

Centro de Investigaciones y Referencia de Aterosclerosis
de La Habana (CIRAH)
Policlínico 19 de Abril

EVIDENCIAS QUE DEMUESTRAN LA RELACION ENTRE LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES Y LAS CARDIOVASCULARES

*Dra. Liscary Fuertes Rufín. Calle Luis Estévez núm. 457 entre Juan Delgado y Destrampes, Santo Suárez, 10 de Octubre. Ciudad de La Habana. Teléfono: 6419963. liscary.fuertes@infomed.sld.cu

** Dra. Oksana del Valle Zelenenko. Calle 2da. núm.19507 entre Pepe Prieto y Gabriel. San Miguel del Padrón. Ciudad de La Habana.
oksana@infomed.sld.cu

*** Dra. Milay Justo Díaz. Calle 1ra. núm. 252 entre Paseo y A. El Vedado, Plaza de la Revolución. Ciudad de La Habana. Teléfono: 8336962.
milay.justo@infomed.sld.cu

****Dra. C.E. Leticia María Lemus Cruz. 5ta. Avenida núm. 9404 entre 94 y 96 Miramar, Playa. Ciudad de La Habana. Teléfono: 2054063. eyll@infomed.sld.cu

***** Dr. C. José Emilio Fernández-Britto Rodríguez. Calle Norte núm. 43 entre 35 y 35, Nuevo Vedado. Ciudad de La Habana. Teléfono: 8334367.
jfbritto@infomed.sld.cu

*Asistente Facultad de Estomatología. Especialista Segundo Grado en Prótesis Estomatológica.

.**Instructora Facultad de Estomatología. Especialista Segundo Grado en Prótesis Estomatológica.

***Asistente Facultad de Estomatología. Especialista Primer Grado en Prótesis Estomatológica.

**** Profesora Auxiliar Facultad de Estomatología. Especialista Segundo Grado en Prótesis Estomatológica

*****Profesor Titular CIRAH. Especialista Segundo Grado en Anatomía Patológica.

RESUMEN

Las enfermedades periodontales y cardiovasculares son condiciones inflamatorias comunes en la población cubana. Con la enfermedad periodontal, los eventos inflamatorios bucales culminan con la destrucción de los tejidos alrededor del diente. De forma similar, con la enfermedad cardiovascular (ECV) el proceso inflamatorio desempeña un papel preponderante en el desarrollo y ruptura de las placas ateromatosas. A través de esta revisión bibliográfica, se explican los posibles mecanismos de asociación entre ambas enfermedades y se presentan evidencias actualizadas que respaldan esta asociación. Estudios de observación y meta-análisis demuestran consistentemente un incremento modesto, pero estadísticamente significativo en el riesgo de ECV entre las personas que presentan enfermedades periodontales. Estos descubrimientos respaldan la hipótesis de que la exposición a la enfermedad periodontal puede promover la aterogénesis por medio de efectos bacterianos directos sobre las plaquetas, respuestas auto-inmune, invasión y/o captación de las bacterias en las células endoteliales y macrófagos, y efectos similares a los endocrinos en los mediadores proinflamatorios.

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular, Enfermedad periodontal, aterosclerosis.

INTRODUCCION

Las enfermedades periodontales son infecciones causadas por microorganismos que colonizan el surco subgingival. Estas infecciones producen reacciones inflamatorias e inmunes locales que ocasionan pérdida de los tejidos de soporte y de protección periodontal. Los tejidos periodontales producen citoquinas como la IL-1 beta y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y prostaglandina E2 (PGE2) en respuesta a la infección. Estos mediadores moleculares inducen fenómenos inflamatorios y de destrucción de los tejidos del periodonto y el hueso alveolar, por lo que se crean los síntomas y signos de la periodontitis. ¹

Las investigaciones clínicas y de laboratorio han generado nuevos conocimientos que modifican los conceptos de etiología, patogenia y tratamiento de las periodontitis.

En esta revisión, se abordarán algunos nuevos paradigmas en Periodoncia que deben ser comprendidos por los clínicos para incorporarlos en el diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades periodontales.

Las bolsas periodontales son reservorios de bacterias y productos microbianos en contacto con zonas gingivales ulceradas. Se ha calculado que la superficie ulcerada de la pared gingival de la bolsa en un paciente con periodontitis entre moderada y severa afectando a 25 dientes, puede involucrar una superficie de 50 - 70 cm². Esta superficie ulcerada deja al tejido conectivo en íntimo contacto con el contenido altamente séptico de la bolsa periodontal, lo que facilita la penetración de bacterias y sus productos a la corriente sanguínea con la consiguiente respuesta sistémica inflamatoria en el hospedero.

