

REVISIÓN DE TEMA

Enfermedad periodontal y enfermedad cardiovascular: una interacción extrema

MAYERLIN CRUZ RODRÍGUEZ¹, SEBASTIÁN CÁRDENAS¹, FREDDY MORENO², SANDRA MORENO²

Resumen

La periodontitis es una enfermedad infecciosa e inflamatoria crónica, multifactorial y compleja que se ha relacionado con diferentes complicaciones sistémicas, entre ellas la enfermedad cardiovascular. Esta asociación ha sido difícil de comprobar en estudios epidemiológicos, ya que presentan sesgos o factores de riesgo clásicos además, la enfermedad cardiovascular comprende una diversidad de patologías también de origen multifactorial, lo que hace aún más complejo determinar su relación causa-efecto. Los estudios reportados en la literatura que intentan explicar la relación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular, desde sus diferentes diseños metodológicos, muestran suficiente evidencia científica para considerar la enfermedad periodontal como un indicador de riesgo cardiovascular, información supremamente necesaria para la comunidad médica y odontológica, quienes en su práctica clínica deben incluir protocolos de trabajo interdisciplinario, a fin de procurar un manejo integral del individuo.

Palabras clave: periodontitis, enfermedades cardiovasculares, microbiología, inflamación.

Title: Periodontal Disease and Cardiovascular Disease: An Extreme Interaction

1. Estudiante de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, sede Cali, Colombia.
2. Magíster en Ciencias Biomédicas. Profesor(a) del Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana, sede Cali, Colombia. Miembro del Grupo de Investigación en Ciencias Básicas y Clínicas de la Pontificia Universidad Javeriana, sede Cali.

Recibido: 04/05/2015

Revisado: 14/05/2015

Aceptado: 03/06/2015

Univ. Méd. ISSN 0041-9095. Bogotá (Colombia), 56 (4): 491-508, octubre-diciembre, 2015

Abstract

Periodontitis is a multifactorial and complex chronic inflammatory and infectious disease which has been linked to various systemic complications, including cardiovascular disease. This association has been difficult to prove because epidemiological studies are biased or classic risk factors that are difficult to control, cardiovascular disease also includes a variety of multifactorial diseases also making it even more difficult to determine the cause-effect. The studies reported in the literature that attempt to explain the relationship between periodontal disease and cardiovascular disease, from their different methodological designs, show sufficient evidence to consider periodontal disease as an indicator of cardiovascular risk, supremely necessary information for Physicians and dentists who in their clinical practice protocols should include interdisciplinary work, seeking for comprehensive management of the individual.

Key words: periodontitis, cardiovascular diseases, microbiology, inflammation.

Introducción

La enfermedad periodontal es una patología inflamatoria crónica que afecta los tejidos de soporte del diente, incluidos la encía, el ligamento periodontal y el hueso alveolar. De acuerdo con el grado de afectación [1,2], esta enfermedad se inicia por la formación de la biopelícula alrededor del margen de la encía [1], la cual está conformada por diversas especies de microorganismos, dentro de los que se destacan por su patogenicidad: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Eikenella corro-*

dens, entre otras [3-5]. A su vez, existen otros factores predisponentes del hospedador que influyen en la patogénesis de la enfermedad, como son la respuesta inmunológica, la genética, los hábitos y las patologías preexistentes. Por lo tanto, la enfermedad periodontal es considerada multifactorial y compleja [1].

La etiología multifactorial también se observa en las enfermedades cardiovasculares, las cuales representan en la actualidad la causa más común de defunciones en todo el mundo [6,7]. Las enfermedades cardiovasculares comprenden una variedad de condiciones como isquemia, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica, endocarditis infecciosa e infarto agudo de miocardio. Estas patologías han aumentado en los últimos años debido a factores de riesgo ya establecidos como son la obesidad, el tabaquismo, la falta de actividad física, el consumo de alcohol, etc. [8,9], todos estos relacionados principalmente con el estilo de vida, hábitos y alimentación. El diagnóstico de estas enfermedades es complejo y en muchas ocasiones no es oportuno [7].

Varios estudios clínicos y epidemiológicos han investigado la posible relación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular [8,10,11]. Algunos demuestran una asociación epidemiológica que desde el punto de vista biológico puede estar ligado con inflamación crónica e infección micro-

biana persistente [10] y se ha sugerido por medio de estudios de riesgo cardiovascular una relación entre la enfermedad periodontal con el desarrollo de aterosclerosis [3]. Se ha encontrado que uno de los mecanismos probablemente asociados de este vínculo es la alteración de la función endotelial por el estado inflamatorio sistémico [10] de la enfermedad periodontal [11,12].

Se cree que la infección de los tejidos periodontales puede actuar como coadyuvante de enfermedades tan graves como la aterosclerosis [3,7,8], el infarto agudo de miocardio [11,13], la hipertensión arterial y los accidentes cerebrovasculares [3]. La prevalencia de la enfermedad periodontal es alta en Colombia y en Latinoamérica, especialmente en población en condiciones sociodemográficas desfavorables, con limitado acceso a servicios de salud, incluyendo cuidado y tratamiento dental [7], y a pesar de que pocos estudios revelan la dependencia del tratamiento de la enfermedad periodontal y el riesgo de aterosclerosis, se requieren estudios prospectivos de intervención que evalúen el efecto del tratamiento de la enfermedad periodontal en el riesgo cardiovascular.

