

156



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

LA ENFERMEDAD PERIODONTAL COMO FACTOR DE RIESGO PARA LAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS.

TESINA QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE CIRUJANA DENTISTA PRESENTA:

LOURDES MORENO REYES

DIRECTORES: C.D.M.O. MARÍA GUADALUPE MARÍN GONZÁLEZ. DR.C.O. FILIBERTO ENRÍQUEZ HABIB.

[Handwritten signature]

MÉXICO, D.F.

ENERO, 2000

273711



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

[Handwritten signature]



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Como una muestra de mi cariño, dedico este trabajo, a quienes hicieron posibles una de mis principales metas:

A mis padres por darme la maravillosa oportunidad de vivir y realizar todos mis sueños; Que sin ellos hubiera sido muy difícil lograr esta meta. Gracias por su amor y tiempo que siempre me han brindado. Los quiero mucho.



A Ing. Victoria Esquivel.
Mtra. Claudia Domínguez Toledano.
Mtra. Patricia Redding.
Dr. Ignacio Molina.
Por su apoyo durante todos mis estudios.



A alguien excepcional, por tus grandes detalles, por la suerte de haberte encontrado y por ser mi mejor amiga... Ana Lilia.



A Sergio Licea por ser alguien importante en mi vida. Gracias por tu confianza, ayuda y amistad.



A Dalia Moreno y Filiberto Hernández por su amistad, por saberme escuchar y brindarme aliento durante ésta etapa de mi vida.



A la Familia Montemayor Villarreal.



A mi primo Ricardo Fregoso.



Al Dr. Victor Moreno.
por su enseñanza y amistad.



A la Dra. Marín y el Dr. Enríquez
por su dedicación y tiempo.



A Dr. Mario Palma.
Dr. Guillermo Zarza.
Dr. Carlos Espinosa.
por su atención y amistad.



A Dra. Cristina Barrera.
Dra. Ma. Elena Cervantes.
Dr. Juan Arau Narvaez.
Dr. Juan Carlos Hernández.

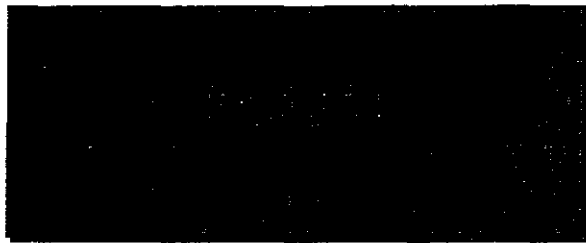


A Dra. Alma Ayala.
por su apoyo y confianza.



A la Sra. Rosa María Cruz por su ayuda
durante toda la carrera.





ÍNDICE

- **INTRODUCCIÓN.**

- **Capítulo I.** Factores de Riesgo de la enfermedad periodontal..... 7

- **Capítulo II.** Microbiología de la enfermedad periodontal..... 15
 - 2.1 Agregación y organización bacteriana.

- **Capítulo III.** Invasión bacteriana sistémica..... 25
 - 3.1 Efectos Sistémicos de la Infección periodontal.
 - 3.2 Bacteremia y Endocarditis.

- **Capítulo IV.** Enfermedad Cardiovascular..... 38

- **Capítulo V.** Diabetes Mellitus..... 50

- **Capítulo VI.** Otras Enfermedades..... 59
 - 6.1 Sucesos adversos del embarazo.
 - 6.2 Infecciones Respiratorias.
 - 6.3 Absceso Cerebral.

- **Conclusiones**..... 71

- **Bibliografía.**

INTRODUCCIÓN.

Las enfermedades periodontales son unas de las más comunes en los seres humanos, generalmente de naturaleza aguda o crónica y pueden persistir en ausencia de tratamiento.

La gingivitis es un proceso infeccioso inflamatorio limitado a la encía.

La Periodontitis, es una condición infecciosa que da como resultado la destrucción inflamatoria del ligamento periodontal y del hueso alveolar.

La destrucción periodontal es el resultado de la acción de varios productos tóxicos que liberan patógenos específicos de la placa bacteriana, también como por la respuesta del huésped en contra de la placa bacteriana y sus productos. La respuesta inflamatoria puede resultar en ulceración gingival alrededor del diente, la cual da lugar a células bacterianas o sus productos incluyendo lipopolisacáridos, fragmentos de peptidoglicanos y enzimas hidrolíticas dentro del sistema circulatorio. Se sabe también que la respuesta del huésped a infecciones periodontales da como resultado la producción local exagerada de citoquinas y mediadores biológicos incluyendo interleucinas y prostaglandinas que puedan exacerbar algunas de las enfermedades sistémicas.

También se habla acerca de la susceptibilidad genética para la periodontitis y las enfermedades sistémicas.

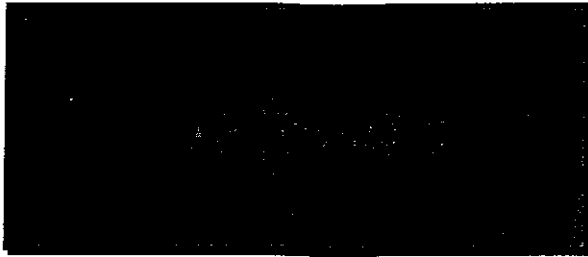
Un tema que ha tomado reciente interés es el que se refiere a que la enfermedad periodontal es un factor de riesgo para las enfermedades sistémicas, tales como la Endocarditis, las enfermedades cardiovasculares, Aterosclerosis, Diabetes Mellitus, sucesos adversos del embarazo, infecciones respiratorias, absceso cerebrales entre otras.

Este interés que existe en relación con la salud sistémica y la salud bucal, en parte se debe a la acumulación de evidencias en donde las enfermedades bucales pueden tener efectos clínicamente significativos sobre la salud en general.

No siempre es fácil encontrar una relación directa entre las condiciones sistémicas y la enfermedad periodontal presente, sin embargo en muchas ocasiones las enfermedades sistémicas son un factor primario que contribuyen a la enfermedad periodontal.

Por otro lado, se postula la hipótesis en donde, la infección periodontal de naturaleza crónica asociada con una gran cantidad de placa dentobacteriana, la exagerada respuesta local y sistémica del huésped al ataque microbiano pueda influenciar sobre todo en la salud y en el curso de algunas enfermedades sistémicas.

Con este trabajo se tratará de explicar la importancia que tiene el conocer, la relación que debe existir entre la medicina buco-dental y la medicina general, así como describir como es que la enfermedad periodontal tiene efectos clínicos sobre la salud general.



FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.

Los conocimientos sobre la etiología de la enfermedad periodontal han cambiado. En la última década, los epidemiólogos han llegado a determinar "riesgo" y "factores de riesgo" para la susceptibilidad y progresión de la enfermedad periodontal. Previamente se creía que la población era universalmente susceptible a la enfermedad periodontal. Estudios epidemiológicos, cambiaron el punto de vista de la susceptibilidad universal, desde que se reportó que un 5% a un 20% de la población sufre de formas severas de la periodontitis destructiva. Mientras que, una proporción significativa de la población es susceptible a la periodontitis, encontramos que un gran número de la población no lo es. Esta observación lleva a proponer que existen factores susceptibles o factores de riesgo que modulan la susceptibilidad o resistencia a la periodontitis destructiva.^(3,21)

Definiciones.

Factor de riesgo se define simplemente como un atributo o una característica, aspecto del comportamiento o exposiciones del medio ambiente, que incrementa la probabilidad de que ocurra la enfermedad. La asociación puede o no puede ser causal. Algunos factores de riesgo pueden ser modificados, otros no o no se pueden alterar fácilmente. Esos factores que no pueden ser modificados son llamados frecuentemente *determinantes* o *factores antecedentes*. Los factores de riesgo muchas veces implican una condición variable. El término *indicador de riesgo* se usa para describir un posible factor asociado con una enfermedad, lo cual está identificado en estudios caso-control. Los verdaderos factores de riesgo son aquellas asociaciones con la enfermedad que son confirmadas en estudios longitudinales. El término *marcador de riesgo* usualmente se refiere a un

factor de riesgo el cual, es predecible y se puede asociar con un incremento en la probabilidad de presentar la enfermedad en el futuro. Para entender mejor los factores de riesgo para la enfermedad periodontal se pueden clasificarse en factores de riesgo *innatos* y factores de riesgo *adquiridos* y *del medio ambiente*.

Factores de riesgo innatos:

- Raza.
- Género.
- Genéticos (factores hereditarios).
- Inmunodeficiencias congénitas.
- Disfunción fagocitaria.
- Síndromes (Down, Papillon -Lefèvre)

Factores de riesgo adquiridos y del medio ambiente:

- Pobre higiene bucal.
- Edad.
- Terapia medicamentosa (Fenitoína y antiinflamatorios no esteroideos).
- Tabaquismo.
- Estrés.
- Adquisición de defectos inmunes (VIH).
- Adquisición de enfermedades endócrinas (Diabetes).
- Deficiencias nutricionales.

Hoy en día es claro que ambos tipos de factores de riesgo, tanto los innatos como los adquiridos o del medio ambiente, determinan el inicio de la enfermedad, progresión y respuesta al tratamiento de la enfermedad periodontal. (3,21)

□ **Factores determinantes para la enfermedad periodontal.**

EDAD.

Estudios de prevalencia de la enfermedad periodontal, extensión y severidad de los estudios epidemiológicos muestran más enfermedad periodontal en grupos de edad avanzada comparado con grupos de jóvenes. También, los estudios demostraron que hay mayor desarrollo de placa y más gingivitis severa en personas mayores en comparación con personas jóvenes. La pregunta de porqué la enfermedad periodontal es más grave en personas mayores esta aún por resolverse. Muchos estudios sugieren, que la enfermedad periodontal es más severa en personas mayores, a causa de la acumulativa destrucción tisular durante el curso de la vida, más que por la edad o por una deficiencia y/o anormalidad intrínseca la cual, afecta la susceptibilidad periodontal.

GÉNERO.

La enfermedad periodontal frecuentemente se reporta más prevalente o severa en una población de estudio del sexo masculino que en una población del sexo femenino en edades comparables. Generalmente, el sexo masculino muestra una higiene bucal pobre en comparación con el sexo femenino.

En mujeres se encontraron estados de inflamación gingival, las cuales están relacionados a una condición hormonal, tal como la gingivitis del embarazo.

RAZA.

Beck y colaboradores realizaron un estudio en donde mostraron que las personas de raza negra son aproximadamente 3 veces más propensas a tener destrucción periodontal avanzada en comparación con las personas de raza blanca. También encontraron que la *Prevotella intermedia* fue un indicador de riesgo para las personas negras pero no para las blancas, sin embargo cuando las personas de raza negra y de raza blanca pertenecían al mismo nivel socioeconómico, las diferencias en la enfermedad periodontal frecuentemente desaparecían.

ESTADO SOCIECONÓMICO Y EDUCACIÓN.

La relación entre la enfermedad periodontal y el estado socioeconómico se puede observar en diferentes poblaciones, donde existen amplias variaciones en sus niveles sociales y económicos. Estudios que comparan países en vías de desarrollo con países desarrollados, sugieren que la enfermedad periodontal puede estar asociada con las deficiencias nutricionales observadas en los países en vías de desarrollo, sin embargo Ramfjord encontró que las condiciones periodontales de un joven Hindú quien mostró síntomas clínicos de malnutrición general no tuvo diferencia con el periodonto de un individuo bien nutrido. Otra perspectiva viene del estudio que realizó el Servicio Público de Salud de los Estados Unidos, donde se encontró que la enfermedad periodontal es más grave en individuos de estado socioeconómico bajo, sin embargo cuando éste se ajusta a la higiene bucal y el tabaquismo, la asociación entre el estado socioeconómico bajo y enfermedad periodontal severa no se observa.

La educación es un factor importante que pone en nuestro alcance datos y servicios para un mejor uso de los conocimientos. La Alianza Nacional

para la Salud Bucal de Estados Unidos recientemente a enfatizado, que los dentistas tienen el deber ético de hacer posible que todo el público y sus colegas, conozcan la importancia de la salud buco-dental.^(2,3)

GENÉTICOS.

Los aspectos genéticos de la periodontitis juvenil localizada están cubiertos en una revisión reciente elaborada por Genco, Hart y colaboradores. También reportaron un detallado análisis de la literatura, en la que proponen un modelo autosomal de transmisión de la periodontitis juvenil localizada.

