



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

EFFECTOS ADVERSOS DE LAS CITOCINAS
PROINFLAMATORIAS EN LA ENFERMEDAD
PERIODONTAL.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

SUSANA SANDOVAL DE JESÚS

TUTOR: Esp. CLAUDIA PATRICIA MEJÍA VELÁZQUEZ

ASESORES: Dr. LUIS ALBERTO SALAZAR LÓPEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Agradecimientos

Gracias a Cristo, por enseñarme una nueva forma de vivir; este trabajo es para ti y por ti.

A mi mamá, por que no me equivoco al decir que eres la mejor mamá del mundo, que a pesar de los momentos difíciles que hemos pasado siempre estas conmigo; y que no voy a comprar ese auto rojo.

Gracias a mi papá, por que sin ti yo no sería nada, te debo todo en la vida; ahora si merezco que me compres muchos fuchis.

Los quiero muchísimo papas.

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México por permitirme forma parte de su comunidad, por que llevo orgullosamente la sangre azul y la piel dorada, desde iniciación universitaria, gracias a la Facultad de Odontología por permitirme formar parte de una generación más; a la Dra. Claudia Mejía, sin ella hubiera sido imposible terminar con este trabajo.

Gracias a mi compañera eterna San Juanita, pensamos que de grande sería mecánica y ya ves que no, ya tengo tiempo de jugar a los dados; a Jonathan, sólo por ser él a y por ser el mejor paciente del mundo mundial; a Cookie, los quiero mucho hermanos.

A mis amigas, Ixchel, Jesica, Viridiana; por vivir tantas locuras a mi lado; las quiero mucho.

A todos mis amigos; por ser una parte muy importante en este trayecto; en especial a mis amigos de ingeniera; muy en lo específico a Saúl por nunca fallarme, por su amistad incondicional, sé bien que siempre contare contigo; te quiero mucho. A Raúl, por que emprendimos este proyecto hace años y ya casi lo logramos; por el apoyo, los ánimos, por escuchar tantas veces de que trata esta tesina e interesarte y participar en ella, por estar conmigo en todo momento, sin importar que sea o lo que venga, aunque sea sólo para molestarme y pisar mis zapatitos blancos, por enseñarme a respetar tratos; por tantas cosas; te quiero más de lo que imaginas. Te digo un secreto a veces me quedaba dormida mientras tú seguías en la búsqueda o editando; este escrito.

Agradezco al C.D. Fernando Solórzano Lemus por reafirmar mi pasión por la odontología, por encontrar más que a un profesor, más que a un gran amigo. Gracias Caracol; te admiro y te quiero.

Al Dr Arturo López, a Héctor por darme la oportunidad de conocer la odontología fuera de las aulas. Al Dr. Mario, a Dentista de niños y todo su equipo. A la empresa Wal-Mart por su apoyo laboral inigualable, muy en especial al Sr. Juan Manuel, al Sr. Martín, al Sr. Marco, al Sr. Pablo.

ÍNDICE

I.	Introducción.....	1
II.	Propósito.....	2
III.	Objetivos.....	2
1.	Antecedentes.....	3
2.	Enfermedades Cardiovasculares.....	14
3.	Parto pretérmino y bajo peso al nacer.....	27
4.	Diabetes Mellitus.....	34
5.	Enfermedades Respiratorias.....	45
6.	Conclusiones.....	51
7.	Referencias Bibliográficas.....	52



I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal es definida como un proceso inflamatorio, que afecta la estructura de soporte de los dientes, y que es considerado un factor de riesgo para desarrollar enfermedades sistémicas (1,2).

Actúa como respuesta a una infección bacteriana prolongada, dirigida por las células inflamatorias del sistema inmunitario del huésped. Los neutrófilos son los primeros en llegar al sitio de inflamación para controlar la agresión bacteriana; los macrófagos y linfocitos protegen al huésped para evitar que la infección local se vuelva sistémica; produciendo citocinas, las cuáles juegan un papel importante en el proceso de inflamación periodontal; muy en particular en la destrucción del tejido periodontal; las más relevantes son: interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), proteína C reactiva (PCR) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

La evidencia científica reciente, sugiere que padecimientos sistémicos tales como, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, diabetes mellitus, bajo peso al nacer y parto pretérmino; pueden iniciar o acelerar la enfermedad periodontal y viceversa. De igual forma el tratamiento de la enfermedad periodontal, reduce el nivel de concentración de las citocinas proinflamatorias, mejorando el estado sistémico del huésped.



II. PROPÓSITO

El principal propósito de esta tesina es hacer una revisión bibliográfica sobre el efecto de las citocinas proinflamatorias de la enfermedad periodontal, en las enfermedades sistémicas. En este trabajo las enfermedades sistémicas que se tratarán son parto pretérmino y bajo peso al nacer, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, y enfermedades respiratorias.

III. OBJETIVO

Revisar la evidencia científica que aborda la asociación entre las citocinas inflamatorias que se producen durante la enfermedad periodontal y sus efectos en las enfermedades sistémicas.



1. ANTECEDENTES

La enfermedad periodontal es un proceso inflamatorio, que afecta la estructura de soporte de los dientes: ligamento periodontal, hueso alveolar, cemento y encía (1). La etiología de la periodontitis considera tres grupos de factores que determinan si se presentará periodontitis activa en un sujeto:

1. Un huésped susceptible.
2. Presencia de especies patogénicas como *Porphyromonas gingivalis*, *Tanerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Peptostreptococcus micros* y *Treponema denticola* (2) (Fig. 1.1).
3. La ausencia o una proporción pequeña de "bacterias benéficas" (2).

Los tres microorganismos principales que actúan como agentes etiológicos son:

- *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (presentes en periodontitis agresiva),
- *Phorphyromonas gingivalis* y *Tanerella forsythia* (periodontitis crónica).

Éstos patógenos son necesarios para provocar periodontitis, más no son suficientes para producir la enfermedad (2).

Estos microorganismos son capaces de producir diversas sustancias que pueden dañar al huésped de manera directa o indirecta. El efecto perjudicial principal puede ser la propia respuesta inmune del huésped a los antígenos extraños que presentan los microorganismos (3).

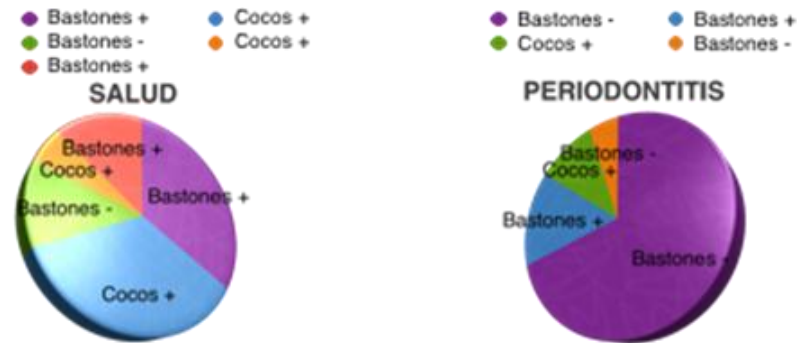


Figura 1.1. Proporción relativa de diferentes morfotipos en muestras subgingivales, en caso de salud periodontal y periodontitis. Gráfica modificada de Carranza pp 156.

Patogénesis.

La reacción inflamatoria local, como respuesta a las bacterias de la placa, se caracteriza por un aumento inicial en el flujo sanguíneo, mayor permeabilidad vascular y la salida de las células de la sangre periférica hacia el surco gingival (2).

Los leucocitos polimorfonucleares (PMN) o neutrófilos, migran a través del recubrimiento epitelial de la bolsa gingival para ser la primera línea de defensa contra las bacterias que invaden la placa y sus productos secundarios. Estas células son fagocitos inespecíficos responsables de una defensa aguda y rápida. Más adelante aparecen monocitos/ macrófagos, células T y células B en el sitio de lesión o infección. Estas células son específicas de los antígenos y modulan las respuestas inmunes. Una vez activadas producen mediadores inflamatorios como las anafilatoxinas de la cascada del complemento, cininas del sistema de coagulación, leucotrienos, prostaglandinas y neuropéptidos (2).

Conforme los productos bacterianos entran en la circulación los linfocitos B se transforman en células plasmáticas, y producen anticuerpos contra antígenos bacterianos específicos. Los anticuerpos se liberan en los tejidos gingivales, en presencia del complemento, facilitan y mejoran la fagocitosis de leucocitos polimorfonucleares (PMN) y la eliminación bacteriana. Por tanto, se establece una respuesta inmune inflamatoria en los tejidos gingivales y se desarrollan los signos clínicos de la periodontitis. Esta respuesta tiene un propósito de protección para combatir la infección bacteriana y prevenir el ingreso de bacterias en los tejidos (Fig. 1.2).

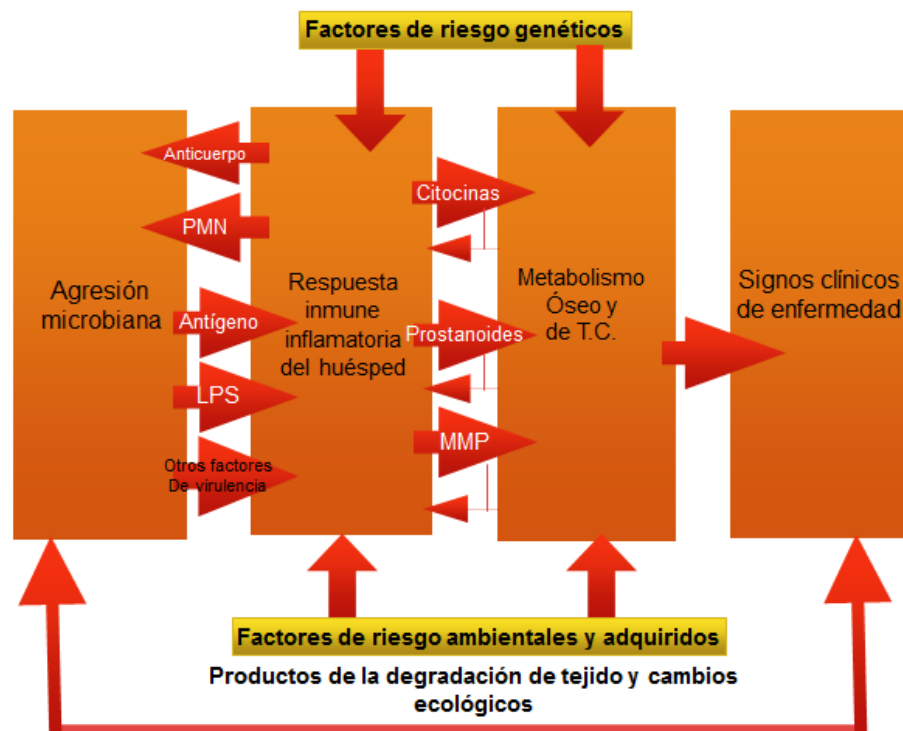


Figura 1.2. Patogénesis periodontal. Gráfica modificada de Carranza pp. 227.



Los mastocitos degranulados aumentan dentro del tejido conjuntivo gingival conforme aumenta la inflamación. Los mastocitos transcriben constitutivamente el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), la interleucina 4 (IL-4) y la interleucina 6 (IL-6). Además cuando éstos se estimulan inducen la transcripción de citocinas proinflamatorias como la interleucina 1 (IL-1), IL-6, interferon gamma (IFN- γ), entre otros (2).

La activación del complemento como respuesta a la infección bacteriana, lleva a la generación de las anafilotoxinas C3a y C5a. La estimulación de las células endoteliales por parte de C5a, IL-1beta, TNF- α y el lipopolisacárido bacteriano (LPS), tiene como resultado la expresión de selectinas en la superficie luminal de las células endoteliales y liberación de quimiocinas (2).

A medida que aumenta la inflamación periodontal, se da un aumento concomitante en los niveles de los componentes del complemento en el líquido crevicular gingival (GCF). Los niveles de componentes del complemento en el GCF, favorecen el reclutamiento de células inflamatorias agudas y crónicas, así como la opsonización, la neutralización de los patógenos o sustancias patogénicas, y la regularización local de los cambios en el tejido conectivo (2).

