

70

[Handwritten signature]



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

SEMINARIO DE TITULACIÓN DE
PARODONCIA
XXIV PROMOCIÓN

*ENFERMEDAD PERIODONTAL COMO
FACTOR DE RIESGO PARA ENFERMEDAD
CARDIOVASCULAR*

T E S I S I N A
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANA DENTISTA
P R E S E N T A N :

**ALEJANDRA FLORES DORANTES
BETSABÉ LÓPEZ MERLOS**

DIRECTOR:

C.D. M.O. JUAN CARLOS SILVA
BRAVO

ASESORA:

C.D. M.O. ALMA AYALA PÉREZ



FACULTAD DE
ODONTOLOGÍA

MÉXICO D.F. ENERO 2000

274020



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.

ALEJANDRA FLORES DORANTES

A DIOS

Por haberme dado la oportunidad de conocer la vida y permitirme llegar hasta donde estoy ahora.

A MIS PADRES

De quienes he recibido los ejemplos más elevados de amor, lealtad, responsabilidad y honradez.

Gracias por su apoyo, confianza, comprensión y por haberme brindado la oportunidad de estudiar una carrera. Los quiero mucho.

A MIS HERMANOS

Quienes fueron mis compañeros de juegos, travesuras, de escuela, alegrías, tristezas y peleas; porque a cada uno le debo su amistad, cariño sincero, enojo justo y hasta el injusto. Gracias a todos.

A MIS COMPAÑEROS

A todos y a cada uno de mis compañeros y amigos de la Facultad, con quienes compartí tantas vivencias, tantas alegrías, angustias, conocimientos y sueños de superación.

A MIS MAESTROS

A quienes les agradezco el haberme compartido su experiencia y conocimientos a lo largo de mi carrera, además de ser esa fuente de inspiración y ejemplo a seguir en la profesión de Cirujano Dentista; porque de muchos de ellos aprendí que antes de los "dineros" debe estar la ética, la honestidad y la sensibilidad del buen profesionalista.

BETSABÉ LÓPEZ MERLOS

**SEÑOR GRACIAS POR TU MISERICORDIA Y POR TU AMOR AL PERMITIRME
TERMINAR MIS ESTUDIOS.**

**"Y SABEMOS QUE A LOS QUE AMAN A DIOS TODAS LAS COSAS LES
AYUDAN A BIEN" Rom. 8:28**

A MIS PADRES

Dedico este trabajo a ustedes por su apoyo incondicional y por su amor; este logro es también suyo. Gracias por estar siempre a mi lado. Los Amo.

A MIS HERMANOS

Por comprenderme y por ser unas verdaderas amigas. Gracias por su cariño. A mi hermano, por llenar nuestras vidas de alegría. Los Amo.

A MI TÍA

Gracias por ser una segunda madre para nosotras, por tu apoyo y porque sé que podemos contar contigo siempre. Te Amo.

A MIS AMIGOS

Gracias por estar conmigo cuando más los necesito, por preocuparse por mí y llevarme en sus oraciones. Los quiero mucho.

**"PORQUE DE ÉL, Y POR ÉL, Y PARA ÉL, SON TODAS LAS COSAS. A ÉL SEA
LA GLORIA POR LOS SIGLOS. AMÉN". Rom 11:36**

GRACIAS

Al Dr. Juan Carlos por su paciencia, tiempo, dedicación y por compartir sus conocimientos con nosotras. Gracias.

A la Dra. Alma por todo su tiempo y preocupación por nosotras, poniéndonos a veces antes que su familia. Gracias.

A todos los maestros y amigos que encontramos a lo largo de esta etapa de nuestra vida y que fueron un gran apoyo e impulso para seguir adelante. Gracias.

*Al Honorable Jurado,
a quien exponemos con todo respeto el presente trabajo.*

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO 1

ENFERMEDAD PERIODONTAL9

- 1.1 Definición
- 1.2 Periodontitis del adulto
- 1.3 Evidencia indicadora de microorganismos específicos en la etiología de la enfermedad periodontal
- 1.4 Supuestos gérmenes patógenos periodontales
- 1.5 Microorganismos específicos

CAPÍTULO 2

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR18

- 2.1 Cardiopatía Isquémica
- 2.2 Patogenia Global
- 2.3 Arteriosclerosis y Aterosclerosis
- 2.4 Angina de Pecho
- 2.5 Infarto Agudo de Miocardio
- 2.6 Endocarditis Infecciosa

CAPÍTULO 3

INFLAMACIÓN31

- 3.1 Respuesta Inflamatoria
- 3.2 Acontecimientos Celulares
- 3.3 Mediadores químicos de la inflamación
- 3.4 Proteasas plasmáticas
- 3.5 Metabolitos del Ácido araquidónico

CAPÍTULO 4

ENFERMEDAD PERIODONTAL COMO FACTOR DE RIESGO PARA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR43

- 4.1 Factores de riesgo para la enfermedad periodontal
- 4.2 Patogénesis de la aterosclerosis
- 4.3 Mecanismos generales con que las infecciones pueden producir aterosclerosis
- 4.4 Mecanismos por los que las infecciones pueden contribuir a la aterosclerosis
- 4.5 Aterosclerosis por Agregación Plaquetaria
- 4.6 Predisposición Genética
- 4.7 Endocarditis infecciosa
- 4.8 Manejo periodontal de pacientes con alto riesgo para enfermedad cardiovascular

CONCLUSIONES70

BIBLIOGRAFÍA72

INTRODUCCIÓN

Hay una gran evidencia de que la periodontitis severa en la vida temprana, refuerza significativamente el riesgo de enfermedad sistémica. Entre éstas está la enfermedad cardíaca coronaria, el riesgo de muerte por ataque cardíaco, la aterosclerosis, accidente cerebrovascular, y bajo peso al nacer. Además, la periodontitis afecta la patogénesis de la diabetes mellitus de manera que puede empeorar la enfermedad. El propósito de este trabajo es presentar un nuevo paradigma para la patobiología de la periodontitis que demuestre cómo ésta, puede influir en la salud general y causar susceptibilidad con toda seguridad a enfermedad sistémica.

La Periodontitis puede reforzar la susceptibilidad a las enfermedades sistémicas de manera severa. Los lipopolisacáridos de las bacterias gram-negativas viables de la biopelícula y las citocinas proinflamatorias de la inflamación de los tejidos periodontales pueden entrar en la circulación en cantidades patogénicas. En consecuencia la periodontitis y las enfermedades sistémicas, como la enfermedad cardiovascular, pueden tener factores de riesgo comunes como fumar, género masculino, raza/etnia, stress, y envejecimiento. Esto indica que la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular, pueden compartir una senda etiológica similar.

Las similitudes notables de patología vascular bacterial-inducida y la historia natural de aterogénesis han llevado a ciertos investigadores para sugerir que, además de influencias genéticas y dietéticas, las infecciones de origen desconocido pueden contribuir a la patología cardiovascular.

CAPÍTULO 1

ENFERMEDAD PERIODONTAL

CAPÍTULO 1

ENFERMEDAD PERIODONTAL

La gingivitis y la periodontitis son los trastornos periodontales más frecuentes. La primera es un proceso inflamatorio de la encía, en el cual, el epitelio de unión, aunque modificado por la enfermedad, se une al diente en su nivel original; la porción más apical del epitelio de unión se localiza en el esmalte, en o cerca de la unión cemento-esmalte (UCE). Se habla de periodontitis cuando se pierden tanto la inserción del ligamento periodontal, como el soporte óseo alveolar. A esto se vincula la migración apical del epitelio de unión sobre la superficie radicular. La periodontitis se define como la migración del epitelio de unión hacia apical de la UCE.¹

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria del periodonto que se caracteriza por destrucción progresiva de los tejidos que sostienen el diente. Su etiología primaria es por infecciones microbianas mal definidas, que pueden estar compuestas por algunas de las 300 especies bacterianas que se han reconocido corrientemente en la cavidad oral. La enfermedad se considera que progresa en episodios periódicos, relativamente cortos, ocasionando destrucción tisular rápida seguida por reparo y períodos prolongados de remisión. A pesar de la distribución aparentemente desordenada de los episodios de actividad de la enfermedad, el resultado de la destrucción tisular exhibe un patrón irregular de pérdida de hueso alveolar y formación de bolsas, el cual es común a varias de las formas de periodontitis, aunque la distribución de los dientes más afectados puede

variar entre las enfermedades (periodontitis juvenil v/s periodontitis del adulto o periodontitis rápidamente progresiva). Muchos estudios indican que las células bacterianas se pueden encontrar en la pared de la bolsa de lesiones de periodontitis. La translocación de bacterias al interior de los tejidos desde el medio de la bolsa es muy común, evidenciada por ocurrencia de bacteremias en pacientes con periodontitis subsecuente a la masticación o a procedimientos de higiene bucal. Sin embargo, es importante distinguir entre la introducción pasiva de bacterias en los tejidos periodontales y la invasión activa, como puede ocurrir en una infección aguda, ya que las aplicaciones patológicas son completamente diferentes".²

PERIODONTITIS DEL ADULTO (PA)

La Academia Americana de Periodoncia (1986) la define: "Inflamación de tejidos de soporte de los dientes. Cambio destructivo progresivo que lleva a pérdida de hueso y ligamento periodontal. Extensión de la inflamación de la encía hacia el hueso adyacente".

La PA es una lesión eminentemente crónica, ya que ha sido posible evidenciar que se pierde aproximadamente 1 mm de soporte óseo en el transcurso de 3 años. La PA que inicialmente se presenta como una enfermedad exclusivamente inflamatoria, puede sufrir el impacto de factores colaterales cuya acción no es muy bien comprendida, como serían el trauma oclusal y los factores sistémicos. El hecho evidente es que el trauma de la oclusión y ciertos factores genéticos, nutricionales e

inmunológicos conducen a mayor pérdida de hueso de soporte y de estructuras periodontales en general, sin que haya sido posible evidenciar con claridad el papel que juegan cada uno de estos factores. Es posible que el tabaco además de producir halitosis favorezca el desarrollo de la enfermedad periodontal.¹

Aun cuando se han aislado más de 300 especies de bacterias en la cavidad bucal, solamente se consideran comprometidas el 5% en el desarrollo de la PA, con 1 % de ellas presente en forma repetitiva en 90% de los casos. Desafortunadamente la dificultad en el aislamiento, cultivo y clasificación de las diferentes especies, el carácter cíclico de la enfermedad y la variabilidad de la población bacteriana de individuo a individuo y de sitio a sitio, han impedido la selección de las bacterias realmente responsables de la destrucción de las estructuras de soporte del diente.²

La fisiopatología de la PA está íntimamente ligada a la acción de las bacterias organizadas en la llamada placa bacteriana (PB). La contribución de los factores sistémicos [nutrición, diabetes, disfunción de los polimorfonucleares (PMNs), etc], a pesar de que ha sido ampliamente investigada, no se ha podido valorar en su dimensión exacta. La tendencia actual es considerar estos factores sistémicos como condiciones que facilitan la acción bacteriana, al romper el equilibrio huésped/bacteria, en el mecanismo de defensa natural de los individuos.¹

La PA se inicia en el adulto joven y progresa durante toda la vida del individuo. Es la forma más común de periodontitis y la mejor estudiada. Su prevalencia aumenta de un 10% en la adolescencia a un 90% en la cuarta década de vida. Se ha estimado que pasados los 40 años de edad, la totalidad de la población exhibe algún signo de periodontitis.¹

Aspectos clínicos.

Los padecimientos periodontales se relacionan con la aparición de bolsas periodontales, así como por la pérdida de inserción apical a la UCE; estos dos sucesos se pueden presentar en cualesquiera de las superficies dentales uni o multirradiculares, y en furcaciones de estos últimos. En etapas más avanzadas, los dientes con periodontitis son móviles y se forman bolsas entre los mismos conforme se alejan de su posición original; con frecuencia, los dientes anteriores, superiores o inferiores se aproximan a los labios. Las bolsas pueden sangrar al ser examinadas, con posible exudado hemorrágico ó supurativo claro y acuoso.