La carga bacteriana en el epitelio ulcerado en la bolsa de sujetos con periodontitis puede llegar a 10¹⁰ bacterias (10 mg de placa o 10¹² bacterias por gr). Existen evidencias científicas de producción de bacteremias transitorias en pacientes con periodontitis o con gingivitis y de endotoxemias que pueden generar una respuesta inmune en órganos distantes.²

El ataque microbiano en la enfermedad periodontal activa la respuesta sistémica de fase aguda que se manifiesta con un incremento de los niveles séricos de proteína-C reactiva, de fibrinógeno, de alfa-1 antitripsina, aumento moderado de leucocitosis y aumento de la velocidad de sedimentación y del antígeno del factor de Willebrand. Se ha demostrado que la exposición crónica a patógenos periodontales, incrementa el riesgo de aterosclerosis o trombosis. Los sujetos con niveles séricos de IgA e IgG anti P. gingivalis y anti A. actinomyces-temcomitians poseen 2.6 veces más riesgo de tener un accidente vascular cerebral.³

La aterosclerosis y sus principales consecuencias orgánicas: la enfermedad cardíaca coronaria o cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad vascular arterial periférica obstructiva y los aneurismas ateroscleróticos; están considerados desde el punto de vista epidemiológico, como la primera causa de muerte en todos aquellos países donde las infecciones no ocupan este lugar preponderante y constituyen además, en

estos mismos países, la primera causa de morbilidad en los ingresados hospitalarios.

La aterosclerosis es un evento crónico, silencioso, generalmente ignorado y desconocido por el paciente y sus familiares. Su “debut” es con frecuencia una gran crisis de agudización y, en ocasiones, su primer síntoma es la muerte súbita, un infarto de miocardio, una enfermedad cerebrovascular, un aneurisma aterosclerótico fisurado o roto o una crisis vascular arterial periférica obstructiva. Esta enfermedad suele atacar al hombre en su etapa más productiva para la humanidad, su familia y para él mismo. ⁴

La OMS y su grupo de expertos internacionales siguen utilizando para la lesión aterosclerótica la clasificación propuesta en 1957 y modificada en 1960 por esta misma Organización. De acuerdo con estos criterios se definirán los conceptos que se describen a continuación:

La lesión aterosclerótica inicial o lesión grado I, denominada *estría adiposa o banda de grasa* se caracteriza macroscópicamente por presentar estrías amarillentas. Estas lesiones iniciales suelen localizarse en algunas regiones específicas de las arterias, allí donde se producen bifurcaciones, trifurcaciones, curvaturas. Esta lesión generalmente no protruye hacia la luz arterial y si lo hace es muy discretamente. Se observa desde los primeros años de la vida y en los niños se localiza principalmente en la aorta. Su mayor importancia radica en su capacidad de evolucionar hacia otra lesión más agresiva que se describe a continuación.

Se conoce como *placa aterosclerótica* aquella lesión que protruye hacia la luz arterial disminuyendo el calibre vascular. Estas placas o lesiones elevadas, como también se les conoce, se dividen según sus características histopatológicas en *placas adiposas*, *placas fibrosas*, *placas complicadas*, *placas calcificadas* y *placas graves*; algunos de estos nombres engloban varias de estas lesiones.

La *placa adiposa* es la continuidad cuantitativa de la acumulación de grasas en la lesión inicial o estría adiposa, donde se ha incrementado la cantidad de macrófagos y CML repletas de grasa (células espumosas), suficiente como para comenzar el proceso de abultamiento con protrusión de esta lesión hacia la luz arterial.

La *placa fibrosa*, lesión aterosclerótica grado II, constituye la lesión más discutida e interesante de la aterosclerosis; la mayor parte de los investigadores en la materia la aceptan como la lógica evolución progresiva de la estría y la placa adiposa. Es una lesión elevada, dura, prominente, que protruye hacia la luz arterial. Contribuye a la obstrucción y consecuente estenosis de la luz arterial. Esta placa divide la íntima arterial en 3 zonas importantes desde el punto de vista hemodinámico y hemorreológico: la anterior a la lesión, la de la lesión y la posterior a la lesión. Precisamente, el crecimiento de esta lesión y su transformación hacia otra variedad más agresiva radica en el efecto, o sea, los cambios patomorfológicos y fisiopatológicos que introduce en la biología de la pared arterial y su obligada consecuencia, la lesión aterosclerótica de mayor gravedad. .

