



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**MARCADORES BIOLÓGICOS DEL PROCESO DE
INFLAMACIÓN PRESENTES EN PERIODONTITIS Y
ATEROESCLEROSIS.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ESPERANZA SÁNCHEZ PAREDES

TUTORA: Esp. MARÍA CONCEPCIÓN ÁLVAREZ GARCÍA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

GRACIAS...

A mi familia por todo el apoyo que me han brindado, por su confianza y el amor que siempre nos rodea; la familia es lo mejor que tienes en la vida.

Especialmente a mi mami quien ha sido mi ejemplo y mi mayor apoyo para llegar hasta aquí, por no dejarme caer y siempre creer en mi... esto es por ti.

A la UNAM, la Facultad de Odontología y todos los profesores que ayudaron a formarme como profesional.

A la Dra. Concepción Álvarez por su guía, apoyo, tiempo y dedicación para realizar este trabajo, por todas las cosas que me ha enseñado dentro y fuera de un salón de clases.

A la Dra. Amalia Cruz y todos los profesores que intervienen en el seminario por ayudarme a superarme.

A mis amigos de siempre por compartir esta etapa, a mis nuevos amigos y profesores de la Clínica Oriente por hacer del último año escolar el mejor.



ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	6
2.	PROPÓSITO	8
3.	OBJETIVOS	8
4.	SISTEMA INMUNE	9
4.1	Características de la inmunidad innata	11
4.2	Características de la inmunidad adquirida	12
4.3	Células del sistema inmune	15
4.3.1	Leucocitos polimorfonucleares neutrófilos	15
4.3.2	Eosinófilos	15
4.3.3	Basófilos y células cebadas	15
4.3.4	Monocitos y sistema fagocítico mononuclear	16
4.3.5	Linfocitos	16
4.3.6	Células plasmáticas	16
4.3.7	Linfocitos	16
4.3.8	Células endoteliales	17
5.	INFLAMACIÓN	18
5.1	Cambios de la permeabilidad vascular	20
5.2	Cambios celulares	22
5.3	Mediadores químicos de la inflamación	25
5.3.1	Aminas vasoactivas	26



5.3.2	Proteasas plasmáticas	27
5.3.3	Metabolitos tóxicos del oxígeno	28
5.3.4	Metabolitos del ácido araquidónico	28
5.3.5	Citocinas	29
5.3.6	Factor activador de plaquetas	29
5.3.7	Heparina	30
5.3.8	Óxido nítrico	30
6.	CITOCINAS EN EL PROCESO DE INFLAMACIÓN	31
6.1	Características generales	33
6.2	Receptores para citocinas	34
6.3	Características funcionales de las citocinas	35
6.4	Citocinas que median y regulan la inmunidad innata	36
6.5	Citocinas que median y regulan la inmunidad adaptativa	39
7.	ATEROESCLEROSIS	40
7.1	Concepto de enfermedad cardiovascular	40
7.2	Epidemiología	40
7.3	Definición de aterosclerosis	41
7.4	Aterogénesis	42



8.	MARCADORES BIOLÓGICOS	45
8.1	Definición	45
8.2	Marcadores biológicos en enfermedad periodontal	49
8.3	Marcadores biológicos del proceso de inflamación presentes en periodontitis y aterosclerosis	56
9.	CONCLUSIONES	65
10.	GLOSARIO	67
11.	FUENTES DE INFORMACIÓN	76



1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal se caracteriza por afectar los tejidos de soporte del diente, el ligamento periodontal y hueso alveolar, se considera que es una enfermedad multifactorial ya que la presencia bacteriana y sus productos provocan una respuesta inflamatoria en el organismo.

La inflamación forma parte de la respuesta inmune (inespecífica y específica) del organismo, en este proceso intervienen una serie de células y de mediadores o marcadores biológicos que desencadenan una respuesta específica dependiendo de la susceptibilidad del individuo. Estos marcadores biológicos los podemos encontrar tanto en fluido salival, líquido crevicular y sangre.

Actualmente se conocen elementos celulares como moleculares que intervienen en el proceso de la inflamación, sin embargo aun no queda claro las funciones que realizan durante el proceso inflamatorio, el tipo de respuesta que provocan en el huésped y la forma en que se auto regulan para no provocar un daño sistémico permanente.

La literatura ha reportado la relación entre enfermedad periodontal y condiciones sistémicas como diabetes, osteoporosis, embarazo; también se conocen los factores de riesgo característicos para enfermedades cardiovasculares (tabaco, niveles de colesterol altos, obesidad), ahora también son considerados como factores de riesgo el estrés y el ejercicio extremo.

La relación entre enfermedad periodontal y enfermedades cardiovasculares ha sido estudiada desde hace tiempo, existen varias hipótesis que basan la relación en los marcadores biológicos de inflamación y hemostasis; también existen teorías que apoyan que las bacterias periodontopatógenas y sus



productos activan al sistema inmune ocasionando una respuesta inflamatoria local que puede ser potencializada hasta alcanzar niveles sistémicos.

Un marcador biológico es una molécula que se encuentra en los fluidos corporales y que es indicador de actividad normal o de proceso inflamatorio.

Las citocinas son proteínas sintetizadas principalmente por linfocitos y macrófagos que ejercen sus efectos sobre múltiples órganos y sistemas y se encuentran presentes en la mayoría de los procesos inflamatorios, en este grupo encontramos a la interleucina- 1 (IL-1), interleucina- 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral- alfa (TNF- α).

Las citocinas están presentes en el organismo, durante el proceso de inflamación son los agentes responsables de la comunicación intercelular, inducen la activación de receptores específicos de membrana, funciones de proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis, crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas; durante la fase aguda de la inflamación ejercen efectos en el endotelio lo que resulta en un aumento de los factores de riesgo para padecer enfermedades cardiovasculares.

La aterosclerosis está caracterizada por la aparición de placas formadas por lípidos, células inflamatorias y colágena en el interior de la pared arterial; diversos estudios han demostrado la presencia de bacterias periodontales en estas placas (ateromas) sin embargo no se ha definido el papel de estas en su desarrollo.

Aunque la relación entre periodontitis y aterosclerosis no ha sido definida, mantener y proteger la salud bucal podría ayudar a prevenir el desarrollo de esta enfermedad y otras alteraciones cardiovasculares.



2. PROPÓSITO

Conocer la importancia, función y relación de los marcadores biológicos en la respuesta inmunológica del huésped a la enfermedad periodontal y la relación que implica la presencia o aumento de ellos en la formación y desarrollo de la aterosclerosis.

3. OBJETIVOS

Comprender el proceso de inflamación de la respuesta inmune.

Identificar los componentes de la respuesta inmune.

Identificar los marcadores biológicos presentes en el proceso inflamatorio.

Identificar los marcadores biológicos presentes en periodontitis.

Identificar el papel de las interleucinas en la inflamación periodontal.

Identificar los factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares.

Conocer el proceso de aterogénesis.

Identificar las relaciones entre enfermedad periodontal y aterosclerosis a través de los marcadores biológicos presentes en la inflamación.



2. PROPÓSITO

Conocer la importancia, función y relación de los marcadores biológicos en la respuesta inmunológica del huésped a la enfermedad periodontal y la relación que implica la presencia o aumento de ellos en la formación y desarrollo de la aterosclerosis.

3. OBJETIVOS

Comprender el proceso de inflamación de la respuesta inmune.

Identificar los componentes de la respuesta inmune.

Identificar los marcadores biológicos presentes en el proceso inflamatorio.

Identificar los marcadores biológicos presentes en periodontitis.

Identificar el papel de las interleucinas en la inflamación periodontal.

Identificar los factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares.

Conocer el proceso de aterogénesis.

Identificar las relaciones entre enfermedad periodontal y aterosclerosis a través de los marcadores biológicos presentes en la inflamación.



4. SISTEMA INMUNE

El término inmunidad deriva de la palabra latina *inmunitas*, en un sentido histórico, inmunidad significaba protección contra la enfermedad en concreto, contra la enfermedad infecciosa ¹.

El sistema inmune, es un sistema difuso, ya que está constituido por un gran número de órganos y tejidos diseminados por todo el cuerpo, éste se encarga de elaborar la respuesta inmune frente a un antígeno ².

Las células y las moléculas responsables de su ejecución constituyen el sistema inmunitario, su reacción conjunta y coordinada frente a la entrada de sustancias ajenas se denomina respuesta inmunitaria.

La función fisiológica del sistema inmunitario consiste en la defensa contra los microorganismos infecciosos, incluso una sustancia ajena que no tenga carácter infeccioso puede despertar una respuesta inmunitaria.

La respuesta inmunitaria puede definirse como una reacción desplegada frente a los componentes de los microorganismos, macromoléculas y a compuestos químicos ya sean fisiológicos o patológicos que pueden desencadenar una reacción.

Existen dos tipos de respuestas inmunológicas: innata y adaptativa.

La inmunidad innata (también llamada inmunidad natural o espontánea) aporta la primera línea de defensa frente a los microorganismos; está constituida por mecanismos de defensa celulares y bioquímicos presentes incluso antes de contraerse la infección (fig. 1) ¹.

La inmunidad adaptativa es estimulada por la exposición a los microorganismos infecciosos, su magnitud y capacidad defensiva crece con cada exposición a un microorganismo concreto (fig. 1).

Los principales componentes de la inmunidad innata son las barreras físicas y químicas; como la piel, el moco secretado por las membranas que revisten las superficies internas del organismo, líquidos orgánicos que contienen componentes bactericidas, células fagocíticas, proteínas sanguíneas y citocinas; de la inmunidad adaptativa son células llamadas linfocitos y sus productos de secreción, como los anticuerpos ^{1,3}.

Las respuestas inmunitarias son parte de un sistema integral encargado de defender al huésped, en el que funcionan numerosas células y moléculas de modo conjunto ¹.

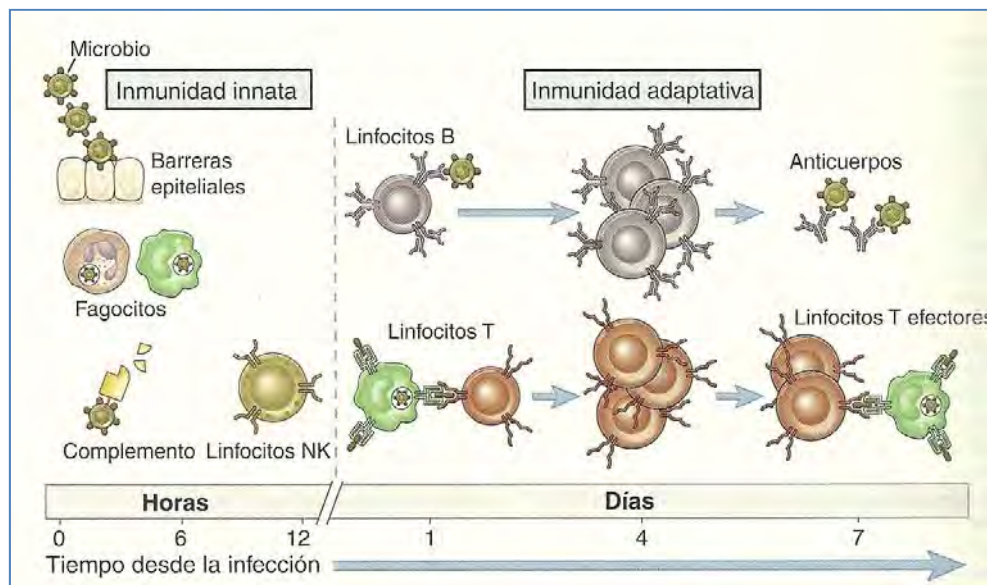


Fig. 1. Los mecanismos de la inmunidad innata aportan la primera línea de defensa contra las infecciones, las respuestas adaptativas surgen más tarde y consisten en la activación de los linfocitos ¹.



4.1. Características de la inmunidad innata

Es la primera línea de defensa del organismo, se lleva a cabo a través de patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP), que se encuentran compartidos entre los microorganismos ¹.

Los linfocitos polimorfonucleares (PMN) emigran desde la sangre hacia los focos inflamatorios donde producen enzimas para destruir los microorganismos, liberan citocinas que estimulan la inflamación y favorecen la remodelación tisular ¹.

Las citocinas interleucina-1 (IL-1), interleucina-2 (IL-2) y el factor de necrosis tumoral (TNF), provocan la expresión de moléculas de adhesión sobre las células endoteliales de las vénulas locales interviniendo en la fijación de los leucocitos circulantes a la pared vascular, fomentando la actividad microbicida de los fagocitos y la respuesta de los linfocitos T y NK ¹.



4.2. Características de la inmunidad adaptativa

Son respuestas estimuladas por la exposición a los microorganismos infecciosos, su magnitud y capacidad defensiva crece con cada exposición sucesiva a un microorganismo concreto, tiene la capacidad de reconocer una gran cantidad de sustancias microbianas, no microbianas y de reaccionar frente a ellas. Presenta las siguientes características:

- Especificidad y diversidad
- Memoria.
- Expansión clonal.
- Especialización.
- Contención y homeostasis.
- Falta de reactividad frente a sí mismo.

Las respuestas son específicas frente a los diferentes antígenos, cuando existe una segunda exposición la respuesta es más rápida y amplia, debido al aumento de células que expresan receptores específicos a este antígeno; con el paso del tiempo la respuesta declina y vuelve a un estado de reposo (homeostasis).

Existen dos tipos de respuestas inmunitarias adaptativas, llamadas inmunidad humoral e inmunidad celular, en las que intervienen componentes diferentes del sistema inmune ¹.

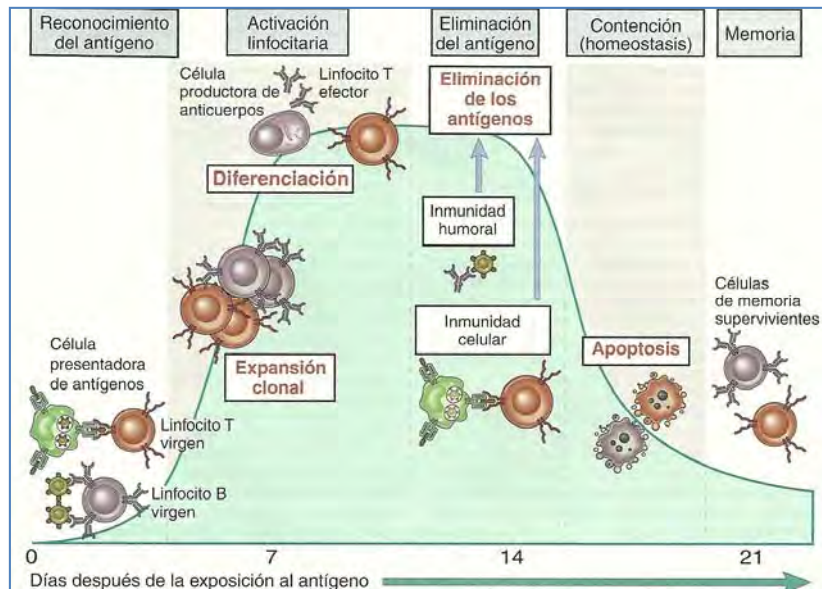


Fig. 2. Fases de las respuestas inmunitarias adaptativas ¹.

