



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**ENFERMEDADES SISTÉMICAS ASOCIADAS CON  
PORFIROMONAS GINGIVALIS Y ENFERMEDAD PERIODONTAL.**

**T E S I N A**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**C I R U J A N O   D E N T I S T A**

**P R E S E N T A:**

**ALEJANDRO CARRANZA VELASCO**

**TUTORA: Mtra. ANA PATRICIA VARGAS CASILLAS**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



## A mi familia

Saben que no existen palabras para poder describir lo infinitamente agradecido que estoy por su inconmensurable amor y paciencia.

Gracias por respetar y aguantar todas mis decisiones, locuras, groserías, fracasos y decepciones; por dejarme caer para después verme crecer, por no juzgarme; por escucharme, aconsejarme y dejarme ser una persona libre.

Gracias por su interés, motivación y entrega sin medida para que mi trabajo se presente con éxito.

Má: Organizadora, entregada, sensible, curiosa, imaginativa, clarividente, observadora, estratega y acechadora por excelencia. Gracias por ser tan linda, por todos tus cuidados, por todos tus detalles, por tus desvelos, por enseñarme a pedir ayuda antes cualquier obstáculo y por ser mi confidente, paciente y la mamá número uno...

Papá: Disciplinado, trabajador, honesto, responsable, curioso, relajado, sociable, inventor, compartido, chistoso, dicharachero, alegre y noble. Gracias por tu ánimo, por tu valioso tiempo y por adentrarme en dos de los caminos más fascinantes... la ciencia y arte de la medicina y la música.

Hermano: Inteligente, competitivo, creativo, virtuoso y con una imaginación desbordante para desarrollar y compartir inagotables capacidades y herramientas; para analizar y liderar con carácter y eficacia la solución de problemas. Gracias por dejarme ser tu aprendiz, por ser un ejemplo y un guía inalcanzable, que inspira a nunca dejar de crecer y buscar la superación más allá de nuestro ser.

Aarón: Derrochador, artista, chorero, hábil, fiestero, nómada, tolerante, buen amigo, confidente y persona. Gracias por ser como mi segundo hermano, por sacarme de la guarida a la fiesta de la vida y por tu paciencia en el sillón dental.

Moni: Equilibrio, Ying- Yang, fuego interno, creativa, conocimiento silencioso, impecable, emprendedora, sagaz, luchadora, entregada, ensoñadora, espontánea, apasionada, romántica, proactiva y con temple. Gracias por ser la pulsar que ilumina el sendero como diáfana aurora de neón; cómplice en la conversión fotosintética de tonal a nahual; de hombre a guerrero hacia la libertad; hacia la fusión u homeostasis de nuestro intento o voluntad en el lado activo del infinito...

Gaby: Rampac, loquita, ñoñis, rara, cálida, ingeniosa, auténtica, trabajadora, sensible, paciente, sencilla, modesta, incierta, penosa, tierna, sonriente y risueña. Gracias por tu confianza para poder ingresar a través de las puertas de la percepción hacia tu maravillosa esencia, disolviendo paradigmas hacia una libre, mágica, honesta y singular comunicación.



## A mis amigos

Ale: ¿Quién me quelle? Morena de fuego, cariñosa, sencilla, sincera. Gracias por tu característico y genial “no respeto”, por tu invaluable y permanente amistad y confianza; y por esa época de irrepetibles experiencias...

Julieta: Táctica, luchadora, violenta, buena persistente, vibra, calculadora, exigente, fuerte, idealista, responsable, fiel, intelectual, líder, entregada, imparable, decisiva y un verdadero complot hacia el exterminio de nuestros peores enemigos; la ignorancia y la mediocridad. Gracias el reggae, el ajedrez, el baile, los libros, por las masacres, por enseñarme que lo imposible solo tarda un poco más, por transmitirme la importancia de la vida y que todo es pasajero; excepto el amor...

Chapis: Toda oídos, callada, desesperada, apacible, indecisa, trabajadora, frágil, tímida, infantil, predecible, sensible y con capacidad de asombro. Gracias por tu interés en mi crecimiento; por escuchar, respetar y tratar de entender mi carácter tan directo, necio, burlón, odioso, grillero, drogadicto, revolucionario, violento, abrupto, cambiante, metiche y de importancia personal.

Reno: Miedoso y noble tirándole a... Gracias por ser tan receptivo y por el impresionante aguante hacia mi carácter como amigo y compañero de equipo, no cualquiera...

Flaca: En la Torre!!! Mi analfabestia peluda!!! Burguesa, sincera, linda, capaz, caprichosa, atrevida, sinvergüenza, divertida, confianzuda, chismosa, dinámica, berrinchuda, y burlona. Brujer gracias por enseñarme que simplemente no sé nada, por tu estampida para desvanecer mis prejuicios, por enloquecerme, por sacudirme, por inspirarme, por tu cariño tan peculiar, por esa dualidad y desfachatez sin control, por tus preocupaciones, por tu apoyo, por las atenciones, por los detalles y por tu amistad sin fronteras...

Gracias a mi tutora y maestra Paty Vargas por su gran paciencia, esmero y derroche de experiencia para la realización de este trabajo, es un ejemplo a seguir...

Gracias al universo por permitirme ser parte del arcoíris de percepciones ilimitadas generadas en el mayor centro de poder y conocimiento; de la máxima casa de estudios, la base y fundamento de todo, mi segundo hogar y familia, como no te voy a querer si dejaste plasmado el tatuaje de un orgullo azul y oro...

A todos, gracias por este gran trabajo en equipo, sin ustedes la vida; simplemente...no tendría sentido!!!

Alejandro Carranza Velasco



## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. PROPÓSITO.....	7
3. OBJETIVO.....	8
4. CARACTERÍSTICAS DE <i>P. GINGIVALIS</i> .....	9
4.1 Factores de virulencia.....	11
4.1.1 Cápsula.....	12
4.1.2 Estructura de la pared celular de las bacterias gramnegativas.....	13
4.1.3 Proteínas de membrana externa.....	14
4.1.4 Membrana externa.....	14
4.1.5 Lipopolisacárido.....	15
4.1.6 Fimbrias.....	15
4.1.6.1 Estructura.....	15
4.1.6.2 Propiedades biológicas.....	16
4.1.7 Vesículas superficiales.....	16
4.1.8 <i>P. gingivalis</i> y hemina.....	17
4.1.9 Proteasas.....	17
4.1.9.1 Proteasas tiólicas o gingipaínas.....	19
4.2 El pH.....	20
5 <i>P. GINGIVALIS</i> Y PERIODONTITIS.....	21
6 <i>P. GINGIVALIS</i> EN BACTEREMIA.....	24
7 <i>P. GINGIVALIS</i> ASOCIADA A ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.....	26
7.1 <i>P. gingivalis</i> y aterosclerosis.....	27
7.2 Formación de la aterosclerosis.....	27
7.3 Contribución indirecta de <i>P. gingivalis</i> en la formación de aterosclerosis.....	29



---

7.4	La contribución directa de <i>P. gingivalis</i> en la formación de la aterosclerosis.....	29
7.5	Preguntas relacionadas con los mecanismos regulados por <i>P. gingivalis</i> en la enfermedad vascular.....	31
8	<i>P. GINGIVALIS</i> ASOCIADA A ARTRITIS REUMATOIDE.....	35
8.1	<i>P. gingivalis</i> y el factor reumatoide.....	38
9	<i>P. GINGIVALIS</i> ASOCIADA A RESULTADOS ADVERSOS EN EL EMBARAZO.....	39
9.1	<i>P. gingivalis</i> y preclampsia.....	40
9.2	Alteración de las condiciones vasculares.....	41
10	<i>P. GINGIVALIS</i> SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	43
11	<i>P. GINGIVALIS</i> ASOCIADA A DIABETES MELLITUS.....	45
12	<i>P. GINGIVALIS</i> ASOCIADA A ENFERMEDADES RESPIRATORIAS.....	47
12.1	Patogénesis de la infección bacteriana respiratoria.....	48
12.2	Las bacterias orales como agentes etiológicos de la neumonía por aspiración.....	48
12.3	La placa dental como reservorio de patógenos respiratorios.....	50
12.4	La enfermedad periodontal asociada con enzimas en la saliva puede modificar la superficie de las mucosas.....	50
12.5	Las bacterias orales como agentes etiológicos de la neumonía por aspiración.....	51
12.6	Las citoquinas salivales podrían alterar el epitelio respiratorio.....	51
13	CONCLUSIÓN.....	53
14	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	56



## 1. INTRODUCCIÓN

Desde finales del siglo pasado, los estudios han indicado que la proporción de bacterias anaerobias gramnegativas aumenta notablemente en la flora subgingival, con el subsecuente desarrollo de la enfermedad periodontal. Un grupo predominante entre estas bacterias son *Porfiromonas gingivalis*, *Porfiromonas Intermedius* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; considerándoseles en la actualidad los principales periodontopatógenos involucrados en la destrucción de los tejidos periodontales en el ser humano.

