



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**LA ENFERMEDAD PERIODONTAL COMO FACTOR
DE RIESGO EN LA ATEROSCLEROSIS**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A :

CUAUHTEMOC RODRÍGUEZ GARCÍA

DIRECTORA: MTRA. AMALIA CRUZ CHÁVEZ

MÉXICO D. F.

2006



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.

Gracias Dios por permitirme ser parte de esta vida...

Gracias a mis padres, Silverio Rodríguez y Sara García, que con tanto amor, esfuerzo y perseverancia han hecho de mi lo que soy; por creer en mi y por estar siempre a mi lado en tiempos buenos y malos. Recuerden que mis logros siempre serán dedicados a ustedes...

Gracias a mis hermanos Tania, Ivan y Gaby por brindarme su apoyo incondicional y por hacerme sentir que siempre estarán cuando los necesite.

Gracias a todas las personas que formaron parte de mi vida universitaria brindándome su amistad y por hacer de cada momento que compartimos juntos una especial alegría, haciendo de esta una época inolvidable.

Gracias a mis profesores por ser parte de mi formación académica, en especial gracias a la Mtra. Amalia Cruz por su apoyo demostrado en esta faceta tan importante de mi vida.

“por mi raza hablará el espíritu”

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.	5
I ATEROSCLEROSIS.	8
1.1 Epidemiología de la arterosclerosis.	10
1.2 Factores de riesgo en la aterosclerosis.	11
1.2.1 Factores genéticos.....	11
1.2.2 Factores ambientales.	13
1.3 Acción Aterogénica de las Lipoproteínas Plasmáticas.	15
1.3.1 Quilomicrones.	15
1.3.2 Lipoproteínas de muy baja densidad.	16
1.3.3 Lipoproteínas de alta densidad.	17
1.3.4 Lipoproteínas de baja densidad.	18
1.4 Patogénesis de las Lesiones Aterosclerosas.	19
1.4.1 Acción de los radicales libres en la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad.	21
1.4.2 Conversión de monocitos/macrófagos en células espumosas.	23
1.4.3 Capacidad de las lipoproteínas de baja densidad oxidadas.	24
1.4.4 Efectos de las lipoproteínas de baja densidad en el reclutamiento y adhesión de monocitos.	25

1.5 Tratamiento de la aterosclerosis.	26
1.5.1 Tratamiento no farmacológico.	26
1.5.2 Tratamiento farmacológico.	28
II ENFERMEDAD PERIODONTAL.	31
2.1 Etiopatogenia de la enfermedad periodontal.	32
2.2 Microbiología de la enfermedad periodontal.	35
2.3 Cambios histopatológicos en la enfermedad periodontal.	37
2.4 Susceptibilidad a la periodontitis.	41
III LA ENFERMEDAD PERIODONTAL COMO FACTOR DE RIESGO EN LA ATEROSCLEROSIS.	45
3.1 Relación entre la enfermedad periodontal y la aterosclerosis.	45
3.2 Mecanismos para el desarrollo de la aterosclerosis en presencia de la enfermedad periodontal.	46
3.2.1 Proceso bacteriano.	48
3.2.2 Hiperlipidemia.	50
3.2.3 Factores genéticos.	51
3.2.4 Respuesta a la fase aguda.	52
CONCLUSIONES.	55
FUENTES DE INFORMACIÓN.	57

INTRODUCCION.

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte a nivel mundial. De este hecho deriva el interés por parte de investigadores de todo el mundo a lo largo de las últimas décadas por encontrar nuevos posibles factores desencadenantes de dichos padecimientos.

Dentro de los padecimientos cardiovasculares se encuentra la aterosclerosis, que consiste en un estrechamiento de la luz de vasos sanguíneos de mediano y gran calibre. Dicho estrechamiento va a interferir considerablemente en el óptimo flujo sanguíneo, y por consiguiente se presentan otras complicaciones, tales como enfermedades isquémicas del corazón, el accidente cerebro vascular, infarto al miocardio, entre otras; cuyas complicaciones podrían conducir a la muerte.

El proceso aterosclerótico es atribuido a varios factores de riesgo como la predisposición genética, la dieta, la hipertensión arterial, la hiperlipidemia, la diabetes mellitus, la deficiencia estrogénica y como una respuesta a la fase aguda de los procesos infecciosos.

La cavidad oral está colonizada por una gran cantidad de bacterias desde el nacimiento hasta la muerte, se estima que cerca de 400 especies diferentes de bacterias pueden colonizar tanto tejidos blandos de la boca como la superficie de los dientes. De dicha cantidad se ha observado que cualquier persona puede albergar 150 o más especies diferentes.

En algunas ocasiones un subgrupo de especies bacterianas se introducen, sobredesarrollan o muestran nuevas propiedades que conducen a desarrollar una enfermedad de tipo infecciosa inflamatoria crónica que es llamada enfermedad periodontal.

Se ha comprobado que las enfermedades de tipo inflamatorio representan un factor de riesgo para el desarrollo del proceso aterosclerótico, debido a los mediadores de la inflamación liberados. La enfermedad periodontal al ser considerada una patología de naturaleza inflamatoria, ha despertado interés en buscar una relación con la aterosclerosis.



I

ATEROSCLEROSIS

I

ATEROSCLEROSIS.

El término de arterioesclerosis significa endurecimiento de las arterias, y se aplica a un grupo de afecciones de tipo degenerativas que se caracterizan por engrosamiento de las paredes vasculares.

Se conocen tres formas distintas de arterioesclerosis:

- esclerosis de la media.
- arteriolosclerosis
- aterosclerosis.

Esclerosis de la media.- enfermedad que afecta a los vasos musculares, en particular los de los miembros inferiores. La capa muscular degenera y es sustituida por tejido fibroso, que después se calcifica e incluso osifica. La luz de los vasos dañados no está apreciablemente estrecha y no origina efectos perjudiciales; no es importante a menos que se acompañe de aterosclerosis.

Arteriolosclerosis.- este padecimiento se caracteriza por el engrosamiento diseminado de las paredes arteriolas, puede localizarse en muchos órganos y es particularmente importante en los riñones.

Aterosclerosis.- es la forma más importante de arterioesclerosis. La aterosclerosis es una enfermedad progresiva caracterizada por la acumulación de lípidos y elementos fibrosos en las grandes arterias. Las lesiones tempranas de aterosclerosis consisten en acúmulos subendoteliales de macrófagos repletos de colesterol, denominándose estos últimos células espumosas. En el humano, estas lesiones pueden encontrarse con localización aórtica, usualmente durante la

primera década de vida, con localización en arterias coronarias durante la segunda década y en la tercera y cuarta décadas puede ubicarse en las arterias cerebrales.^{1,2}

En la aterosclerosis se desarrollan dos tipos básicos de lesiones; estrías adiposas en la íntima y placas fibroadiposas.

Estrías adiposas en la íntima.- la acumulación de células espumosas con contenido lipídico en la capa subendotelial produce estrías amarillas, hallazgo común en necropsias en la aorta de seres humanos desde la infancia en adelante. Cuando los depósitos adiposos se presentan en arterias de pequeño calibre no producen estrechamiento apreciable de la luz. Las estrías adiposas también son conocidas como ateromas.

Placas ateroscleróticas fibroadiposas.- la aterosclerosis, en las edades madura y avanzada, se caracteriza por placas ateroscleróticas fibroadiposas. Estas lesiones de la íntima consisten en placas que contienen muchos lípidos, dentro de células espumosas o libres. Además, hay fibrosis intensa y la colágena deriva de células de músculo liso. Las placas varían de blanco perla a amarillo, según la cantidad de colágena o tejido adiposo visible inmediatamente debajo de la íntima. Las placas bien desarrolladas suelen contener una masa central de material adiposo, amarillo. Este material está cubierto por una placa fibrosa densa y origina una placa con aspecto blanco perlado.¹ (Fig. 1)

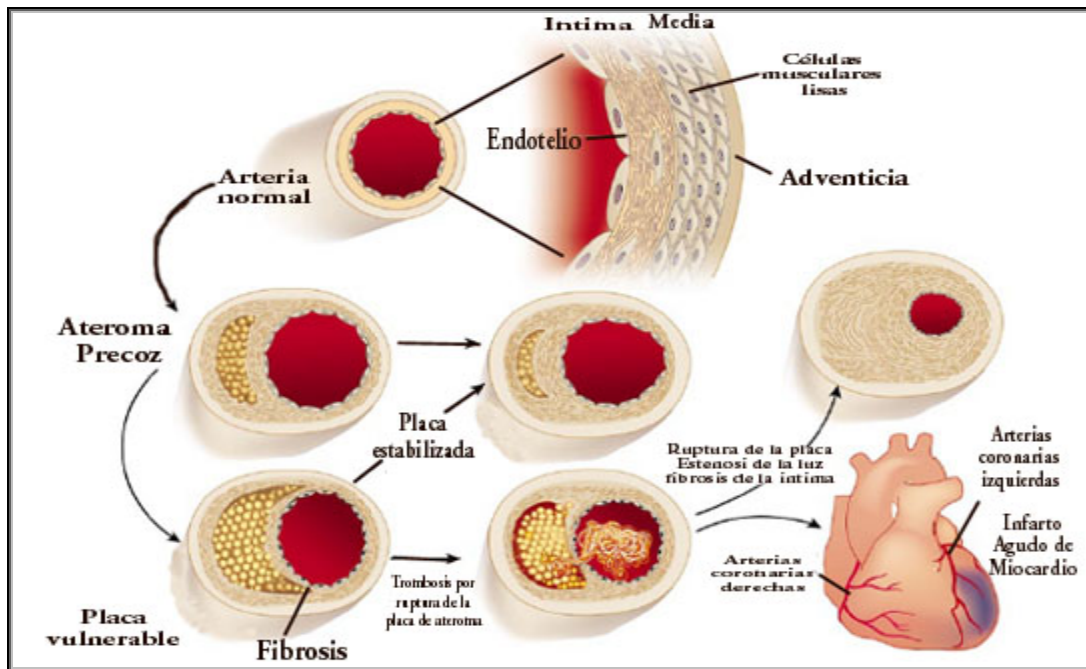


Figura 1. Desarrollo del proceso ateroscleroso.³

1.1 Epidemiología de la aterosclerosis.

La cardiopatía coronaria, la enfermedad cerebral vascular y la arteriosclerosis en general, emergen como problema de salud pública en el mundo al rededor de la segunda Guerra Mundial, primero ocurre en países de mayor desarrollo, no quedando exentos los países en vías de desarrollo.⁴

Las enfermedades cardiovasculares suponen un gran problema de salud de la sociedad actual. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la enfermedad cardiovascular es la causa del 20% de las muertes de la población a nivel mundial, ocupando así el primer lugar como causa de defunciones anuales en todo el mundo.⁵

En México, según datos reportados por la Secretaría de Salud, hace ya más de 20 años las enfermedades cardiovasculares encabezan la lista de mortalidad general. (Tabla 1)

La prevalencia de la aterosclerosis como tal se desconoce ya que los estudios realizados con objeto de conocer esta enfermedad son pequeños y son llevados a cabo en poblaciones seleccionadas o con características particulares.⁶

El proceso de aterosclerosis, que comprende varios rubros en la mortalidad, constituye por lo menos la cuarta parte de todas las causas de defunción en el país.^{4,7}

1.2 Factores de riesgo en la aterosclerosis.

Es indudable que la etiopatogenia de la aterosclerosis es multifactorial, y así lo indican las investigaciones epidemiológicas que han identificado diversas condiciones asociadas a la presencia y desarrollo de la aterosclerosis y que se denominan genéricamente “factores de riesgo”. Estos factores de riesgo pueden agruparse según el tipo de componentes predominantes en dos tipos principales; genéticos o ambientales.