La *placa grave* o lesión aterosclerótica grado III, así se ha denominado desde 1980, por el grupo de investigadores del Centro de Investigaciones y Referencia de Aterosclerosis de La Habana (CIRAH) a las placas complicadas y calcificadas descritas desde 1957 por el grupo de expertos de la OMS. Esta placa grave (complicada o calcificada) es la continuidad biológica evolutiva de la progresión patológica de la placa fibrosa. Es una placa fibrosa que ha sufrido alguna de las alteraciones siguientes: fisura del endotelio, ruptura del endotelio con inicio de la formación de un trombo, presencia de grupos de plaquetas agregadas y adheridas al endotelio iniciando la formación de un trombo, trombosis ya establecida en la pared arterial, hemorragia intraplaca o presencia de depósitos de calcio en la íntima y media arterial. Se definió como placa calcificada aquella en la que el depósito de calcio era muy intenso y dominaba el cuadro histopatológico.⁴

A través de esta revisión bibliográfica nos proponemos explicar los mecanismos de asociación entre ambas enfermedades y presentar evidencias más actualizadas que respalden este fenómeno.

DESARROLLO

Las enfermedades periodontales pueden ser un riesgo para la salud sistémica. Diversos estudios epidemiológicos han evaluado la asociación entre infección periodontal y enfermedades sistémicas, determinando que estas infecciones pueden ser factor de riesgo adicional para enfermedades cardiovasculares,

osteoporosis, *Diabetes Mellitus*, infecciones respiratorias en el adulto mayor, parto prematuro y bajo peso al nacer, incrementando la morbilidad y la mortalidad derivadas de estas enfermedades.

La susceptibilidad a enfermedades periodontales está determinada genéticamente.

Las enfermedades periodontales son enfermedades complejas, en cuya patogenia participa la acción combinada del microorganismo, factores genéticos y factores ambientales. La fisiopatología de las enfermedades complejas se caracteriza por la acción de complicados mecanismos biológicos que a través de diferentes vías conducen a un fenómeno clínico, el fenotipo de la enfermedad. La enfermedad periodontal se origina por un incremento de la proporción de bacterias Gram negativas específicas, la mayoría de ellas endógenas, que colonizan el surco gingival. Los microorganismos patógenos periodontales son necesarios pero no son causa suficiente para que se desarrolle la periodontitis.⁵ Se necesita la conjugación de la acción de los microorganismos en un individuo susceptible y en condiciones ambientales favorables para que la infección se produzca. La susceptibilidad para desarrollar enfermedad periodontal no es la misma en todos los sujetos. El desarrollo de la periodontitis está determinado por la forma como el individuo responde al reto microbiano subgingival. Así el daño tisular en la periodontitis es producido en mayor grado por la respuesta del hospedero más que por la acción directa de las bacterias.¹ La extensión y severidad de la periodontitis está determinada por factores ambientales, factores genéticos y por enfermedad sistémica. Desde los estudios de Michalowicz, se conoce que alrededor de 50% de la variabilidad clínica de la periodontitis crónica es determinada por factores genéticos. Por esto se ha tratado de extrapolar de la Medicina el concepto de susceptibilidad genética a la enfermedad para tratar de comprobar el riesgo de un individuo para desarrollar periodontitis. La aplicación del concepto de factor de riesgo determinado genéticamente es relativamente nueva en Periodoncia.⁶

La terapia antimicrobiana es un coadyuvante efectivo del tratamiento convencional de las infecciones periodontales.

Varias revisiones sistemáticas recientes demuestran que el tratamiento antibacteriano es la piedra angular de la terapia periodontal y que la forma más

efectiva de controlar las periodontitis es el control de las bacterias que la producen.

La evidencia derivada de los estudios para determinar el efecto de la terapia antibiótica en el tratamiento de las periodontitis indica que los resultados son significativamente mejores si se usan antibióticos sistémicos adicionados al tratamiento mecánico. Así, los pacientes tratados con antibiótico presentan una mayor ganancia en el nivel de inserción clínica de 0.3–0.4 a los 6 meses postterapia que los que no reciben antibióticos. ⁷

Los pacientes tratados sin antibiótico sistémico y con terapia de mantenimiento adecuada por 12 años, muestran un promedio de pérdida de inserción de 0.042 mm en sujetos de baja susceptibilidad, y de 0.067 mm en sujetos de alta susceptibilidad a la periodontitis. De modo que la ganancia del nivel de la inserción clínica de 0.3 mm que se observa en pacientes tratados con antibiótico sistémico, equivale a revertir de 4-7 años de progresión de la periodontitis en sujetos tratados y en adecuado mantenimiento periodontal. ⁷

Mecanismos de la asociación entre enfermedad periodontal (EP) y enfermedad cardiovascular (ECV)

Existen evidencias de que, por lo menos, hay cuatro probables mecanismos involucrados en la asociación de EP y ECV. Estos mecanismos son:

- 1 Efectos directos de bacterias bucales, induciendo activación y agregación de plaquetas a través de la expresión de proteínas de las plaquetas similares del colágeno.
- 2 Disfunción endotelial a distancia por efecto de los mediadores pro-inflamatorios producidos en la EP y por el aumento de los niveles plasmáticos de proteína de fase aguda.
- 3 Respuesta autoinmune por acción de proteína *heat-shock*.
- 4 Daño tisular por invasión de patógenos orales al endotelio arterial.