*P. gingivalis* se considera una bacteria periodontopatógena por excelencia. No es considerada como integrante de la microbiota oral, sino como un patógeno exógeno ausente en individuos sanos. Se aísla preferentemente en el surco gingival, especialmente en lesiones avanzadas y destructivas, teniendo una relación positiva con la profundidad de bolsa, en sitios periodontales deteriorados y en individuos con enfermedad periodontal en progresión.

La concentración de este microorganismo se reduce en sitios reparados, pero su presencia es más común en sitios con recidiva de la enfermedad o persistencia de bolsas periodontales profundas tras el tratamiento.

*P. gingivalis* ha sido vinculado con el aumento del riesgo de enfermedad periodontal grave y progresiva, además sus diversos factores de virulencia le confieren la capacidad de invadir y causar daño en los tejidos y células epiteliales humanas *in vitro*, a las células del epitelio vestibular *in vivo* y se ha encontrado en mayor número sobre la superficie o en el interior de las



células endoteliales recuperadas de la bolsa periodontal en asociación con la placa bacteriana.

Existen reportes de que *P. gingivalis* participa en el desarrollo de enfermedades sistémicas, provocando una infección directa o desencadenando inflamación sistémica con mayor circulación de citoquinas y mediadores proinflamatorios o creando reacciones moleculares cruzadas o mimetismo entre antígenos producidos por la bacteria y los autoantígenos.

*P. gingivalis* se ha detectado en lesiones de las válvulas cardíacas y en placas ateromatosas, en aneurismas aórticos, en el líquido amniótico de las embarazadas con amenaza de parto prematuro, en placentas de casos de partos prematuros, en el fluido cerebroespinal y en otros sitios anatómicos y sistémicos; por lo que en la actualidad se le ha dado un interés considerable en las investigaciones dirigidas a entender la posible relación con diversas enfermedades sistémicas.



---

## 2. PROPÓSITO

Dar a conocer a través de los estudios publicados, la presencia de *P. gingivalis* fuera de la cavidad oral y su relación con el desarrollo y severidad de enfermedades sistémicas como enfermedades cardiovasculares, artritis reumatoide, resultados adversos en el embarazo, enfermedades del Sistema Nervioso Central, diabetes mellitus y enfermedades respiratorias.



---

### 3. OBJETIVO

Esta revisión proporciona una visión general de la relación entre *P. gingivalis* y las enfermedades sistémicas incluyendo enfermedades cardiovasculares, artritis reumatoide, resultados adversos en el embarazo, enfermedades del Sistema Nervioso Central, diabetes mellitus y enfermedades respiratorias.



#### 4. CARACTERÍSTICAS DE *P. GINGIVALIS*

Actualmente el género *Porfiromonas* comprende doce especies que son:

- *Porfiromonas cangingivalis*.
- *Porfiromonas canoris*.
- *Porfiromonas cansulci*.
- *Porfiromonas catoniae*.
- *Porfiromonas circumdentaria*.
- *Porfiromonas crevioricanis*.
- ***Porfiromonas endodontalis***.
- ***Porfiromonas asaccharolyticus***.
- ***Porfiromonas gingivalis***.
- *Porfiromonas gingivicanis*.
- *Porfiromonas levii*.
- *Porfiromonas macacae*<sup>1</sup>.

De estas especies, solo tres han sido aisladas en la cavidad bucal con los nombres de *P. gingivalis*, *P. endodontalis* y *P. asaccharolyticus*<sup>2, 3</sup>.

*Bacteroides gingivalis*, *Bacteroides endodontalis* y *Bacteroides asaccharolyticus*, formaban un grupo de especies relativamente homogéneas, que difieren marcadamente en propiedades químicas y bioquímicas de la especie de *Bacteroides*. Por lo tanto, en 1988 se propone que *Bacteroides gingivalis*, *Bacteroides endodontalis* y *Bacteroides asaccharolyticus*; fueran reclasificadas en el nuevo género *Porfiromonas*, como, *Porfiromonas gingivalis*, *Porfiromonas endodontalis* y *Porfiromonas asaccharolyticus* respectivamente<sup>4</sup>.



*P. gingivalis* es un bacilo pleomórfico o cocobacilo, inmóvil, no esporulado, gramnegativo y anaerobio obligado. Carece de metabolismo fermentativo, por lo que es llamado asacarolítico. Por lo general, como todas las especies del género *Porfiromonas*, tienen de 0.5 a 0.8 de diámetro por 1.0 a 3.5  $\mu\text{m}$ <sup>1</sup>.

*P. gingivalis* crece anaeróticamente (en cámara anaeróbica o en frascos especiales). Cuando se cultiva en una superficie de agar sangre, las colonias son inicialmente de color blanco a crema, con el tiempo (4-8 días) estas colonias se oscurecen a partir de su borde hacia el centro cambiando de color rojo oscuro a negro.<sup>6</sup> Dicha pigmentación se debe a la presencia de hemina y protoporfirina. La hemina, producto de la descomposición de la hemoglobina, es un factor relevante para el crecimiento de estas bacterias tanto *in vivo* como *in vitro*<sup>2, 3</sup> (Fig. 1).



Fig. 1 Aislados de colonias pigmentadas de negro de *Porfiromonas gingivalis*<sup>5</sup>.



#### 4.1 Factores de virulencia.

Los factores de virulencia, en un sentido amplio, se han utilizado para definir a los factores que le confieren a una bacteria la capacidad de adherirse, penetrar, replicar y colonizar las células del hospedero.

La producción de enzimas selectivas y productos finales de las bacterias, les proporcionan los mecanismos para sobrevivir y multiplicarse en los confines de un hospedero. La capacidad de utilizar metabolitos del hospedero y producir productos finales que son nocivos o tóxicos para otras especies bacterianas, e incluso para las células del hospedero, ofrece una singularidad en el nicho ecológico, que puede resultar en el crecimiento de una especie bacteriana potencialmente virulenta y la producción y expresión de numerosas proteínas (es decir, los factores de virulencia)<sup>1</sup> (Fig. 2).

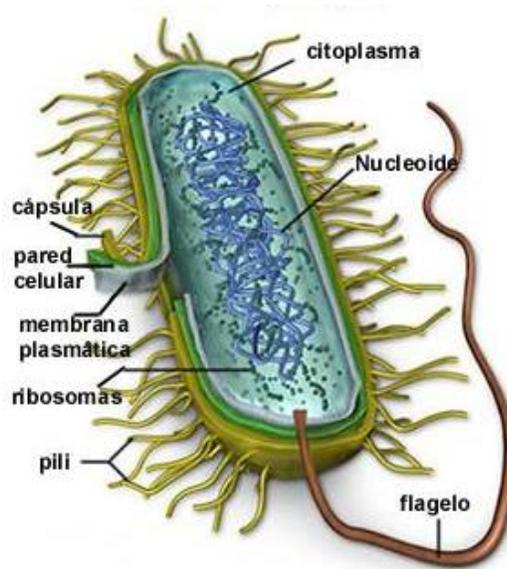


Fig. 2 Estructura de una célula procariota.<sup>10</sup>



Este bacilo gramnegativo posee ciertas características en cuanto a su:

#### 4.1.1 Cápsula.

Es de naturaleza polisacárida. Existe una fuerte relación entre el grado de encapsulación de *P. gingivalis* y varias funciones biológicas importantes que podrían tener un efecto significativo en su capacidad de funcionar como un patógeno oral.

El aumento en la encapsulación se correlaciona con una mayor resistencia a la fagocitosis, la resistencia al suero, y la disminución de la inducción de la quimiotaxis de leucocitos polimorfonucleares. Se ha demostrado que el antígeno O del lipopolisacárido de *P. gingivalis*, es el único responsable de la activación de la vía alterna del complemento y no de la cápsula. Se ha planteado la hipótesis de que una cápsula gruesa funciona para enmascarar físicamente al lipopolisacárido, y por lo tanto, la cascada del complemento no puede ser activada. Por lo tanto, las bacterias invasoras están protegidas de la opsonización y la fagocitosis. El antígeno O de la cápsula, es por tanto, un componente muy útil en la superficie de la célula; proporcionándole protección contra las defensas del hospedero.<sup>1</sup>



#### 4.1.2 Estructura de la pared celular de bacterias gramnegativas

La pared celular de bacterias gramnegativas es una estructura compleja. Tiene múltiples capas, su constitución es similar a la cáscara de cebolla y se conoce comúnmente como envoltura celular. La envoltura celular consiste en una membrana interna citoplasmática y un delgado peptidoglicano, unido a lo que es la membrana externa<sup>1</sup> (Fig. 3).