El componente genético no causa la enfermedad, sin embargo, puede hacer a los pacientes más susceptibles a desarrollar periodontitis de temprano inicio o una periodontitis severa. Las personas responden a la acumulación de placa dental, especialmente al ataque bacteriano, incrementando los niveles de interleucina-1 (IL-1). La interleucina-1 es uno de los mediadores más importantes y que influyen en la pérdida ósea. Se ha desarrollado una prueba muy sencilla en la que se toma una muestra de sangre del dedo, para determinar si los pacientes tienen un polimorfismo para el gen de la interleucina-1, el cual causa que los individuos produzcan más interleucina-1 en respuesta al ataque bacteriano de la placa dental. Un genotipo positivo en los pacientes representa que pueden tener un factor de riesgo incrementado, mientras que los pacientes que presentan un genotipo negativo desarrollan un factor de riesgo normal para el comienzo y progresión de la enfermedad periodontal. El conocimiento acerca de la susceptibilidad genética para la periodontitis debe de ser parte de la evaluación clínica y de la historia clínica, para así poder considerar el factor genético como determinante de riesgo para todos los pacientes.^(3,14)

□ **Adquisición de enfermedades y condiciones.**

Grossi y colaboradores estudiaron un gran número de enfermedades sistémicas como indicadores de riesgo para la enfermedad periodontal en una población de 1,426 sujetos entre edades de los 25 a los 74 años en residentes de Nueva York.

Se encontró que existen 17 enfermedades sistémicas y condiciones con suficiente frecuencia en esta población que son capaces de determinar de un modo u otro los indicadores de riesgo para la enfermedad periodontal. Estas incluyen alergias, urticaria, asma, fiebre de heno, hipertensión, artritis, anemia, cáncer, enfermedad de la vesícula biliar, mononucleosis, enfermedad del riñón, enfermedad tiroidea, gota, enfermedades venéreas, hepatitis, diabetes, angina y cataratas.

Midiendo la pérdida de hueso en estos pacientes, solo la Diabetes Mellitus se encontró asociada con la enfermedad periodontal destructiva severa, y se asoció con la mínima enfermedad periodontal a la anemia y la historia clínica de enfermedad renal.

No obstante, en un estudio con 4,000 pacientes, de todas las enfermedades determinantes, solo los pacientes con Diabetes Mellitus tuvieron una alta prevalencia de tener enfermedad periodontal en comparación con otras enfermedades.

Hay muy pocos estudios base de población con un número suficiente de individuos afectados con enfermedades sistémicas raras o no muy comunes que puedan derivar alguna conclusión acerca de su relación con la enfermedad periodontal. Algunos casos-control han provisto de hipótesis que consideren la asociación de estas condiciones raras con la enfermedad periodontal. Por ejemplo, las enfermedades asociadas con defectos de los neutrófilos, tal como el Síndrome de Chediak-Higashi, los Síndromes de Down y Papillon-LeFèvre. El Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) también se ha asociado con las formas severas de periodontitis y gingivitis.

TABAQUISMO.

Ismail y colaboradores analizaron el tabaquismo y la enfermedad periodontal y encontraron que después de ajustar las variables tales como, edad, higiene bucal, género, y estado socioeconómico, el tabaquismo permaneció como un indicador de riesgo mayor para la enfermedad periodontal. En un estudio realizado por Grossi y colaboradores, encontraron una respuesta lineal y directa entre el grado de tabaquismo y la periodontitis destructiva, sustentando la idea de que el tabaquismo es un factor de riesgo para la enfermedad periodontal. Es probable que éste sea un factor de riesgo mayor para ésta enfermedad en hombres, y que las modificaciones de este factor de riesgo sea importante en el tratamiento y prevención de la enfermedad periodontal. ^(3,5)



MICROBIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.

Desde la infancia hasta la muerte, las personas colocan sus dedos en muchas partes, incluyendo en la comida y en la boca. Muchos microbios que pueden sobrevivir en la boca o en el tracto gastrointestinal, continuamente tienen la oportunidad de establecer residencia ahí. A través de un contacto directo o indirecto, estas bacterias son compartidas por descendencia y con otras personas. Pero a pesar de un contacto frecuente y una transferencia potencial de especies bacterianas entre las personas, cada persona tiende a mantener su propia y única flora periodontal, epidérmica e intestinal. Aunque hay una transposición entre los tipos de bacterias presentes en diferentes personas, los individuos tienden a mantener más de uno u otro grupo de especies.

La boca se puede considerar como un conjunto de numerosos ecosistemas que varían en: topografía, superficie química y otras propiedades físicas. Diversas especies de microorganismos se pueden encontrar habitando varios ecosistemas bucales; las distintas especies están representadas en proporciones diferentes en cada ecosistema.

Las bacterias que colonizan primero la cavidad bucal son generalmente mejor toleradas por el huésped, mientras que los organismos que invaden la placa establecida son a menudo capaces de causar enfermedades. ^(12,18)

Estas enfermedades son el resultado de la exposición de la placa dento-bacteriana, de la biopelícula localizada en la superficie del diente, se forman masas bacterianas conteniendo arriba de $1 \text{ a } 2 \times 10^{11}$ bacterias/gram por abajo o en el margen gingival.

La diversidad de las especies bacterianas en la flora periodontal, la variación en la composición de flora de un individuo a otro y la variación en la respuesta del huésped a las especies bacterianas son algunas de las mayores razones por lo que la etiología específica de la enfermedad periodontal no ha sido claramente establecida.¹⁷

Epidemiólogos e investigadores en microbiología bucal han contribuido a establecer el nuevo paradigma de la enfermedad periodontal.

A inicios de 1970s, se postuló la creencia de que la bacteria ubicada sobre el diente y subgingivalmente era la causante de la enfermedad periodontal. Keyes y Jordan demostraron en 1964 que ésta enfermedad podía ser transmitida de hámsters dorados con la enfermedad a hámsters albinos sanos; lo lograron enjaulando juntos a ambos grupos de animales o colocando *Actinomyces viscosus* aislados de hámsters con enfermedad en la cavidad bucal de animales no afectados. Este descubrimiento indicó que la enfermedad periodontal era una infección bacteriana transmisible.

Löe y colaboradores en 1965 estudiaron gingivitis experimental y demostraron, que si la placa bacteriana se forma sobre el diente, los pacientes deberían desarrollar gingivitis y cuando ésta es tratada, la gingivitis debe bajar o desaparecer. Esto fue una clara evidencia de que la acumulación bacteriana sobre la superficie dentaria causaba gingivitis, sin embargo no se sabía que bacterias causaban la enfermedad porque no todas las bacterias son igualmente dañinas.

Entonces en los inicios de los 70s' Newman y colaboradores, comenzaron a estudiar muestras de bacterias anaerobias en pacientes con periodontitis juvenil. De estos grupos los descubrimientos iniciales fueron, que un único y específico grupo de bacterias residen en la base de la profundidad de la bolsa en niños con periodontitis juvenil.

Hoy en día, se sabe que existen más de 400 especies de bacterias, las cuales pueden residir en la cavidad bucal y solamente unas pocas, solas o en combinación son responsables de la destrucción tisular vista en la enfermedad periodontal.

Estudios recientes han propuesto a pocos miembros de la microflora periodontal como patógenos candidatos para el inicio y progreso de la enfermedad periodontal. Actualmente, en un gran número de muestras tomadas de estudios epidemiológicos se han desarrollado técnicas inmunofluorescentes para la identificación y semi-cuantificación de estos organismos. Estos estudios microbiológicos han arrojado señales sobre el papel de los organismos específicos periodontales en la enfermedad periodontal. Algunos autores encontraron que la presencia de *Porfiromona intermedia* (formalmente llamada *Bacterioide intermedius*), acompañado con sangrado gingival y cálculo, estaba correlacionado con la pérdida de la inserción en un grupo de adolescentes entre 14 y 19 años de edad. Se han examinado también un panel de microorganismos incluyendo *Actinomyces actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*, *Campylobacter rectus*, especies de *Capnocytophaga*, *Eubacterium saburreum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porfiromonas gingivalis* y *Porfiromona intermedia*. De los cuales, solo dos, *Porfiromona gingivalis* y *Bacterioide forsythus*, fueron asociados con el incremento en el riesgo de pérdida de inserción y como indicadores para la enfermedad periodontal, después de ajustar los datos a la edad, placa, tabaquismo y diabetes. Los mismos dos organismos también fueron identificados como indicadores de riesgo para la pérdida del hueso alveolar. Se encontró muy interesante, que en ambos estudios la especie de *Capnocytophaga* se halló en niveles altos en sujetos con bajos niveles de enfermedad periodontal, sugiriendo que estas especies pueden ser parte de la flora normal.³

Se conocen claras diferencias en los tipos de bacterias que residen en el surco sano y en las bolsas periodontales. Las bacterias asociadas con la encía sana en individuos jóvenes o individuos sanos son bajas en número (10^2 - 10^3 organismos) y son mayormente *Streptococcus* y *Actinomyces* gram-positivo, con 15% de gram-negativos. La Gingivitis esta asociada con un incremento en el porcentaje de organismos gram-negativos. En periodontitis del adulto, hay un incremento en el número total de microbios(105-108 organismos) y una fuerte asociación del causante de la enfermedad con *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y *Treponema denticola*.²¹

2.1 AGREGACIÓN Y ORGANIZACIÓN BACTERIANA.

Además de la capacidad para agregarse en estructuras complejas, existe otro tipo de interacciones entre las especies de la placa bacteriana. Estas interacciones pueden ser, ya sea inhibitoras o estimulantes, según las especies involucradas, ciertas bacterias aparentemente permiten a otras bacterias colonizar más fácilmente las áreas subgingivales. Por ejemplo, la presencia de *Actinomyces viscosus* en la placa subgingival parece facilitar la entrada a *Porphyromonas gingivalis* para colonizar estas áreas, quizás, gracias a un mecanismo de coagregación. Algunas bacterias son capaces de utilizar nutrientes y otras sustancias producidas por otros organismos. La *Veillonella parvula* y muchos organismos gram-positivos pueden sintetizar vitamina K3, que a su vez es utilizada por la *Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella intermedia* (Bacteroides). El bióxido de carbono generado por muchos organismos como *Peptostreptococcus* y *Eubacterias* permiten el crecimiento de *Capnocytophaga* y *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. El ácido láctico, que es producido por algunos organismos como *Streptococcus* y *Actinomyces* pueden ser utilizado como una fuente de energía por la *Veillonella* y *Neisseria*. Por otra parte, éste ácido inhibe el crecimiento de

otros organismos, especialmente levaduras. Las diversas relaciones nutritivas interbacterianas son intrincadas y parecen ser necesarias para establecer una flora compleja y variada como la que encontramos en la placa.

Además de producir metabolitos que pueden inhibir a otros organismos, ciertas bacterias también producen un potente bactericida conocido como bacteriocinas, estas sustancias son generalmente péptidos o proteínas pequeñas que se unen a las paredes de la célula blanco. Las bacteriocinas son altamente selectivas en su habilidad de matar organismos específicos, por lo que la producción de bacteriocinas pueden ser parcialmente responsables de la disminución de *Streptococcus sanguis* y *Actinomyces viscosus* que se aprecian, cuando el *Streptococo mutans* aumenta.

La placa dental es compleja, con más de 400 especies bacterianas que para su estudio fueron aisladas colectivamente de la placa de pacientes con enfermedad periodontal. ^(17,18)

Es necesario hacer un análisis estadístico basado en el examen continuo de un gran número de pacientes sanos y enfermos, para observar la relación entre las muchas especies bacterianas que existen en el surco gingival y así poder detectar una relación significativa con la etiología de la enfermedad.

Comenzando con la colonización primaria de la superficie del diente por *Actinomyces* y *Streptococos*, la flora bacteriana sigue una progresión predecible en el surco gingival durante el desarrollo de la gingivitis y la periodontitis.

Entre todas las muestras que examinaron Moore y colaboradores, observaron que *Actinomyces naeslundii* (incluyendo todos sus serotipos) y el *Fusobacterium nucleatum* son las especies más comunes en el surco gingival.

La unión de especies de *Streptococcus* y *Actinomyces* a la superficie dental en la colonización inicial del diente se asocia con la encía que tiene una profundidad de surco de 0. La relativa concentración de *Actinomyces naeslundii* en la flora tiende a disminuir conforme la severidad de la enfermedad periodontal incrementa.

El significativo incremento de *Fusobacterium nucleatum* en sitios en donde la encía tiene una profundidad de surco de 1 sugiere que su producción de ácido butírico es la mayor causa de la irritación inicial del periodonto que da como resultado la inflamación gingival que inicia la enfermedad periodontal. Es bien sabido que *Fusobacterium nucleatum* es el único patógeno frecuente que está presente como una parte importante de la flora durante el inicio de la gingivitis. De las especies periodontales que están estadísticamente asociadas con enfermedad periodontal. El *Fusobacterium nucleatum* es también el patógeno más común predominante en la subsecuente destrucción periodontal.