1. Efecto de bacterias bucales sobre las plaquetas

Organismos bucales y periodontales como *P. gingivalis* y *S. sanguis* pueden expresar factores de agregación de plaquetas *in vitro* e *in vivo*, lo que puede facilitar e iniciar la formación de trombos.⁸ Trombos secundarios a la acción de

patógenos bucales pueden exacerbar la progresión de ateromas y promover eventos isquémicos.

2. Disfunción endotelial a distancia por efectos de mediadores proinflamatorios producidos en la enfermedad periodontal

La inflamación y el daño tisular de tejidos periodontales inducen producción de citocinas proinflamatorias (interleukinas 1, factor de necrosis tumoral-alfa, prostaglandina E2). Estos mediadores inflamatorios pueden alterar la homeostasis vascular a distancia

La proteína C-reactiva y el fibrinógeno, que están aumentados en muchos pacientes con enfermedad periodontal pueden inducir eventos como adhesiones intercelulares por expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1) y formación de coágulos. Las proteínas de fase aguda, en especial, la proteína C-reactiva (P-CR), se ha demostrado que es un factor de riesgo para ECV, incluyendo infarto del miocardio y accidente vascular encefálico.⁹

3. Respuesta autoinmune por acción de proteína heat-shock, que son proteínas presentes en bacterias y en humanos

El alto grado de homología entre proteína HSP 60 de humanos y bacterias sugiere que mecanismos autoinmunes pueden estar involucrados en varias enfermedades crónicas, incluida la enfermedad periodontal.

La proteína HSP 60 se encuentra en *O. gingivalis* y en *A. actinomycetemcomitans* y también en tejidos periodontales.

Los tejidos del miocardio y de ateromas dañados pueden también liberar proteínas HSP 60 e incluir respuestas autoinmunes.¹⁰

Se ha sugerido que la periodontitis crónica podría contribuir a aumentar la carga total de infección y, de este modo, contribuir al desarrollo de aterosclerosis.

Estudios recientes han sugerido una respuesta autoinmune o de reacción cruzada a proteína HSP 60 en EP y en ECV.¹¹

Se han identificado anticuerpos que reaccionan en forma cruzada con patógenos periodontales y proteínas *heat-shock* que pueden explicar eventos inflamatorios en ECV.

4. Daño tisular por invasión de patógenos bucales del endotelio arterial

Se ha demostrado invasión de *P. gingivalis*, *T. forsythensis* y *A. actinomycetemcomitans* en placas de ateroma en humanos.¹²

Estos resultados indican que patógenos periodontales pueden tener un papel directo en el desarrollo de ateromas y en la inflamación previa a la ruptura del ateroma.

De modo que hay evidencias que varios mecanismos pueden estar involucrados en la asociación entre EP y ECV.

Evidencias observadas que relacionan las enfermedades periodontales y las cardiovasculares

Scannapieco y sus colegas efectuaron un análisis sistemático reciente de la evidencia observada que respalda una asociación entre EP y ECV.¹³ Los investigadores hicieron la siguiente pregunta central: ¿La enfermedad periodontal influye en el inicio y o progreso de la aterosclerosis y por lo tanto de la ECV, accidente cerebrovascular y de la enfermedad vascular periférica? Aunque los investigadores no realizaron ningún meta-análisis de la información de 31 estudios identificados en humanos debido a la heterogeneidad de los resultados de esos estudios, los autores notaron una relativa consistencia en los hallazgos y concluyeron planteando: “La enfermedad periodontal podría estar modestamente asociada con la aterosclerosis, el infarto del miocardio y los eventos cardiovasculares.” Un informe de consenso que lo acompaña, aprobado por la Academia Americana de Periodontología, recomienda: “Los pacientes y proveedores del sistema de atención en salud deben estar informados que la intervención periodontal puede prevenir el ataque o progreso de las enfermedades producidas por la aterosclerosis.”

A partir de este análisis e informe de consenso, se han publicado otros meta-análisis sobre la asociación de la EP y ECV.

Meurman y colaboradores reportaron 20% de incremento en el riesgo de la ECV entre los pacientes con EP (95% CI 1.08-1.32) y un porcentaje de riesgo aún mayor para los accidentes cerebrovasculares, variando del 2.85 (95% CI 1.78-4.56) a 1.74 (95% CI 1.08-2.81).¹⁴

De forma similar, Vettore y Khader *et al* reportaron estimaciones de riesgo relativo de 1.19 (95% CI 1.08-1.32) y 1.15 (95% CI 1.06-1.25), respectivamente.^{15, 16}

De forma acumulada, estos meta-análisis respaldan un incremento modesto, pero estadísticamente significativo en el riesgo de la CVD para los pacientes con enfermedad periodontal.