1.2.1 Factores genéticos

Entre los factores de riesgo de componente genético destacan los niveles de diferentes lipoproteínas plasmáticas, en general estos factores involucran múltiples genes con excepción del género y los niveles de lipoproteína A.

Principales causas de muerte en México

Sexo Causa	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004 ^e
Defunciones generales	422 803	411 131	409 814	416 335	419 074	430 278	436 321	440 437	444 665	443 950	437 667	443 127	459 687	472 140	473 027
Enfermedades del corazón	12.5	13.2	13.6	14.0	14.5	14.8	15.0	15.4	15.4	15.6	15.7	15.9	16.2	16.4	16.4
Diabetes mellitus	6.1	6.6	6.9	7.1	7.2	7.7	8.0	8.2	9.4	10.3	10.7	11.3	11.9	12.5	13.1
Tumores malignos	9.7	10.2	10.7	10.8	11.1	11.2	11.4	11.6	11.8	12.1	12.6	12.7	12.7	12.7	12.9
Accidentes	9.3	9.5	9.3	8.9	8.9	8.3	8.0	8.1	8.0	8.0	8.1	8.0	7.8	7.5	7.4
Enfermedades del hígado ^a	4.2	4.5	4.7	4.9	5.0	4.9	5.0	5.2	6.1	6.1	6.3	6.3	6.2	6.2	6.2
Enfermedades cerebrovasculares ^b	4.7	5.1	5.2	5.2	5.4	5.4	5.6	5.6	5.6	5.8	5.8	5.8	5.8	5.7	5.7
Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal	5.5	5.4	5.3	5.0	4.9	4.8	4.5	4.5	4.5	4.3	4.4	4.1	4.0	3.6	3.5
Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas ^c	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.5	2.5	2.5	2.6	2.8	3.0
Influenza y neumonía	5.3	4.7	4.6	4.5	4.6	4.6	4.7	4.5	3.4	3.2	2.8	2.6	2.5	2.5	2.6
Insuficiencia renal ^d	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.0
Agresiones (homicidios) ^e	3.4	3.7	4.0	3.9	3.8	3.6	3.3	3.1	3.1	2.8	2.5	2.3	2.2	2.1	NA
Enfermedades infecciosas intestinales	5.2	4.6	3.5	3.2	2.4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Síndrome nefrítico agudo y síndrome nefrítico rápidamente progresivo ^f	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.4	2.3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Desnutrición y otras deficiencias nutricionales ^g	NA	NA	NA	NA	NA	2.4	NA	NA	2.4	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Las demás causas	34.1	32.5	32.2	32.5	32.2	32.3	32.1	31.5	30.3	29.3	28.6	28.5	28.1	27.8	27.2

Tabla 1. Principales causas de muerte en México reportadas por el INEGI.⁸

Vale la pena mencionar que el papel que juegan estos diversos genes en la manifestación y progresión de la aterosclerosis no equivale a la sumatoria de ellos, sino que pueden interactuar potencializando el riesgo de que se presente la aterosclerosis y tal vez puede ocurrir lo contrario.^{2,7}

1.2.2 Factores ambientales.

Los factores ambientales favorecen o exacerban el desarrollo de la enfermedad.

La *hipertensión arterial* representa al primer factor de riesgo con el que se asoció la aterosclerosis y sus complicaciones, y hacia su control se han enfocado diversas modalidades terapéuticas. El adecuado control de la hipertensión arterial disminuye las fuerzas de fricción y la presión hidrostática sobre el endotelio vascular, ambas favorecen el depósito de lípidos en la íntima de los vasos. Mediante este mecanismo es posible disminuir la progresión de la aterosclerosis y se ha demostrado que con la medición antihipertensiva se recupera la función vasodilatadora endotelial. En este sentido vale la pena mencionar que los tratamientos que eviten las fluctuaciones amplias de la presión arterial, es decir con un índice valle-pico alto, son los que han demostrado tener un mejor efecto para el control de la presión y en la prevención de las complicaciones.⁷

La *hiperlipidemia*, por sí misma, altera la función endotelial favoreciendo la generación y progresión de la placa aterosclerosa, ya que el estímulo que representa un nivel alto en plasma de lipoproteínas de baja densidad induce la adhesión de los monocitos y macrófagos al endotelio, la migración de los mismos al espacio subendotelial con la consiguiente diferenciación hacia células espumosas. Las lipoproteínas de alta densidad son consideradas como protectores para los padecimientos cardiacos, caso contrario de las lipoproteínas de baja densidad, que son consideradas como un potencial factor de riesgo para dicho tipo de enfermedades. Es de relevancia mencionar que la forma oxidada de las lipoproteínas de baja densidad es considerada más aterogénicas que las formas no oxidadas. El control de los niveles de lípidos ha podido demostrar una estabilización de la placa aterosclerosa y los diferentes estudios realizados con

medicamentos hipolipemiantes muestran una menor velocidad en el desarrollo de las obstrucciones vasculares por placas aterosclerosas.^{7, 9, 10}

La *diabetes mellitus* favorece también la disfunción endotelial y la aparición de aterosclerosis por lo que debe hacerse énfasis en un adecuado control de diabetes para mantener estable el endotelio vascular de una manera independiente de las complicaciones renales, oftalmológicas y metabólicas que tiene la diabetes.⁷

El *tabaquismo* altera la función endotelial tanto por la sustancia inhalada como por los metabolitos que se producen a nivel orgánico, como la carboxihemoglobina, que favorece la agregación plaquetaria. Así mismo la nicotina induce una mayor frecuencia cardíaca y bloquea la vasodilatación normal. También se ha relacionado al consumo del tabaco con la elevación de los niveles plásmicos de fibrinógeno y éstos niveles tienen una relación muy directa en la aceleración de la aparición de las lesiones aterosclerosas o podría aumentar la probabilidad de una trombosis oclusiva a partir de una placa ateromatosa.⁷

La *deficiencia estrogénica* en el caso de las mujeres postmenopáusicas representa un factor de riesgo para el desarrollo de la aterosclerosis ya que se ha podido demostrar una alteración en la función endotelial en estas pacientes.⁷

El *sedentarismo* también se ha asociado a un aumento en complicaciones de la aterosclerosis, posiblemente mediado por una pérdida de la función endotelial normal y a factores incrementadores de trombosis por tiempos de circulación más lento que presenta este grupo de la población.^{2, 7}

1.3 Acción aterogénica de las lipoproteínas plasmáticas.

Los lípidos sanguíneos no son solubles en agua, por lo que precisan mecanismos particulares para su transporte en la sangre y en los líquidos extracelulares. Por ello, los triglicéridos, los fosfolípidos y el colesterol libre o esterificado que circulan desde los puntos de absorción a los sitios donde son requeridos, o desde los puntos de degradación a los de eliminación, se asocia a las proteínas, formando con ellas unos compuestos que se comportan como cuerpos solubles: las lipoproteínas. Así, químicamente una lipoproteína está constituida por una parte lipídica que comprende las moléculas de los fosfolípidos, los triglicéridos, colesterol libre o esterificado y ácidos grasos no esterificados, y una parte protéica llamada apoproteína. Se producen en el intestino y en el hígado, siendo su función primordial la de formar complejos con algunos lípidos y servirles de vehículo de transporte. (Fig. 2)

1.3.1 Quilomicrones.

Los quilomicrones son formados en la mucosa intestinal a partir de las grasas procedentes de la dieta diaria y de los productos de la actividad anabólica y catabólica del intestino.

Los quilomicrones son particularmente ricos en triglicéridos y los transportan a los tejidos del organismo, donde se depositan o son utilizados como fuente de energía. Los ácidos grasos, después de ser ingeridos, pasan a través de los intestinos, donde son absorbidos al interior de las células intestinales. A través de una serie de reacciones en las que participa la apolipoproteína B-48, los ácidos grasos se convierten en una emulsión estable de linfa y grasa de triglicérido y son empaquetados en micelas de lipoproteína (es decir, glóbulos de grasa más proteína) denominadas quilomicrones. Los quilomicrones son rápidamente

secretados desde la pared intestinal y penetran en el torrente sanguíneo, donde se encuentran en suspensión en el plasma. Cuando los quilomicrones alcanzan la circulación periférica, penetran en los capilares del tejido adiposo y las células musculares, donde encuentran una enzima química denominada lipoproteínlipasa. Esta enzima, a su vez, hidroliza la grasa de triglicérido de los quilomicrones y produce un resto de quilomicrón, que continúa circulando hasta ser captado por los hepatocitos.

Los quilomicrones no son considerados como factores totalmente arteriogénicos. Se ha observado que en pacientes cuyas familias presentan hiperquilomicronemia no presentan un alto índice de padecer enfermedades cardiovasculares, entre ellas la aterosclerosis. Los pacientes cuyas familias presentan hiperquilomicronemia pero que además carecen de lipoproteínlipasa, generan quilomicrones remanentes en muy poca proporción, siendo esta la causa por la cual no se tienen consecuencias perjudiciales. También se ha observado que en pacientes con un menor defecto en la presencia de lipoproteínlipasa, pero si ésta enzima se encuentra presente en menor cantidad en presencia de hiperquilomicronemia se incrementa el riesgo de padecer aterosclerosis. Por lo anterior se tiene la teoría de que la degradación de los quilomicrones se considera como un factor de riesgo para la aterosclerosis.⁹

1.3.2 Lipoproteínas de muy baja densidad.

Son sintetizadas en el hígado para transportar triglicéridos endógenos y colesterol. Se considera que la partícula grande de la lipoproteína de muy baja densidad no es aterógena. Las partículas más pequeñas de las lipoproteínas de muy baja densidad (es decir, los remanentes) se forman a partir de la hidrólisis de triglicéridos por la acción de la lipasa de la lipoproteína. En situaciones normales, estos remanentes, a los que se les denomina remanentes de lipoproteínas de muy

baja densidad o lipoproteína de densidad intermedia, son captados por los receptores en el hígado o convertidos en lipoproteína de baja densidad.