La presente es una revisión de la literatura basada en PubMed (motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos MedLine de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos)

a través de la combinación de los descriptores en salud *periodontitis* y *cardiovascular disease* combinados con los operadores booleanos “+” y “and”, los cuales fueron localizados en el Medical Subject Headings (MeSH). Se tuvieron en cuenta publicaciones de los últimos once años y que incluyeron: ensayos clínicos, estudios de casos y controles, estudios descriptivos, que abarcaron temas consistentes en la relación que existe entre la enfermedad periodontal y cardiovascular.

Resultados

La tabla 1 presenta el listado de textos encontrados luego de la revisión.

Discusión

El objetivo de los estudios, en este campo, es encontrar una relación franca entre la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular, a fin de obtener de esta manera resultados que demuestren evidencia y respalden dicha hipótesis. Los diferentes diseños y metodologías han ofrecido conclusiones muy interesantes, desde los estudios descriptivos hasta los ensayos clínicos.

Estudios descriptivos

Holtfreter y cols. [20], en un estudio longitudinal, evidencian la relación entre la profundidad al sondaje periodontal y la dilatación de la arteria bra-

Tabla 1. Resultados de la búsqueda

| Autores y año | Tipo de estudio | Diseño del estudio | Resultados |
|-----------------------------|---|--|--|
| Amar et al. (2003) [14] | Casos y controles | Tamaño de muestra: 26 pacientes con enfermedad periodontal, y 29 sujetos control. Procedimientos: vasodilatación mediada por flujo y mediada por nitroglicerina de la arteria braquial mediante ecografía vascular. | En el grupo de casos se presentaron porcentajes de la dilatación mediada por flujo y dilatación mediada por nitroglicerina menores a los pacientes del grupo control ($p = 0,005$ y $p = 0,37$, respectivamente). La PCR tuvo niveles más altos en el grupo de casos ($p = 0,03$). |
| Tonetti et al. (2007) [15] | Ensayo clínico controlado aleatorizado simple ciego | Tamaño de muestra: 59 (grupo de tratamiento periodontal)/61 (grupo de tratamiento periodontal intensivo). Procedimientos: - Dilatación mediada por flujo y mediada por nitroglicerina, días 1, 7, 30, 60 y 180 después de la terapia. - Examen periodontal al inicio, 2 y 6 meses después. - Grupo control: tratamiento de higiene periodontal (detartraje supragingival y profilaxis) al inicio, 2 y 6 meses después. Grupo de tratamiento: detartraje y alisado radicular con la técnica de <i>full mouth disinfection</i> al inicio, 2 y 6 meses después. | La dilatación mediada por flujo fue más baja en el grupo de tratamiento intensivo que en el grupo control ($p = 0,02$), 24 horas después de la terapia. El grupo de terapia intensiva presentó niveles más bajos de E-selectina soluble en plasma y de dilatación mediada por flujo a los 60 días ($p = 0,02$) y a los 180 días después de la terapia ($p = 0,001$). |
| Pussinen et al. (2007) [16] | Estudio prospectivo con seguimiento a 10 años | Tamaño de muestra: 6051 individuos seguidos durante 10 años. Se examinaron 185 episodios de enfermedad cardiovascular incidente y un grupo control de 320 individuos. Procedimiento: detección de anticuerpos específicos para <i>A. actinomycetemcomitans</i> y <i>P. gingivalis</i> , detección de endotoxina en suero, PCR, IL-6 y TNF- α . | Se encontró una correlación positiva entre la concentración de endotoxina en suero y el colesterol total, la presión arterial diastólica, el perímetro abdominal, el índice de masa corporal y los niveles de anticuerpos para <i>P. gingivalis</i> , y una correlación negativa con el colesterol HDL. Los niveles de anticuerpos para <i>P. gingivalis</i> se correlacionaron positivamente con la presión |

| | | | |
|-------------------------------|-------------------|---|---|
| | | | <p>arterial diastólica, el perímetro abdominal y el índice de masa corporal. La concentración de TNF-α aumentó linealmente con el aumento de los cuartiles de anticuerpos tipo IgG para <i>P. gingivalis</i>.</p> <p>No se encontraron diferencias significativas en los niveles de anticuerpos entre los que tenían o no tenían un evento de enfermedad cardiovascular. Los sujetos con un evento, sin embargo, tenían concentraciones de endotoxina en suero más elevadas que aquellos sin un evento.</p> |
| Persson et al. (2008) [8] | Casos y controles | <p>Tamaño de muestra: 80 casos con IAM/80 controles sin evidencia de enfermedad cardiovascular.</p> <p>Procedimientos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PCR de alta sensibilidad. - Examen periodontal (sangrado, profundidad al sondaje, presencia de placa, pérdida de inserción clínica.) - Radiografías intraorales. | <p>PCR > 2 mg/l: IAM (75,4%)/ grupo control (51,7%).</p> <p>OR para IAM y enfermedad periodontal:</p> <p>Pérdida de hueso > 40% incluyendo fumadores: OR = 14,1 95% IC = 5,8-34,4.</p> <p>Pérdida de hueso > 40% incluyendo los no fumadores: OR = 5,5; 95% IC = 1,5-20,5.</p> <p>Pérdida de hueso > 40% incluyendo los no fumadores y fumadores pasivos: OR = 14; 95% IC = 4,9 -39,9.</p> |
| Higashi Y. et al. (2008) [17] | Casos y controles | <p>Protocolo 1:</p> <p>Tamaño de muestra: (función endotelial en pacientes con periodontitis sin factores de riesgo para enfermedad cardiovascular)</p> <p>Grupo periodontitis: 32 individuos (16 recibieron tratamiento periodontal y 16 no recibieron tratamiento)/Grupo control: 20 individuos.</p> | <p>Protocolo 1: las concentraciones séricas de IL-6 y hsPCR fueron significativamente mayores en los pacientes con periodontitis que en sujetos sanos. En el grupo de pacientes con periodontitis que fueron tratados, estos valores disminuyeron a las 24 semanas de seguimiento. La infusión intrarterial de ACh y SNP incrementó el flujo</p> |