Varios estudios de caso-control y de cohorte, conducidos durante las últimas dos décadas ameritan una discusión detallada. En 1989, Mattilda y cols. informaron por primera vez que una salud bucal deficiente (incluyendo la enfermedad periodontal) era un predictor del infarto del miocardio (IM) entre 202 sujetos filandeses.¹⁷ De acuerdo con sus hallazgos, los investigadores descubrieron que los individuos con evidencia de infección bucal tenían 30% más de posibilidad de presentar un IM, comparado con sujetos sin infecciones bucales. Esta asociación fue significativa después de ser ajustada para los factores de riesgo conocidos tales como: edad, niveles totales de colesterol, hipertensión, índice de masa muscular y consumo de tabaco. En una publicación posterior, en la cual se le daba seguimiento, basada en la misma población de pacientes, estos investigadores documentaron una asociación significativa y específica entre las infecciones dentales y la ateromatosis coronaria severa en hombres.¹⁸ Más recientemente, se evaluaron informaciones sobre una muestra representativa de la Tercera Encuesta Nacional sobre la Salud y la Nutrición (NHANES III).¹⁹ Descubrieron que en los casos con pérdida severa de inserción clínica (PIC) y periodontitis, la proporción de probabilidades de infarto del miocardio informado por los pacientes fue de 3.8 (95% CI 1.5-9.7) comparado con un grupo de control periodontalmente sano.

Un estudio de cohorte anterior, conducido en colaboración por DeStefano y cols. analizó una información sobre 9 760 adultos norteamericanos con seguimiento durante 14 años y descubrió que los individuos con signos clínicos pre-existentes de periodontitis estaban 25% más expuestos a desarrollar una enfermedad cardíaca coronaria (ECC), comparado con aquellos que presentaban una enfermedad periodontal mínima, después de ser ajustado por otros factores de riesgos conocidos.²⁰ En este estudio, los hombres menores de 50 años con periodontitis estaban 72% más expuestos a desarrollar la ECC, comparado con su contraparte con buena salud periodontal.

Beck y cols. evaluaron el estado periodontal de 1 147 hombres, comprendidos entre los 21-80 años, inscritos en el Estudio Normativo de la Edad de Libres

ECC al inicio del estudio.²¹ La proporción de probabilidades de casos aislados ajustados por edad y en relación con los factores de riesgo cardiovascular ya establecidos fueron de 1.5 (95% CI 1.0-2.1), 1.9 (95% CI 1.1-3.4) y 2.8 (95% CI 1.5-5.5) para la pérdida ósea periodontal y ECC total, ECC fatal y accidente cerebrovascular, respectivamente. Cuando los investigadores graficaron la incidencia acumulada de enfermedad cardíaca coronaria o los eventos coronarios contra el promedio de la pérdida de hueso alveolar al inicio del estudio, ellos observaron una relación lineal, que indicaba que al aumentar la severidad de la periodontitis ésta era acompañada por una ocurrencia ampliada de enfermedad cardiovasculares.

Beck y cols. recopilaron y analizaron información sobre una población mayor (6 017 personas de edades de 52 a 75 años) participando en el estudio sobre Comunidades de Riesgo de Aterosclerosis. En este estudio, exploraron la ECC clínica (IM o el procedimiento de revascularización) y aterosclerosis subclínica (el engrosamiento de la pared íntima-intermedia de la arteria utilizando ultrasonido B-2) como variable dependiente en un análisis de regresión logística. Los individuos tanto con pérdida avanzada de inserción mayor e igual 10% de sitios con pérdida mayor e igual 3 mm, como con grandes pérdidas dentales presentaron un porcentaje de casos aislados más elevado de ECC frecuentes, comparado con individuos que presentaban poca pérdida de inserción y pocos dientes perdidos (OR=1.5, 95% CI 1.1-2.0 y PA=1.8, CI 1.4-2.4, respectivamente). Un segundo análisis indicaba una asociación significativa entre la periodontitis severa y el engrosamiento de las arterias carótidas después de un ajuste covariable tales como: edad, sexo, diabetes, lípidos, hipertensión y consumo de tabaco.²²

Por consiguiente, la proporción de probabilidades para la periodontitis severa (ejemplo: 30% o más de sitios igual o mayor de 3 mm de pérdida de inserción clínica) y aterosclerosis subclínica de la carótida fue de 1.31 (95% CI 1.0-1.7). En un tercer estudio, los investigadores cuantificaron niveles de anticuerpo sérico tipo IgG específicos para 17 organismos periodontales, utilizando una técnica de *immunoblotting* de Tablero de Damas para bacterias, completa.²³ Al analizar el diámetro promedio de la carótida (mayor e igual a 1mm) como resultado y los niveles de anticuerpo en el suero dentro de la población de ARIC, los investigadores observaron que la presencia de anticuerpos contra el