A pesar de que diversos estudios de carácter epidemiológico han mostrado en menor medida de que existe una correlación positiva entre los niveles de triglicéridos y la incidencia de las enfermedades cardiacas, no se considera a la hipergliceridemia como un factor de riesgo independiente.⁹

1.3.3 Lipoproteínas de alta densidad.

La alta densidad que presentan dichas lipoproteínas se debe a su contenido en proteínas, sobre todo en apolipoproteína A. se originan en el hígado. Después en la sangre, adquieren sus principales constituyentes, sintetizados algunos en el hígado y otros en la mucosa intestinal. Realizan en parte la depuración del colesterol de los tejidos periféricos, transportándolo al hígado para ser transformado en ácidos biliares primarios y secundarios. Esto permite evitar el depósito de los lípidos en la pared arterial.

Los bajos niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad se correlacionan con un riesgo elevado de desarrollar enfermedad aterosclerosa coronaria. La disminución de las lipoproteínas de alta densidad afecta el transporte reverso del colesterol, que es la vía metabólica responsable de la remoción del colesterol excedente de las células periféricas y su transporte hacia el hígado para reciclarlo o eliminarlo. Por todo lo anteriormente mencionado, a las lipoproteínas de alta densidad se les denomina “colesterol protector”.

Las lipoproteínas de alta densidad poseen además propiedades antiinflamatorias, antioxidativas, antiagregatorias, anticoagulantes y profibrinolíticas *in vitro*. De tal

forma se ha considerado que las lipoproteínas de alto peso molecular son de tipo antiateriogénico.^{9,11}

1.3.4 Lipoproteínas de baja densidad.

Este tipo de lipoproteínas representan los transportadores primarios de colesterol en la sangre; en consecuencia los niveles de colesterol total y los de colesterol de lipoproteína de baja densidad se correlacionan en alto grado.

El colesterol de la lipoproteína de baja densidad constituye factores de riesgo para la aterogénesis y la cardiopatía coronaria.

Parte de las lipoproteínas de baja densidad son oxidadas y captadas por las células endoteliales y los macrófagos en la pared arterial.

Actualmente se conocen dos subclases de lipoproteínas de baja densidad, que conllevan diferentes riesgos. El fenotipo A está representado por las partículas de lipoproteína de baja densidad muy grandes, las cuales no se relacionan con riesgo de enfermedad. En cambio, el fenotipo B, está representado por las partículas pequeñas y densas de la lipoproteína de baja densidad que son ricas en triglicéridos y escasas en colesterol y que predicen el riesgo de cardiopatía coronaria tanto en hombres como en mujeres.⁹

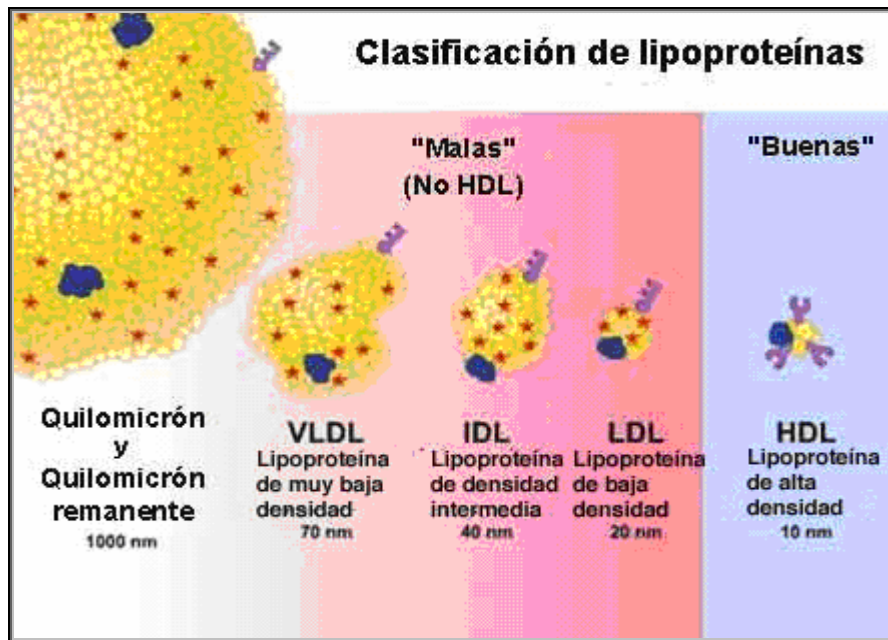


Figura 2. Clasificación de las lipoproteínas.¹²

1.4 Patogénesis de las lesiones aterosclerosas.

Dentro del proceso de arterosclerosis es de suma importancia poder establecer y aclarar los eventos relacionados a dicha patología, clasificarlos y describir la secuencia de eventos en la transición que existe desde que comienza la enfermedad hasta que se establece como tal.

Recientes estudios relacionados con el origen de las lesiones aterosclerosas han demostrado que los monocitos pueden adherirse al endotelio vascular, penetrar, establecerse y convertirse en células espumosas.⁹

Las enfermedades cardiovasculares, son asociadas directamente a la aterosclerosis.

La aterosclerosis es una enfermedad de tipo inflamatoria. La lesión inicial resulta de una agresión al endotelio, lo cual produce un proceso inflamatorio crónico en las arterias. El resultado es la migración de monocitos debajo del tejido endotelial, y la consiguiente proliferación de células de músculo liso.

La activación de los monocitos en los vasos sanguíneos conduce a la liberación de enzimas hidrolíticas, citocinas, quimiotaxis y factores de crecimiento, lo cual induce la formación de daños, principalmente a necrosis focal. La acumulación de lípidos es una característica clave de este padecimiento, y si el padecimiento no es tratado en sus estadios tempranos, las placas ateromatosas pueden llegar a cubrir con una capa el área focal.

Los monocitos pasan a través de los vasos sanguíneos y se transforman en macrófagos. Los macrófagos en el ateroma se activan y producen factores de crecimiento, que inducen a la proliferación de células de músculo liso y la producción de citoquinas.

Los macrófagos también acumulan lípidos, especialmente lipoproteínas de baja densidad en forma oxidada o modificada. La acumulación de lípidos, puede volverse en una placa fibrosa, calcificarse y depositarse una matriz extracelular en la placa.

Debido a la remodelación de la matriz extracelular la capa fibrosa puede adelgazarse y romperse, iniciando la activación del sistema de coagulación causando una trombosis.

Esta es la causa por la cual la trombosis y posteriormente la oclusión de las arterias es responsable de que en la mitad de los casos se presente un infarto al miocardio.⁹ (Fig. 3)

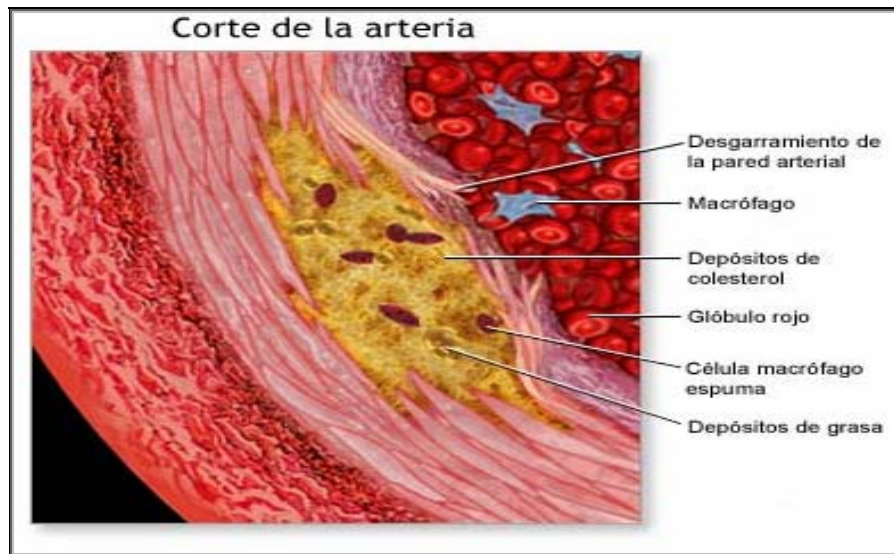


Figura 3. Corte de una arteria con una lesión aterosclerótica.¹³

1.4.1 Acción de los radicales libres en la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad.

Por radical libre se entiende cualquier átomo o molécula que contenga algún electrón no apareado en su órbita externa y que puede existir en forma independiente. Los electrones no apareados provocan inestabilidad y un aumento en la reactividad.

Los radicales libres, en un intento por completar sus pares de electrones interaccionan con moléculas adyacentes quitándoles electrones y forman, como en una reacción en cadena, nuevos radicales libres. Los radicales libres se forman normalmente en el cuerpo, las fuentes más importantes son el metabolismo anaeróbico a través de la cadena de transporte de electrones a nivel mitocondrial, así como la oxidación de los ácidos grasos y las células fagocíticas.

Existen además enzimas capaces de generar radicales libres bajo condiciones normales o patológicas así como fuentes exógenas como el humo del tabaco, la radiación, la luz ultravioleta, ciertos fármacos, solventes industriales, la contaminación, etc. Los radicales libres también tienen importantes efectos fisiológicos como la regulación de la respuesta inmunológica de defensa (inactivación de virus y eliminación de bacterias y hongos), en señales de transducción etc., por lo que debemos considerar que son benéficos o tóxicos dependiendo de su concentración y de los mecanismos antioxidantes que los producen.

Cuando la formación de radicales libres excede la capacidad de defensa ante ellos, falla el “balance oxidativo” y se produce daño a las moléculas biológicas. El ataque a los grupos funcionales de las proteínas, provoca oxidación de aminoácidos y modificación de las proteínas como fragmentación y agregación. Estos cambios conformacionales las hacen más susceptibles a degradación prematura. Los radicales libres también pueden atacar membranas, lipoproteínas o DNA, provocando enfermedad aterosclerosa.

