

Lesiones isquémicas cardíacas y su relación con las enfermedades periodontales. Antecedentes bibliográficos actuales

Andrés Elicer

RESUMEN

Desde temprano en la medicina existe preocupación por el efecto de las infecciones orales e intestinales en la salud del individuo. En el último tiempo se ha establecido la hipótesis de que las periodonciopatías y las enfermedades cardiovasculares tendrían factores de riesgo en común. Además, epidemiológicamente se ha visto que pacientes portadores de periodonciopatías graves tienen el doble de riesgo de presentar un evento cardiovascular.

Las periodontitis, que son enfermedades inflamatorias crónicas, pueden influenciar los procesos ateroscleróticos y tromboembólicos. La cronicidad de la enfermedad periodontal ofrece una rica flora anaerobia subgingival, además de una respuesta inmune con mediadores inflamatorios del hospedero por largo tiempo. Dos elementos pueden tener un efecto directo sobre ambos procesos patológicos: el lipopolisacárido, y la presencia del monocito hiperinflamatorio (fenotipo MO+).

La evidencia experimental todavía es insuficiente para corroborar estas hipótesis, pero el peso de los datos aportados por numerosas investigaciones avalan la necesidad de ahondar y visualizar con adecuada perspectiva el desafío que ella nos impone.

Cirujano Dentista
Servicio Dento Maxilo Facial
Hospital Clínico Universidad de
Chile.

Correspondencia:
Andrés Elicer Cortes
Servicio Dento Maxilofacial
Hospital Clínico Universidad de Chile
E-Mail: andreselic@yaho.es

Summary

From the beginnings of medicine, there has been much concern about the effect of mouth and bowel diseases in the general well being of the person.

Lately the idea that gum disease and cardiovascular diseases share similar risk factors it has been hypothesised

Moreover in epidemiologic studies it has been shown that patients with severe gum disease doubled the risk of having an acute cardiovascular event.

Gum disease is a chronic inflammatory disease and can affect atheromatous and thrombotic events. The chronic nature of gum disease give rise a rich variety of anaerobic bacteria, besides an immune response, with sustained host inflammatory downstream signaling.

Two factors could have a direct effect on both pathological processes: Liposacarid and Monocyte Hyperinflammatory (Phenotype MO+).

Basic science evidence is still not enough, to support this hypothesis nonetheless, clinical data is mounting and there is need for deepening and paramount the challenge we face.

Introducción

Durante el siglo XX los principales conceptos patogénicos que podemos reconocer en medicina son los conceptos de: autointoxicación, el de infección focal, de enfermedades psicósomáticas, y autoinmunes⁽¹⁾. El concepto de auto-intoxicación fue visto como un problema auténtico, donde fue popular la coincidencia entre el concepto de sepsis oral y el de infección focal, y el tratamiento de los pacientes fue basado en la eliminación de la infección focal y bacterias intestinales. La autointoxicación se basaba en la creencia de que las bacterias alojadas en el colon generaban gran cantidad de toxinas, las cuales eran transportadas desde el intestino hacia otras partes del cuerpo. El concepto de sepsis oral fue introducido originalmente en la literatura médica en un reporte titulado "Oral sepsis as a cause of disease" escrito por William Hunter en 1900⁽²⁾. Este término fue reemplazado por el de infección focal, introducido por Frank Billings en 1911⁽³⁾. Una cuidadosa

revisión de la literatura médica nos revela que las condiciones que afectan a la cavidad bucal y pueden tener implicancias en los tejidos y órganos periféricos es bastante frecuente, y esta relación ha sido evidente desde épocas tempranas en la medicina, incluso en la antigüedad.

Recientes investigaciones han establecido que la infección periodontal es un probable factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares, incluyendo aterosclerosis e infarto del miocardio^(4,5,6,7). Por ejemplo, pacientes con periodontitis severa tienen más del doble de probabilidad de tener un ataque cardíaco fatal, en comparación a los pacientes sin enfermedad periodontal, aún después de ajustar los factores de riesgo cardiovasculares conocidos tales como lípidos sanguíneos, masa corporal, diabetes, y tabaquismo^(4,8). Por otro lado, estudios preliminares sugieren que las periodontitis pueden también contribuir de manera adversa en el embarazo, en diabetes, y otras condiciones⁽⁹⁻¹²⁾. Básicamente, el objetivo del tratamiento periodontal es el de prevenir la pérdida de la dentición, y restaurar la forma y función periodontal. Es sorprendente ver como los mismos tratamientos periodontales, que previenen la pérdida de la inserción periodontal y la pérdida de hueso alveolar, también son efectivos para prevenir el riesgo sistémico. Al controlar la infección periodontal y la inflamación crónica mediante los tratamientos convencionales, se puede ayudar a disminuir los problemas sistémicos que estas infecciones pueden provocar. Los tratamientos pueden ser diferentes para los individuos de alto riesgo, por ejemplo los programas habituales de mantención periodontal que previenen la pérdida de inserción periodontal no son suficientes para prevenir la respuesta inflamatoria que puede llevar a un individuo susceptible a un ataque cardíaco. Los datos hemocitológicos indican que la odontología puede ahora utilizar las herramientas diagnósticas médicas tradicionales para manejar las secuelas sistémicas de la infección oral. El dentista debe utilizar y comprender los exámenes diagnósticos de rutina usados para monitorear a los pacientes con condiciones

sistémicas que puedan ser modificados por las patologías orales infecciosas.