La inmunidad humoral está a cargo de los anticuerpos producidos por los linfocitos B; reconocen los antígenos microbianos, neutralizan a los microorganismos y los marcan para su eliminación por diversos mecanismos efectores. Este tipo de respuesta se produce cuando aparecen patógenos extracelulares o toxinas bacterianas.

Los linfocitos B son activados, proliferan, apareciendo células de memoria y células plasmáticas. Las células plasmáticas liberarán el anticuerpo específico, que provocará la opsonización del antígeno y la fijación del sistema del complemento ^{1,2}.

La inmunidad celular queda a cargo de los linfocitos, también llamados células T, que fomentan la destrucción de los microorganismos residentes en los fagocitos y la desaparición de las células infectadas para suprimir los reservorios de la infección ¹.



	Innata	Adaptativa
	Características	
Especificidad	Frente a las estructuras compartidas por grupos de microorganismos afines	Para los antígenos microbianos o no
Diversidad	Limitada, codificada por la línea germinal	Muy amplia, determinada por los receptores
Memoria	Nula	Sí
Falta de reactividad frente a uno mismo	Sí	Sí
	Componentes	
Barreras celulares y químicas	Piel, epitelios mucosos, productos químicos antimicrobianos	Linfocitos presentes en los epitelios; anticuerpos
Proteínas sanguíneas	Complemento	Anticuerpos
Células	Fagocitos, Linfocitos	Linfocitos

Tabla 1. Características y componentes principales de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa ¹.



4.3 CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE

Todas las células que intervienen en la defensa del organismo derivan de células pluripotenciales existentes en el embrión. Estas células se diferencian en células madre hematopoyéticas que se sitúan en el interior de la médula ósea y posteriormente pueden formar cualquier célula sanguínea, desde linfocitos a eritrocitos, por este motivo, se les denomina también células hematopoyéticas pluripotentes ².

4.3.1 Leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (LPMN)

Denominados células blancas sanguíneas se forman en la médula ósea y el tejido linfático; participan en la fagocitosis, liberación de enzimas, formación de factores quimiotácticos y la eliminación de los tejidos destruidos.

Su capacidad para dañar los tejidos se basa principalmente en su capacidad de liberar gránulos tóxicos de su citoplasma o de generar radicales libres derivados del oxígeno.

4.3.2 Eosinófilos

Se forman en médula ósea y tienen capacidad de fagocitar, especialmente en presencia de factores bacterianos, complemento e inmunocomplejos. Están relacionados a reacciones alérgicas.

4.3.3 Basófilos y células cebadas

Su presencia en la inflamación estimula la proliferación de fibroblastos, la síntesis de colágena y la angiogénesis ⁴.



4. 3. 4 Monocitos y sistema fagocítico mononuclear

Aparecen precozmente en el foco inflamatorio, antes de 48 horas, como respuesta a los mediadores liberados por los linfocitos polimorfonucleares (LPMN). Su función es principalmente la liberación de múltiples productos esenciales en la inflamación, la pinocitosis y la fagocitosis.

La pinocitosis se refiere a la capacidad de incluir en su citoplasma partículas menores de 100 Å de diámetro, mientras que la fagocitosis se refiere a partículas mayores de 100 Å. Si el material extraño es de gran tamaño o no digerible, los monocitos se transforman en células multinucleadas gigantes.

4. 3. 5 Linfocitos

Los linfocitos aparecen en el foco en fases tardías y tienden a acumularse alrededor de los vasos. Es posible que la activación de estas células se deba a un proceso de liberación de antígenos por los tejidos necróticos.

Linfocitos y monocitos se estimulan recíprocamente para su persistencia en el foco inflamatorio, los primeros por la liberación de linfocinas y los segundos por medio de citocinas.

4. 3. 6 Células plasmáticas

Derivan de los linfocitos B. Junto con los linfocitos aparecen en la fase tardía de la inflamación, en enfermedades granulomatosas y en enfermedades producidas por virus y bacterias.

4. 3. 7 Fibroblastos

En la fase tardía o crónica de la inflamación forman el tejido de granulación, posteriormente sintetizan colágena que es esencial para la cicatrización y curación de las heridas ⁴.

4. 3. 8 Células endoteliales

Tienen un papel activo en la adherencia de los leucocitos, el paso de células y solutos fuera del vaso por los poros intracelulares. En la fase tardía, las células endoteliales proliferan para formar yemas vasculares que junto con los fibroblastos son el principal componente del tejido de granulación ⁴.

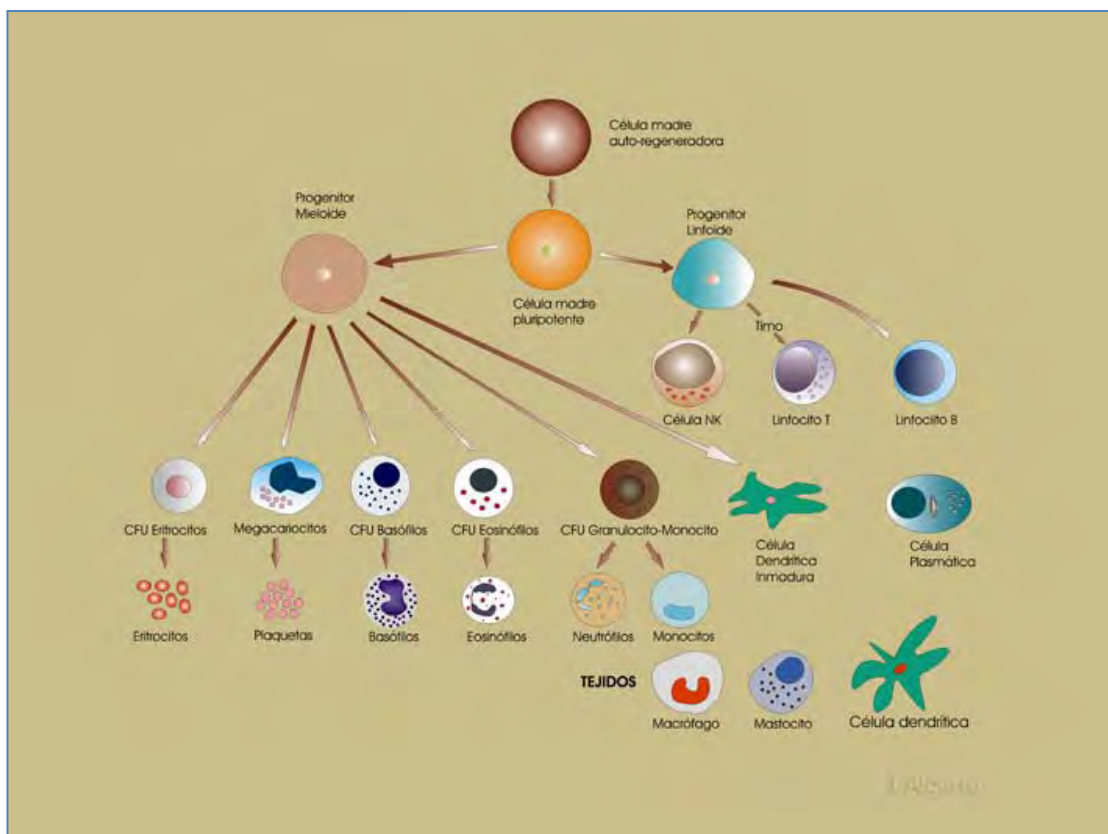


Fig. 3. Desarrollo de los diversos tipos de células sanguíneas ⁵.



5. INFLAMACIÓN

Los signos cardinales de la inflamación fueron enunciados por Celso (30 a.C.-38 d.C.), pero hasta final del siglo XIX no se comprendieron los fenómenos vasculares que tienen lugar en el foco inflamatorio.

En el siglo XX se describió el papel de la inmunología en el desarrollo de la inflamación y el papel de los mediadores de la inflamación. Thomas Lewis estableció claramente las fases iniciales de la inflamación y el papel esencial de la liberación en el foco inflamatorio de sustancias quimiotácticas.

La inflamación es una reacción compleja que involucra numerosos sistemas biológicos, surge en un sitio específico a partir del cual se extiende al mismo tiempo que pierde intensidad; consta de una reacción bioquímica, en que los llamados mediadores químicos de la inflamación tienen una importancia decisiva y una reacción morfológica caracterizada por salida de células y otros elementos de la sangre ⁴.

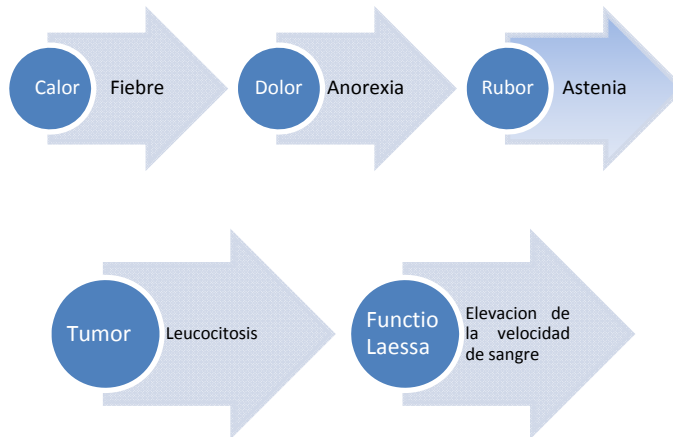


Fig. 4 Signos cardinales del proceso de inflamación ⁴.



La reacción inflamatoria es una reacción del tejido conjuntivo vascular, no de los epitelios o parénquimas que puede producirse en respuesta a una gran variedad de microorganismos, estímulos físicos o sustancias químicas⁶.

La inflamación es un proceso que habitualmente se desarrolla en tres fases:

1. Respuesta inflamatoria inmediata, relacionada con la causa.
2. Amplificación de la respuesta inicial por acción de mediadores químicos que potencializan la reacción vascular.
3. Cronificación de la inflamación y/o reparación de los tejidos

Los elementos que intervienen en la inflamación son mediadores químicos, células de la sangre y los tejidos; así como otros elementos del plasma y espacios extracelulares.

La inflamación aguda se caracteriza por comenzar de forma brusca y durar menos de 15 días, desde el punto de vista morfológico se define por ser una lesión en la que las modificaciones anatómicas principales son vasculares y exudativas, predominando la salida de líquidos, proteínas plasmáticas e infiltrado de leucocitos polimorfonucleares y neutrófilos.

La inflamación crónica se define por ser una inflamación en la que existe una respuesta proliferativa escasamente exudativa, en la que predominan el infiltrado de linfocitos, células plasmáticas, proliferación de fibroblastos y la neoformación de vasos, suele durar más de 15 días⁴.

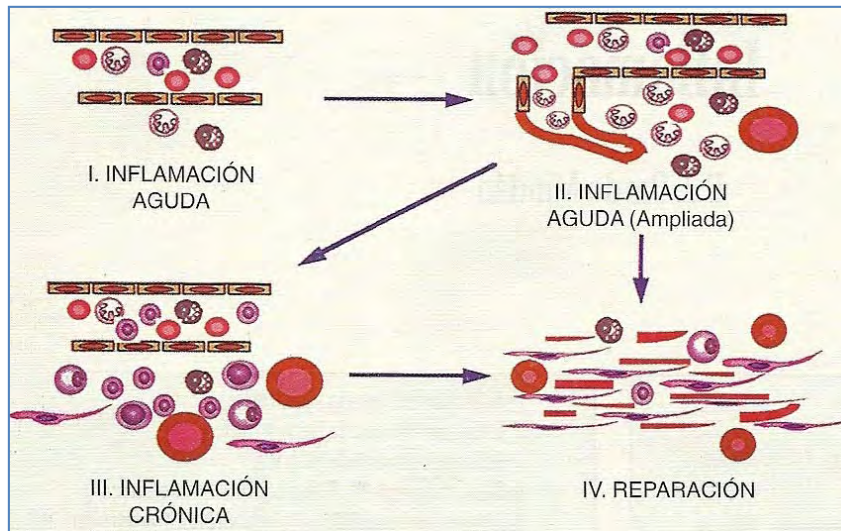


Fig. 5. Fases de la respuesta inflamatoria⁴.

5.1 CAMBIOS DE LA PERMEABILIDAD VASCULAR

En situación normal la circulación de líquidos por los vasos depende de las diferencias de la presión osmótica y de la presión hidrostática entre los líquidos intra y extracelulares (ley de Starling). En la inflamación se alteran la relación de presión, debido principalmente a los fenómenos de vasodilatación capilar y exudación.

La alteración de la permeabilidad vascular se produce en cuatro estadios:

1. Vasoconstricción transitoria de arteriolas.
2. Vasodilatación
3. Estasis y aumento de la permeabilidad de la barrera endotelial.
4. Pérdida del flujo axial.

La vasoconstricción solo dura unos segundos, es seguida por la vasodilatación causando el estancamiento de la sangre y que los hematíes circulen lentamente en la periferia del vaso sanguíneo en contacto con el endotelio y no en el centro de este⁴.



De acuerdo con la intensidad de la inflamación aguda existen tres patrones básicos de respuesta de la permeabilidad vascular:

1) Reacción inmediata transitoria.

Comienza a los pocos minutos de producirse la lesión y dura 15-20 minutos. Se debe especialmente a la liberación de histamina, bradiquinina, leucotrienos y serotonina. La salida de líquidos y solutos se produce principalmente a través de uniones interendoteliales, que se forman por contracción del endotelio.

2) Reacción inmediata mantenida.

Comienza precozmente y puede durar varias horas, dependiendo de la intensidad de la lesión. Se debe a la lesión del endotelio. Esta reacción se puede producir en cualquier tipo de vasos. Los líquidos extravasados van acompañados de células, incluidos hematíes.

3) Reacción tardía mantenida.

Puede durar varios días. Se debe a la lesión directa del endotelio, que altera completamente su función, o a la acción retardada de las citocinas. Afecta principalmente a vénulas y capilares. La salida de líquidos y células tiene lugar principalmente por uniones interendoteliales⁴.



5.2 CAMBIOS CELULARES

La aparición de células en el foco inflamatorio define y caracteriza a la inflamación. En la inflamación aguda predominan los leucocitos polimorfonucleares (LPMN), neutrófilos y monocitos, que se encargan de destruir y fagocitar los elementos extraños y tejidos necróticos; en la inflamación crónica, los linfocitos, células plasmáticas y monocitos son las células efectoras de las reacciones inmunes y de alguna manera son responsables de la cronicidad y/o resolución de la inflamación ⁴.

La salida de células de los vasos se produce en una secuencia estereotipada de hechos, que incluyen:

- 1) la adherencia leucocitaria y pavimentación de la pared endotelial del vaso;
- 2) quimiotaxis
- 3) fagocitosis.

La vasodilatación y estasis causan una pérdida del flujo axial con la lateralización de las células de la sangre; los leucocitos se adhieren al endotelio hasta pavimentar la superficie interna del vaso, gracias a la activación de moléculas de adhesión (MAs).