En radiografías periapicales, se aprecian trastornos prematuros en el hueso, con el desarrollo de lesiones en forma de cráter, dispuestas de manera interproximal y con pérdida del hueso en la cresta del proceso alveolar interproximal, aún sin daño a la lámina dura. La pérdida generalizada u horizontal del hueso ocurrirá en caso de que afecte a la mayoría de los dientes, en la misma proporción.

La pérdida vertical de hueso se presenta cuando la evolución de ésta es más veloz en un punto, en comparación con otros. También se puede encontrar en furcaciones (entre las raíces), en individuos con periodontitis avanzada, puede alcanzar el ápice radicular, en cuyo caso el pronóstico es muy pobre.¹

EVIDENCIA INDICADORA DE MICROORGANISMOS ESPECÍFICOS EN LA ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL EN EL SER HUMANO

Antes se creía que la enfermedad periodontal era resultado de la gran acumulación de placa dental que básicamente era la misma. No obstante, ahora se piensa que las muchas formas diferentes de enfermedad periodontal se relacionan con las distintas cualidades de la placa dental y, se cree que las bacterias específicas son causa del origen y progreso de la enfermedad del periodonto. Estudios de la microflora cultivada predominante, revelan que de las 300 a 400 especies bacterianas que pueden estar en cavidad bucal, sólo un número reducido se relaciona con la enfermedad periodontal en seres humanos (Moore y col. 1983). El concepto de especificidad bacteriana ha sido confirmado por observaciones clínicas, por el efecto terapéutico del tratamiento antiinfeccioso y por modelos experimentales de periodontitis, en animales gnobióticos y convencionales.

Una variedad de microorganismos predominantemente gramnegativos participa en la etiología de la enfermedad periodontal como

A. actinomycetemcomitans, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, especie *Capnocytophaga*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, y *Wolinella recta*, así como ciertas bacterias grampositivas como la especie *Fusobacterium*.¹

Debido a que la periodontitis se presenta en una zona que en condiciones normales está habitada por muchas bacterias, identificar los microorganismos específicos que causan dicha afección resulta difícil si se aplican los mismos criterios que revelan los microorganismos causantes de monoinfecciones. Es decir, los postulados de Koch que se han utilizado para precisar el origen de enfermedades infecciosas causadas por microorganismos aislados que infectan sitios por lo demás estériles, no han sido de utilidad en los estudios de microflora periodontal.

SUPUESTOS GÉRMESES PATÓGENOS PERIODONTALES Y FACTORES DE VIRULENCIA BACTERIANA

Un avance clínico importante en Periodontología es la identificación de microorganismos bucales específicos, relacionados con lesiones en formas diferentes de enfermedad periodontal en seres humanos. Entre éstos se encuentran: el *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, los *Bacteroides* negro-pigmentados, *P. intermedia*, especies *Wolinella*, espiroquetas bucales, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum* y *Bacteroides forsythus*. Explicaremos la importancia del *A. Actinomycetemcomitans* (AA).

Actinobacillus actinomycetemcomitans (AA)

Este microorganismo tiene mucho que ver en la patogénesis de la periodontitis juvenil localizada (PJJ) (Zambon, 1985); también se vincula con los casos de periodontitis del adulto en las que se presenta pérdida ósea alveolar a una velocidad inusitada (Tanner y col., 1979), y con la periodontitis refractaria que continúa su progreso después de raspado y alisado radicular meticuloso, control de placa e incluso cirugía periodontal. El nicho ecológico bucal primario del *A. Actinomycetemcomitans*, (es decir, el medio donde es más probable que se encuentre), es la placa dental.¹

Los patógenos periodontales, como este microorganismo, son en verdad patógenos en el ser humano ya que causan enfermedad en sitios extrabucales como resultado de extensión directa o diseminación por vía sanguínea a partir de la cavidad bucal; por ejemplo, hay más de 60 casos referidos de endocarditis debida al AA. Entre ellos hay por lo menos dos de endocarditis debido a estos microorganismos resistentes a la penicilina en pacientes que la tomaron como antibiótico y parte de la profilaxis usual contra endocarditis bacteriana subaguda. Este germen también puede causar abscesos de la glándula tiroidea, infección del conducto urinario, abscesos cerebrales, osteomielitis vertebral, y otras infecciones. Por lo general, 19% de los casos referidos de infección extrabucal en seres humanos tiene pronóstico de muerte.¹

El microorganismo produce muchos factores de virulencia que pueden estar relacionados con la patogénesis de periodontitis. Éstos se clasifican como factores que ayudan a la colonización de la placa dental o del surco gingival, o de ambos, por ejemplo: cápsulas bacterianas y fimbrias; factores que le permiten evadir los mecanismos de defensa del huésped, tales como una leucotoxina que puede destruir leucocitos polimorfonucleares (Tsai y col. 1979), un componente que inhibe la quimiotaxis de estos leucocitos al sitio de infección, y factores que pueden causar destrucción hística, entre ellos: endotoxinas lipopolisacáridas que estimulan la resorción ósea, una colagenasa que deshace el tejido conectivo gingival y un factor que evita la cicatrización.

El factor principal que inhibe las defensas del huésped es la leucotoxina de la cepa γ -4; se trata de un factor termolábil que puede destruir los leucocitos polimorfonucleares en seres humanos y monos. Se neutraliza con suero de los pacientes con PJI, factor que puede participar en la resistencia del huésped a la infección. En sujetos con periodonto enfermo, las cepas aisladas de AA mostraron actividad leucotóxica en proporciones mayores, que las aisladas de sujetos sanos, lo que aporta más evidencia de la función de las leucotoxinas en la enfermedad (Zambon y col. 1983). Además, estas cepas leucotóxicas se encuentran con mayor frecuencia en pacientes jóvenes que en viejos, lo cual indica que el efecto de las leucotoxinas en la patogénesis de la enfermedad periodontal relacionada con el AA puede ser importante durante las fases tempranas de la enfermedad (Tsai y Taichman, 1986).¹

PARTICIPACIÓN DE MICROORGANISMOS ESPECÍFICOS

Muchos estudios en el decenio pasado señalan dos grupos de microorganismos en la etiología de la enfermedad periodontal. Es probable que el primer grupo de patógenos explique la mayor parte de los casos. El AA se relaciona con casi todos los casos de P.JL (80 a 90%) y en algunos de periodontitis del adulto; la *P. gingivalis* tiene que ver con la mayor parte de los casos de periodontitis de adulto (80 a 90%), con frecuencia junto con el *P. intermedia*.

El segundo grupo de microorganismos está vinculado con casos poco frecuentes de enfermedad periodontal. Dicho grupo incluye *Wolinella*, *E. corrodens*, *F. nucleatum*, espiroquetas y *B. forsythus*; además de otros microorganismos que tal vez estén vinculados.³

CAPÍTULO 2

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

CAPÍTULO 2

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las cardiopatías constituyen la principal causa de incapacidad y de muerte en todas las naciones industrializadas. En Estados Unidos, causan en la actualidad alrededor de 750 000 muertes anuales. La cardiopatía isquémica es la responsable de la gran mayoría de estas muertes.⁴

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La cardiopatía isquémica (CI) es la designación genérica de un grupo de síndromes estrechamente relacionados y consecutivos a isquemia; (desequilibrio entre el aporte y la demanda cardíaca de sangre oxigenada). La isquemia no sólo comprende la insuficiencia de oxígeno (hipoxia, anoxia), sino también la disminución de la disponibilidad de sustratos, nutrientes y la eliminación inadecuada de metabolitos. Dado que, en la inmensa mayoría de los casos, existe un estrechamiento o una obstrucción arterial coronaria aterosclerótica subyacente a la isquemia miocárdica, la CI a menudo se denomina arteriopatía coronaria (AC) o cardiopatía coronaria (CC).⁴

PATOGENIA GLOBAL.

Aunque algunos casos pueden estar relacionados con un aumento de la demanda miocárdica o con una reducción de la capacidad de transporte de oxígeno por la sangre, la influencia dominante en la causa de los

síndromes de CI es la disminución de la perfusión coronaria en relación con las demandas miocárdicas, debida en gran parte; a una compleja interacción dinámica entre el estrechamiento aterosclerótico fijo de las arterias coronarias epicárdicas, la trombosis intraluminal suprayacente a una placa aterosclerótica rota o fisurada, a la agregación plaquetaria y al vasoespasmo.⁴

Papel de las obstrucciones coronarias fijas.

Más del 90 % de los pacientes con CI presentan aterosclerosis coronaria estenosante avanzada (obstrucciones "fijas"). La mayoría tiene una o más lesiones, causantes de una reducción del 75 % como mínimo de la sección de corte de al menos una de las arterias epicárdicas principales, un grado de obstrucción en el cual el aumento del flujo coronario proporcionado por la vasodilatación compensadora ya no es suficiente para cubrir incrementos incluso moderados de la demanda miocárdica.⁴

Papel de la alteración aguda de la placa.

La isquemia miocárdica aguda, a menudo es precipitada por la rotura de placas ateroscleróticas que previamente tan sólo provocaban estenosis parcial, con hemorragia, producción de fisuras o ulceración. Esta lesión vascular es fundamental para el desarrollo de los síndromes coronarios agudos, angina inestable, infarto agudo de miocardio o muerte isquémica súbita en la mayoría de los pacientes. Las oclusiones importantes pero de desarrollo lento probablemente estimulen la formación, a través del

tiempo, de vasos colaterales bien desarrollados que pueden proteger contra el infarto. Así, en muchos pacientes, los episodios isquémicos agudos no son una complicación de las estenosis más completas, sino consecuencia de la rotura catastrófica de una placa rica en lípidos y moderadamente estenótica (generalmente del 50 al 75 %), que por sí sola era incapaz de inducir una angina estable antes de la disrupción. Esto va seguido a menudo de una trombosis mural o total.

En muchos casos, la organización fibrótica subsiguiente de la placa fragmentada y la trombosis suprayacente, constituyen un mecanismo importante de progresión y crecimiento de las lesiones ateroscleróticas. La mayor parte de las fisuras probablemente se vuelvan a sellar e incorporar trombos al mismo tiempo, pero sin producir síntomas clínicos.⁴

Papel del trombo coronario.

La trombosis coronaria, parcial o total, desempeña un papel crítico en los síndromes coronarios agudos. En el infarto de miocardio, el trombo añadido convierte a una placa parcialmente estenótica y rota en una estenosis completa. En la angina inestable se produce una trombosis mural transitoria muy próxima al momento del dolor torácico, y existe una relación temporal entre éste y los incrementos medidos de las concentraciones transcárdicas de tromboxano A₂ y otros contenidos plaquetarios. Esto indica una activación, secreción y agregación plaquetarias transitorias o "lábiles", y sugiere un aumento de tromboxano A₂ y otros mediadores en los sitios de disrupción de la placa, que

probablemente provoquen mayor agregación plaquetaria y vasoconstricción. La fragmentación intermitente del trombo puede dar lugar a oclusión vascular embólica en algunos pacientes. Así, el trombo mural no sólo se impacta en la luz del vaso para dificultar el flujo, sino que también puede servir como potente sustrato trombogénico y embolizar. Por último, el trombo es un potente activador de múltiples señales relacionadas con el crecimiento en las células musculares lisas; los episodios mediados por plaquetas y por células musculares lisas contribuyen al crecimiento de las lesiones ateroscleróticas.⁴

Papel de la vasoconstricción.

Puede haber vasoconstricción transitoria inducida en el lugar de disrupción de la placa y trombosis. Esto se produce en gran parte porque la elaboración, en las células endoteliales normales, de factores relajantes puede estar alterada a causa de la secreción de factores constrictivos.