El *Fusobacterium nucleatum* es el más común en las infecciones clínicas en otros sitios del cuerpo, incluyendo cerebro, pulmón, hígado, pelvis, ovarios y abscesos renales, sangre, infección en el líquido cefalorraquídeo y aparato intrauterino y pleuritis.

La inflamación producida por el *Fusobacterium nucleatum* induce la secreción de sangre y suero en el fluido crevicular, lo cual estimula el crecimiento de otras especies. El posible significado de algunas de las especies periodontales adicionales esta indicado por su asociación con otras infecciones.

Analizar la relación del *Peptostreptococcus anaerobius* con infecciones adicionales del cuerpo, es complicado por el hecho de que hay en lista 5 especies distintas que muestran muchas propiedades fenotípicas, que difieren

en su composición química celular y tal vez también en sus propiedades genéticas. El *Peptostreptococcus anaerobius* no actúa en el surco gingival pero es de las especies más comunes que se encuentran en infecciones del cuerpo. La lesión más común por el *Peptostreptococcus anaerobius* ID (segundo tipo más común encontrado clínicamente), incluye artritis purulenta, procedimiento de drenaje de la cadera, heridas por incisión, abscesos, muestras de materia fetal y sangre. El segundo tipo más común en muestras periodontales es el *Peptostreptococcus anaerobius* II, que tiende a agrupar más bacterias gram-negativas, y aparecer en grupos de células. El *Peptostreptococcus anaerobius* III y IV solo se encontró en muestras clínicas de infecciones en otras partes del cuerpo.

El *Eubacterium alactolyticum* es muy común encontrarlo en el fluido pleural y absceso pulmonar, así como en la osteomielitis, actinomicosis cervical, abdominal, temporal, mandibular y otros abscesos. Otra bacteria de la flora periodontal es el *Fusobacterium alocis* que se encontró en úlceras bucales. El origen de la *Prevotella intermedia* incluye heridas abdominales, y sangre. El *Eubacterium nodatum* frecuentemente esta asociado con infecciones del aparato intrauterino. *Prevotella denticola* aparece en infecciones pleurales e infecciones de cabeza, cuello y heridas de pecho, sangre y fluido cefalorraquídeo. *Centipeda periodontii* ha sido aislada de sangre. Tal vez, especies como el *Campylobacter concisus*, el *Lactobacillus uli*, el *Eubacterium saphenum*, el *Eubacterium D33*, el *Fusobacterium sulci* y la *Porphyromonas endodontalis* no han sido descritas lo suficiente para reconocerlas en otras infecciones.

La *Porphyromonas gingivalis* ha recibido gran atención como posible causante de la destrucción periodontal, y se ha enfatizado mucho su probable atribución patogénica.

La *Porphyromona gingivalis* aparece como una especie predominante en las bolsas periodontales de algunos individuos con enfermedad avanzada y severa. Esto se detectó en un porcentaje pequeño entre 30 muestras al azar de encía sana o sitios afectados con gingivitis o periodontitis del adulto. Su incidencia en pacientes negros es significativamente más alto que en pacientes blancos, y su incidencia en periodontitis de temprana inicio es más elevada en comparación con la población en general, sin embargo hay muchos pacientes con periodontitis del adulto o de temprano inicio que no albergan estas especies en concentraciones altas suficientes para ser significativamente clínicas. Se han realizado algunos intentos para determinar la presencia de la *Porphyromona gingivalis* en todos los casos de periodontitis usando métodos que son sensitivamente suficientes para detectar una o varias células, pero ante la presencia de una gran concentración de otros patógenos conocidos en la flora periodontal no pueden ser probados.

A excepción de la *Selenomonas infelix*, el *Eubacterium D33* y el *Eubacterium nodatum*, el patógeno periodontal sospechoso que se incrementa significativamente en la gingivitis no asume un incremento notorio en la proporción de la flora de la población en general como progresión de la enfermedad. Pero si alguna especie simplemente mantiene su proporción relativa de la población como un incremento en el conteo total celular, esto puede jugar un papel importante en la destrucción tisular. El *Dialister pneumosintes* no incrementa significativamente en la gingivitis, en donde la encía mide 2 en el surco, pero en todas las demás periodontitis avanzadas, su proporción en la flora continua incrementándose con un aumento en la severidad de la enfermedad. Como conclusión se puede decir que el *Dialister pneumosintes* no causa la enfermedad periodontal pero en cambio se presenta como resultado de la enfermedad.

Sin embargo, esta especie es patogénica en otros sitios en el cuerpo. En la era pre-antibiótica, era frecuente asociarla con las infecciones mastoideas. Recientemente se ha aislado de sangre, abscesos pulmonares, abscesos cerebrales, úlceras decúbito e infecciones peritoneas y vaginales tan bien como de conductos radiculares.

Es improbable que algunas especies sean el único agente de la destrucción periodontal, porque no solo una especie aparece como parte importante (3%) de la flora en todos los casos de gingivitis o de periodontitis.

Las especies de *Treponema* y *Mycoplasma* también han sido implicadas en la enfermedad periodontal. La detección de un incremento significativo en los cultivos de *treponemas* y *micoplasmas* en sitios en donde la encía mide en su surco 1 comparándolo con encías con profundidad de surco de 0, sugieren que estos microorganismos también pueden contribuir al inicio de la irritación periodontal. El incremento de varias de estas especies, en lugares donde la encía mide en su surco 2, como para otras bacterias, indica que su crecimiento está estimulado por sangre y suero dentro del surco gingival.

Muchos investigadores han observado por el microscopio "*Treponemas largos*" en sitios donde la encía en su profundidad de surco mide 2 y su incidencia incrementa en varias y localizadas periodontitis juveniles.

Algunas de las 28 bacterias, 5 treponemas y una especie de micoplasmas pueden contribuir a fomentar la destrucción del tejido periodontal. Ninguna de estas especies están presentes en niveles altos en todos los sitios afectados de pacientes con periodontitis, pero cada una, sola o en combinación con otras, está presente en mayor parte de la flora en uno u otro grupo de pacientes.¹²



INVASIÓN BACTERIANA SISTÉMICA.

3.1 EFECTOS SISTÉMICOS POR INFECCIÓN PERIODONTAL.

Las infecciones periodontales están acompañadas por respuesta de anticuerpos séricos IgG, IgA e IgM específicos para bacterias, aparentemente como respuesta al daño sistémico debido, ya sea a la pérdida de la integridad del epitelio dentro del surco periodontal, a la penetración de bacterias en los tejidos o por las bacteremias transitorias. La cantidad de inmunoglobulinas séricas con especificidad para los patógenos periodontales pueden alcanzar mg/ml en casos severos. Las altas concentraciones de IgG pueden imitar a las que aparecen por una infección diseminada, tal como la que esta asociada a sífilis terciaria. Se ha mostrado que la endotoxina (lipopolisacarido, LPS) de la placa, penetra a la encía produciendo un daño suficiente para atraer una respuesta sistémica con anticuerpos específicos para LPS. En un estadio temprano las bacteremias gram-negativas originadas por la boca pueden ocurrir rápidamente como resultado de una simple manipulación dental tal como la masticación o los procedimientos de higiene. Murray y Moosnick, hicieron un estudio con 336 pacientes, en el que 55% de los pacientes con moderada periodontitis a severa experimentaron un cultivo positivo en sangre arterial inmediatamente después de masticar parafina. Los pacientes con placa moderada e inflamación gingival tuvieron bacteremia más frecuente y severa, después de la manipulación dental.

La capacidad de ciertos patógenos a evadir los mecanismos de defensa del periodonto y presentar un daño sistémico ha llegado a ser ampliamente reconocido y apreciado los últimos años. Los datos sugieren que aunque la flora bucal es extremadamente compleja con relación a la diversidad microbiana, la mayoría de la severidad de la enfermedad esta relacionada con unas pocas especies microbianas. Principalmente mezclados con estos patógenos están los *Bacteroides*, anaerobios gram-negativos incluyendo *Porfiromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, también como *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. La patogenicidad de éstos organismos se debe en parte, a la impresionante formación de factores virulentos, los cuales permiten la colonización, afecta la función fagocitaria, acrecenta la invasión, y atrae la inflamación. Esto explica, que la infección por estos patógenos no puedan solo inducir la inflamación local, destrucción tisular, y reabsorción de hueso, sino también presenten un daño substancial sistémico. Esto esta evidenciado por la fuerte respuesta humoral sistémica por anticuerpos en contra de antígenos de patógenos periodontales específicos y a las endotoxinas de estos microbios. Por ejemplo, el *Actinobacillus actinomycetemcomitans* produce unas leucotoxinas potentes, las cuales matan a los neutrófilos y monocitos humanos, con lo cual bloquean su función. El *Actinobacillus actinomycetemcomitans* es también muy invasivo y puede penetrar en el epitelio humano, aún mas eficientemente que el enteroinvasivo *Escherichia coli* reportado por P. Fives-Taylor. La infección por *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa) da como resultado un anticuerpo específico anti-Aa e IgG2 en el suero. Estos niveles de anticuerpos anti-Aa en contra de las leucotoxinas pueden ser extremadamente altos (arriba de 0.1 a 1 mg/ml) los cuales se aproximan a niveles parecidos a los de infecciones sistémicas diseminadas, tal como la

sífilis terciaria. La invasividad de la *Porfiromona gingivalis* es el resultado de las hemaglutininas, hemolisinas, y una formación de proteasas, las cuales degradan las inmunoglobulinas, el complemento y los componentes de la matriz extracelular. La *Porfiromona gingivalis* evade la fagocitosis por rompimiento de C3b de su superficie, con lo cual atenúa el efecto de opsonización de la activación del complemento. Los pacientes con periodontitis asociada a las *Porfiromonas gingivalis* se caracterizan por desarrollar altas concentraciones de IgG en contra de los lipopolisacáridos de estos organismos. Se debe notar que estas altas concentraciones de antibacterianos existen como una consecuencia de una repetida exposición sistémica y el presente daño bacteriano esta asociado con estas enfermedades crónicas.

Los patógenos periodontales no son los únicos capaces de invadir directamente los tejidos periodontales, pero la pérdida de la integridad del epitelio dentro de la bolsa periodontal también crea una amplia oportunidad para una directa traslocación bacteriana y bacteremia.

Recientemente con el incremento del entendimiento de las bases moleculares y celulares en la respuesta inflamatoria, se tiene un mecanismo razonable para que ésta asociación sea desarrollada.

Los dientes son órganos transcutáneos que no tienen superficies descamativas. La flora representa un continuo desafío, porque la superficie del diente no desprende las bacterias, como cuando una superficie epitelial o endotelial esta en contacto con bacterias y las desprende para prevenir la invasión bacteriana. Los gram-negativos, naturaleza anaeróbica de la flora, son constantes en individuos sanos.

Esto nos proporciona un parámetro, el cual refleja los rasgos de la respuesta inflamatoria de los sujetos. Varias revisiones recientes han resumido los datos, de la siguiente manera:

- 1.** Pacientes sanos que experimentan una disminución en la protección inmune, vía infección VIH, quimioterapia, etc., desarrollan un empeoramiento en el estado periodontal, usualmente como primer signo clínico de disminución de la respuesta inmune.
- 2.** En la base genética, el estado de disfunción inmune, como la deficiente adhesión leucocitaria (DAL), están asociados en la periodontitis prepuberal, siempre afectando la dentición primaria. Usualmente ésta condición bucal es la primera manifestación clínica del subyacente defecto genético. Muchos estados disfuncionales menores como el Síndrome de Papillon-Lefèvre, tienen una periodontitis de temprano inicio como la única expresión clínicamente aparente de la susceptibilidad subyacente a los rasgos de la infección.
- 3.** La presencia de enfermedad periodontal severa en la ausencia de factores locales, tales como gran acumulación de placa debido a la deficiencia en la higiene bucal es frecuentemente un signo subyacente a la enfermedad sistémica, tal como la Diabetes.
- 4.** En muchas enfermedades, la severidad del estado periodontal esta en sincronía con la función inmune como en la neutropenia cíclica, Diabetes y en la respuesta a la quimioterapia.