Quimiotaxis es la migración unidireccional de leucocitos hacia un agente que los atrae; se produce a través de receptores específicos en la membrana de los leucocitos. Los factores quimiotácticos más importantes son las bacterias, otros microorganismos y productos de activación del complemento. La cantidad y tipo de células que llegan al foco inflamatorio depende del agente y tipo de inflamación ⁴.



La primera línea de células que emigran a un foco inflamatorio está formada por neutrófilos, que probablemente producen algún factor que induce la migración posterior e inmediata de los monocitos, que llegan a las 24-48 horas. La migración se establece principalmente a través de vénulas, venas pequeñas y más raramente a través de los capilares.

Fagocitosis es la capacidad de absorber e internalizar los cuerpos extraños y material necrótico del foco inflamatorio.

La fagocitosis se produce en 5 estadios:

1. Activación de los fagocitos
2. Reconocimiento y unión del leucocito a la sustancia extraña
3. Englobamiento
4. Formación de la vacuola lisosómica
5. Destrucción del material fagocitado

Las sustancias quimiotácticas activan a los fagocitos, estos producen moléculas de adhesión que sirven de puente entre los leucocitos y las sustancias extrañas, el englobamiento sirve para formar una vacuola lisosómica en donde enzimas catalíticas destruyen el material fagocitado ⁴.

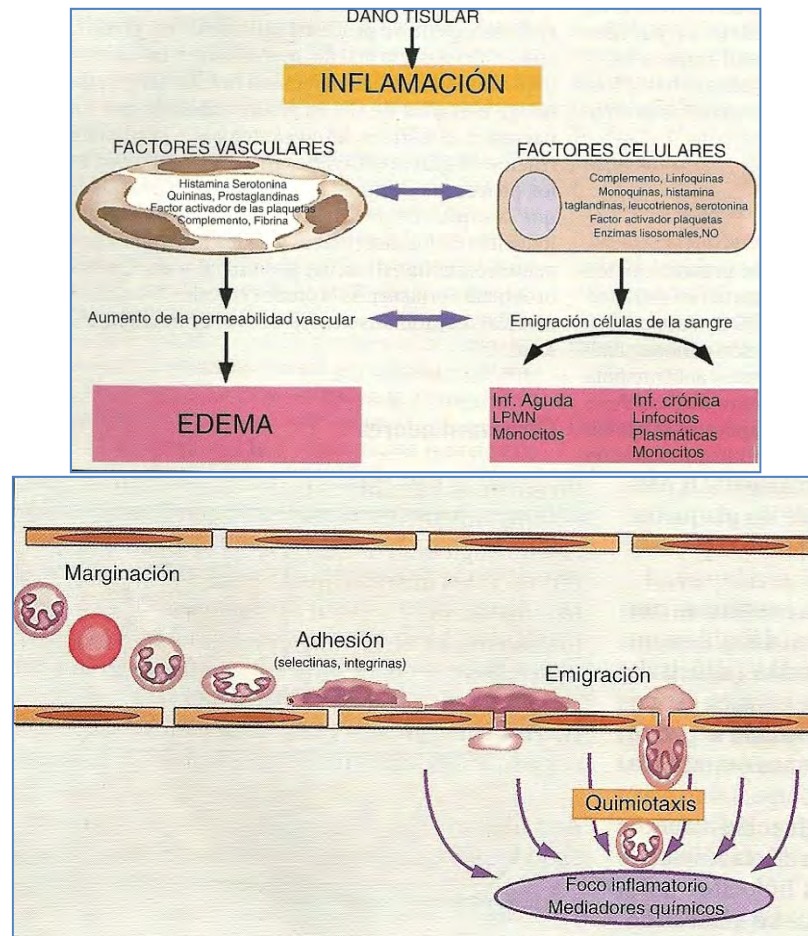


Fig. 6 Cambios de permeabilidad vascular y celulares del proceso de inflamación ⁴

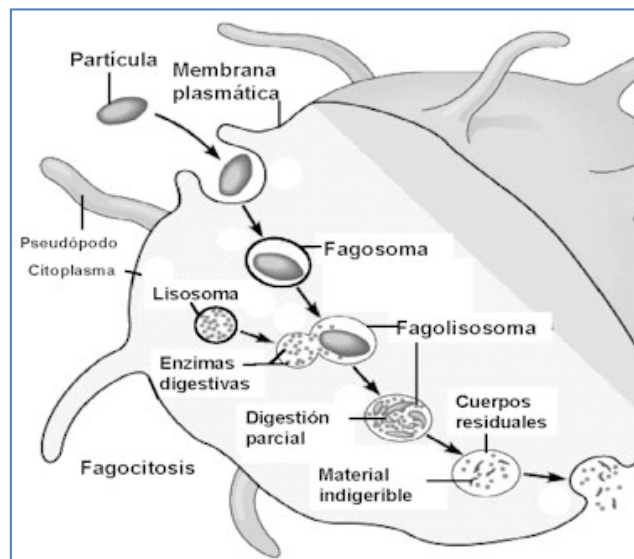


Fig. 7 Pasos del proceso de fagocitosis ⁹



5.3. MEDIADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACIÓN

Dependiendo de su disponibilidad inmediata, actualmente se conocen tres tipos de mediadores químicos de la inflamación:

1. Mediadores químicos primarios

Histamina, serotonina, tetrapéptidos y oligopéptidos con actividad quimiotáctica.

2. Mediadores asociados

Acetil-E-glucosaminidasa, heparina macromolecular, quinasas, que no son liberados directamente de los gránulos de las células cebadas, ya que se requiere que los gránulos se disuelvan en un medio con elevada concentración en sal.

3. Mediadores secundarios

Proteasas plasmáticas, factor activador de las plaquetas, metabolitos del ácido araquidónico, metabolitos tóxicos del oxígeno y linfocinas que son un grupo heterogéneo de sustancias que se producen por el efecto de los mediadores primarios y los asociados sobre distintas células presentes en el medio inflamatorio ⁴.



5. 3. 1 AMINAS VASOACTIVAS

Las aminas vasoactivas más importantes son la histamina y la serotonina. Actúan especialmente en la primera fase de la inflamación, produciendo vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular ⁶.

- HISTAMINA

La histamina es una amina vasoactiva derivada de la histidina, que se encuentra almacenada en células cebadas, basófilos y plaquetas; en la respuesta inflamatoria durante la fase inicial ejerce una acción vasodilatadora directa que incrementa la permeabilidad endotelial debido a la contracción de las células endoteliales. Es metabolizada rápidamente a productos inertes una hora después de su liberación del foco inflamatorio. La histamina ejerce sus acciones combinándose con receptores celulares específicos localizados en las células ^{4, 6, 8}.

Tipo	Localización	Función
Receptor H ₁	Se encuentra en el músculo liso, endotelio y en el tejido del sistema nervioso central.	Causa vasodilatación, bronco-constricción, activación del músculo liso, separación de las células endoteliales, dolor y picor ante la picadura de insectos. Son los principales receptores implicados en los síntomas de la rinitis alérgica y en el mareo por movimiento.
Receptor H ₂	Localizado en las células parietales.	Regula principalmente la secreción de ácidos gástricos.
Receptor H ₃	En el tejido del Sistema Nervioso Central, especialmente los ganglios basales, el hipocampo y la corteza.	Disminuye la liberación de los neurotransmisores histamina, acetilcolina, norepinefrina y serotonina.
Receptor H ₄	Se encuentra en el timo, intestino delgado, bazo y colon.	Se sugiere que podría ser el reclutamiento de células generadoras de sangre (hematopoyéticas) como los eosinófilos.

Tabla 2. Tipos de receptores de heparina ⁸.



- SEROTONINA

La serotonina se encuentra en las plaquetas y en el tejido del tubo digestivo; en donde se sintetiza en su mayor parte y en las neuronas desde donde se libera al plasma ⁴.

Su principal mecanismo durante la inflamación se efectúa en los receptores localizados en las células endoteliales provocando producción de otras sustancias vasodilatadoras. Su efecto depende del estado del endotelio; si existe integridad endotelial predominará el efecto vasodilatador y en presencia de alteración ejerce acción vasoconstrictora ⁶.

5. 3. 2 PROTEASAS PLASMÁTICAS

Las proteasas plasmáticas constituyen un gran número de proteínas del plasma que actúan como mediadores químicos de la inflamación.

- Complemento

El sistema del complemento está formado por sustancias proteicas (hasta 18) de bajo peso molecular que se encuentran en el suero y se activan para mediar numerosas reacciones biológicas como la permeabilidad vascular, quimiotaxis y opsonización. Las sustancias más activas son C3a y C5a que actúan sobre la liberación de histamina por los mastocitos y las plaquetas ⁴.

- Quininas

Las quininas aumentan el tono y la permeabilidad vascular facilitando la liberación de mediadores leucocitarios; la más activa y conocida es la bradiquinina. La activación de este sistema pone en marcha la fibrinólisis, formando plasmina y la vía del complemento ⁴.



- Factores de la coagulación

Los productos derivados de la activación de la fibrinólisis, especialmente la plasmina tiene capacidad de aumentar la permeabilidad vascular, la coagulación y el sistema del complemento.

5. 3. 3 METABOLITOS TÓXICOS DEL OXÍGENO

Cuando se produce la estimulación de la fagocitosis, se incrementa el consumo de O_2 y se generan radicales libres que necrosan las células presentes en el foco inflamatorio, incluyendo el endotelio vascular lo que provoca aumento de la permeabilidad vascular y activación del ácido araquidónico.

5. 3. 4 METABOLITOS DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO

El metabolismo del ácido araquidónico (AA) produce una serie de hormonas de actividad local y vida muy corta; que pueden producirse por dos vías diferentes (lipooxigenasa y ciclooxigenasa) formando múltiples metabolitos que muchas veces tienen acciones antagónicas y de gran importancia en la inflamación.

Por la vía de la lipooxigenasa produce ácidos eicosatetranoicos (HETE) o leucotrienos que tienen actividad quimiotáctica, vasoconstrictora y de aumento de la permeabilidad vascular; por la vía ciclooxigenasa da lugar a metabolitos del tipo de las prostaglandinas y leucotrienos que producen vasoconstricción, quimiotactismo especialmente para los neutrófilos y aumento de la permeabilidad vascular ⁴.



5. 3. 5 CITOCINAS

Son los agentes responsables de la comunicación intercelular, inducen la activación de receptores específicos de membrana, funciones de proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis, crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas. Son producidas fundamentalmente por los linfocitos y los macrófagos activados, aunque también pueden ser producidas por leucocitos polimorfonucleares (LPMN), células endoteliales, células epiteliales y del tejido conjuntivo.

Según la célula que la produzca se denominan linfocinas (linfocito), monocinas (monocitos, precursores de los macrófagos) o interleucinas (células hematopoyéticas). Su acción fundamental es la regulación del proceso de inflamación; al ejercer efectos pro y antiinflamatorios.

De acuerdo con sus funciones se clasifican en:

- autocrinas, actúa sobre la célula que la secreta
- paracrinas, se restringe al entorno inmediato del lugar de secreción
- endocrinas, llega a regiones distantes del organismo (mediante sangre o plasma) para actuar sobre diferentes tejidos ⁶.

5. 3. 6 FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS (PAF)

Tiene acción de agregación plaquetaria y vasoconstricción por liberación de aminas vasoactivas, mientras que a bajas dosis es vasodilatador. Es producido por basófilos, mastocitos, leucocitos polimorfonucleares y neutrófilos ⁴.



5. 3. 7 HEPARINA

La heparina está presente en los mastocitos, tiene acción anticoagulante que se efectúa principalmente al unirse a antitrombina y bloquear lugares enzimáticamente activos de la trombina.

5. 3. 8 ÓXIDO NÍTRICO

Se sintetiza en macrófagos activados, linfocitos y neutrófilos; puede contribuir al daño tisular asociado con la inflamación como resultado de la acción directa del gas que tras combinarse con compuestos que contienen hierro inhibe la actividad de enzimas clave en el ciclo respiratorio y en la síntesis de ADN o por acción indirecta al reaccionar con radicales derivados del oxígeno y generar moléculas altamente tóxicas ⁴.



6. CITOCINAS EN EL PROCESO DE INFLAMACIÓN

Es bien conocido que las células de la respuesta inmunológica son capaces de producir y segregar sustancias activas con capacidad efectora, reguladora o de crecimiento sobre otros tipos celulares.

Por su origen a estas sustancias se le denominaban monocinas y linfocinas (producidas por monocitos y linfocitos); al observar que la mayor parte eran sintetizadas por leucocitos y que actúan sobre otros leucocitos se les denominó interleucinas; diversos estudios demostraron que la síntesis de estas moléculas puede ser realizada por células no relacionadas con la inmunidad (endotelio, células del tejido conectivo, etc.) y que pueden ejercer efectos biológicos sobre los leucocitos y otros tipos celulares (hepatocitos, células del sistema endocrino, etc.) por lo que el término más adecuado para este grupo de moléculas es el de citocinas, incluyendo en este grupo las clásicas interleucinas, los interferones, los factores de necrosis tumoral y los factores estimulantes de colonias ⁶.



Las principales citocinas se clasifican de forma arbitraria, en cuatro grupos:

1. Inflamatorias:

Interleucina-1 (IL-1),
Factor de necrosis tumoral (TNF),
Interleucina-6 (IL-6),
Interleucina-8 (IL-8),
Interleucina-12 (IL-12).

2. Hematopoyéticas:

Interleucina-3 (IL-3),
Factor estimulante de colonias granulocítica
Factor estimulante de colonias macrofágicas,
Factor estimulante de colonias granulocíticas,
Interleucina-7 (IL-7),
Interleucina-9 (IL-9),
Interleucina-11 (IL-11).

3. Producidas por linfocitos T colaboradores:

Interleucina-13 (IL-13)

4. Producidas por linfocitos T colaboradores tipo 1:

Interleucina-2 (IL-2),
TNF,
Linfocitoxina

5. Producidas por linfocitos T colaboradores tipo 2:

Interleucina-4 (IL-4),
Interleucina-5 (IL-5),
Interleucina-10 (IL10)



6. 1 CARACTERÍSTICAS GENERALES

1. Son proteínas o glicoproteínas de tamaño pequeño o medio. La actividad biológica reside en el componente proteico, la gran mayoría presenta una estructura en α -hélice.
2. Su secreción es un fenómeno breve y auto limitado, no se almacenan habitualmente como moléculas preformadas, y su síntesis es consecuencia de la activación celular transitoria.
3. Son producidas por múltiples tipos celulares. En general existe un amplio espectro de selectividad en su producción, desde citocinas muy específicas hasta inespecíficas.
4. En general actúan sobre múltiples órganos y sistemas. Algunas citocinas escapan a esta regla y poseen una acción limitada.
5. Inician sus acciones uniéndose a receptores de membrana específicos en las células diana. La mayoría de las células expresa concentraciones bajas de receptores de citocinas, aunque esto es adecuado para inducir las respuestas.
6. Sus acciones son con frecuencia pleiotropicas y redundantes. Pleiotropismo se refiere a la capacidad de actuar sobre diferentes tipos celulares; redundancia se refiere a la propiedad de que múltiples citocinas tienen los mismos efectos funcionales.
7. Tienen una gran capacidad interactiva de forma que algunas citocinas actúan sobre la síntesis de otras.
8. Ejercen efectos autocrinos, paracrinos o endocrinos
9. Las señales externas regulan la expresión de los receptores de las citocinas y la reactividad de las células a las citocinas.