Campylobacter Rectus aumentaba el riesgo de aterosclerosis clínica al doble (OR=2.3, 95% CI 1.8-2.8). Particularmente, los individuos con anticuerpos elevados contra ambos microorganismos: el C.Rectus y Peptostreptococcus micro tenían el doble de prevalencia de aterosclerosis de la carótida, comparado con aquellos que tenían niveles elevados de anticuerpos contra C. Rectus solamente (8.3% contra 16.3%). Una estratificación por consumo de tabaco indicó que todos los modelos microbianos significativos para fumadores también eran significativos para no fumadores, a excepción del Porphyromonas gingivalis. De ahí, que los signos clínicos de la periodontitis están asociados con la ECC y la aterosclerosis subclínica en la población de ARIC, y las exposiciones a los agentes patógenos periodontales específicos incrementan significativamente el riesgo de la aterosclerosis en los sujetos fumadores y no fumadores.

Otros estudios poblacionales recientes respaldan aún más la asociación de la enfermedad periodontal y la ECV. Joshipura y cols. evaluaron informes autoreportados sobre el resultado del progreso de las enfermedades periodontales y ECV en dos bases de datos: Estudio Profesional de Seguimiento de la Salud (HPFS, n=41,407 hombres en seguimiento por 12 años) y Estudio de Salud de Enfermeras (NHS, n=58,974 hombres en seguimiento por 6 años).²³ Después de controlar importantes factores de riesgo cardiovascular, los hombres que reportaron tener pocos dientes (menor o igual 10 de la línea de referencia) tenían un riesgo significativamente más alto de ECC (OR=1.4, 95% CI 1.1-1.7) comparado con los hombres con un mayor número de dientes (mayor e igual a 25). Para mujeres que reportaron el mismo grado de pérdida de dientes, el riesgo relativo de ECC era de 1.64 (95% CI 1.3-2.1) comparado con mujeres que tenían por lo menos 25 dientes. El riesgo relativo de los eventos fatales de ECC se incrementó a 1.8 (95% CI 1.3-2.4) para los hombres y 1.7 (95% CI 1.1-2.5) para las mujeres con la pérdida de dientes, respectivamente. En un segundo informe, los investigadores evaluaron la asociación entre enfermedad periodontal informada por las mismas personas y las elevaciones en el suero de los biomarcadores de la ECC en una muestra representativa de un total de un subgrupo de participantes de HPFS(n= 468 hombres).²⁴

Los biomarcadores del suero incluían proteína C-reactiva (PCR), fibrinógeno, factor VIII, activador tisular del plasminógeno (t-PA), colesterol de lipoproteína (LDL) de baja densidad, factor von Willenbrand y receptores 1 y 2 de factor de necrosis tumoral soluble (FNT). En los modelos de regresión multivariados controlando edad, consumo de tabaco, consumo de alcohol, actividad física, consumo de aspirina, informe de las mismas personas con enfermedad periodontal fue asociado con niveles elevados significativos de PCR (30% más alto entre los casos periodontales comparado con los casos no periodontales), t-PA (11% mas alto), y colesterol LDL (11% mas alto). Estos análisis revelan asociaciones significativas entre las medidas de enfermedad periodontal informada por las mismas personas y no solamente ECC, sino también biomarcadores séricos de disfunción endotelial y dislipidemia.

Otro estudio realizado en una población de EE.UU., llamado Estudio Epidemiológico de Enfermedad Vascular e Infecciones Bucales (INVEST), fue designado para seguir evaluando la asociación entre la aterosclerosis y los resultados periodontales.²⁵

Desvarieux y colaboradores informaron primero que para un grupo de 203 sujetos libres de apoplejías (edades 54-94 años) en el inicio del estudio, el grosor de la placa carótida media (medida en ultrasonido modo B) fue significativamente mayor entre los sujetos dentados con pérdida avanzada del hueso periodontal (mayor e igual a 50% medido radiográficamente) comparado con aquellos con menor pérdida de hueso (menos de 50%).²⁵ El grupo notó una relación de dosis-respuesta clara cuando graficaron los tertiles de los sujetos con pérdida de hueso periodontal *versus* el grosor de placa carótida. Los investigadores recolectaron la placa subgingival de 1 056 sujetos y probaron la presencia de 11 bacterias periodontales conocidas, usando técnicas de ADN.²⁶ Los investigadores encontraron que la carga bacteriana periodontal acumulativa estaba directamente relacionada al IMT de carótida, luego de ajustar los factores de riesgo para la ECV. Mientras que los valores medios de IMT fueron similares a través de los tertiles para estas bacterias (complejo naranja) y las asociadas a la salud, los valores IMT se elevaron con cada tercil de carga bacteriana etiológica (*Actinobacilo actinomycetemcomitians*, *P. gingivalis*, *Treponema denticola*, y *Tannerella forsynthesis*). De forma similar, los valores de las células sanguíneas blancas pero no la C-reactiva

incrementaron a través de los tertiles de carga. Estos datos de INVEST proporcionan evidencia de una asociación directa entre los organismos infecciosos bucales y la aterosclerosis subclínica.