5. Los niveles de los mediadores inflamatorios presentes dentro del fluido crevicular proveen una evaluación sensible y cuantitativa basada en la respuesta del huésped a la respuesta inflamatoria subyacente. Por ejemplo, los pacientes tratados con flurbiprofeno (anti-inflamatorio no esteroideo) experimentan una mejoría en el estado periodontal y una concomitante disminución en los niveles de prostaglandinas (PGE_2) en el fluido crevicular, además existe una cerrada asociación entre los niveles de prostaglandinas (PG_2) e interleucina IL-1 en el fluido crevicular y la respuesta sistémica monocitaria a lipopolisacáridos (LPS). Los niveles de prostaglandina (PG_2) secretados por los monocitos de la sangre periférica en cultivos en respuesta a lipopolisacáridos se correlaciona con los niveles de prostaglandinas (PG_2) presentes dentro del fluido crevicular. En vista de que los daños de los lipopolisacáridos están presentes dentro del surco gingival aún en pacientes sanos, la concentración existente dentro del fluido crevicular, provee de un indicador accesible de la subyacente respuesta inflamatoria característica de los pacientes. En este contexto, el periodonto da un modelo simple, directo y accesible para examinar la respuesta inflamatoria del huésped. Se ha usado este modelo por ejemplo, para medir la eficacia de los anti-inflamatorios no-esteroideos en pacientes con artritis. El fluido crevicular puede ser colectado fácilmente y sin dolor por medio de filtros de papel colocados en la bolsa periodontal y subsecuentemente analizado. Los análisis de fluido crevicular, cuando consideran el estado del paciente, no solo proveen de una medida indirecta de la respuesta inflamatoria del huésped, sino que también marcan la actividad de la enfermedad periodontal.

La enfermedad periodontal es episódica en su naturaleza, con períodos largos de remisión, diseminada con un relativo corto período de exacerbaciones, durante las cuales la progresión de la enfermedad ocurre.

Conceptos recientes acerca de la patogénesis, enfatiza que los períodos de la actividad periodontal, los cuales están asociados con la elevación de prostaglandinas (PG_2) y probablemente interleucina ($IL-1\beta$) están aparentemente asociados con un cambio en la respuesta inflamatoria del huésped. Se sugirió que la subyacente respuesta inflamatoria sistémica, llega a ser sobre-regulada vía exógena estimulando y guiando a un incremento en la inflamación local. Una reducción en la carga bacteriana en el sitio local infectado no altera el rasgo de la respuesta sistémica. En individuos normales, una disminución o eliminación de la infección local esta acompañada por una aminoración en los mediadores locales del fluido crevicular. No obstante en ciertos pacientes hipersensibles, la solución de la infección local tiene solo un efecto mínimo no significativo sobre los niveles locales de prostaglandina (PGE_2) e interleucina ($IL-1\beta$) en el fluido crevicular, además en los pacientes hipersensibles por ejemplo, pacientes con Diabetes Mellitus insulino dependientes con periodonto sano existe una elevación significativa de prostaglandina e interleucina en el fluido crevicular.¹

3.2 BACTEREMIA Y ENDOCARDITIS.

Los procedimientos rutinarios como la masticación y la higiene oral traen como resultado una bacteremia por organismos bucales. Guntheroth concluyó que la exposición a bacteremias por un periodo mayor a un mes fue 1000 veces mayor por una masticación rutinaria y el cepillado dental que por una extracción dental. La enfermedad periodontal puede predisponer a los pacientes a un incremento en la incidencia de bacteremia, incluyendo la presencia de organismos virulentos como los gram-negativos asociados con la periodontitis. La Asociación Americana de Cardiología reconoce este hecho y ha sugerido ciertas recomendaciones para la prevención de la endocarditis bacteriana de la cual, el estrés es de mucha importancia en el establecimiento y mantenimiento de una posible salud bucal con la reducción de la causa potencial en la siembra bacteriana.¹⁰

En Junio de 1997, La Asociación Americana de Cardiología clasificó los riesgos de los pacientes comprometidos, basados en un potencial prematuro de desarrollar endocarditis en:

- Pacientes de alto riesgo.
- Pacientes de moderado riesgo.
- Pacientes con muy poco riesgo.

La profilaxis se recomendó para los pacientes con alto y moderado riesgo y no se recomendó para los pacientes con muy poco riesgo. La profilaxis antibiótica es recomendada para los pacientes con riesgo, cuando se realicen procedimientos dentales o bucales que probablemente puedan causar bacteremia.

Si durante el tratamiento se desarrollaran varios procedimientos dentales o bucales, los pacientes deben ser programados de 9 a 14 días más para reducir el potencial de desarrollar resistencia a los microorganismos. Si por alguna razón, el paciente no es capaz de tomar el régimen profiláctico normal (incapacidad para tomarse los medicamentos vía oral), se puede prescribir el medicamento por vía parenteral.

El impacto negativo de las infecciones bucales sobre la salud sistémica generalmente se estima por la entrada de microorganismos bucales o sus productos dentro del torrente sanguíneo. La bacteremia transitoria ocurre frecuentemente de incidentes como, una abrasión en la piel, de la cavidad bucal y de la defecación. Tal bacteremia no es muy común, pero puede también ser el origen de la entrada significativa de microbios dentro del torrente sanguíneo. La bacteremia puede ser provocada por la masticación y los procedimientos de higiene utilizados de manera incorrecta tales como el uso del palillo, el hilo dental y el cepillado. Hasta cierto punto la bacteremia que ocurre por la boca parece estar relacionada directamente con la severidad de la inflamación gingival. Así de este modo, la mejor manera de prevenir la bacteremia de la cavidad bucal es el mantenimiento de la salud periodontal.

También es posible que la bacteria periodontal o sus productos puedan invadir directamente los tejidos periodontales. Esto representa un mecanismo distinto por lo que la enfermedad periodontal asociada a bacterias pueden lograr acceso a la circulación sistémica. Sin embargo, no existe evidencia que indique que los pacientes con periodontitis presenten un mayor grado de bacteremia que los pacientes que solo presentan gingivitis.

Los pacientes que tienen enfermedad en las válvulas del corazón son de gran riesgo para adquirir problemas en el corazón y endocarditis infectiva. Los dentistas deben de estar más concentrados en la endocarditis. Los procedimientos dentales que resultan en sangrado de tejidos blandos pueden producir bacteremias transitorias. La endocarditis infectiva esta caracterizada por una infección bacteriana. Estas bacterias presentes en sangre pueden hospedarse en válvulas del corazón dañadas, en el endocardio o en el endotelio cerca de los defectos anatómicos congénitos, causando endocarditis o endoarteritis bacteriana. Es imposible predecir cuales de los pacientes son susceptibles a esta infección, o cuales de los procedimientos dentales pueden causarla. ^(17,21)

La bacteria gana acceso al torrente sanguíneo y se adhiere a la superficie del endocardio dañada o de otro modo receptiva. La endocarditis infectiva tiene diferentes manifestaciones clínicas y frecuentemente diferentes causas, comúnmente se divide en formas agudas y subagudas; muchas de las veces ésta clasificación no es muy precisa. La endocarditis bacteriana aguda sigue un curso clínico rápido (semanas) y usualmente la muerte es prematura, amenos de que sea interrumpida por antibioticoterapia. La endocarditis bacteriana subaguda toma un curso más crónico, en el que el paciente es ajeno al problema hasta que la enfermedad comienza a presentarse clínicamente con poca fiebre, anemia y debilidad. Estos síntomas pueden continuar por meses sin tratamiento antimicrobiano y finalmente ser fatal, pero la endocarditis bacteriana subaguda es curable en estadios tempranos, y en muchos casos se puede prevenir.

Es bien aceptado que los procedimientos dentales y quirúrgicos predisponen a los pacientes susceptibles a endocarditis infecciosa. El agente etiológico más común de la endocarditis bacteriana subaguda son los *estreptococos* bucales. Por ejemplo, en muchos estudios se han encontrado *Streptococcus sanguis*, una especie numéricamente prominente de placa supra y sub-gingival, los cuales fueron aislados de sangre de pacientes que sufrían de endocarditis bacteriana subaguda. Estas bacterias pueden tener una afinidad para las vegetaciones trombóticas estériles localizadas en las válvulas cardíacas, además las sepas de los *Streptococcus sanguis* específicamente se adhieren y se agregan a las plaquetas por un mecanismo independiente de Calcio. Una vez unidas, las células bacterianas también pueden causar formación de un trombo in vivo, las cuales pueden participar en la formación de vegetaciones endocárdicas.

Aún cuando la mayoría de los casos de endocarditis son causados por especies gram-positivas, las bacterias gram-negativas también pueden causar endocarditis. Las bacterias gram-negativas encontradas en la cavidad bucal han sido aisladas de pacientes con endocarditis bacteriana subaguda incluyendo una amplia variedad de patógenos periodontales adoptadas incluyendo *Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Eikenella corrodens*, *Capnocytophaga sp* y *Fusobacterium nucleatum*, es posible que la interacción por lo que estos organismos participan en la endocarditis bacteriana subaguda sea similar a la que se notó entre *Streptococcus sanguis*, *Porphyromonas gingivalis*, y plaquetas.

De este modo, los individuos que presentan los factores clásicos para la endocarditis bacteriana subaguda (historia de fiebre reumática, estenosis aórtica y soplos incluyendo prolapso valvular con insuficiencia de la válvula) y enfermedad periodontal pueden tener un riesgo mucho mayor para la endocarditis bacteriana subaguda que, aquellos con tejidos periodontales sanos, ya que la bacteremia más probablemente ocurra en un principio.

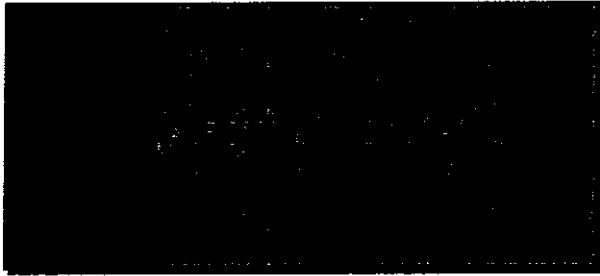
La prevención de la endocarditis bacteriana subaguda se centra en la limitación de la entrada y diseminación en el torrente sanguíneo. Como ya se había mencionado antes, las recomendaciones actuales se enfocan en la profilaxis con antibióticos para procedimientos que probablemente provoquen bacteremia. De este modo, pacientes con factores de riesgo para la endocarditis bacteriana subaguda que requieran procedimientos dentales que inducirán sangrado deben de ser cubiertos por terapia profiláctica con antibióticos, sin embargo está claro que no todas las bacterias bucales son susceptibles a la amoxicilina, por lo que actualmente es el tratamiento profiláctico de elección. Por cierto, una considerable proporción de bacterias bucales se ha visto que son resistentes a los antibióticos β -lactámicos.

El cardiólogo o el especialista deben de ser consultados, cuando se necesite que el paciente reciba una inusual antibioticoterapia profiláctica múltiple y muy prolongada. Se debe de recordar que la profilaxis con antibióticos no evita la endocarditis infectiva, sino que solamente minimiza los riesgos.

Es de particular importancia disminuir la inflamación gingival en pacientes con riesgo de endocarditis bacteriana subaguda en orden de limitar la incidencia y severidad de bacteremias por el periodonto.

Esto se puede cumplir mejor previniendo el inicio de la enfermedad periodontal pidiéndole al paciente, su propio cuidado en casa, visitas frecuentes con el dentista y modificación de los factores de riesgo, además se sugiere la irrigación con agentes antimicrobianos inmediatamente antes del procedimiento dental, tales como la iodo-povidona o clorhexidina, esto pueden ser de valor en la reducción de la carga microbiana y grado de bacteremias subsecuentes en pacientes con alto riesgo para contraer endocarditis bacteriana subaguda e inflamación gingival.

Aún cuando es también posible que la fuerza requerida para irrigar subgingivalmente pueda promover a mayor grado la bacteremia, el hecho de que no exista irrigación no quiere decir que no se pueda presentar la bacteremia. Actualmente es conveniente mantener la salud periodontal para disminuir la incidencia de bacteremia en pacientes susceptibles a la endocarditis infectiva. ^(17,21)



ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y ATEROSCLEROSIS.

La arteriosclerosis se refiere a los diversos cambios proliferativos y degenerativos de las arterias, no necesariamente relacionados entre sí, que causan engrosamiento de las paredes, pérdida de elasticidad y en algunos casos, depósitos de calcio. El metabolismo lipídico anormal o la ingesta excesiva de colesterol y grasas saturadas (especialmente cuando se sobrepone a una predisposición genética) inicia el proceso aterosclerótico. (4,20)

La Aterosclerosis es una condición degenerativa progresiva que afecta arterias de grande a mediano tamaño. Las placas ateromatosas en el interior de estas arterias están compuestas de células lisas, cristales de colesterol-éster, células esponjosas y una superficie de proteínas plasmáticas como fibrina y fibrinógeno. Estas proteínas son las causantes de trombos que pueden ocluir la arteria o estar circulando para causar infarto en algunos sitios distantes. La aterosclerosis y la consecuente trombosis coronaria, las enfermedades isquémicas y los ataques al corazón son conjuntamente la mayor causa de muerte en los Estados Unidos.