El cuerpo humano ha desarrollado defensas antioxidantes, entre éstas destacan enzimas como las superóxido dismutasas, que se encuentran a nivel citoplasmático y mitocondrial y que requieren cobre, zinc y manganeso para catalizar la remoción de los radicales superóxido; las catalasas, encargadas de la remoción del peróxido de hidrógeno, actuando junto con hierro, así como las glutatión peroxidasas encargadas de remover hidroperóxidos lipídicos y que dependen de selenio.

Dado que no todas las reacciones son 100% efectivas, existen también enzimas que se encargan de destruir las proteínas o moléculas dañadas por los radicales libres, de depurar ácidos grasos oxidados de las membranas o reparar el DNA. El

óxido nítrico (NO) y el oxígeno (O₂) reaccionan formando peroxinitrito, una molécula muy citotóxica que causa daño tisular en múltiples proteínas y lípidos. Este compuesto se ha detectado en las placas de aterosclerosis, sugiriendo que está implicado en la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad.

De hecho los peroxinitritos pueden destruir la proteína de transporte ceruloplasmina, resultando en la liberación de iones de cobre, un metal de transición que cataliza la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad. Otros agentes involucrados en la peroxidación lipídica incluyen a los radicales de peróxido de hidrógeno.¹⁴

1.4.2 Conversión de monocitos/macrófagos en células espumosas.

Se sabe que en algunas situaciones las lipoproteínas de baja densidad pueden ser un factor aterogénico, como en pacientes en cuyos antecedentes familiares se encuentra la hipercolesterolemia. Las primeras lesiones en estos pacientes son caracterizadas por las llamadas células espumosas. Se han realizado estudios en los que se ha probado que la incubación de monocitos/macrófagos en la cual es suministrado altas concentraciones de lipoproteínas de baja densidad no es determinante para la formación de células espumosas, ya que hace falta la acumulación de ésteres del colesterol para la formación de estas. Esto se debe a que estas células expresan poca recepción para la forma nativa de las lipoproteínas de baja densidad, de esta manera la prevención debe ir encaminada a evitar la acumulación de almacenamiento de colesterol.⁹ (Fig. 4)

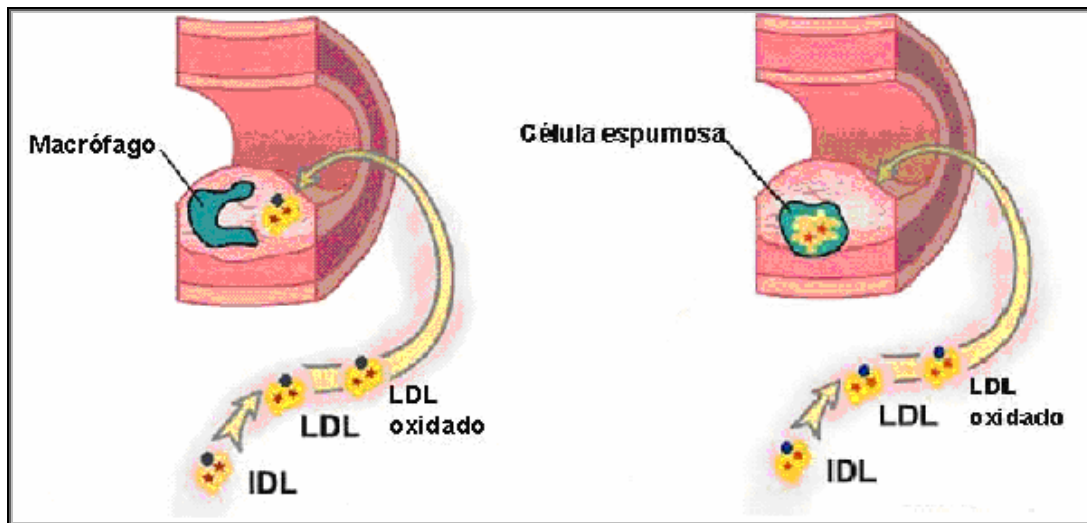


Figura 4. Atracción de lipoproteínas de baja densidad oxidadas por los macrófagos y su conversión a células espumosas.¹²

1.4.3 Capacidad de las lipoproteínas de baja densidad oxidadas.

Hasta ahora, las lipoproteínas de baja densidad han sido consideradas las lipoproteínas causantes de la iniciación de la secuencia de eventos que llevan al desarrollo de la aterosclerosis pero han sido numerosos marcadores bioquímicos de éstas los que se han valorado para definir el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular. De entre ellos, se ha observado que las lipoproteínas de baja densidad modificados por oxidación, desempeñan un papel significativo en la progresión aterogénica, desarrollándose a partir de este hecho la hipótesis oxidativa de la aterosclerosis la cual considera la modificación oxidativa de la lipoproteína de baja densidad o de otras lipoproteínas como la pieza clave en la etiopatogenia de la lesión aterosclerótica.

La modificación oxidativa de los lípidos de baja densidad es un requisito para la rápida acumulación de partículas de lipoproteínas de baja densidad dentro de los macrófagos originando células espumosas.

La susceptibilidad de las partículas de lipoproteínas de baja densidad a ser oxidadas depende, entre otros factores, de la diferente composición de ácidos grasos libres o esterificados. Además se conoce la mayor facilidad *in vitro* de las lipoproteínas de baja densidad pequeñas y densas para ser oxidadas.^{9, 15}

1.4.4 Efectos de las lipoproteínas de baja densidad en el reclutamiento y adhesión de monocitos.

La aterosclerosis se caracteriza por el reclutamiento hacia la pared vascular de células de ambas estirpes, monocitos-macrófagos, pero no de neutrófilos. Entre los eventos desencadenantes para este fenómeno destacan el acúmulo de lipoproteínas de baja densidad mínimamente oxidados, la cual estimula a las células endoteliales subyacentes para que produzcan múltiples factores proinflamatorios, incluyendo moléculas de adhesión y factores de crecimiento como el factor estimulante de colonias de macrófagos.

La actividad quimiotáctica se debe a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad, específicamente esta propiedad es atribuida a la fracción de isolecitina de las lipoproteínas de baja densidad oxidadas.^{2, 9}

1.5 Tratamiento de la aterosclerosis.

El tratamiento farmacológico de la aterosclerosis siempre va complementado por un tratamiento no farmacológico.

1.5.1 Tratamiento no farmacológico.

Medición.- los análisis de niveles de colesterol deben de hacerse cuando el enfermo se encuentra en estado metabólico estable. Si el enfermo ha tenido un infarto al miocardio, los niveles de colesterol pueden estar anormalmente bajos por un lapso de hasta 12 semanas, sin embargo una determinación durante este periodo puede dar una información basal importante para empezar un tratamiento.

Vale la pena recordar que cualquier situación crítica causa una movilización de ácidos grasos con elevación de los triglicéridos y caída de los niveles de lipoproteínas de alta densidad y lipoproteínas de baja densidad, por lo que pacientes con cirugía reciente, infección, dietas extremas o pérdidas de peso importante por otras causas, deben estabilizarse antes de considerar las cifras de colesterol como representativas del estado metabólico real del enfermo.

Dieta.- La dieta es un elemento fundamental en los pacientes con cardiopatía isquémica o aterosclerosis manifiesta cuyas cifras de lipoproteínas de baja densidad sean superiores a los 100 mg/dl. La meta de la dieta en estos casos es la reducir la ingesta de grasas saturadas y colesterol, buscar un balance calórico entre ingesta y ejercicio para mantener o llegar al peso ideal y recordar que la dieta no es a corto plazo sino que implica una serie de cambios en los hábitos alimentarios del paciente que deben mantenerse a largo plazo.⁷ Se ha observado que un alto consumo de frutas y verduras puede disminuir el daño causado por los radicales libres. Dado que las defensas antioxidantes endógenas no son

completamente efectivas, suena razonable el proponer que los antioxidantes dietarios (exógenos), contenidos en frutas y vegetales o los de los suplementos vitamínicos pueden jugar un papel importante en la prevención de estas enfermedades.

Los antioxidantes exógenos bloquean a los radicales libres reaccionando directamente con ellos en una forma no catalítica. La primera línea de defensa la conforman la vitamina E y los carotenoides por su localización en las membranas y la vitamina C de los compartimientos hidrosolubles, al contrario de las enzimas antioxidantes que están localizadas intracelularmente.

Actividad física.- la actividad física es importante en todo paciente con cardiopatía isquémica o aterosclerosis. Se debe llevar a cabo un programa de ejercicio, el cual debe individualizarse con objeto de adaptarlo a las condiciones físicas, estado cardiovascular y las posibilidades del paciente para realizar ejercicio.

Eliminación de tabaquismo.- la suspensión del tabaco es una medida de gran importancia para el enfermo con aterosclerosis, además de reducir los riesgos para el desarrollo de otros padecimientos en el aparato respiratorio, la eliminación del hábito ha demostrado una mejoría en la función endotelial con recuperación de la capacidad vasodilatadora del endotelio tanto en respuesta al flujo como a la administración de acetilcolina.⁷

1.5.2 Tratamiento farmacológico.

Generalmente el tratamiento farmacológico está indicado en aquellos pacientes con cardiopatía isquémica y cuyo colesterol lipoproteína de baja densidad en condiciones basales es superior a los 130 mg/dl. En estos niveles las medidas antes mencionadas no alcanzarán la meta de reducir el colesterol lipoproteína de baja densidad a los 100 mg/dl.

Agentes hipolipemiantes.- la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio se encuentra alterada en pacientes con manifestaciones de aterosclerosis lo mismo que en enfermos con alteraciones de los lípidos séricos.

La utilización de los medicamentos que disminuyen los niveles plasmáticos de lípidos ha demostrado efectos benéficos al recuperar la vasodilatación dependiente del endotelio de acuerdo al grado de descenso de los lípidos.

Secuestradores de ácidos biliares.- los secuestradores de ácidos biliares o resinas interrumpen la recaptación de los ácidos biliares por el circuito entero-hepático y promueven la conversión del colesterol en bilis en el hígado. Esta reducción del colesterol hepático induce la formación y la regulación de los receptores de lipoproteínas de baja densidad por lo que este tipo de lipoproteína es removida de la sangre.

Las resinas pueden causar una disminución de un 10 a 20 % en las cifras de colesterol lipoproteínas de baja densidad y su uso en forma crónica parece ser seguro y están especialmente indicados en pacientes con elevaciones moderadas del colesterol lipoproteína de baja densidad.