Por tanto, los síndromes coronarios agudos de angina inestable, infarto agudo de miocardio y muerte súbita, comparten una base fisiopatológica común de la que la ruptura de la placa coronaria aterosclerótica es el principal acontecimiento anatomopatológico, al que se asocia el trombo intraluminal de plaquetas-fibrina. La angina típica suele ser consecuencia de aumentos de la demanda miocárdica de oxígeno que superan la capacidad de las arterias coronarias, marcadamente estenóticas, para aumentar el aporte de oxígeno. En la angina inestable, una fisura o disrupción relativamente pequeña de una placa

aterosclerótica puede dar lugar a una alteración brusca de la morfología de la placa, con agregación plaquetaria y formación de trombo mural y, frecuentemente, vasoconstricción, que ocasionan una reducción transitoria del flujo sanguíneo coronario. En algunos casos se producen microinfartos distales secundarios a tromboembolias. Además, en el infarto de miocardio, la disrupción de la placa induce una oclusión trombótica. La muerte súbita de origen coronario con frecuencia implica una lesión coronaria rápidamente progresiva, en la cual la disrupción de la placa y a menudo un trombo parcial (y posiblemente la embolización) ocasionan una isquemia miocárdica regional que induce una arritmia ventricular mortal.⁴

ARTERIOSCLEROSIS y ATEROSCLEROSIS

Arteriosclerosis: denominación genérica de cierto número de enfermedades en las que se produce el engrosamiento y la pérdida de elasticidad de la pared arterial. La aterosclerosis es la más importante de este grupo.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Debido a sus efectos sobre el cerebro, el corazón, los riñones, las extremidades y otros órganos vitales, las enfermedades vasculares son unas de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en los EE.UU. y en la mayoría de los países occidentales. En 1980, sobre una población de 226.5 millones de personas en los EE.UU., 551.400 fallecieron a causa de cardiopatía isquémica y 169.500 a causa de

enfermedades cerebrovasculares relacionadas con enfermedad arterial. Diez años antes, sobre una población de 203,3 millones de personas, se registraron 666.700 fallecimientos causados por cardiopatía isquémica y 207.200 por enfermedades cerebrovasculares. A pesar de esta mejoría, la cardiopatía aterosclerótica y el ictus siguen siendo problemas sanitarios de importancia capital. En muchas sociedades se registra una incidencia de aterosclerosis muy inferior a la de EE.UU.⁴

Entre los varones de raza blanca de edades comprendidas entre 25 y 34 años la tasa de mortalidad por cardiopatía coronaria se acerca a 1:10.000; entre 55 y 64 años es próxima al 1:100. Esta relación con la edad puede deberse al tiempo requerido para el desarrollo de las lesiones o a la duración de la exposición a los factores de riesgo.

En los últimos 50 años se han estudiado con intensidad la enfermedad arterial obliterante, su relación con las hiperlipidemias y la evolución de las denominadas estrías grasas y del ateroma. Se han efectuado grandes progresos en el conocimiento de la arteriosclerosis, la aterosclerosis y las hiperlipidemias, con un énfasis especial sobre el colesterol. La mejoría registrada en cuanto a la morbilidad y mortalidad por cardiopatía isquémica se considera secundaria al menos en parte, con los cambios en el modo de vida de las personas.⁴

Etiología

La presencia en un individuo determinado de uno o más de ciertos factores bioquímicos, fisiológicos o ambientales, conocidos como factores de riesgo, aumenta la posibilidad de desarrollo de aterosclerosis y sus complicaciones.⁴ Los principales factores de riesgo son: (1) hipertensión, (2) la elevación de los niveles de lípidos en suero. Existen pruebas concluyentes de la relación recíproca entre una elevada concentración de colesterol sérico y una baja concentración de lipoproteínas de alta densidad (LAD) en el plasma y la incidencia de aterosclerosis y sus complicaciones. (3) tabaquismo, (4) diabetes mellitus, (5) obesidad y (6) sexo masculino.⁵

Entre los factores de riesgo probables se incluyen la inactividad física, la edad avanzada, ciertos patrones de conducta y tipos de personalidad, la dureza del agua utilizada para beber y los antecedentes familiares de aterosclerosis prematura. La hipertrigliceridemia se asocia habitualmente a obesidad y también presenta una relación causal con el alcohol.⁴

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

La arteriosclerosis es una enfermedad generalizada. Tanto las pequeñas arterias musculares como los grandes vasos, desarrollan una hipertrofia de la capa media y una fibrosis subintimal con degeneración hialina. Estas alteraciones pueden afectar las arterias o las arteriolas de

la microcirculación. Durante el proceso de envejecimiento se desarrolla una fibrosis y cierto engrosamiento de la capa íntima, junto con debilitamiento y rotura de las laminillas elásticas de las paredes de los grandes vasos (p. ej., la aorta y sus ramas principales), se produce cierto grado de atrofia de la capa media (capa muscular lisa), dilatándose la luz de la aorta o de una de sus ramas (aneurisma. ectasia). Cada vez resulta más evidente que el debilitamiento de la pared y la consiguiente formación de ectasias y aneurismas puede tener una base genética.⁴

Se produce una ligera calcificación difusa con pérdida global de elasticidad de la pared vascular. Desde un punto de vista hemodinámico se registra una ampliación de la presión diferencial y un incremento de la presión sistólica. Años más tarde aparecen zonas de degeneración focal en el músculo liso de la capa media: en algunas áreas con lesiones puntiformes calcificadas se desarrolla medula ósea. A menudo la luz arterial es normal o más amplia. Sin embargo pueden desarrollarse una lesión y una ulceración en la capa íntima, seguida por formación de trombos embolia o trombosis completa. Debido a que la arteriosclerosis es una enfermedad prácticamente universal, se considera que forma parte del proceso de envejecimiento.⁴

El ateroma o placa aterosclerótica, constituye la lesión anatomopatológica más importante de la aterosclerosis; representa un proceso final iniciado con la sedimentación de lípidos en las células musculares lisas de las capas íntima y media de la pared arterial. Los

componentes más notables de los ateromas son las grandes cantidades de lípidos en su mayor parte colesterol y ésteres de colesterol. Es probable que la lesión inicial se localice en la capa íntima. Después de esta lesión, se registra una proliferación de las células musculares lisas: algunas migran hasta la íntima, donde resultan afectadas por elementos hemáticos con los que entran en contacto, especialmente plaquetas y lipoproteínas. Las plaquetas, contienen un factor estimulante de la proliferación y migración de las células musculares lisas. Las lipoproteínas, especialmente las lipoproteínas de baja densidad (LBD), se unen a las células musculares lisas y estimulan su crecimiento. La captación de LBD puede transformarse en aterosclerosis, mediante la introducción de colesterol (que es un componente principal de las LBD) en la pared vascular, lo que normalmente sería una respuesta tisular limitada a la agresión. Las células musculares lisas también sintetizan colágeno, elastina y otras proteínas presentes, en cantidades crecientes en la lesión ateromatosa. El colágeno provoca la acumulación de tejido fibroso, al que se añaden lípidos y residuos celulares.⁶

La aterosclerosis se sobreañade a la arteriosclerosis generalizada de los vasos envejecidos, afectando la aorta y todas sus ramas, aunque las lesiones presentan una distribución segmentaria, en vez de difusa o uniforme. Por esta razón, es posible que la aorta o una arteria principal se encuentre intensamente afectada por placas de ateroma dispersas y confluyentes en un segmento corto adyacente a una porción de pared

vascular casi normal. Las placas de ateroma provocan una obstrucción de la circulación mediante su protrusión en la luz arterial.⁶

ANGINA DE PECHO

La angina de pecho es un complejo sintomático de CI, caracterizado por crisis paroxísticas de malestar torácico subesternal o precordial (descrito de diversos modos como constrictivo, opresivo, sofocante o en cuchillada) causado por isquemia miocárdica transitoria (15 segundos a 15 minutos) que no llega a producir la necrosis celular que define al infarto. Existen tres patrones de angina de pecho que se superponen: 1) angina estable o típica; 2) angina variante, y 3) angina inestable o progresiva. Están causadas por diversas combinaciones de demanda miocárdica creciente y perfusión miocárdica decreciente, debidas a placas estenosantes fijas, placas rotas, vasoespasmo, trombosis, agregación plaquetaria y embolización. Los episodios se producen en cada paciente, determinado a diferentes niveles de ejercicio en diferentes momentos. Además, cada vez se tiene mayor certeza de que no todos los episodios isquémicos son percibidos por los pacientes, a pesar de que tales episodios pueden tener aplicaciones pronósticas adversas ("isquemia silente").⁶

La patogenia de la angina de pecho típica, parece ser la reducción de la perfusión coronaria hasta un nivel crítico a causa de aterosclerosis coronaria estenosante crónica; esto hace que el corazón sea vulnerable a una mayor isquemia, siempre que exista un aumento de la demanda, como

el producido por actividad física, excitación emocional o cualquier otra causa que aumente el trabajo cardíaco.⁶

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO (IAM)

Es una necrosis isquémica del miocardio habitualmente ocasionada por la reducción súbita de la irrigación sanguínea coronaria a un segmento del miocardio.

ETIOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

En más del 90% de los pacientes con IAM, un trombo reciente ocluye la arteria (previamente produce una obstrucción parcial ocasionada por una placa aterosclerótica), que irriga la región lesionada. Es probable que la alteración de la función plaquetaria, inducida por la lesión endotelial en la placa aterosclerótica, contribuya a la génesis del coágulo. En alrededor de 2/3 de los casos, se registra una trombólisis espontánea de manera que al cabo de 24 hrs solo se encuentra una oclusión trombótica en aproximadamente el 30% de los casos. En la angina inestable, 1/3 o más de los pacientes estudiados angiográficamente presentan una oclusión trombótica parcial en el vaso que irriga la región afectada de isquemia recurrente.⁴

El IAM es una enfermedad localizada de forma predominante en el ventrículo izquierdo (VI), aunque la lesión puede extenderse hasta el ventrículo derecho (VD) o la aurícula. Por lo general, el infarto del VD se forma como consecuencia de una oclusión de la arteria coronaria dicha, y

se caracteriza por una elevada presión de llenado del VD, a menudo con una importante insuficiencia tricúspide.⁴

ENDOCARDITIS INFECCIOSA

La endocarditis infecciosa (EI), una de las infecciones más graves, se caracteriza por colonización o invasión de las válvulas cardíacas o del endocardio mural por un agente microbiano, lo que da lugar a la formación de vegetaciones voluminosas y friables, cargadas de microorganismos. No sólo las válvulas, sino también pueden infectarse la aorta (endoaortitis infecciosa), los sacos aneurismáticos u otros vasos sanguíneos. Prácticamente cualquier forma de agente microbiano incluidos hongos, rickettsias y clamidias, han sido responsables de estas infecciones en un momento u otro, aunque la mayoría de los casos son bacterianos, de ahí el término usual de endocarditis bacteriana. El diagnóstico precoz y el tratamiento eficaz de la EI pueden modificar de forma significativa las perspectivas del paciente.⁴

EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA.

La EI puede desarrollarse en corazones previamente normales, pero diversas anomalías cardíacas predisponen a esta forma de infección. Igualmente importantes como influencias predisponentes son: neutropenia, inmunodeficiencia (incluidos los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), inmunosupresión terapéutica (como ocurre en los receptores de trasplantes), catéteres vasculares permanentes, diabetes mellitus y abuso de alcohol y de drogas

intravenosas. Los depósitos estériles de plaquetas-fibrina que se acumulan en los sitios de impacto de las corrientes en chorro, creadas por enfermedades valvulares preexistentes o por catéteres, pueden ser asimismo importantes en el desarrollo de una endocarditis subaguda.