Una característica central de la periodontitis es la remodelación de tejido conjuntivo que lleva a la pérdida de tejidos blandos de inserción local y hueso. Los mediadores producidos como parte de la respuesta del



huésped que contribuyen a la destrucción de tejido; incluyen metaloproteinasas, citocinas y prostaglandinas (2).

Las metaloproteinasas de la matriz (MMP), intervienen en la destrucción de tejido periodontal por medio de la degradación de las moléculas extra celulares de la matriz. Las MMP también son producidas por los patógenos periodontales *P. gingivalis* y *A. actinomycetemcomitans*; aunque esto no se considera un factor importante en el progreso de la enfermedad. La colagenasa esta elevada en los tejidos y el GCF, y se relaciona con la periodontitis. Las MMP se desactivan por las macroglobulinas que se encuentran en el suero, y el GCF por los iniciadores tisulares de MMP. Otras proteínas relacionadas con la periodontitis incluyen proteinasas de serina de neutrófilos, elastasa, y catepsina G (2).

Citocinas proinflamatorias.

Tres citocinas proinflamatorias tienen un papel importante en la destrucción del tejido periodontal; la IL-1 (IL-1 alfa e IL-beta), la IL-8 y el TNF (TNF- α y TNF- β) (2).

La IL-6 se encarga de llevar la remodelación ósea. La IL-1 es producida de manera principalmente por los macrófagos y linfocitos activados, pero también puede ser liberada por otras células, incluidos mastocitos, fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales (2).

El TNF- α juega un papel importante en el desarrollo de la inflamación al estimular la liberación de citocinas, incluido IL-beta y comparte muchas de las actividades biológicas de la IL-1. El TNF- α une



dos receptores que se expresan por diversas células, el receptor tipo 1 de TNF (p 55) y el receptor tipo 2 de TNF (p75). La activación TNF-R1 regula de forma positiva la respuesta inflamatoria, mientras que TNF-R2 suprime la respuesta. El TNF-R1 se expresa en varios tipos de células, mientras que el TNF-R2 se restringe más a la expresión en células endoteliales y de descendencia hematopoyética. El bloqueo de TNF- α inhibe de forma efectiva la formación de osteoclastos. Los pacientes con enfermedad periodontal tienen concentraciones altas de TNF en el líquido sinovial y el GCF (2).

El lipopolisacárido (LPS), el TNF- α y la IL-1 son activadores de la producción de IL-1 del macrófago. El TNF- α también es producido por macrófagos activados, sobre todo como respuesta a LPS bacteriano. Los efectos proinflamatorios de la IL-1 y el TNF- α incluyen: la estimulación de células endoteliales para expresar selectinas que facilitan el reclutamiento de leucocitos, la activación de la producción de IL-1 del macrófago, y la inducción de la prostaglandina E2 (PGE2), por parte de los macrófagos y los fibroblastos gingivales (2).

Las propiedades de estas citocinas relacionadas con la destrucción de tejido incluyen la estimulación de resorción ósea y la inducción de proteinasas de degradación de tejido. La IL-1 es un estimulante potente de la proliferación, diferenciación y activación de osteoclastos. El TNF- α tiene efectos similares sobre los osteoclastos, pero es mucho menos potente que la IL-1, éstos inducen la producción de proteinasas en las



células mesenquimatosas, incluidos las MMP, que contribuyen a la destrucción del tejido conectivo. La IL-1, el TNF- α y la IL-6 se encuentran en concentraciones significativas en el GCF de los sitios periodontalmente enfermos. Estas citocinas son centrales para la cascada del daño, que activa la producción de MMP, prostaglandinas y osteoclastos. El resultado final de esta cascada es un daño irreversible a los tejidos blandos de soporte dentario y al hueso alveolar (2).

Las prostaglandinas son metabolitos de ácido araquidónico generadas por las ciclooxigenasas (COX-1, COX-2). La COX-2 es regulada positivamente por la IL-1beta, el TNF- α y el LPS bacteriano, y al parecer responsable de la generación de la prostaglandina (PGE2) relacionada con la inflamación. La PGE2 aumenta en sitios periodontales con inflamación y pérdida de la inserción; y es responsable de la destrucción ósea relacionada con la periodontitis (2).

Otros mediadores inflamatorios incluyen el factor inhibidor de la leucemia (LIF); la oncostatina M (OSM); el factor neurotrófico ciliar (CNTF); el factor de crecimiento transformador beta (TGF- β); factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF); IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, IL-8 y otras varias quimiocinas que atraen células inflamatorias, y múltiples factores neuromoduladores (2).

Los macrófagos son demasiado sensibles al LPS producido por patógenos específicos. Estos responden produciendo citocinas, en su mayoría TNF- α , así como también IL-1, IL-6. Estos mediadores inducen la

respuesta de fase aguda, que es una respuesta sistémica rápida que aumenta de forma potente, la concentración de muchas proteínas séricas importantes para ayudar a la respuesta de defensa del huésped con la CRP y la de unión de la manosa, activadores naturales del sistema del complemento. Las elevaciones en los mediadores proinflamatorios o destructivos, como respuesta a la agresión bacteriana, se equilibran por medio de elevaciones en los mediadores antiinflamatorios o protectores como las citocinas IL-4 e IL-10, IL-1 antagonista de receptor (ra) e inhibidores de tejido de las metaloproteinasas de la matriz (TIMP). Si hay niveles de adecuados de mediadores antiinflamatorios, el individuo es resistente a la enfermedad. Si hay desequilibrio, con niveles excesivos de mediadores proinflamatorios o destructivos presentes en los tejidos huésped, es segura la destrucción de tejido (2) (Fig. 1.3).

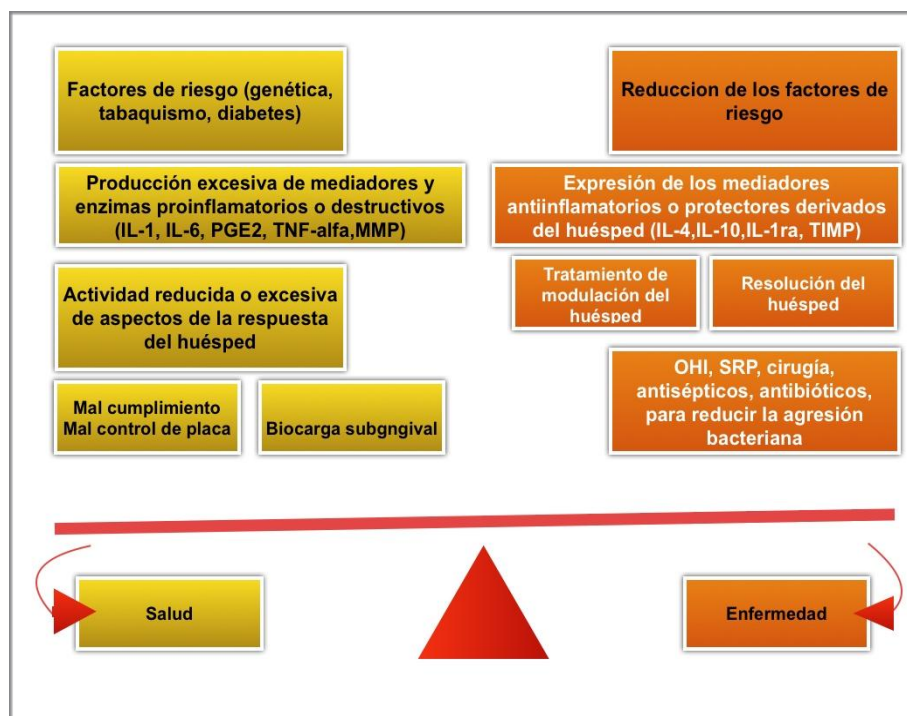


Figura 1.3. Balance entre la degradación periodontal (enfermedad) y la estabilidad periodontal (salud). Cuadro modificado Carranza pp 278.



Tratamiento.

La enfermedad periodontal no puede tratarse por medio de terapias antibióticas que se restrinjan a bacterias específicas, ya que las bacterias en las bolsas periodontales existen en una biopelícula que les aumenta más de mil veces la resistencia a los antibióticos. Por lo tanto, requiere de un tratamiento que implique el desbridamiento completo de la boca y el uso de enjuagues y geles antisépticos durante 24 horas (2).

Los factores del huésped actúan de manera local en la reducción de la resistencia a la destrucción de tejido periodontal como resultado del desafío bacteriano, y éste puede producir respuestas locales o sistémicas que contribuyen a una enfermedad sistémica.

El tratamiento periodontal influye en la disminución de los niveles de CRP e IL-6, mejorando de forma significativa el estado sistémico (2).

En la actualidad, la intervención de la enfermedad periodontal, incluye el tratamiento de modulación del huésped, además de los tratamientos convencionales. La modulación de las respuestas del huésped a la enfermedad periodontal iniciada por bacterias se centra en dos métodos:

1. El uso de agentes relacionados con la tetraciclina para inhibir la producción de metaloproteinasas de la matriz
2. El uso de agentes que limitan el efecto inflamatorio de estos mediadores como prostanoïdes y citocinas



El uso de esos tratamientos de modulación del huésped sistémico para el tratamiento de la enfermedad periodontal también proporciona beneficios para otros trastornos inflamatorios, como la artritis, la enfermedad cardiovascular las enfermedades dermatológicas, la diabetes y la osteoporosis. Los pacientes que están tomando agentes de modulación del huésped, como antiinflamatorios, bifosfonatos o tetraciclinas--además de agentes más recientes que tienen como destino citocinas específicas--para el tratamiento de enfermedades, experimentan beneficios (2).

La enfermedad periodontal y trastornos sistémicos.

La evidencia reciente sugiere que la infección periodontal puede aumentar de manera importante el riesgo de ciertas enfermedades sistémicas o modificar el curso natural de los padecimientos sistémicos (Tabla 1.1).

Cuando se pierde la integridad epitelial de la bolsa periodontal, permite la penetración bacteriana en los tejidos inflamados y la entrada eventual de bacterias en la circulación sistémica. Así los pacientes diagnosticados con periodontitis pero no tratados presentan un mayor riesgo de bacteremia transitorias y endotoxemia que incitan la sobreproducción de mediadores proinflamatorios destructivos en distintos sitios; estos pacientes pueden estar en mayor riesgo de desarrollar ciertos trastornos sistémicos relacionados con una respuesta similar excesivamente activa del huésped ante los estímulos externos, como la



enfermedad cardiovascular, resultados adversos del embarazo y complicaciones diabéticas (2).

Sistemas orgánicos y padecimientos que pueden estar incluidos por la acción periodontal
Sistema cardiovascular / cerebrovascular -Aterosclerosis -Cardiopatía coronaria -Angina -Infarto al miocardio -Accidente cerebrovascular
Sistema endocrino -Diabetes Mellitus
Sistema reproductivo -Infantes antes de término con bajo peso al nacer -Preeclampsia
Sistema respiratorio -Enfermedad pulmonar obstructiva crónica -Neumonía bacteriana aguda

Tabla 1.1. Padecimientos sistémicos relacionados con la enfermedad periodontal.
Cuadro modificado pp313, Carranza.

Los trastornos sistémicos que afectan la función de neutrófilos, monocitos/ macrófagos, linfocitos modifican la producción o la actividad de los mediadores inflamatorios del huésped. Estas alteraciones pueden manifestarse clínicamente como una aparición temprana de destrucción periodontal o bien un índice más rápido de destrucción el cual se daría en ausencia de estos trastornos (2).

2. ENFERMEDADES CARDIOVASCULAR Y ENFERMEDADES PERIODONTALES

La enfermedad periodontal es un factor de riesgo en la enfermedad cardiovascular; el cuál puede ser prevenido, o una vez diagnosticado tratado, ya que se ha observado que los tratamientos periodontales reducen los niveles séricos de proteína C reactiva (PCR), considerada una posible herramienta de predicción de futuro riesgo cardiovascular (cardiología preventiva).

Como consecuencia de la propiedad tejido-invasiva de los patógenos periodontales; se ha reportado la colonización de placas ateromatosas por parte de estos organismos, tales como la *Chlamydia pneumoniae* que tiene un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis, susceptibilidad a la trombosis y a eventos embólicos (4) (Fig. 2.1).