Ácido nicotínico.- el ácido nicotínico es una vitamina del grupo B (niacina) de tipo hidrosoluble que tiene efectos favorables sobre los niveles de los lípidos séricos cuando se usa a dosis muy superiores a su efecto vitamínico. Reduce las cifras de lipoproteínas de baja densidad en un 10 a 25% y las cifras de triglicéridos entre un 20 a 50% e incrementa los niveles de lipoproteínas de alta densidad de 15 a 35%.

Antagonistas de canales de calcio.- los antagonistas de los canales lentos de calcio tanto del grupo de las dihidropiridinas como de las benzodiazepinas han demostrado tanto el evitar el desarrollo de nuevas lesiones aterosclerosas como recuperar la respuesta vasodilatadora del endotelio al ejercicio en pacientes con aterosclerosis.⁷



II

ENFERMEDAD PERIODONTAL

II

ENFERMEDAD PERIODONTAL.

El término “enfermedad periodontal” se aplica a los padecimientos gingivitis y periodontitis. La gingivitis es una condición inflamatoria que afecta a la encía y es una respuesta inmune directa a la placa dentobacteriana acumulada en las superficies de los dientes. La gingivitis es modificada por varios factores como el tabaquismo, ciertos medicamentos, cambios hormonales que pueden presentarse en la pubertad o durante el embarazo. La periodontitis en ocasiones se puede presentar como consecuencia de la gingivitis, y es también influenciada por la respuesta inmune e inflamatoria del huésped. A diferencia de la gingivitis, la periodontitis se caracteriza por la destrucción de las estructuras de soporte del diente.¹⁶

En la actualidad se sabe que la enfermedad periodontal es de tipo bacteriana y se encuentra entre las enfermedades bacterianas de tipo crónico más comunes en los humanos, afectando alrededor del 5 al 30% de la población adulta entre los 25 y 75 años de edad.

La enfermedad periodontal es también contemplada entre las principales causas de malestar y pérdida de dientes entre los adultos. Aunque una considerable parte de la población es susceptible a la periodontitis, no toda lo es a formas severas de la enfermedad periodontal. Lo anterior lleva a la hipótesis de que son los factores de riesgo los que modulan la susceptibilidad o resistencia de cada individuo a la destrucción periodontal.

Está claro que la prevención y el tratamiento de la enfermedad periodontal son necesarios para mantener la salud del periodonto. El enfoque que se da actualmente al tratamiento periodontal va dirigido a la prevención primaria y

secundaria, tratamientos para resolver la infección periodontal, y modificar o eliminar factores de riesgo que incrementan la susceptibilidad del huésped a iniciar o reiniciar la enfermedad periodontal.¹⁷

2.1 Etiopatogenia de la enfermedad periodontal.

La encía sana se caracteriza por poseer un color rosa coral, el tejido muestra una consistencia firme, no presenta sangrado al sondeo, en interproximal ocupa el área de contacto entre los dientes y las papilas muestran una forma en “filo de cuchillo” (Fig. 5) . En teoría la encía sana histológicamente se encuentra libre de toda evidencia de inflamación, pero esta condición es muy rara observarla ya que se va a presentar una inflamación que va de leve a moderada con la mínima presencia de placa dentobacteriana.^{16, 18}



Figura 5. Características de la encía sana.²⁰

Diversos estudios realizados han demostrado que en un espacio de tiempo corto, diversos microorganismos colonizan rápidamente la superficie de los dientes después de interrumpir toda higiene oral por completo.¹⁷

La importancia del huésped en el inicio y la progresión de la enfermedad se conocen con claridad. Si bien las bacterias patógenas son necesarias para el desarrollo de la enfermedad periodontal, no son suficientes por sí solas para causarla. Se requiere también de un huésped susceptible. Las bacterias patógenas carecen de efecto clínico en un huésped que no es susceptible a la enfermedad. Por el contrario, el huésped susceptible experimenta signos clínicos de periodontitis ante la presencia de bacterias patógenas.¹⁸

La gingivitis crónica se observa comúnmente en individuos que suspenden el cepillado dental en un periodo relativamente corto, que va de entre los 10 a los 20 días. En este periodo de tiempo, signos clínicos y microscópicos de gingivitis comienzan a aparecer, tornándose la encía más edematosa e inflamada en individuos que se encuentran bajo disturbios hormonales; como es el caso de los niños durante la pubertad y las mujeres durante el embarazo.¹⁶

Ciertas terapias farmacológicas como el uso de nifedipinas (bloqueador de los canales de calcio), fenitoínas (usada para el control de la epilepsia), y ciclosporinas (fármaco inmunosupresor) pueden dar como resultado agrandamiento gingival en personas que se encuentran bajo tratamiento con alguno de estos medicamentos. Dicho agrandamiento gingival es consecuencia de una respuesta exagerada de los microbios que constituyen la placa dentobacteriana.¹⁶

La gingivitis crónica es caracterizada clínicamente por enrojecimiento de la encía, edema, sangrado, cambios en la arquitectura normal y aumento del flujo de líquido crevicular. Los cambios inflamatorios de la gingivitis pueden ser reversibles mediante adecuados procedimientos de higiene oral. Ciertamente la gingivitis precede a la periodontitis, pero no en todos los casos la gingivitis va a progresar a

una periodontitis, y esto implica que la prevención de la gingivitis va encaminada de una forma directa a la prevención de la periodontitis.^{17, 19}

Los sitios específicos o predilectos para que se presente la gingivitis o la enfermedad periodontal están relacionadas con áreas específicas de retención de placa, donde la higiene oral es muy difícil o en ocasiones imposible, en áreas de acumulación de placa y en lugares donde se encuentran restauraciones sobre extendidas o con una deficiente adaptación marginal.¹⁶ (Fig. 6)



Figura 6. Características clínicas de un paciente que presenta periodontitis.²⁰

Está claro que los factores del huésped juegan un mayor rol en la patogénesis de la enfermedad periodontal. Los factores exógenos como el fumar, pueden alterar la función inmune y la reparación de los tejidos, o los factores endógenos como la predisposición genética a la hiperproducción de citocinas, baja producción de

anticuerpos, o disminución en el número de neutrófilos, van a dar cambios marcados en el proceso de la enfermedad.¹⁷

La enfermedad periodontal se inicia y se mantiene por factores producidos por la microflora subgingival. Algunas sustancias pueden dañar directamente a las células y tejidos del huésped. Otros componentes microbianos pueden activar los sistemas inflamatorios o inmunitarios celular y humoral que dañarán al periodonto secundariamente, siendo esta última vía la responsable de la mayor parte de la lesión periodontal.¹⁷

Los microorganismos de la placa pueden alterar los componentes celulares y estructurales del periodonto por medio de la liberación sus productos proteo-lítics y de desecho. Los microorganismos producen una gran variedad de enzimas solubles con el fin de digerir las proteínas extracelulares del huésped y otras moléculas y así producir nutrientes para su desarrollo. Entre las enzimas liberadas por las bacterias hay proteasas capaces de digerir colágeno, elastina, fibronectina, fibrina y otros componentes de la matriz intercelular de los tejidos epitelial y conectivo.²⁰

2.2 Microbiología de la enfermedad periodontal.

Los conceptos acerca de la etiología de la enfermedad periodontal han cambiado significativamente durante las pasadas cuatro décadas. Alrededor de 300 a 400 especies de bacterias se han encontrado en una muestra de placa subgingival. De ese número, posiblemente 10 a 20 especies pueden jugar un importante rol en la patogenia destructiva de la enfermedad periodontal.

El área del surco gingival es un lugar exuberante para que se de el crecimiento microbiano, pero se deben vencer cierto número de obstáculos derivados del huésped.

La mayoría de las bacterias relacionadas con la enfermedad periodontal son de tipo anaerobio gram-negativo. Varias bacterias orales subgingivales que incluyen *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, y tal vez otras como son *Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum*, y espiroquetas son asociadas con formas severas de la enfermedad periodontal. Por lo anteriormente mencionado, las enfermedades periodontales son infecciones en cuyas formas severas de dicha enfermedad son a menudo asociadas con bacterias específicas que colonizan el área subgingival a pesar de los mecanismos de protección del huésped.^{16, 17}

P. gingivalis es la bacteria más frecuentemente detectada en formas severas de periodontitis en la población adulta, en formas destructivas de la enfermedad, en lesiones activas, en estados de aparente salud y en pacientes edéntulos. Estas bacterias son reducidas en número con éxito después de realizar el tratamiento periodontal, pero también se ha observado en lesiones de tipo recurrente.

Los niveles de *P. intermedia* se han observado incrementados en ciertas formas de la periodontitis, se ha observado en algunos pacientes que presentan reincidencia de la enfermedad.

B. forsythus ha sido observada en un gran número de sitios que exhiben una considerable destrucción periodontal así como en pacientes que presentan gingivitis y en pacientes que cuentan con una salud gingival aparente. *B. forsythus* ha sido detectada más frecuentemente en lesiones activas de la enfermedad periodontal.

En la periodontitis agresiva localizada el *A. actinomycetencomitans* parece ser el patógeno más predominante. Este organismo que forma parte de la flora normal juega un papel clave en la gingivitis.¹⁶

2.3 Cambios histopatológicos en la enfermedad periodontal.

En el lapso de tiempo de entre 10-20 días, de acumulación de placa, se establecen signos de gingivitis en la mayoría de las personas. Las alteraciones clínicas pueden parecer sutiles en las primeras etapas de la gingivitis, pero las alteraciones histopatológicas subyacentes son bastante marcadas.²⁰

Las observaciones histopatológicas de la enfermedad periodontal han llevado a la subdivisión de la gingivitis en 3 etapas y la cuarta etapa va a corresponder a un estadio de periodontitis.

Lesión inicial.- esta lesión aparece en un periodo de 2 a 4 días como una respuesta inflamatoria aguda que se caracteriza por la infiltración de neutrófilos. Las primeras manifestaciones de la inflamación gingival son cambios vasculares que en esencia consisten en dilatación de capilares y aumento en la circulación sanguínea. Estos cambios ocurren en respuesta a la activación microbiana de leucocitos residentes y la consiguiente estimulación de las células endoteliales. Esta reacción de la encía a la placa dentobacteriana es perceptible desde el punto de vista clínico. En esta fase es posible reconocer cambios sutiles en el epitelio de unión y el tejido conectivo perivascular. Los leucocitos pronto comienzan a acumularse. El incremento en la migración de los leucocitos y su acumulación en el surco gingival pueden correlacionarse con un incremento del flujo de líquido gingival en el surco.

El carácter y la intensidad de respuesta del huésped determinan si la lesión inicial se resuelve con rapidez, con la restitución del tejido a su estado normal, o si evoluciona a una lesión inflamatoria crónica.

