute myocardial infarction (necrosis). Important coronary obstruction causes ischemia and/or necrosis as a result of a 75% reduction in the coronary vascular lumen (2).

Atherosclerosis is a form of arteriosclerosis (hardening and thickening of the vascular wall) that mainly affects the intimal layer of the thoracic or abdominal aorta and its branches – including the coronary arteries – together with the renal, cerebral and peripheral arteries of the lower limbs (2,17,20). The most vulnerable zones correspond to those vascular areas where flow turbulence is greatest, such as at the arterial bifurcations (4,21). According to the WHO, atherosclerosis contributes to the local accumulation of lipids, complex carbohydrates, blood and related products, fibrous tissue and calcium deposits – thereby giving rise to the formation of platelet thrombi (2,4,20-22).

The early atherosclerotic lesion consists of a yellowish and slightly elevated lipid striation composed of subendothelial accumulations of foam cells (macrophages filled mainly with cholesterol). These striations may either disappear spontaneously or evolve towards elevated fibrous plaques composed of a dense layer of hypertrophic smooth muscle cells and connective tissue surrounding a necrotic center or core of cell remains, cholesterol crystals and foam cells, macrophages and lymphocytes (2,21). These atheroma plaques in turn can give rise to a number of complications in the form of fissures or cracks, vascular thrombosis, calcification, hemorrhage and/or aneurysms.

IHD can also be a result of arterial thrombosis, thromboembolism and/or increased blood viscosity. Arterial thrombosis occurs following atheroma plaque rupture, which exposes the vascular subendothelial layer to the bloodstream, thereby activating the coagulation cascade. These thrombi in turn can either enhance the atheromatous lesions or may totally or partially occlude the vascular lumen – giving rise to myocardial infarction, unstable angina or cerebrovascular events. The term thromboembolism is used in reference to the latter situation. On the other hand, increased blood viscosity elevates blood flow resistance. This condition is commonly observed in polycythemia (increased erythrocyte counts), paraproteinemia (increased presence of immunoglobulins or other blood complexes), and in hyperleukocytic leukemias (increased white blood cell counts) (4).

The factors which favor the development of atherosclerosis include patient age and sex, hypercholesterolemia, smoking, diabetes mellitus, a sedentary lifestyle (3-7,16,20,22) and chronic

infection (6,7,20) – though in many cases the presence of such factors does not allow the prediction of coronary disease (8).

However, some patients develop no coronary complications despite the presence of such risk factors. This may be attributable to environmental or genetic factors which induce interindividual variations in susceptibility to ischemic pathology. Some authors have pointed to infection-inflammation as a factor predisposing to IHD (5, 20).

## **FACTORS ASSOCIATED TO ISCHEMIC HEART DISEASE AND PERIODONTITIS**

A series of physiological or pathological conditions can be associated with the presence of periodontitis and coronary disease. A description is provided below of the factors which may variably influence the development of both disorders.

1.- Sex. Males are more affected by IHD than females. Men under the age of 75 years show an increased frequency of cerebrovascular events compared with women of the same age (16). Among the latter the incidence is delayed 10 years with respect to males for IHD, and 20 years for acute myocardial infarction. After age 65, women become as vulnerable to cardiovascular mortality as males.

Another influencing condition in relation to patient sex is represented by endocrine changes. Thus, in postmenopausal women the incidence of coronary disease is 2- to 3-fold greater than in women of the same age who have not yet experienced menopause (16) – thus suggesting a possible protective effect on the part of the females sex hormones (23).

2.- Age. Advanced age is a risk factor for both cardiovascular disease and periodontitis, since as has been commented above, over 30% of all adults over age 50 present periodontitis. IHD in turn accounts for almost 75% of all cardiovascular disorders in males and females over age 75 years. Cardiovascular events secondary to coronary disease decrease with age, while cerebrovascular stroke and heart failure tend to increase with advancing age (16). The incidence and severity of IHD has been shown to increase with age in both sexes.

3.- Arterial hypertension. It is well known that arterial hypertension is a risk factor for IHD (23). However, no direct relationship has been described between periodontitis and arterial hypertension.

4.- Smoking. Tobacco smoking is one of the principal risk factors of IHD, particularly among those who smoke cigarettes rather than cigars or pipes (23). Tobacco smoking has been shown to be closely related to plasma fibrinogen elevations, and the latter is in turn very directly related to the possible appearance of coronary disease. An increase in plasma fibrinogen could accelerate the development of atherosclerotic lesions, or could increase the risk of occlusive thrombosis arising from an atheroma plaque (23). Smoking has also been associated with an increase in leukocyte count, hematocrit and blood viscosity – all these conditions in turn being related to IHD risk (4,24).