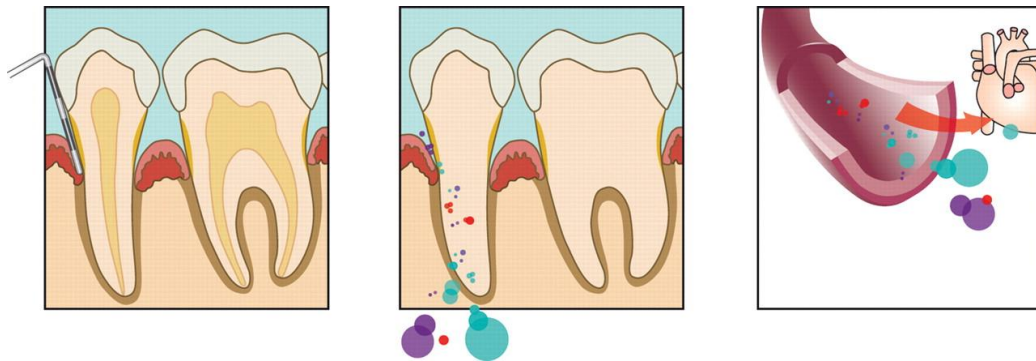


Figura 2. 1. Modelo de la patogénesis de la enfermedad periodontal y enfermedad cardiovascular isquémica. Mario Sanz, et al. *European Heart Journal Supplement* (5).

Se cree que el tratamiento periodontal disminuye las concentraciones séricas de los mediadores inflamatorios y mejora la disfunción endotelial, aunque se duda que las lesiones vasculares asociadas a la enfermedad periodontal sean reversibles.



La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a las enfermedades cardiovasculares en:

1. Cardiopatía coronaria; enfermedad de los vasos sanguíneos que irrigan el músculo cardíaco (miocardio).
2. Enfermedades cerebrovasculares; enfermedades de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro.
3. Arteriopatías periféricas; enfermedades de los vasos sanguíneos que irrigan los miembros superiores e inferiores.
4. Cardiopatía reumática; lesiones del miocardio y de las válvulas cardíacas debidas a la fiebre reumática.
5. Cardiopatías congénitas; malformaciones del corazón presentes desde el nacimiento.
6. Trombosis venosas profundas y embolias pulmonares; coágulos de sangre (trombos) en las venas de las piernas, que pueden desprenderse (émbolos) y alojarse en los vasos del corazón y los pulmones.

Los factores de riesgo relacionados a las enfermedades cardiovasculares pueden ser:

- a. Factores modificables (edad, género, carga genética, dieta, tabaquismo, stress, sedentarismo).
- b. Factores no modificables (hipertensión arterial, diabetes mellitus, bajo nivel de proteínas de alta densidad, obesidad).

La enfermedad peridontal se considera un factor de riesgo modificable no establecido; ya que su presencia promueve el aumento sérico de varios medidores inflamatorios tales como citocinas, IL-1, IL-6,



IL-8, prostaglandina E2, PCR y fibrinógeno; lo que favorece la aterogénesis y la inestabilidad de la placa.

Evidencia científica.

Offenbacher y colaboradores, observaron que la infección subgingival anaerobia que produce periodontitis, podía llegar a sitios y órganos distantes por vía sanguínea y afectarlos (4).

La inflamación que produce la periodontitis impide la función del endotelio, promueve la formación de ateromas en las arterias elásticas grandes y compromete la integridad estructural de la placa arterial (6).

Estudios previos demuestran que el tratamiento de la enfermedad periodontal, reduce otros factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular como la PCR y la IL-6. Estos resultados proponen al tratamiento periodontal como una nueva terapia cardio-profiláctica (4).

Marcaccini y colaboradores realizaron un estudio con 25 sujetos con periodontitis y 20 sanos. En el grupo control (n=20) encontraron concentraciones plasmáticas de IL-6 de 0.25 pg/ml (0.25-0.49 pg/ml) antes del tratamiento y 0.35 pg/ml (0.25-1.8 pg/ml) tres meses después del tratamiento. En el grupo con periodontitis (n=25) fueron de 3.3 pg/ml (0.25-41.2 pg/ml) al inicio del estudio y 0.25 pg/ml (0.25-21.5 pg/ml) al final del tratamiento. La proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-PCR) inicialmente tuvo un promedio de 1.2 mg/l y de 0.9 mg/l en casos y controles respectivamente (valor $p > 0.05$). Hubo una disminución mayor del 50% en las concentraciones de IL-6 y hs CRP, en los casos después de 3 meses de terapia. Por lo que dedujeron que el tratamiento periodontal



no quirúrgico, aún en pacientes sistémicamente sanos y sin ninguna otra fuente de inflamación evidente, pueden reducir los niveles de hs-PCR (7).

En un ensayo clínico publicado en 2005 por Seinost y colaboradores, se evaluó la función endotelial en 30 pacientes con periodontitis severa y 31 sujetos control para medir la dilatación mediada por flujo en la arteria braquial.

La disfunción endotelial es un paso primordial para la patogénesis de la aterosclerosis, antes de que la evidencia anatómica aparezca, la dilatación mediada por flujo (DMF) de la arteria braquial es un método no invasivo para evaluar la función endotelial. Se ha reportado un deterioro funcional de la arteria no braquial en pacientes con enfermedad periodontal en ausencia de alteraciones estructurales en el área vascular, el tratamiento periodontal mejorará la disfunción endotelial, reduciendo un factor de riesgo cardiovascular.

Se evaluó el sangrado al sondeo, y la clasificación de recesión gingival. Estos pacientes fueron sometidos a tratamiento periodontal no quirúrgico; respecto a la fármaco terapia se utilizó, antiséptico de gluconato de clorhexidina (0,1%) por 14 días posteriores al raspado radicular y el uso de antimicrobianos (amoxicilina y ácido clavulánico; metronidazol) por 7 días. Los pacientes fueron reevaluados 12 semanas después del tratamiento periodontal; el cuál resulto exitoso en los pacientes con las bolsas periodontales sangrantes con una profundidad de >de 5 mm; ya que se encontraban en parámetros normales. Además



encontraron una reducción en la carga bacteriana y mayor dilatación de las paredes vasculares en el grupo experimental.

Este ensayo comprobó que la periodontitis severa, pero no leve, genera una reacción inflamatoria asociada con la disfunción endotelial del conducto de la arteria braquial, así como PCR elevada. La disfunción endotelial mejora significativamente después del tratamiento periodontal y vuelven los valores comparables al grupo de control (8).

La infección periodontal afecta la aparición o el progreso de la aterosclerosis la cardiopatía coronaria (relacionada con la aterogénesis y la trombogénesis). Se conoce que las infecciones sistémicas llevan a un estado de hipercoagulación y aumentan la viscosidad de la sangre; ya que elevan los niveles de fibrinógeno y los contenidos de leucocitos en pacientes con enfermedad periodontal, así como el incremento del antígeno del factor de coagulación VIII/vWF, lo que eleva la probabilidad de formación de trombos (2).

Los biofilms subgingivales representan una carga bacteriana grande y continua, que es una fuente constante de lipopolisacáridos (LPS) y de bacterias gram-negativas para la corriente sanguínea. Las citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β , IFN- γ y PGE, pueden alcanzar altas concentraciones en los tejidos del periodonto, que puede servir como reservorio para inundar la circulación con bacterias, subproductos bacterianos como LPS y citocinas inflamatorias que pueden llegar a cualquier lugar del cuerpo y afectar sitios y órganos distantes (3).



Existen dos vías principales para relacionar la enfermedad periodontal con la enfermedad cardiovascular:

1. Hipótesis infecciosa o bacteriana.
2. Hipótesis inflamatoria.

Hipótesis infecciosa y bacteremia de origen oral.

La infección localizada, genera una respuesta inflamatoria crónica que favorece el desarrollo y progresión en la aterosclerosis. Los patógenos periodontales y sus antígenos se diseminan en el torrente sanguíneo y se depositan en el endotelio vascular promoviendo la formación de trombos por la agregación plaquetaria (9).

Por otra parte, cabe destacar que varias especies involucradas en las infecciones periodontales poseen propiedades para la invasión de los tejidos. Frecuentes bacteremias transitorias ocurren como resultado de actividades diarias, como el cepillado dental o la masticación y pueden significar un reto bacteriano significativo para el huésped (3). Se estima que un 8% de los casos de endocarditis infecciosa se relaciona con la enfermedad periodontal o dental sin un procedimiento dental previo (2).

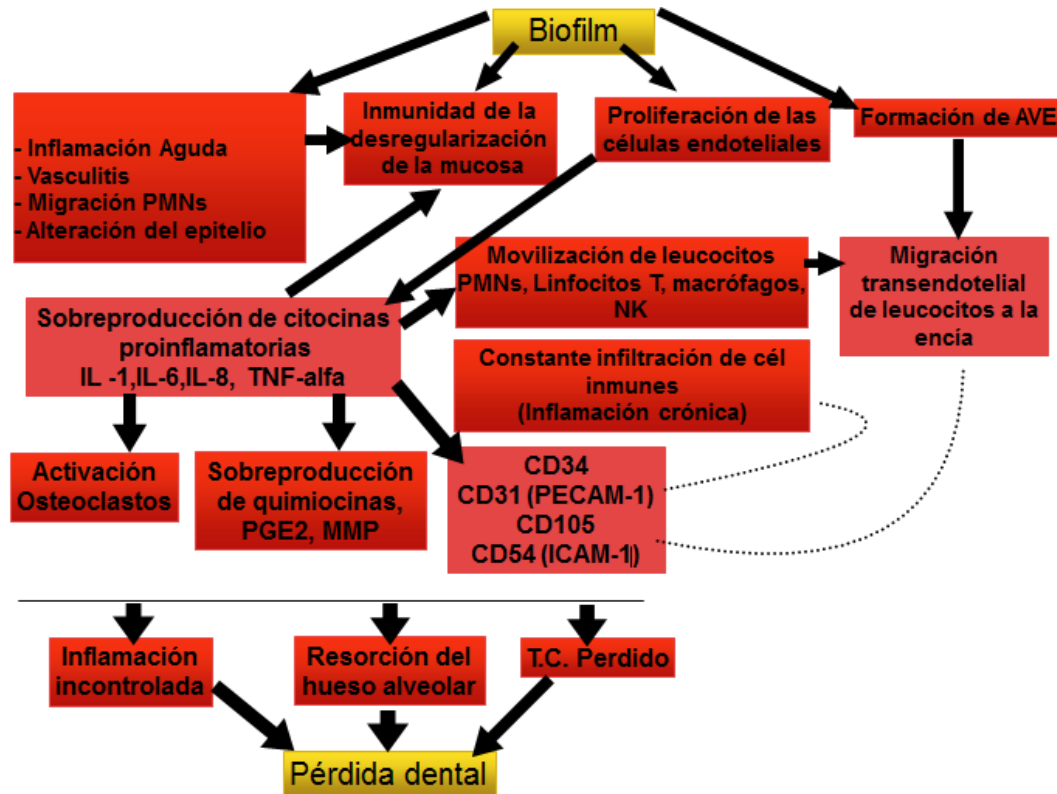


Figura 2.2. Diferentes procesos de destrucción periodontal. Modificado de Kazprzak A. et al. *Journal of Periodontal Research* (10).

Existen estudios que han comprobado la presencia de cuatro especies periodonto-patógenas en accidentes con estenosis carotídea: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Porfiromona gingivales* y *Prevotella intermedia* (11).

Hipótesis inflamatoria.

En pacientes con periodontitis la liberación de lipopolisacáridos bacterianos desencadena una inflamación con elevada producción de citocinas (IL-1, IL-6, quimioquinas), proteínas de fase aguda, moléculas de adhesión (ICAM, VCA), TNF- α y MCP-1 (Fig. 2.2).



Esos fenómenos producen una posible disfunción endotelial, donde las infecciones crónicas como la periodontitis podría iniciar o modular la acumulación intravascular de células inflamatorias y lípidos conocida como aterosclerosis (12).

El desarrollo de la aterosclerosis se ve mayormente inducido cuando en la coagulación participan fibroblastos, células epiteliales y células mononucleares; las cuales a su vez secretan IL-6 (13).