La reducción del riesgo sistémico asociado con las periodontitis requiere de nuevas herramientas de diagnóstico, y nuevos protocolos de tratamientos. Los dentistas y periodoncistas se forman para salvar dientes y sus estructuras de soporte, pero también deberán manejar protocolos adecuados para manejar la infección oral y con ello cuidar la salud general del individuo.

Aspectos epidemiológicos y etiopatogénicos.

En la década del noventa se realizaron diversos estudios epidemiológicos, tanto de casos y controles como longitudinales, los que mostraron una consistente asociación de leve a moderada fuerza, entre salud periodontal, enfermedad coronaria, y paro cardíaco⁽¹³⁾. Esta asociación ha sido demostrada sobre diversas poblaciones y aparece independiente de los factores de riesgo tradicionales de las enfermedades cardiovasculares medidos en estos estudios. Además, en un estudio se demostró una relación proporcional entre la severidad de la enfermedad periodontal y el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares. De este modo, el conocimiento de los mecanismos responsables de estas asociaciones es de gran interés. Desde los primeros estudios reportados por Matilla⁽⁶⁾, la asociación entre enfermedad periodontal y enfermedad coronaria a sido citada como evidencia de "hipótesis de infección", las infecciones periodontales pueden ser una causa de aterogénesis y procesos tromboembólicos. Las enfermedades infecciosas requieren de un patógeno y un huésped susceptible, y la expresión de la enfermedad depende de la virulencia y de la respuesta inmune del huésped hacia el patógeno⁽¹³⁾. Esto ha llevado al planteamiento de un modelo de trabajo en el cual se presenta un fenotipo del monocito hiperinflamatorio (M0+) presente en ciertos individuos que presentan un riesgo común para desarrollar aterosclerosis, enfermedades coronarias, y periodontitis. También se sugiere que ciertos factores tales como dieta, tabaquis-

mo, etc. pueden exacerbar el fenotipo del monocito hiperinflamatorio (M0+), y contribuir a la morbilidad de aterosclerosis y enfermedad periodontal. Además, si los individuos con el fenotipo M0+ contraen periodontitis, incrementan el riesgo de aterogénesis y de eventos tromboembólicos⁽¹³⁾.

Por otro lado, la evidencia muestra que las infecciones periodontales pueden contribuir directamente a la patogénesis de aterosclerosis y tromboembolias, ya que proveen cambios vasculares sistémicos con los lipopolisacáridos (LPS) de anaerobios, citoquinas inflamatorias, y las bacterias mismas. En este reporte proveemos información de cómo las periodontitis pueden producir cambios vasculares para originar una respuesta de fase aguda suficiente para elevar los niveles de proteína C-reactiva⁽¹⁴⁾. Dos recientes artículos de Ridker et al⁽¹⁵⁾ nos muestran cómo la inflamación puede ser un factor causal con relación a las enfermedades cardiovasculares. En un estudio de casos y controles en 14000 hombres aparentemente sanos, con una concentración moderadamente elevada de proteína C-reactiva, fueron asociados con un mayor riesgo de futuros infartos al miocardio, y síntomas de enfermedades arteriales periféricas. En los trabajos de Ridker et al⁽¹⁵⁾, y Ebersole⁽¹⁶⁾ sugieren que las infecciones periodontales puede ser un importante estímulo para elevar los niveles de proteína C-reactiva.

Evidencia de gran peso sugiere que los microorganismos periodontales son capaces de iniciar eventos tromboembólicos. La potencial significancia de bacterias orales Gram+, incluidas las especies estreptococo, tales como el estreptococo sanguis, como mediadoras de eventos tromboembólicos, ha sido investigada por Herzberg et al⁽¹⁷⁾. La exposición hematogena de los estreptococos orales ha sido reconocida como un potencial iniciador de la endocarditis bacteriana. Experimentos con inmunización temprana con estreptococos orales (especialmente estreptococos mutans por vacunación contra las caries), resultaron en la producción de inmunoglobulinas autoinmunes cruzadas antivasculares y anticardiacas.