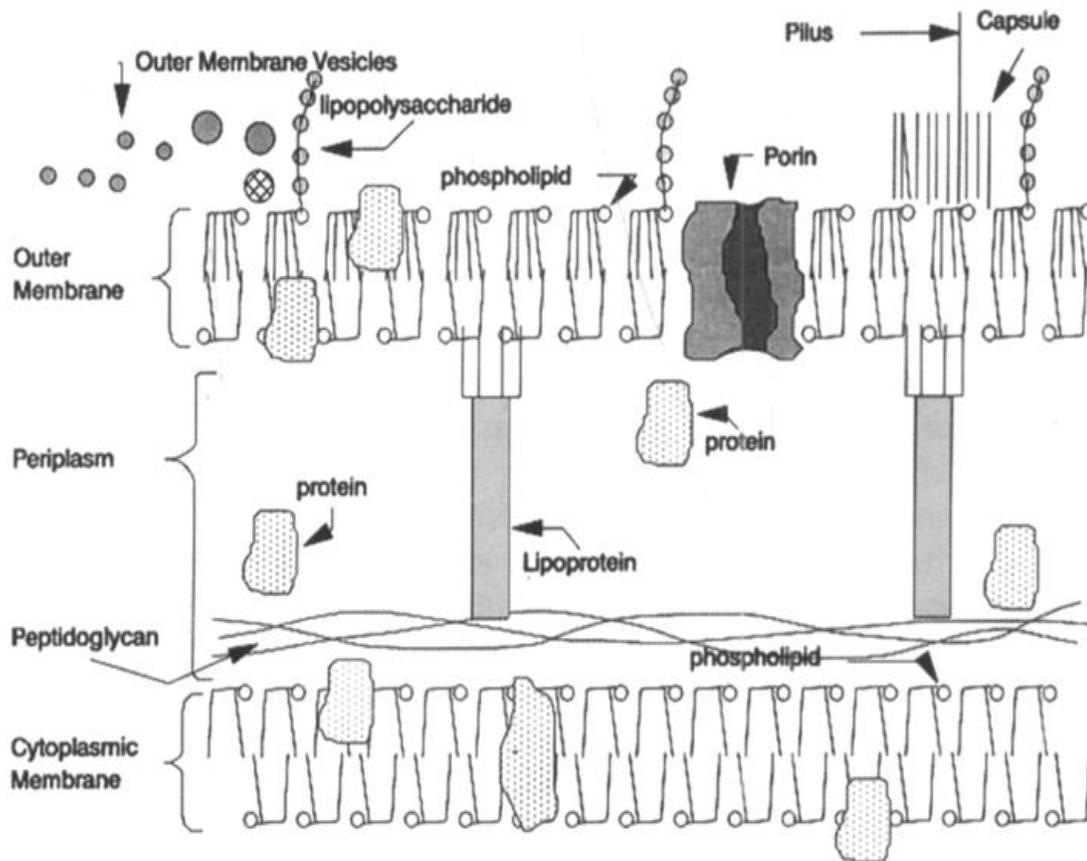


Fig. 3 Estructura de la pared celular de bacterias gramnegativas.<sup>6</sup>



### 4.1.3 Proteínas de membrana externa

La membrana externa contiene el complejo lipopolisacárido, lipoproteínas, proteínas periféricas y de transporte. Estas últimas proteínas conectan la membrana externa al peptidoglicano y proporcionan integridad estructural a la envoltura celular. Las porinas son proteínas que proporcionan un mecanismo de transporte para el movimiento de determinadas proteínas dentro y fuera de la célula. En diversas bacterias gramnegativas la superficie de la membrana externa está cubierta por numerosas fimbrias cortas, delgadas, y móviles, y por flagelos largos y gruesos. El lipopolisacárido y las hemaglutininas están íntimamente asociados con la membrana externa<sup>1</sup>.

### 4.1.4 Membrana externa

Tiene gran interés fisiológico por:

- a) Poseer proteínas que se comportan como adhesinas que participan en fenómenos de adhesión y coagregación bacteriana, por tanto, en la colonización de células epiteliales, y en formación y mantenimiento de la placa subgingival.
- b) La endotoxina asociada al lipopolisacárido (LPS).
- c) Formar vesículas superficiales que se liberan con facilidad del resto del estroma celular; atravesando barreras impermeables a la célula completa y transportando factores de virulencia que serían trasladados a distancia (ej., proteasas o endotoxinas)<sup>7</sup>.



### 4.1.5 Lipopolisacárido

La separación química del lipopolisacárido en sus partes componentes (el antígeno O, el núcleo y el lípido A), ha permitido la determinación de los componentes biológicamente activos de la molécula original. La actividad endotóxica está confinada al lípido A, mientras que la actividad inmunobiológica está contenida en el antígeno O.

Por lo tanto, la evidencia indica que el lipopolisacárido de *P. gingivalis*, especialmente su lípido A, es capaz de estimular la respuesta inflamatoria de hospedero indirectamente a través de la inducción de la producción de citoquinas. También se ha investigado la posibilidad de que el lipopolisacárido de *P. gingivalis*, pueda estimular la respuesta inflamatoria directamente por su interacción con las células endoteliales<sup>1</sup>.

### 4.1.6 Fimbrias

#### 4.1.6.1 Estructura

Son numerosos apéndices delgados y rectos. Estas estructuras, fueron reportadas por primera vez en miembros de las enterobacterias, donde originalmente se les refirió como pili. Estos pilis son ahora correctamente denominados fimbrias, que se describen como cabellos de trenzado fino<sup>1</sup>.



#### 4.1.6.2 Propiedades biológicas

Existe una fuerte evidencia de que las fimbrias de *P. gingivalis*, son responsables de la unión de la bacteria a los tejidos del hospedero, a otras bacterias orales y la hidroxiapatita cubierta de saliva. Las fimbrias son altamente inmunogénicas provocando anticuerpos y respuesta inmune celular en suero y saliva.

Se ha observado que después de la interacción de las fimbrias con los macrófagos, se activa la rápida inducción del factor quimiotáctico de los neutrófilos, y la proteína quinasa C<sup>1</sup>.

Al parecer una subunidad de las fimbrias de *P. gingivalis*, conocida como gen fim A (siglas en inglés) (proteína de subunidad de las fimbrias), clasificada en cinco genotipos (I,II,III,IV,V) basado en sus secuencias de nucleótidos, es el factor de virulencia más importante involucrado en las interacciones bacterianas y con el hospedero<sup>2,3</sup>.

#### 4.1.7 Vesículas superficiales

*P. gingivalis* produce vesículas superficiales que intervienen en la pérdida de receptores CD14 ligados a la membrana que se hallan sobre las células humanas del tipo de los macrófagos<sup>5</sup>. Estas vesículas participan en la captación de nutrientes<sup>1</sup>.



#### **4.1.8 *P. gingivalis* y hemina.**

*P. gingivalis* posee una hemaglutinina, una hemolisina y varias actividades enzimáticas, que pueden promover la colonización y ayudar en la adquisición de hemina o de hierro. La hemolisina se produce durante todo el ciclo de crecimiento, con actividad hemolítica significativa, que se concentra en las vesículas de membrana externa. La hemolisina de *P. gingivalis* puede funcionar para lisar los eritrocitos *in vivo*, lo que ocasiona la liberación de hemina.

La capacidad de *P. gingivalis* para almacenar hemina, parece ofrecerle a este patógeno, una ventaja nutricional para su supervivencia en un medio ambiente limitado de hierro en la bolsa periodontal. *P. gingivalis* también parece ser muy eficaz en la degradación de las proteínas del plasma, albúmina, hemopexina, haptoglobina y transferrina<sup>1</sup>.

#### **4.1.9 Proteasas**

Una de las características de virulencia más importantes de *P. gingivalis*, son la gran cantidad de enzimas hidrolíticas, proteolíticas y lipolíticas. Muchas de estas enzimas están expuestas en la superficie (en la membrana externa) de la bacteria, donde son capaces de entrar en contacto con las células y tejidos del hospedero, desde del espacio periplasmático comienzan a transportarse hacia en la superficie celular. Las vesículas de membrana externa, se van desprendiendo durante su crecimiento.



Las proteasas asociadas de *P. gingivalis* (capaces de hidrolizar enlaces peptídicos), parecen ser factores de virulencia funcionalmente importantes *in vivo*. Las proteasas de *P. gingivalis* han sido clasificadas como proteasas con predilección por hidrólisis de la colágena. Si son funcionales en el hospedero, estas enzimas podrían desempeñar un papel importante en la progresión de la enfermedad periodontal, incluyendo la difusión de *P. gingivalis* y otras especies bacterianas a tejidos más profundos, provocando la destrucción de las células y tejidos<sup>1</sup>.