Más de la mitad de los casos son atribuibles a diversos estreptococos siendo el grupo viridans el más destacado (no el grupo responsable de la Fiebre Reumática), constituyen la causa dominante de enfermedad subaguda y, como microorganismos de virulencia relativamente baja, por lo general sólo consiguen establecerse en corazones con alguna enfermedad o predisposición subyacente. Por el contrario, el *Staphylococcus aureus*, altamente virulento, es el responsable global del 20-30%, aproximadamente, de los casos; puede infectar válvulas normales y es la principal causa de endocarditis aguda. Otros agentes etiológicos significativos son: *Streptococcus pneumoniae*, bacilos entéricos gramnegativos y hongos. Una válvula puede verse afectada simultáneamente por varios microorganismos diferentes. En los drogadictos por vía intravenosa predominan las lesiones del lado izquierdo, aunque es frecuente la afectación de las válvulas derechas; el principal microorganismo es *S. aureus*.⁴

CAPÍTULO 3

INFLAMACIÓN

CAPÍTULO 3 INFLAMACIÓN

La respuesta inflamatoria tiene lugar en el tejido conjuntivo vascularizado e implica a los constituyentes celulares y extracelulares del mismo incluyendo el plasma, las células circulantes y los vasos sanguíneos. Las células circulantes son los neutrófilos, monocitos, eosinófilos, linfocitos, basófilos y plaquetas. Las células del tejido conjuntivo son las células cebadas, que se sitúan alrededor de los vasos sanguíneos: los fibroblastos formadores del propio tejido conjuntivo, y ocasionales macrófagos y linfocitos residentes. La matriz extracelular (MEC), está constituida por proteínas fibrilares estructurales (colágeno, elastina), glucoproteínas adhesivas (fibronectina, laminina, colágeno no fibrilar, entactina, tenascina) y otras. La membrana basal es un componente especializado de la MEC, y está formada por glucoproteínas adhesivas y proteoglicanos.⁴

La inflamación presenta dos fases bien diferenciadas, aguda y crónica. La inflamación aguda tiene una evolución relativamente breve, con una duración que oscila entre minutos, horas y pocos días; sus características principales son la exudación de fluido y de proteínas plasmáticas (edema), y la migración de leucocitos (predominantemente neutrófilos). Por otra parte, la inflamación crónica tiene una duración mayor y se caracteriza histológicamente por la presencia de linfocitos y

macrófagos, y por la proliferación de vasos sanguíneos y tejido conjuntivo.⁴

Las respuestas vascular y celular de las formas aguda y crónica de la inflamación, están mediadas por factores químicos procedentes del plasma o de las células y que son activados por el propio estímulo inflamatorio. Estos mediadores actúan de formas aislada, secuencial o en combinación, y en fases posteriores amplifican la respuesta inflamatorio e influyen en su evolución.

De todas formas, debemos recordar que las células y tejidos necróticos -cualquiera que sea la causa que haya producido la necrosis- también pueden activar por sí mismos la elaboración de los mediadores de la inflamación. Esto es lo que ocurre en los procesos de inflamación aguda secundarios al infarto de miocardio.⁴

ACONTECIMIENTOS CELULARES: EXTRAVASACIÓN Y FUNCIÓN DE FAGOCITOSIS DE LOS LEUCOCITOS

Una de las funciones más características e importantes de la inflamación, es el aporte de leucocitos a la zona de la lesión. Los leucocitos fagocitan a los agentes patógenos, destruyen las bacterias y otros microorganismos, degradan el tejido necrótico y a los antígenos. Por desgracia los leucocitos también pueden prolongar la inflamación e inducir

lesión tisular al liberar enzimas, mediadores químicos y radicales tóxicos del oxígeno.

La secuencia de acontecimientos que se produce desde que los leucocitos salen de la luz vascular hasta que alcanzan el tejido intersticial (extravasación) se puede dividir en los siguientes pasos: 1) en la luz vascular: marginación, rodamiento y adhesión; 2) trans migración a través del endotelio (también denominada diapédesis), y 3) emigración en los tejidos intersticiales hacia un estímulo quimiotáctico.⁴

Cuando el flujo de la sangre es normal, los eritrocitos y leucocitos permanecen confinados en una columna axial central, de manera que sólo está en contacto con el endotelio una capa de plasma con muy pocas células. A medida que disminuye la velocidad del flujo sanguíneo en las fases iniciales de la inflamación (debido al incremento de la permeabilidad vascular), los leucocitos abandonan su posición en la columna central y se sitúan en la periferia, a lo largo de la superficie endotelial. Este proceso inicial, denominado marginación, se debe principalmente a las alteraciones en las condiciones hemodinámicas, producidas por el retraso en la circulación de la sangre. Más tarde, los leucocitos -de forma individual y en filas-, se colocan sobre el endotelio y se adhieren al mismo de forma transitoria (un proceso que se denomina rodamiento) para, finalmente, descansar en algún otro punto en el que se adhieren firmemente al endotelio (parecidos a "guijarras sobre los que corre el agua del arroyo sin llegar a moverlos").¹⁴ De esta forma, el endotelio puede quedar

literalmente revestido por leucocitos, lo que se ha denominado pavimentación. Tras su adhesión firme al endotelio, los leucocitos dirigen sus pseudópodos hacia las uniones que existen entre las células endoteliales, se introducen apretadamente a través de las mismas y quedan situados entre la célula endotelial y la membrana basal. Finalmente, atraviesan la propia membrana basal y salen al espacio extravascular. Este mecanismo de salida lo utilizan los neutrófilos, monocitos, linfocitos, eosinófilos y basófilos. Describiremos a continuación los mecanismos moleculares de cada uno de estos pasos.⁴

ADHESIÓN Y TRANSMIGRACIÓN

La adhesión y trans migración de leucocitos están determinadas principalmente por la fijación de moléculas complementarias de adhesión a la superficie de los leucocitos y células endoteliales (como una llave y una cerradura) Los mediadores químicos -factores quimiotácticos y ciertas citocinas-, influyen en estos procesos modulando la expresión de superficie y la intensidad de fijación de estas "moléculas de adhesión". Los receptores de adhesión implicados, pertenecen a tres familias de moléculas: las selectinas, las inmunoglobulinas y las intestinas.⁴

Las selectinas, son la E-selectina (también conocida como ELAM-1), que está confinada al endotelio; la P-selectina (denominada GMP140) que está presente en el endotelio y en las plaquetas, y la L-selectina (denominada LAM-1), que se puede observar en la mayor parte de los tipos de leucocitos. Las selectinas P y E se unen, a través de la región

relacionada con la lectina, a las formas sialiladas de los oligosacáridos que, a su vez, están unidas de forma covalente a diferentes glucoproteínas de la superficie celular. La L-selectina se une a glucoproteínas de tipo mucina (GlyCAM-1 y CD34).⁴

La familia molecular de las inmunoglobulinas incluye dos moléculas de adhesión endotelial: MAIC-1 (molécula de adhesión intercelular-1) y MAV-1 (molécula de adhesión vascular-1); estas dos moléculas interactúan con las integrinas de los leucocitos. Los principales receptores de integrina para la MAIC-1 son las intestinas P2 LFA-1 y MAC-1 (CD11a/CD18 y CD11b/CD18), mientras que para la MAV-1 lo es la integrina P, VLA-4 (integrina OC4PI).

La secuencia de acontecimientos para la adhesión y trans migración de neutrófilos en la inflamación aguda incluiría los siguientes pasos: 1) en primer lugar se produce una adhesión inicial rápida y relativamente laxa, que corresponde al rodamiento y en la que están implicadas principalmente las selectinas P y L nativas, así como -en el endotelio inducido por las citocinas- la selectina E; 2) los leucocitos son activados más tarde por agentes elaborados por el endotelio y otras células, o bien procedentes de la propia zona de lesión, cuyo objeto es el de incrementar la intensidad de fijación de sus integrinas; 3) después, los leucocitos se unen de forma estable al endotelio -principalmente a través del mecanismo P2 integrina-MAIC-1 y más tarde presentan la trans migración.⁴

Después de atravesar las uniones endoteliales, los leucocitos son retrasados temporalmente en su trayecto por la membrana basal continua; no obstante al final logran atravesarla debido probablemente a la secreción de colagenasas que degradan dicha membrana basal.

El tipo de leucocito que presenta migración depende de la fase de evolución, de la lesión inflamatoria y del tipo de estímulo lesivo. En la mayor parte de los casos de inflamación aguda, los neutrófilos predominan en el infiltrado inflamatorio durante las primeras 6 a 24 horas, y posteriormente son sustituidos por monocitos a las 24 a 48 horas. Esta secuencia se puede explicar con la activación de diferentes parejas de moléculas de adhesión y de factores quimiotácticos en las distintas fases de la inflamación. Además, los neutrófilos tienen una vida muy corta y desaparecen a las 24 a 48 horas, mientras que los monocitos sobreviven más tiempo. No obstante, existen excepciones a este patrón de exudación celular.⁴

QUIMIOTAXIS Y ACTIVACIÓN LEUCOCITARIA

Después de la extravasación, los leucocitos emigran en los tejidos hasta alcanzar la zona de lesión, a través de un proceso que se denomina quimiotaxis y que se puede definir como la locomoción orientada según un gradiente químico. Todos los granulocitos, monocitos y -en menor grado- linfocitos, responden a los estímulos quimiotácticos con grados diferentes de velocidad.

Diversas sustancias exógenas y endógenas pueden actuar como factores quimiotácticos. Los agentes exógenos más comunes son los productos bacterianos. Algunos de ellos son péptidos que poseen un aminoácido terminal, N-formil-metionina; otros tienen una naturaleza lipídica. Los mediadores químicos endógenos, son: 1) los componentes del sistema del complemento, especialmente C5a; 2) los productos de la vía de la lipoxigenasa, principalmente el leucotrieno B4 (LTB4), y 3) las citocinas, en particular las de la familia IL-S.⁴

Además de estimular la locomoción, muchos factores quimiotácticos -especialmente para concentraciones elevadas de los mismos-, inducen otras respuestas en los leucocitos que se encuadran bajo la denominación común de "activación leucocitaria". Estas respuestas, que también pueden ser inducidas por la fagocitosis y por los complejos antígeno-anticuerpo, son las siguientes: Producción de metabolitos del ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos, debido a la activación de la fosfolipasa A2 por el DAG y al incremento en el calcio intracelular.

Degranulación y secreción de enzimas lisosomales, y activación del estallido oxidativo.

Estos dos procesos están inducidos por la activación de la proteína cinasa mediada por el DAG. La activación de la fosfolipasa D intracelular por el incremento en la afluencia de calcio contribuye a la acumulación mantenida de DAG.⁴

Modulación de las moléculas de adhesión leucocitaria

Ciertos factores quimiotácticos producen un incremento en la expresión de superficie y, como ya hemos señalado previamente, en la intensidad de adhesión de la integrina LFA-1, lo que permite la adhesión firme de los neutrófilos activados a la MAIC-1 en el endotelio. Por el contrario, los neutrófilos liberan selectina L a través de su superficie, lo que les hace menos adherentes al ligador selectina L en la superficie del endotelio.

Un fenómeno que ha sido descubierto recientemente en la activación de los linfocitos es el denominado "cebamiento", que es el aumento de la velocidad e intensidad de la activación leucocitaria por la exposición de esta célula a un mediador que, por sí mismo, produce una activación muy escasa. En particular, la citocina FNT incrementa de forma importante la activación de los leucocitos por otros agentes quimiotácticos.⁴

FAGOCITOSIS

La fagocitosis y la liberación de enzimas por los neutrófilos y macrófagos, constituyen dos de los principales efectos benéficos de la acumulación de leucocitos en el foco de inflamación. La fagocitosis se lleva a cabo a través de tres pasos distintos aunque relacionados entre sí: reconocimiento y contacto con la partícula que va a ser ingerida por el leucocito; englobamiento de la partícula con formación posterior de una

vacuola fagocitaria, y destrucción o degradación del material fagocitado".⁴

MEDIADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACIÓN

Los mediadores de la inflamación son las citocinas, entre las que se incluyen las linfocinas y los productos de las células mononucleares, epiteliales y otras. Las citocinas son proteínas o sustancias polipéptidas semejantes a las hormonas que tienen muchos efectos, entre ellos la resorción ósea. La interleucina-1 y el factor de necrosis tumoral (FNT), son dos de las citocinas más poderosas que pueden desempeñar una función en la resorción ósea localizada. Está claro que la interleucina-1 y el FNT pueden estimular otros cambios observados en la enfermedad periodontal, como la fibrosis. Los efectos evidentes de las citocinas, dependen muy probablemente de su concentración, tiempo de aparición en la lesión y de actividad de los inhibidores.¹

PROTEASAS PLASMÁTICAS

Diversos fenómenos de la respuesta inflamatorio están mediados por tres factores relacionados entre sí derivados del plasma: los sistemas del complemento, de las cininas y de la coagulación.