La proteína C reactiva y la IL-6 son marcadores muy sensibles para evaluar el estado inflamatorio de un individuo. La PCR, se produce principalmente en el hígado, regulada principalmente por la IL-6; esta proteína se encarga de inducir la expresión de moléculas de adhesión celular (VCAM-1, P-selectina e ICAM-1 solubles), mediando así el reclutamiento de leucocitos en los sitios de inicios de ateromas y el daño posterior al endotelio vascular; amplifica la respuesta inflamatoria y pro-coagulante (7).

En la aterogénesis, las interacciones celulares son básicamente similares a las de las enfermedades inflamatorias crónicas-fibroproliferativas (Tabla 2.1). La lesiones ateroscleróticas representan una serie de respuestas celulares y moleculares muy específicas que, en su conjunto, pueden describirse correctamente como enfermedad inflamatoria. Las enfermedades periodontales representan infecciones mixtas de los tejidos periodontales, causadas principalmente por bacterias anaerobias gram-negativas El revestimiento epitelial ulcerado de la bolsa periodontal conforma un portal a través del cual los lipopolisacáridos



(LPS) y otras estructuras antigénicas de origen bacteriano desafían al sistema inmunitario y generan una respuesta local y una respuesta sistémica del huésped (3).

Resumen de los signos de inflamación y eventos de la aterogénesis				
Etapas de la aterogénesis	Expresión endotelial de las moléculas de adhesión	Desarrollo de la estría grasa	Progresión de la placa compleja	Ruptura de la placa
Cambios celulares y vasculares	- permeabilidad endotelial - rolado y esperando de monocitos a células endoteliales	- diapedesis y migración de monocitos del lumen del vaso a la íntima - maduración de macrófagos - acumulación de esteres de colesterol y transformación de cél. Espumosas	- Migración de músculo liso de media a íntima - producción y acumulación de t. Fibroso en la íntima (fibro-lípido lesión) - formación de capa fibrosa y corazón necrótico	- Ruptura física de lesión aterosclerótica - diluyente y fractura de la capa fibrosa - formación de trombos
Signos o eventos vasculares	Adhesión vascular de molécula-1 por lípidos oxidados, IL-1, TNF-alfa, interrumpido el flujo de sangre, activador del factor nuclear KB y reducción en óxido nítrico	- monocitos quimioatrayentes, proteína 1, factor estimulante de colonia de macrófagos	PDGF, TGF- beta, IL-1, IL-6, TNF- alfa, M-CSF, monocitos quimioatrayentes proteína-1 CD40	Matriz metalaproteinasas 1, 8 y 13 promovida por ligando CD40 e interferón gama

Tabla 2. 1. Resumen de signos de infamación y eventos de la aterogénesis. Modificada de David W. Paquette, et al. *Periodontology* 2000 (14).

Trombogénesis.

Los microorganismos orales pueden participar en la trombogénesis coronaria, las plaquetas se unen de manera selectiva a algunas cepas de *Streptococcus sanguis* y *Porphyromonas gingivalis* (patógeno con relación cercana a la periodontitis). El agregado de plaquetas se induce por una proteína relacionada con el agregado de plaquetas (PAAP). En animales la infusión intravenosa de cepas bacterianas PAAP-positivas, producía alteraciones en el ritmo cardiaco, la presión sanguínea, la contractibilidad



cardíaca y lecturas de electrocardiograma consistentes con infarto al miocardio; la acumulación en pulmones producía taquipnea. Las bacterias PAAP- positivas producían un agregado de las plaquetas circulantes, lo que provocaba la formación de tromboémbolos y cambios cardíacos y pulmonares; con las bacterias PAAP-negativas, no se observaron ninguno de estos sucesos. Por lo que la bacteremia de la periodontitis relacionada con cepas como *S. sanguis* y *P. gingivalis*, pueden inducir eventos tromboembólicos agudos mediante la interacción con plaquetas circulantes (2).

Aterosclerosis.

La aterosclerosis es un proceso mórbido progresivo en el cual las arterias musculares de calibre mediano y grande así como, las arterias elásticas de gran calibre se ocluyen con lesiones fibrolipídicas (ateromas). Beck y col. notaron que la aterosclerosis y la periodontitis parecen poseer numerosas características en común; por ejemplo, ambas tienen mayor posibilidad de ocurrir en varones de edad avanzada con bajo nivel educativo, fumadores, hipertensos, estresados y aislados socialmente. Beck y Offenbacher, sugieren que estas características comunes podrían indicar que la enfermedad periodontal y la enfermedad cardíaca comparten una vía etiológica (3) (Fig. 2.3).

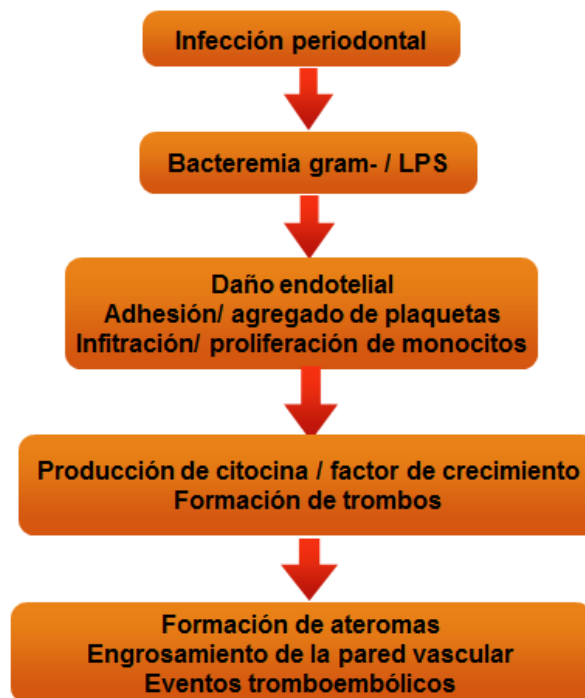


Figura 2.3. Influencia de la enfermedad periodontal sobre la aterosclerosis. Carranza. Periodontología clínica.

Estos autores describieron otras características compartidas por las dos enfermedades:

1. Las células de la línea de los monocitos y las correspondientes citocinas desempeñan un papel crítico en la iniciación y propagación de la formación de ateromas y de periodontitis (Fig. 2.4).
2. El fenotipo hiper-inflamatorio parece estar bajo la influencia genética y la influencia ambiental. La respuesta exagerada de los monocitos a los LPS ha sido mapeada genéticamente en forma tentativa en el área DR3/3 o DQ, que es la región donde se ha

sugerido que reside el aumento de susceptibilidad a la diabetes tipo 1. Asimismo, se ha demostrado que el incremento inducido por la dieta de la lipoproteína de baja densidad aumenta la respuesta de los monocitos a los LPS, con lo cual provee una influencia de comportamiento o ambiental sobre el fenotipo macrofágico. Los factores de riesgo conocidos para enfermedad cardíaca coronaria, como la ingesta de grasas en la dieta pueden, en consecuencia, elevar la secreción de citocinas inflamatorias e histolíticas por los monocitos y por este mecanismo en común podrían contribuir a la severidad de la expresión de la enfermedad cardíaca coronaria y de la periodontitis.

3. Las infecciones periodontales pueden contribuir directamente a la patogenia de la aterosclerosis y a los episodios tromboembólicos, por las agresiones sistémicas recurrentes que provocan los LPS y las citocinas inflamatorias (3).

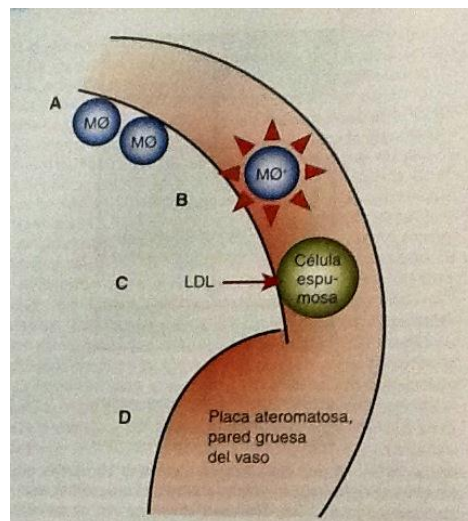


Figura 2.4. Patogénesis de la aterosclerosis. Newman, Takei, Klokkevold, Carranza. *Periodontología clínica. Décima edición. Mc Graw Hill. pp 318 (2).*



Al inicio de la formación de las placas ateroscleróticas, los monocitos circulantes se adhieren al endotelio vascular, por moléculas de adhesión sobre la superficie endotelial de la célula; molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), molécula de adhesión de leucocitos endoteliales-1 (ELAM-1) y de células vasculares-1 (VCAM-1). Estas moléculas son reguladas positivamente mediante ciertos factores, como el LPS bacteriano, las prostaglandinas y las citocinas proinflamatorias. Después de la unión al recubrimiento de las células endoteliales, los monocitos penetran el endotelio y migran debajo de la íntima arterial. Los monocitos ingieren lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la circulación en su estado oxidado y se engrosan formando células espumosas características de las placas ateromatosas.

Una vez dentro de la media arterial, los monocitos también pueden transformarse en macrófagos. Si es así, el huésped produce citocinas proinflamatorias, como la IL-1, el TNF- α y PGE₂, que propagan la lesión ateromatosa. Los factores mitógenos, como el factor de crecimiento de fibroblastos y el derivado de plaquetas, estimulan al músculo liso y la proliferación de colágeno dentro de la media, lo que engrosa la pared arterial. La formación de la placa ateromatosa y el engrosamiento de la pared de los vasos hacen más estrecho el lumen y disminuyen de manera importante el flujo de sangre que pasa por el vaso (2).



3. PARTO PRETÉRMINO Y BAJO PESO AL NACER

Las mujeres embarazadas que padecen enfermedad periodontal están en riesgo de tener un parto pretérmino y/o con bajo peso al nacer y representan del 5 al 20% (2). Además la fluctuación de las hormonas en circulación y el estado periodontal antes del embarazo influyen en el progreso o gravedad de la enfermedad periodontal.

La región anterior de la boca se ve afectada con más frecuencia, debido a la respiración bucal por rinitis del embarazo (sobre todo en el tercer trimestre); así como los sitios interproximales. El aumento del edema en el tejido puede llevar a un aumento en las profundidades de las bolsas periodontales y pueden relacionarse con una movilidad dental transitoria (2).

El tratamiento periodontal en mujeres embarazadas normalmente se evita durante el primer trimestre y la última mitad del tercer trimestre (2). No obstante, se debe minimizar la posible respuesta inflamatoria exagerada relacionada con las alteraciones hormonales del embarazo. El control de placa, raspados y alisados radiculares, son los únicos tratamientos periodontales que se pueden realizar y de preferencia durante el segundo trimestre, que es el momento más seguro (2). Con frecuencia se necesitan antibióticos en el tratamiento periodontal. El efecto de un medicamento particular sobre el feto depende del tipo de agente antimicrobiano, la dosis, el trimestre y la duración del tratamiento (2).

Las complicaciones del embarazo, asociadas, a la enfermedad periodontal comprenden: restricción de crecimiento intrauterino,



preclampsia, diabetes gestacional y pérdida fetal y las más frecuentes bajo peso al nacer y parto prematuro, sobre las cuales se pretende hablar en el presente capítulo (15).

El índice de mortalidad del neonato con peso bajo al nacer es casi 40 veces mayor que el de los lactantes con tamaño adecuado que nacen al término de la gestación. La relación de la parálisis cerebral con el parto prematuro puede ser hasta diez veces mayor y las deficiencias mentales cinco veces más frecuente que en el neonato de término. Las discapacidades en el desarrollo nervioso, trastornos respiratorios, el riesgo de anomalías congénitas, deficiencias visuales y auditivas, trastornos emocionales y las dificultades para el ajuste social de los prematuros exceden por mucho la de los lactantes maduros (2,16).