Hasta la fecha, se han reconocido cuatro proteasas de *P. gingivalis*:

- Serina (proteasas de tripsina)
- Aspartato (aminopeptidasas)
- Tiol (colagenasas)
- Metaloproteinasas

De éstas, las colagenasas, aminopeptidasas y las proteasas de tripsina son fundamentales para la patogénesis de *P. gingivalis*. Estas últimas proteasas han recibido mayor interés durante los últimos años, ya que los polipéptidos se unen después a residuos de arginina y lisina, clasificándose como proteasas específicas de arginina (Arg) o lisina (Lys). Las Arg-Lys son proteasas de cisteína y se les ha dado el nombre común, de gingipaínas.

Las proteasas de *P. gingivalis* también son capaces de la rápida despolimerización de fibronectina plasmática humana. Esta última actividad puede ser uno de los factores de virulencia más importantes en la difusión de *P. gingivalis* en el hospedero. Podría proporcionar una capacidad invasiva



importante, ya que la fibronectina es un participante importante en el mantenimiento y la remodelación del ligamento periodontal.<sup>6</sup>

#### **4.1.9.1 Proteasas tiólicas o gingipaínas**

Empleando estas enzimas, *P. gingivalis* podría, por ejemplo, degradar los componentes de la matriz extracelular, lo que ocasiona una invasión más profunda de los tejidos periodontales del hospedero. La activación de estas proteasas de cisteína, también podrían inhibir la reparación de los tejidos del hospedero, proporcionando pequeños péptidos para el crecimiento y la supervivencia de esta bacteria (y otras), en los confines de la bolsa periodontal.

Las gingipaínas han demostrado ser potentes reguladoras de la permeabilidad vascular, tienen la capacidad de incrementar significativamente la permeabilidad vascular gingival en los sitios con periodontitis ocasionando un aumento en el flujo del fluido gingival crevicular. Las gingipaínas son quimiotácticas para los leucocitos polimorfonucleares, ocasionan mayor concentración de estas células en los sitios de destrucción de tejido y hueso<sup>1</sup>.



En resumen sus principales efectos biológicos son:

- a) Se comportan como colagenasas que degradan colágena tipo I y IV; su acción se traduce en la destrucción del ligamento periodontal, el tejido conectivo y reabsorción ósea.
- b) Acción destructora de proteínas reguladoras.
- c) Provocan la destrucción de inmunoglobulinas (IgA1, IgA2 e IgG).
- d) Pueden captar hierro de moléculas que lo contengan.
- e) Activación de precursores inactivos de metaloproteasas encontrados en la matriz extracelular de las células epiteliales que rodean el diente; ocasionando la destrucción tisular<sup>7</sup>.
- f) Tienen el potencial de causar efectos perjudiciales en la activación de los factores de coagulación, agregación plaquetaria y la alteración de respuesta de citoquinas en las células endoteliales<sup>8,9</sup>.

## 4.2 El pH

El pH óptimo para el crecimiento de *P. gingivalis* está dentro del rango de 7.5 a 8.5, sin embargo, frecuentemente *P. gingivalis* se ha obtenido de los sitios enfermos con un pH elevado. La capacidad de *P. gingivalis* para crecer en un pH elevado puede conferirle una amplia ventaja contra otras especies y puede explicar su asociación con la enfermedad<sup>1</sup>.



## 5. *P. GINGIVALIS* Y PERIODONTITIS

La comprensión de la etiología de la enfermedad periodontal ha mejorado notablemente en las últimas tres décadas. La placa dentobacteriana, está compuesta por comunidades microbianas adheridas a la superficie dental, embebidas en una matriz de exopolisacáridos y organizadas en una estructura llamada biopelícula.<sup>11</sup> (Fig. 4)

La biopelícula bacteriana sobre los dientes provoca una respuesta inmunoinflamatoria en los tejidos adyacentes del hospedero; dando inicio a la periodontitis.<sup>12</sup>

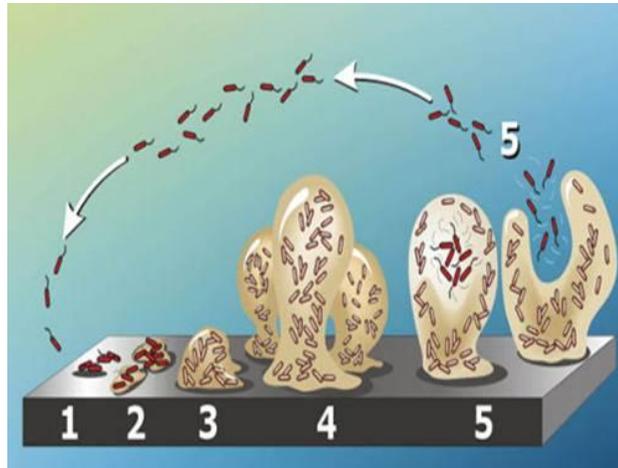


Fig. 4. Imagen de la formación de la biopelícula bacteriana. Las bacterias se agrupan en estructuras complejas. Cuando la biopelícula está madura un porcentaje de su población está en forma libre y puede colonizar otras superficies<sup>13</sup>.



La periodontitis es una infección crónica, determinada por la interacción entre microorganismos, el sistema inmune, el medio ambiente y factores hereditarios, provocando una respuesta inflamatoria de los tejidos periodontales. Esta enfermedad afecta a individuos de diferentes edades y se caracteriza, por una inflamación crónica que destruye los tejidos y ocasiona pérdida de inserción dental. Las formas severas de la enfermedad están presentes en aproximadamente 10% al 15% de la población adulta, mientras que el 35% muestran signos moderados o leves de la enfermedad.<sup>14</sup>

La cavidad oral alberga más de 700 especies bacterianas diferentes y más de 400 especies en las bolsas periodontales. Entre las distintas especies bacterianas de la placa subgingival, la evidencia indica importantes funciones en la iniciación y progresión de la enfermedad para tres especies en particular, *P. gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythia*, con la implicación de *P. gingivalis* como un importante agente etiológico.<sup>15</sup>

La edad es un factor importante para la enfermedad periodontal. La prevalencia de la enfermedad periodontal aumenta rápidamente con la edad.<sup>16</sup>

Una característica muy importante, es la presencia de niveles elevados de anticuerpos contra del *P. gingivalis* y el *A. actinomycetemcomitans* en el suero y en el líquido crevicular de pacientes con periodontitis, en comparación con controles sanos.<sup>17</sup>



---

La cantidad, la virulencia de los microorganismos y los factores de resistencia del hospedero (factores de riesgo y sistema inmune), son cruciales para el avance de la destrucción periodontal.<sup>18</sup>

En la cavidad bucal, el sistema de defensa innato del hospedero, limita la propagación de bacterias orales, manteniendo intacto el epitelio gingival, actuando como una barrera física innata. Sin embargo, conforme la enfermedad progresa, el epitelio se empieza a ulcerar, exponiendo al tejido conectivo subyacente y a los capilares sanguíneos a la placa bacteriana. La zona expuesta ulcerada puede tener una superficie de 8-20 cm<sup>2</sup> en una cavidad bucal con periodontitis moderada.<sup>19, 20</sup>



## 6. *P. GINGIVALIS* EN BACTEREMIA

Patógenos periodontales como *P. gingivalis*, tienen la habilidad para invadir células epiteliales y dañar la integridad del epitelio, influyendo en la transcripción y en la síntesis de proteínas. Por estos medios, los patógenos periodontales tienen un acceso directo a la circulación sanguínea después de la hemorragia de la encía, lo que es característico de la periodontitis crónica<sup>21, 22, 23,24</sup>.