| | | | |
|----------------------------|--|--|---|
| | | <p>Procedimientos: se midió el flujo sanguíneo del antebrazo en respuesta a la infusión con acetilcolina (ACh) y nitropusiato de sodio (SNP), antes del tratamiento y 24 semanas después. También se midió el efecto de la terapia periodontal sobre la liberación de óxido nítrico (NO), por medio de la medida del flujo sanguíneo del antebrazo en presencia del inhibidor de NO.</p> <p>Baseline se tomó: colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, glucosa, insulina, electrolitos, IL-6 y proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs PCR).</p> <p>Protocolo 2: Tamaño de muestra (función endotelial en pacientes con periodontitis e hipertensión arterial [HTA] controlada con fármacos). Grupo periodontitis e HTA: 26 individuos (17 recibieron tratamiento periodontal y 9 no recibieron tratamiento)/Grupo no periodontitis e HTA: 28 individuos.</p> <p>Procedimientos: se midió el flujo sanguíneo del antebrazo con el mismo protocolo 1.</p> | <p>arterial del antebrazo en todos los pacientes de forma dosisdependiente. La respuesta a ACh fue mucho menor en pacientes con periodontitis que en los pacientes sanos del grupo control.</p> <p>Protocolo 2: las concentraciones séricas de IL-6 y PCR fueron significativamente mayores en los pacientes hipertensos con periodontitis que en pacientes hipertensos sin periodontitis.</p> <p>No hubo diferencia significativa en otros parámetros entre los 2 grupos.</p> |
| Thakare et al. (2010) [18] | Estudio descriptivo de corte transversal | Tamaño de muestra: 15 pacientes con periodontitis y aterosclerosis (grupo A), 15 pacientes con periodontitis sin evidencia de enfermedad cardiovascular (grupo B) y 15 pacientes sin evidencia de cualquiera de las 2 enfermedades | Se observó un mayor nivel de pérdida de inserción clínica en los grupos A y B, lo que es coincidente con la periodontitis (4,9 mm: grupo A; 4,6 mm: grupo B, y 1,9 mm grupo C). |

| | | | |
|--------------------------|--------------------------------------|---|---|
| | | <p>(grupo C). Todos en un rango de edad entre 30 y 55 años.</p> <p>Examen periodontal completo y evaluación de PCR (kit de Turbilatex utilizando análisis turbidimétrico)</p> | <p>El promedio en los niveles de PCR en suero fue significativamente mayor en el grupo A (8,9 mg/l), seguido por el grupo B (4,9 mg/l) y el grupo C (0,9 mg/l).</p> |
| López et al. (2011) [12] | Casos y controles | <p>Tamaño de muestra: 53 sujetos que recibieron tratamiento periodontal y mantenimiento regular por lo menos durante 10 años, y 55 sujetos con periodontitis sin antecedentes de tratamiento periodontal. Se midió el espesor de la íntima media de la arteria carótida (CIMT) a través de ecografía de alta resolución. Se obtuvieron muestras de sangre para medir proteína C reactiva, fibrinógeno, colesterol, recuento de leucocitos velocidad de sedimentación globular. Las covariables fueron: edad, sexo, tabaquismo, nivel de educación, índice de masa corporal y actividad física. Se utilizó la prueba benzoil-DL-arginina-naftilamida (BANA) para determinar el número de sitios periodontales con patógenos periodontales.</p> | <p>El valor del CIMT fue significativamente mayor en los sujetos con periodontitis que en los que no la padecían ($0,775 \pm 0,268$ y $0,683 \pm 0,131$ mm, respectivamente, $p = 0,027$). La proteína C-reactiva, recuento de leucocitos y porcentaje de sitios con patógenos periodontales fue también mayor en los sujetos con periodontitis.</p> |
| Brito et al. (2013) [19] | Estudio descriptivo en modelo animal | <p>Tamaño de muestra: 48 ratas macho. Se indujo periodontitis experimental por medio de la colocación de una ligadura alrededor del cuello de los primeros molares mandibulares y segundos molares maxilares. Se evaluaron los efectos de la acetilcolina, nitroprusiato de sodio y fenilefrina por medio de presión arterial, anillos aórticos y aislamientos de lecho mesentérico en los días 14 y 28. Además, se obtuvo sangre para evaluar en plasma interleucina-6 (IL-6), proteína C reactiva (CRP) y la evaluación de lípidos. Se obtuvieron los vasos mesentéricos para evaluar la producción de superóxido y la expresión de óxido nítrico sintasa 3 (NOS-3).</p> | <p>Las ligaduras de inducción de periodontitis reducen la vasodilatación dependiente del endotelio, un sello distintivo de la disfunción endotelial. Este efecto se asoció con un aumento de los marcadores de inflamación sistémica (IL-6 y PCR), aumento en el perfil de lípidos, aumento de la producción de superóxido vascular y la reducción de la expresión de NOS-3.</p> <p>La periodontitis inducida se relacionó con inflamación sistémica y vascular transitoria que conduce a la disfunción endotelial, un paso inicial para las enfermedades cardiovasculares.</p> |