SISTEMA DEL COMPLEMENTO

El sistema del complemento está constituido por 20 proteínas (junto a sus productos de fragmentación), cuya concentración mayor se

observa en el plasma. Este sistema actúa en los procesos inmunitarios de defensa frente a microorganismos, y su objetivo final es la lisis de los mismos a través del denominado complejo de ataque de membrana (CAM). En el proceso, se elaboran diversos componentes del complemento que producen aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis y opsonización. Los componentes del complemento presentes en forma inactiva en el plasma están numerados desde C1 a C9.⁴

SISTEMAS DE LAS CININAS

El sistema de las cininas se pone en marcha directamente por la activación de contacto (de superficie) del factor de Hageman (factor XII en la vía intrínseca de la coagulación). El sistema de las cininas da lugar en última instancia a la liberación del nonapéptido vasoactivo, bradisinina, un potente agente que incrementa la permeabilidad vascular. La acción de la bradisinina tiene una duración muy escasa debido a que es inactivada rápidamente por una enzima denominada cininasa.⁴

SISTEMA DE LA COAGULACIÓN

El sistema de la coagulación está constituido por un serie de proteínas plasmáticas que también pueden ser activadas por el factor de Hageman. El paso final de la cascada es la conversión del fibrinógeno en fibrina por acción de la trombina. Durante esta conversión se forman fibrinopéptidos que inducen un aumento de la permeabilidad vascular y de la actividad quimiotáctica para los leucocitos. La trombina también

presenta propiedades inflamatorias, como son el aumento en la adhesión de los leucocitos y la proliferación de los fibroblastos.

Las plaquetas contienen la enzima tromboxano sintetasa y, por tanto, en estas células el principal producto es el T A₂, este es un potente agente de agregación plaquetaria y de vasoconstricción que presenta muy poca estabilidad y que se convierte rápidamente en su forma inactiva T B₂. Por otra parte, el endotelio vascular carece de tromboxano sintetasa pero posee prostaciclina sintetasa, enzima que da lugar a la formación de prostaciclina (PGI₂) y de su producto terminal estable PGF. La prostaciclina es un vasodilatador y un potente inhibidor de la agregación plaquetaria. La PGD₂ es el principal metabolito de la vía de la cicloxigenasa en las células cebadas: junto a la PGE₂ y la PGF₂ (cuya distribución está más extendida), produce vasodilatación y potencia la formación de edema.¹⁰

METABOLITOS DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO (AA)

Los productos derivados del metabolismo del AA (denominados eicosanoides) ejercen su acción sobre diversos procesos biológicos como la inflamación y la hemostasis. Estos productos se deberían considerar autacoides (hormonas de acción local y breve), que se forman muy rápido, y después se degradan espontáneamente o son destruidos por enzimas.

La vía de la cicloxigenasa permite la generación de prostaglandinas. Entre éstas se incluyen; la PGE₂, PGD₂, PGF₂, PGI₂ (prostaciclina) y

tromboxano (T A₂), todas las cuales se forman por acción de una enzima específica.

La prostaglandina E y la prostaciclina son mediadores importantes de la vasodilatación inflamatoria. También potencian de forma importante los efectos de incremento de la permeabilidad y quimiotáctico de otros mediadores.⁴

CAPÍTULO 4

ENFERMEDAD PERIODONTAL COMO FACTOR DE RIESGO PARA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

CAPÍTULO 4

ENFERMEDAD PERIODONTAL COMO FACTOR DE RIESGO PARA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

En la última década, los epidemiólogos han evaluado los riesgos y factores de riesgo para la susceptibilidad y progresión de la enfermedad periodontal. El factor de riesgo puede ser definido simplemente como un atributo o exposición que incrementa la probabilidad de que se presente la enfermedad.⁷ Estos factores de riesgo se pueden categorizar en factores de riesgo innatos, factores de riesgo adquiridos y medioambientales. Estos se describen en el siguiente cuadro:

FACTORES DE RIESGO INNATOS	FACTORES DE RIESGO ADQUIRIDOS Y MEDIOAMBIENTALES
RAZA SEXO FACTORES GENÉTICOS E INHERENTES INMUNODEFICIENCIAS CONGÉNITAS DISFUNCIÓN FAGOCÍTICA SÍNDROME DE DOWN OTROS SÍNDROMES	HIGIENE ORAL POBRE EDAD TABACO STRESS DEFECTOS INMUNES ADQUIRIDOS ENFERMEDADES ADQUIRIDAS ENDOCRINAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS ADQUIRIDAS DEFICIENCIAS NUTRICIONALES

El papel del huésped en la progresión de la enfermedad periodontal se resume en los siguientes puntos:

- Vasculitis de pequeños vasos.

- La bacteria y las sustancias de ésta, especialmente los lipopolisacáridos, atraviesan el epitelio de la bolsa y ganan acceso al tejido conjuntivo y los vasos sanguíneos.
- Todos los componentes de sangre y suero pasan al tejido conjuntivo.
- Aparecen los linfocitos B y T, las células plasmáticas y los macrófagos.
- Los lipopolisacáridos interactúan con los monocitos y macrófagos para activar las células y sintetizar grandes cantidades de interleucina-1, TNF- α , PGE₂, y MMPs.
- PGE₂, IL-1, y TNF- α regulan la resorción ósea.
- MMPs degrada la colágena del tejido conjuntivo.
- La destrucción del tejido conjuntivo y el metabolismo óseo, permite que aparezcan los signos clínicos de la enfermedad.⁸

La más reciente contribución de los epidemiólogos para el entendimiento de la enfermedad periodontal, viene de estudios de esta enfermedad como un riesgo para la salud general. Hay evidencia de muchos investigadores que indica claramente que la periodontitis incrementa el riesgo para la enfermedad cardiovascular, infantes con bajo peso al nacer, y diabetes.^{8,9}

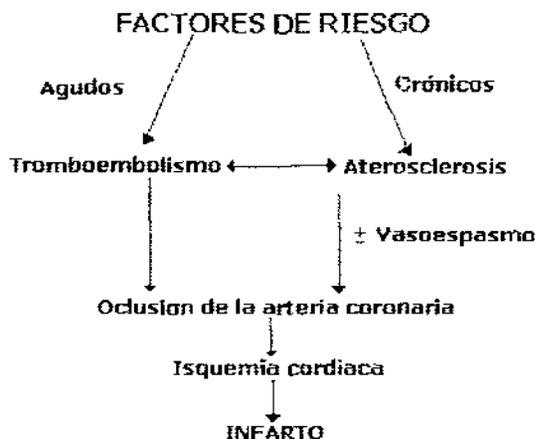
En años recientes varios investigadores han encontrado evidencia de que la enfermedad periodontal incrementa el riesgo para la

aterosclerosis y tromboembolias, independientemente de otros factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares.¹⁰

Las enfermedades cardiovasculares, incluso la aterosclerosis y la isquemia del miocardio (IM), ocurren como resultado de un juego complejo de factores genéticos y medioambientales. Los factores genéticos incluyen envejecimiento, metabolismo de lípidos, obesidad, hipertensión, diabetes, niveles de fibrinógeno, y plaquetas P1 polimorfismo. Los factores de riesgo medioambientales incluyen estado socio-económico, ejercicio, stress, dieta, consumo de drogas anti-inflamatorias no esteroides (DAINEs), fumar, e infecciones crónicas.¹¹

Las infecciones dentales también pueden contribuir al riesgo de aterosclerosis e infarto de miocardio. La infección se ha reconocido como un factor de riesgo para aterogénesis y eventos tromboembólicos.¹² De hecho, esta posibilidad se ha reconocido durante décadas. Las bacterias gram-negativas y los lipopolisacáridos asociados pueden inducir infiltración de la célula inflamatoria en los grandes vasos sanguíneos, proliferación del músculo liso vascular, degeneración de grasa vascular, y coagulación intravascular. Las similitudes notables de patología vascular inducida por bacterias y la historia natural de aterogénesis, han llevado a ciertos investigadores a sugerir que, además de influencias genéticas y dietéticas, las infecciones de origen desconocido pueden contribuir a la patología cardiovascular observada.¹³

Un informe reciente indica que las placas ateroscleróticas normalmente se infectan con patógenos periodontales gram-negativos, como el *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, y la *Porphyromona gingivalis*. Cuando las lesiones ateroscleróticas se desarrollan en las arterias coronarias, el riesgo de que se presente isquemia de miocardio e infarto aumenta gradualmente (Fig. 1.). La mayoría de los casos de infarto de miocardio son precipitados por trombosis, produciendo oclusión arterial coronaria. De esta manera, algunos factores de riesgo para infarto de miocardio (IM) pueden actuar crónicamente para contribuir a la aterosclerosis; otros pueden promover trombosis y más directamente pueden contribuir a una oclusión aguda de la arteria coronaria. La trombosis puede producir oclusión de la arteria coronaria incluso en la ausencia de factores de riesgo crónicos. En la presencia de factores de riesgo crónicos, la microtrombosis es prominente durante el desarrollo de placas ateroscleróticas, es seguida por una marcada cicatriz fibrosa, acumulación de macrófagos, colesterol y cristales, engrosando la mioíntima. Lo estrecho, de la luz del vaso aterosclerótico dañado, y la presencia de vasoespasmo podría incrementar la oportunidad de oclusión de la arteria coronaria por eventos tromboembólicos agudos subsecuentes.^{15,16}

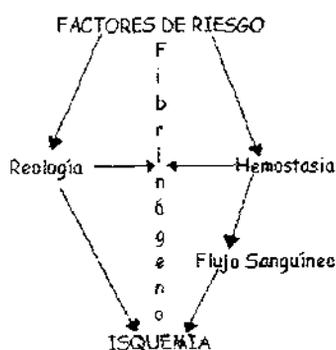


FACTORES DE RIESGO HEMOSTÁTICOS EN LA ATROSCLOSIS (FIG. 1)

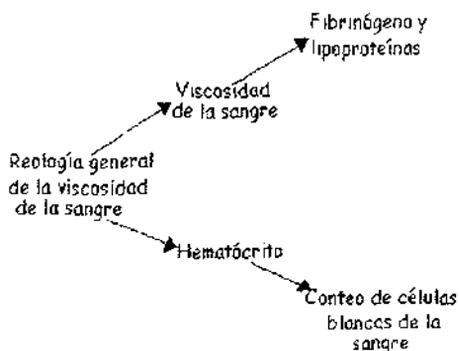
PATOGÉNESIS DE ATROSCLOSIS

La trombogénesis está íntimamente relacionada a la aterogénesis, e hipercoagulación, se considera que los estados protrombóticos predisponen a la enfermedad isquémica. El fibrinógeno es probablemente el factor más importante involucrado en este estado de hipercoagulación, y los niveles altos de esta proteína en la fase aguda, están asociados con enfermedad vascular periférica (Fig. 2). Se conoce que los niveles de fibrinógeno en plasma aumentan en muchas enfermedades infecciosas incluyendo las infecciones con *C.Pneumoniae* y *Helicobacter pilory*. Los niveles de fibrinógeno y el conteo de células blancas aumentan en pacientes con enfermedad periodontal.^{11,16} Las infecciones tales como la enfermedad periodontal producen un aumento en proteínas periféricas en las fases agudas que incluyen la proteína C reactiva. Interesantemente, las proteínas C reactivas se relacionan con el fibrinógeno del suero, la

cuenta de la células blancas sanguíneas, y colesterol de LBD; sin embargo, los niveles de la proteína C reactiva simplemente pueden ser un subproducto del proceso aterogénico local, en lugar de un factor causal (Fig. 3).¹¹