La definición clínica del trabajo de parto prematuro incluye cuatro criterios:

1. Gestación mayor de 20, pero menor de 37 semanas (259 días) (17).
2. Contracciones uterinas regulares y dolorosas que se presentan por lo menos dos veces cada 10 min. durante cuándo menos 30 min.
3. Dilataciones cervicales demostradas (dilatación >1cm corren un riesgo particular de parto prematuro y rotura de membranas).
4. Membranas intactas (las membranas rotas tienen una relación importante con parto antes de una semana) (16).

Los neonatos se clasifican según la edad gestacional, ya que ésta es más significativa que la basada en peso al nacer. Sin embargo la clasificación en función del peso al nacer es:

1. Peso normal al nacer (PNN). De 2500g a 3.999 g.



2. Bajo peso al nacer (BPN). Menos de 2500 g.
 - a. Muy bajo peso al nacer (MBPN).
 - b. Peso extremadamente bajo al nacer (PEBN). Menos de 1000 g (17).

Evidencia científica.

En un estudio de casos y controles, realizado por Offenbacher y colaboradores en 1996, con una muestra de 124 pacientes (93 casos y 31 controles), se concluyó que la enfermedad periodontal es un factor de riesgo para el bajo peso al nacer (OR 7.5), ya que las madres con nacimientos prematuros o bajo peso al nacer presentan peores condiciones periodontales que los respectivos controles normales. En este estudio la definición operacional de enfermedad periodontal fue 60% de sitios con nivel de inserción clínica ≥ 3 mm (18).

Además Offenbacher realizó también un estudio prospectivo de cinco años; llamado "Condiciones orales y embarazo" (OCAP); con el objetivo de encontrar una asociación entre la enfermedad periodontal y el riesgo de parto prematuro. Reportó 11.2% de incidencia de nacimientos prematuros en mujeres periodontalmente sanas, en contraste con un 28.6% de incidencia en mujeres con enfermedad periodontal de moderada a severa. Concluyó que la enfermedad periodontal aumenta el riesgo de nacimientos prematuros (15).

En contraste en un estudio de casos y controles realizado por Moore y colaboradores en 2005 (61 casos y 93 controles). Los pacientes fueron diagnosticados con enfermedad periodontal siempre y cuando la profundidad en el sondeo era ≥ 5 mm. Los resultados para el riesgo de parto pretérmino fueron 2% para los casos contra 4% para los controles ($p= 0.016$); por lo que concluyeron que no existe asociación entre la



severidad de la enfermedad periodontal y los resultados adversos del embarazo (19).

En un estudio de cohorte también realizado por Moore y colaboradores en el año 2004; en una muestra de 3 738 mujeres embarazadas--62.3% de raza blanca, 28.2% de raza negra, y el 9.5% catalogado en otro tipo de raza---la enfermedad periodontal se diagnosticó cuando había sitios de sangrado al sondeo, y cuando la profundidad de bolsa fue ≥ 4 o 5 mm. Moore y col. concluyeron que no existió una asociación entre la severidad de la enfermedad periodontal y el bajo peso al nacer o el parto pretérmino, en la población de estudio. Pero reconocen que si hay evidencia que demuestre la relación de la enfermedad periodontal con el parto pretérmino y/ o el bajo peso al nacer (20).

En un ensayo clínico realizado por Jeffcoat y colaboradores en el año 2003, en una población afroamericana, observaron que el raspado y alisado radicular en mujeres con periodontitis, reducen el parto pretérmino, mientras que la fármaco terapia con metronidazol no tiene resultados significativamente relevantes. En este estudio se formaron tres grupos de acuerdo al tratamiento que se les administro:

Grupo 1 los tratamientos usados fueron profilaxis y cápsulas placebo en 123 participantes;

Grupo 2 se le realizó raspado y alisado radicular más cápsulas placebo en 123 pacientes,

Grupo 3 se realizó raspado y alisado radicular y se administraron cápsulas de metronidazol de 250 mg, 1 por semana.



La definición operacional de enfermedad periodontal en este estudio fue por lo menos > 3 sitios con nivel de inserción clínica \geq 3 mm (21).

Fisiopatología.

La correlación de la enfermedad periodontal con los nacimientos prematuros con bajo peso al nacer, se da como resultado de una infección que está mediada de forma indirecta por la translocación de productos bacterianos como endotoxinas y la acción de los mediadores inflamatorios producidos por la madre. Las endotoxinas controlan los niveles de prostanoideos que participan en las contracciones; mientras que las metaloproteinasas participan en las contracciones y dilataciones cervicales que preceden el nacimiento; así como en la ruptura prematura de las membranas antes de término.

Se piensa que el sistema inmunitario de la madre se deprime durante el embarazo, presentándose los siguientes eventos:

1. Depresión de la inmunidad mediada por células.
2. Disminución de la quimiotaxia de los neutrófilos.
3. Depresión de respuestas de anticuerpos y células T.
4. Disminución en el índice de células T colaboradoras periféricas y células T supresoras-citotóxicas (índice CD4/CD8).
5. La citotoxicidad dirigida contra macrófagos y células T puede tener como resultado una menor respuesta inmune.
6. Disminución en los números absolutos de células CD3+, CD4+ y CD19+ en la sangre periférica.

7. Estimulación de la producción de prostaglandinas (2).

La periodontitis es una enfermedad crónica que produce una respuesta inflamatoria en el ambiente fetal (15). El periodonto infectado es un reservorio principalmente de bacterias anaerobias gram-negativas, las cuales sirven como una fuente de endotoxinas y lipopolisacáridos (LPS). Las citocinas proinflamatorias (IL-1, TNF- α e IL-6) y prostaglandinas liberadas en el amnios y la decidua, juegan un papel fundamental. Éstas aumentan la contracción del músculo uterino, la ruptura de membranas y la maduración cervical que conduce el parto prematuro o el bajo peso al nacer (2, 22) (Figura 3.1).

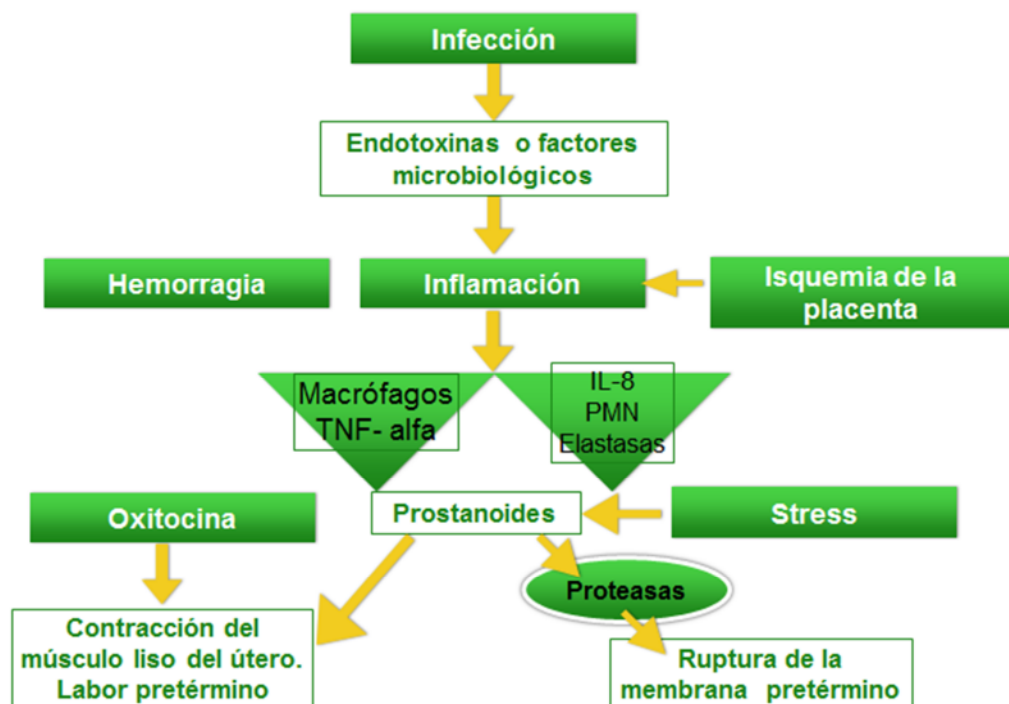


Figura 3.1. Papel de la enfermedad periodontal en la ruptura de la membrana pretérmino. Modificado de Bansal et al. J Turkish-German Gynecol Assoc.



las bacterias gram-negativas en las enfermedades periodontales, pueden permitir el crecimiento selectivo excesivo o la invasión de bacterias gram-negativas en el tracto genitourinario (2).

Recientemente se ha relacionado de forma positiva los niveles de líquido crevicular gingival (GCF) de la PGE2, con los niveles intra amnióticos de PGE2 ($p=0.018$), lo que sugiere que una infección periodontal gram-negativa puede representar una agresión sistémica suficiente para inducir un parto prematuro como fuente de LPS, o a través de la estimulación de mediadores inflamatorios secundarios, como la PGE2 y la IL-1 β (2).



4. DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus no es una entidad patológica aislada, sino un grupo de trastornos metabólicos cuya característica común es la hiperglucemia, resultante de defectos en la secreción de insulina, en la resistencia periférica a la hormona o ambas (1, 23).

La clasificación de la diabetes dada por la Asociación Americana de Diabetes es la siguiente:

- Tipo 1, resultante de la destrucción de las células beta con deficiencia total de insulina;
- Tipo 2, resultante de una deficiencia progresiva en la producción de insulina teniendo como antecedente la resistencia a la misma; síndrome de resistencia a la insulina (SRI).
- Otros tipos; como diabetes gestacional, defectos genéticos en las células beta, en la actividad de la insulina y enfermedades del páncreas exocrino; secundarios a químicos o drogas (23).

Estudios recientes sugieren que la diabetes no controlada o mal controlada se relaciona con una mayor susceptibilidad y gravedad de las infecciones, incluida la periodontitis (2). La enfermedad periodontal se ha designado como la sexta complicación de la diabetes (2) (Tabla 4.1).



Complicaciones de la diabetes mellitus

1. Retinopatía
2. Nefropatía
3. Neuropatía
4. Enfermedad macrovasculares
5. Alteración en la cicatrización de heridas
6. Enfermedad periodontal

Tabla 4. 1. Complicaciones "clásicas de la diabetes". Modificado de Carranza et al.

La influencia de la diabetes sobre el periodonto se traduce en el agrandamiento de la encía, formación de pólipos gingivales sésiles o pedunculados, proliferaciones gingivales polipoides, formación de abscesos, periodontitis, y movilidad dental (2, 24).

La diabetes mellitus ha sido considerada como un padecimiento bidireccional; por lo que se desarrollará efectos de la diabetes sobre la salud periodontal así como de la enfermedad periodontal sobre la diabetes mellitus.

La diabetes mellitus no produce gingivitis o periodontitis, pero la evidencia indica que modifica la respuesta de los tejidos periodontales a los factores locales ya que se reducen los mecanismos de defensa y existe una mayor susceptibilidad a infecciones; también se ve acelerada la pérdida ósea y se retrasa la cicatrización posquirúrgica de los tejidos periodontales (2).



La diabetes no controlada (hiperglucemia crónica) se relaciona con muchas complicaciones a largo plazo, como enfermedades microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía), macrovasculares (cardiovasculares, cerebrovasculares), una mayor susceptibilidad a infecciones y una mala cicatrización de heridas (2) (Fig. 4.1).

Efectos de la diabetes sobre la enfermedad periodontal.

El contenido de glucosa en el líquido gingival y la sangre de pacientes diabéticos pueden cambiar el medio de la microflora, induciendo cambios cualitativos en las bacterias que pueden contribuir a la gravedad de la enfermedad periodontal (2).

Existe la hipótesis de que la mayor susceptibilidad de los pacientes diabéticos a la infección, es provocada por deficiencias de los leucocitos polimorfonucleares, lo que produce una disfunción de la quimiotaxis, una fagocitosis defectuosa o una disfunción en la adherencia. En pacientes con diabetes mal controlada se altera la función de los leucocitos polimorfonucleares (PMN) y los monocitos/ macrófagos. Como resultado de esto se disminuye la defensa primaria (PMN) contra los patógenos periodontales y se da la proliferación bacteriana sin obstáculos. No se han encontrado alteraciones de la inmunoglobulina A (IgA), G (IgG) o M (IgM) en pacientes diabéticos (2).