On the other hand, cigarette smoking aggravates periodontal disease and is considered to be a predictive factor for gingival attachment loss, a reduction in bone level, and deficient response to conventional management strategies (24).



Smoking induces a series of hematological changes, including the formation of free radicals from peripheral neutrophils, an increased presence of lipid peroxidation products, and chemotactic alterations. On the other hand, smoking reduces the inhibitory action of  $\alpha$ -1 antitrypsin upon trypsin, with a worsening of the severity of periodontitis (24). Emingil et al. (7) found 73% of all patients with a history of myocardial infarction to be smokers.

Fredriksson et al. (24) showed tobacco smoking to increase leukocyte counts and reduce immunoglobulin G (IgG) synthesis, the latter being significantly lower than in non-smokers – regardless of whether they presented periodontitis or not. This is explained by the fact that smoking may affect lymphocyte function, and therefore also immunoglobulin production.

5.- Diabetes. It is generally agreed that infectious processes must be adequately controlled in diabetic patients, since they can decompensate the background disease. Periodontitis, as an infectious disease, worsens diabetes, and the latter in turn exerts a negative influence upon both periodontal disease and IHD (25). Katz et al. (22) found individuals with diabetes and IHD to present increased periodontal pocket depths compared with the healthy controls.

According to a model proposed by Beck et al. (7) for determining the possible mechanism whereby periodontitis may lead to IHD, patients with periodontitis and insulin-dependent diabetes mellitus may present abnormal cytokine secretion, thereby conditioning an important risk of IHD.

On the other hand, poorly controlled diabetes mellitus can produce prolonged hyperlipidemia which would affect myeloid cell function (26,27). Patients with poorly controlled type II diabetes and hyperlipidemia present severe gingival inflammation and tend to present increased interleukin IL-1 concentrations in crevicular fluid. Lipid metabolism is influenced by IL-1, IL-6, IL-8 and tumor necrosis factor (TNF-), which increase lipoprotein synthesis in the liver (29).

6.- Diet. A close relation is known to exist between average lipid and cholesterol consumption, serum cholesterol concentration, the severity of atherosclerosis and the associated morbidity and mortality rates. However, some authors consider that lipid consumption in the diet is not directly related to high blood cholesterol. This is in part due to genetic differences among individuals and the way in which dietary fat is metabolized. It is clear, however, that high blood cholesterol is related to IHD risk (9,23,27,28).

It should be pointed out that total cholesterol in serum is neither homogeneous nor water-soluble, and must therefore bind to plasma proteins to remain in soluble form as lipoprotein complexes (high- and low- density lipoproteins, HDL and LDL). In this context, LDL possesses an important atherogenic potential, particularly the small particles which can be filtered through the arterial wall, thereby favoring atherogenesis (23).

Authors such as Katz et al. (22), Wu et al. (9), Seymour (12) and Saito et al. (27) have confirmed a relation between periodontitis and hypercholesterolemia. As to triglycerides, high concentrations can be found in patients with periodontitis, though Katz et al. (22) observed no relation between triglyceride

levels and periodontitis. Chronic hyperlipidemia can adversely affect host resistance to bacterial infections. A lipid-rich diet reduces polymorphonuclear cell (PMN) function while increasing the release of superoxide anions (13) or reactive oxidants (29), cytokines and growth factors from stimulated PMNs (4,9,18,24,26). Activated PMNs are related both to periodontal tissue lesions and to cardiac valve damage.

The relation between hyperlipidemia and periodontitis is fundamented on the inflammatory response of the individual to the lipopolysaccharides (LPS) of pathogens such as *Porphyromonas gingivalis* (12,13,27). LPS activate a cytokine-mediated inflammatory response and generate problems associated with atherosclerosis (9). Cutler et al. (26) found the factors most associated with periodontitis to be triglycerides and antibodies against *Porphyromonas gingivalis*. This in vitro study found increasing triglyceride levels to enhance IL-1 production by PMNs.