FACTORES INVOLUCRADOS EN LA ISQUEMIA VASCULAR (FIG.2)



FACTORES DE RIESGO REOLÓGICOS EN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (FIG. 3)

La aterosclerosis puede ocurrir en grandes y medianas arterias elásticas y musculares. Esto puede llevar a isquemia del cerebro, corazón, o extremidades, y trombosis e infarto afectando a los vasos, llevando a la muerte.¹¹

Se piensa que la iniciación de placas ateroscleróticas es la acumulación focal de lípidos (los esteres de colesterol derivan de las lipoproteínas de baja densidad (LBD) y otras proteínas del plasma de la íntima arterial. El papel del macrófago (derivado monocito) en el

desarrollo se ha puesto en claro. Varios estudios indican que el monocito se adhiere y penetra el endotelio durante las fases tempranas de formación de la placa aterosclerótica, ayudada por moléculas de adherencia, la citocinas quimiotácticas, y citocinas proinflamatorias (Fig. 2). Estas células llegan a ser devoradas por LBD oxidadas y producen las características "células de espuma". Los monocitos pueden transformar a los macrófagos, y estos macrófagos dentro de las lesiones pueden causar destrucción extensa aterosclerótica, soltando enzimas que pueden llevar a la trombosis intramural y/o el agrandamiento de placa liberando factores mitogénicos que son productos derivados de las plaquetas. Los productos de fibras de degradación parecen estar involucrados en ambos eventos intramurales trombóticos y tienen propiedades mitogénicas y quimiotácticas que llevarán a propagarse más la lesión y aplanar la proliferación de célula de músculo que produce una capa fibromuscular bajo el endotelio y, como consecuencia, isquemia. La adhesión de monocitos sanguíneos al endotelio vascular, seguido por su migración bajo el endotelio de la íntima, es considerado un evento iniciado en la formación de las características "células de espuma" de ateromas. La adherencia del monocito en lesiones ateroscleróticas humanas es la primera etapa crucial y está mediada por moléculas de adherencia. Éstas moléculas de adherencia (molécula de adherencia intercelular-1 [MAIC - 1], molécula de adherencia endotelial de leucocito - 1 [MAEL- 1], y la molécula de adherencia vascular-1 [MAV-1]), son reguladas en el endotelio, facilitan la adhesión del leucocito por acción de cualquier lipopolisácarido en sus limitadas formas, o citocinas proinflamatorias y

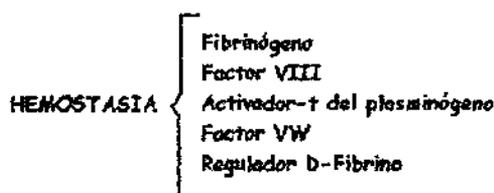
prostaglandinas liberadas localmente por células. Entonces, los quimioattractores toman y atraen leucocitos que emigran de los vasos en la subíntima.

La expresión de molécula de adherencia produce adhesión de monocitos y su incorporación en las placas donde ellos se cargan con colesterol, las LBD activan la secreción de monocitos.¹¹

FUMAR

Se ha revelado que las variables hemostáticas y reológicas son factores de riesgo para Enfermedad Cardiovascular (ECV) y que éstas se relacionan con fumar (Fig. 4), que es un factor de riesgo muy grande para la enfermedad periodontal. Los niveles de fibrinógeno aumentan por fumar que, a su vez, influye en la viscosidad de sangre y hemostasis y así predispone a ECV. La nicotina y otras sustancias relacionadas con el tóxico podrían causar directa o indirectamente la inflamación de las células endoteliales vasculares, aumentando el factor de von Willebrand; y relaciona la actividad hemostática con el activador del plasminógeno del tejido (Fig. 3). La regulación de las moléculas de adherencia vascular, considera esencial al monocito unido a la íntima del endotelio, que es reforzado por condensación del humo del cigarro. Fumar se acepta cada vez más como un factor de riesgo para periodontitis y se ha mostrado que afecta a varios aspectos del huésped en la respuesta inmune. La evidencia epidemiológica indica que fumar es un indicador de riesgo más fuerte para la presencia de periodontitis que la presencia de patógenos

periodontales. Otros investigadores han informado que los pacientes con periodontitis severa son predominantemente fumadores, además generalmente tienen higiene oral más pobre, y así se ha especulado que esta diferencia en nivel de placa podría ser responsable, en parte, para una respuesta menos favorable al tratamiento periodontal en fumadores.¹¹



FACTORES DE RIESGO HEMOSTÁTICOS EN ATEROSCLEROSIS (FIG. 4)

Desde un punto de vista biológico, fumar puede tener un efecto adverso en la función del fibroblasto, quimiotaxis, y fagocitosis por neutrófilos, producción de inmunoglobulinas, e inducción de vasoconstricción periférica. La respuesta curativa en fumadores está dañada y este fenómeno debe estar relacionado con el daño en la función de fibroblasto. Se ha demostrado que los fibroblastos se unen en el interior del vaso con la nicotina.¹¹

Otros efectos biológicos importantes de la nicotina en el periodonto incluyen la disminución de fagocitosis, quimiotaxis, y viabilidad de neutrófilos de los tejidos bucales, y daños en la producción de IgA, IgG, e IgM, en los que todos podrían ser factores importantes en la

protección de los tejidos del huésped por reinfección durante el proceso curativo.¹¹

El fumar, así como las infecciones sistémicas y periféricas, puede producir irritación del endotelio a través de los agentes nocivos, antigénicos, efectos y/o estímulo de citocinas proinflamatorias, y éstas pueden alterar en el huésped los sistemas inflamatorios e inmunes, causando enfermedad. Se tendría que reconocer por consiguiente, que el fumar tiene propiedades patogénicas potenciales que pueden producir aterosclerosis y enfermedad periodontal. De hecho, fumar se reconoce como un factor de riesgo compartido.¹¹

Hay literatura extensa que sugiere ahora que la enfermedad cardiovascular puede ser relacionada a las enfermedades infecciosas. Los cambios patológicos en la enfermedad isquémica vascular tienen considerable relación con aquellos causados por un rango de infecciones que incluyen la enfermedad periodontal.¹¹

Se considera que los patógenos sin respuesta, pero ciertamente virales y bacterianos, juegan un papel directo o indirecto en la iniciación de aterosclerosis. Con respecto a los virus, el eslabón con citomegalovirus (CMV) parece ser digno de discusión. Se ha notado que el CMV tiene una afinidad por el endotelio vascular, y en particular por placas ateromatosas donde él puede ser descubierto por RNAm en técnicas de hibridación in situ. Similarmente, el virus del herpes se ha descubierto en

inclusiones y RNAm de los herpes en las células de la íntima y placas ateromatosas donde ellos pueden causar acumulación de LBD.¹¹

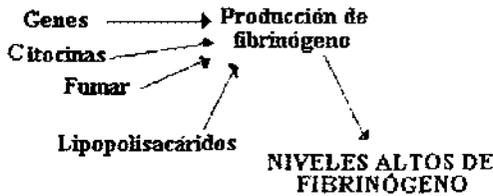
La *Chlamydia pneumoniae* es una bacteria intracelular Gram-negativa a la que se conoce que sobrevive dentro de los macrófagos durante años. Saikku encontró que los anticuerpos altos contra *C. pneumoniae* estaban asociados con enfermedad de la arteria coronaria crónica e infarto agudo de miocardio. De hecho, microbios patógenos asociados con infecciones crónicas, pueden contribuir al riesgo de enfermedades cardiovasculares. Se cree que la *Chlamydia pneumoniae*, diseminada a través de la sangre, infecta el endotelio vascular y contribuye a la ocurrencia de aterosclerosis. Un estudio realizado sobre muestras de arterias coronarias, en individuos sin señales clínicas de enfermedad de la arteria coronaria, presentaron raramente evidencia de infección con *C. pneumoniae*.¹¹

Se ha demostrado recientemente que la *Candida albicans* in vitro induce citocinas proinflamatorias y regulación de moléculas de adherencia en células del endotelio. Estos rasgos de patogenicidad pueden reforzar la formación de la placa ateromatosa en bacteremias de candida.¹¹

MECANISMOS GENERALES CON QUE LAS INFECCIONES PUEDEN PRODUCIR ATEROSCLEROSIS

Citocinas derivadas del monocito.

Las citocinas proinflamatorias producidas por monocitos (IL-1, IL-6, FNT-alfa) inhiben a la lipasa lipoproteínica y así la lipemia es un rasgo prominente de infecciones crónicas; las citocinas también regulan la expresión de la molécula de adherencia sobre células del endotelio y puede estimular la mitogénesis y producción del fibrinógeno (Fig. 5). Estas citocinas logran altos niveles en circulación en síndromes sépticos severos y están asociadas con pirexia y fiebre. Son de acción corta y por consiguiente tendrían que ser liberadas cerca del sitio de acción, es decir, localmente para tener sus efectos más nocivos en la íntima y producir placas ateroscleróticas. El monocito es crucial como célula infiltrativa y su infiltración en la subíntima es un proceso patogénico esencial en el desarrollo de la placa, puede comenzar el proceso inflamatorio liberando citocinas; regula las moléculas de adherencia, y une éstas a las citocinas, emigrando a través del endotelio bajo un estímulo quimiotáctico. Los monocitos también pueden producir IL-8, un factor de quimiotaxis que ayudará al refuerzo de más leucocitos a esta área.



FACTORES IMPLICADOS EN LA PRODUCCIÓN DE FIBRINÓGENO EN EL PLASMA (FIG. 5)

Los efectos de lipopolisacáridos (LPS)

Las infecciones producen cambios en el metabolismo de los lípidos que pueden favorecer la aterosclerosis. Como se mencionó previamente, las citocinas pro-inflamatorias FNT-alfa y IL-1 inhiben a la lipasa lipoproteínica y a los productos bacterianos como LPS y dipéptidos murámicos (DPM) pueden tener efectos directos en el endotelio, de tal forma que se promueva la aterosclerosis. Las infecciones aumentan el nivel de fibrinógeno del plasma, y estas proteínas de la fase aguda se unen significativamente a la aterosclerosis y también a los estados infecciosos, incluyendo la presencia de enfermedad periodontal.¹⁴

Mecanismos Específicos periodontales

La enfermedad periodontal es capaz de predisponer a la enfermedad vascular por la abundancia de especies Gram-negativas involucradas, los niveles de citocinas pro-inflamatorias, el infiltrado inmune e inflamatorio, la asociación de fibrinógeno periférico, el aumento de células blancas, y por la magnitud o cronicidad de esta enfermedad.

El eslabón entre la enfermedad periodontal y la aterosclerosis no se demuestra aún, y como tal no es sorprendente que sean pocos los datos que se tienen de los posibles mecanismos en que la enfermedad periodontal puede predisponer a la formación de la placa ateromatosa. Los LPS y los mecanismos de hiperrespuesta del leucocito, aparecen prometiéndolo en su habilidad de explicar la asociación entre estas enfermedades: de hecho, ambos mecanismos patógenos se unen y puede pensarse que los dos están produciendo los efectos patogénicos vistos.¹⁷

Efecto de lipopolisacáridos

Los LPS se liberan como producto extracelular de los microorganismos dentro de la bolsa periodontal y puede entrar en el periodonto enfermo. Es improbable que los LPS estén libres en el plasma debido a los eficientes efectos de las proteínas con las que se unen. Las bacteremias o invasión microbiana pueden ser el resultado de LPS de organismos periodontales presentes en el suero. Las bacteremias son consideradas como posibles disturbios que siguen a una lesión crónica durante actividades como: descamación y condiciones del absceso agudo y crónico. Las bacteremias son producidas por organismos Gram-negativos que entran en la circulación, donde pueden activar leucocitos y plaquetas en el endotelio. Estos microorganismos circulantes también pueden vertir sus LPS, los cuales tendrán un efecto perjudicial en metabolismo del lípidos.