| | | | |
|------------------------------------|---|---|---|
| Holtfreter et al. (2013) [20] | Estudio descriptivo de corte longitudinal | <p>Tamaño de muestra: 3000 participantes (basado en el Estudio de Salud en Pomerania [SHIP]). Se realizaron entrevistas (obtención de datos sociodemográficos, hábitos y hallazgos físicos como perímetro de cintura), y extracción de sangre de la vena cubital en posición supina, para análisis bioquímico (niveles de lipoproteínas de baja y alta densidad, niveles de PCR en suero por inmunonefelometría, recuentos linfocitarios y medición del fibrinógeno).</p> <p>Se analizaron variables periodontales y se excluyeron los terceros molares, usando una sonda periodontal e identificando la profundidad del sondaje (PD).</p> <p>La función endotelial se evaluó de la arteria braquial, utilizando el método de la inflación del antebrazo para determinar la dilatación de la arteria midiendo el aumento del diámetro durante la hiperemia reactiva después de la isquemia transitoria.</p> | <p>Se encontró una relación entre la PD y la dilatación de la arteria braquial: el mayor porcentaje de los sitios con aumento en PD se asoció con disfunción endotelial.</p> <p>En sujetos sin antihipertensivo o medicación con estatinas, la dilatación de la arteria braquial aumentó significativamente en todas las categorías de exposición y fue más alta en los más gravemente enfermos.</p> <p>hs-CRP no se relacionó significativamente con la dilatación de la arteria braquial.</p> <p>Los niveles altos de severidad de la periodontitis estuvieron asociados significativamente con niveles altos de dilatación de la arteria braquial.</p> |
| Khosravi Samani et al. (2013) [13] | Casos y controles | <p>Tamaño de muestra: 60 pacientes con infarto (IAM) de miocardio, (casos) y 63 pacientes con periodontitis y sin infarto de miocardio (controles).</p> <p>La periodontitis fue evaluada según el índice de enfermedades periodontales de Ramfjord para identificar pérdida de inserción y la inflamación; también se evaluó el número de dientes perdidos, además de los factores de riesgo clásicos del infarto de miocardio.</p> | <p>Los sujetos que han perdido más de 10 dientes estaban en mayor riesgo de padecer un infarto de miocardio (OR = 2,73).</p> <p>Hubo una relación significativa entre la pérdida de inserción media e IAM (p = 0,0001).</p> <p>Hubo también una relación entre la pérdida de inserción de más de 3 mm y el IAM OR = 4.</p> <p>Se encontró una diferencia muy significativa entre la media del índice de enfermedad periodontal en los casos y el grupo control (p = 0,0001) y las personas con PDI > 4 tienen más riesgo de IAM (OR = 7,87).</p> |

| | | | |
|-----------------------------|-------------------|---|---|
| Ramesh et al. (2013) [21] | Casos y controles | <p>Tamaño de muestra: 15 pacientes con síndrome coronario agudo ingresados a la Unidad de Cuidados Coronarios del Hospital Hegde KS (casos). 15 pacientes escogidos al azar por el departamento de periodoncia, sin antecedentes de enfermedad arterial coronaria y sistémicamente sanos (controles).</p> <p>La severidad de la periodontitis crónica se determinó por la pérdida de inserción clínica (CAL) de más de 4 mm en más del 30% de los sitios. La gravedad de la gingivitis se determinó mediante el índice gingival de Silness y Loe, 1963.</p> | <p>De los 15 pacientes que fueron evaluados en el grupo de síndrome coronario agudo a 11 se le diagnosticó periodontitis crónica. En el grupo control, de los 15 pacientes evaluados 10 tenían periodontitis crónica.</p> <p>No se encontró asociación entre gingivitis y CAD o entre la periodontitis y CAD.</p> |
| Suresh et al. (2013) [22] | Casos y controles | <p>Tamaño de muestra: 30 pacientes ambulatorios del departamento de periodoncia del hospital de Chennai.</p> <p>Se dividieron en 2 grupos, 1 con pacientes con periodontitis crónica generalizada y medicados con estatinas y el 2 constan de pacientes con periodontitis crónica generalizada.</p> <p>Se analizó el fluido gingival crevicular y la interleucina-1β</p> | <p>La media de niveles de IL1β en pacientes con periodontitis crónica generalizada fue más baja para el grupo 1 (medicado) que para el grupo 2 (sin medicación).</p> |
| Eberhard et al. (2013) [23] | Ensayo clínico | <p>Tamaño de muestra: 37 pacientes jóvenes voluntarios no fumadores sin enfermedad inflamatoria o ningún factor de riesgo cardiovascular. Se induce experimentalmente inflamación oral, por la interrupción de la higiene oral durante 21 días. Se tomaron niveles de PCR-us, IL-6 y MCP-1, así como la capacidad de adherencia y oxLDL absorción de los monocitos de sangre aislados, al inicio del estudio, al día 21 y 42.</p> | <p>El cese parcial de la higiene oral aumentó significativamente el sangrado gingival (34%; p = 0,0001).</p> <p>La inflamación local se asoció con un aumento a nivel sistémico de la hsPCR (0,24 mg), la IL-6 (12,52 ng), MCP-1 (9,10 ng) en muestras de sangre periférica. Estas disminuyeron en el día 42.</p> <p>Los monocitos mostraron una adhesión mejorada a células endoteliales y hubo aumento de la formación de células</p> |