Estos estudios ⁽¹⁷⁾ han identificado los inmunodeterminantes responsables de las reacciones cruzadas. El *S. sanguis* contiene una proteína de membrana asociada con la secuencia 7-mer Pr-Gly-Glu-Gln-Gly-Pro-Lys, el cual es idéntico para la unión interactiva plaquetaria del colágeno tipo I y III. Esta proteína bacteriana mimetiza al receptor normal plaquetario para iniciar la formación de un trombo. El colágeno tipo III es parte de la membrana basal de los vasos y está normalmente cubierto por células endoteliales que lo separan de esa secuencia de receptores de unión plaquetaria. El trauma u otras noxas pueden exponer estos receptores y proveer una importante señal para iniciar la hemostasia y/o trombosis. Herzberg et al. han sugerido repetidamente que microorganismos orales tales como *S. sanguis*, *Porfiromonas gingivalis*, pueden presentar similares propiedades iniciadoras de eventos tromboembólicos. Finalmente, Haraszthy et al ⁽¹⁸⁾ reportaron que 19 de 27 ateromas obtenidos de pacientes sometidos a endarterectomías fueron positivos para el DNA de patógenos periodontales. De los 19, 6 fueron positivos para el *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, 6 para *P. gingivalis*, y 7 para *Prevotella intermedia*. Estos hallazgos sugieren que los patógenos periodontales son encontrados sistemáticamente en, y pueden ser los iniciadores de eventos tromboembólicos.

Cómo la enfermedad periodontal puede favorecer las enfermedades cardiovasculares.

Las variables hemostáticas y reológicas están asociadas con la prevalencia e incidencia de enfermedades cardiovasculares, y pueden ser los mecanismos a través de los cuales los factores de riesgo tales como tabaquismo, hiperlipidemia, y las infecciones (incluidas las infecciones periodontales), pueden promover los eventos vasculares⁽¹⁹⁾.

Las periodontitis y la aterosclerosis tienen muchos mecanismos patogénicos en común, ambas enfermedades tienen causas complejas, predisposición

genética y de género común, y potencialmente comparten muchos factores de riesgo, siendo el más significativo el nivel de tabaquismo. El mecanismo por el cual la enfermedad periodontal (inflamación crónica iniciada por placa bacteriana) puede predisponer a la aterosclerosis, independientemente de los factores de riesgo tradicionales para los procesos tromboembólicos y sus consecuencias, que incluyen la edad, el género masculino, tabaquismo, hipercolesterolemia, hipertensión sistémica, fibrinógeno plasmático, recuento de leucocitos, hematocrito, y diabetes mellitus, están asociados también con la enfermedad periodontal, a excepción de hipercolesterolemia e hipertensión sistémica ⁽⁸⁻²⁰⁾.

Es con las infecciones crónicas en el cuerpo humano, tales como las infecciones periodontales, que se asocian cambios sistémicos de la sangre. Por ejemplo un estudio de casos y controles en Glasgow⁽²¹⁾ observó incrementos significativos en la concentración de fibrinógeno plasmático y en el recuento de leucocitos en pacientes con gingivitis crónica y periodontitis. Estos incrementos están correlacionados con índices estándar de severidad de infección, donde no son atribuibles a grupos diferentes en que se confunden variables tales como tabaquismo o nivel socioeconómico⁽²¹⁾. Otras infecciones crónicas comunes, tales como gastritis por *Helicobacter pylori*, neumonitis por *Chlamydia pneumoniae*, también han sido asociadas con un mayor riesgo de enfermedades isquémicas cardíacas y con un incremento en los niveles de fibrinógeno y de otras proteínas reactivas de fase aguda, como la proteína C-reactiva ⁽²²⁻²³⁾. Por consiguiente, se postula que los cambios en la sangre tales como hiperfibrinogenemia pueden ser comunes a los mecanismos a través de los cuales las infecciones pueden promover un mayor riesgo de enfermedades isquémicas.

Procesos patológicos subyacentes a los eventos isquémicos.

Cuatro procesos son relevantes al considerar los eventos cardiovasculares, estos son: aterosclerosis,

la trombosis arterial en el sitio de ruptura de la placa aterosclerótica, el tromboembolismo, y el efecto de la viscosidad sanguínea (la intrínseca resistencia del flujo sanguíneo) distal a la estenosis aterotrombótica o por una oclusión embólica.

La aterosclerosis es el engrosamiento focal de la íntima y media arterial la cual tiende a ocurrir en las bifurcaciones y curvaturas, sitios donde el flujo sanguíneo se altera y pierde sus características de flujo laminar y se produce turbulencia. Estas reacciones celulares pueden ser una respuesta a la injuria del endotelio, mediado por citoquinas y factores de crecimiento⁽²⁴⁾. Las infecciones (incluidas las periodontales, *H. pylori*, y *C. pneumoniae*) pueden ser una causa de tal injuria, como también el tabaquismo, hipertensión, hiperlipidemia, estrés oxidativo.

La trombosis arterial ocurre después de la ruptura de la placa de ateroma, la cual expone al torrente sanguíneo el colágeno subendotelial (las cuales activan las plaquetas), y el factor tisular subendotelial. La importancia de la trombosis en precipitar estos eventos isquémicos ha sido demostrada por el efecto benéfico que trae el suministro de drogas que inhiben la agregación plaquetaria (aspirina), drogas anticoagulantes (heparina), o drogas trombolíticas (estreptoquinasa).