Los LPS pueden unirse a proteínas unidas a LPS (LBP). Cuando los LPS se unen a LBP, entonces pueden unirse a receptores CD14; o solubilizarse en el endotelio, en monocitos o macrófagos; esto puede resultar en una activación celular. La activación celular producirá regulación de moléculas de adherencia. La infiltración de leucocitos en la subíntima y la proliferación de las células del músculo liso en la lesión pueden seguir. En pacientes con periodontitis se nota un incremento en el conteo de fibrinógeno y células blancas sanguíneas, que puede ser un efecto secundario de los mecanismos mencionados o un rasgo constitutivo de riesgo para enfermedad cardiovascular y periodontitis.¹⁴

Fagocitosis Mononuclear Hiperactiva

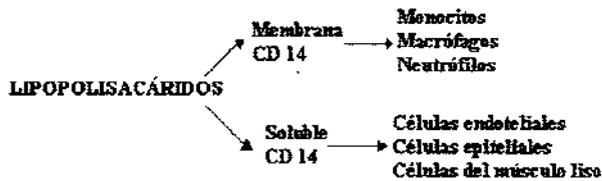
Los leucocitos pueden activarse si están atravesando lesiones de vasos que cruzan cerca de las áreas afectadas, liberando grandes cantidades de citocinas, en presencia de LPS, MMPs, prostaglandinas o proteasas liberadas. Estos leucocitos pueden, en virtud de su hiperrespuesta inducida, ser eficaces creando ateromas en sitios distantes, particularmente en áreas de turbulencia o donde la vasculatura ya se dañó.¹⁷

Existe también la posibilidad, de que las células como el macrófago o células de Langerhans, que circulan bajo circunstancias normales, puedan ser activadas y entrar en circulación o puedan activar a otras células de la circulación periférica. Éstos indirectamente activan células que pueden tener un efecto en sitios distantes. Ésta hiperactividad de

polimorfonucleares puede ser debida a que estas células entran en circulación a través de las lesiones periodontales, o puede ser un rasgo constitutivo de pacientes con enfermedad periodontal. Cualquiera que sea el mecanismo, estas células pueden ser capaces de ayudar a la formación de ateroma. Las células de Langerhans pueden unirse a LPS que se han infiltrado a través del epitelio directamente, o los lipopolisacáridos en las membranas invadidas por bacterias. Los LPS que entran en los tejidos o en la circulación, pueden unirse para solubilizarse o unirse a las células receptoras CD14 receptores y así activar células (Fig. 6.) Si los receptores CD14 son activados sobre el monocito o endotelio, pueden contribuir a la formación del ateroma. Pero aún cuando se solubilizan los LPS-LBP-CD14 ocurre la agregación; éstos pueden unirse a la vasculatura en algún punto y producir la formación de la lesión aterosclerótica, probablemente en los sitios de turbulencia hemostática, y esto puede ayudar a explicar la predisposición de ciertos sitios del ateroma (Fig. 7.) Interesantemente, pacientes con periodontitis juvenil localizada (PJJ), tienen monocitos periféricos que, al reaccionar con los LPS, aumentan la producción de PGE₂. Es factible que esta hiperrespuesta sea inducida por la infección persistente del periodonto en lugar de ser un rasgo constitutivo del monocito en PJJ. Lo cual parece ser una evidencia de que la enfermedad periodontal induce la hiperrespuesta de leucocitos, y así tenga un papel en la formación del ateroma.¹¹



VÍAS QUE PUEDEN REFORZAR O DISMINUIR LA ACTIVIDAD DE LOS LIPOPOLISACÁRIDOS DEPENDIENDO DE LA MOLÉCULA QUE SE UNA A BGN (Bacilos Anaerobios Gram -) (FIG. 6)



LIPOPOLISACÁRIDOS UNIDOS DE 2 FORMAS A LOS CD14 PUEDEN AFECTAR A DIFERENTES TIPOS DE CÉLULAS (FIG. 7)

MECANISMOS POR LOS QUE LAS INFECCIONES PUEDEN CONTRIBUIR A LA ATROSCLEROSIS

Varios mecanismos pueden operar para explicar la asociación entre infecciones en general e infecciones periodontales específicamente, aterosclerosis, infarto de miocardio, y accidente cerebrovascular. Para los propósitos de discusión, se consideran cuatro mecanismos principales:

(1) los efectos directos de agentes infecciosos en la formación del ateroma; (2) los efectos indirectos de los mediadores del huésped activados por la infección; (3) la predisposición genética común para la enfermedad periodontal y aterosclerosis; y (4) los factores de riesgo comunes, como estilo de vida.¹⁵

LOS EFECTOS DIRECTOS DE AGENTES INFECCIOSOS EN LA FORMACIÓN DEL ATEROMA

Hay tres líneas de evidencia que sugieren que las bacterias periodontales pueden tener efectos directos en la formación del ateroma.

La primera línea viene de estudios en los que encontraron *P. gingivalis* en carótida y en ateromas coronarios. La segunda viene de los hallazgos de Deshpande y colegas que mostraron in vitro que la *P. gingivalis* puede invadir y proliferar en las células del endotelio. La tercera línea de evidencia viene de los estudios por Herzberg y Meyer que muestran que *P. gingivalis* puede inducir la agregación plaquetaria, que se piensa está asociada con la formación de trombos. Otros posibles mecanismos incluyen la producción de proteasas por *P. gingivalis* y otros patógenos periodontales que pueden contribuir a remodelar la matriz extracelular en placas ateromatosas. La evidencia de estos mecanismos es hasta ahora, in vitro o preliminar. Sin embargo, no es irrazonable esperar que los organismos presentes en una infección, pueden contribuir a la

formación de placas ateromatosas o a eventos trombóticos asociados con infarto del miocardio.¹⁵

EFFECTOS INDIRECTOS DE LOS MEDIADORES DEL HUÉSPED ACTIVADOS POR INFECCIÓN

Un posible mecanismo que ha proporcionado apoyo considerable, es que la periodontitis induce una respuesta inflamatoria que se manifiesta, en parte, por la producción de proteínas de la fase-aguda como proteína C reactiva y fibrinógeno por el hígado. La proteína C-reactiva y el fibrinógeno son factores de riesgo independientes para la enfermedad de la arteria coronaria, si ellos son inducidos a través de la infección periodontal. Esto puede ayudar a la explicación de la relación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular.

Otro efecto indirecto de infección periodontal que puede explicar la asociación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular son los organismos periodontales que contienen una proteína que reacciona cruzadamente con el corazón. Esta proteína se denomina proteína-60 que es producida por *Bacteroides forsythus* y *P.gingivalis*.¹⁵

ATEROSCLEROSIS POR AGREGACIÓN PLAQUETARIA

Las plaquetas y los leucocitos pueden activarse durante las bacteremias y excitar a otras células, reforzando la probabilidad de

formación de la placa ateromatosa. Las plaquetas son una parte integral del proceso hemostático, que también es crucial para la formación del ateroma. Además, se ha mostrado que estas células han sido activadas por varios microorganismos dentales.

El *Streptococcus sanguis* es la especie más prevalectiente en la placa dental y frecuentemente identificado en las bacteremias de polibacterias en focos dentales. El *S. sanguis* induce la agregación plaquetaria en humanos in vitro. Este microorganismo probablemente entra crónicamente en la circulación por contacto con los tejidos periodontales ulcerados e inflamados.¹²

Este fenómeno es mediado por la expresión de proteínas asociadas con agregación la plaquetaria (PAAP) en la superficie de ciertas tensiones. La PAAP es un colágeno como la superficie de la célula del antígeno. Esta sucesión forma un motivo estructural común a todos los dominios plaquetas-interactivos conocidos de colágenos. ¿El *S. sanguis* puede contribuir a los eventos del tromboembólicos? En experimentos con conejos se observó que la PAAP colágeno activa la formación de vegetaciones de plaquetas durante la endocarditis. La masa eventual de la vegetación está reducida por pretratamiento con un anticuerpo específico (antifibrina) o por terapia con recombinación del activador de plasminógeno de tejido humano. El *S. sanguis*, por consiguiente, induce la formación de vegetaciones trombóticas en endocarditis experimental en conejos.¹⁸

En la circulación el *S. sanguis* pueden inducir eventos tromboembólicos. Puede asociarse al fenotipo de Agg+ con la ocurrencia intravascular diseminada de coagulación como en el síndrome de los pacientes inmunocomprometidos.

El *S. sanguis* Agg+ es trombogénico; en bacteremias experimentales con conejos causó trombosis y cambios agudos en la función cardiopulmonar. Se informó previamente que la infusión intravenosa de 4×10^8 colonias que forma unidades de *S. sanguis* (Agg+) causan un aumento en la presión sanguínea dentro del primer minuto. Una infusión de Agg- estaba sin efecto. La tensión de Agg+ causó cambios en dosis dependientes en la presión de la sangre, proporción del aporte sanguíneo al corazón, y aumento en la contractibilidad cardiaca. Quizás las dosis crecientes de este microorganismo fueron acompañadas por un aumento directo en el porcentaje de infección de los conejos y cambios en el electrocardiograma (ECG). El modelo de bacteremia aguda con *S. sanguis* en conejo será examinado en mayor detalle para observar la ocurrencia de isquemia de miocardio.

Ciertos *Streptococcus sanguis* indujeron en el humano y en conejos, placas de agregación plaquetaria, activando la acumulación de placas y fibrina en las vegetaciones de la válvula del corazón en endocarditis. En la necropsia, los corazones de los conejos afectados mostraron áreas de isquemia. Se supuso por consiguiente que los *S. sanguis* circulantes

podrían causar las trombosis coronarias y señales de infarto del miocardio (IM).¹⁸

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA COMÚN PARA LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y ATEROSCLEROSIS

Pueden existir mecanismos genéticos comunes entre la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular. Beck y colegas han propuesto que existe un *clon* genético, determinado por el fenotipo hiperinflamatorio del macrófago en la enfermedad periodontal que contribuye a la susceptibilidad para la aterosclerosis.¹⁹

La IL-1 juega un papel muy importante en la inflamación y manifestación de la periodontitis. Los pacientes con este genotipo desarrollan más rápidamente la periodontitis severa y tienen un aumento significativo en la respuesta inflamatoria.²⁰

ENDOCARDITIS INFECCIOSA

La endocarditis infecciosa puede ocurrir espontáneamente o como resultado de los sitios focales de infección. Sangre llevada de sitios infectados con microorganismos patógenos que se pueden alojar directamente en las válvulas del corazón, en los endocardios o en defectos cardíacos anatómicos.¹⁹

La EI aguda puede ser el resultado de bacteremias asociadas con tensiones virulentas de microorganismos. Las señales y síntomas pueden incluir ataque abrupto de fiebre, petequias cutáneas y bucales, y la gangrena dérmica focal. Estos rasgos pueden ser acompañados por coagulación intravascular que notablemente aumenta el riesgo para la formación del émbolo y metástasis de infección, en algún órgano del cuerpo.

Existen evidencias científicas que apoyan la premisa de que la enfermedad periodontal y procedimientos dentales, pueden causar un desorden sistémico a un sitio distante a través de la vía hematógena por bacterias bucales.