| | | | |
|----------------------------|-------------------|---|--|
| | | | <p>espumosas después de la captación de oxLDL ($p < 0,050$) en el día 21 de la gingivitis.</p> <p>Como parámetro de seguridad y como marcador de la aterosclerosis preexistente, se determinó el grosor de la íntima-media de la arteria carótida común izquierda y la derecha. Al inicio del estudio y después de 42 días no se encontraron diferencias (basal: $0,55 \pm 0,16$ mm, 21 días: $0,54 \pm 0,18$ mm, $p = 0,160$).</p> |
| Ramírez et al. (2014) [24] | Casos y controles | <p>Tamaño de la muestra: 22 pacientes con periodontitis crónica de moderada a severa (casos) y 22 pacientes con gingivitis y periodontitis incipiente (controles). Se evaluaron parámetros antropométricos, función endotelial, la microbiota subgingival, y ocho biomarcadores plasmáticos de enfermedad cardiovascular.</p> | <p>Se realizó un análisis univariado que demostró niveles plasmáticos significativamente más altos de E-selectina en los casos ($64,5 \pm 30,9$) en comparación con los controles ($43,8 \pm 22,2$) ($p = 0,026$) al igual que en los niveles de mieloperoxidasa (MPO) ($103 \pm 114,5$) casos frente a ($49,1 \pm 35,6$) controles ($p = 0,032$).</p> <p>Los niveles significativamente más altos de E-selectina, MPO e ICAM-1 se encontraron en pacientes con periodontitis después del ajuste por edad y circunferencia de la cintura.</p> <p>Los microorganismos del complejo rojo se detectaron con mayor frecuencia, en cultivo y en PCR en pacientes con periodontitis severa a moderada.</p> |

| | | | |
|--------------------------|--|---|--|
| Sandi et al. (2014) [25] | Estudio descriptivo de corte transversal | Tamaño de la muestra: 40 sujetos con periodontitis crónica (grupo I: experimental) y 40 sujetos con periodonto sano (grupo II: control), a quienes se les tomaron 3 ml de muestras de sangre venosa para la medición del metabolismo de los lípidos: colesterol en suero (COL), triglicéridos (TG), HDL y LDL. | Se observó un aumento significativo en el colesterol total y en el LDL ($p < 0,05$) en el grupo I. Los triglicéridos séricos y el colesterol HDL ($p > 0,66$) no mostraron un incremento significativo en el mismo grupo, en comparación con el grupo II. Los niveles elevados de colesterol y LDL en los sujetos con periodontitis sugieren un mayor riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. |
| Pires et al. (2014) [26] | Estudio descriptivo de corte transversal | Tamaño de muestra: 87 pacientes con obesidad de quienes se obtuvieron datos antropométricos (índice de masa corporal, circunferencia de la cintura), presión arterial, lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL), triglicéridos, glucemia y parámetros periodontales: índice de placa visible (VPI), índice de sangrado gingival (GBI), sangrado al sondaje (BOP), profundidad de sondaje periodontal (PD) y nivel de inserción clínica (NIC). Los pacientes se dividieron en dos grupos de acuerdo con las características periodontales: grupo O-PD: pacientes obesos con periodontitis crónica ($n = 45$), 22 hombres y 23 mujeres; y Grupo O-SPD: pacientes obesos sin periodontitis crónica ($n = 42$), 17 hombres y 25 mujeres. | Los individuos del grupo O-PD presentan niveles periodontales mayores si se compara con el grupo O-SPD, sin importar el género. Los hombres del grupo O-PD con antecedente de tabaquismo presentaron un 16% más de riesgo para desarrollar CAD en 10 años. El riesgo cardiovascular se correlacionó positivamente con la obesidad (grupo O-SPD) ($r = 0,53$; $p < 0,0001$) y con la enfermedad periodontal en pacientes obesos (grupos O-PD) ($r = 0,72$; $p < 0,0001$). Esto significa que la obesidad y las condiciones periodontales aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular. |
| Vedin et al. (2014) [27] | Estudio descriptivo de corte transversal | Tamaño de muestra: 15.828 participantes a quienes se les practicó examen físico, toma de muestras de sangre y encuesta sobre estilo de vida. Se tomaron datos del número de dientes y la frecuencia de sangrado gingival. Se hizo un modelo de regresión logística lineal | La menor pérdida de dientes se asoció con niveles más bajos de glucosa, de LDL, de colesterol, presión arterial sistólica, circunferencia de cintura y de PCR; se observó también una baja razón de <i>odds</i> para diabetes y |

| | | | |
|--------------------------|---------------------------|--|--|
| | | ajustado y se evaluó la asociación entre la pérdida de dientes, el sangrado de las encías, los factores socioeconómicos y los factores de riesgo cardiovascular. | tabaquismo, y alta razón de <i>odds</i> para educación superior, consumo de alcohol y estrés laboral. El sangrado gingival se asoció con aumento de colesterol LDL y de presión arterial sistólica. |
| Leite et al. (2014) [28] | Ensayo clínico controlado | Tamaño de muestra: 28 sujetos con enfermedad periodontal y 27 sujetos sanos para el grupo control. Se tomaron muestras de sangre antes de iniciar el estudio y al grupo de periodontitis se le realizó tratamiento periodontal y se tomaron las mismas muestras después del tratamiento. | Los pacientes con periodontitis mostraron niveles más altos de hc-PCR en suero que los pacientes sanos al inicio del estudio. Después del tratamiento periodontal los niveles disminuyeron. Además, se encontró un aumento de HDL después del tratamiento periodontal. |

quial, donde el porcentaje de los sitios con profundidad al sondaje ≥ 6 mm está asociado con disfunción endotelial y los casos de periodontitis en estadios más severos se asoció significativamente con valores más altos de dilatación de la arteria braquial.