Los clínicos han notado que los pacientes con periodontitis y con enfermedades isquémicas del corazón tienen varias características en común.

Un número reciente de estudios epidemiológicos han intentado identificar características personales asociadas con la prevalencia de la enfermedad periodontal. Beck, ha revisado estos estudios para determinar las características.

De las 17 características personales identificadas en esos estudios, solo 9 han sido identificadas como factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares. Esas características junto con el tipo de asociación es la siguiente:

ASOCIACIÓN POSITIVA

- Edad.
- Género (mayor en hombres).
- Tabaquismo.
- Uso de alcohol.
- Hipertensión.
- Estrés.
- Aislamiento social.

ASOCIACIÓN NEGATIVA

- Educación.
- Estado Socioeconómico.

Estos factores de riesgo clásicos indican que la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular pueden compartir una etiología común.

Es interesante notar que los factores de riesgo clásicos para la enfermedad cardiovascular (hipertensión, hipercolesteremia, tabaquismo) pueden solo explicar de la mitad a las 2/3 partes de la variación en la incidencia de los casos con enfermedad cardiovascular.

De este modo, es probable que otros factores aún no reconocidos, pueden también contribuir a la patogénesis de la enfermedad cardiovascular.

Varios estudios han señalado una posible relación entre las infecciones bucales crónicas y la patogénia de la aterosclerosis, las enfermedades asociadas con los eventos tromboembólicos, así como el infarto y el ataque al miocardio.

Por cierto se señala una asociación positiva entre la presencia de la infección periodontal y la enfermedad cardiovascular/ataque al miocardio. Los pacientes con enfermedad periodontal han presentado una incidencia de 1.5 a 2.0 más de riesgo de incurrir en enfermedad cardiovascular fatal que los pacientes sin enfermedad periodontal.

Se presume que, las infecciones dentales muestran un incremento en el riesgo de las enfermedades de la arteria coronaria a un grado similar al que los clásicos factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, incluyendo edad, tabaquismo, diabetes, hipertensión y elevación de triglicéridos séricos.

Mattila KJ, Nieminen entre otros hacen un estudio en el que compararon casos clínicos de sujetos que experimentaron enfermedades cardiovasculares agudas recientemente con casos de pacientes saludables; se evaluó por edad, género, clase social y todos los sujetos recibieron examen clínico y radiográfico para diagnosticar si existían infecciones dentales (caries, enfermedad periodontal, enfermedad periapical y pericoronitis). ^(1,17)

La salud dental fue predictora para los eventos coronarios cuando éste estaba controlado por edad, sexo, estado socioeconómico, tabaquismo, hipertensión, el número de infartos al miocardio previos, Diabetes, índice de masa corporal y lípidos séricos, encontrando que ésta asociación puede ser indirecta debido al estilo de vida u otros factores que promuevan el desarrollo de ambas enfermedades. Los resultados mostraron que los pacientes con enfermedad cardiovascular reciente tuvieron significativamente más infecciones dentales que los casos control. ⁹

DeStefano, Anda y colaboradores en su estudio nos dicen del posible papel que juegan las infecciones dentales, tal como la enfermedad periodontal y concluyen que éstas son consideradas como un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular, además éste estudio sugirió que los hombres con enfermedad periodontal son más propensos a las enfermedades cardiovasculares que los hombres sin enfermedad periodontal.

También encontraron que los hombres que tengan menos de 50 años de edad y que presentan enfermedad periodontal tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que aquellos sujetos que tienen más de 50 años de edad.

Estos datos fueron ajustados a muchos factores ya establecidos que afectan a la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular como, edad, género, etc., aún cuando los datos acerca de tabaquismo estuvieron incompletos.

En el estudio que realizaron Beck, García, entre otros; combinaron datos entre el estudio normativo de envejecimiento y el estudio dental longitudinal del Departamento de Veteranos, los cuales fueron analizados y evaluados con respecto a la asociación de enfermedad periodontal, enfermedad cardiovascular y ataque al corazón. Se obtuvieron expedientes radiográficos desde 1968 hasta 1971 de 1,147 hombres con enfermedad periodontal. En estos expedientes encontraron que **207 (18.04%)** de los hombres que ingresaron al estudio desarrollaron enfermedad cardiovascular, después de 15 años. Se estableció un porcentaje de incidencia para:

- La pérdida ósea y enfermedad cardiovascular total **1.5 %**
- La pérdida ósea y enfermedad cardiovascular fatal **2.2 %**
- La pérdida ósea y ataque al corazón **2.8 %**

Esto se hizo después de haber ajustado todos los datos con algunos de los factores de riesgo tradicionales aceptados para la enfermedad cardiovascular.

El estudio estuvo limitado a hombres, es por eso que no fuera posible la asociación de enfermedad periodontal con eventos tromboembólicos en mujeres.

Grau, Buggle, y colaboradores, en un estudio más reciente también enfatizaron una posible asociación entre la infección dental y el ataque al corazón. En éste estudio, fueron comparados 66 pacientes con isquemia cerebrovascular aguda con 60 sujetos control. Se notó que los pacientes con isquemia cerebrovascular fueron más propensos a tener infecciones dentales que los sujetos control (incidencia rara de 2.6).

Joshipura, Rimm, Douglass, entre otros, analizaron datos de un estudio de seguimiento sobre profesionistas de la salud, para determinar la asociación entre el estado de salud oral y las enfermedades vasculo-coronarias. De 44,119 profesionales de la salud masculinos que fueron seguidos por 6 años, se registraron 757 casos de enfermedad cardiovascular (infarto fatal y no fatal). El objetivo de su estudio fue examinar la incidencia de enfermedades coronarias en relación con el número de dientes presentes y enfermedad periodontal. Se compararon hombres que tenían 10 o menos dientes con hombres que tenían su dentición intacta y se encontró una incidencia significativa de enfermedad coronaria, en los hombres que presentaban pérdida de dientes. Se postula que la pérdida de dientes puede cambiar la dieta, lo cual puede incrementar el riesgo de enfermedad coronaria.

Se señaló entonces que existía una asociación positiva entre enfermedad cardiovascular y pérdida de dientes por enfermedad periodontal, con un riesgo de incidencia de 1.67 después de que los datos fueron ajustados al patrón que siguen los factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular. ^(1,7,17)

Los mecanismos a través de los cuales, la enfermedad periodontal incrementa el riesgo de provocar una enfermedad coronaria y ataque al corazón no están claramente delineados.

La infección en general sigue siendo un factor de riesgo para la aterogénesis. Por ejemplo, las enfermedades cardiovasculares tienen el riesgo de incrementarse después de una infección viral o por clamidias.

La infección induce un estado de hipercoagulación y un incremento en la viscosidad de la sangre. La infección y la producción de lipopolisacáridos producidos por bacterias gram-negativas asociadas a la bacteremia inducen la entrada de células inflamatorias dentro de vasos sanguíneos de mayor calibre, así como proliferación de músculo liso vascular, degeneración adiposa vascular, y coagulación intravascular.

Muchas de éstas sustancias son aterogénicas dando como resultado un engrosamiento de la pared arterial. Cada vez más, los datos sugieren que existen diferentes marcadores en la respuesta del huésped a la resistencia bacteriana. Esto ha sido atribuido a la diferencia interindividual que existe en el repertorio de células T y en la capacidad secretoria de células monocíticas. Así de este modo, algunos individuos pueden dar una respuesta inflamatoria anormal a un ataque microbiano o de endotoxinas LPS, dando como resultado una liberación exagerada de mediadores biológicos proinflamatorios tales como prostaglandinas (PGE₂), interleucinas (IL-1 β) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), factores de crecimiento para los derivados de plaquetas, factor de crecimiento fibroblástico, y factor estimulante para la

colonización de granulocitos-macrófagos que actúan sobre el endotelio vascular y el músculo liso. Bien puede ser que el proceso de la aterogénesis se exacerbe por la respuesta inflamatoria característica de la enfermedad periodontal marcada por los altos niveles de mediadores de la inflamación.

Las células inflamatorias crónicas están presentes en la capa adventicia y media de la aneurisma abdominal aórtica y en las enfermedades oclusivas de la aorta. Pearce y colaboradores, compararon cadáveres y encontró niveles significativos de interleucina 1- β en el aneurisma abdominal de la aorta. El infiltrado inflamatorio presente en las enfermedades aórticas producen citoquinas que contribuyen a la enfermedad subyacente. El incremento de la interleucina 1- β puede estimular la entrada de más células inflamatorias, incrementando la inflamación. Esto también puede dejar una alteración en la síntesis y degradación de colágeno y elastina, dejando una oclusión de los vasos o la formación de un aneurisma. La interleucina 1 afecta profundamente la función vascular. La interleucina 1 no es producida solo por macrófagos si no también por las propias células vasculares, y esta producción puede inducir una trombosis intravascular por la alteración de la superficie de la célula endotelial y de manera que retarda la fibrinólisis e incrementa la coagulación y la trombosis. La interleucina 1, también estimula la producción de sustancias vasoactivas tales como el factor de activación plaquetaria y las prostaglandinas.

La interleucina en conjunto con el factor de crecimiento de derivados-plaquetarios, incrementa la proliferación de células del músculo liso vascular, causando un engrosamiento de la pared del vaso.

Clinton entre otros, examinaron la interleucina 1 como un gen de expresión en cultivos de músculo liso vascular y células endoteliales de aortas de conejos. Inyectaron por vía intravenosa, las aortas del conejo con (lipopolisacáridos) de *Escherichia coli* y se compararon con inyecciones

salinas. Después de la inyección salina, las aortas de conejo no expresaron gen para la interleucina 1, pero después de las inyecciones de lipopolisacáridos hubo una acumulación inmediata de RNA mensajero para la interleucina 1- α y la interleucina 1- β dentro de las aortas.

No se encontró evidencia histológica o inmunohistoquímica, que indicara que las células vasculares produzcan la interleucina 1. Es interesante notar, que los conejos alimentados con una dieta aterogénica acumularon un incremento significativo en los niveles de RNA mensajero para interleucina 1- α y la interleucina 1- β y produjeron mayores niveles de interleucina 1 proteica cuando fueron expuestos a lipopolisacáridos a comparación de los conejos alimentados con una dieta normal. La presencia de lipopolisacáridos intravasculares provoca una serie de eventos que eventualmente dejan un engrosamiento en la pared del vaso y pueden iniciar un evento tromboembólico.

La enfermedad periodontal resulta de una exposición sistémica crónica de productos periodontopáticos de organismos gram-negativos. Mientras estos organismos no produzcan en el huésped saludable una evidente infección sistémica, los niveles bajos de bacteremia pueden iniciar la respuesta del huésped alterando la coagulación, la integridad de la pared endotelial y basal y la función plaquetaria, dando como resultado cambios aterogénicos y los posibles eventos tromboembólicos. ^(1,10,17)

Mattila y colaboradores encontraron que los sujetos con pobre salud bucal tenían una elevación significativa en el antígeno de Von Willebrand, incrementándose así el riesgo de la formación de un trombo.

Las bases biológicas para la hipótesis que nos habla sobre la asociación de la enfermedad cardiovascular y las infecciones periodontales están poco claras.

Offenbacher y Beck entre otros, propusieron un modelo hipotético para establecer las bases de esta asociación, en la que sugieren la presencia de un fenotipo $M\emptyset^+$ que da lugar a que los pacientes tengan riesgo de presentar aterosclerosis y enfermedades coronarias así como también enfermedad periodontal destructiva.

Se sabe que la respuesta del huésped a las agresiones bacterianas varía de persona a persona. Algunos individuos responden con una respuesta inflamatoria exuberante, a la presencia de bacterias o lipopolisacáridos dentro del periodonto, secretando niveles altos de mediadores inflamatorios. Los resultados clínicos de esta respuesta pueden manifestarse como una destrucción rápida y temprana del periodonto.

Estos cambios son por lo que se ha propuesto que algunos individuos tienen una predeterminación genética para la hiperinflamación monocitofenotípica, presentando un alto riesgo tanto para la aterosclerosis como para la enfermedad periodontal.

La respuesta de los individuos con [($M\emptyset^N$)fenotipo] normal, no se compara con la respuesta de individuos con fenotipo ($M\emptyset^+$) específico.