La asociación consistente entre resultados periodontales y cardiovasculares han sido demostrados para las poblaciones de Europa y Asia. Para 131 adultos suecos, los valores IMT carotídeos fueron significativamente mayores en sujetos con evidencias clínicas y/o radiográficas de enfermedad periodontal comparado con los controles periodontalmente sanos.²⁷ Los análisis múltiples de Regresión Logística identificaron la enfermedad periodontal como un principal predictor independiente de aterosclerosis carotídea con una proporción de probabilidades de 4.6 CI (1.6-13.1). Pussinen *et al*, al monitorear la respuesta de anticuerpos para *A. actinomycetemcomitans* y *P. gingivalis* entre 6 950 finlandeses por quienes los resultados de las ECV estuvieron disponibles por 13 años (Encuesta de Salud Pública Móvil),³ comparado con los sujetos que fueron seronegativos para estos patógenos, los seropositivos tuvieron una proporción de probabilidades de 2.6 (95% CI 1.0-7.0) para un accidente cerebrovascular secundario. En un segundo informe sobre 1 023 varones (Estudio Kuopio de la Enfermedad Isquémica del corazón), Pussinen y compañeros observaron que los casos de muerte por IM o ECC eran más seropositivos para *A. actinomycetemcomitans* que aquellos controles que permanecían saludables (15.5% *versus* 10.2%).³ En el tercil más alto de anticuerpo contra *A. actinomycetemcomitans*, el riesgo relativo por IM o ECC era de 2.0 (95% CI 1.2-3.3) comparado con los tertiles más bajos. Para las respuestas por medio de anticuerpos contra *P. gingivalis*, el riesgo relativo fue de 2.1 (95% CI 1.3-3.4).

Abnet y colaboradores publicaron recientemente los hallazgos de un estudio de cohorte de 29 584 chinos adultos rurales sanos monitoreados por pérdidas dentales y ECV por 15 años o menos.²⁷ Los individuos con más de la mediana de pérdidas dentales específicas para su edad demostraron un aumento significativo en el riesgo de muerte por IM (Proporción de probabilidades=1.3, 95% CI 1.2-1.4) y apoplejía (PP=1.1, 95% CI 1.0-1.2). Estos riesgos elevados estuvieron presentes en hombres y mujeres sin tener en cuenta el hábito de fumar.

Colectivamente, estos hallazgos indicaron asociaciones consistentes y generalizables para enfermedad periodontal y exposiciones patógenas con ECV en poblaciones del mundo entero.

CONCLUSIONES

1 La enfermedad periodontal puede promover la aterogénesis por medio de efectos bacterianos directos sobre las plaquetas, respuestas autoinmunes, invasión y/o captación de las bacterias en las células endoteliales y macrófagos, y efectos similares a los endocrinos en los mediadores proinflamatorios.

2 Hay un incremento modesto, pero estadísticamente significativo en el riesgo de ECV entre las personas que presentan enfermedades periodontales.

ABSTRACT: Evidences that show the connection between periodontal diseases and cardiovascular diseases

Periodontal and cardiovascular diseases are both very common diseases in Cuban population. In periodontal diseases, inflammatory events end with the destruction of the tissues surrounding the teeth. As well as in cardiovascular diseases, the inflammatory process plays a main role in the development and rupture of atheromatose plaques. By means of this revision, the possible absorption mechanisms in both diseases are explained and updated evidences back up this association. Observational studies and metanalysis show this consistently modest event, which is significant statistically in cardiovascular risk among people who have these conditions. These discoveries back up the hypothesis that both exposition to periodontal diseases, may predispose atherogenesis by means of bacterial effects directly over platelets, auto immune response, invasion and/or capitation of the bacteria, auto immune response, invasion or capitation of bacteria in endothelium cells and macrophages and similar endocrine effects in proinflammatory mediators.