10. Las respuestas celulares a la mayoría de las citocinas suponen cambios de la expresión génica en las células diana lo que da lugar a la expresión de nuevas funciones y a veces a la proliferación de las células diana.
11. Las respuestas celulares a las citocinas están reguladas estrechamente, y hay mecanismos inhibidores de retroalimentación para inactivar estas respuestas.
12. Su secreción es un fenómeno breve y auto limitado pero sus efectos son tardíos (horas), ya que requieren la activación de genes y la síntesis de proteínas ^{1,6}.

6.1. 2 RECEPTORES PARA CITOCINAS

Las citocinas se fijan en la membrana de las células diana poniendo en marcha un sistema de transducción a través de segundos mensajeros y ejerciendo así los efectos bioquímicos específicos ⁶.

Los receptores de las citocinas se pueden clasificar bajo varios criterios, la más utilizada se basa de acuerdo a su estructura de unión:

1. Los receptores de citocinas de tipo I o receptores de hematopoyetina; constituyen la familia más abundante
2. Los receptores de citocinas de tipo II
3. Los receptores de la familia de la IL-1
4. Los receptores del TNF
5. Los receptores con siete hélices- α transmembranarias también se denominan receptores serpentina ^{1,6}.



6.2 CATEGORÍAS FUNCIONALES DE LAS CITOCINAS

Para nuestro análisis, clasificamos las citocinas en tres categorías funcionales principales de acuerdo con sus principales acciones biológicas:

1. Los mediadores y reguladores de la inmunidad innata

Son sintetizados principalmente por los fagocitos mononucleares en respuesta a los microorganismos infecciosos. La mayoría de los miembros de este grupo de citocinas actúa sobre las células endoteliales y los leucocitos para estimular y regular la reacción inflamatoria temprana frente a los microorganismos.

2. Los mediadores y reguladores de la inmunidad adaptativa

Son sintetizados principalmente por los linfocitos T en respuesta al reconocimiento específico de antígenos extraños. Algunas citocinas de los linfocitos T actúan principalmente regulando el crecimiento y la diferenciación de diversas poblaciones linfocíticas y de esta forma tienen funciones importantes en la fase de activación de las respuestas inmunitarias dependientes de los linfocitos. Otras citocinas derivadas de los linfocitos T atraen, activan y regulan células efectoras especializadas, como fagocitos mononucleares, neutrófilos y eosinófilos, para eliminar a los antígenos en la fase efectora de las respuestas inmunitarias adaptativas ¹.



3. Los estimuladores de la hematopoyesis

Se sintetizan por células del estroma de la médula ósea, leucocitos y otras células, estimulan el crecimiento y la diferenciación de los leucocitos inmaduros.

6.3 CITOCINAS QUE MEDIAN Y REGULAN LA INMUNIDAD INNATA

El Factor de necrosis tumoral (TNF) es el principal mediador de la respuesta inflamatoria aguda frente a bacterias gramnegativas y otros microorganismos infecciosos, es secretado por fagocitos mononucleares activados, linfocitos T estimulados por el antígeno y linfocitos NK ¹.

Su principal función fisiológica es estimular la atracción de neutrófilos y monocitos hasta los focos de infección y activar a estas células para que erradiquen los microorganismos; también induce a las células endoteliales vasculares a que expresen moléculas de adhesión ocasionando que la superficie endotelial sea adhesiva para los leucocitos y secreten quimiocinas e induzcan la quimiotaxis ^{1, 6}.

La Interleucina-1 (IL-1) actúa como mediador de la respuesta inmunitaria del huésped frente a infecciones y otros estímulos. Es sintetizada por los fagocitos mononucleares, células epiteliales y células endoteliales inducida por productos bacterianos ¹.

Existen dos formas de interleucina-1 (IL-1), denominadas IL- α e IL- β . Por lo general la IL-1 α queda adherida a la membrana celular y la IL-1 β es liberada al medio extracelular. Los receptores tipo I de los linfocitos T, las células endoteliales, los hepatocitos y los fibroblastos poseen mayor afinidad por la IL-1 α y el receptor tipo II que se encuentra fundamentalmente en los linfocitos B, neutrófilos y monocitos que posee una mayor afinidad por la IL-1 β ⁶.



La interleucina-1 (IL-1) actúa sobre las células endoteliales para aumentar la expresión de moléculas de superficie, que median la adhesión leucocitaria, incrementa la capacidad procoagulante del endotelio y la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria, estimula la fibrinogénesis y por lo tanto la reparación de las lesiones ^{1,6}.

La Interleucina-12 (IL-12) se secreta en células dendríticas activadas y macrófagos, estimula la síntesis de IFN- γ por los linfocitos T y los linfocitos NK favoreciendo la diferenciación de los linfocitos T cooperadores CD4 ^{1,6}.

Los interferones (IFN) de tipo I median la respuesta inmunitaria innata temprana frente a las infecciones víricas. Las células dendríticas plasmocíticas y los fagocitos mononucleares son las principales fuentes de IFN- α ; el IFN- β , es sintetizada por muchas células, como los fibroblastos y a veces se denomina IFN fibroblástico ¹.

La Interleucina-10 (IL-10) es un inhibidor de funciones en los macrófagos y células dendríticas activadas; como se sintetizan por los macrófagos e inhibe su función, es un ejemplo excelente de un regulador de retroalimentación negativo ^{1,6}.

La interleucina 6 (IL-6) es sintetizada por fagocitos mononucleares, células endoteliales vasculares, fibroblastos y otras células, es un factor importante en la maduración inicial de la serie mieloide, interviene en la diferenciación de los timocitos y en la diferenciación linfocitaria B ^{1,6}.



La interleucina 15 (IL-15) tiene importantes funciones estimuladoras del crecimiento y de la supervivencia para los linfocitos T y los linfocitos NK. Se sintetiza por los fagocitos mononucleares y probablemente por otros muchos tipos celulares en respuesta a la infección vírica. La interleucina 18 (IL-18) favorece la diferenciación de los linfocitos T productores de interferon- γ ¹.

En las infecciones por bacterias extracelulares piógenas (formadoras de pus), los macrófagos responden a las endotoxinas bacterianas y tal vez a otros productos bacterianos sintetizando factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina-1 (IL-1) y quimiocinas.

El factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina-1 (IL-1) actúan sobre el endotelio vascular del foco de infección para inducir la expresión de moléculas de adhesión que favorecen la unión estable de los neutrófilos y los monocitos de la sangre al endotelio en este punto. Las quimiocinas sintetizadas por los macrófagos y por las células endoteliales estimulan la extravasación de los leucocitos hasta la infección, donde se pone en marcha la reacción inmunitaria innata para eliminar a los microorganismos infecciosos.

La interleucina-12 (IL-12) y el interferon (IFN- γ) son más importantes en las respuestas innatas frente a bacterias intracelulares. La interleucina-15 (IL-15) estimula el desarrollo y tal vez la activación de los linfocitos NK, la interleucina-12 (IL-12) potencia la actividad citotóxica de los linfocitos NK¹.

En las infecciones víricas, los interferones (IFN) de tipo I son secretados por las células infectadas mientras que las células dendríticas y los macrófagos, actúan inhibiendo la replicación vírica y la infección.



6.4 CITOCINAS QUE MEDIAN REGULAN LA INMUNIDAD ADAPTATIVA

Las citocinas median la proliferación y la diferenciación de los linfocitos después del reconocimiento del antígeno en la fase de activación de las respuestas inmunitarias adaptativas y median la activación de células efectoras especializadas en la fase efectora de la inmunidad adaptativa.

La Interleucina-2 (IL-2) es un factor de crecimiento, supervivencia y diferenciación para los linfocitos T; también regula sus respuestas. Estimula el crecimiento de los linfocitos NK y potencia su función citolítica, ya que actúa sobre los linfocitos B como factor de crecimiento y como estímulo para la síntesis de anticuerpos.

La Interleucina-4 (IL-4) es el principal estímulo para la producción de anticuerpos IgE, principal mediador de las reacciones de hipersensibilidad inmediata (alérgias).

La Interleucina-5 (IL-5) es un activador de los eosinófilos y actúa como vínculo entre la activación de los linfocitos T y la inflamación.

La Interleucina-13 (IL-13) tiene una función fundamental en la defensa frente a los helmintos (gusanos) y en las enfermedades alérgicas, favorece la fibrosis como parte de la fase de reparación tisular del proceso inflamatorio ¹.

El Interferón- γ (IFN- γ) activa a los macrófagos para que destruyan los microorganismos fagocitados, usando la función microbicida de los macrófagos, estimulando la síntesis de intermediarios reactivos del oxígeno y de óxido nítrico ¹.

El Factor transformador del crecimiento- β inhibe la proliferación y la activación de los linfocitos y otros leucocitos, puede ejercer efectos antiinflamatorios o proinflamatorios, dependiendo de su momento de aparición ¹.



7. ATEROESCLEROSIS

7. 1 CONCEPTO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El término enfermedades cardiovasculares (EVC) se refiere a todo tipo de enfermedades relacionadas con los vasos sanguíneos (arterias y venas) y corazón secundaria a aterosclerosis^{9, 10, 11}.

Las arterias y capilares transportan la sangre, rica en oxígeno y nutrientes a todas las partes del cuerpo; las venas regresan la sangre, reducida en oxígeno y nutrientes al corazón y los pulmones. Con el tiempo, las arterias que llevan la sangre al corazón y al cerebro pueden obstruirse, debido a la acumulación de células, grasa y colesterol (ateroma.) La disminución en el flujo de sangre al corazón debido a obstrucciones en las arterias ocasiona ataques cardíacos¹².

7. 2 EPIDEMIOLOGÍA

La Organización Mundial de la Salud estimó en 1995 que las enfermedades cardiovasculares representaban la causa más frecuente de mortalidad en el ámbito mundial¹³.

En América Latina y el Caribe las enfermedades cardiovasculares representan el 31% del total de las defunciones¹³.

En México dentro de las causas desencadenantes del problema que han favorecido el incremento de estas enfermedades se encuentra la magnitud de la transición demográfica que se derivó de la acelerada dinámica que tuvo la población y el fenómeno de envejecimiento de la población; se estima que para el año 2050 existirán 32.4 millones de adultos mayores, representando al 25% de la población total¹³.

Las muertes por enfermedades cardiovasculares (ECV) afectan por igual a ambos sexos y más del 80% se producen en países de ingresos bajos y medios.



Las causas más importantes para el desarrollo de estas enfermedades son los llamados "factores de riesgo modificables" y los efectos que tienen: dieta malsana, inactividad física y consumo de tabaco, aumento de la tensión arterial, de la glucosa y los lípidos de la sangre, sobrepeso y obesidad ¹⁰.

En México la Secretaría de Salud indicó que la enfermedad cardiovascular se caracteriza por tener una etiología multifactorial, los factores de riesgo cardiovascular se potencializan entre sí y se presentan frecuentemente asociados ¹³.

7.3 DEFINICIÓN DE ATEROESCLEROSIS

La palabra aterosclerosis proviene del griego *athere*, pulpa y *skleros*, duro; significa literalmente endurecimiento arterial ^{15, 16}.

Marchand la definió como una enfermedad de las arterias de mediano y gran calibre caracterizada por lesiones circunscritas de pared, denominadas placas de ateroma formadas por lípidos, detritos celulares y calcio recubiertos por una capa fibrosa y células endoteliales ¹⁶.

Es una enfermedad generalizada que produce un engrosamiento progresivo de la capa íntima de las arterias de gran y medio calibre, por la aparición de placas formadas por lípidos como el colesterol, células inflamatorias, fibras de colágena y fibras musculares lisas que desde la sangre penetran hacia el interior de la pared arterial. Al final, la placa está compuesta por una mezcla de elementos distintos, lo que le confiere su denominación de ateroma, que significa engrudo ^{6, 4}.

Se conocen múltiples factores de riesgo de la arteriosclerosis relacionados entre ellos: sexo, edad, raza, susceptibilidad genética, dieta, hiperlipidemia, hipertensión, hiperglucemia, tabaco, actividad física y estrés ⁴.



7.6 ATEROGÉNESIS

La teoría más aceptada es la hipótesis de respuesta a la lesión y presenta las siguientes características:

1. Lesión endotelial crónica que da como resultado incremento de permeabilidad endotelial
2. Incremento del paso de lipoproteínas al interior de la pared vascular (insudación), sobre todo lipoproteínas de baja densidad (LDL) con alto contenido de colesterol y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).
3. Interacciones celulares que implican a células endoteliales, macrófagos, linfocitos T y células del músculo liso originadas en las capas íntima o medial
4. Proliferación de las células de musculo liso en la íntima con formación de matriz extracelular ¹⁷.

La oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) activa al endotelio vascular originando moléculas de expresión, citocinas y factores de crecimiento que actúan sobre diferentes tipos celulares que participan en la formación del ateroma.

Desde la lesión del endotelio los monocitos se sitúan por debajo de éste donde se transforman en macrófagos y comienzan a incorporar lipoproteínas LDL oxidadas, éstas al ser pobremente degradadas por los lisosomas se acumulan en el citoplasma convirtiéndose en células espumosas formando la lesión inicial.

Las células musculares lisas migran y proliferan desde la capa media arterial a la capa íntima reguladas a través de un sistema de citocinas. Por acción paracrina participan los macrófagos a través de la interleucina1 (IL-1), de factor de crecimiento fibroblástico y factor de crecimiento; los linfocitos T inducen los receptores para factor de crecimiento y las plaquetas producen factores de crecimiento.



Por acción autocrina las células musculares lisas activan la proliferación y migración de las células hacia la capa íntima vascular.