## INFECTION AS A TRIGGERING FACTOR OF ISCHEMIC HEART DISEASE

Infection is an acknowledged risk factor for both atherosclerosis and thromboembolic disease. Many similarities exist between vascular pathology induced by bacteria and the natural history of atherosclerosis – a fact that has led many authors to suggest that in addition to genetic factors, diet and sedentarism, infections of unknown origin could contribute to the development of cardiovascular disease (4,6,10,20,30-32). Patel et al. (32) postulate that chronic infections accompanied by a persistent inflammatory response could increase the risk of IHD as a result of increased fibrinogen and sialic acid concentrations the latter in turn being predictors of coronary disease.

Among the chronic infections which have been related to such risk, mention should be made of processes caused by cytomegalovirus (CMV), *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* (4,6,10,14,20,30-33). Periodontitis is a chronic infection often produced by gramnegative bacteria such as *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* and/or *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, which interact with neutrophils and monocytes to facilitate inflammatory reaction and thrombus formation via platelet aggregation (6). It has been shown that *Porphyromonas gingivalis* can invade endothelial cells and thus colonize the subendothelial space, and this microorganism has been identified in atheroma plaques of patients with IHD (25).

Herzberg and Meyer (28) conducted an in vivo study where the inoculation of *Streptococcus sanguis* in rabbits was seen to induce rapid platelet aggregation with electrocardiographic, blood pressure and cardiac contractility alterations in direct proportion to the dose administered.

Mattila et al. (29) suggested that the association between periodontitis and IHD could be due to the effect of bacteria upon the cells which participate in the pathogenesis of atherosclerosis and arterial thrombosis.

These bacteria or their endotoxins such as LPS may alter vascular endothelial integrity, cause smooth muscle hyperplasia of the large arteries, with possible fatty degeneration of the latter,

and increase the release of cytokines such as IL-1, TNF- and C-reactive protein (CRP) (26). These factors can favor the development and course of atherosclerosis (34), and may lead to intravascular coagulation as a result of altered platelet function, blood coagulation and lipid metabolism thereby facilitating the appearance of hyperlipidemia (9,26).

## PERIODONTITIS AND ISCHEMIC HEART DISEASE

Periodontitis is believed to play an important role in different systemic disorders (35), and many authors consider it to be related to certain cardiovascular problems (4-10). It has been reported that the severity of periodontal pathology may be directly associated to the risk of coronary disease (12). The relation between deficient oral hygiene and the risk of coronary disease is independent of arterial hypertension, patient age or sex, smoking or the presence of diabetes (13). This affirmation is based on the capacity of periodontal infection to alter the inflammatory response of the individual (20). However, Mattila et al. (36) reported that a close relation exists between IHD, patient age and chronic dental infections such as periodontitis. Thus, patients who develop IHD at an early age may correspond to those subjects who have suffered chronic periodontal disease since youth.

Both disorders are chronic multifactor diseases that possibly share a series of etiological characteristics and factors, as a result of which both might coexist as a complex or syndrome (25). Frequent features common to both diseases include male status, a low cultural level, a smoking habit, and diabetes – though other clinical situations cannot be excluded.

The factors that favor the development of atherosclerosis and myocardial infarction include periodontitis, diabetes and obesity (13, 27). Katz et al. (22) reported that individuals with periodontal disease present twice the risk of suffering cardiovascular pathology compared with healthy subjects. In an individual with heart disease, the presence of periodontitis has been considered to be as important as arterial hypertension, dyslipidemia or body mass alterations. In the case of myocardial infarction, periodontitis would appear to be as determinant as smoking or arterial hypertension (15).

### 1.- Characteristics of periodontitis in patients with ischemic heart disease

Different studies have been made to determine the relation between periodontitis and IHD. A variety of methods are used to assess buccal health, including the dental index, which quantifies the presence of caries, periodontal pocket probing, the presence of periapical lesions, gingival bleeding, the number of missing teeth, and the presence or absence of pericoronitis. Beck et al. (17), in 1996, found that a periodontal pocket probe depth of over 3 mm recorded throughout the oral cavity increases the risk of IHD. A strong correlation was observed between the degree of periodontal bone loss and myocardial infarction, with an increased risk of thromboembolic phenomena. Mackenzie and Milard (37) published similar results, bone height loss being more manifest in patients with atherosclerosis than in the control group. Emingil et al. (6) found an association between

periodontitis and acute myocardial infarction, with the generalized presence of periodontal pockets measuring  $\geq 4$  mm in depth in 45% of the patients with a history of infarction, versus in 25% of the controls. In a case-control study, Syrjänen (38) found poor oral hygiene to be significantly greater in males with IHD than in the controls. In a series of 50 patients, Kweider et al. (39) found subjects with periodontitis to have significantly higher fibrinogen levels and leukocyte counts than the controls.