Key Words: Cardiovascular disease, periodontal disease, atherosclerosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Offenbacher S. Periodontal diseases: Patogénesis. *Ann Periodontol.* 1996;1:821-878.
2. Offenbacher S. Maternal periodontal infections, prematurity, and growth restriction. *Clinical Obstet & Gynecol.* 2004;47:808-821.
3. Pussinen PJ, Alfthan G, Rissanen H, Reunanen A, Asikainen S, Knekt P. Antibodies to periodontal pathogens and stroke risk. *Stroke.* 2004;35:2020-2023.
4. Fernández-Britto JE. Lesión Aterosclerótica: estado del arte a las puertas del siglo XXI. *Rev Cubana Invest Biomed.* 1998,17(2):112-27.
5. Greenstein G, Lamster I. Changing periodontal paradigms: therapeutic implications. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2000;20:336-357.
6. Michalowicz BS, Aeppli D, Virag JG. *et al.* Periodontal findings in adults twins. *J Periodontol.* 1991;62:293-299.
7. Haffajee AD. Systemic antibiotics: to use or not use in the treatment of periodontal infections. That is the question. *J Clin Periodontol.* 2006,33:359-361.
8. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002,420:868-874.
9. Labarrere CA, Zaloga GP. C-reactive protein: from innocent bystander to pivotal mediator of atherosclerosis. *AN J. Med.* 2004;117:499-507.
10. Yamazaki K, Ohsawa Y, Tachibana K. *et al.* Accumulation of human heat shock protein 60-reactive T cells in the gingival tissues of periodontitis patients. *Infect Immun.* 2002,70:2492-2501.
11. Hasan A, Dadoh D, Plamer R. *et al.* The immune response to human and microbial heat shock proteins in periodontal disease with and without coronary heart disease. *Clin Exp Immun.* 2005,142:585-594.

12. Scannapieco FA, Brush RB, Pau S. Asociaciones entre enfermedad periodontal y el riesgo de aterosclerosis, enfermedad cardiovascular y apoplejía. Un estudio sistemático. *Ann periodontol.* 2003;8:38-53.

13. Meurman JH, Sanz M, Janket SJ. Salud bucal, aterosclerosis y enfermedad cardiovascular. *Crit Rev Oral Cioi Mad.* 2004,15:403-413.

14. Vettore MB. Enfermedad periodontal y enfermedad cardiovascular. *Evid Based Dent.* 2004;5:69.

15. Khader YS, Albashaireh ZS, Alomari MA. Enfermedades periodontales y el riesgo de enfermedades coronarias y cerebrovasculares: un meta análisis. *J Periodontol.* 2004;75:1046-1053.

16. Mattilda KJ, Nieminen MS, Valtonen W. *et al.* Asociación entre salud dental e infección aguda del miocardio. *BMJ.* 1989;298:779-781.

17. Mattilda KJ, Valle MS, Nieminen MS. *et al.* Infecciones dentales y aterosclerosis coronaria. *Atherosclerosis.* 1993;103:205-211.

18. Albes SL Jr, Slade GD, Beck JD. Asociación entre el grado de pérdida de fijación periodontal e historia de informes por sí mismo de apoplejía: un análisis de la información de NHANES III. *J Dent Res.* 1999;78:1777-1782.

19. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS. *et al.* Enfermedad dental y riesgo de enfermedad coronaria y mortalidad. *BMJ.* 1993;306:688-691.

20. Beck J, García R, Heiss G. *et al.* Enfermedad periodontal y enfermedad cardiovascular. *J Periodontol.* 1996;67(supl):1123-1137.

21. Beck J, Elter JR, Heiss G. *et al.* Estudio de la relación de la enfermedad periodontal con el grosor de la pared íntima-intermedia de la arteria carótida: el

riesgo de la aterosclerosis en las comunidades (ARIC). *Arterioscl Thomb Vas Biol.* 2001;21:1816-1822.

22. Elter JR. Champagne CM, Offenbacher S. *et al.* Relación entre enfermedad periodontal y pérdida de dientes a la frecuencia de la enfermedad coronaria. *J Periodontol.* 2004;75:782-790.

23. Joshipura KJ. Wand HC, Merchant AT. *et al.* La enfermedad periodontal y los biomarcadores relacionados con la enfermedad cardiovascular. *J Dent Res.* 2004;83:151-155.

24. Engerbretson SP. Lamster IB. Elind MS. *et al.* Medidas radiográficas de la periodontitis crónica y la placa de la arteria carótida. *Stroke.* 2005;36:561-566.

25. Desvarieux M. Demmer RT, Rundek T. *et al.* Microbiota periodontal y ensanchamiento de la carótida íntima-intermedia: Las infecciones bucales y el estudio de la epidemiología de la enfermedad vascular. (INVEST). *Circulation.* 2005;111:576-582.

26. Solder PO. Solder B, Nowak J. *et al.* Aterosclerosis tempranas en las carótidas en sujetos con enfermedades periodontales. *Stroke.* 2005;36:1195-1200.

27. Abnet CC. Qiao YL, Dawsey SM. *et al.* La pérdida de diente está asociada con el riesgo incrementado de muerte total y muerte por cáncer gastrointestinal superior, enfermedad del corazón y apoplejía en una población china basada en la colaboración. *Int J Epidemiol.* 2005;34:467-474.