El tromboembolismo que lleva a una oclusión arterial sistémica es también causa común de infarto o isquemia crítica.

El incremento de la viscosidad sanguínea es determinado por la composición de la sangre: el hematocrito, el patrón de proteínas plasmáticas, y la deformación de los eritrocitos por fuerzas de empuje. La importancia del incremento de la viscosidad sanguínea en la promoción de isquemia ha sido demostrada por el incremento del riesgo de eventos isquémicos y trombóticos en los estados poco comunes de hiperviscosidad como policitemias, o a rápidas reducciones de viscosidad por procedimientos de aféresis, que pueden llevar a una rápida remisión de los síntomas.

Inicio de la aterosclerosis

El inicio de la formación de placas ateroscleróticas se debe a la acumulación focal de lípidos (ésteres de colesterol derivados de lipoproteínas de baja densidad) y otras proteínas plasmáticas en la íntima arterial⁽²⁵⁾. El rol que cumplen los macrófagos derivados de los monocitos es cada vez más claro⁽²⁶⁾. Varios estudios indican que la adherencia y la penetración al endotelio durante las etapas iniciales de la formación de la placa aterosclerótica son ayudadas por moléculas de adhesión, citoquinas quimiotácticas y proinflamatorias⁽²⁷⁾. Estas células comienzan a fagocitar las lipoproteínas de baja densidad y se producen las características células espumosas. Los monocitos se transforman en macrófagos dentro de las lesiones y estos pueden además causar la destrucción por la liberación de enzimas⁽²⁸⁾ que llevan a la formación de trombos intramurales y/o ellos pueden aumentar la placa de ateroma por liberación de factores mitogénicos, tales como factores de crecimiento derivados de plaquetas. Por otra parte, productos de degradación de la fibrina están involucrados en eventos trombóticos intramurales y tienen propiedades quimiotácticas y mitogénicas⁽²⁹⁻³⁰⁾ y esto lleva a propagar la lesión en la musculatura lisa por proliferación celular, lo cual produce una cápsula fibromuscular que rodea el endotelio y que subsecuentemente produce isquemia⁽³¹⁾. La adherencia de monocitos sanguíneos al endotelio vascular seguido por su migración a la íntima endotelial son considerados eventos iniciadores en la formación de las características células espumosas de ateromas.

Tabaquismo

Las variables hemostáticas y reológicas son factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares y ambas se correlacionan con el tabaquismo. Además el tabaquismo es ampliamente aceptado como un factor de riesgo de periodontitis y afecta varios aspectos de la respuesta inmune del huésped⁽³²⁾.

Desde el punto de vista biológico, el tabaquismo puede tener un efecto adverso en la función de los

fibroblastos⁽³³⁾, altera la quimiotaxis y fagocitosis de neutrófilos⁽³⁴⁾, afecta la producción de inmunoglobulinas⁽³⁵⁾ e induce vasoconstricción periférica⁽³⁶⁾. La respuesta de cicatrización es deficiente en fumadores, y este fenómeno puede estar relacionado con la deficiente función de sus fibroblastos⁽³³⁾. Predispone a infecciones sistémicas y periféricas, puede producir irritación endotelial a través de agentes nocivos, tiene efectos antigénicos y/o estimulación de citoquinas proinflamatorias y éstas pueden afectar adversamente el sistema inmunológico causando enfermedad. El tabaquismo tiene propiedades patogénicas que pueden llevar a producir aterosclerosis y enfermedad periodontal. Un punto a considerar es la frecuente asociación del tabaquismo con estilos de vida menos saludables, falta de ejercicio, dieta mal balanceada y otros, lo que predispone a los fumadores a enfermedades cardiovasculares. Los mismos individuos suelen ignorar también los cuidados de higiene bucal, lo cual lleva a una mala salud oral y enfermedad periodontal.

Enfermedades infecciosas

Actualmente, en la literatura especializada se relaciona de manera creciente la enfermedad cardiovascular y la presencia de agentes infecciosos⁽³⁷⁾. Los cambios patológicos observados en enfermedades vasculares isquémicas se superponen con los causados por diversas infecciones, incluyendo la infección periodontal. Aún no existe una respuesta cabal a la pregunta de cómo las infecciones pueden predisponer a la aterosclerosis, pero patógenos virales y bacterianos cumplen ciertamente un rol directo o indirecto en la iniciación de la aterosclerosis. El citomegalovirus tiene una afinidad por el endotelio vascular y en particular con las placas de ateroma⁽³⁸⁾ donde ha sido detectado por técnicas de hibridación in vitro de mRNA. Del mismo modo inclusiones del virus herpes (mRNA) se han detectado en la íntima celular y en las placas de ateroma⁽³⁹⁾, donde puede causar la acumulación de lipoproteínas de baja densidad⁽⁴⁰⁾.