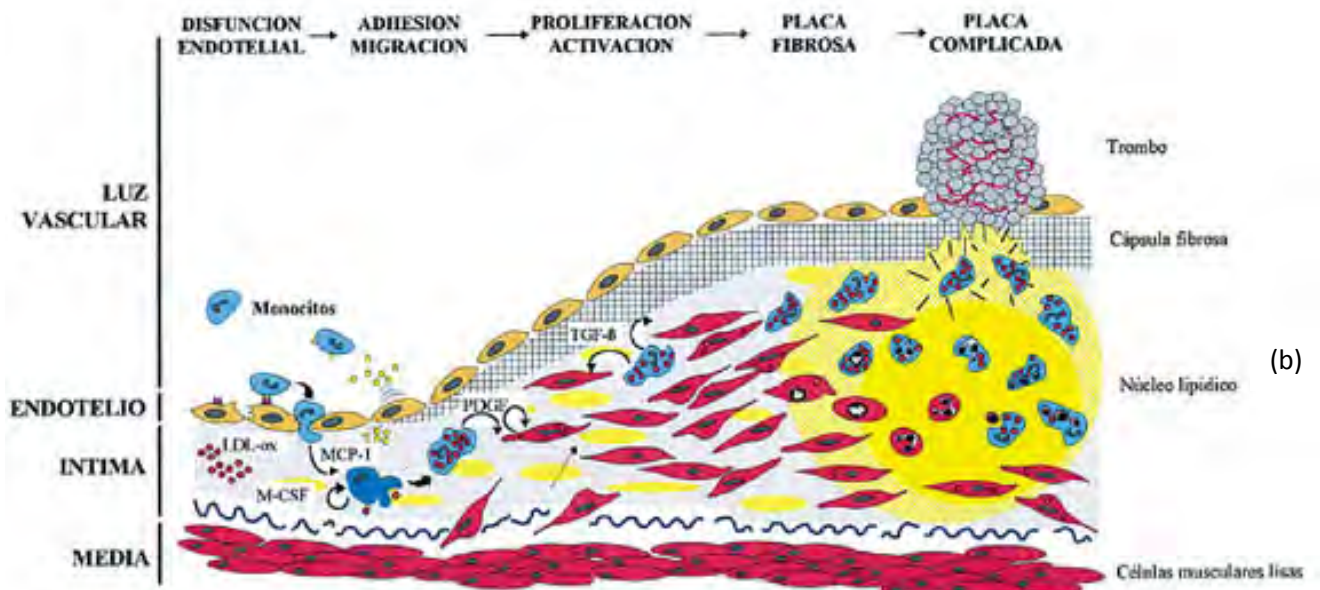
La proliferación de células de músculo liso alrededor de las células espumosas convierte las bandas grasosas en ateromas maduros fibroadiposos, la evolución del ateroma se ha relacionado con una reacción inflamatoria crónica de células T activas, macrófagos, células endoteliales y células de músculo liso que expresan una variedad de citocinas que tienen alguna función en la adherencia, locomoción y replicación celular (fig. 8b).

El ateroma inicial recibe depósitos de tejido conectivo (colágena, elastina y proteoglicanos) formando el casquete fibroso del ateroma fibroadiposo hasta su maduración completa.

Conforme las placas crecen causan atrofia y fibrosis de la túnica media del vaso subyacente lo que reduce la elasticidad y resistencia de la pared vascular; induciendo un infiltrado linfocítico en la adventicia y generando nuevos vasos sanguíneos de pequeño calibre (angiogenia) ^{17, 18, 19}.



(a)



(b)

Fig. 8. (a) Transporte exógeno y endógeno de las grasas saturadas desde su ingestión hasta la formación de la placa de ateroma en las paredes arteriales¹³.

(b) Proceso de aterogénesis²⁰



8. MARCADORES BIOLÓGICOS

8.1 Definición

Un marcador biológico es toda aquella molécula que se encuentra presente normalmente en la sangre, otros líquidos o tejidos corporales y puede ser utilizado como signo de un proceso normal o enfermedad.

Ya que un marcador biológico puede usarse para determinar la respuesta del cuerpo a un tratamiento para una enfermedad también recibe el nombre de marcador molecular y molécula distintiva ²¹.

En cavidad oral podemos encontrar dos marcadores biológicos: saliva y fluido crevicular.

La saliva se define como “el líquido secretado por las glándulas salivales” fundamentalmente es una mezcla de secreción de las glándulas que contiene bacterias (de 10^8 a 10^9 /ml), sus productos como ácidos orgánicos y enzimas; células epiteliales, restos de comida y los componentes del líquido del surco gingival ²².

El fluido salival es considerado como un elemento auxiliar importante en el diagnóstico y el tratamiento preventivo de las enfermedades de la cavidad oral, enfermedades sistémicas, tumores, etc., debido a que en su composición se han detectado moléculas orgánicas de naturaleza proteica principalmente antígenos, citocinas, quimiocinas, etc. ²³.

Las secreciones salivales son de naturaleza protectora ya que conservan los tejidos bucales en un estado fisiológico. Los componentes inmunitarios y no inmunitarios de la saliva aportan una barrera protectora inicial contra la invasión de sustancias y patógenos extraños de la cavidad bucal ^{22, 24}.



La saliva contiene elementos inorgánicos y orgánicos que influyen en las bacterias y sus productos en el medio bucal. Los factores inorgánicos incluyen iones y gases, bicarbonato, sodio, potasio, fosfatos, calcio, fluoruros, amonio y dióxido de carbono; los orgánicos abarcan lisozima, glicoproteínas y anticuerpos entre otros también contiene anticuerpos reactivos con especies bacterianas bucales como las inmunoglobulinas G (IgG), M (IgM) y en mayor concentración la A (IgA); las bacterias bucales y el huésped generan las enzimas proteolíticas presentes en la saliva que ejercen un efecto coadyuvante en el inicio y avance de la enfermedad periodontal. Además la saliva contiene todas las formas de leucocitos, de los cuales los polimorfonucleares son las células principales; a veces reciben el nombre de orogranulocitos y la cantidad presente varía de persona a persona (tabla 3) ²⁴.

La presencia de anticuerpos específicos como la proteína C reactiva (CPR) pueden utilizarse como marcadores biológicos de diagnóstico preventivo en la enfermedad periodontal; también se han encontrado citocinas proinflamatorias como interleucina-1 (IL-1), interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8) y el factor de necrosis tumoral (TNF) que participan en la progresión de la enfermedad periodontal y se elaboran en los procesos inflamatorios locales o sistémicos debido al incremento de células plasmáticas ²³.



<i>Función</i>	<i>Componentes salivales</i>	<i>Mecanismo probable</i>
<i>Lubricación</i>	<i>Glucoproteínas, mucoides</i>	<i>Cubierta similar a mucina gástrica</i>
<i>Protección física</i>	<i>Glucoproteínas, mucoides</i>	<i>Cubierta semejante a mucina gástrica</i>
<i>Limpieza</i>	<i>Flujo físico</i>	<i>Aclaramiento de desechos y bacterias</i>
<i>Amortiguamiento</i>	<i>Bicarbonato y fosfato</i>	<i>Antiácidos</i>
<i>Conservación de la integridad dentaria</i>	<i>Minerales, Glucoproteínas, IgA</i>	<i>Maduración, remineralización, protección mecánica, control de la colonización bacteriana</i>
<i>Acción antibacteriana</i>	<i>Lisozimas</i>	<i>Ruptura de las paredes de las células bacterianas</i>

Tabla 3. Función y componentes salivales²⁴

El líquido del surco gingival o fluido crevicular (GCF en inglés, LSG en español) es un trasudado seroso alterado que se encuentra en el surco gingival; su flujo y composición sirven como parámetro de la inflamación gingival^{23,24}, es posible definir los elementos del líquido del surco según proteínas individuales, anticuerpos, antígenos específicos, enzimas y componentes celulares²⁴.

Hasta ahora se han encontrado más de 40 compuestos que pueden derivarse del huésped o ser producto de las bacterias presentes en el surco gingival; dentro de los elementos celulares encontramos leucocitos (linfocitos y monocitos) que migran a través del epitelio del surco, electrolitos como potasio, sodio y calcio, productos metabólicos y bacterianos como el ácido láctico²⁴

Clínicamente el líquido del surco y la calidad de sus componentes pueden evaluar la gravedad de la inflamación gingival, la eficacia de higiene bucal, la respuesta de los tejidos al tratamiento periodontal y la eficacia de fármacos auxiliares²².



Cuando la inflamación es leve, el líquido contiene todas las proteínas del plasma, elementos celulares como PMN y enzimas proteolíticas; cuando es severa se caracteriza por la aparición de productos bacterianos, productos de degradación del sistema inmunitario, mediadores de inflamación y productos secundarios de la rotura del tejido conectivo ²².

La reacción inmunitaria celular incluye la aparición de citocinas en el líquido del surco; la interleucina 1 α y β incrementan la fijación de PMN y monocitos a las células endoteliales, estimulan la producción de prostaglandina (PGE₂) y la liberación de enzimas lisosomales, además de estimular la resorción de hueso ²⁴.



8.2 Marcadores biológicos en enfermedad periodontal

La periodontitis se define como una enfermedad inflamatoria de los tejidos de soporte de los dientes causado por microorganismos de la placa dentobacteriana (PDB) que producen la respuesta inmunitaria del huésped con formación de bolsas periodontales, recesión o ambas ocasionando la destrucción progresiva del ligamento periodontal y hueso alveolar ²⁴.

La periodontitis se manifiesta con inflamación local del periodonto, el aumento de leucocitos y la variación de proteínas séricas es característica de este proceso; su número depende de la severidad y extensión de la lesión producida por bacterias que colonizan el surco gingival y se fijan a las superficies dentales, cuando las bacterias específicas alcanzan una cifra relevante producen enfermedad ^{24, 25}.

Aunque la flora bacteriana está presente normalmente, no es hasta que los patógenos anaerobios colonizan el periodonto que los procesos inflamatorios son iniciados, sus productos como los lipopolisacáridos (LPS) estimulan la infiltración de neutrófilos, linfocitos, macrófagos y mastocitos induciendo la producción de anticuerpos específicos y activando la respuesta inmune celular ^{26, 27}.

En general las principales bacterias relacionadas con la enfermedad periodontal son microorganismos gram negativos, facultativos o anaerobios; los más relacionadas son *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides forsythus*, entre otras ^{28, 24}.

La etiología de esta enfermedad es bacteriana y la respuesta del huésped juega un papel importante al regular la respuesta inflamatoria a través de una gama de mediadores químicos con los cuales provoca una lesión vascular, aumento de la permeabilidad y acción quimiotáctica ²⁹.



Las células inflamatorias migran de manera quimiotáctica, se concentran en áreas localizadas donde fagocitan bacterias, componentes bacterianos o eliminan el tejido dañado ²⁴.

La respuesta inflamatoria consiste en una serie de reacciones interactivas en donde las células polimorfonucleares (PMN) y los mediadores químicos (lípidos, proteínas, citocinas) desencadenan una respuesta; los lipopolisacáridos (LPS) estimulan la respuesta inmune, caracterizada por altos niveles de anticuerpos IgG, también pueden inducir una respuesta de células T, caracterizada por un aumento en las células CD8 T-supresoras y una disminución en las células CD4 T-auxiliadoras que resultan en la inducción de la producción de anticuerpos específicos y activación de la respuesta inmune celular ^{27, 30}.

El neutrófilo es el mayor componente celular del sistema inmune particularmente en una infección bacteriana, pueden originar destrucción hística, sus gránulos contienen sustancias con capacidad para matar, digerir y neutralizar microorganismos, sus productos o ambos; en la periodontitis existe un aumento de los leucocitos polimorfonucleares (PMN) que corresponde con la severidad de la periodontitis; la tendencia al aumento de los neutrófilos es el mismo tanto en la inflamación periodontal como en alteraciones sistémicas ^{31, 25, 24}.

El efecto neto de la estimulación de los macrófagos es la producción de interleucina-1 (IL-1) α y β , tumor de necrosis tumoral (TNF) α e interleucina-6 (IL-6); también pueden ser liberados de monocitos, linfocitos o células endoteliales en sitios de lesión tisular ²⁷. A su vez, estimulan tres elementos clave de la respuesta inflamatoria que pueden ser cuantificados en sangre: expresión de moléculas de adhesión, que facilitan el reclutamiento de leucocitos circulantes al sitio de la inflamación, liberación de leucocitos y plaquetas desde la médula ósea a la sangre circulante y liberación de las



proteínas del plasma, donde la IL-6 desempeña un papel clave en los dos últimos elementos de la reacción inflamatoria ³².

En general, las citocinas están presentes en el plasma en concentraciones extremadamente bajas. IL-6 es uno de los más importantes mediadores inflamatorios; en general las citocinas activan a los hepatocitos para producir reacciones agudas caracterizadas por fiebre e incremento en la permeabilidad vascular. Durante la periodontitis se produce bacteremia ya que endotoxinas bacterianas como los lipopolisacáridos (LPS) y todo tipo de antígenos pueden ser diseminados por todo el cuerpo procedentes de la lesión periodontal. El huésped responde a las bacteremias con citocinas vertidas desde el periodonto; por lo tanto, encontramos cambios en los componentes celulares y moleculares de la sangre periférica que también se han descrito en otras enfermedades crónicas, estos marcadores sistémicos en sangre exacerban el curso inflamatorio en otros sistemas orgánicos y de esta manera aumentan el riesgo de aterosclerosis que puede ocasionar eventos cardiovasculares y cerebrovasculares ³¹.

Las citocinas se caracterizan por su pleiotropismo y pluripotencialidad algunas de ellas (incluyendo IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α y el IFN) cumplen funciones predominantemente proinflamatorias, otras generalmente tienen un papel antiinflamatorio; estos incluyen antagonistas de los receptores IL-1, IL-13, TGF- β . El resultado de esta interacción puede conducir a la destrucción de los tejidos, especialmente en presencia de activación crónica ²⁶.

Además, se debe esperar que los mediadores proinflamatorios, como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral (TNF- α) y prostaglandinas (PGE₂), entren a la circulación sistémica provocando liberación de citocinas, lo que ocasiona mayor producción de éstas y posteriormente tengan efectos en órganos distantes ^{33, 31}.



En un estudio realizado por D'Aiuto et al. (2004), se evaluaron marcadores biológicos de inflamación como CRP, IL-6, en 94 personas con periodontitis generalizada en un periodo de seis meses; después de realizar tratamiento periodontal no quirúrgico se observó una disminución de marcadores de inflamación en sujetos que presentaron una mejor respuesta clínica a la terapia. Estos resultados coinciden con otros obtenidos anteriormente donde se observa que los pacientes con periodontitis disminuyen los niveles de CRP, leucocitos, interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6) en comparación a pacientes no afectados apoyando la teoría que la respuesta inflamatoria periodontal y la susceptibilidad individual pueden amplificar la respuesta sistémica inflamatoria.³⁴

Shi, et al. (2008) realizó un estudio con 150 pacientes que presentaban periodontitis agresiva y un grupo control de 94 pacientes entre 14 y 42 años; mostró que el conteo de neutrófilos y su conteo de linfocitos más bajo mostrando una relación entre la presencia de bolsas periodontales, nivel de inserción y el porcentaje de sitios afectados; Roberts observó la presencia de IL-1 α , IL-1 β , IL-6 en un alto número de biopsias de tejido gingival sano presentando un balance de citocinas pro y antiinflamatorias, aunque había bacterias presentes no fue hasta que el periodonto fue colonizado por bacterias Gram-negativas que se inició el proceso inflamatorio. Entonces se observó la presencia de interleucina-12 (IL-12) y Factor de necrosis tumoral (TNF- α), como mediador de la inflamación y reabsorción ósea^{25, 26}; Buhlin (2009) encontró un aumento de proteína C reactiva (CPR), fibrinógeno, interleucina-18 (IL-18) y disminución de los niveles de interleucina-14 (IL-4) en 68 pacientes con periodontitis³⁵.