Se ha demostrado que a bacteriemia transitoria, se produce con una frecuencia de 17% a 100% después de los procedimientos dentales preventivos, la terapia periodontal, el cepillado de dientes<sup>25</sup>, la masticación<sup>26</sup>, irrigación subgingival<sup>27</sup> y de extracciones dentales.<sup>28</sup>

En las lesiones de inflamación crónica, *P. gingivalis*, tiene el potencial para activar la difusión sistémica de citoquinas y mediadores proinflamatorios, lo que conduce a una elevada condición inflamatoria sistémica. La gran patogenicidad de la flora oral puede mantener una bacteriemia crónica. En consecuencia, es concebible que este tipo de respuesta, pueda tener el potencial de contribuir a la afectación de órganos distantes desde el sitio de inflamación original. De hecho, esas reacciones son, en parte, responsables de la inflamación periodontal y su interacción sistémica con enfermedades cardiovasculares, artritis reumatoide, resultados adversos con el embarazo, diabetes mellitus y enfermedades respiratorias<sup>29</sup>.(Fig. 5)

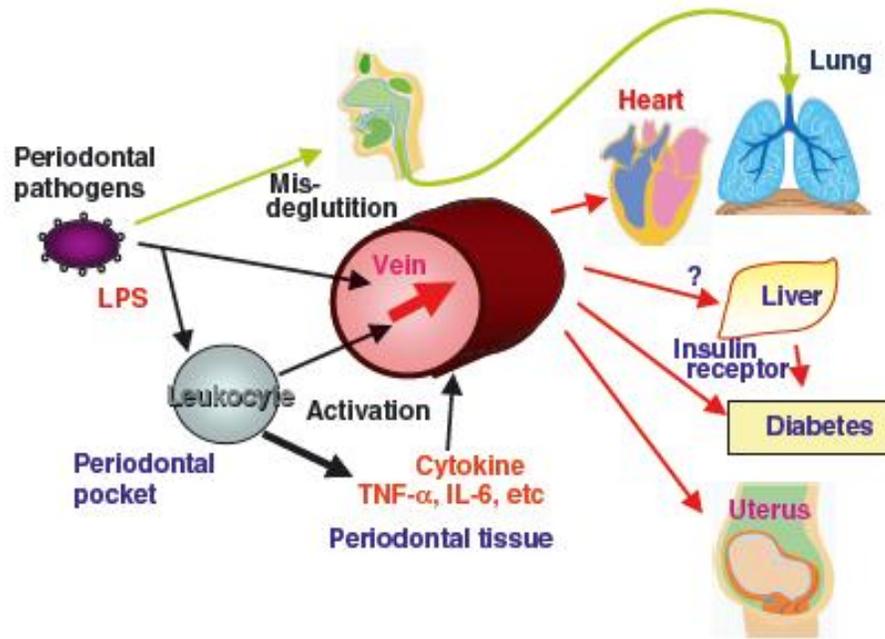


Fig. 5 Efectos remotos de la enfermedad periodontal en salud sistémica<sup>30</sup>.



## **7. PORFIROMONAS GINGIVALIS ASOCIADA CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

La enfermedad cardiovascular (ECV), es la principal causa de muerte en los países más desarrollados, sin embargo, muchos pacientes no presentan ninguno de los factores de riesgo "clásicos"<sup>31</sup>, (niveles elevados de colesterol, tabaquismo, sedentarismo y genética), por lo que existen otros factores de riesgo adicionales que predisponen a la aterosclerosis.<sup>32</sup>

Los resultados de varios estudios publicados durante las dos últimas décadas, han demostrado que las enfermedades bucodentales, especialmente periodontitis, pueden actuar como factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV), como trombosis coronaria, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, aneurismas ateroscleróticos, enfermedades coronarias, enfermedad de Buerger<sup>33</sup> y endocarditis bacteriana.<sup>34</sup>

La enfermedad de Buerger, es una enfermedad vascular oclusiva, comprende la inflamación recurrente y trombosis de las arterias y las venas de las manos y los pies. La enfermedad está estrechamente asociada con el tabaquismo y la infección por *P. gingivalis*, a pesar de la ausencia de niveles elevados de colesterol en plasma. Por lo tanto, otros mecanismos de alto nivel de colesterol, también pueden estar implicados en el desarrollo de enfermedad vascular en respuesta a *P. gingivalis*.<sup>35</sup>



## 7.1 *P. gingivalis* y aterosclerosis

De las diversas enfermedades cardiovasculares, el más amplio consenso respecto a la participación de *P. gingivalis* existe para la aterosclerosis. Aunque varios estudios han señalado un papel etiopatogénico de *P. gingivalis* en la enfermedad ateromatosa, el mecanismo por el que *P. gingivalis* puede causar ateromas sigue sin estar claro.<sup>35</sup>

La agregación plaquetaria, es un marcador para la formación del ateroma. Los sitios iniciales de la formación de la placa grasa, podrían atraer plaquetas e inducir su agregación con la presencia de *P. gingivalis* en la circulación; permitiendo su acceso al revestimiento endotelial de válvulas cardiacas.<sup>36</sup> Además, se ha informado de que *P. gingivalis* y sus vesículas de membrana pueden agregar plaquetas; otras bacterias periodontales no exponen dicha actividad<sup>37</sup>.

## 7.2 Formación de la aterosclerosis

¿Cómo *P. gingivalis* contribuye a la formación y el desarrollo de la aterosclerosis?

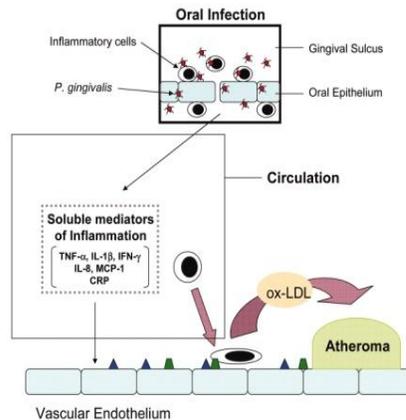
La primera lesión patológica del desarrollo del ateroma en los vasos arteriales es la placa grasa<sup>32</sup>. Se cree que la aterosclerosis es regulada por eventos inflamatorios, que incluyen la infiltración de la pared del vaso sanguíneo por los monocitos y macrófagos maduros activados. Los macrófagos toman lipoproteínas de baja densidad (LDL), por un proceso de oxidación (oxidación de lipoproteínas de baja densidad), y se transforman en



células espumosas en la lámina íntima. Activados y transformados, los macrófagos estimulan la producción de citoquinas proinflamatorias, dando lugar a una mayor progresión de la aterosclerosis. Los macrófagos cargados de colesterol o de células espumosas, juegan un papel importante en la aterogénesis y la inestabilidad de la placa<sup>35</sup>.

La modificación de la estructura de la superficie de las partículas de lipoproteínas de baja densidad, puede ser inducida por agentes químicos, incluyendo proteasas, lipasas y compuestos oxidantes, suficientes para desencadenar su agregación y/o fusión<sup>38</sup> (Fig. 6).

Por otra parte, se ha demostrado que *P. gingivalis* degrada apo B-100, que es el principal componente proteínico de las partículas de lipoproteínas de baja densidad<sup>39</sup>.



Moléculas de adhesión celular (CAM) = trapecio color verde.

Receptor Toll (TLR) = triángulo color azul

Fig. 6 Infección inducida por la estimulación inmunológica para la aceleración de la aterosclerosis<sup>32</sup>.



### **7.3 La contribución indirecta de *P. gingivalis* en la formación de la aterosclerosis**

Las prostaglandinas, la interleucina-1b, interleucina-8, la proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral y otros mediadores inflamatorios solubles, se producen en las lesiones inflamatorias de *P. gingivalis* asociada a periodontitis y puede alcanzar altos niveles en la circulación sistémica. Estas altas concentraciones de mediadores inflamatorios solubles en la sangre, pueden activar y reclutar drásticamente más células inflamatorias. Este mecanismo, por general se considera como el principal modo indirecto de la acción por la que *P. gingivalis* inicia o acelera la formación de la aterosclerosis<sup>37</sup>.

### **7.4 La contribución directa de *P. gingivalis* en la formación de la aterosclerosis**

Esta acción directa de *P. gingivalis*, supone la invasión directa de las células endoteliales de los organismos (Fig. 7,8). La fijación de *P. gingivalis* a través de las fimbrias, constituye el primer paso importante en la infección de las células del hospedero. Una vez que *P. gingivalis* tiene éxito en la invasión de las células endoteliales, las células infectadas liberan una gran cantidad de moléculas de adhesión celular (CAM), receptores Toll (TLR), quimiocinas y citoquinas. Se cree que estas moléculas inflamatorias son las contribuyentes más importantes para el desarrollo de la aterosclerosis<sup>35</sup>.