Lesión temprana.- el tiempo en el que se establece esta lesión va de los 4 a los 7 días. Dicha lesión es caracterizada por la presencia de una infiltración leucocitaria en el tejido conectivo por debajo del epitelio de unión, en el que destacan los linfocitos T. Conforme el tiempo transcurre pueden aparecer signos clínicos de eritema, en especial proliferación de capilares y mayor formación de asas capilares entre las proyecciones interpapilares. Es muy común encontrar hemorragia al sondeo.

Se observa un incremento en el grado de destrucción de la colágena. Los principales grupos de fibras que se afectan son las circulares y las dentogingivales.

Los leucocitos polimorfonucleares abandonan los vasos sanguíneos en respuesta a la estimulación quimiotáctica de los componentes de la capa viajan hacia el epitelio, cruzan la lámina basal, aparecen en el epitelio y emergen en la zona de la bolsa. Los leucocitos polimorfonucleares son atraídos hacia las bacterias y las engloban mediante la fagocitosis. Los fibroblastos presentan alteraciones citotóxicas con menor capacidad para producir colágena.^{16, 18, 20} (Fig. 7)

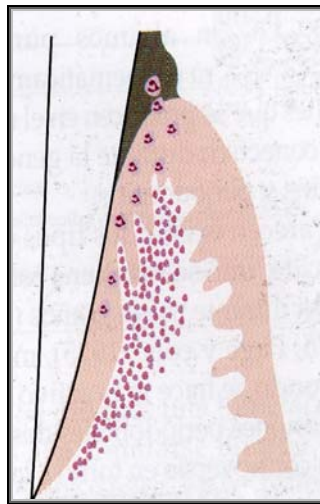


Figura 7. Lesión temprana, existe un aumento de migración de neutrófilos y proliferación del epitelio de unión.²⁰

Lesión establecida.- ese tipo de lesión se presenta en un periodo de tiempo comprendido entre 14 y 21 días. La lesión establecida también es conocida como gingivitis crónica y se caracteriza por una dilatación y congestión de los vasos sanguíneos, el retorno venoso se altera y la circulación sanguínea se estanca. El resultado es una anoxemia gingival localizada, que superpone a la encía enrojecida un tono algo azulado. La extravasación de los eritrocitos hacia el tejido conectivo y la descomposición de la hemoglobina en sus pigmentos elementales contribuyen en el oscurecimiento de la encía cuando esta se encuentra en una fase de inflamación crónica.

Una característica de la lesión establecida es el incremento de la cantidad de células plasmáticas. El epitelio de unión va a presentar espacios intercelulares ensanchados ocupados por desechos celulares granulares, como lisosomas derivados de neutrófilos, linfocitos y monocitos destruidos. La actividad colagenolítica se incrementa en el tejido gingival inflamado.^{16, 18, 20} (Fig. 8)

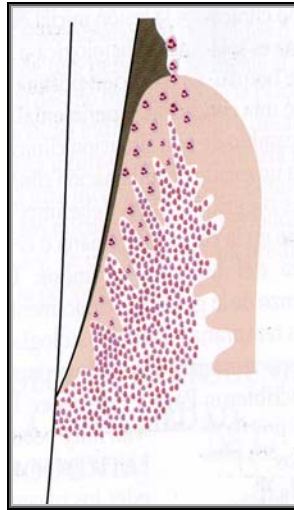


Figura 8. Lesión establecida, aumenta el infiltrado leucocitaria y existe una marcada proliferación del epitelio de unión.²⁰

Lesión avanzada.- en esta etapa la placa continúa su crecimiento en profundidad y florece en su nicho ecológico anaerobio. El infiltrado de células inflamatorias se extiende lateralmente y más apicalmente en los tejidos conectivos. La lesión avanzada tiene todas las características de la lesión establecida, pero difiere considerablemente en cuanto existe pérdida de hueso alveolar, el daño a las fibras es amplio, el epitelio de unión migra apicalmente y hay amplias manifestaciones de lesión tisular inflamatoria e inmunopatológica. El infiltrado celular inflamatorio se extiende lateral y apicalmente en el tejido conectivo. Los plasmocitos constituyen el tipo celular predominante.^{16, 18, 20} (Fig. 9)

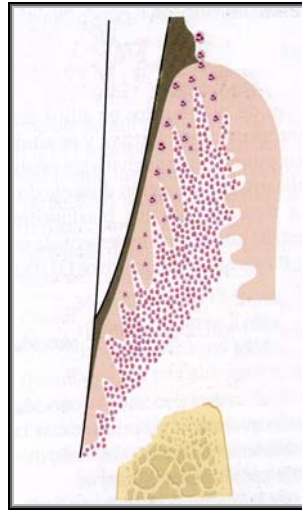


Figura 9. Lesión avanzada, existe una migración apical del epitelio de unión y se presenta pérdida ósea.²⁰

2.4 Susceptibilidad a la periodontitis.

En la actualidad se sabe que la enfermedad periodontal tiene múltiples factores de riesgo. La presencia de los factores de riesgo implica que se presente un aumento en la probabilidad de que la enfermedad periodontal se presente.

La destrucción periodontal es considerada una consecuencia de la interacción de factores genéticos, ambientales y microbiológicos. La presencia de microorganismos es un factor crucial en la inflamación presente en la enfermedad periodontal, pero la progresión de la enfermedad es relacionada con factores de riesgo del huésped.

Factores de riesgo bacteriales.- los ejemplos de microbios asociados como factor de riesgo en la periodontitis son numerosos. Por ejemplo, la presencia de *P. intermedia* asociada al sangrado de las encías y a la presencia de cálculo causa

una pérdida del epitelio de unión. También se ha asociado a *P. gingivalis* y *B.forsythus* con un mayor riesgo de la pérdida del epitelio de unión

Edad.- a lo largo de diversos estudios se ha observado que la prevalencia de la enfermedad periodontal aumenta con la edad. Sin embargo no se ha podido aclarar si la enfermedad periodontal está relacionada con el proceso de envejecimiento, o si la acumulación de efectos nocivos para la salud periodontal a lo largo del tiempo son los causantes de que se presenten con mayor número de casos de enfermedad periodontal en personas adultas.

Status socioeconómico y raza.- múltiples estudios han demostrado que los casos de enfermedad periodontal más severa se presenta en personas que cuentan con un status socioeconómico bajo. La destrucción de la enfermedad periodontal existe más prevalencia entre los hombres que entre las mujeres y más frecuente en personas de raza negra y latina que en personas de raza blanca.

Tabaquismo.- una relación positiva entre la pérdida de los tejidos de unión en la periodontitis y el tabaquismo ha sido reportada tanto en estudios transversales como en estudios longitudinales.

Los niveles presentes de placa dentobacteriana en pacientes fumadores como en no fumadores no fueron significativamente diferentes, pero si se ha observado que en los pacientes que consumen tabaco se presenta una severa destrucción periodontal cuando existe dicha enfermedad.

Es también de relevancia mencionar que tras un tratamiento de tipo periodontal quirúrgico o no quirúrgico los resultados esperados se van a ver afectados en pacientes que tienen el hábito de fumar.

Las personas que padecen de enfermedad periodontal y que además presentan tabaquismo, presentan menos signos clínicos de inflamación y de sangrado gingival comparado con los pacientes no fumadores. Lo anterior se debe a que algunos componentes del tabaco como la nicotina causa una vasoconstricción local; lo cual disminuirá el flujo sanguíneo, el edema y los signos clínicos de la inflamación.

Enfermedades sistémicas.- las enfermedades sistémicas pueden tener efectos adversos en el sistema de defensa del huésped, lo cual desempeña un factor de riesgo para la gingivitis y la periodontitis.

La disminución en el número de neutrófilos ha asociada con casos de periodontitis severa. Tal es el caso de padecimientos como la neutropenia cíclica.

Todos los pacientes diabéticos tienen más riesgo de padecer enfermedad periodontal que las personas sistémicamente sanas. Sin embargo, ciertos subgrupos que incluyen pacientes que presentan una higiene oral pobre y un deficiente control de la diabetes son más propensos a formas agresivas de la enfermedad periodontal.

En recientes estudios, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida ha sido asociado con formas severas de gingivitis y de periodontitis, como es el caso de periodontitis necrozante.¹⁶



III

LA ENFERMEDAD PERIODONTAL COMO FACTOR DE RIESGO EN LA ATEROSCLEROSIS

III

LA ENFERMEDAD PERIODONTAL COMO FACTOR DE RIESGO EN LA ATEROSCLEROSIS.

La enfermedad periodontal es una patología infecciosa crónica y progresiva que se presenta como consecuencia a la respuesta inflamatoria del huésped y a la agresión tisular por microorganismos predominantemente gram-negativos y anaerobios.

Los patógenos periodontales, sus toxinas y la respuesta inmunoinflamatoria que desencadenan tienen consecuencias orgánicas que van más allá de la destrucción tisular local. En las últimas décadas se han realizado investigaciones en donde el enfoque va dirigido al vínculo que podría existir entre la enfermedad periodontal y el proceso aterosclerótico.^{21, 22}

3.1 Relación entre la enfermedad periodontal y la aterosclerosis.

El papel que desempeñan las enfermedades infecciosas en el proceso de aterosclerosis ha sido discutido por varios años. Recientemente se ha acumulado evidencia que sugiere el hecho de que las infecciones crónicas de tipo oral desempeñan una función clave en el desarrollo de aterosclerosis.