En cuanto a la disfunción endotelial y marcadores sistémicos, el estudio de Brito y cols. [19] demuestra el efecto inductivo de la periodontitis en la disfunción endotelial en modelos animales, al encontrar una asociación entre el proceso de deterioro periodontal y el aumento de los marcadores de inflamación sistémica interleucina 6 (IL-6) y proteína C reactiva (PCR), que también empeora el perfil lipídico, aumenta la producción de superóxido vascular y

reduce la expresión de la óxido nítrico sintasa. La asociación entre la periodontitis crónica con un aumento significativo en el colesterol sérico y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) ($p < 0,05$) no solo se halló en modelos animales, sino también en sujetos humanos en los estudios de Sandi y cols. [25] y el estudio de Vedin y cols. [27].

La obesidad, factor que aumenta el colesterol total, además de otros marcadores, también se relaciona positivamente junto con la periodontitis como marcadores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular en 10 años en los individuos que padecen ambas condiciones, según los resultados de Pires y cols. [26]. Estos estudios han permitido generar la hipótesis que la in-

flamación sistémica y vascular transitoria conduce a la disfunción endotelial, siendo este un paso inicial para las enfermedades cardiovasculares.

Teniendo en cuenta lo anterior, es posible pensar que la inflamación sistémica es un punto clave que conecta las dos entidades: enfermedad periodontal y enfermedad cardiovascular, y que existen elementos medibles en la sangre periférica (por ejemplo, la PCR) que pueden ser marcadores para esta asociación, tal como lo indican Thakare y cols. [18] en su estudio. En este último se concluye que hay una relación bidireccional y que la periodontitis puede constituirse en una carga adicional a la inflamación vascular sistémica de los individuos, lo cual puede resultar en un mayor riesgo al desarrollo de aterosclerosis según las altas concentraciones de PCR en el suero que se encontraron en los individuos con ambas patologías.

Un estudio prospectivo realizado por Pussinen y cols. [16], caracterizado por buscar en pacientes con periodontitis la incidencia de enfermedad cardiovascular, no encontró incidencia significativa de los eventos esperados, pero sí concentraciones de IgG e IgA séricas para *P. gingivalis*. Por ello, se concluyó que un porcentaje significativo de sujetos que presentaron eventos cardiovasculares tenían concentraciones de endotoxina de *P. gingivalis* en suero más elevados que aquellos sin un evento.

Los resultados expuestos en este grupo de estudios observacionales generan hipótesis muy interesantes respecto a la relación existente entre las dos patologías y que se han probado en estudios pseudoexperimentales y experimentales, como son los de casos y controles y ensayos clínicos, respectivamente.

Estudios de casos y controles

El estudio de Persson y cols. [11] encontró concentraciones elevadas de PCR en un grupo de pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio (IAM), lo cual fue significativo en comparación con el grupo sin IAM (75,4% y 51,7%, respectivamente). De igual manera, el análisis estadístico demostró una gran diferencia en la proporción de sitios con una profundidad al sondaje periodontal > 6 mm (2,7% para los sujetos sin IAM y el 12,1% para el grupo con IAM; IC del 95%: -2,8 a 0,01; $p < 0,05$). Y la proporción de los sitios de placa dental visible también fue significativamente mayor entre los sujetos en el grupo con IAM.

Por su parte, el estudio de Khosravi y cols. [13] sugiere que los sujetos que han perdido más de 10 dientes están en mayor riesgo de padecer un infarto de miocardio (OR = 2,73), así como las personas con enfermedad periodontal (OR = 7,87). Sin embargo, hay estudios, como el de Ramesh y cols. [21], en los que no se encuentra una relación signi-

ficativa entre las dos patologías; razón por la cual se concluye que la frecuencia de periodontitis crónica en pacientes con síndrome coronario agudo, comparada con la frecuencia de esta patología en el grupo control, no fue significativa ($p = 0,4539$). En consecuencia, no pudo establecerse una asociación entre gingivitis y enfermedad arterial coronaria (CAD) o entre la periodontitis y CAD.

Investigaciones sobre la disfunción endotelial medida por el espesor del endotelio han arrojado diferentes resultados. En el estudio de López y cols. [12] se encontró que el espesor de la íntima media de la arteria carótida (CIMT) fue significativamente mayor en los sujetos con periodontitis que en los que no la padecían ($0,775 \pm 0,268$ y $0,683 \pm 0,131$ mm, respectivamente; $p = 0,027$). Estos resultados suponen que la enfermedad periodontal, sin ser intervenida terapéuticamente, se asocia con lesiones carotídeas ateroscleróticas tempranas y mayores niveles de marcadores inflamatorios. Lo anterior se cuestiona al revisar el estudio de Amar y cols. [14], en el cual se refleja que los pacientes con enfermedad periodontal avanzada tenían una vasodilatación mediada por flujo de la arteria braquial baja comparada con los pacientes sin enfermedad periodontal, siendo la VMN equivalente en ambos grupos a pesar de que las concentraciones de PCR estuvieran aumentadas en pacientes con enfermedad periodontal, por lo que se torna un poco

contradictoria la relación establecida entre estas dos variables.