El repertorio de TLRs que detectan un patógeno, puede coordinar una respuesta adaptada para la defensa contra un tipo de organismo.<sup>32</sup>

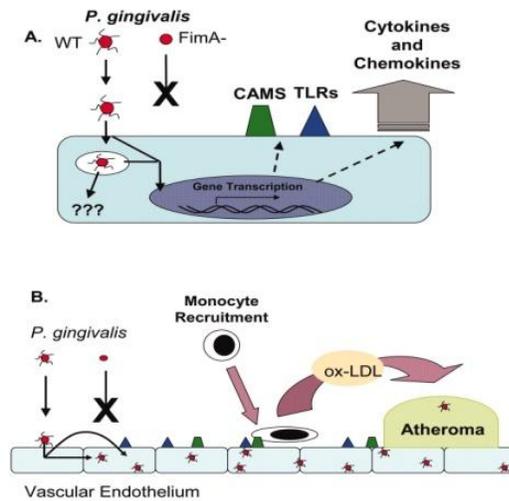


Fig. 7 Invasión directa al epitelio vascular.<sup>36</sup>

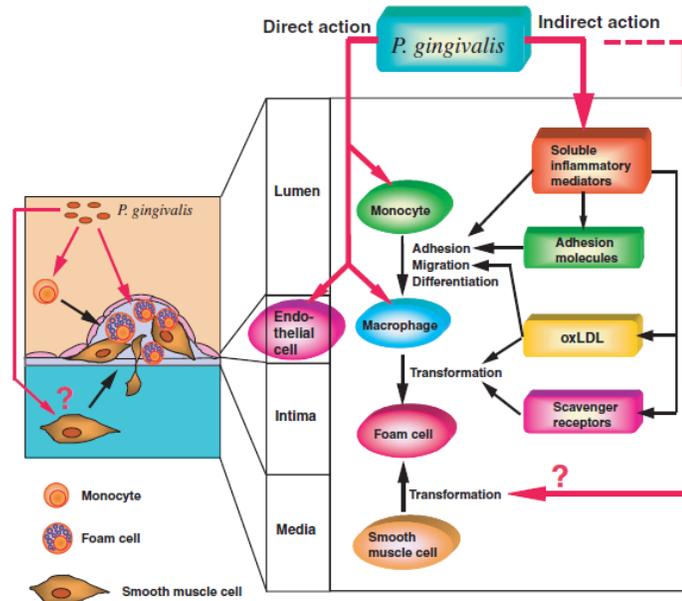


Fig. 8 Invasión directa e indirecta de *P. gingivalis*.<sup>39</sup>



## 7.5 Preguntas relacionadas con los mecanismos regulados por *P. gingivalis* en la enfermedad vascular

Tanto los efectos directos como indirectos de *P. gingivalis*, son considerados mecanismos potenciales en la relación *P. gingivalis* y aterosclerosis. Varias preguntas surgen en cuanto a la importancia relativa de los dos mecanismos.

¿Cómo puede *P. gingivalis*, una bacteria anaerobia obligada, trasladarse de forma segura por el torrente sanguíneo de los vasos pequeños en la cavidad oral, para llegar a las arterias centrales en las que desarrolla lesiones ateroscleróticas?

¿Cómo puede *P. gingivalis*, adherirse a las células endoteliales normales, dado el rápido flujo de la sangre en la aorta abdominal o torácica?

¿Cómo puede *P. gingivalis*, invadir a las células endoteliales normales de las arterias de gran tamaño?

Para responder a estas preguntas, es necesario confirmar si la invasión arterial directa por *P. gingivalis* es posible y suficiente para causar enfermedades vasculares. Muchos estudios indican que la adhesión de *P. gingivalis* y la invasión de las células endoteliales se realizaron bajo condiciones *in vitro*. En condiciones fisiológicas, no puede ser posible que una bacteria anaerobia, como *P. gingivalis*, pueda invadir vasos sanguíneos a través de las células endoteliales normales. Por lo tanto, podría ser una rara excepción, que *P. gingivalis*, acceda a través del torrente sanguíneo a la pared del vaso, a través de una capa de células endoteliales normales *in vivo*.<sup>35</sup>



En la actualidad, los niveles reales de periodontopatógenos como *P. gingivalis*, que pueden estar presentes en la circulación tras la bacteriemia son desconocidos. Por lo tanto, no es posible estar seguro de que los niveles de estos microorganismos presentes en los ateromas, sean suficientes para inducir los efectos mostrados *in vitro*. Será necesario determinar *in vivo* si estos efectos juegan un papel importante en la aterosclerosis.

De hecho, *P. gingivalis*, se detectó a un ritmo notablemente más bajo que otras bacterias de la boca, como el *Streptococcus mutans*, en las muestras vasculares de los pacientes con aneurisma o aterosclerosis.

Al parecer, un mecanismo de invasión indirecto de *P. gingivalis* para la formación de ateroma, es mucho más probable que un mecanismo de invasión directo.

Sin embargo, la probabilidad de una invasión bacteriana de la pared vascular, puede aumentar significativamente, cuando las funciones de las células endoteliales y/o la estructura se destruyen. Varios factores patológicos como la diabetes mellitus, la hipertensión, la hiperlipidemia y el tabaquismo pueden causar una disfunción de las células endoteliales, lo que resulta en un daño vascular.

El tabaquismo, induce la liberación de una gran cantidad de sustancias reactivas al oxígeno en la sangre, con el potencial de causar daño a las células endoteliales. La disfunción o desprendimiento de las células endoteliales, conduce a la exposición directa de la capa vascular de células musculares lisas, lo que facilita la invasión *P. gingivalis*. Este mecanismo de la invasión de *P. gingivalis*, puede ser el detonante para la aparición de la



enfermedad de Buerger, que se produce a pesar de la ausencia de niveles elevados de colesterol en plasma.<sup>35</sup>

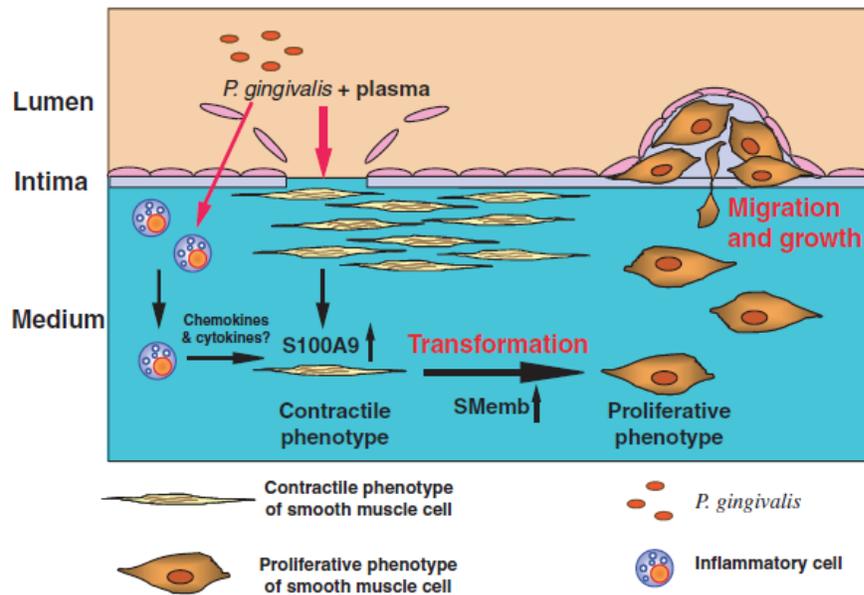


Fig. 9 Las células de proliferación del músculo liso, migran hacia la íntima y estimulan el crecimiento celular, lo que resulta en el desarrollo de una hiperplasia de la íntima aórtica, que no está relacionada con el depósito de colesterol. La disfunción posterior o desprendimiento de las células endoteliales, puede conducir a la exposición directa de las células del músculo liso vascular a *P. gingivalis*, que puede iniciar la enfermedad vascular oclusiva<sup>35</sup>.

Las placas de ateromas más profundos, presentan una baja tensión de oxígeno, creando óptimas condiciones para el crecimiento de bacterias anaerobias y probablemente patógenos periodontales, que juegan un papel importante en la patogénesis del ateroma y la progresión de la enfermedad vascular.



---

Al parecer, la presencia simultánea de *P. gingivalis* en el torrente sanguíneo y la lesión de las células endoteliales, son necesarios y suficientes para causar enfermedad vascular *in vivo*. Varios mecanismos de formación de arteriosclerosis pueden operar al mismo tiempo. Se requieren estudios adicionales para aclarar las muchas preguntas pendientes en relación con este nuevo modo de formación de la enfermedad vascular.<sup>35</sup>



## **8. P.GINGIVALIS ASOCIADA A ARTRITIS REUMATOIDE**

La artritis reumatoide (AR), es una enfermedad inflamatoria sistémica con su primera manifestación en las articulaciones, una condición caracterizada por una importante morbilidad y mortalidad acelerada<sup>40</sup>.

Diversos estudios, han reportado una alta incidencia de dientes y hueso perdidos en pacientes con artritis reumatoide y que la periodontitis, es un factor de riesgo para el desarrollo y aumento de la severidad de la artritis reumatoide.

Este interés, se debe principalmente a las notables similitudes en la patología entre estas condiciones inflamatorias crónicas. Por ejemplo, ambas condiciones se caracterizan por una reacción inflamatoria exuberante, regulada por una infiltración de células inmunes, enzimas y citoquinas, características de la inflamación crónica, que ocasiona la destrucción de tejidos. Estas similitudes han llevado a proponer que ambas condiciones comúnmente coexisten.<sup>41</sup>

Los marcadores de la severidad de la artritis reumatoide (por ejemplo, un mayor número de articulaciones inflamadas, el aumento de concentración de proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular), se asocian con una mayor pérdida de hueso periodontal.<sup>40</sup>

La hipótesis del papel que juegan las infecciones orales en la patogénesis de la artritis reumatoide, puede ser fundamentada por la detección de DNA de bacterias anaerobias y altos niveles de anticuerpos contra esas bacterias,



tanto en el suero; como en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide; en la etapa temprana y tardía de la enfermedad.