Ebersole et al. (5) described the relation between periodontitis and alterations in lipid and lipoprotein profiles, a positive correlation being observed between the severity of periodontitis and the concentrations of total cholesterol, triglycerides and LDL-cholesterol. In contrast, few changes were recorded in the levels of HDL (5,9) and Apo-A1, the latter being an important antiatherogenic component of HDL. For this reason, periodontitis may be considered to favor dyslipoproteinemia. The most common lipid metabolic alterations related to infection are an increase in very low-density lipoproteins (VLDL) and a reduction in HDL-cholesterol (9).

Seymour and Steele (13) carried out a review of the studies published in the literature, with the aim of evaluating the relation between periodontitis and IHD. They mentioned the study conducted by Mattila et al. (39), who concluded that buccodental health is a predictive index of coronary disease and is indicative of a history of myocardial infarction and diabetes, since patients who had suffered an infarction were seen to have periodontitis and poorer oral health than healthy subjects. Another conclusion was that the severity of dental infections is correlated to the extent of coronary atheromatosis, and moreover those individuals with severe dental infections present higher levels of Von Willebrand antigen factor, leukocytes and fibrinogen. In the 1993 supplement of the *European Heart Journal* (37), a number of findings were commented in relation to periodontitis and IHD: (1) coagulation Factor VIII is associated with poor buccodental hygiene; (2) the number of teeth missing as a result of periodontitis is directly proportional to the prevalence of IHD; and (3) individuals with periodontitis present high fibrinogen levels in blood (40).

DeStefano et al. (41) found patients with periodontitis to present a 25% greater risk of developing IHD than the controls, while in the case of patients with periodontitis over age 50 this risk increment reached 70%. Likewise, individuals with important bone loss showed a 50% increase in the incidence of IHD.

Joshi et al. (19,42) described that edentulous patients consume comparatively more saturated fats and cholesterol, with less fruit, vegetables, carotenes and fiber. They found the incidence of IHD to increase in patients with 10 or fewer teeth remaining in the mouth, in those situations where edentulism was attributable to periodontitis. Loesche et al. (8) reported similar results, with an association between coronary disease and the number of missing teeth. In effect, 53% of their edentulous patients were seen to present coronary disease. Takata et al. (43) described a predictive relation between the number of missing teeth and the risk of IHD in octogenarians. Subjects with 20 or more teeth present in the mouth showed a lesser risk

of IHD. However, no linear relation was observed between the number of missing teeth and electrocardiographic alterations. In the studies of Mercado et al. (44,45), a 14.2% prevalence of cardiovascular pathology was recorded in patients with moderate to severe periodontitis, compared with a 4% prevalence among the population without periodontitis.

2.- Association between periodontitis and ischemic heart disease  
The principal mechanism of action in common between periodontitis and IHD implies the effect of bacteria and their endotoxins upon host inflammatory response, hemostasia and lipid metabolic alterations (9).

Periodontal pockets contain abundant gramnegative bacteria which come into contact with the underlying connective tissue and the periodontal blood vessels. This periodontal infection in turn leads to subclinical chronic bacteremia, as a result of which cytokines are periodically released into the bloodstream, e.g., C-reactive protein,  $\alpha_1$ -antitrypsin, haptoglobin, fibrinogen, thromboxanes, IL-1, IL-6, IL-8 and TNF-(5,7,13,18,25,33,39,44). All these factors can in turn initiate platelet adhesion and aggregation, with the formation of foam cells and the accumulation of cholesterol in the intimal layer of the arteries – thereby favoring the development of atherosclerosis and thrombosis, and thus ultimately also coronary disease (13).

According to Ebersole et al. (5), the C-reactive protein levels decrease in the presence of gingivitis and increase in the case of periodontitis. In contrast, fibrinogen levels increase with both gingivitis and periodontitis. However, Wu et al. (9) found C-reactive protein to be more related to gingivitis with little bleeding than to mild or moderate periodontitis.

Periodontitis has also been related to von Willebrand factor, which is found to be elevated in diabetics with infections caused by gramnegative bacteria the latter facilitating the release of this factor by the endothelial cells (13).