C. pneumoniae es una bacteria gram negativa intracelular la cual es conocida porque sobrevive dentro de los macrófagos por años. Saiku et al.⁽²³⁾ encontraron altos títulos de anticuerpos contra *C. pneumoniae* asociados con enfermedades coronarias crónicas e infarto al miocardio agudo. Por otro lado, la *Cándida albicans* ha sido recientemente identificada (in vitro) como inductora de citoquinas proinflamatorias, y aumento de moléculas de adhesión en las células endoteliales⁽⁴¹⁾.

La trombogénesis está íntimamente relacionada con la aterogénesis y estados de hipercoagulabilidad o protrombóticos, y estos a su vez predisponen a enfermedades isquémicas. El fibrinógeno es el factor más importante correlacionado con estados de hipercoagulabilidad, y por lo tanto con enfermedades cardiovasculares. El fibrinógeno plasmático frecuentemente se encuentra aumentado en enfermedades infecciosas, incluyendo infecciones por *C. pneumoniae*, *H. pylori*⁽²²⁾. Varios estudios han demostrado altos niveles de fibrinógeno y de leucocitos en pacientes con enfermedad periodontal⁽²⁰⁾, además de presentar niveles aumentados de otras proteínas de fase aguda, las cuales incluyen a la proteína C-reactiva.

Mecanismos generales por los cuales las infecciones pueden producir aterosclerosis.

Citoquinas Derivadas de Monocitos

Las citoquinas inflamatorias producidas por monocitos (IL-1, IL-6, y TNF alfa) inhiben la lipasa de lipoproteína, produciendo hiperlipidemia, la cual es una característica de las infecciones crónicas⁽⁴²⁾. También regulan la expresión de las moléculas de adhesión en las células endoteliales⁽⁴³⁾, y pueden estimular la mitogénesis y la producción de fibrinógeno. Estas citoquinas alcanzan altos niveles circulantes en sepsis severa

las que están asociadas con pirexia y fiebre. También en fumadores los niveles plasmáticos circulantes de IL-6 aumentan, y se correlacionan con elevados niveles de fibrinógeno y leucocitos. Estos hallazgos pueden ser parcialmente resultado de infecciones orales crónicas inducidas por el tabaco.

Previamente hemos mencionado que la infiltración por monocitos en la subintima es un proceso patogénico crucial en el desarrollo de la placa de ateroma, donde claramente el monocito es esencial en la infiltración celular, dando lugar a la producción de citoquinas, y regula la producción de moléculas de adhesión para ellas mismas, entre las que podemos mencionar a la IL-8, factor quimiotáctico que favorece la leucocitosis en el área.

Mecanismos Periodontales específicos

La enfermedad periodontal es capaz de predisponer a las enfermedades cardiovasculares, aportando una gran cantidad de especies Gram(-), lipopolisacárido, altos niveles detectables de citoquinas proinflamatorias en el fluido crevicular, un infiltrado celular inmune abundante, la presencia de la asociación de niveles de fibrinógeno alto con un infiltrado leucocitario⁽²⁰⁾, además de la cronicidad y la extensión en el tiempo de esta patología.

Efecto del Lipopolisacárido

Las infecciones producen cambios en el metabolismo de los lípidos favoreciendo la aterosclerosis⁽⁴⁴⁾. Las citoquinas proinflamatorias tales como TNF alfa, IL-1 inhiben a la lipasa de lipoproteínas⁽⁴²⁾, y los productos bacterianos tales como el lipopolisacárido y el muramil dipéptido pueden tener efectos directos en el endotelio promoviendo la aterosclerosis⁽⁴⁵⁾. Las infecciones tales como la enfermedad periodontal aumentan los niveles de fibrinógeno plasmático y de otras proteínas de fase aguda, lo cual está relacionado con los eventos de aterogénesis.

El lipopolisacárido es un componente de la pared celular de los microorganismos Gram(-) dentro del saco periodontal desde donde producen la enfermedad del periodonto. La bacteremia o invasión de microorganismos puede resultar en la liberación del lipopolisacárido de los microorganismos periodontales hacia el plasma. Las bacteremias se pueden producir por la alteración de procesos crónicos, a través de procedimientos tales como el destartraje o durante abscesos agudos. Todo esto condiciona la entrada de bacterias Gram(-) a la circulación, donde pueden activar leucocitos, plaquetas, y el endotelio directamente. Estos microorganismos llevan consigo el lipopolisacárido que tiene efectos negativos en el metabolismo de los lípidos. El lipopolisacárido se une a la proteína de unión de lipopolisacárido, la cual tiene una alta afinidad con las proteínas transportadoras del plasma⁽⁴⁶⁾. Cuando el lipopolisacárido está unido a la proteína de unión de lipopolisacáridos es capaz de unirse a los receptores CD14, ya sea soluble, en el endotelio, o en los monocitos y macrófagos, lo cual puede llevar a una activación celular. La activación celular produce la regulación de moléculas de adhesión siguiendo a la producción celular de citoquinas y quimioquinas, la infiltración leucocitaria bajo la intima y la proliferación de células musculares lisas en la lesión. El fibrinógeno y el recuento de leucocitos aumentan notoriamente en los pacientes con periodontitis, esto puede ser por un efecto secundario de los mecanismos anteriormente explicados, o ser una característica constitutiva de riesgo de enfermedades cardiovasculares y periodontitis⁽²⁰⁾.