Recientemente, se demostró que *P. gingivalis*, es capaz de invadir condrocitos, que fueron aislados en articulaciones de rodilla para inducir efectos celulares. Como consecuencia de esta invasión, *P. gingivalis* retrasó la progresión del ciclo celular e incremento la apoptosis de estos condrocitos<sup>41</sup>.

*P. gingivalis* es la única bacteria que expresa la enzima PAD. Aunque no es completamente homóloga a la PAD humana, es similar a su contraparte humana, esta enzima es responsable de la conversión post-translacional de la arginina a citrulina. La capacidad de *P. gingivalis* para expresar PAD, sugiere que la infección con este organismo podría afectar el inicio y la progresión de la artritis reumatoide, al facilitar la presentación autoantígeno y la expresión de enfermedades específicas de autoanticuerpos dirigidos por péptidos citrulinados, las respuestas de anticuerpos han demostrado ser casi exclusivos de los pacientes con artritis reumatoide. La PAD humana, expresada en las articulaciones, tiene la capacidad de deiminate fibrina sinovial, con la difusión de epítomos, estos antígenos sinoviales, pueden ser objetivos para la formación de autoanticuerpos desencadenados por infecciones bucales asociadas con la enfermedad periodontal.<sup>40</sup> (Fig. 10)

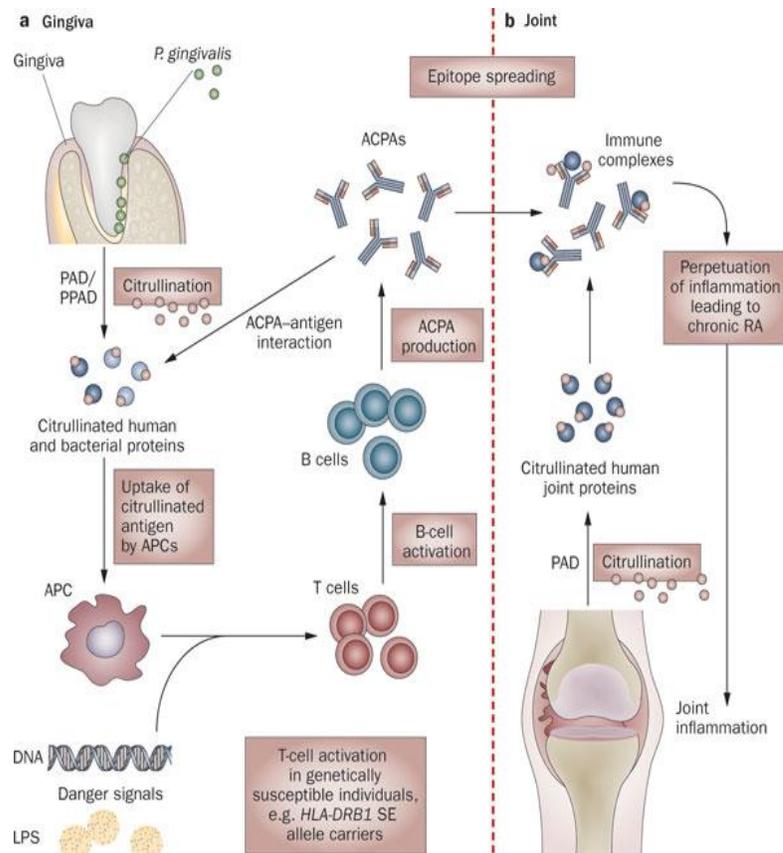


Fig. 10 Hipótesis etiológica de *P. gingivalis* y la anolasa- $\alpha$  citrulinada en la participación de la artritis<sup>42</sup>.

Se ha encontrado que la prevalencia y la magnitud de las respuestas de anticuerpos a *P. gingivalis* fue mayor en los casos de artritis reumatoide en comparación con los controles sanos, aunque menor que la observada en sujetos con enfermedad periodontal moderada o severa. La asociación de esta infección con determinados isotipos como anticuerpos para péptido citrulinado cíclico (anti-CCP) y las concentraciones de proteína C reactiva, sugiere que la infección con esta bacteria puede jugar un papel importante en algunos pacientes con artritis reumatoide, afectando las vías



inflamatorias. La asociación de la respuesta inmune a *P. gingivalis* con concentraciones de subclases anti-CCP-IgG2, puede ser particularmente notable, ya que la subclase IgG2 representa la respuesta predominante de IgG en el suero por infección con este microorganismo. Se ha propuesto que la respuesta inmune humoral a las bacterias orales, es decir, de *P. gingivalis*, puede proporcionar un potente estímulo para el desarrollo de la artritis reumatoide en casos seleccionados<sup>40</sup>.

### **8.1 *P. gingivalis* y el factor reumatoide**

El factor reumatoide ha sido encontrado en artritis reumatoide y en otras enfermedades inflamatorias, incluyendo periodontitis. El factor reumatoide pudo ser identificado en la encía, placa subgingival, y en el suero de pacientes con enfermedad periodontal.

El factor reumatoide de pacientes seropositivos, muestra una reacción cruzada con epítomos de bacterias orales. Las proteasas de *P. gingivalis* son las responsables del desarrollo del epítomos en la región RF-Fc. Ya que *P. gingivalis* descompone lisina y arginina en particular IgG3 CH2 Y CH3; los dominios procesados por las proteasas de *P. gingivalis*, asumen una función clave en la producción de factor reumatoide en células reumatoides<sup>43</sup>.



## **9. P. GINGIVALIS ASOCIADA A RESULTADOS ADVERSOS EN EL EMBARAZO**

La infección bacteriana es una de las principales causas del bajo peso al nacer y parto prematuro, se ha informado que está asociada con la presencia de especies de Mycoplasma, especialmente *Ureaplasma urealyticum* y muchos otros organismos en el amnion, corion, cavidad amniótica y el feto. Dichas infecciones bacterianas, pueden ser el resultado de vaginosis bacteriana y corioamnionitis, las cuales pueden ocasionar parto prematuro espontáneo en gestación temprana<sup>44</sup>.

Existe la hipótesis, de que las mujeres con enfermedad periodontal activa durante el embarazo, pueden tener un desplazamiento transitorio de las bacterias orales a la circulación sanguínea materno-fetal, incitando a la inflamación de la placenta o el estrés oxidativo temprano en el embarazo, que a la larga produce un daño de la placenta con manifestaciones clínicas de preclampsia<sup>45</sup>.

Es plausible que la enfermedad periodontal, facilite la transferencia de bacterias oral-útero, por su incremento en la cavidad oral y la alterada respuesta del hospedero durante la enfermedad<sup>46</sup>.

La mayoría de los estudios que abordan la relación entre periodontitis y los resultados adversos en el embarazo, han demostrado que las mujeres con malas condiciones orales, pueden estar en riesgo de parto prematuro. En un estudio prospectivo, las enfermedades periodontales fueron un factor de riesgo alto, para nacimientos prematuros en mujeres embarazadas antes de



las 32 semanas de gestación. Aunque la infección de cualquier tipo en mujeres embarazadas, representa un factor de riesgo para el desarrollo de adversidades en el desarrollo del feto, la enfermedad periodontal puede tener un papel importante en la patogénesis de la preclampsia<sup>45</sup>. El tratamiento de la enfermedad periodontal, ha mostrado una reducción en la incidencia de partos prematuros<sup>46</sup>.

### **9.1 P. gingivalis y preclampsia**

La preclampsia, es una rápida condición progresiva observada durante el embarazo, caracterizada por hipertensión y la presencia de proteínas en la orina. Por lo menos 3% a 5% de embarazos se ven afectados, lo que resulta en una alta morbilidad y mortalidad en todo el mundo.

La disfunción de las células endoteliales es una característica clave de la preclampsia, lo que podría explicar la naturaleza multifactorial de la enfermedad. Esta disfunción, se caracteriza por cambios estructurales del lecho placentario en el límite de los vasos uterinos y por los altos niveles de marcadores de daño endotelial como la fibronectina en la sangre, el factor de Von Willebrand, endotelina, activador de plasminógeno tisular y la trombomodulina.

Por lo tanto, la fuerte influencia de la enfermedad periodontal en la promoción del desarrollo de a preclampsia sugiere, que la enfermedad periodontal puede representar un factor de estrés vascular a la madre, la placenta y al feto. Además, se encontró la posibilidad de que esas madres tuvieran un incremento de preclampsia con mayor destrucción periodontal.<sup>45</sup>.