Another mechanism which has also received attention is the host immune response, since the reaction to periodontitis varies from one individual to another as a result of genetic differences particularly monocyte secretory capacity. In this context, a hyperinflammatory phenotype (MØ+) has been identified for monocytes which can release 3- to 10-fold more proinflammatory mediators such as PGE<sub>2</sub>, IL-1 and TNF than monocytes which lack this phenotype (MØN)(12-14,17,30,46). The presence of this phenotype has been documented in patients with aggressive forms of periodontitis, and moreover the (MØ+) phenotype may be exacerbated by certain factors such as diet. These monocytes play a very important role in atheroma formation and in determining the risk of thromboembolism, and this in turn may relate periodontitis to IHD (46).

3.- Hematological findings in patients with ischemic heart disease and periodontitis

Many systemic markers have been identified in different cardiac disorders, including C-reactive protein, which is considered to be an independent risk factor for cardiac events (9,10). Loos et al. (10) evaluated the presence of certain inflammatory markers in peripheral blood among patients with periodontitis and IHD, including C-reactive protein, fibrinogen, IL-1, IL-6 and TNF. Their proinflammatory properties could increment the

inflammatory activity present in coronary lesions, and thus predispose patients to cardiovascular pathology (4). Both C-reactive protein and IL-6 may be increased in smokers versus non-smokers, and although Loos et al. (10) detected no differences between these groups, they did find IL-6 to induce the liver production of C-reactive protein.

Among the hematological findings it is common for patients with heart disease to present leukocytosis, which in many cases may be induced by chronic inflammation or infections that have gone undetected (10).

Wu et al. (9) observed a statistically significant relation between periodontal health, C-reactive protein and fibrinogen. This may be because patients with chronic infectious processes present increased plasma fibrinogen levels (4), as a result of which blood viscosity increases (9).

4.- Periodontitis as an epiphenomenon in patients with ischemic heart disease

In contrast to the above, many authors have reported no relation between periodontitis and IHD, including Hujoel et al. (47), who argued that while periodontitis may coincide with the presence of IHD, it does not necessarily imply an increased risk of ischemic heart problems. If such an association were indeed identified, it should be reversible, since periodontitis treatment would remove the risk of inducing coronary disease. In totally edentulous patients the risk of IHD should be reduced. However, these patients are generally over age 60, and tend to present other background disorders such as arterial hypertension, hypercholesterolemia or diabetes, which predispose to IHD without any implication on the part of dental infections such as periodontitis.

Hujoel et al. (47) found edentulous patients to have no comparatively lesser risk of developing coronary disease. They therefore do not advocate dental treatment for preventing IHD, particularly considering that the extraction of teeth affected by periodontal disease can cause increased anxiety among such patients thereby contributing to increase the risk of anginal episodes or even acute myocardial infarction.

Chong and Kezele (33), and Armitage (14), carried out a statistical analysis of the studies published by Mattila et al. (29,40), Joshiopura et al. (19,42) and Beck et al. (17,46). They concluded that no association exists between periodontitis and IHD, and that any such relation would be weak, since the risk factors for both disorders overlap as a result of which periodontitis could constitute a phenomenon paralleling cardiovascular ischemic disease. On the other hand, the studies which include periodontitis as chronic infection generally do not take into account the possible existence of other infectious processes or chronic inflammation in the enrolled patients a fact that could introduce important bias (14,33).

Seymour (12) and Beck et al. (46) concluded that while many studies indicate a relation between these two multifactorial disorders, a cause-effect relation has not been demonstrated in any of them.

## THERAPEUTIC REPERCUSSIONS

It would be very interesting to establish with certainty that periodontitis, as a chronic infectious process, constitutes a risk factor for coronary disease, particularly because IHD is a leading cause of mortality throughout the world. By simply diagnosing periodontitis in an elderly patient who moreover presents other predisposing factors such as hypercholesterolemia, smoking, diabetes or arterial hypertension, it would be possible to more firmly establish the risk of coronary disease.

Periodontitis, tooth loss and cardiovascular diseases can be prevented by modifying behavioral patterns and certain habits (19). It is therefore necessary to improve buccodental health in order to significantly reduce the incidence of coronary pathology (12). Accordingly, periodontal therapy would not only be directed towards the control of periodontitis and the modification of oral hygiene habits but would also constitute preventive management in such patients.