Estos individuos con fenotipo ($M\emptyset^+$) específico, dan como respuesta, que sus monocitos despliegan un dramático incremento en la producción de mediadores, como la interleucina 1- β y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

Los datos de laboratorio han determinado que pacientes con ciertas formas de enfermedad periodontal poseen un fenotipo $M\emptyset^+$. Estos pacientes $M\emptyset^+$ incluyen periodontitis de temprano inicio, periodontitis refractaria y pacientes con Diabetes Mellitus insulino dependientes.

Los monocitos y los macrófagos vasculares en pacientes con el fenotipo MØ⁺ enfrentan este ataque con una respuesta inflamatoria anormal y elevada, produciendo grandes cantidades de citoquinas que pueden contribuir directamente al desarrollo de la aterosclerosis y pueden precipitar los eventos tromboembólicos.

Estas observaciones han conducido a varios investigadores a sugerir que la diversidad interindividual en la respuesta inflamatoria a una determinada resistencia bacteriana es una consecuencia directa de 2 factores-genes los cuales regulan las células T, la respuesta monocítica y el ambiente huésped-microbios, el cual puede disparar y modular ésta respuesta. ^(1,10)

Otro mecanismo propuesto por Herzberg y Meyer para explicar la asociación entre enfermedad periodontal y enfermedad cardiovascular es que las bacterias tales como el *Streptococo sanguis* y la *Porfiromona gingivalis* inducen una agregación plaquetaria asociada a una proteína superficial específica, la cual toma parte de la secuencia homóloga con una activación plaquetaria en la región de la colágena.

Estas bacterias expresan una superficie antigénica a la agregación plaquetaria asociada a una proteína, que se parece a la colágena, habiendo un receptor sobre la superficie plaquetaria para este antígeno, la cual induce la agregación plaquetaria.

En el experimento que llevaron a cabo, se inyectaron conejos con *Streptococo sanguis*, lo cual indujo una agregación plaquetaria, dando como resultado la acumulación de plaquetas y fibrina dentro de las válvulas

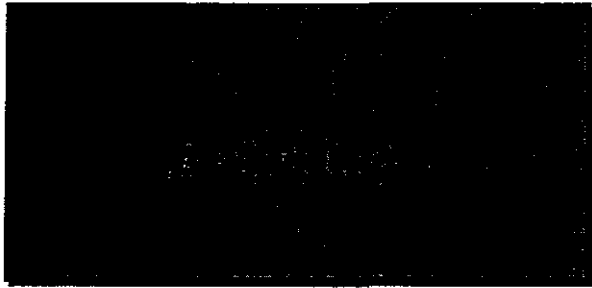
cardiacas después de la endocarditis. Los conejos mostraron perturbaciones en la presión sanguínea, en los electrocardiogramas, y en la contractilidad cardíaca, lesiones en otros órganos, más episodios febriles, mayor leucocitosis, más signos de isquemia miocárdica y una alta morbilidad, mostrando daño isquémico y necrosis en el músculo cardíaco.

Las plaquetas de conejos alimentados con una dieta alta en grasa, con una resultante hiperlipidemia, mostraron un aumento en la agregación plaquetaria en respuesta a la inyección de *Streptococo sanguis*. Es posible que durante la bacteremia exista una interacción entre las bacterias bucales y las plaquetas, las cuales juegan un papel importante en las enfermedades coronarias.

Estos descubrimientos sugirieron que la agregación plaquetaria causada por bacterias tales como *Streptococo sanguis* y las *Porfirromona gingivalis*, esta última es un patógeno periodontal que se ha reportado consistentemente en los pacientes con periodontitis; cuando entran a la circulación pueden incrementar el riesgo de un evento tromboembólico incluyendo infarto y ataque al miocardio.

Los estudios que acabamos de revisar sugieren que la enfermedad periodontal y otras infecciones bucales pueden modular la enfermedad y el ataque cardiovascular. Los conocimientos presentes, sin embargo, están incompletos.

Además de esto se necesitan más estudios para verificar y cuantificar el papel que juegan las infecciones bucales en el proceso de la aterogénesis. (6,10,17)



DIABETES MELLITUS.

La Diabetes Mellitus es la enfermedad endocrina más común. La Diabetes está caracterizada por anormalidades metabólicas y complicaciones a largo plazo en los ojos, riñones, nervios, vasculatura, y periodonto. Existen dos formas de Diabetes:

- Tipo 1. Insulino dependiente (IDDM).
- Tipo 2. Insulino no-dependiente (NIDDM).

En la Diabetes Mellitus insulino dependiente, el desorden fundamental es la hipoproducción de insulina, debido a la destrucción de las células beta del páncreas. En la Diabetes insulino no dependiente, la disfunción incluye la resistencia de los tejidos blanco a la acción de la insulina. La Diabetes gestacional ocurre en mujeres durante el embarazo, pero usualmente es transitoria, retornando al metabolismo normal de la glucosa después del parto. La asociación entre Diabetes y enfermedad periodontal esta bien documentada. En los estudios epidemiológicos se encontró que la pérdida de la inserción es más prevalente en pacientes, que presenten Diabetes tipo 1 o Diabetes tipo 2 que en pacientes no diabéticos. Se asumió que esta asociación es debido al hecho de que los pacientes diabéticos no tienen la capacidad de responder satisfactoriamente contra las infecciones, las cuales predisponen a los pacientes a infecciones bacterianas tal como la enfermedad periodontal.

Por lo tanto podemos decir que:

- La pérdida de la inserción y hueso alveolar comienza más temprano en pacientes diabéticos.
- El porcentaje de incidencia del desarrollo de la enfermedad periodontal es el mismo en hombres y mujeres; en edad avanzada se predice una incidencia mayor.
- El porcentaje de la enfermedad periodontal en pacientes con Diabetes tipo 2 es aproximadamente tres veces más que en personas no diabéticas.
- En algunos estudios se descubrió que los dos tipos de Diabetes son factores de riesgo para la enfermedad periodontal, y que la enfermedad periodontal debería estar considerada como una complicación de la Diabetes Mellitus.

La poca posibilidad de que la enfermedad periodontal, predisponga o exacerbe la condición diabética, ha recibido muy poca atención. Por ejemplo, Williams y colaboradores en su estudio notaron que de 7 a 9 pacientes tratados de periodontitis, subsecuentemente requirieron una reducción en la necesidad de insulina. Miller y colaboradores en otro estudio mostraron la reducción en la necesidad de insulina, después del tratamiento periodontal de 9 pacientes diabéticos.

Ciertos productos finales metabólicos tal como la hemoglobina glucosilada, se piensa que contribuyen en los cambios degenerativos retinales y arteriales, comúnmente encontrados en sujetos diabéticos. La concentración de hemoglobina glucosilada en suero esta en función directa con el tiempo que la hemoglobina esta expuesta a niveles elevados de glucosa. ^(8,17)

La Diabetes incrementa la severidad y la prevalencia de la periodontitis independientemente de los efectos de la edad o la higiene bucal.

Miller y colaboradores en los resultados de su estudio nos dicen, que los pacientes en los que hubo una mejoría en el sangrado tuvieron una disminución en la hemoglobina glucosilada, la cual no se observó en las repetidas muestras pretratadas o en pacientes que no mostraron ésta mejoría. Aunque éste modelo se muestra consistentemente, la magnitud actual del cambio en el metabolismo de la glucosa muestra ser poco.¹¹

En un reciente estudio epidemiológico, Taylor y colaboradores han probado la hipótesis en donde la periodontitis severa en personas con Diabetes tipo 2 incrementa la concentración de hemoglobina glucosilada en suero. Este estudio provee evidencias epidemiológicas, de que la periodontitis severa es un factor de riesgo para el mal control de la glucosa, pero aún no ha sido aclarado el mecanismo que explica esta relación. El factor de necrosis tumoral alfa y otras citoquinas encontradas están asociadas con la periodontitis destructiva, además también ha sido reportado que interfieren con la acción de la insulina y conduce a la alteración metabólica durante la infección. Aunque aún no está probado, esta relación puede también ser importante cuando, existe infección periodontal severa en pacientes con Diabetes Mellitus no-insulinodependiente.

Los datos analizados fueron recolectados durante un estudio longitudinal de Diabetes y enfermedad periodontal en pacientes de la tribu Pima en la comunidad de Gila River en Arizona. Esta población tiene la incidencia más grande de Diabetes Mellitus no-insulino dependientes registrada en el mundo con más del 50%. Para propósitos del estudio se especificó que existiera un mal control de la glucosa, reportando que la presencia de hemoglobina glucosilada era de 9% o más durante el seguimiento del estudio. Los

resultados de este estudio sugirieron que la periodontitis severa al inicio estuvo asociada con el riesgo incrementado de tener un mal control de la glucosa, después de un seguimiento de 2 ó más años. La prevalencia del desarrollo de la enfermedad periodontal fue mucho mayor entre los pacientes con Diabetes tipo 2 que los pacientes no diabéticos en la comunidad. Los datos encontrados sugieren que la periodontitis severa puede ser un importante factor de riesgo en la progresión de diabetes y que los médicos deben considerar el estado periodontal de los pacientes diabéticos que tengan dificultad con el control de glucosa. Así de este modo, los diabéticos que tienen enfermedad periodontal deben ser tratados para eliminar la inflamación periodontal. Estas recomendaciones están sustentadas por los hallazgos de un estudio reciente en Indios Pima, que investigó los efectos del tratamiento sobre el curso de la diabetes. Los pacientes de 1 grupo de 4 fueron asignados al azar. Todos los pacientes recibieron debridamiento ultrasónico en los dientes. Cada grupo también recibió tratamiento adicional, incluyendo:

- Doxiciclina sistémica e irrigación subgingival con clorhexidina.
- Doxiciclina sistémica e irrigación subgingival con iodo-povidona o con agua sola como placebo.

Las concentraciones de hemoglobina glucosilada fueron monitoreadas al principio y a través del estudio. Los resultados indicaron, que aún cuando todos los pacientes experimentaron una reducción en la enfermedad periodontal, los grupos receptores de doxiciclina sistémica e irrigación subgingival con los agentes microbianos fueron claramente mejor con respecto al grupo tratado con el placebo. También, todos los pacientes tratados con doxiciclina experimentaron una reducción en la hemoglobina

glucosilada. Estos resultados sugieren que el tratamiento antimicrobiano tuvo el potencial para reducir los niveles de glicemia en pacientes diabéticos.

El análisis que se presentó consideró a la periodontitis severa como factor de riesgo del mal control de la glucosa. Se sugirió la posibilidad que la prevención y manejo de la periodontitis puede ser importante en el tratamiento exitoso de pacientes con Diabetes tipo 2 y los médicos deben de estar alertas a los signos de la periodontitis severa. Estudios futuros deben probar esta relación en otras poblaciones, evaluar los efectos de los tratamientos periodontales sobre el control metabólico en pacientes con diabetes y dirigir los mecanismos moleculares que deberían explicar esta relación. (8,17,19)

Una formación de los productos finales de la glucosilación altera la función de numerosos componentes de la matriz extracelular, y la interacción célula-matriz. Estas alteraciones tienen un efecto adverso sobre los tejidos blanco, especialmente la estabilidad de la colágena y la integridad vascular. Los monocitos, los macrófagos y las células endoteliales poseen alta afinidad receptora para desarrollar productos finales de la glucosilación. El desarrollo de los productos finales de la glucosilación unidos a receptores de los macrófagos da como resultado un incremento en la secreción de interleucina 1, factor de crecimiento insulinoide y factor de necrosis tumoral alfa, mientras que la unión a células endoteliales da como resultado cambios procoagulatorios dejando una trombosis local y vasoconstricción. Los eventos producidos por los productos mediadores finales de la glucosilación son de importancia primaria en la patogénesis de las complicaciones diabéticas tal como la retinopatía, nefropatía, neuropatía y aterosclerosis. Estos eventos también pueden estar envueltos en cambios tisulares dentro del periodonto, poniendo a los pacientes diabéticos con mal control de la

glucosa y elevada producción de productos finales de la glucosilación susceptibles al incremento de la destrucción tisular.

El control de la glucosa tiene un impacto significativo en la resistencia del huésped a la infección. Rayfield y colaboradores demostraron una correlación directa entre el nivel del control de glicemia y el número de infecciones agudas que los pacientes sufrieron. El mecanismo por el cual, el mal control metabólico incrementa la susceptibilidad a la infección, se desconoce. Las investigaciones han mostrado reducciones en la quimiotaxia de neutrófilos, fagocitosis y muerte intracelular en los pacientes diabéticos mal controlados. De cualquier modo, no se sabe si el grado de disminución en algunos de estos sistemas es clínicamente suficiente para predisponer a los pacientes a una infección, y pocos estudios han encontrado defectos en más de uno de estas funciones de defensa del huésped. Infecciones agudas bacterianas y virales mostraron un incremento en la resistencia a la insulina y agravaron el control de la glucosa. Esto ocurre tanto en pacientes diabéticos como no-diabéticos.