Entre dichas infecciones de tipo oral destaca la enfermedad periodontal.^{17, 18}

Mucha de la información publicada que relaciona a la enfermedad periodontal y la aterosclerosis es de tipo circunstancial y a menudo basada en el reporte de la

asociación de la enfermedad periodontal con padecimientos secundarios a la aterosclerosis como es el caso de la enfermedad isquémica del corazón e infarto al miocardio.²¹

En el año 2001 Kolltvet y Eriksen realizaron una revisión exhaustiva de las publicaciones realizadas desde 1989 hasta Octubre del 2000 de artículos publicados que implican la relación entre la enfermedad periodontal y la aterosclerosis; los resultados obtenidos son resumidos en la tabla 2. Después de realizar la revisión de estos estudios realizados se ha concluido que la asociación entre aterosclerosis y la enfermedad periodontal es probable.²¹

3.2 Mecanismos para el desarrollo de la aterosclerosis en presencia de la enfermedad periodontal.

En la aparente asociación entre la enfermedad periodontal y la aterosclerosis se han propuesto varios procesos que podrían justificar esta asociación. Dichos procesos pueden ser caracterizados en bacterias, hiperlipidemia, genética y respuesta a una fase aguda.²³

Varios mecanismos posiblemente pueden operar de forma independiente o en conjunto para explicar la asociación entre los procesos infecciosos en general y de forma específica la enfermedad periodontal con el proceso aterosclerótico. Actualmente se pueden considerar 4 posibles mecanismos para dicha asociación. (1)proceso bacteriano; (2)hiperlipidemia; (3)factores genéticos; (4)respuesta a la fase aguda.¹⁷

Autor/año de la publicación	Diseño del estudio	Numero de pacientes	Duración del estudio (años)	Resultados obtenidos
Syrjänen et al (1989)	Caso-control	80		Existe una asociación significativa entre las infecciones bacteriales (orales y no orales) y el infarto cerebral
Mattila et al (1989)	Caso-control	202		Según las estadísticas existe una importante asociación entre la salud bucal y el infarto agudo del miocardio
DeStefano et al (1993)	prospectivo	9,760	14	Aumentó el riesgo (25%) de una asociación entre enfermedades cardíacas, periodontitis y la escasa higiene oral
Paunio et al (1993)	transversal	1,384		Se obtuvo como resultado una significativa asociación la pérdida de dientes y la enfermedades cardíacas
Beck et al (1996)	prospectivo	1,147	25	Se obtuvo como resultado una asociación significativa entre la enfermedad periodontal, enfermedades cardíacas e infartos
Joshiyura et al (1996)	prospectivo	44,119	6	No encontró una asociación entre la enfermedad periodontal y las enfermedades cardíacas, excepto por un subgrupo con periodontitis inicial.
Ridker et al (1997)	prospectivo	1,086	14	Los bioindicadores del plasma en la inflamación mostraron una asociación con el infarto al miocardio.
Loesche et al (1997)	transversal	320		Se encontró una significativa asociación entre los parámetros de las enfermedades orales y los padecimientos cardíacos
Mendez et al (1998)	prospectivo	2,073	30	Asociación entre la condición inflamatoria y la aterosclerosis
Folsom et al (1999)	prospectivo	14,700	6-9	Bioindicadores plasmáticos fueron asociados con infartos
Morrison et al (1999)	retrospectico	21,619	21	Según las estadísticas existe una significativa asociación entre la enfermedad periodontal y las enfermedades cardíacas
Hujoel et al (2000)	prospectivo	8,032	10	Ligera, pero no consistente asociación entre la periodontitis, gingivitis y las enfermedades cardíacas
Wu et al (2000 a)	prospectivo	9,962	10	Se encontró una significativa asociación entre la periodontitis y las enfermedades cardiovasculares
Wu et al (2000b)	prospectiva	10,146	10	Se observo una asociación entre los niveles plasmáticos de factores de riesgo cardiovasculares y periodontitis

Tabla 2. Estudios epidemiológicos con criterios que evalúan una posible relación entre la enfermedad periodontal y la aterosclerosis ²¹

3.2.1 Proceso bacteriano.

Bacterias anaerobias gram-negativas como *Porphyromonas* y *Bacteroides*, colonizan la superficie radicular de los dientes y también es común encontrarlas dentro del fluido crevicular. Se ha observado que en el fondo de las bolsas periodontales infectadas, predominan bacterias anaerobias, móviles, de la especie gram-negativa.

El epitelio ulcerado de la bolsa permite el contacto bacterial tanto con el tejido conectivo subyacente como con las células procedentes del infiltrado inflamatorio. Los patógenos periodontales pueden invadir el tejido periodontal directamente, pero la pérdida de la integridad epitelial dentro de la bolsa periodontal permite también una translocación y una bacteremia. Sin embargo, en pacientes con periodontitis, después de realizar procedimientos aparentemente inocuos, como el cepillado dental o la masticación se ha observado que inducen a una bacteremia transitoria.²¹

Actualmente se tienen 3 hipótesis en las cuales la *Porphyromona gingivalis* interactúa exacerbando el proceso aterosclerótico, estas son:

- Reclutamiento de macrófagos.
- Estimulación de la formación de células espumosas.
- Agregación plaquetaria.

Cuando la *P. gingivalis* interactúa con las células endoteliales, ocurre la inducción de la citocina MCP-1 (proteína de quimioatracción de monocitos), la cual contribuye al reclutamiento de monocitos circulantes al sitio donde son requeridos.

24, 25

También se ha propuesto que la interacción de la *P. gingivalis* con el endotelio de los vasos sanguíneos puede estimular el reclutamiento de monocitos, penetrando al espacio subendotelial, donde estos maduran a macrófagos, los cuales al estar acompañados de la presencia de lipoproteínas de baja densidad se produce la formación de células espumosas.^{24, 25}

La interacción de la *P. gingivalis* con los macrófagos puede estimular la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad, propiedad que es atribuida a la fracción de lipopolisacáridos de la superficie celular de la bacteria. También se ha propuesto un mecanismo mediante el cual la murina de los macrófagos estimulados por la *P. gingivalis* conduce a las lipoproteínas de baja densidad a formar células espumosas, pero dichos fenómenos no se han podido esclarecer.^{24, 25}

Actualmente se sabe que la agregación plaquetaria es una característica clave para la formación del ateroma. En estudios realizados se ha observado que la *P. gingivalis* ha mostrado tener la capacidad de agregación plaquetaria; dicho mecanismo ha sido atribuido solo a esta bacteria periodontopatógena y no lo ha sido para alguna otra bacteria partícipe en la enfermedad periodontal.^{24, 25}

Como ya se había mencionado, la infección periodontal crónica dá como resultado la exposición sistémica repetida a bacterias de tipo gram-negativa, lipopolisacáridos y a otros productos bacteriales. A consecuencia de estas bacteremias transitorias es la forma en la que las bacterias periodontopatógenas son depositadas en los ateromas presentes en los vasos sanguíneos.^{21, 25, 26}

En un estudio realizado en el año 2000 Harasthy et al examinaron 50 muestras humanas de endarterectomías de carótida, mostrando no solo la presencia de *P. gingivalis* sino también la de otros patógenos periodontales. En la remoción de ateromas, el 30% contenía *B. forsythus*, 26% *P. gingivalis*, 12% *P. intermedia*, 18%

A actinomycetemcomitans, 18% *C neumonía* y el 38% contenía Cytomegalovirus. Además, más del 80% de dichas muestras contenían uno o más de los microorganismos antes mencionados. Lo anterior indica que las bacterias orales después de tener acceso al flujo sanguíneo pueden incorporarse al ateroma y colaborar en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis.²¹

3.2.2 Hiperlipidemia.

Se sabe que el transporte de lipoproteínas es considerado como un factor importante en el desarrollo de aterosclerosis. De los tipos de lipoproteínas que se conocen, las lipoproteínas de alta densidad se consideran como protectoras, al actuar en el transporte inverso del colesterol. Las lipoproteínas de baja densidad se consideran aterogénicas, siendo su forma oxidada considerada como un factor de mayor riesgo.²³

En estudios realizados por Cutler y Losche, se ha asociado un significativo aumento de los niveles séricos de colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad en pacientes que presentan enfermedad periodontal. El mecanismo que asocia a la periodontitis con inducción de hiperlipidemia, reside en el hecho de que las infecciones causadas por bacterias Gram-negativas pueden generar la liberación de varias citocinas, en particular IL- β y TNF α . Ambos tipos de citocinas pueden inducir cambios en el metabolismo de los lípidos que pueden resultar en hiperlipidemia.²³

3.2.3 Factores genéticos.

Se ha sugerido que el polimorfismo del genotipo de IL-1 es asociado con el aumento de susceptibilidad de generar periodontitis crónica. Dicho polimorfismo también es asociado a un aumento de padecer enfermedades cardiovasculares, entre las que se considera la aterosclerosis.

Uno de dichos polimorfismos es asociado a padecer enfermedad periodontal severa pero no aterosclerosis, a diferencia del otro polimorfismo en el cual se asocia a la tendencia a padecer aterosclerosis pero no de enfermedad periodontal severa. Se ha especulado que ambos tipos de polimorfismo alternan en el proceso en la respuesta inmunoinflamatoria en las dos enfermedades de una manera similar. Lo cual ha dado una posible asociación entre la enfermedad periodontal y la presencia de aterosclerosis, lo cual aun no se ha podido comprobar en los estudios realizados.

Beck et al (1996) propone un modelo biológico en el cual se explica la función que ejerce la enfermedad periodontal como factor de riesgo en la aterosclerosis y eventos tromboembólicos. El modelo está basado en la hipótesis de que la presencia de un monocito hiperinflamatorio es un factor de riesgo tanto para la presencia de aterosclerosis, enfermedades cardiacas y periodontitis. Además sugiere que ciertos factores como la dieta, pueden exacerbar al monocito hiperinflamatorio y por eso contribuye a la morbilidad de la aterosclerosis y la periodontitis. Las infecciones periodontales pueden contribuir directamente en la patogénesis de la aterosclerosis y eventos tromboembólicos por la repetición sistémica de cambios vasculares, con bacteremias y la propagación de endotoxinas bacteriales, particularmente lipopolisacáridos y citocinas proinflamatorias.²¹ (Fig. 11)

3.2.4 Respuesta a la fase aguda.

Ante los lipopolisacáridos procedentes de los patógenos periodontales los monocitos responden segregando tres mediadores de la inflamación: PGE₂, IL-1 β y TNF- α . Dichos mediadores de la inflamación tienen un efecto de deterioro en el periodonto, producen vasodilatación y aumentan la permeabilidad, reclutan células inflamatorias, degradan el tejido conectivo, y destruyen al hueso.²¹

En el proceso aterosclerótico, la interleucina 1- β va a favorecer que se presente la coagulación sanguínea y la formación de trombos, así como el retardo de la fibrinólisis. Los mediadores de la inflamación (PGE₂, IL-1 β y TNF- α) también inician la agregación plaquetaria, lo cual promueve la formación de células espumosas y depósitos de colesterol en la íntima de los vasos sanguíneos. Además dichas citocinas asociadas a la acción del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, estimula la proliferación de la musculatura lisa vascular favoreciendo el estrechamiento de la luz de los vasos y propiciando a su vez la formación de la placa ateromatosa.²⁷