Estudios como el de Higashi y cols. [17] resultan muy interesantes, ya que se aplican dos protocolos: el primero, en el cual se tuvieron en cuenta los factores predisponentes para cada enfermedad, de tal manera que fueron controlados en el diseño, encontró que las concentraciones séricas de IL-6 y PCR son más altas en el grupo de pacientes con enfermedad periodontal que en los sujetos sanos y disminuyen cuando los sujetos son tratados; el segundo, en el cual se estudian individuos con hipertensión arterial (HTA) con periodontitis crónica y sin esta, halló concentraciones de los marcadores antes mencionados, significativamente mayores en los pacientes con periodontitis e HTA que en los sujetos sanos con HTA.

Otros autores en sus estudios demuestran la hipótesis planteada en esta revisión, sobre el papel de la enfermedad periodontal en la inducción de marcadores proinflamatorios, que pueden considerarse marcadores de inflamación sistémica y factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, como el estudio de Ramírez y cols. [24], en el que se encontró en el grupo de casos (pacientes con periodontitis) un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de E-selectina ($p = 0,026$) y MPO ($p = 0,032$) en comparación con el grupo control.

Estos marcadores pueden favorecer el desarrollo de patologías cardiovasculares, debido a que la E-selectina es una molécula de adhesión que expresa el endotelio vascular y ayuda a la migración de monocitos hacia la íntima [29], para diferenciarse en células espumosas que son importantes en la fisiopatología de la aterosclerosis.

Por su parte, la MPO, una de las enzimas importantes en la fagocitosis de macrófagos y neutrófilos, induce la producción de reactivos del oxígeno, al generar estrés oxidativo, lo cual altera lípidos y proteínas y favorece la aterogénesis [30]. Otro estudio que respalda la hipótesis es la observación de Suresh y cols. [22], en la que pacientes con enfermedad periodontal tratados con estatinas logran disminuir la expresión de marcadores proinflamatorios como la IL-1 β en el fluido gingival crevicular y mejorar la condición periodontal.

Estos estudios sugieren que existe una correlación entre las dos patologías y que los marcadores proinflamatorios pueden ser los puntos de unión entre ambas, al considerarlas enfermedades complejas, multifactoriales y con un componente inflamatorio decisivo en el desenlace y severidad.

Ensayos clínicos

Leite y cols. [28] mostraron cómo los pacientes con periodontitis tienen canti-

dades más altas de PCR de alta sensibilidad (hs-PCR) en el suero, comparados con los pacientes sanos. Además, reportaron la disminución de este marcador a cifras cercanas a las normales después de la terapia periodontal, lo cual reduce el riesgo de inflamación sistémica y, por consiguiente, de enfermedad cardiovascular. También encontraron un incremento del HDL después del tratamiento. Otro ensayo clínico, el estudio de Tonetti y cols. [15], nos muestra cómo una población de individuos con periodontitis y disfunción endotelial mejora al recibir terapia periodontal, y muestran cifras más bajas en la expresión de E-selectina y en la VMF, lo que indica un mejor pronóstico en la función del endotelio vascular. De acuerdo con lo anterior, la terapia periodontal y el mantenimiento de la salud de los tejidos tienen implicaciones sistémicas muy importantes, pues reducen el riesgo para el desarrollo no solo de enfermedades cardiovasculares, sino de otras crónicas no transmisibles, como la diabetes, la artritis, la obesidad, etc.

El ensayo clínico de Eberhard y cols. [23], a pesar de ofrecer resultados evidentes, pone en cuestión la práctica médica y la ética profesional, pues se indujo en sujetos voluntarios sanos inflamación oral a costa del cese de la higiene oral durante 21 días. Ello aumentó significativamente el sangrado gingival (34%; $p = 0,0001$) y demostró que la inflamación local se asoció con un aumento en sangre

periférica de PCR (0,24 mg), IL-6 (12,52 ng), MCP-1 (9,10 ng), que disminuyeron en el día 42, una vez se restablecieron los hábitos de higiene oral. El grosor de la íntima-media de la arteria carótida común izquierda y la derecha también se analizó en el estudio; pero no se encontraron diferencias al inicio ni al final (después de 42 días) (basal: $0,55 \pm 0,16$ mm; 21 días: $0,54 \pm 0,18$ mm; $p = 0,160$).

Conclusiones

Los estudios reportados en la literatura que intentan explicar la relación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular, desde sus diferentes diseños metodológicos, muestran suficiente evidencia científica, para la comunidad médica y odontológica. La enfermedad periodontal, como enfermedad inflamatoria crónica, debe ser tratada para disminuir el riesgo en el paciente de desarrollar enfermedades crónicas que puedan influir en su calidad de vida. Los resultados de estos estudios son indicadores de que el individuo debe ser tomado como un ser integral, y para esto en la práctica clínica se deben formar grupos interdisciplinarios, ya que cualquier alteración en un tejido puede tener implicaciones en otro sistema, y su intervención es clave dentro de todo esquema terapéutico.