Por otra parte los pacientes diabéticos con periodontitis tienen niveles significativamente más altos de IL-18 y PGE2, en el líquido

crevicular. La liberación de estas citocinas (IL-18, PGE, y TNF-alfa) por los monocitos es mucho mayor en los pacientes diabéticos.

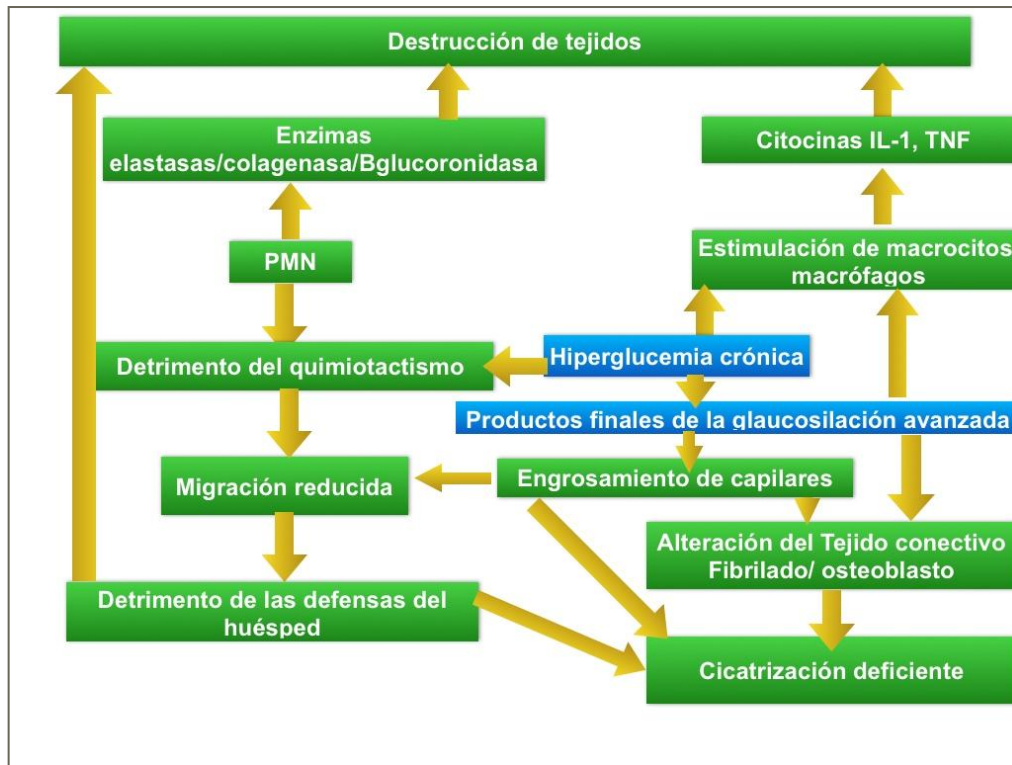


Figura 4.1. Acción de la diabetes mellitus sobre el huésped. Modificada de Lindhe.

La hiper glucemia crónica da por resultado la glucosilación no enzimática de numerosas proteínas, lo que lleva a la acumulación de productos finales de la glucosilación avanzada (PFG; sigla en inglés: AGE), que desempeña un papel central en las complicaciones de la diabetes. El aumento del ligamiento de AGE a macrófagos y monocitos puede dar por resultado un fenotipo celular destructivo con mayor sensibilidad a los estímulos, que produce una liberación excesiva de citocinas. El fenotipo alterado de los macrófagos debido al ligamiento con



AGE en la superficie celular, impide el desarrollo de macrófagos relacionados con la reparación. Esto contribuye al retardo de la cicatrización de las heridas que se observa en los pacientes diabéticos (3, 24) (Fig. 4.2).

La cicatrización de las heridas se perjudica por efectos acumulativos sobre la función celular en la forma ya descrita. En resumen, estos factores incluyen:

1. Disminución de la síntesis de colágeno por los fibroblastos.
2. Aumento de la degradación por la colagenasa.
3. Glucosilación de colágeno existente en los márgenes de la herida.
4. Remodelado deficiente y degradación rápida de colágeno recién sintetizado escaso en ligaduras cruzadas (3).

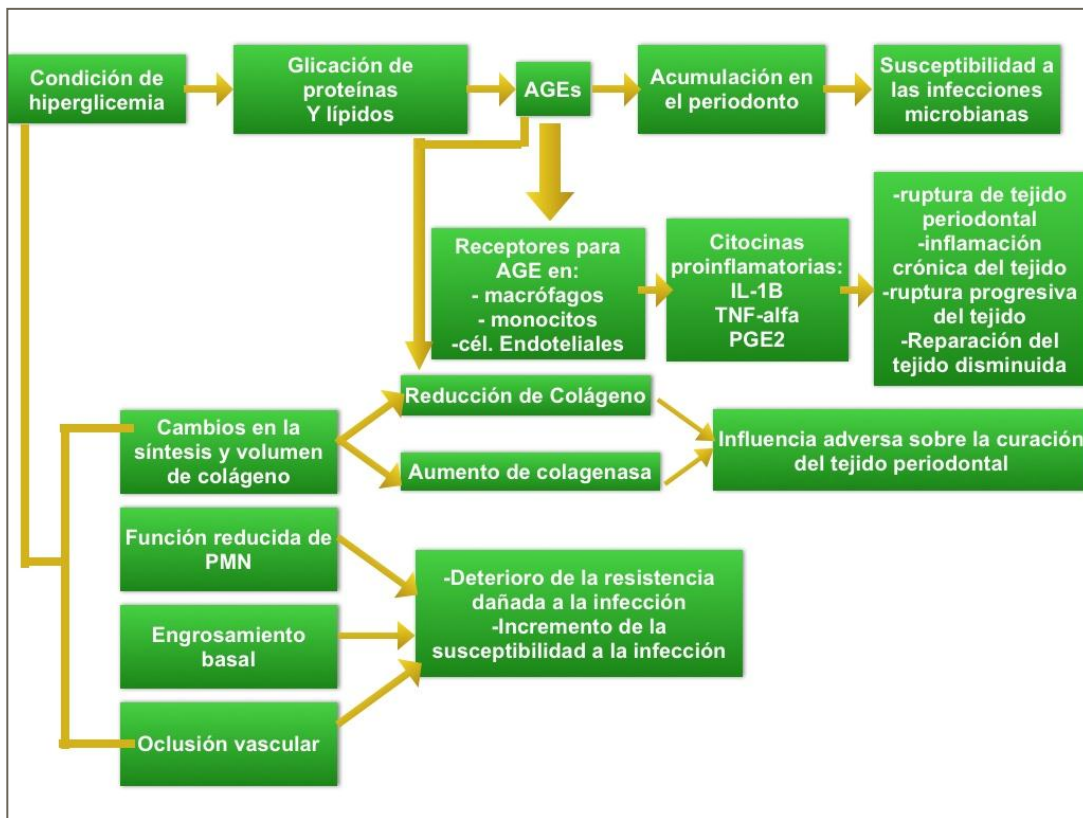


Figura 4.2. Efectos de la diabetes mellitus sobre la enfermedad periodontal. Modificada de Lan-Che Kuo.

Así la destrucción de tejido periodontal en pacientes diabéticos, puede ser una consecuencia de una exagerada respuesta inflamatoria monocítica, inducida por acumulación de AGE, que puede resultar en un aumento de la secreción de mediadores locales y sistémicos, lo que lleva a desarrollar periodontitis severa (25) (Fig. 4.3).

La modulación de esos mediadores proinflamatorios en pacientes diabéticos puede impedir el desarrollo de diversas complicaciones a largo plazo (2).

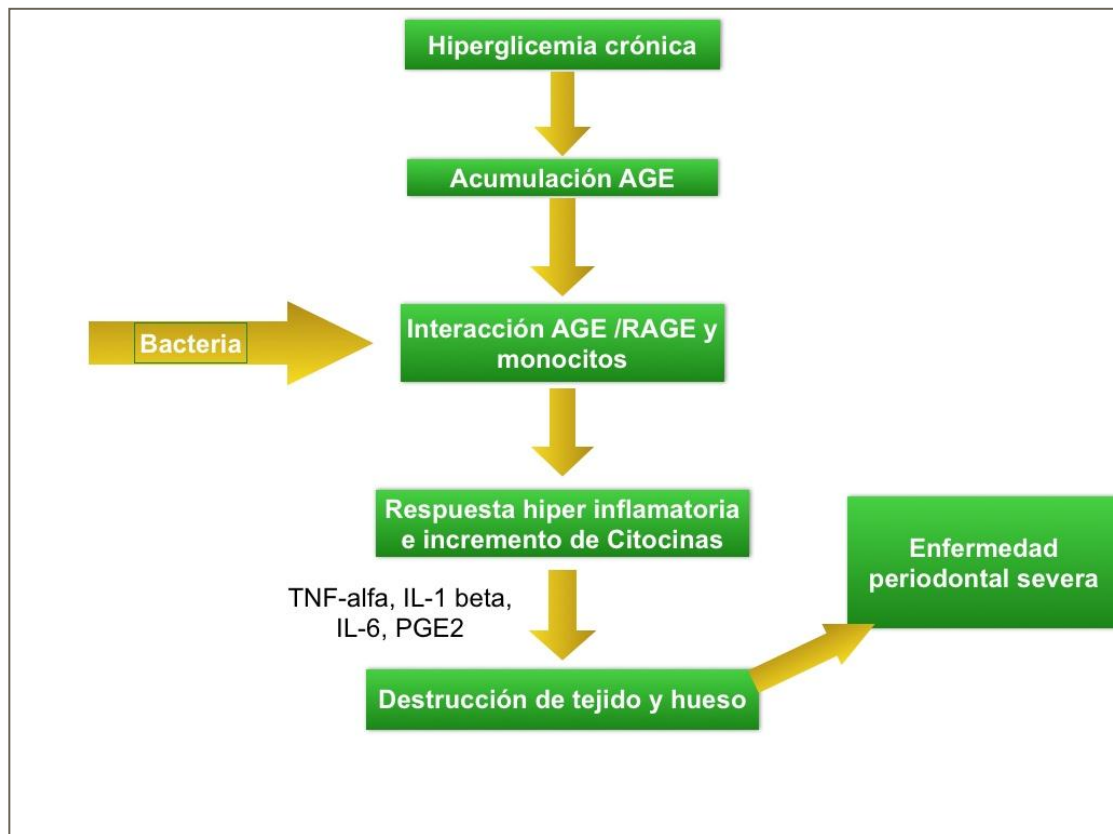


Figura 4.3. Posible conexión entre diabetes con la severidad de la enfermedad periodontal Modificada Southerland et al.

Efectos de la infección periodontal sobre la glicemia.

Cuando existe una infección bacteriana aguda, se puede presentar una resistencia a la insulina que se caracteriza por hiperglucemia e hiperinsulinemia. Los lipopolisacáridos producidos por *P. gingivalis*, son potentes inductores de IL-1B, PGE2, TNF-alfa; este último se ha sugerido como mediador de la resistencia a la insulina en la infección, lo cual perjudica la acción de la misma. Además de que las infecciones bacterianas pueden disminuir la insulina mediada por la captación de glucosa por el músculo esquelético y producir resistencia a la insulina en

todo el cuerpo (24). La acción de la enfermedad periodontal sobre los niveles de glucosa se explica en la figura (4.4).