En la periodontitis los procesos inflamatorios son complejos, existe un componente genético para la susceptibilidad del huésped a padecer esta enfermedad, las influencias ambientales desempeñan un papel en el proceso de susceptibilidad, pero aun no se conoce como influye esto en la respuesta del huésped. La revisión de Kinane (2002) acerca de estos procesos incluyen: 1) respuesta de células inmunes; 2) su proliferación local y sistémica de la actividad; 3) el perfil de citocinas de los leucocitos; 4) las subclases de inmunoglobulina de anticuerpos producidos localmente; 5) características inmunes de las mucosas; 6) la respuesta inmune humoral en enfermedad periodontal; y 7) el destino antigénico de la respuesta inmune en lesiones periodontales³⁶.

Cuando los leucocitos se acumulan en el periodonto se inicia la respuesta inmune del huésped con la presencia de anticuerpos específicos en la circulación sistémica que migran al periodonto; la presencia de leucocitos en las áreas daño o infección es esencial para llevar a cabo la respuesta inmune, la migración de leucocitos al sitio de inflamación es incrementada por citocinas inflamatorias producidas por las moléculas de adhesión de las células endoteliales. Los leucocitos y su concentración en sangre periférica tienen un papel importante para establecer y mantener otros componentes inflamatorios en la respuesta del huésped³⁶.

El complejo inmune y la respuesta inflamatoria están involucradas en la progresión de la periodontitis, la actividad dentro del periodonto enfermo incluye aumento de volumen del tejido epitelial y conectivo así como actividad celular asociada con infiltración de células inflamatorias como linfocitos T y B aunque su función y relación con otros mecanismos de inflamación no ha sido establecida³⁶.



Las linfocitos Th 1 secretan interleucina-2 (IL-2), factor de necrosis tumoral (TNF), e interferones (IFN), los Th 2 interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5), interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10), interleucina-13 (IL-13), en los últimos años se ha reportado la presencia de estos productos en tejidos periodontales inflamados ³⁶.

La forma de la enfermedad y progresión de la periodontitis depende de las respuesta del huésped, trastornos sistémicos y riesgos ambientales; puede modificar las defensas normales e influir en ésta. Algunos de estos factores pueden ser la exposición a medicamentos, cambios en los niveles de hormonas circulantes, el cigarrillo, deficiencias nutricionales, estrés, depresión, enfermedades sistémicas como diabetes; aunque ya están establecidas para aclarar las relaciones hacen falta estudios de seguimiento ³⁷

Una reducción en el número o la función de linfocitos polimorfonucleares (LPM) generalmente resulta en aumento de frecuencia y severidad de destrucción periodontal ³⁷.

El proceso inflamatorio es necesario para proteger al huésped de la infección, la resolución de la inflamación es un paso natural pero si ésta es persistente también puede causar enfermedad; por lo tanto, la periodontitis como enfermedad crónica refleja la incapacidad del huésped de resolver el proceso inflamatorio ²⁹.

Se ha considerado que la producción de citocinas "apropiadas" se traduce en inmunidad protectora, mientras que la producción de citocinas "inapropiado" conduce a la destrucción de tejido y progresión de la enfermedad; este equilibrio es controlado por varios factores, entre ellos la genética, naturaleza del antígeno, de la célula presentadora de antígeno y la respuesta inmune ³⁸



El aumento de la concentración de interleucina-13 (IL-13), interleucina-12 (IL-12) e interleucina-18 (IL-18) en el líquido crevicular de sitios con gingivitis y periodontitis es considerado como parámetro en el inicio de una respuesta local. En el estudio realizado por Orozco (2007) se constató que la concentración de IL-13 y IL-18 fue mayor en personas con periodontitis que en personas con gingivitis, aumentando la producción local con el aumento de la inflamación, por lo tanto, se sugirió que existe una asociación entre la gravedad de la enfermedad periodontal y los niveles de IL-1, IL-12 y IL-18; también se cree que la IL-18 y IL-12 tienen un efecto sinérgico en la reabsorción ósea³⁸

Varios estudios han sugerido que la variación de la enfermedad periodontal entre los pacientes es el resultado de la predisposición genética. Se cree que el polimorfismo en los genes que codifican para interleucina-1 α y la interleucina-1 β está relacionada con la incidencia y la gravedad de la enfermedad periodontal ya que son importantes mediadores de respuesta inflamatoria y muchos de los tipos de células que constituyen el periodonto son capaces de secretarlos.³⁹



8.3 Marcadores biológicos en la relación entre periodontitis y aterosclerosis

Actualmente se busca establecer una relación entre los microorganismos periodontales, la respuesta inflamatoria del huésped, el grado de destrucción de los tejidos y su posible interacción sistémica ⁴⁰. La mayoría de los estudios se basa en la relación de los signos de enfermedad periodontal con enfermedades cardiovasculares aunque también pueden ser incluidos los signos subclínicos de aterosclerosis o sus factores de riesgo como los niveles de proteína C reactiva (CPR), aunque por el momento solo es una suposición que los signos clínicos periodontales de bajo pronóstico pueden ser los mismos que aquellos signos que resultan en riesgo sistémico, claramente se requieren más estudios ⁴¹.

Un principio de estas hipótesis incluye los componentes clínicos de la enfermedad periodontal, que pueden sugerir riesgo sistémico como los mecanismos microbianos, celulares e inflamatorios subyacentes de los síntomas clínicos y si esos mecanismos pueden provocar un resultado sistémico, por ejemplo, el sangrado al sondeo refleja la ulceración del revestimiento epitelial por la invasión microbiana y su difusión sistémica; la segunda consideración es la relación entre la exposición del huésped a microorganismos patógenos y la respuesta ocasionada en el huésped; aquí se tiene que tomar en cuenta el tipo de relación que se busca, por ejemplo en efecto de largo tiempo como el cambio de espesor de la pared de la carótida se debe asociar con la pérdida de inserción; cuando se busca una relación reciente, como un infarto pueden utilizarse los niveles de proteína C reactiva o nivel de fibrinógeno. El estudio de Beck (2002) establece que la variabilidad de las características clínicas resultados de la interacción entre los patógenos presentes y la respuesta inflamatoria del huésped debería estar más estrechamente relacionado con el estado sistémico del individuo

⁴¹.



La enfermedad periodontal al ser considerada como una infección crónica con un número de signos clínicos representativos puede ser útil para valorar una enfermedad sistémica, para esto se deben evaluar los mecanismos de respuesta del huésped, signos clínicos y la secuencia temporal que puede tener un efecto sistémico ⁴¹.

La periodontitis y enfermedades cardiovasculares son llamadas complejas porque involucran la interacción de múltiples genes y factores ambientales. Solo en los últimos años se ha investigado sobre el efecto de las enfermedades bucales con enfermedades inflamatorias sistémicas y viceversa. La relación entre ellas puede basarse en los mecanismos biológicos ya que ambas presentan un componente inflamatorio, el aumento de proteínas séricas y leucocitos en pacientes con periodontitis ocasiona el aumento sistémico de otros marcadores biológicos reconocidos como factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares relacionados con la susceptibilidad del huésped ^{42, 41, 31, 30, 43, 44, 45}. Hingorani y Joshipura (2004) mostraron importantes asociaciones con marcadores biológicos de inflamación, disfunción endotelial y dislipidemia presentes en periodontitis que potencialmente puede relacionarse con enfermedad cardiovascular ^{44, 46}.

La periodontitis es una enfermedad que afecta del 10- 15 % de la población adulta y se manifiesta en la cuarta y quinta década de la vida, las lesiones ateromatosas comienza su desarrollo en edades tempranas y son de avance lento por lo que clínicamente puede ser detectadas a partir de la segunda década de la vida; ambas enfermedades comparten factores de riesgo, incluyendo cigarrillo, edad y diabetes mellitus; también se cree que la obesidad y el estrés son factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares y enfermedad periodontal ^{45, 47}. Las enfermedades cardiovasculares (CVD) siguen siendo causa de muerte en países industrializados, recientemente se ha sugerido que las enfermedades infecciosas como la periodontitis pueden ser un factor de riesgo para CD ⁴⁸.



Beck et al., plantea que el problema con respecto a las enfermedades cardiovasculares es que requieren de décadas para iniciar y propagarse, también requieren intervención sostenida para poder ser prevenidas o tratadas. En la revisión que realiza sobre 42 estudios de periodontitis y enfermedades cardiovasculares menciona que existen varios parámetros (tales como edad, sexo, raza, estado sistémico previo) que al relacionarse con el factor dental (profundidad de bolsa, pérdida dental, sondeo, etc.) los resultados obtenidos son de bajo impacto para mostrar un cambio clínicamente significativo; sin embargo no descarta que la enfermedad periodontal sea un factor de riesgo adicional para las enfermedades cardiovasculares⁴⁹.

En la revisión que realiza Hingorani en estudios preclínicos experimentales se indica que la respuesta inflamatoria del huésped a patógenos periodontales es el mecanismo de relación⁴⁴. La respuesta del huésped en la periodontitis y la acción sistémica de las citocinas es similar en otros procesos infecciosos crónicos o procesos inflamatorios; sin embargo el aumento o disminución de los marcadores biológicos pueden aumentar los factores de riesgo en aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares y eventos cerebrovasculares. La hipótesis más aceptada son los cambios de los marcadores biológicos sanguíneos como proteína C reactiva (CRP), interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (TNF) y prostaglandina E₂ (PGE₂); a pesar de que los mecanismos biológicos aun no han sido establecidos, se sabe que la diseminación de la lesión periodontal provoca reacciones sistémicas^{33, 31}.



En pacientes con periodontitis el aumento de CPR, IL-6 y neutrófilos puede producirse cuando las bacterias y sus productos (LPS) entran en la circulación general provocando liberación de citocinas proinflamatorias, lo que ocasiona mayor producción de éstas. La bacteremia ocasionada aumenta la respuesta de los polimorfonucleares (PMN), esto es considerado como factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares ya que el número elevado de leucocitos provoca que la sangre sea más viscosa, mayor adherencia de células endoteliales y disminución del fluido; algunos patógenos periodontales han sido detectados en placas ateroscleróticas en los seres humanos y en modelos animales; en experimentos in vitro la *Porphyromonas gingivalis* (Pg) ha demostrado la capacidad de adjuntar, invadir y activar la inflamación en las células endoteliales o activar procesos autoinmunes que predisponen a la formación de ateroma; por lo tanto, una bacteriemia periodontal puede influir indirectamente en la CVD por elevar los niveles de oxLDL en sitios inflamados ⁴⁸, también se cree que la inflamación sistémica como resultado de una infección crónica provoca un aumento de actividad inflamatoria en células endoteliales que puede acelerar la formación de lesiones ateroscleróticas y que los factores inmunológicos del huésped sean responsables de la contribución de la periodontitis a la etiología de la CVD ^{49, 48}. En modelos animales al inocular con bacterias patógenas periodontales de seres humanos se produce aceleración de la aterosclerosis, proporcionando lógica a la hipótesis de que la infección periodontal podría ser un factor en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares ^{31, 45, 44, 33}.

Existe más de una docena de estudios que han informado asociaciones significativas y no significativas entre la enfermedad periodontal y cardiovasculares; la mayoría de estos estudios se centran en medidas clínicas de enfermedad periodontal (sangrado, sondeo) y medidas subclínicos de aterosclerosis, (por ejemplo, ateromatosis engrosamiento de



la pared íntima-medial, proteína C reactiva [CRP])⁴¹ como factor de riesgo, sin embargo la falta de parámetros estándar en la conducción de estos estudios aun no establece si existe una relación entre los marcadores biológicos en enfermedad cardiovascular y periodontitis⁴⁶.

En la mayoría de estos estudios se utiliza como hipótesis que los signos clínicos periodontales pueden ser predictivos y utilizarse como signos de riesgo sistémico. El principio es que al considerar los mecanismos microbianos, celulares e inflamatorios subyacentes a los síntomas clínicos podrían ser parte de la vía causal entre la enfermedad periodontal y el resultado sistémico⁴¹.

En un estudio transversal realizado en hombres profesionales de la salud de los Estados Unidos, se mostró que la enfermedad periodontal estaba asociada a niveles elevados de CRP, factor activador de plasminogeno (t-PA) y LDL; y sugiere que los marcadores biológicos de inflamación, dislipidemia y disfunción endotelial, pueden ser los posibles mediadores entre la enfermedad periodontal y cardiovascular⁴⁶; el aumento de proteína C reactiva (CPR) se asocia con eventos inflamatorios sistémicos, el aumento del rango “normal” referido por Beck (98% de las personas presentan menos de 10 mg/l) puede utilizarse como un predictivo de eventos cardiovasculares⁴¹.

En experimentos preclínicos se ha demostrado que las infecciones crónicas con patógenos periodontales conduce al engrosamiento de la carótida por su capacidad de invadir las células endoteliales; en el estudio realizado por D’Aiuto et al., en 94 personas con periodontitis generalizada en un periodo de seis meses mostró que cuando existe un adecuado tratamiento periodontal este contribuye a disminuir la carga bacteriana, crear una mejora de los parámetros clínicos y la disminución de marcadores biológicos de inflamación principalmente la concentración de CRP en suero; este estudio



concluyó que la periodontitis actúa sobre un perfil de susceptibilidad individual (en donde la edad, exposición al cigarro y el índice de masa corporal (IMC) juegan un papel importante) que puede amplificar la respuesta inflamatoria sistémica ³⁴. En el estudio de Holmlund participaron 4254 sujetos de entre 20 y 70 años se utilizó como parámetro periodontal la presencia o ausencia de sangrado, la pérdida ósea y el grado de lesión de furca, se encontró asociación entre el número de bolsas periodontales y la hipertensión arterial apoyando la teoría de que la periodontitis crea un aumento de los mediadores de inflamación como IL-1, FNT- α e IL-6 favoreciendo el riesgo de enfermedades cardiovasculares (CVD) ⁴⁸. A pesar de estos resultados no se ha logrado establecer la relación entre periodontitis y la fase aguda de la enfermedad cardiovascular.

El papel de los niveles de lípidos como un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares ha sido conocido por años; también está establecido que las infecciones agudas influyen en los niveles de lipoproteínas de como parte de la reacción de fase aguda, de manera que puede favorecer los efectos de la fase crónica. En estudios transversales, la periodontitis ha sido asociada con niveles elevados de colesterol total, LDL y los triglicéridos. Monteiro (2009) reportó niveles altos de triglicéridos y disminución de IL-6 y neutrófilos en pacientes con periodontos ⁵⁰, sin embargo Sridhar (2009) en el estudio realizado con 120 pacientes no encontró relación en los niveles de triglicéridos y el grado de severidad de la periodontitis ⁵¹. Ya que el inicio de la formación de la placa de ateroma es una acumulación focal de lípidos la cuantificación de estos en el plasma puede utilizarse como un marcador de riesgo ⁵². Datos recientes sugieren que la periodontitis pueden tener más efectos sutiles pero amplios sobre el metabolismo y propiedades de las lipoproteínas que pueden ser revertidas por tratamiento periodontal.



La interacción entre las lipoproteínas y la inflamación es reconocida como un factor clave en la patogenia de aterosclerosis; el riesgo puede ser mayor en los individuos con periodontitis y concentraciones elevadas de CRP y anticuerpos ⁵³.