La resistencia a la insulina persiste por un periodo extenso después la recuperación clínica de la infección. Es interesante especular acerca de la posibilidad de que las infecciones periodontales crónicas gram-negativas también pueden ser el resultado del incremento en la resistencia a la insulina y el mal control de la glucosa. El tratamiento periodontal designado para disminuir el ataque bacteriano y reducir la inflamación puede restaurar la sensibilidad a la insulina, al mismo tiempo da como resultado un mejoramiento en el control metabólico. Se observó en un estudio a largo plazo de terapia periodontal, el mejoramiento en el control de la glucosa, pero éste se debe mantener como una hipótesis.

Por otro lado, los estudios a corto plazo de terapia periodontal en pacientes diabéticos pueden que no permitan un retorno suficiente de la sensibilidad a la insulina después del tratamiento y la solución de la infección periodontal.¹⁰

Pacientes con Diabetes tipo 1 y Diabetes tipo 2 están en igual riesgo de desarrollar enfermedad periodontal cuando otras variables están controladas. Estos pacientes también reportan altos niveles de la enzima beta-glucuronidasa en el fluido crevicular.

En muchos pacientes diabéticos, particularmente en los que la enfermedad esta mal controlada o es de larga duración, la membrana basal de vasos pequeños se engruesa como resultado de la glicosilación no enzimática de los componentes de la matriz extracelular y proteínas intracelulares y existe una subsecuente acumulación de depósitos, conocida como un desarrollo de productos finales de la glicosilación (AGEs), en las paredes de los vasos y sobre la superficie luminal. Estos cambios pueden reducir el lumen de los vasos e interferir con el transporte a través de la pared de los vasos, impartiendo tensión de oxígeno sobre los tejidos periodontales y prolongando la inflamación.

Estudios epidemiológicos y biológicos han concluido que la reconstrucción de estas (AGEs) puedan propiciar las complicaciones microvasculares observadas en la diabetes.

Otro mecanismo sugerido incluyó cambios vasculares; disfunción de los leucocitos polimorfonucleares; síntesis anormal de colágena, producción de matriz ósea y producción de mediadores inflamatorios; y una regulación inmune alterada.

Se indica que los pacientes diabéticos bien controlados que reciben regularmente terapia de mantenimiento periodontal, que tienen buenos hábitos de higiene bucal, y que no presentan exceso de cálculos probablemente no desarrollen periodontitis severa en comparación con pacientes no diabéticos, además los pacientes diabéticos bien controlados han mostrado una respuesta igual, a la terapia periodontal como los no diabéticos, y tal terapia no solo mejora su condición periodontal si no también mejora su control metabólico de la enfermedad. ²



OTRAS ENFERMEDADES.

6.1 SUCESOS ADVERSOS DEL EMBARAZO.

Los infantes de bajo peso corporal, con menos de 2500g al nacer, son 40 veces más propensos a morir en el periodo neonatal que los niños con un peso normal al nacer. Aproximadamente, los niños que pesan menos de 2500g al nacer representan el 7%, y de estos las 2/3 partes representan las muertes neonatales. Los niños con bajo peso corporal que sobreviven del periodo neonatal, incrementan sus riesgos para tener anomalías congénitas, desórdenes respiratorios e incapacidades neurológicas. Los costos sociales y financieros de los niños con bajo peso son muy grandes, y un énfasis en la prevención de éste problema, es preferible, a tener que proporcionar un cuidado con un alto costo para que estos niños sobrevivan.

Muchos niños prematuros con bajo peso corporal son el resultado directo de un parto antes de su término o de una ruptura prematura de las membranas. Los factores, como tabaquismo, alcoholismo o drogadicción usados durante el embarazo, cuidado prenatal inadecuado, raza, estatus socioeconómico bajo, hipertensión, edad de la madre, ya sea avanzada o muy joven, diabetes e infecciones del tracto genitourinario, incrementan el riesgo de tener niños prematuros con bajo peso al nacer. Como quiera, estos factores de riesgo no están presentes en aproximadamente en una cuarta parte de los casos, lo que lleva a una búsqueda continua de otras causas.

Se ha examinado la relación entre, la infección y el bajo peso corporal de los niños al nacer, la labor de parto antes de término o la ruptura prematura de membranas. Desde el momento en que la mayoría de las infecciones maternas son subclínicas, esta relación debe ser reconocida previamente antes de que sea de mayor importancia. Infecciones del tracto genitourinario han sido asociadas con los sucesos del embarazo. Mujeres con bacterias estreptococcicas del grupo B tienen un mayor porcentaje de tener

alumbramientos prematuros que aquellas sin grupo B estreptococcico. Las mamás con una colonización en la vagina de estreptococos del grupo B tienen un mayor porcentaje de tener la ruptura prematura de membranas que aquellas que no están colonizadas por estos organismos. También, la colonización vaginal con especies de Bacteroides incrementa significativamente el riesgo de la ruptura prematura de membranas, alumbramiento antes de tiempo y niños con bajo peso al nacer.

El mecanismo exacto por lo cual la colonización vaginal o del tracto genitourinario puede causar la ruptura prematura de membranas y el alumbramiento antes de tiempo, aún no se sabe. La infección bacteriana de la capa corioamniótica, o de la membrana extraplacentaria, pueden desencadenar en una coriomnionitis, que es una condición fuertemente asociada con la ruptura prematura de las membranas y parto antes de término. De cualquier modo, muchos casos de coriomnionitis reportaron cultivos negativos, indicando que la infección no es la única causa de esta condición. A la inversa, la infección bacteriana del tracto genitourinario y la vagina puede estar asociada con el parto antes de término en la ausencia de una infección similar a la del corioamnios.

A lo largo, de la gestación los niveles amnióticos de prostaglandina, específicamente prostaglandina E_2 , suben continuamente hasta un nivel suficiente que pueda lograr inducir el parto y el alumbramiento. Recientemente, la literatura medica concluyó que las bacterias o los productos de las bacterias incrementan la producción de prostaglandina en el líquido amniótico en forma directa, dando como resultado la estimulación del comienzo de la labor en presencia de la infección. Ahora es reconocido que la presencia de los productos bacterianos no solo pueden inducir directamente la labor antes de tiempo. Si no que existe un mecanismo en el que la inducción bacteriana por infección de la madre (vaginosis), así como la

presencia de productos bacterianos amnióticos, tales como lipopolisacáridos, o endotoxinas de organismos gram-negativos, activa las células mediadoras de la inmunidad guiando a la producción de citoquinas incluyendo la interleucina-1, el factor de necrosis tumoral alfa (TF- α) y la interleucina-6 estimulan el incremento de la producción de prostaglandina del líquido amniótico y la membrana, conduciendo al comienzo de la labor antes de tiempo.

El incremento prematuro de prostaglandina E₂ y la prostaglandina F_{2 α} es la característica de la labor antes de tiempo, de un modo u otro la infección clínica o subclínica maternal del tracto genitourinario es detectada. Entonces, ¿qué es lo que estimula el incremento de citoquinas, cuando no existe evidencia de infección genitourinaria?. Se ha sugerido que este incremento es el resultado de infecciones de origen desconocido; infecciones originadas en otras áreas que no son el tracto genitourinario, causando los sucesos adversos del embarazo.

Collins y colaboradores realizaron un estudio con hámsters embarazadas, en donde se les inoculó, durante la gestación subcutáneamente *Porfiromonas gingivalis* vivas o atenuadas, para determinar los efectos sobre el peso fetal y su viabilidad. La inoculación de *Porfiromonas gingivalis* causó incrementos elevados en los niveles de factor de necrosis tumoral alfa (TF- α) y prostaglandina E₂. Estas infecciones subcutáneas localizadas dieron como resultado un significativo incremento en la muerte fetal y disminución en el peso del feto al nacer de los que quedaron viables. Hubo una correlación entre los niveles de factor de necrosis tumoral alfa (TF- α), prostaglandina E₂ y muerte fetal y retardo del crecimiento.

Estos datos sugieren que una remota, no diseminada infección con *Porfiromona gingivalis* puede dar como resultado un embarazo anormal.

Collins y colaboradores también demostraron una disminución en el peso del feto al nacer y una incrementada muerte fetal, después de las inyecciones intravenosas con endotoxinas derivadas de *Porfiromona gingivalis*. Estos efectos se aumentaron mayormente cuando las endotoxinas de la *Porfiromona gingivalis* se administraron previo al apareamiento tan bien como durante la gestación. Esto indica que la repetida inmunización con endotoxinas de *Porfiromona gingivalis* no provee de protección durante el embarazo, sino en su lugar potencializa los efectos negativos de la exposición de las endotoxinas durante la gestación. Estos estudios permitieron a Offenbacher formular la hipótesis donde dice que "la infección periodontal, la cual sirve como reservorio de organismos anaerobios gram-negativos, lipopolisacáridos (endotoxinas) y mediadores de la inflamación incluyendo prostaglandinas E2 y factor de necrosis tumoral alfa (TF- α) puedan proponer una amenaza para la unidad placenta-feto". (10,16)

Para probar ésta hipótesis, estudió un caso control de 124 embarazadas o mujeres postparto. Cada paciente tuvo un examen periodontal. Los casos de pacientes que tuvieron bebés con menos peso corporal al nacer o tuvieron parto antes de término, presentaron mayor pérdida del epitelio de unión que las mujeres control que tuvieron a sus bebés con peso mayor a los 2500g y llegaron a su término normal.

Los datos de este estudio tienen las características de un caso-control diseñado: las pacientes son de un mismo grupo; su inclusión en este estudio fue basada en los sucesos de interés.

Las causas del embarazo prematuro son múltiples, como son las variables que están asociadas con esta enfermedad. Este caso-control ilustró una fuerte asociación entre la enfermedad periodontal y el bajo peso corporal de los niños al nacer, siempre después de controlar los múltiples factores que lo contribuyen. Este estudio no aclaró si la causa de ésta

asociación es natural; sin embargo, existen varias líneas bioquímicas, inmunológicas e histológicas, las cuales soportan la hipótesis de que la enfermedad periodontal es más que una asociación.

La enfermedad periodontal resultante fue de ≥ 3 mm de pérdida clínica del epitelio de unión en $\geq 60\%$ de los sitios afectados, siendo mayor en los casos que en las pacientes control, además de otros factores de riesgo que están asociados con el poco peso de los bebés al nacer incluyendo edad, raza, número de nacimientos, uso de tabaco, alcohol, grado de cuidado prenatal e historia de bacteriuria. Se controlaron las variables reconocidas tradicionalmente y se ajustaron, dando como resultado que las mamás con enfermedad periodontal importante tuvieron un porcentaje de 7.5% de tener el riesgo de presentar embarazos con bebés de bajo peso al nacer.

Ciertamente, la infección periodontal puede servir como un reservorio crónico de lipopolisacáridos, los cuales pueden atacar a la membrana placentaria por la vía del torrente sanguíneo. Los lipopolisacáridos han sido mostrados para dilucidar la producción de interleucinas y prostaglandinas por el corioamnio y células trofoblásticas, un proceso siempre asociado con el parto prematuro. Alternativamente los mediadores de la inflamación, tales como la prostaglandina (PGE_2) y el factor de necrosis tumoral ($TF-\alpha$) pueden ser producidas localmente dentro del periodonto y debido a la alta vascularidad de este órgano, actúa como un potencial productor sistémico de citoquinas fetotóxicas; además el incremento sérico del factor de necrosis tumoral alfa, se encontró recientemente asociado con la extensión de la progresión de la enfermedad en pacientes con periodontitis que están padeciendo una pérdida activa del epitelio de unión.

La enfermedad periodontal contribuye a que existan mas casos de niños con bajo peso al nacer que el uso de tabaco y alcohol. Estos datos claramente nos indican la asociación entre la infección periodontal y los

sucesos adversos del embarazo, aunque no se ha establecido una relación definitiva causa-efecto. Mientras tanto, ésta no es la primera vez que se ha sugerido que la enfermedad periodontal tiene efectos potencialmente negativos sobre el desarrollo del feto, demostrando que se necesitan más investigaciones y hacer más énfasis tanto en los cirujanos dentistas como en la comunidad médica de reconocer al periodonto como un foco de infección con efectos sistémicos potenciales. ^(10,15)

6.2 INFECCIONES RESPIRATORIAS.

Las vías respiratorias altas son frecuentemente contaminadas con organismos derivados de la boca, nariz y tracto faríngeo. A la inversa, las vías aéreas bajas, en donde ocurre el intercambio de gas están generalmente libres de microorganismos debido a una combinación de defensa inmune del huésped y mecanismos de limpieza a través del reflejo de tos, transporte ciliado de contaminantes aspirados, y el movimiento de secreciones de las vías bajas hacia la traquea. La neumonía es una infección de los pulmones causada por bacterias, virus, hongos y micoplasmas y su manera de adquirirse esta categorizada generalmente como una infección comunitaria o como una infección hospitalaria.