In a number of studies antibiotics have been administered, such as the second-generation macrolides (roxithromycin o azithromycin), for treating chronic infections produced by *Chlamydia pneumoniae*, with a documented reduction in the incidence of cerebrovascular events or IHD in such patients – though this is probably more a consequence of antiinflammatory action than of the antibiotic effects (14). This response to pharmacological treatment could also be used in patients with periodontitis, where the administration of antibiotics such as penicillins or tetracyclines, antiinflammatory drugs and antiseptics for plaque reduction could reduce the risk of IHD in the event a genuine relationship exists between the two diseases.

## CONCLUSIONS

Many hypotheses have been proposed to establish a relation between periodontal disease and ischemic heart disease, though further studies are needed to determine whether such an association truly exists. On the other hand, if the relationship is confirmed, research will be required to determine whether it is of a cause-effect nature.

The association between IHD and infection has been established by a series of clinical studies, though numerous sources of bias may be involved, since risk factors such as patient age, smoking, hypercholesterolemia and socioeconomic level (among others) are common to both periodontitis and IHD, and may thus predispose to both disorders.

## BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Valdés M. La isquemia miocárdica. En: García-Conde J, Merino J, González J, eds. *Patología general, semiología clínica y fisiopatología*. Madrid: Interamericana McGraw Hill; 1995. p. 411-7.
2. Espino J. Cardiopatía coronaria. Síndromes de insuficiencia asintomática, angina de pecho, infarto del miocardio. En: Espino J, ed. *Introducción a la cardiología*. México DF: El manual moderno; 1997. p. 397-503.
3. Mendez M, Scott T, LaMorte W, Boconas P, Menzoian J, Garcia R. An association between periodontal disease and peripheral vascular disease. *Am J Surg* 1998;176:153-7.
4. Lowe G. Etiopathogenesis of cardiovascular disease: hemostasis, thrombosis, and vascular medicine. *Ann Periodontol* 1998;3:121-6.
5. Ebersole J, Cappelli D, Mott G, Kesavalu L, Holt S, Singer R. Systemic manifestations of periodontitis in the non-human primate. *J Periodont Res* 1999; 34:358-62.

6. Haraszthy V, Zambon J, Trevisan M, Genco R. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 2000;71:1554-60.
7. Emingil G, Buduneli E, Aliyev A, Akilli A, Atilla G. Association between periodontal disease and acute myocardial infarction. *J Periodontol* 2000;71:1882-6.
8. Loesche W, Schork A, Terpenning M, Chen Y, Dominguez L, Grossman N. Assessing the relationship between dental disease and coronary heart disease in elderly U.S. veterans. *J Am Dent Assoc* 1998;129:301-11.
9. Wu T, Trevisan M, Genco R, Falkner K, Dorn J, Sempos C. Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen. *Am J Epidemiol* 2000;151:273-82.
10. Loos B, Craandijk J, Hoek F, Wertheim-van P, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol* 2000;71:1528-34.
11. Kinane D. Increasing evidence of a link between dental health and coronary heart disease. *Br Dent J* 1998;184:39.
12. Seymour R. Heart of the matter. *Br Dent J* 2001;190:106.
13. Seymour R, Steele J. Is there a link between periodontal disease and coronary heart disease?. *Br Dent J* 1998;184:33-8.
14. Armitage G. Periodontal infections and cardiovascular disease-how strong is this association?. *Oral Disease* 2000;6:335-50.
15. Beck J, Offenbacher S. Oral health systemic disease: periodontitis and cardiovascular disease. *J Dent Educ* 1998;62:859-70.
16. Kannel W. Prevalencia, incidencia y mortalidad de la cardiopatía coronaria. En: Fuster V, Ross R, Topol E, ed. *Atherosclerosis y enfermedad arterial coronaria*. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica; 1997. p. 15-23.
17. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas P, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996;67:1123-37.
18. Page R. The pathobiology of periodontal disease may affect systemic disease: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol* 1998;3:108-20.
19. Josphipura K, Rimm E, Douglass C, Trichopoulos D, Ascherio A, Willet W. Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res* 1996;75:1631-6.
20. Anónimo. Periodontal disease as a potential risk factor for systemic disease. *J Periodontol* 1998;69:841-50.
21. Merino J, Pascual R, Gil V. Arterioesclerosis. En: García-Conde J, Merino J, González J, eds. *Patología general, semiología clínica y fisiopatología*. Madrid: Interamericana McGraw Hill; 1995. p. 401-10.
22. Katz J, Chaushu G, Sharabi Y. On the association between hypercholesterolemia, cardiovascular disease and severe periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2001;28:865-8.
23. McGill H. Aspectos generales. En: Fuster V, Ross R, Topol E, (ed). *Atherosclerosis y enfermedad arterial coronaria*. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica; 1997. p. 29-44.
24. Fredriksson M, Figueredo C, Gustafsson A, Bergström K, Åsman B. Effect of periodontitis and smoking on blood leukocytes and acute-phase proteins. *J Periodontol* 1999;70:1355-60.
25. Offenbacher S, Madianos P, Champagne C, Southerland J, Paquette D, Williams R et al. Periodontitis-atherosclerosis syndrome: an expanded model of pathogenesis. *J Periodont Res* 1999;34:146-52.
26. Cutler C, Shinedling E, Nunn M, Jotwani R, Kim B, Nares S et al. Association between periodontitis and hyperlipidemia: cause or effect?. *J Periodontol* 1999; 70:1429-34.
27. Saito T, Shimazaki Y, Koga T, Tsuzuki M, Oshima A. Relationship between upper body obesity and periodontitis. *J Dent Res* 2001;80:1631-6.
28. Herzberg M, Meyer M. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996;67:1138-42.
29. Mattila K, Nieminen M, Valtonen V, Rasi V, Kesäniemi A, Syrjälä S et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *Br Med J* 1989;298:779-81.
30. Arbes S, Slade G, Beck J. Association between extent of periodontal attachment loss and self-reported history of heart attack: an analysis of NHANES III data. *J Dent Res* 1999;78:1777-82.
31. Ånestad G, Scheel O, Hungnes O. Chronic infections and coronary heart disease. *Lancet* 1997;350:1028.
32. Patel P, Mendall M, Carrington D, Strachan D, Leatham E, Molineaux et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *Br Med J* 1995; 311:711-4.
33. Chong P, Kezele B. Periodontal disease and atherosclerotic cardiovascular disease: confounding effects or epiphenomenon?. *Pharmacotherapy* 2000;20:805-18.