Fagocitos mononucleares hiperreactivos

Estos pueden ser constitutivos de individuos susceptibles, o ser inducidos en pacientes fumadores o con infecciones como la enfermedad periodontal. Los leucocitos pueden ser inducidos si pasan, a través de las lesiones, dentro de los vasos hacia áreas de altos niveles de citoquinas proinflamatorias, presencia de

lipopolisacáridos, metaloproteinasa de la matriz, prostaglandinas o proteasas. Estos leucocitos pueden, debido a su exagerada respuesta, promover aterosclerosis en sitios a distancia, particularmente en áreas de flujo sanguíneo turbulento.

También es posible que células como macrófagos o de Langerhans, las cuales circulan bajo circunstancias normales, pueden ser activadas o pueden activar otras células de circulación periférica, y estas indirectamente activar células que tengan un efecto en sitios a distancia. También ha sido reportado que los leucocitos polimorfonucleares periféricos de pacientes con periodontitis muestran más del doble de quimioluminiscencia después de la estimulación de los receptores Fc gamma en relación con los leucocitos polimorfonucleares de los controles sanos ⁽⁴⁷⁾. La hiperreactividad de los PMN puede ser debida a que estas células se mueven en la circulación a través de las lesiones periodontales, o bien puede ser una característica constitutiva de los pacientes con enfermedad periodontal. Sea como sea, estas células pueden ser capaces de llevar a la formación de ateromas. Las células de Langerhans pueden unirse directamente al lipopolisacárido infiltrado a través del epitelio o al lipopolisacárido de la pared de las bacterias por contacto de éstas u otras células circulantes de larga vida. Si los receptores CD 14 de los monocitos o del endotelio son activados, estos pueden aumentar la formación del ateroma.

Es interesante observar que los pacientes con periodontitis juvenil localizada (un tipo de periodontitis agresiva) tienen monocitos periféricos que al reaccionar con el lipopolisacárido incrementan la producción de prostaglandina E2 ⁽⁴⁴⁾, pero los receptores de unión CD14 no se correlacionan con los monocitos hiperreactivos para lipopolisacáridos. Esto se debe a que la hiperrespuesta inflamatoria es inducida por una infección periodontal crónica, más que una periodontitis agresiva de corta evolución. La evidencia indica que la enfermedad periodontal induce una hiperrespuesta de leucocitos y estos pueden tener un

rol en la producción de ateromas, y además las periodontitis y los procesos ateroscleróticos tienen algunos elementos etiopatogénicos comunes.

Adicionalmente la relación entre tabaquismo, monocito hiperreactivo (MO+), y estimulación por lipopolisacárido ha sido propuesta por Payne et al ⁽⁴⁸⁾, quienes demostraron que la activación de los monocitos mediados por lipopolisacáridos que producen prostaglandina E2 aumenta por efecto de la nicotina. Así es como el tabaquismo puede tener efectos biológicos tanto en la enfermedad periodontal como en la formación de placas de ateromas a través de estos mecanismos.

Plaquetas y leucocitos pueden ser activados durante la bacteremia y esto debiera excitar a otras células que están relacionadas en la formación de placas de ateromas. Ha sido propuesto que la activación de plaquetas puede regular la producción de quimioquinas para monocitos en lesiones inflamatorias. Las plaquetas son parte integral de los procesos hemostáticos, los cuales también son cruciales en la formación de procesos trombóticos, y además estas células son activadas por diversos microorganismos de la flora periodontal.

Conclusión

Históricamente la medicina y la odontología se han preocupado por el efecto que tienen las infecciones orales en la salud humana. Tal como señaláramos, a principios del siglo XX Hunter hacía ver esta asociación, sin embargo es en la última década que la literatura especializada comienza a mostrarnos los mecanismos íntimos de cómo las infecciones, y específicamente las infecciones periodontales, son un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares, y cómo intervienen en los mecanismos de aterogénesis y de trombogénesis. La hipótesis de la presencia de un fenotipo MO+ (monocito hiperinflamatorio) presente en ciertos individuos, establece un riesgo común para ellos de padecer una enfermedad cardiovascular y/o una periodontitis. Ciertos fac-

tores como dieta, tabaquismo, genética, etc., pueden exacerbar la presencia del fenotipo del monocito hiperinflamatorio contribuyendo a la morbilidad de aterosclerosis y de enfermedad periodontal.