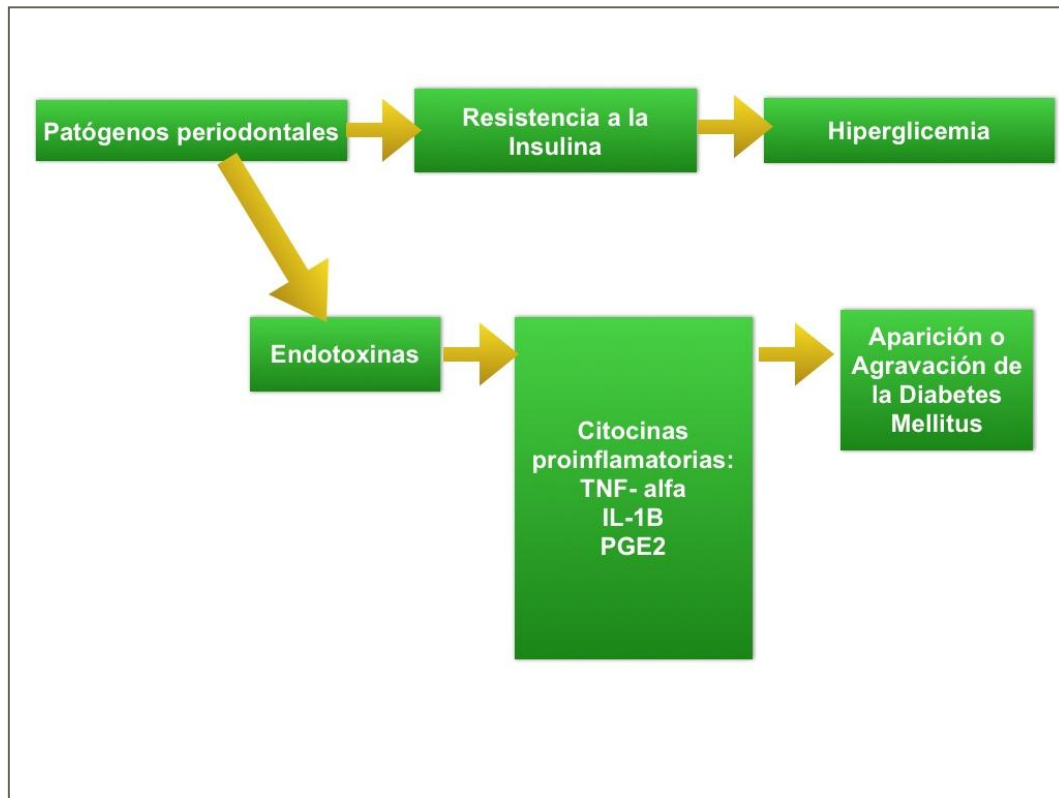


Figura 4.4. Influencia de la enfermedad periodontal sobre la diabetes mellitus. Modificada de L.C. Kuo et al.

Evidencia Científica.

En un estudio de casos y controles realizado en el año 2005 por Campus y col. en el que participaron 212 individuos, de los cuales 71 tenían diagnosticada diabetes mellitus tipo 2, y 141 pertenecían al grupo de controles. Todos los participantes fueron sometidos a una evaluación periodontal que consistió en medir la profundidad de la bolsa, el nivel de inserción clínica, la presencia de cálculo, el sangrado al sondeo y la valoración de la presencia de biofilm. Después de analizar la evaluación



periodontal encontraron que los pacientes con diabetes tipo 2 mostraron un bajo número de dientes presentes, un incremento en la profundidad de la bolsa de >4 mm, sangrado al sondeo y un alto índice de placa. Por lo que concluyeron que los pacientes con diabetes tipo 2 son más susceptibles a presentar enfermedad periodontal severa; y que las bacterias *P. gingivalis* y *T. forsythensis*, se encuentran tanto en pacientes con diabetes como en los controles, por lo que no son considerados como patógenos de la diabetes mellitus tipo 2 y sugieren que para controlar o evitar la enfermedad periodontal, los pacientes diabéticos deberán estar controlados para poder tener una microbiota oral parecida a los controles (26).

A diferencia de un estudio de casos y controles, realizado en el año 2006 por Souza y col., donde participaron 63 pacientes (44 con diabetes tipo 2 y 19 controles); obtuvieron que no hay diferencia en la glucosa de la sangre entre los pacientes diabéticos y los controles, ni siquiera después del tratamiento quirúrgico y el uso de antimicrobianos como la doxiciclina (27).

En un estudio de cohorte realizado por Lim y col., en el año 2007, con 181 pacientes adultos diagnosticados con diabetes, se evaluaron periodontalmente respecto al sangrado al sondeo y profundidad de la bolsa; también se les realizó análisis de sangre para hemoglobina glucosilada (HbA1c), alta sensibilidad a la proteína C reactiva y lípidos, lipoproteínas de alta densidad de colesterol, lipoproteínas de baja densidad de colesterol y triglicéridos. Los autores encontraron que la severidad de la enfermedad periodontal así como la profundidad de la



bolsa se ve asociada a los niveles inadecuados de HbA1c. La proteína C reactiva también se ve asociada con una aumentada profundidad de bolsa. Por lo tanto, concluyeron que el nivel de control de la glucemia que es medido por HbA1c, es el factor de riesgo que está más asociado para que el paciente diabético presente enfermedad periodontal (28).

En un ensayo clínico aleatorizado realizado por Saremi y col., en el año 2005, sobre una población de Indios adultos Pima que padecían de diabetes tipo 2 y enfermedad periodontal severa, se les realizó tratamiento periodontal, el cual consistió en raspado y alisado radicular ultrasónico así como el uso tópico y sistémico de antimicrobianos (doxiciclina 100 mg/día por 14 días). No se observó un resultado favorable en la reducción de *P. gingivalis*, 3 meses después del tratamiento; pero sí se notó una ganancia en el nivel de inserción y la reducción del 1% de la hemoglobina glucosilada tres meses después del tratamiento. También se observaron cambios sistémicos como la reducción en los niveles de la hemoglobina HbA1c. Por lo que concluyeron que la eliminación de *P. gingivalis* tiene el efecto de reducir los niveles de HbA1c sobre la glucosa en pacientes mal controlados, y que la administración de doxiciclina provee un beneficio adicional de lo que ofrecería un simple antimicrobiano (29).

En contraste en el ensayo clínico realizado por Christgau y col., en 1998, en pacientes con diabetes tipo 1 y 2 a quienes se les trató con raspado y alisado radicular, irrigación gingival con clorhexidina y



extracciones. Los autores concluyeron que este tipo de tratamiento no tuvo ningún efecto sobre la hemoglobina glucosilada, ya que *P. gingivalis*, seguía aún presente después del tratamiento en todos los pacientes diabéticos, los niveles de hemoglobina A1c no presentaron cambios después de la remoción de *P. gingivalis* y / o *B. forsythus* (30, 31).

El tratamiento de los pacientes diabéticos bien controlados es similar al de las personas sanas, que consiste en; raspado radicular, cirugía, extracción de dientes con infección (que puede tener efectos benéficos sobre el control glucémico), antibióticos, como tetraciclina o doxiciclina (en presencia de infecciones orales debido a la resistencia del huésped) (2,24).

Antes de iniciar los tratamientos dentales es importante asegurarse de que el paciente ha consumido una alimentación adecuada, sino puede haber riesgo de hipoglucemia. Los procedimientos deben de ser cortos, no traumáticos y libres de estrés como sea posible, ya que los niveles de corticoesteroides endógenos son generalmente más altos en ese momento.

Los pacientes diabéticos tipo 2, podrían reducir u omitir medicamentos hipoglucemiantes orales en el día del procedimiento, retomando su dosis normal al día siguiente (24).



5. ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Las enfermedades respiratorias afectan el pulmón, cavidad pleural, bronquios, tráquea, y el tracto respiratorio superior e incluyen desde un resfriado común a condiciones potencialmente mortales como la neumonía bacteriana o la EPOC (27).

Las vías respiratorias superiores se pueden contaminar con microorganismos provenientes de la región bucal, nasal y faríngea. Sin embargo, las vías respiratorias inferiores (donde se da el intercambio de gases) por lo general se mantienen libres de microorganismos debido a la combinación entre la inmunidad del huésped y el despeje mecánico mediante el reflejo de la tos, el transporte de los contaminantes aspirados por los cilios y el movimiento de las secreciones de la vía inferior hacia la tráquea (2). Sin embargo, las enfermedades respiratorias que se muestran más relacionadas con la enfermedad periodontal, son aquellas que pertenecen a las vías respiratorias inferiores.

La neumonía, es una infección de los pulmones provocada por bacterias, virus, hongos o micoplasma; se puede subdividir en neumonía adquirida en el hospital (nosocomial) y adquirida en la comunidad (2). Esta es causada por bacterias que residen sobre la mucosa orofaríngea, tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Candida albicans*, y especies anaeróbicas. A diferencia de neumonía adquirida en el hospital o nosocomial, es provocada por la aspiración de contenidos



orofaríngeos. Los posibles patógenos respiratorios (PRP), predominan en el tracto gastrointestinal y pueden atravesar el flujo esofágico hacia la orofarínge, donde se colonizan(2). Los microorganismos que usualmente se encuentran en esta infección son bacilos gram-negativos, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* (24). Aunque muchos casos son producto de la infección con bacterias anaeróbicas, incluidas las que se encuentran en el medio subgingival.

Los PRP también pueden originarse en la cavidad bucal, en donde la placa dental sirve como un reservorio de estos microorganismos; ya que los microorganismos que no suelen encontrarse se vuelven colonizadores de la placa después de la hospitalización prolongada. La placa subgingival también puede albergar PRP. Los patógenos periodontales putativos se han relacionado con la neumonía nosocomial; los microorganismos anaeróbicos de las bolsas periodontales pueden servir como el principal inoculo para las enfermedades respiratorias supurantes, que tienen una morbilidad y mortalidad importantes (2).

Los dientes y el periodonto son un reservorio de patógenos que desarrollarán infecciones respiratorias, ya que la placa dental es una fuente local importante donde habitan bacterias anaeróbicas que causan neumonía y otras infecciones respiratorias. Una vez unidas las bacterias a la superficie del huésped; se multiplican y colonizan las vías respiratorias superiores, estas bacterias pueden ser aspiradas hacia las vías respiratorias inferiores para después causar infecciones en ellas.



Diferentes mecanismos han sido propuestos para explicar cómo las bacterias orales pueden participar en la patogénesis de las infecciones respiratorias (Fig 5.1) dentro de las cuales están:

- Los patógenos orales (*P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*) pueden ser aspirados hacia el pulmón.

- La enfermedad periodontal asociada a las enzimas de la saliva pueden modificar la superficie de la mucosa para promover la adhesión y colonización de los patógenos respiratorios.

- La enfermedad periodontal asociada a enzimas puede destruir las películas salivales, que disminuye la defensa del huésped hacia los patógenos respiratorios.

- Citocinas (IL-1 alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-8 y TNF- alfa) liberadas de los tejidos periodontales pueden alterar el epitelio del tracto respiratorio e incrementar la susceptibilidad a la colonización de patógenos respiratorios. Subsecuentemente las respuestas inflamatorias también contribuyen a romper los tejidos pulmonares (24).

Los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades respiratorias son; el tabaquismo (causa más común de bronquitis crónica y enfisema), predisposición genética (defecto en el gen alfa 1- antitripsina) y otro tipo de factores ambientales (contaminación, fumadores pasivos) (24).