Es posible que una combinación de otros factores que no se han elucidado pudieran ser los factores causales. Algunos de estos factores son: función inmune disminuida, sobre todo cuando existen defectos en los neutrófilos, que tienen su función disminuida para combatir bacteremias, y cambios relacionados con la edad, no asociados con bacteremias del corazón que incluye un aumento en la circunferencia o tamaño de la válvula del corazón. Estos cambios, junto con las bacteremias, podrían permitir que un nivel suficiente de bacterias se adhieran y colonicen la válvula. Un argumento contra esta explicación es que la mayoría de las personas que padecen endocarditis, parecen saludables y es ambulante hasta que ellos desarrollan los síntomas indefinibles de endocarditis; muchas de las víctimas son personas de la

2ª y 3ª década de la vida, quiénes nacieron con defectos congénitos del corazón pero no tienen edad para manifestar los cambios asociados en él.¹⁹

El papel de un proceso febril precedente a las infecciones, principalmente bacterianas del tracto respiratorio, como un factor de riesgo para que la isquemia desencadene un infarto o ataque fueron demostrados por Syrjanen. Las infecciones dentales y enfermedad periodontal, también podrían asociarse con un accidente cerebro vascular (ACV).

La vinculación de infecciones dentales con un ACV es nueva, la única relación previa había sido indirecta en donde las infecciones y tratamientos dentales, habían sido asociados con endocarditis bacteriana. Los pacientes con endocarditis tienen un 20% de riesgo para desarrollar un ACV durante el curso de la enfermedad.

La extracción de terceros molares puede predisponer a una persona a infecciones del tracto respiratorio, y la enfermedad periodontal se sugiere como la fuente de algunas bacterias salivales que, alteran la aspiración, éstas pueden cultivarse en los abscesos pulmonares.²¹

En un estudio reciente se observó que las infecciones dentales, respiratorias, de la oreja, nariz y garganta estaban presentes en

pacientes con estado dental pobre y eran relacionadas con isquemia vascular cerebral.²¹

En un estudio longitudinal del envejecimiento en veteranos de Estados Unidos se observó que la presencia de pérdida de hueso alveolar estaba asociada con el diagnóstico subsecuente de un ACV. Individuos con gran pérdida del hueso tienen mayor riesgo para desarrollar un ACV que los individuos con baja pérdida de hueso, incluso cuando los factores conocidos de riesgo para el ACV como la edad, el fumar, la diabetes no-insulinodependiente, la presión de sangre diastólica, historia familiar de ACV, y la educación, se han incluido en el análisis multivariable. Otros estudios han mostrado una conexión entre la enfermedad dental y la enfermedad del corazón coronaria como vía de mecanismos que pueden aplicarse para explicar la asociación entre la enfermedad dental y un ACV. Así, la presencia de una infección y respuesta inflamatoria en el periodonto que envía citocinas inflamatorias, (LPS), e incluso las bacterias en la circulación sistémica, proporcionan condiciones suficientes de el por qué la enfermedad dental y la enfermedad periodontal especialmente, podrían ser capaces de contribuir a un ACV.^{21,24}

Es posible que la asociación entre la pérdida de dientes y ACV pueda ser debido a que la pérdida de éstos aumenta el riesgo de un ACV. Esto, parece una explicación poco probable, aunque es concebible que puede explicar parte de las asociaciones informadas.

Los grandes estudios han mostrado que las personas con menos dientes tienen una incidencia más alta de ACV durante los años subsecuentes.²²

MANEJO PERIODONTAL DE PACIENTES CON ALTO RIESGO PARA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Puesto que existen suficientes evidencias que relacionan infecciones periodontales a enfermedades cardiovasculares, es razonable que los pacientes con enfermedad periodontal deban sujetarse a lo siguiente:

1. Los pacientes de alto riesgo para enfermedad cardiovascular deben sujetarse a un examen periodontal completo.
2. Los pacientes que tienen enfermedad periodontal deben tener una historia médica completa que evalúe las condiciones sistémicas, y factores de riesgo para la aterosclerosis y las condiciones relacionadas como enfermedad del corazón y ACV.
3. El tratamiento de pacientes con enfermedad periodontal y enfermedad cardiovascular preexistente debe ser coordinado entre los profesionales de la salud, para asegurar el manejo adecuado teniendo en cuenta al médico tratante así como las consideraciones dentales y complicaciones que pudieran presentarse.

4. La prevención de enfermedad periodontal destructiva debe emprenderse en pacientes con alto riesgo para la enfermedad cardiovascular. Si la enfermedad periodontal existe en estos pacientes de alto riesgo, el tratamiento adecuado debe instituirse para erradicar, tanto como sea posible, la infección periodontal y prevenir su recurrencia. Esto se logra de la siguiente manera según el paciente lo requiera.
 - Tratamiento profiláctico
 - Fase I (Rx., técnica de cepillado, eliminación de sarro, control de placa, raspado y alisado radicular.)
 - Fase II (curetaje abierto, cirugía regenerativa o resectiva,)
 - Fase III Mantenimiento.
5. Los pacientes deben hacer completa conciencia de la posible relación entre la enfermedad del corazón y la enfermedad periodontal, sin alarmarlos, para que ellos puedan participar en la modificación de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y enfermedad periodontal.^{19,23}

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA INSTITUCIÓN**

CONCLUSIONES

En la última década, se han evaluado los riesgos y factores de riesgo para la susceptibilidad y progresión de la enfermedad periodontal. Estos factores de riesgo se pueden categorizar en factores de riesgo innatos, factores de riesgo adquiridos y medioambientales. Los factores innatos incluyen raza, sexo, factores genéticos como envejecimiento, metabolismo de lípidos, obesidad, hipertensión, diabetes, niveles de fibrinógeno, y plaquetas. Los factores de riesgo medioambientales y adquiridos incluyen estado socio-económico, defectos inmunes y enfermedades endocrinas adquiridas, ejercicio, stress, dieta, consumo de drogas anti-inflamatorias no esteroides, fumar, e infecciones crónicas deficiencias nutricionales, e higiene bucal pobre.

La enfermedad periodontal es capaz de predisponer a la enfermedad vascular por la abundancia de especies Gram-negativas involucradas, los niveles de citocinas pro-inflamatorias, el infiltrado inmune e inflamatorio, la asociación de fibrinógeno periférico, el aumento de células blancas, y por la magnitud o cronicidad de esta enfermedad.

Varios mecanismos pueden operar para explicar la asociación entre infecciones en general e infecciones periodontales específicamente, aterosclerosis, infarto de miocardio, y accidente cerebrovascular. Para

los propósitos de discusión, se consideran cuatro mecanismos principales: (1) los efectos directos de agentes infecciosos en la formación del ateroma; (2) los efectos indirectos de los mediadores del huésped activados por la infección; (3) la predisposición genética común para la enfermedad periodontal y aterosclerosis; y (4) los factores de riesgo comunes, como estilo de vida.

Considerando todo lo anterior es determinativo que la enfermedad periodontal es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular; aunque no hay evidencias suficientes para afirmar categóricamente esta relación, existen estudios recientes que apoyan la asociación entre las condiciones bucales y enfermedades cardiovasculares.

"BIBLIOGRAFÍA"

1. Genco Robert J, Goldman Henry M, Cohen D. Walter, "Periodoncia", Edit. Interamericana Mc. Graw-Hill, 1993:121-205.
2. Lindhe Jon, "Periodontología Clínica", Edit. Médica Panamericana, Buenos Aires 1986:114-125
3. Loesche Walter J, Lopatin Dennis E, "Interacciones entre la Enfermedad Periodontal, Enfermedades Médicas e Inmunidad en individuos ancianos". *Periodontology* 2000 Vol. 16. 1998:80-105.
4. Cotran Ramzi S, Kumar Vinay, Robbins Stanley L, "Patología Estructural y Funcional" 5º. Edición, Edit. Interamericana Mc. Graw-Hill, 1995:57-136.
5. Lowe Gordon D.O, "Etiopatogénesis de la Enfermedad Cardiovascular: hemostasis, trombosis, y medicina vascular". *Annals of Periodontology* 1998;3:121-126.
6. Merck, "El Manual de Merck". p. 424-535.
7. Page Roy C., "La patobiología de la Enfermedad Periodontal puede afectar a las Enfermedades Sistémicas: Inversión de un Paradigma". *Annals of Periodontology* 1998;3:108-120.
8. William Ray, " Enfermedad Periodontal: La Emergencia de un nuevo paradigma". Aspectos Periodontales de la Enfermedad Sistémica, p.4,1998. Supplement to *Compendium of Continuing Education in Dentistry*.

9. Genco Robert, Glurich Ingrid, Haraszthy Violet, Zambon Joseph, DeNardin Ernesto, "Repaso de los Factores de riesgo para la Enfermedad Periodontal y sus implicaciones en Diabetes y Enfermedad Cardiovascular". Aspectos Periodontales de la Enfermedad Sistémica, p.40, 1998.
10. Walter Cohen y Rose Louis, "Relación entre el riesgo Periodontal y Médico", Aspectos Periodontales de la Enfermedad Sistémica, p.11, 1998.
11. Kinane D.F, "Contribuciones de la Enfermedad Periodontal a la Enfermedad Cardiovascular". Annals of Periodontology 1998;3:142-150.
12. Beck James D, Offenbacher Steven, Williams Ray, Gibbs Paul y García Raúl, "Periodontitis: ¿Un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares?". Annals of Periodontology 1998;3:127-141.
13. Drangsholt Mark T., "Un nuevo modelo causal de la enfermedad dental asociada a Endocarditis". Annals of Periodontology 1998;3:184-196.
14. Beck, Joshipura, Genco, "Relación entre la Enfermedad Periodontal y la Enfermedad Cardiovascular". The Oral Care Report, Vol. 8 Edición Annual 1998:1:4.
15. Herzberg Mark C. y Meyer Maurice W, "Placa Dental, Plaquetas, y Enfermedad Cardiovascular". Annals of Periodontology 1998;3: 151-160.

16. Herzberg Mark C, Meyer Maurice W., "Efectos de la flora bucal sobre plaquetas: Posibles consecuencias en la Enfermedad Cardiovascular". *Journal of Periodontology* 1996;67:1138-1142.
17. Beck James, García Raúl, Heiss Gerardo, Vokonas Pantel S, y Offenbacher Steven, "Enfermedad Periodontal y Enfermedad Cardiovascular". *Journal of Periodontology* 1996;67:1123-1137.
18. Mattila K.J, Valtonen V.V, Nieminen Markku y Huttunen J.K, "Infección Dental y el riesgo de eventos coronarios nuevos: Estudio prospectivo de pacientes con Enfermedad coronaria documentada"., *Clinical Infectious Diseases* 1995;20:588-92.
19. Genco Robert, Offenbacher Steven, Beck James, Rees Terry, "Medicina Periodontal". Capítulo 5 Enfermedad Cardiovascular y las Infecciones Bucales. p. 63-80.
20. Newman Michael, " Influencias Genéticas, Medioambientales y de Comportamiento sobre las infecciones Periodontales", Aspectos Periodontales de la Enfermedad Sistémica, p.25, 1998.
21. Loesche Walter J, Schork Anthony, Terpenning Margaret S, Chen Yin-Miao, Kerr Connie, y Domínguez B. Liza, "La Relación entre la Enfermedad Dental y el Accidente Cerebrovascular". *Annals of Periodontology* 1998;3:161-174.
22. Joshipura Kaumudi J, Douglass Chester W, y Willett Walter C, "Relación entre la Pérdida Dental y la Enfermedad Cardiovascular". *Annals of Periodontology* 1998;3:175-183.
23. "Manejo periodontal de Pacientes con Enfermedad Cardiovascular" *Journal of Periodontology* 1996;67:627-635.

24. Jashipura K.J, Rimm E.B, Douglass C.W, D.Trichopoulos, A. Asherio y W.C. Willett, "Salud Bucal Pobre y Enfermedad Cardiovascular".
Journal Dental Research 75:9:1631-1636; 1996.