Esto puede ser debido a razones genéticas y también puede asociarse a otras infecciones crónicas como las causadas por virus de herpes y *C. pneumoniae* ⁵³. Beck (2001) propone que la periodontitis establece una carga de bacterias patógenas, antígenos bacterianos, endotoxinas y citocinas inflamatorias que contribuyen y modifican el proceso de aterogénesis y eventos tromboembólicos; esta hipótesis se basa en que como respuesta a la infección algunas personas pueden presentar mayor formación del fluido crevicular gingival (GCF) y mayor presencia de mediadores químicos de inflamación lo puede aumentar el riesgo de formación de placas ateroscleróticas; a su vez estas placas pueden disminuir el flujo sanguíneo en los vasos sanguíneos, formar un embolo o romperse ocasionando el cierre total del vaso sanguíneo ²⁸.

El huésped responde a las bacteremias con citocinas vertidas desde el periodonto; por lo tanto, encontramos cambios en los componentes celulares y moleculares de la sangre periférica que también se han descrito en otras enfermedades crónicas; estos cambios son moderados y a menudo no superen los valores de referencia normal. La elevación del conteo de leucocitos circulantes en sangre puede ser un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular puede promover la aterosclerosis, trombosis e isquemia a través de varios mecanismos posibles, incluido la oclusión de los vasos sanguíneos ^{31, 25, 32}.



La presencia de patógenos periodontales como *P. gingivalis* induce la producción de moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) éstas facilitan el paso de los leucocitos y las plaquetas al sitio de inflamación estimulando a los macrófagos, que posteriormente migran dentro del espacio subendotelial; cuando los macrófagos son estimulados por lípidos de colesterol se convierten en un tipo de célula-espuma que es blanca característica de las placas ateromatosa. La IL-6 estimula la liberación de neutrófilos, leucocitos y plaquetas de la médula ósea a la sangre, como parte de una reacción inflamatoria aguda y crónica. Por lo tanto, una bacteriemia periodontal puede influir indirectamente en la EVC ya que eleva los niveles de oxLDL en sitios inflamados, puede promover la aterosclerosis, trombosis e isquemia a través de varios mecanismos posibles, incluido la oclusión microvascular; además de los efectos directos de los microorganismos en el tejido vascular, también es factible que efectos indirectos relacionados con factores inmunológicos del huésped sean responsables de la contribución de la periodontitis a la etiología de la CD ^{48, 42, 49, 32}.

El estudio de Buhlin (2003) que incluyó 50 pacientes con periodontitis se examinó las concentraciones de citocinas proinflamatorias, LDL, número de leucocitos, neutrófilos como marcadores de riesgo para aterosclerosis. Este estudio encontró varias diferencias serológicas entre sujetos con y sin periodontitis, algunas de las cuales implican factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis; se demostró una relación significativa entre bajos niveles de HD, inflamación y número de bolsas periodontales lo que sugiere que la periodontitis puede influir en la concentración de lípidos en sangre lo que conduce a la liberación lipopolisacaridos y citocinas proinflamatorias como IL-1 y TNF que influyen sobre el metabolismo de los lípidos y contribuyen en los procesos inflamatorios, también encontró relación entre los niveles de proteína C reactiva (CPR), grado de inflamación gingival y enfermedad cardiovascular. Estos hallazgos podrían ofrecer una



explicación etiológica para la asociación epidemiológica entre periodontitis y las enfermedades cardiovasculares ⁴⁷.

En el estudio de Vidal se mostró la eficacia de la terapia periodontal para reducir los niveles de plasma de CRP, IL-6 y fibrinógeno en pacientes con hipertensión arterial después de 3 meses ⁵⁴. En este estudio se llega a la conclusión de que la prevención y tratamiento de la periodontitis puede tener un impacto en el control de las enfermedades crónicas relacionadas con la inflamación, el control permanente de la inflamación periodontal puede permitir para un mejor control y una desaceleración del proceso aterosclerótico que conduce a una reducción en el riesgo cardiovascular del paciente ⁵⁴; llegando a la misma conclusión de Craig (2009) ⁵⁵, Buhlin (2009) ⁵⁶ y Tonetti (2009) ⁵⁷



9. CONCLUSIONES

La periodontitis es ocasionada por la presencia de placa dentobacteriana, las bacterias periodontopatógenas y sus productos (principalmente lipopolisacaridos) ocasionan cambios vasculares que estimulan la producción de diferentes mediadores quimiotácticos que desencadenan una respuesta por parte del huésped esencial para la defensa del organismo y la regulación de la respuesta inflamatoria que se lleva a cabo por marcadores biológicos como las citocinas. Se sabe que la susceptibilidad del huésped es un factor clave para desarrollar periodontitis por lo que la capacidad del huésped para regular la respuesta inflamatoria influirá en el resultado de ésta ya sea llevándola a resolución o siendo crónica ocasionando un mayor daño.

En la periodontitis varios marcadores biológicos como IL-1, IL-6, TNF están aumentados y son principalmente los causantes de la destrucción de los tejidos periodontales, cuando existe bacteremia las bacterias y sus productos pueden migrar hacia otros sitios provocando inflamación a nivel sistémico y ocasionar otras enfermedades, por lo que actualmente se utilizan como factor de riesgo en enfermedades como la aterosclerosis.

Aunque la relación entre periodontitis y aterosclerosis aun no es clara existen varias líneas de investigación basadas principalmente en el proceso inflamatorio, los cambios celulares y vasculares, marcadores biológicos y las interacciones que presentan; sin embargo el conocimiento de éstos aun es limitado y al no entender en su totalidad la función no se puede hallar una relación establecida.



Actualmente se cree que la periodontitis puede alterar el metabolismo de los lípidos que es el principal componente en una placa de ateroma por lo cual se le puede considerar como un factor de riesgo, también se maneja la hipótesis de que las bacterias periodontopatógenas pueden adherirse en los ateromas, favorecer su desarrollo al liberar sus productos y ejercer un factor quimiotáctico hacia la zona afectada.

Por el momento no se ha logrado establecer que la terapia periodontal pueda contribuir a disminuir la cantidad de marcadores biológicos relacionados con enfermedades sistémicas, sin embargo mantener una adecuada salud de los tejidos periodontales disminuye el riesgo de padecer enfermedades sistémicas como aterosclerosis.



10. GLOSARIO

Adherencia. Es la capacidad que tienen las células tanto en los seres unicelulares como pluricelulares de unirse a elementos del medio externo o a otras células, se produce tanto por fuerzas electrostáticas y otras interacciones inespecíficas como por moléculas de adhesión celular, que son específicas.

Angiogénesis. La angiogénesis es el proceso fisiológico que consiste en la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de los vasos preexistentes. La angiogénesis es un fenómeno normal durante el desarrollo embrionario, el crecimiento del organismo y en la cicatrización de las heridas.

Anticuerpo. Tipo de molécula glicoproteína producida por los linfocito B también llamada inmunoglobulina que se une a los antígenos muchas veces con un elevado grado de especificidad y de afinidad. Está compuesta por dos cadenas pesadas idénticas y otras dos cadenas ligeras idénticas. Los anticuerpos segregados cumplen varios y diversas funciones como neutralizar los antígenos, activar el complemento y fomentar la destrucción de los microbios dependiente de los leucocitos.

Antígeno. Un antígeno es una sustancia que desencadena la formación de anticuerpos y puede causar una respuesta inmune. La definición moderna abarca todas las sustancias que pueden ser reconocidas por el sistema inmune adaptativo, bien sean propias o ajenas. Los antígenos son usualmente proteínas o polisacáridos. Esto incluye partes de bacterias (cápsula, pared celular, flagelos, fimbrias, y toxinas), de virus y otros microorganismos. Los lípidos y ácidos nucleídos son antigénicos únicamente cuando se combinan con proteínas y polisacáridos. Los antígenos no-microbianos exógenos (ajenos al individuo) pueden incluir polen, clara de



huevo, proteínas de tejidos y órganos trasplantados, o proteínas en la superficie de glóbulos rojos transfundidos.

Citocinas. Proteínas producidas por muchos tipos celulares diferentes, que intervienen en reacciones inflamatorias e inmunitarias. Son los principales mediadores de la comunicación entre las células del sistema inmunitario.

Diversidad. Existencia en cualquier persona de un gran número de linfocitos con diferente especificidad antigénica. Es una propiedad fundamental del sistema inmunitario adaptativo y emana de la variabilidad que presentan en su estructura los lugares de unión para el antígeno en los receptores del antígeno de los linfocitos.

Endotoxina. Componente de la pared celular de las bacterias gramnegativas constituida por lípidos y polisacáridos. Se libera de la bacteria estimulando varias respuestas de inmunidad innata, como la secreción de citocina, expresión de moléculas de adhesión en el endotelio y activación de la capacidad microbicida del macrófago.

Especificidad. Rasgo cardinal del sistema inmunitario adaptativo, consiste en que las respuestas inmunitarias van dirigidas hacia distintos antígenos o porciones pequeñas de antígenos macromoleculares y son capaces de distinguir entre ellas.

Estasis. Estancamiento o aglomeración de sangre u otro líquido en alguna parte del cuerpo.

Expansión clonal. Aumento de la cantidad de linfocitos específicos frente a un antígeno que obedece a la estimulación antigénica y la proliferación de los linfocitos T indiferenciados. Ocurre en los tejidos linfáticos con el objetivo de erradicar las infecciones.



Extravasación. Fuga hacia los tejidos de los componentes líquidos y celulares de la sangre a partir de un vaso sanguíneo.

Fagocitosis. Proceso por el que determinadas células del sistema inmunitario innato, como los macrófagos y los neutrófilos engullen partículas grandes (diámetro superior a 0.5 μm).

Fibrinogénesis. Formación o producción de fibrina.

Helminto. Significa gusano, se usa sobre todo en parasitología.

Homeostasis. Conservación de un número constante de linfocitos y un repertorio variado, pese a la aparición de células nuevas y a la expansión de determinados clones que puede acontecer durante las respuestas a los antígenos inmunógenos.

Inflamación. Reacción compleja producida en el tejido vascularizado ante una infección, la exposición a una toxina una lesión celular, que supone la acumulación extra-vascular de proteínas plasmáticas y leucocitos. La inflamación aguda representa una consecuencia frecuente de las respuestas inmunitarias innatas, y las respuestas inmunitarias adaptativas locales también tienen la capacidad de favorecerla.

Inmunidad. Protección contra una enfermedad, a través de un grupo de moléculas, células y tejidos llamados en conjunto sistema inmunitario. En un sentido más amplio, la inmunidad quiere decir la capacidad de responder a las sustancias ajenas, incluidas tanto los microbios como las moléculas.



Inmunidad adaptativa. Tipo de inmunidad a cargo de los linfocitos y estimulada por la exposición a agentes infecciosos. Se caracteriza por especificidad frente a diferentes macromoléculas, así como por su memoria, que es la capacidad de responder con mayor intensidad tras la exposición repetida al mismo microbio.

Inmunidad celular. La inmunidad celular es una forma de respuesta inmunológica adaptativa mediada por células de linfocitos T. Actúa como mecanismo de ataque en contra de los microorganismos intracelulares, tales como virus y algunas bacterias, capaces de sobrevivir y proliferar en el interior de los fagocitos y otras células del huésped, lugar al que no tienen acceso los anticuerpos circulantes. La defensa frente a este tipo de infecciones depende de la inmunidad celular, que induce la destrucción del microorganismo residentes en los fagocitos o de las células infectadas.

Inmunidad humoral. La inmunidad humoral es el principal mecanismo de defensa contra los microbios extracelulares y sus toxinas, en el cual, los componentes del sistema inmune que atacan a los antígenos no son las células directamente sino los anticuerpos secretados por activación antigénica.

Inmunidad innata. Protección contra las infecciones que cuenta con mecanismos ya existentes antes de contraerse, capaces de responder con rapidez contra los microbios y que reaccionan básicamente de la misma manera frente a los procesos repetidos. Abarca las barreras epiteliales, las células fagocíticas, el sistema de complemento y las citocinas, sintetizadas básicamente por los fagocitos mononucleares, que regulan y coordinan muchas de las actividades ejercidas por las células correspondientes a la inmunidad innata.



Interferon y (IFN- γ). Citocina producida por los linfocitos, cuya función principal consiste en activar a los macrófagos en la respuesta inmunitaria.

Interleucina (IL). Denominación alternativa de las citocinas que en un principio se empleo para describir aquella sintetizada por los leucocitos y que actúa sobre ellos. En la actualidad, el término se utiliza en general acompañado por un sufijo numérico para designar una citocina.

Interleucina 1 (IL-1). Citocina producida básicamente por los fagocitos mononucleares activados cuya acción principal consiste en participar en las respuestas inflamatorias correspondientes a la inmunidad innata del huésped. Las dos formas de la IL-1 α y β se unen a los mismos receptores y ejercen unos efectos idénticos, entre ellos la inducción de las moléculas de adhesión en las células endoteliales, la estimulación y producción de quimiocinas por las células endoteliales y los macrófagos, la estimulación de la síntesis de reactantes de la fase aguda por el hígado y la fiebre.

Interleucina 10 (IL-10). Citocina producida por los macrófagos activados y por algunos linfocitos T cooperadores cuya función principal consiste en inhibir los macrófagos activados y, por tanto, mantener el control homeostático de las reacciones inmunitarias innatas y celulares.

Interleucina 12 (IL-12). Citocina producida por los fagocitos mononucleares y las células dendríticas que sirve como mediador de las respuestas inmunitarias innatas frente a los microbios intracelulares y constituye un inductor clave de las respuestas inmunitarias celulares contra estos microorganismos. La IL-12 activa las células NK, favorece la producción de IFN- γ por los linfocitos NK y T, facilita la actividad citolítica de las células NK y fomenta el desarrollo de los linfocitos TH1.



Interleucina 15 (IL-15). Citocina producida por los fagocitos mononucleares y otras células a raíz de una infección vírica cuya función principal consiste en estimular la proliferación de los linfocitos NK. Es semejante a la IL-2 desde el punto de vista estructural.

Interleucina 17 (IL-17). Familia de citocinas proinflamatorias que presentan relaciones estructurales entre algunas producen una lesión tisular en las enfermedades autoinmunitarias y otras protegen contra las infecciones bacterianas. Los linfocitos T efectores CD4+ que producen IL-17 forman una estirpe aparte de los linfocitos TH1 o TH2, llamada TH17.

Interleucina 18 (IL-18). Citocina producida por los macrófagos en respuesta a los LPS y otros productos microbianos que funciona junto con la IL-12 como inductor de la inmunidad celular. La IL-18 actúa sinérgicamente con la IL-12 para estimular la producción de IFN- γ por los linfocitos NK y T. La IL-18 tiene una estructura homóloga a la IL-1, pero es diferente en el aspecto funcional.

Interleucina 2 (IL-2). Citocina producida por los linfocitos T tras su activación a cargo de un antígeno, que actúa de forma autocrina para estimular la proliferación de los linfocitos T y también potencia su muerte celular por apoptosis una vez activados a través de los antígenos. Por tanto, la IL-2 es necesaria para la inducción de las respuestas inmunitarias a través de los linfocitos T y para su autorregulación. Además, estimula la proliferación de los linfocitos NK y B, así como sus funciones efectoras.