Referencias

1. Botero JE, Bedoya E. Determinantes del diagnóstico periodontal. *Rev Clin Periodon Implantol Rehabil Oral*. 2010;3(2):94-9.
2. Yin G, Ryan ME. Presentación de la enfermedad periodontal: causas, patogénesis y características. En *Enfermedad periodontal y salud general: una guía para el clínico*. Bogotá: Colgate; 2010. p. 4-21.
3. Herrera C, Arcos J. Relación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular: una revisión de tema. *Rev Estomatol*. 2012;20(2):45-52.
4. Echeverría García JJ. Enfermedades periodontales y periimplantarias: factores de riesgo y su diagnóstico. *Av Periodon Implantol*. 2003;15(3):149-56.
5. Contreras A, Moreno S, Jaramillo A, Peñalé M, Duque A, Botero JE, Slots J. Periodontal microbiology in Latin America. *Periodontology* 2000. 2015;67(1):58-86.
6. Gaziano JM. Global burden of cardiovascular disease. En *Braundwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008.
7. Ramírez J. ¿Es la enfermedad periodontal un factor de riesgo cardiovascular?: revisión de la evidencia experimental y clínica. *Rev Estomatol*. 2005;13(2):18-26.
8. Persson GR, Persson RE. Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk. *J Clin Periodontol*. 2008;35(8):362-79.
9. Maruhashi T, Soga J, Fujimura N et al. Relationship between flow-mediated vasodilation and cardiovascular risk factors in a large community-based study. *Heart*. 2013;99:1837-42.
10. Macedo Paizan ML, Vilela-Martin JF. Is there an association between periodontitis and hypertension? *Curr Cardiol Rev*. 2014;10(4):355-61.

11. Persson GR, Ohlsson O, Pettersson T, Renvert S. Chronic periodontitis, a significant relationship with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2003;24(23):2108-15.
12. López NJ, Chamorro A, Llancaqueo M. Association between atherosclerosis and periodontitis. *Rev Med Chil*. 2011;139(6):717-24.
13. Khosravi Samani M, Jalali F, Seyyed Ahadi S, Reza Hoseini S, Dabbagh Sattari F. The relationship between acute myocardial infarction and periodontitis. *Caspian J Intern Med*. 2013;4(2):667-71.
14. Amar S, Gokce N, Morgan S, Loukideli M, Van Dyke T, Vita J. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1245-49.
15. Tonetti M, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M et al. Treatment of Periodontitis and Endothelial function. *N Engl J Med*. 2007;356(9):911-20.
16. Pussinen P, Tuomisto K, Jousilahti P, Havulinna A, Sundvall J, Salomaa V. Endotoxemia, immune response to periodontal pathogens, and Systemic Inflammation Associate With Incident Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1433-39.
17. Higashi Y, Goto C, Jitsuiki D, Umemura T, Nishioka K, Hidaka T, et al. Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension*. 2008;51:446-53.
18. Thakare KS, Deo V, Bhongade ML. Evaluation of the C-reactive protein serum levels in periodontitis patients with or without atherosclerosis. *Indian J Dent Res*. 2010;21(3):326-29.
19. Brito L, DalBo' S, Striechen T, Farias J, Olchanheski Jr. L, Mendes R, et al. Experimental periodontitis promotes transient vascular inflammation and endothelial dysfunction. *Arch Oral Biol*. 2013;58(9):1187-98.
20. Holtfreter B, Empen K, Gläser S, Lorbeer R, Völzke H, et al. Periodontitis is associated with endothelial dysfunction in a general population: A cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e84603.
21. Ramesh A, Thomas B, Amitha R. Evaluation of the association between chronic periodontitis and acute coronary syndrome: A case control study. *J Indian Soc Periodontol*. 2013;17(2):210-3.
22. Suresh S, Narayana S, Jayakumar P, Sudhakar U, Pramod V. Evaluation of anti-inflammatory effect of statins in chronic periodontitis. *Indian J Pharmacol*. 2013;41(4):391-4.
23. Eberhard J, Grote K, Luchtefeld M, Heuer W, Schuett H, Divchev D, et al. Experimental gingivitis induces systemic inflammatory markers in young healthy individuals: A single-subject interventional study. *Plos One*. 2013;8(2):e 55265
24. Ramirez J, Parra B, Gutierrez S, Arce R, Jaramillo A, Ariza Y, Contreras A. Biomarkers of cardiovascular disease are increased in untreated chronic periodontitis: a case control study. *Aust Dent J*. 2014;59(1):29-36.
25. Sandi RM, Pol KG, Basavaraj P, Khuller N, Singh S. Association of serum cholesterol, triglyceride, high and low density lipoprotein (HDL and LDL) levels in chronic periodontitis subjects with risk for cardiovascular disease (CVD): A cross sectional study. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(1):214-6.
26. Pires JR, dos Santos IP, de Camargo LF, Zuza EP, de Toledo BE, Monteiro SC. Framingham cardiovascular risk in pa-

- tients with obesity and periodontitis. *J Indian Soc Periodontol*. 2014;18(1):14-8.
27. Vedin O, Hagström E, Gallup D, Neely ML, Stewart R, Koenig W, et al. Periodontal disease in patients with chronic coronary heart disease: Prevalence and association with cardiovascular risk factors. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(6):771-8.
28. Leite ACE, de Araújo V, Machado M. Effects of periodontal therapy on C-reactive protein and HDL in serum of subjects with periodontitis. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2014;29(1):69-77.
29. Telen MJ. Cellular adhesion and the endothelium E-selectin, L-Selectin, and Pan-selectin inhibitors. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2014;28:341-54.
30. Angelovich TA, Hearps AC, Jaworowsky A. Inflammation-induces foam cell formation in chronic inflammatory disease. *Immunol Cell Biol*. 2015;93(8):683-93.

Correspondencia

Sandra Moreno

smmoreno@javerianacali.edu.co