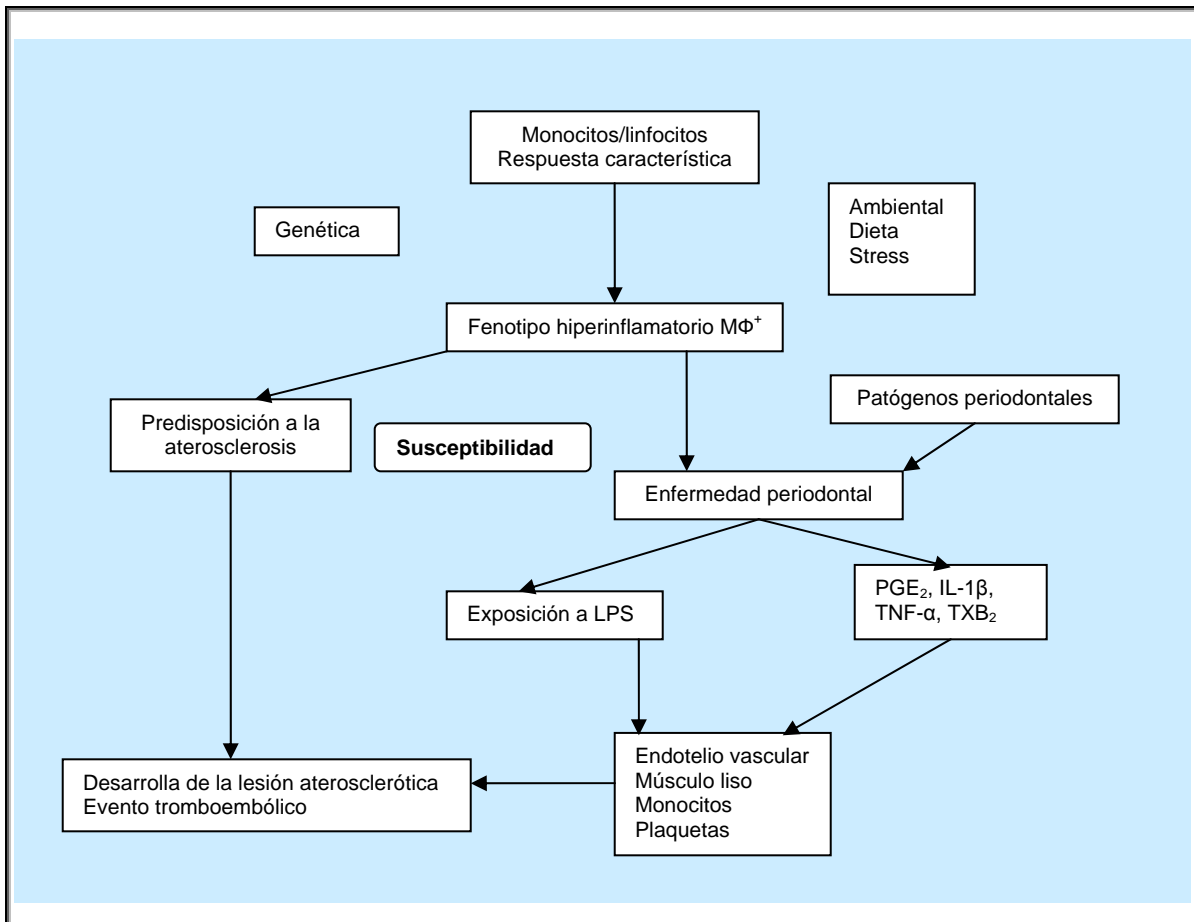


Figura 11. Modelo de bases biológicas observadas entre la enfermedad periodontal y la aterosclerosis.²¹

La respuesta a la fase aguda de un proceso infeccioso es caracterizada por la presencia del proceso inflamatorio. La Interleucina-6, que es producida por la activación de los monocitos, actúa sobre los hepatocitos, los cuales inducen la producción de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva. Dicho reactante de fase aguda aumenta la viscosidad de la sangre, lo cual también promueve la formación de trombos. Sin embargo, la función que desempeña la Interleucina-6 en los tejidos periodontales va a ser la de la reabsorción ósea, lo anterior se debe a que la Interleucina-6 va a activar a los osteoclastos.^{23,27}

Los reactantes de fase aguda son elevados en pacientes que presentan periodontitis. Ebersole et al (1997) realizaron el conteo de los niveles séricos de proteína C reactiva en dos grupos de pacientes, el primero de dichos grupos fué un grupo control y dentro del segundo grupo se encontraban pacientes que presentaban periodontitis. Los resultados obtenidos en este estudio en los niveles séricos de proteína C reactiva en el grupo control fué de 2.17 ± 0.4 mg/l. En el grupo de personas que presentaban periodontitis se observaron niveles séricos de 9.12 ± 1.61 mg/l. Los resultados obtenidos por este estudio realizado demuestran que los niveles de proteína C reactiva se ven incrementados en pacientes que muestran periodontitis y que no son sometidos a un adecuado tratamiento periodontal, lo cual aumenta el riesgo de desarrollar un proceso de tipo aterogénico. ²⁷

CONCLUSIONES

Después de realizar el presente trabajo, se puede concluir que las enfermedades de tipo infeccioso desempeñan un papel muy importante como factor desencadenante del proceso aterosclerótico. Dada la naturaleza infecciosa de la enfermedad periodontal, ha sido uno de los principales nexos que ha hecho que durante las últimas décadas se realicen investigaciones tratando de comprobar la participación de ésta como factor de riesgo para desarrollar aterosclerosis.

El epitelio ulcerado de las bolsas periodontales, así como la realización de procedimientos aparentemente inocuos como es el cepillado dental y la masticación, desencadenan bacteremias transitorias que van a propiciar el transporte de las bacterias periodontopatógenas a través del torrente sanguíneo, exponiendo a diversas partes del organismo a los productos de desecho de dichas bacterias.

La enfermedad periodontal y el proceso aterosclerótico presentan en común la liberación de ciertos mediadores de la inflamación como la IL-1 β , IL-6, FNT- α y la PGE₂. Dichas citocinas independientemente del efecto lesivo que producen en los tejidos periodontales, pueden estimular la adhesión y la agregación plaquetaria, promover el acumulo de células espumosas y la deposición de colesterol en la íntima de los vasos. Lo cual va a dar como resultado la formación de las placas ateromatosas.

A pesar del interés mostrado por muchos investigadores en tratar de comprobar la relación directa entre la enfermedad periodontal como factor de riesgo en la aterosclerosis y debido a las discrepancias en los resultados obtenidos, no se ha podido confirmar la teoría de que la enfermedad periodontal, desencadene un proceso aterosclerótico en pacientes sistémicamente sanos.

En el momento en que la relación de la enfermedad periodontal con la aterosclerosis sea comprobada, la prevención de los padecimientos cardiacos, estará también dirigida a la prevención de la enfermedad periodontal.

El presente trabajo permite conocer los avances más recientes en el ámbito de la medicina periodontal, específicamente en la posible relación de la enfermedad periodontal como factor de riesgo en la aterosclerosis; realzando la importancia de los padecimientos de tipo oral y su adecuado diagnóstico y tratamiento.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Walter John B. *Patología Humana*. Editorial El manual moderno, México 1995. Pp. 505-511
2. Nava A, *Arteriosclerosis e inflamación*. Archivos de Cardiología de México. 2002 ;1: 153-155.
3. <http://es.wikipedia.org/wiki/Aterosclerosis>
4. Chávez Rafael, *La cardiopatía coronaria en México y su importancia clínica, epidemiológica y preventiva*. Archivos de Cardiología de México. 2003; 2: 105-114.
5. <http://www.who.int/features/qa/18/es/>
6. <http://www.inegi.gob.mx/inegi/default.asp>
7. Verdejo J, *Manejo de la arteriosclerosis en fase crónica*. Archivos de Cardiología de México. 2000; 70: 83-90.
8. <http://www.inegi.gob.mx>
9. Gotto Antonio, Paoletti Rodolfo, *Atherosclerosis Reviews*. Editorial Series Editors. 1988 ; 18: 1-23.
10. Seymour RA, Preshaw PM, Thomason JM, Ellis JS, Steele JG: *Cardiovascular diseases and periodontology*. J Clin Periodontol. 2003; 30: 279-292.

11. Pérez Oscar, *Lipoproteínas de alta densidad (HDL). ¿Un objetivo terapéutico en la prevención de la aterosclerosis?*. Archivos de Cardiología de México. 2004; 74: 53-67
12. <http://mpus.nlm.nih.gov>
13. <http://medscape.elmundo.es>
14. Olgún C. Meléndez M. *Antioxidantes y aterosclerosis*. Archivos de Cardiología de México. 2004; 12: 199-206.
15. Garrido L, *los anticuerpos frente a las formas modificadas de la LDL. Un tema por dilucidar*. Archivos de Cardiología de México. 2005; 17: 297-300.
16. Kinane Denis, *Causation and pathogenesis of periodontal disease*. Periodontology 2000; 15:27-32.
17. Rose, Louis, Genco Robert. *Periodontal Medicine*. B.C. Decker Inc. 2000: 11-12, 63-82
18. Carranza Fermín A. *Periodontología Clínica*. McGraw Hill Interamericana. México 2003: 30-32, 243-260
19. Academy Reports, *The patogénesis of periodontal diseases*. Journal of periodontology. 1999: 4:457-465
20. Lindhe Jan, et.al. *Periodontología Clínica e Implantología Odontología*. 3era. Edición. Editorial Médica Panamericana. 2000: 191-225.

21. Axelsson D. *Diagnosis and Risk Prediction of Periodontal Diseases*. Ed Quintessence books. 2002: 203-215.
22. Nakib S., Pankow J., Beck J., *Periodontitis and Coronary Artery Calcification: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. J. Periodontol. 2004; 75: 505-510
23. Seymour RA, Preshaw PM, Thomason JM, Ellis JS, Steele JG. *Cardiovascular diseases and periodontology*. J Clin Periodontol 2003; 30: 279-292
24. Miyakawa H, Honma K, Qi M, Kuramitsu K. *Interacción of Porphyromonas gingivalis with low-density lipoproteins: for a role for periodontitis in atherosclerosis*. J Periodont 2004; 39: 1-9
25. Howard K. In:Chol K. Mishan Qi. *Interactions of Porphyromonas gingivalis with Host Cells: Implications for Cardiovascular Diseases*. J Periodontol. 2003: 74; 85-89
26. Cairo F. Gaeta C. Dorigo W. *Periodontal pathogens in atheromatous plaques. A controlled clinical and laboratory trial*. J Periodontol. 2004: 39; 442-446
27. Bimstein E. Needleman H. Karimbux N. *Periodontal and Gingival Health and Diseases*. Estados Unidos de Norte América: Editorial Martin Dunitz, 2001. Pp 127-124, 150-162