Interleucina 3 (IL-3). Citocina producida por los linfocitos T CD4+ que fomenta la expansión de los progenitores medulares inmaduros correspondientes a todos los tipos conocidos de células sanguíneas maduras. La IL-3 también recibe el nombre de factor estimulador de las colonias de múltiples estirpes.



Interleucina 4 (IL-4). Citocina producida sobre todo por el subconjunto TH2 de los linfocitos T cooperadores CD4+ cuyas funciones consisten en inducir la diferenciación de los linfocitos TH2 a partir de precursores CD4+ indiferenciados, estimulando la producción de IgE por los linfocitos B.

Interleucina 5 (IL-5). Citocina producida por los linfocitos TH2 CD4+ y los mastocitos activados que estimula el crecimiento y la diferenciación de los eosinófilos y activa los ya maduros.

Interleucina 6 (IL-6). Citocina producida por numerosos tipos celulares, como los fagocitos mononucleares activados, las células endoteliales y los fibroblastos que actúa tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa. La IL-6 estimula la síntesis de proteínas de la fase aguda por los hepatocitos, así como el crecimiento de los linfocitos B productores de anticuerpos.

Interleucina 7 (IL-7). Citocina segregada por las células del estroma de la médula ósea que estimula la supervivencia y la expansión de los precursores inmaduros de los linfocitos B y T, pero ya asignados a una estirpe.

Linfocito B. Único tipo celular capaz de producir moléculas de anticuerpo y, por tanto, componente celular central dentro de las respuestas inmunitarias humorales. Los linfocitos B, aparecen en la médula ósea, y su forma madura se encuentra sobre todo en los folículos linfáticos de los tejidos linfáticos secundarios, en la médula ósea y, en escasa cantidad, en la circulación.

Linfocito T. Tipo de célula que interviene en las inmunitarias celulares del sistema inmunitario. Los linfocitos T maduran en el timo, circular en sangre, pueblan los tejidos linfáticos secundarios son atraídos hacia los lugares periféricos y expresan receptores del antígeno. Los subtipos funcionales de los linfocitos T se dividen en dos T cooperadores CD4+ y los LTC CD8+.



Lipopolisacaridos. Polímeros complejos con restos de ácidos grasos como parte lipófila y cadenas características de oligosacáridos y polisacáridos, que forman la parte mayoritaria de la capa externa de la membrana externa de bacterias Gram negativas.

Macromoléculas. Las macromoléculas son moléculas que tienen una masa molecular elevada, formadas por un gran número de átomos. Generalmente se pueden describir como la repetición de una o unas pocas unidades mínimas o monómeros, formando los polímeros. A menudo el término macromolécula se refiere a las moléculas que pesan más de 10.000 Dalton de masa atómica. Pueden ser tanto orgánicas como inorgánicas, y algunas de gran relevancia se encuentran en el campo de la bioquímica, al estudiar las biomoléculas.

Memoria. Propiedad del sistema inmunitaria adaptativo para responder con mayor velocidad, potencia y eficacia a la exposición repetida frente a un antígeno, en comparación con su respuesta tras la primera exposición.

Microorganismo. Un microorganismo, también llamado microbio u organismo microscópico, es un ser vivo que sólo puede visualizarse con el microscopio. La ciencia que estudia a los microorganismos es la microbiología. «micro» del griego μικρο (diminuto, pequeño) y «bio» del griego βιος (vida) seres vivos *diminutos*.

Moléculas de adhesión. Las moléculas de adhesión celular (MAC) son proteínas localizadas en la superficie celular, involucradas en la unión con otras células o con la matriz extracelular en el proceso llamado adhesión celular. Estas proteínas son típicamente receptores transmembrana y están formados por tres dominios: un dominio intracelular que interactúa con el citoesqueleto, un dominio transmembrana y un dominio extracelular que



interactúa con otras proteínas de adhesión celular del mismo tipo (uniones hemofílicas) o con otras MAC o con la matriz extracelular (uniones heterofilias).

Opsonización. La opsonización por anticuerpos es el proceso por el que se marca a un patógeno para su ingestión y destrucción por un fagocito. La opsonización implica la unión de una opsonina, en especial, un anticuerpo a un receptor en la membrana celular del patógeno.

Pinocitosis. La pinocitosis es un proceso biológico que permite a determinadas células y organismos unicelulares obtener líquidos orgánicos del exterior para ingresar nutrientes o para otra función

Quimiotaxia. Movimiento de una célula dirigido por un gradiente de concentración química.

Sistema inmunitario. Moléculas, células, tejidos y órganos cuya acción conjunta sirve para proporcionar inmunidad o protección contra los organismos ajenos.

Transducción. Es el proceso por el que una célula convierte una determinada señal o estímulo exterior, en otra señal o respuesta específica.

Vasoconstricción. Constricción o estrechamiento de un vaso sanguíneo manifestándose como una disminución de su volumen.

Vasodilatación. Es la capacidad de los vasos sanguíneos (arterias y venas) de dilatarse frente a estímulos químicos secretados por células inflamatorias, el endotelio (óxido nítrico), aferencias nerviosas o fármacos.



11. FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Abbas, A. Lichtman, A. Pillai, S. Inmunología celular y molecular. Sexta edición. Barcelona, España. Editorial Elsevier, 2008. Pp. 3-17, 267-301.
2. [http: contenidos.educarex.es/.../method_atc.jpg](http://contenidos.educarex.es/.../method_atc.jpg)
3. Roitt, I. Inmunología Fundamentos. Décima edición. Argentina. Editorial Panamericana, 2003. Pp. 1-40.
4. Pardo, M. Anatomía patológica general. Madrid, España. Editorial Mosby, 1997. Pp.177-210, 527-539.
5. [http: www4.ujaen.es/.../images/celulas%20inmunes.jpg](http://www4.ujaen.es/.../images/celulas%20inmunes.jpg)
6. Medicina Interna. Rodes, J. Massó J. Barcelona, España. Editorial Masson Pp. 20-30.
7. [http: javeriana.edu.co/.../libros/celular/REyAG.html](http://javeriana.edu.co/.../libros/celular/REyAG.html)
8. www.antihistaminico.com/contenidos/lo-basico/la-hista... - 35k
9. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/index.html
10. www.monografias.com
11. http://es.wikipedia.org/wiki/Enfermedades_cardiovasculares
12. www.geosalud.com/Enfermedades%20Cardiovasculares/.htm
13. cuzrojoepidemiologia.files.wordpress.com/200...
14. www.contenidos.educarex.es/.../method_atc.jpg
15. Tratado de Medicina Interna. Academia Nacional de Medicina. Editorial Manual moderno. México, 1993. Pp. 875-878.



16. Medicina interna. Farreras. Ediciones Doyma. Barcelona, España 1992. Pp.637.
17. Patología humana. Robbins, Stanley. Kumar, Vinay. Sexta edición. Editorial Mc-Graw-Hill Interamericana. México, 1999. Pp. 309-316.
18. Medicina Interna. Kelley W. Segunda edición. Argentina, 1992. Editorial Panamericana. Pp. 124-128.
19. Fisiopatología Médica: una introducción a la medicina clínica. McPhee S. Cuarta edición. Editorial Manual Moderno 2003. Pp. 333-338.
20. <http://enciclopedia.us.es/index.php/Archivo:Aterosclerosis1.jpg>
21. Diccionario del Instituto Nacional del cáncer: [www. cancer.gov](http://www.cancer.gov).
22. Periodoncia. Genco, R. Goldman H. Editorial Interamericana. México 1993. Pp. 121-129.
23. Taboada, M. E. Chuquilhuaccha, V. Rol,de la saliva como marcador biológico en patología bucal. Revista Odontologica Sanmarquina. Soporte Online <http://sisbib.unmsm.edu.pe/> www.latindex.unam.mx
24. Periodontologia clínica. Newman, M. Takei, H, Carranza F., Novena edición Editorial McGraw.Hill Interamericana. México 2003. Pp. 270-276.
25. Dong Shi, HuanXin Meng, Li Xu, Li Zhang, ZhiBin Chen, XiangHui Feng, RuiFang Lu, XiaoJun Sun, XiuYun Ren. Systemic Inflammation Markers in Patients With Aggressive Periodontitis: A Pilot Study. Journal of Periodontology, 30 Jun 2008: 2340-2346.,
26. Roberts, E.A, McCaffery K.A. and Michalek S.M. Profile of Cytokine mRNA Expression in Chronic Adult Periodontitis. J Dent Res 1997; 76;1833



27. Ernesto De Nardin. The Role of Inflammatory and Immunological Mediators in Periodontitis and Cardiovascular Disease .Annals of Periodontology. December 2001, Vol. 6, No. 1: 30-40.
28. James D. Beck, Steven Offenbacher. The Association Between Periodontal Diseases and Cardiovascular Diseases: A State-of-the-Science Review. Annals of Periodontology December 2001, Vol. 6, No. 1: 9-15.
29. Van Dyke, T.E. and Sherhan C.N. Resolution of Inflammation: A New Paradigm for the Pathogenesis of Periodontal Disease. J Dent Res 2003; 82;82
30. Alpdogan Kantarci, Thomas E. Van Dyke. Resolution of Inflammation in Periodontitis. Journal of Periodontology . November 2005, Vol. 76, No. 11-s: 2168-2174.
31. Bruno G. Loos. Systemic Markers of Inflammation in Periodontitis. Journal of Periodontology. November 2005, Vol. 76, No. 11-s: 2106-2115.
32. Gordon D.O. Lowe. The Relationship Between Infection, Inflammation, and Cardiovascular Disease: An Overview. Annals of Periodontology December 2001, Vol. 6, No. 1: 1-8.
33. Bruno G. Loos, Jeroen Craandijk, Frans J. Hoek, Paulien M.E. Wertheim-van Dillen, Ubele Van Der Velden. Elevation of Systemic Markers Related to Cardiovascular Diseases in the Peripheral Blood of Periodontitis Patients. Journal of Periodontology.. October 2000, Vol. 71, No. 10: 1528-1534.
34. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, Tonetti MS. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is



associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res.* 2004 Feb;83(2):156-60.

35. J Buhlin K, Hultin M, Norderyd O, Persson L, Pockley AG, Rabe P, Klinge B, Gustafsson A. Risk factors for atherosclerosis in cases with severe periodontitis. *Clin Periodontol.* 2009 Jul;36(7):541-9.

36. Denis F. Kinane, Lappin D. Immune processes in Periodontal Disease: A Review. *Annals of Periodontology* 2002;7:62-71

37. Denis F. Kinane. Periodontitis Modified by Systemic Factors. *Annals of Periodontology* December 1999, Vol. 4, No. 1: 54-63.

38. Orozco, A, Gemmmell E. Interleukin 18 and Periodontal Disease. *J Dent Res* 2007; 86; 586

39. Shirodaria,S, Smith,J. McKay, J. Polymorphisms in the IL-1A Gene are Correlated with Levels of Interleukin-1 α Protein in Gingival Crevicular Fluid of Teeth with Severe PeriodontalDisease. *J Dent Res* 79(11):1864,2000

40. Mustapha IZ, Debrey S, Oladubu M, Ugarte R Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2007 Dec;78(12):2289-302.

41. James D. Beck, Steven Offenbacher. Relationships Among Clinical Measures of Periodontal Disease and Their Associations With Systemic Markers. *Annals of Periodontology.* December 2002, Vol. 7, No. 1: 79-89.

42. Kenneth S. Kornman, Gordon W. Duff. Candidate Genes as Potential Links Between Periodontal and Cardiovascular Diseases. *Annals of Periodontology.* December 2001, Vol. 6, No. 1: 48-57.



43. Anders Holmlund, Gunnar Holm, Lars Lind. Severity of Periodontal Disease and Number of Remaining Teeth Are Related to the Prevalence of Myocardial Infarction and Hypertension in a Study Based on 4,254 Subjects. *Journal of Periodontology* , July 2006, Vol. 77, No. 7: 1173-1178.
44. Hingorani AD, D'Aiuto F. Chronic inflammation, periodontitis and cardiovascular diseases. *Oral Dis.* 2008 Mar;14(2):102-4.
45. Davé S, Van Dyke T. The link between periodontal disease and cardiovascular disease is probably inflammation. *Oral Dis.* 2008 Mar;14(2):95-101.
46. Joshipura, K.J., Wand, H.C., Merchant, A. T. and Rimm E.B. Periodontal Disease and Biomarkers Related to Cardiovascular Disease. *J Dent Res* 2004; 83;151
47. Kare Buhlin, Anders Gustafsson, Graham Pockley, Johan Frostegard, Bjorn Klinge. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *European Heart Journal* (2003) 24, 2099-2107
48. Howard K. Kuramitsu, Mingshan Qi, In-chol Kang, Wen Chen. Role for Periodontal Bacteria in Cardiovascular Diseases. *Annals of Periodontology.* December 2001, Vol. 6, No. 1: 41-47
49. James D. Beck, Steven Offenbacher. Systemic Effects of Periodontitis: Epidemiology of Periodontal Disease and Cardiovascular Disease. *Journal of Periodontology.* November 2005, Vol. 76, No. 11-s: 2089-2100.



50. Monteiro AM, Jardini MA, Alves S, Giampaoli V, Aubin EC, Figueiredo Neto AM, Gidlund M Cardiovascular disease parameters in periodontitis. *J Periodontol*. 2009 Mar;80(3):378-88.
51. Shidhar r, Byakod G, Pudakalkatti P, Patil R. A study to evaluate the relationship between periodontitis, cardiovascular disease and serum lipid levels. *Int J Dent Hyg*. 2009 May;7(2):144-50
52. Fentoglu O, Bozkurt FY The Bi-Directional Relationship between Periodontal Disease and Hyperlipidemia *Eur J Dent*. 2008 Apr;2(2):142-6..
53. Kimmo J. Mattila, Pirkko J. Pussinen, Susanna Paju. Dental Infections and Cardiovascular Diseases: A Review. *Journal of Periodontology*. November 2005, Vol. 76, No. 11-s: 2085-2088.
54. Vidal F, Figueredo C, Cordovil I, Fischer R. Periodontal Therapy Reduces Plasma Levels of Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Fibrinogen in Patients With Severe Periodontitis and Refractory Aterial Hypertension. *J Periodontol* 2009;80:786-791.
55. Craig RG. Destructive periodontal diseases, systemic inflammation, and atherosclerotic complications: the emerging role of the dental profession. *J Calif Dent Assoc*. 2009 Nov;37(11):773-7.
56. Buhlin K, Hultin M, Norderyd O, Persson L, Pockley AG, Pussinen PJ, Rabe P, Klinge B, Gustafsson A Periodontal treatment influences risk markers for atherosclerosis in patients with severe periodontitis *Atherosclerosis*. 2009 Oct;206(2):518-22. Epub 2009 Apr 5.
57. Tonetti MS Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials. *J Clin Periodontol*. 2009 Jul;36 Suppl 10:15-9.