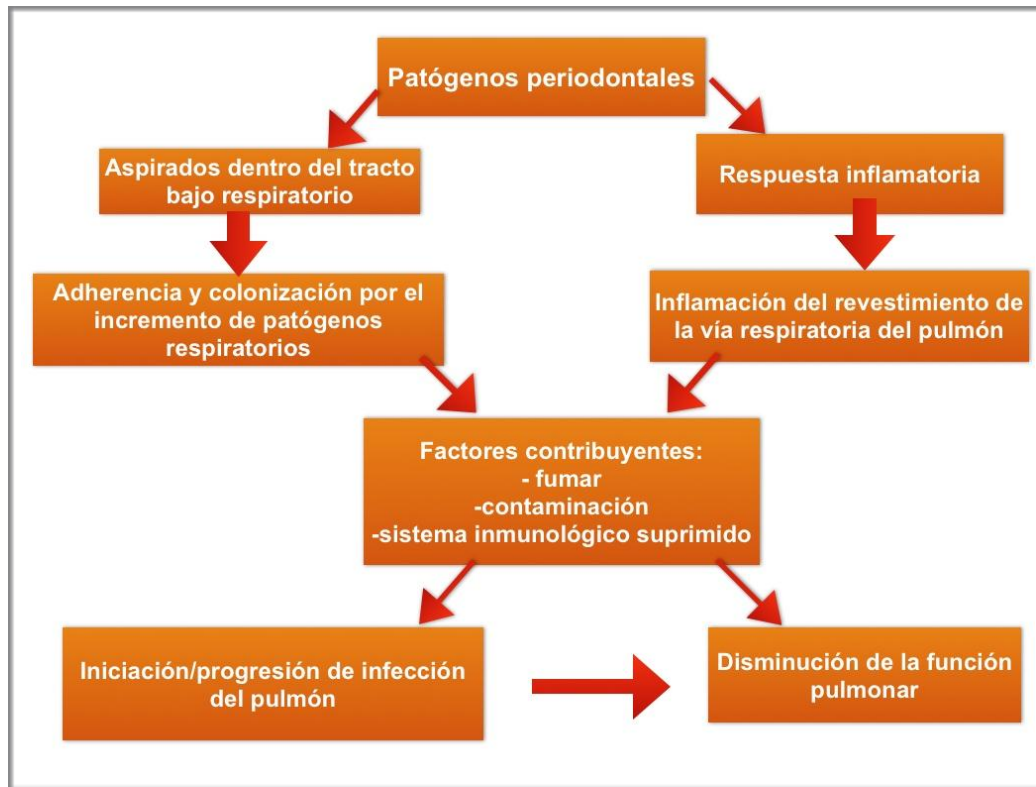


Figura 5.1. Explica la relación que existe entre la enfermedad periodontal y las enfermedades respiratorias. Modificada de Lan- Che Kuo.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), se caracteriza por una obstrucción de la vía aérea que produce bronquitis crónica o enfisema. Las glándulas mucosas de los bronquios se hacen más grandes y se da un proceso inflamatorio en el que los neutrófilos y las células mononucleares inflamatorias se acumulan dentro del tejido pulmonar (2, 24).

La EPOC comparte mecanismos patogénicos similares con la enfermedad periodontal. En ambas enfermedades se forma una respuesta inflamatoria en el huésped en respuesta a la agresión crónica: por parte de bacterias en la enfermedad periodontal y por parte de



factores como el tabaquismo en la EPOC. El influjo resultante de neutrófilos produce la liberación de enzimas oxidativas e hidrolíticas que producen la destrucción directa del tejido. El reclutamiento de monocitos y macrófagos provoca una liberación posterior de mediadores inflamatorios (2).

Evidencia Científica.

En un estudio de casos y controles realizado por Liu y col., durante el periodo de 2007-2010, se evaluaron la asociación de la higiene oral, la salud periodontal y la presencia de EPOC. Se asociaron las exacerbaciones de EPOC independientemente de la edad, sexo, tabaquismo; con datos como dientes remanentes, índice de placa alto, poco tiempo de cepillado. Concluyeron que la higiene bucal y la salud periodontal puede ser una medida preventiva para evitar las exacerbaciones de la EPOC (32).

En este estudio 392 pacientes con EPOC, fueron divididos en pacientes con frecuentes e infrecuentes exacerbaciones (≥ 2 veces y <2 veces en los últimos 12 meses); resultando 183 casos con EPOC (exacerbaciones frecuentes) y 209 controles (exacerbaciones poco frecuentes). Las exacerbaciones fueron definidas como un deterioro agudo en los síntomas clínicos como disnea creciente, tos, esputo, o volumen del esputo (32).

En un ensayo clínico realizado por Fourrier y col., en el año 2000, se reclutaron 60 pacientes con neumonía que fueron hospitalizados para administrarles ventilación mecánica. A un grupo de 30 pacientes, se les eliminó la placa y se les administró clorhexidina en gel (0.2%) tres veces



al día, el resto del grupo, se les administró un tratamiento placebo que consistió en enjuagues de bicarbonato isotónico. Los autores concluyeron que el uso de antisépticos para descontaminar la placa dental, disminuye la colonización de bacterias y puede reducir la infección de la neumonía nosocomial en pacientes a los que se les suministra ventilación mecánica (33).

La descontaminación selectiva es una técnica, que se usa en pacientes entubados y que están bajo ventiladores mecánicos; combina antibióticos sistémicos con antibióticos no absorbibles administrados de forma oral en un intento para erradicar los PRP del tracto digestivo y la oro faringe y, por tanto, minimizar el riesgo de infecciones respiratorias nosocomial (2).

Scannapieco y colaboradores concluyeron que las intervenciones usadas para mejorar la higiene bucal, como el cepillado mecánico y los enjuagues químicos antimicrobianos, tienen el potencial para disminuir el riesgo de neumonía nosocomial en pacientes de alto riesgo, como los de unidades de cuidado intensivo y los que están bajo ventiladores (2).

Hay evidencia de que la pobre salud oral, puede predisponer a enfermedades respiratorias, especialmente en pacientes de alto riesgo (residentes de hogares de la tercera edad, pacientes en terapia intensiva o pacientes hospitalizados que requieran ventilación mecánica).



6. CONCLUSIONES

La enfermedad periodontal tiene efectos adversos sobre las enfermedades sistémicas y puede tener un sentido inverso en algunas ocasiones.

En el caso de las enfermedades respiratorias se ha comprobado que la enfermedad periodontal empeora las enfermedades respiratorias; como en los pacientes con de ventilación mecánica, ya que permite el libre acceso de bacterias desde la orofaringe.

También se cree que la enfermedad periodontal tiene efectos adversos durante el embarazo, tales como parto prematuro y bajo peso al nacer, ya que se ve asociada con las contracciones uterinas; aunque dicha asociación todavía sigue investigándose.

Respecto en las enfermedades cardiovasculares, cuando un paciente presenta periodontitis, ésta contribuye al desarrollo de episodios tromboembólicos y aterosclerosis, debido a las agresiones sistémicas que pueden provocar las citocinas proinflamatorias.

Cuando un paciente es diagnosticado con diabetes mellitus, no significa que desarrollará periodontitis sino que la enfermedad sistémica reduce los mecanismos de defensa, por lo que existe un mayor riesgo de infecciones.

La enfermedad periodontal es considerada un factor de riesgo modificable, ya que al ser tratada, los niveles de concentración de las citocinas proinflamatorias que participan en el evento, reducen notablemente, por ello, es importante tener una salud periodontal estable, no sólo para facilitar la salud dental, sino también para reducir el riesgo de padecer de enfermedades sistémicas.



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Kumar, Abbas, Fausto. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. Séptima edición. Elsevier. Pp 779.
2. Newman, Takei, Klokkevold, Carranza. *Periodontología clínica*. Décima edición. Mc Graw Hill. pp 100-332. 639-643, 664-665.
3. Lindhe, Karring, Lang. *Periodontología Clínica e Implantología Odontológica*. 4a edición. Médica Panamerica, 2005, pp 74-76, 192, 383-394.
4. Steven Offenbacher, DDS, PhD, MMSc, and James D. Beckham, PHD *Chapel Hill, NC*. A perspective on the potential cardioprotective benefits of periodontal therapy. American Heart Journal. 2005. 149: 950-4.
5. Mario Sanz, Francesco D' Aiuto, John Deanfield, Francisco Fernández- Avilés. European workshop in periodontal health and cardiovascular disease - scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular disease: a review of literature. European Heart Journal of Supplements. 2010, 12: B3-B12.
6. Offenbacher S, Beck JD, Moss K, Mendoza L, Paquette DW, Barrow DA, et al. Results from the Periodontitis and Vascular Events PAVE Study: a pilot multicentered, randomized controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. J. Periodontol. 2009 Feb; 80 (2): 190- 201.
7. Marcaccini AM. Meschiari CA, Sorgi CA, Saraiva MCP, de Souza AM, Faccioli LH, et al. Circulating interleukin-6 and high sensitivity C- reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects. J. Periodontol. 2009 Abr; 80 (4): 594-602.



8. Seinost G, Wimmer G, Skerget M, Thaller E, Brodmann M,asser R, et al. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *Am Heart J.* 2005 Jun; 149 (6): 1050-4.
9. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J. Periodontol.* 2000 Oct; 71 (10): 1554-60.
10. Kasprzak A, Surdacka A, Tomczak M , Konkol M. Role of high endothelial postcapillary venules and selected adhesion molecules periodntal diseases: A review. *J. Periodntal Research* 2012. Marzo. 10: 1-14.
11. Stelzel M, Conrads G. Pankuweit S, Maisch B, Vogt S, Moosdorf R, et al. Detection of porphyromonas gingivalis DNA in aortic tissue by PCR. *J. Periodontol.* 2002 Ago; 73(8): 868-70.
12. Yao Z, Yang J, Pan L, Chen Z. Periodontal treatment: potential to reduce cardiovascular morbidity and/or mortality. *Med. Hypotheses.* 2009 Jul; 73 (1): 33-5.
13. Ying Ouyang X, Mei Xiao W, Chu Y, Ying Zhou S. Influence of periodontal intervetion the rapy in risk of cardiovascular disease. *Periodontol.* 2000. 2011 June; 56 (1): 227-57.
14. David W. Paquette, Nadine Brodala, Timothy C. Nichols. Cardiovascular disease, inflammation and periodontal infection. *Periodontology* 2000. 2007. 44: 113-126.
15. Haritha Avula, Jayakumar Avula. Periodontal Infections and Adverse Pregnancy Outcomes: The Oral Health—Fetal Connection. *Journal of Gynecologic Surgery* 2011, 27.
16. Benson, Pernoll. *Manual de obstetricia y ginecología.* Décima edición. Mc Graw Hill. Pp 381-384.
17. Cloherty, Eichenwald, Stark. *Manual de Neonatología.* Sexta edición. Wolters Kluwer. Pp 41-42.



18. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996; 67 (10 Suppl): 1103-1113.
19. Moore S, Randhawa M, Ide M. A case- control study to investigate an association between adverse pregnancy outcome and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 1-5.
20. Moore S, Ide M, Coward PY, Randhawa M, Borkowska E, Baylis R, et al. *A prospective study to investigate the relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcome*. *Br Dent J* 2004, 197: 251-8; discussion 247.
21. Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Hodgkins PM et al. Periodontal disease and preterm birth: results of a pilot intervention study. *J Periodontol* 2003; 74: 1214- 1218.
22. Jyoti Bansal, Abhishek Bansal, Navneet Kukreja, Urvashi Kukreja. Periodontal diseases as an emerging potential risk factor for adverse pregnancy outcomes: A review of concepts. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2011; 12:176-180.
23. Lozano, de Flores, Zaccari. *Endocrinología*. Quinta edición. Méndez Editores. Pp 321.
24. Lan-Che Kuo, Alan M. Polson, Taehon Kang. Association between periodontal diseases and systematic diseases. A review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. *Public Health*. April 2008, volume 122, Issue 4, Pages 417- 433.
25. Janet H. Southerland, George W. Taylor, Kevin Moss, James D. Beck, Steven Offenbacher. Commonality in chronic inflammatory diseases: periodontitis, diabetes, and coronary artery disease. *Priontology* 2000. 2006. Vol. 40, 130-143.
26. Campus, Salem, Uzzau, Baldoni, Tonolo. Diabetes and Periodontal disease: A case-control study. *J Periodontol* 2005; volume 76, number 3 : 418-425.



27. Weidlich, Cimoos, Mendes Pannuti, Opperman. Association between periodontal diseases and systemic diseases. *Braz Oral Research* 2008; 22 (Spec, Issue 1):32-43.
28. Lim LP, Tay FBK, Sum CF, Thai AC. Relationship between markers of metabolic control and inflammation on severity of periodontal disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 118-123.
29. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, et al. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 27–32.
30. Christgau M, Palitzsch KD, Schmalz G, Kreiner U, Frenzel S. Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus. Clinical, microbiological, and immune results. *J. Clin Periodontol* 1998; 25: 112-124.
31. Sara G. Grossi. Treatment of periodontal disease and control of diabetes: an assessment of the evidence and the need for future research. *Ann Periodontol* 2001; volume 6, number 1: 138-145.
32. Liu Z, Zhang W, Zhang J., Zhou X, Zhang L, Song Y, Wang Z. Oral hygiene periodontal health and chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Clin Periodontol* 2012; 39: 45-52.
33. Fourrier F. Cau-Pottier E, Boutigny H, Roussel-Delvallez M, Jourdain M, Chopin C. Effects of dental plaque antiseptic descontamination on bacterial colonization and nosocomial infections in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1239-1247.