Las infecciones periodontales pueden contribuir directamente en los eventos de aterogénesis y tromboembólicos, ya que proveen cambios vasculares sistémicos repetidos en el tiempo de citoquinas proinflamatorias, patógenos periodontales, y lipopolisacáridos. Las citoquinas proinflamatorias se pueden asociar más con los aspectos crónicos de las enfermedades cardiovasculares, tales como en la formación y progresión de las placas arteriales. Por otro lado, la exposición a los patógenos periodontales y al lipopolisacárido tienen relación con los aspectos agudos de las enfermedades coronarias, paro cardíaco, y en la formación del trombo. Además, la demostración de que las periodontitis pueden activar las reacciones de fase aguda es consistente con la hipótesis de que estas pueden inducir una respuesta inflamatoria sistémica.

Si bien es cierto la evidencia científica todavía es insuficiente para confirmar todos estos datos, es importante realizar más investigación al respecto, ya que los antecedentes aportados nos señalan que nuestros pacientes portadores de una infección crónica como es la enfermedad periodontal, que además la portan por varias décadas en su vida, tienen un mayor riesgo de sufrir accidentes vasculares encefálicos, enfermedad coronaria, paro cardíaco, neumonías por aspiración, partos prematuros, hijos con bajo peso al nacer, exacerbación de su diabetes, etc.

El desafío de nuestra profesión de formar nuevos odontólogos y periodoncistas que utilicen las herramientas tradicionales de la medicina, además de utilizar nuevos protocolos para manejar y tratar a estos pacientes comprometidos sistémicamente. El odontólogo ya no solo deberá mantener y conservar las piezas dentarias de su paciente sino que además deberá velar por el efecto sistémico que tienen dichas in-

fecciones orales, ocupando un papel importante dentro del equipo de salud.

Referencias

1. Beeson PB.
Fashions in pathogenic concepts during the present century. Autointoxication, focal infection, psychosomatic disease and autoimmunity. Perspect Biol Med 1992; 36: 13-23.
2. Hunter W.
Oral sepsis as a cause of disease. Br Med J. 1900; 1: 215-6
3. Billings F.
Chronic focal infections and their etiologic relations to arthritis and nephritis. Arch Intern Med 1912; 9: 484-98
4. Beck JD, Garcia RG, Heiss G, Volconos P, Offenbacher S.
Periodontal disease and cardiovascular disease. J Periodontol. 1996; 67[suppl]: 1123-37
5. DeStefano F, Anda LF, Khan HS, Williamson DF, Rasell CM.
Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. BMJ 1993; 306: 688-91
6. Mattila KJ, Niemelä MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjälä SL, et al.
Association between dental health and acute myocardial infarction. BMJ 1989; 298: 779-82
7. Scannapieco FA.
Position paper. Periodontal disease as a potential risk factor for systemic disease. J Periodontol. 1998; 69: 841-50.
8. Beck JD, Offenbacher S, Williams RC, Gibbs P, García R.
Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease? Ann Periodontol. 1998; 3: 127-41
9. Grossi SG, Genco RJ.
Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. Ann Periodontol. 1998; 3: 51-61.
10. Offenbacher S, Beck JD, Lief S, Slade G.
Role of periodontitis in systemic health. Spontaneous preterm birth. J Dent Ed 1998; 62: 852-8
11. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, et al.
Periodontal disease as a possible risk factor for preterm low birth weight. J Periodontol. 1996; 67[suppl]: 1103-13.
12. Soskolne WA.
Epidemiological and clinical aspects of periodontal disease in diabetics. Ann Periodontol 1998; 3: 3-12.
13. Beck JD, Slade G, Offenbacher S.
Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. Periodontol 2000; 23: 110-2
14. Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS.
Acute phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. J Dent Res 2000; 79: 49-57