La infección comunitaria se adquiere por inhalación de aerosoles infectados o aspiración de organismos bucofaríngeos y la infección hospitalaria se da principalmente en paciente enfermos tratados en las unidades de cuidado intensivo y en pacientes que requieren ventilación artificial causado por la aspiración de los contenidos bucofaríngeos.

La patogénesis de la neumonía bacteriana en adultos primordialmente incluye la aspiración de bacterias que colonizan la región bucofaringe dentro del tracto respiratorio bajo y existe una falla en el mecanismo de defensa del huésped para eliminar la contaminación bacteriana, la cual

subsecuentemente se multiplica y causa la infección. Así de este modo, la cantidad de la secreción bucofaríngea esta directamente relacionada con el potencial de infecciones respiratorias. Los patógenos comunes respiratorios, tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Mycoplasma pneumonia*, y *Haemophilus influenzae* pueden colonizar la bucofaríngea y ser aspirados dentro de las vías aéreas bajas, además la neumonía puede ser causada por la aspiración dentro de las vías aéreas bajas por bacterias bucales, tales como *Actinomyces actinomycetemcomitans*, *Actinomyces israelii*, especies de *Capnocytophaga*, *Eikenella corrodens*, *Prevotella intermedia*, y *Streptococcus constellatus*.

Se ha llegado a incrementar la posibilidad de que los patógenos respiratorios puedan llegar a establecerse en la flora bucal de los pacientes con enfermedad periodontal. Los Bacilos gram-negativos, tales como especies entéricas y *Pseudomonas aeruginosa* comunmente asociada con neumonía hospitalaria, son cultivadas de flora subgingival de pacientes con enfermedad periodontal. La prevalencia del *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae*, y las *levaduras* en las muestras de placa de sujetos con periodontitis han sido estimadas como un porcentaje tan alto como del 77%. En más casos, la proporción de estos microorganismos con relación a otros organismos de la placa es usualmente relativamente bajo (1%). Lo importante de la prevalencia de los patógenos potenciales respiratorios, tal como el *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae*, y las *Pseudomonas* es que incrementan en pacientes periodontales después del tratamiento con antibióticos. Se han creado varias hipótesis para explicar el mecanismo de colonización bucal y la causa de neumonía por patógenos respiratorios en pacientes susceptibles. Los individuos comprometidos médicamente, tal como alcohólicos o diabéticos, pueden estar propensos a la colonización bucofaríngea por patógenos respiratorios. Esto puede ser debido, en parte a

su comprometido reflejo de deglutir que, también guía a la aspiración. La placa dental de estos sujetos puede proveer una superficie a la cual los patógenos respiratorios se adhieren para proveer un reservorio de las infecciones en porciones distales del tracto respiratorio. Estas consideraciones están soportadas por la observación de pacientes de la unidad médica de cuidados intensivos, quienes tienden a tener una pobre higiene bucal, albergando frecuentemente en su placa dental los patógenos respiratorios. De aquí que, patógenos respiratorios adherentes a bacterias en la placa subgingival de los pacientes con periodontitis puedan emerger en gran número después del tratamiento con antibióticos. Estas bacterias pueden entonces ser aspiradas para causar enfermedad respiratoria, especialmente en pacientes con sus defensas comprometidas.

Sujetos con alto riesgo de contraer neumonía, como los pacientes hospitalizados, pueden ser más propensos a la colonización bucal por patógenos respiratorios seguido de modificaciones de la mucosa debido a la prolongada exposición con la placa dental. De tal manera que, las *Pseudomonas aeruginosas* se adhieren mejor a las células epiteliales bucales obtenidas de pacientes colonizados por patógenos respiratorios que a células epiteliales obtenidas de pacientes no colonizados. También, el tratamiento previo de las células epiteliales de pacientes no colonizados con proteasas incrementa la adherencia bacteriana in vitro. De aquí que, la actividad de la proteasa salival, la cual se incrementa con el aumento de la formación de la placa, puede tener un efecto directo sobre la naturaleza de las superficies expuestas en la bucofaringe. Estas enzimas proteolíticas, que su origen esta asociado con la placa dento-bacteriana, pueden alterar las características de la superficie mucosa, dando como resultado un incremento de patógenos respiratorios en la colonización de la bucofaringe.

6.3 ABSCESO CEREBRAL.

Ocasionalmente, las bacterias bucales que entran en la circulación sistémica forman abscesos en varios órganos. Por ejemplo, aunque muy raro se han reportado algunos casos de abscesos cerebrales causados por bacterias bucales.

El absceso cerebral es un área de supuración localizada en el parenquima cerebral y frecuentemente se ha asociado a infecciones del oído o de los senos paranasales. Los organismos pueden alcanzar el cerebro por una diseminación directa a través de los planos faciales, por metástasis a lo largo de las rutas hematógenas, o por implantación directa dentro de la cavidad craneal después de un trauma. La diseminación de la infección odontogénica al cerebro es un evento raro, los estudios para examinar la relación entre la enfermedad periodontal y el absceso cerebral secundario son difíciles de realizar.

En 3 separados casos de absceso cerebral, solo 5 de 190 casos (2.6%) fueron relacionados con problemas dentales o infecciones odontogénicas. Aún cuando las infecciones dentales pueden ser de naturaleza aguda, varios casos han ocurrido en pacientes con infección periodontal crónica. Muchos de estos pacientes demostraron periodontitis avanzada asociada con caries severa. En un reporte de Andersen y Horton describieron un paciente que desarrollo un absceso cerebral después de una terapia de soporte periodontal. Al tiempo que se hizo el diagnóstico del absceso 2 semanas después de la visita con el dentista, ninguna señal de infección dental aguda se presentó, y el paciente mostró solo periodontitis localizada moderada. De cualquier modo, el paciente reportó que tuvo una significativa inflamación e infección intrabucal justo 3 días después del tratamiento de mantenimiento, una condición por la cual el paciente no buscó atención. Los autores

concluyeron que el paciente tuvo un absceso periodontal agudo después de la visita al dentista, resultando una subsecuente diseminación al cerebro. Los abscesos cerebrales son de naturaleza polimicrobiana, y un alto porcentaje esta asociado con *Streptococcus viridans*, específicamente *Streptococcus mutans* y *Streptococcus milleri*. Estos organismos son comúnmente encontrados en la cavidad bucal de individuos sanos. Debido a los bajos niveles de oxigenación, los abscesos cerebrales pueden favorecer a una infección anaerobia. Un signo clínico común de los abscesos cerebrales anaerobios es la presencia de exudado purulento con mal olor. *Peptostreptococcus micros*, *Fusobacterium nucleatum*, y especies de Bacteroides se han aislado de abscesos cerebrales. La *Eikenella corrodens* también ha sido reportada en estos abscesos. Estos organismos facultativos pueden producir abscesos con exudado supurativo pero que carecen del mal olor como el de las infecciones por anaerobios estrictos, por lo tanto se describen infecciones cerebrales con organismos vistos comúnmente en enfermedades periodontales, que sugiere una relación entre las dos. No obstante, estos reportes recuerdan a los clínicos el potencial de virulencia de los organismos periodontopáticos. ^(10,17)

CONCLUSIONES.

La enfermedad periodontal es un factor de riesgo potencial para las enfermedades sistémicas, sobre todo en pacientes más susceptibles o con predisposición genética (tal como el fenotipo MØ), así de este modo la infección periodontal induce a la exposición sistémica con las bacterias y puede ser la causa de mediadores inflamatorios potencialmente perjudiciales.

El conocimiento sobre la asociación entre la enfermedad periodontal y las diversas enfermedades sistémicas, está creciendo rápidamente. El beneficio que nos brinda, es el de tener mejores herramientas en nuestra práctica profesional para mejorar los tipos de tratamientos que se realizan y poder ayudar a los pacientes a prevenir, tanto la enfermedad periodontal como alguna enfermedad sistémica que los puedan llevar a la muerte.

Es obligación del cirujano dentista ampliar más su conocimiento con relación al área sistémico-periodontal; lo cual lleva a que, tanto los médicos generales como los odontólogos, a través de la educación y la comunicación cuiden la salud de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Beck, García, Heiss, et al; 1996; "Periodontal Disease and Cardiovascular Disease"; *J. Periodontol*; 67:1123-1137.
2. Cohen W.D; 1998; "The Periodontal-Medical Risk Relationship"; *Colgate-Palmolive and Co., Special Issue/Compendium Supplement Periodontal Aspects of Systemic Health*; Vol(19)1:11-24.
3. Genco R. J.; 1996; "Current View of Risk Factors for Periodontal Diseases"; *J Periodontol*; 67:1041-1049.
4. Gennaro, Hart, et al.; 1985; *Diccionario Enciclopédico de las Ciencias médicas*, 4º Edición; Vol.1; México, Bogotá, Buenos Aires; Edit. McGraw-Hill; 142 p.p.
5. Grossi, Sara G., et al.;1994; "Assessment of Risk for Periodontal Disease. Risk Indicators for Attachment Loss"; *J Periodontol*; 65:260-267.
6. Herzberg M.C., Meyer M.W.; 1996; "Effects of Oral Flora on Platelets: Possible Consequences in Cardiovascular Disease";*J Periodontol*; 67:1138-1142.
7. Joshipura K.J., Rimm E.B., et al; 1996; "Poor Oral Health and Coronary Heart Disease"; *J Dent Res*; 75(9): 1631-1636.

8. Loe Harald; January 1993; "Periodontal Disease. The sixth complication of diabetes mellitus"; *Diabetes Care*; Vol 16 Supplement 1:329-334.
9. Mattila K.J., Valtonen V.V., et al; 1995; 'Dental Infection and the Risk of New Coronary Events: Prospective Study of Patients with Documented Coronary Artery Disease"; *Clinical Infectious Diseases*; 20:588-92.
10. Mealey Brian L.; 1999; "Influence of periodontal infections on systemic health"; *Periodontology 2000*; 21: 197-209.
11. Miller L.S., et al.; 1992; "The relationship between reduction in periodontal inflammation and diabetes control: a report of 9 cases"; *J Periodontol*; 63:843-848.
12. Moore W.E.C. y Moore L.V.H.; 1994; "The bacteria of periodontal disease"; *Periodontology 2000*; Vol(5): 66-77.
13. Nery E.B., Meister F., et al.; 1987; "Prevalence of Medical Problems in Periodontal Patients Obtained from Three Different Populations"; *J Periodontol*; Vol (58)8:564-568.
14. Newman Michael; 1998; "Genetic, Environmental and Behavioral Influences on Periodontal Infections"; *Colgate-Palmolive and Co., Special Issue/Compendium Supplement Periodontal Aspects of Systemic Health*; Vol(19)1:25-31.

15. Offenbacher S., et al., 1996; "Periodontal Infection as a Possible Risk Factor for Preterm Low Birth weight"; *J Periodontol*; 67:1103-1113.
16. Offenbacher S., Beck J.D.; 1998; "Periodontitis: A Potencial Risk Factor for Spontaneous Preterm Birth"; *Colgate-Palmolive and Co., Special Issue/Compendium Supplement Periodontal Aspects of Systemic Health*; Vol(19)1:32-39.
17. Scannapieco Frank A., et al; 1998; "Periodontal Disease as a Potential risk Factor for Systemic Diseases, Position Paper"; *J. Periodontal*; 69:84-850.
18. Slots; 1992; "Oral Microbial Ecology" en *Infection and Inmunity*, Edit. Mosby; 267-274.
19. Taylor G. W., et al.,1996; "Severe Periodontitis and Risk for Poor Glycemic Control in Patients with Non-insuline-Dependent Diabetes Mellitus"; *J Periodontol*, 67:1085-1093.
20. Tierney Jr. ,Mcphee, Papadakis; 1997; "Corazón" en *Diagnóstico Clínico y Tratamiento*; 32º Edición; México, D.F –Santafé de Bogotá; Edit. Manual moderno; 325-326p.p.
21. Williams R.C.; 1998; "Periodontal Disease: The Emergence of a New Paradigm"; *Colgate-Palmolive and Co., Special Issue/Compendium Supplement Periodontal Aspects of Systemic Health*; Vol(19)1:4-10.