34. Kinane D. Periodontal diseases' contributions to cardiovascular disease: an overview of potential mechanisms. *Ann Periodontol* 1998;3:142-50.
35. Papapanou P, Lindhe J. Epidemiología de la enfermedad periodontal. En: Lindhe J, ed. *Periodontología clínica e implantología odontológica*. Editorial Médica Panamericana; 1999. p. 69-101.
36. Mattila K, Asikainen S, Wolf J, Jousimies-Somer H, Valtonen V, Nieminen M. Age, dental infections, and coronary heart disease. *J Dent Res* 2000;79:756-60.
37. Mackenzie R, Millard H. Interrelated effects of diabetes, arteriosclerosis and calculus on alveolar bone loss. *J Am Dent Assoc* 1963;66:192-8.
38. Syrjänen J. Vascular disease and oral infections. *J Clin Periodontol* 1990;17:497-500.
39. Kweider M, Lowe G, Murray G, Kinane D, McGowan D. Dental disease, fibrinogen and white cell count: links with myocardial infarction?. *Scot Med J* 1993;38:73-4.
40. Mattila K, Valtonen V, Nieminen M, Huttunen J. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin Infect Dis* 1995;20:588-92.
41. DeStefano F, Anda R, Kahn H, Williamson D, Russell C. Dental disease and risk of coronary heart disease. *Br Med J* 1993;306:688-91.
42. Joshiopura K, Douglass Ch, Willett W. Possible explanations for the tooth loss and cardiovascular disease relationship. *Ann Periodontol* 1998;3:175-83.
43. Takata Y, Ansai T, Matsumura K, Awano S, Hamasaki T, Sonoki K et al. Relationships between tooth loss and electrocardiographic abnormalities in octogerianos. *J Dent Res* 2001;80:1648-52.
44. Mercado F, Marshall R, Klestov A. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol* 2001;72:779-87.
45. Mercado F, Marshall R, Klestov A, Bartold. Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease?. *J Clin Periodontol* 2000;27:267-72.
46. Beck J, Offenbacher S, Williams R, Gibbs P, García R. Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease?. *Ann Periodontol* 1998;3:127-41.
47. Hujoel P, Drangsholt M, Spiekerman C, Derouen T. Examining the link between coronary heart disease and the elimination of chronic dental infections. *J Am Dent Assoc* 2001;132:883-9.
-