15. Ridker P, Cushman M, Stampfer M, Tracy R, Hennekens C. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
16. Ebersole J, Machen R, Steffen M, Willmann D. Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin in adult periodontitis. *Clin Exp Immunol* 1997; 107: 347-52.
17. Hertzberg M, MacFarlane G, Liu P, Erickson P. The platelet as an inflammatory cell in periodontal diseases: interactions with *Porphyromonas gingivalis*. In Genco R, ed. *Molecular pathogenesis of periodontal disease*. Washington DC. Am Soc Microbiol, 1994; 247-55.
18. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Shah R, et al. Identification of pathogens in atheromatous plaques. *J Dent Res* 1998; 77: 666.
19. Kinane DF, Lowe GDO. How periodontal disease may contribute to cardiovascular disease. *Periodontol* 2000. 2000; 23: 121-6.
20. Lowe GDO, Rumley A, Yarnell JWG, Sweetnam PM. Fibrin D- dimer, Von Willebrand factor tissue plasminogen activator antigen, an plasminogen activator inhibitor activity are primary risk factors for ischaemic heart disease: the Caerphilly study. *Thromb Haemost.* 1995; 73: 950
21. Kweider M, Lowe GDO, Murray GD, Kinane DF, McGowan DA. Dental disease, fibrogen and white cell count; links with myocardial infarction? *Scottish Med J* 1993; 38: 73-4.
22. Patel P, Carrington D, Strachan DP. Fibrogen: a link between chronic infection and coronary hearth disease. *Lancet* 1994; 343: 1634-5.
23. Saikku P, Leinonen M, Matilla K. Serologic evidence of and association of a novel *Chlamydia*, TWAR, with chronic coronary hearth disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1998; ii: 983-6.
24. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993; 326: 801-9.
25. Wolf N. The distribution of fibrin within de aortic intima: an immunohistochemical study. *Am J Pathol.* 1961; 39: 521-32.
26. Mitchinson MJ. Macrophages and atherogenesis. *Lancet* 1987; ii: 146-9.
27. Rosenfeld ME, Tsukada I, Gown AM, Ross R. Fatty streak initiation in watanabe eritable hyperlipidemic and comparable hypercholesterolemic fat-fed rabbit. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 9-23
28. Davies MJ, Thomas AC. Thrombosis in acute coronary artery lesions in sudden ischaemic death. *N Engl J Med* 1984; 310: 1137-40.
29. Smith EB. Fibrinogen and fibrin degradation products in relation to atherosclerosis. *Clin Haematol* 1986; 15: 355.
30. Thomson WD, Mc Guigan CJ, Snyder C, Keen CA, Smith EB. Mitogenic activity in human atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis* 1987; 66: 85-93
31. Burke JM, Ross R. Synthesis of connective tissue macromolecules by smooth muscle. *Int Rev Connect Tissue Res* 1979; 8: 119-57.
32. American Academy of Periodontology. Tobacco use and the peridontal patient. *J Periodontol* 1996; 67: 51-6.
33. Raulin LA, McPherson JC, McQuade MJ, Hannon DS. The effect of nicotine on the attachment of human fibroblast to glass and human root surface in vitro. *J Periodontol* 1998; 59: 318-25.
34. Kenney EB, Kraal JH, Saxe SR, Jones J. The effect of cigarett smoke on human oral polimorphonuclear leukocytes. *J Periodontal Res* 1977; 12: 227-34.
35. Holt TG. Immune and inflamatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987; 42: 241-9.
36. Clarke NG, Shephard BC, Hirsch RS. The effect of intra-arterial epinephrine and nicotine on gingival circulation. *Oral Surg Oral Med Oral Phatol Oral Radiol Endod* 1981; 52: 577-82.
37. Cook PJ, Lip GYH. Infectious agents and atherosclerosis vascular disease. *Quintessence J Med* 1996; 89: 727-35.
38. McDonald K, Rector TS, Braunlin EA, Kubo SH, Olivari MT. Association of coronary artery disease in cardiac trasplant recipient with cytomegalovirus infection. *Am J Cardiol* 1989; 64: 359-62.
39. Benditt EP, Barrett T, McDougall JK. Viruses in the aethiology of atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci Usa* 1983; 80: 6386-9.
40. Minick CR, Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM. Atherosclerosis induced by infection with a herpes virus. *Am J Pathol* 1979; 96: 673-706.
41. Filler SG, Pfunder AS, Spellberg BJ, Spellberg JP, Edwards JE. *Candida albicans* stimulates cytokine production and leukocyte adhesion molecule expression by endothelial cells. *Infect Immun* 1996; 64: 2609-17.
42. Beutler BA, Cerami A. Recombinant interleukin-1 supresses lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 cells. *J Immunol* 1989; 135: 369-71.
43. Gamble JR, Halland JM, Klebanoff SJ. Stimulation of the adherence of neutrophils to umbilical vein endothelium by human recombinant tumor necrosis factor. *Proct Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 8667- 71.

44. Shapira L, Soskolne WA, Van Dyke TE.
Prostaglandin E2 secretion, cell maturation, and CD14 expression by monocyte - derived macrophages from localized juvenile periodontitis patient. J Periodontol 1996; 67: 224-8.
45. Pesonen E, Kaprio E, Rapola J, Soveri I, Oksanen H.
Endothelial cell damage in piglet coronary artery after intravenous administration of E. Coli endotoxin. Atherosclerosis 1981; 40: 65-73.
46. Tobias PS, Gegner J, Tapping R, Orr S, Mathison J, Lee KJD, Kravchenko V, Han J, et al.
Lipopolysaccharide dependent cellular activation. J Periodontal Res 1997; 32: 99-103.
47. Gustavsson A, Asman B.
Increased release of free oxygen radicals from peripheral neutrophils in adults periodontitis after Fc delta-receptor stimulation. J Clin Periodontol 1996; 23: 38-44.
48. Payne JB, Johnson GK, Reinhardt RA.
Nicotine effects on PGE2 and IL-1 beta release by LPS - treated human monocyte. J Periodontal Res 1996; 31: 99-104.