Se ha detectado mediante la prueba de proteína C reactiva (PCR) a *P. gingivalis*, en el líquido amniótico de embarazadas con diagnóstico de amenaza de parto prematuro, así como en placentas de mujeres con preeclampsia<sup>44</sup>.

## 9.2 Alteración de las condiciones vasculares

La alteración de las condiciones vasculares, ha sido propuesta como los principales mecanismos patogénicos que conducen al daño del endotelio de la placenta. También está asociada con las respuestas a largo plazo de las citoquinas en la madre y el feto, en relación con altos niveles circulantes de factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$  interleucina (IL)-10 y L-6. Así, el resultado es un daño vascular por una respuesta inflamatoria que induce preeclampsia y otras complicaciones del embarazo como bajo peso al nacer o nacimientos prematuros<sup>46</sup>.

En un examen de inmunocitoquímico, se demostró la presencia de *P. gingivalis* en los tejidos placentarios, abarcando células epiteliales amnióticas, células deciduales, sincitiotrofoblastos, trofoblastos coriónicos, así como en células vasculares, las cuales que fueron obtenidas de mujeres con corioamnionitis con menos de 37 semanas de gestación.

Algunos autores muestran que el peso del niño y la placenta no se ven disminuidos con la exposición crónica de *P. gingivalis* y que no hay diferencias en el suero de interleucinas (IL)-1 $\beta$ , factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF), o IGF unido a proteínas (GFBPs) entre expuestos y no expuestos al *P. gingivalis*.



---

Varios estudios han demostrado que la enfermedad periodontal materna está asociada con el nacimiento de bebés con bajo peso al nacer, de bebés más pequeños y desarrollo de preclampsia., pero los mecanismos subyacentes se desconocen<sup>46</sup>.

Aunque se necesitan investigaciones adicionales para establecer una correlación etiológica entre el nacimiento prematuro y bajo peso al nacer, con la periodontitis, la diseminación en el torrente sanguíneo de bacterias como el *P.gingivalis* parece ser una de las causas de esta condición. Por lo tanto los investigadores sugieren la eliminación o supresión del *P.gingivalis* antes del embarazo como un factor importante para un parto normal<sup>44</sup>.



## **10. *P. GINGIVALIS* EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

La esclerosis múltiple (EM), es una enfermedad del Sistema Nervioso Central (SNC), que se caracteriza por un proceso inflamatorio recurrente y crónico que lleva a la desmielinización y a la pérdida axonal. Mientras la causa y la patogénesis de la EM no ha sido del todo clara, hay evidencia que la autoinmunidad de los antígenos del SNC, pueden dispararse debido a los factores ambientales en individuos genéticamente predispuestos, la respuesta de la inmunidad provoca inflamación, desmielinización y destrucción del tejido.

Además las células inmunocompetentes del SNC, los astrocitos y la microglía son estimulados, secretando mediadores inflamatorios, de este modo se amplifica el daño en el tejido. Los mediadores proinflamatorios tales como el interferón (IFN) , interleucinas (IL-1 , IL-12), factor de necrosis tumoral (FNT)- , Óxido nítrico (ON) y prostaglandinas, así como el complemento de los anticuerpos están involucrados en la patogénesis de la EM.

El LPS de *P. gingivalis* es capaz de estimular a las células gliáles para que secretar mediadores inflamatorios, las células gliáles son células inmunocompetentes del SNC y pueden ser expuestas a productos bacteriológicos, en desordenes clínicos en los cuales la barrera hematoencefálica se vuelve semipermeable, así como en la EM. Se descubrió que a través del LPS, *P. gingivalis* estimula a las células CD14 del hospedero a través de los receptores Toll y es posible que esto estimule a las células gliáles por un camino similar como lo hacen los otros LPS.



La reactividad cruzada funcional entre antígenos microbianos y antígenos del hospedero a nivel del receptor de células T (RCT), puede ser un evento frecuente y de este modo puede contribuir al proceso de autoinmunización, los resultados apoyan la noción de que los antígenos de *P. gingivalis* imitan a los antígenos propios. Debido a la cantidad elevada de antígenos de *P. gingivalis* en los tejidos gingivales de pacientes con enfermedad periodontal no tratada, es posible que la infección por *P. gingivalis* provoque la respuesta de las células T a la mielina en individuos susceptibles o que induzca a la recaída en los pacientes con EM<sup>47</sup>.

La inflamación periférica subcutánea inducida por el *P. gingivalis* agrava la enfermedad; los descubrimientos apoyan la teoría de la “doble señal”. Esta hipótesis sugiere la inflamación del SNC, junto con un evento de inflamación periférica sin relación alguna, esto puede desencadenar una cascada de inflamaciones específicas del SNC, manteniendo la patogénesis de la esclerosis múltiple. En la periferia, las citoquinas proinflamatorias inducen, la activación de los monocitos y de las células T, incluyendo células T específicas de mielina<sup>48</sup>.

Muchos investigadores han tratado de encontrar una correlación entre las infecciones virales, las bacteriales y la EM. Además de que una alta frecuencia en infecciones del tracto respiratorio está asociada con el incremento significativo de riesgo de la EM<sup>47</sup>.



## 11. *P. GINGIVALIS* ASOCIADA A DIABETES MELLITUS

La periodontitis severa a menudo coexiste con la diabetes mellitus (DM) y es considerada como la sexta complicación de la enfermedad, los pacientes con diabetes mellitus muestran de tres a cuatro veces más riesgo de padecer periodontitis. Varios estudios indican que una mala salud periodontal en pacientes con DM2, tienen 2.8 veces más probabilidades de tener periodontitis y 4.2 veces más probabilidades de tener una progresión en la destrucción de hueso alveolar. También se sugiere que el manejo exitoso de la infección periodontal, puede conducir a un control metabólico de la glucosa. Varios mecanismos, sugieren un aumento en la susceptibilidad a la infección en pacientes diabéticos, incluyendo alteraciones de la inmunidad, debido a una función quimiotáctica, fagocítica y bactericida insuficientes, así como la alteración de la respuesta inmune innata del hospedero. Los pacientes diabéticos son susceptibles a todo tipo de infecciones, sin embargo, parecen ser particularmente vulnerables a las bacterias gramnegativas, que pueden estar implicadas en la colonización del tracto urinario, tejidos blandos e infecciones en tejidos periodontales<sup>49</sup>.

Un mal control de la diabetes, está asociado con un incremento en la susceptibilidad de infecciones orales, incluida la periodontitis. La incidencia de periodontitis, se incrementa con la edad entre los pacientes diabéticos después de la pubertad. La enfermedad periodontal tal vez sea más frecuente y severa en individuos diabéticos con complicaciones sistémicas más avanzadas. El incremento en la susceptibilidad, no se relaciona con el aumento de niveles de placa y cálculo.



Los pacientes con DM2 tienen un aumento en la prevalencia de enfermedad periodontal; sin embargo, esto es significativo solo en pacientes con mal control metabólico. Las diferencias entre el estado periodontal, son mínimos entre pacientes DM2 con buen control metabólico y sujetos no diabéticos. Un pequeño grupo sin embargo, tal vez manifieste una persistente tendencia a una mayor incidencia y gravedad de destrucción periodontal durante toda la vida.

Los pacientes con DM, mal controlada, sin duda, tienen más placa y por lo tanto pueden padecer más periodontitis. Sobre las bases de las observaciones actuales, la enfermedad periodontal se debe considerar como otra importante complicación de la diabetes. Sin embargo, la presencia positiva de placa y la severidad de la infección periodontal pueden existir independientemente de la presencia de diabetes, incluso en ausencia de tales cofactores etiológicos como los patógenos bacterianos<sup>50</sup>.

Se ha detectado a *P. gingivalis* en sujetos con niveles elevados de hemoglobina glicosilada (HbA1c), mientras que las mejorías en los niveles de HbA1c, se han observado en sujetos que no presentan esta bacteria. Estos resultados sugieren, que el nivel glicémico en la DM se ve afectado por la persistencia de *P. gingivalis* en las bolsas periodontales.<sup>44</sup>.



---

## **12. *P. GINGIVALIS* ASOCIADA A ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

Las enfermedades respiratorias son responsables de una significativa morbilidad y mortalidad en la población.

Recientemente, ha habido un resurgimiento del interés de la interacción entre las condiciones orales como la enfermedad periodontal y la prevalencia de diversas enfermedades respiratorias. Las evidencias sugieren un papel central en la cavidad oral en el proceso de infecciones respiratorias. Los dientes también pueden servir como reservorio para la colonización de patógenos respiratorios y producir subsecuentemente neumonía nosocomial. En estudios epidemiológicos se ha observado una relación entre la mala higiene oral, la pérdida de hueso periodontal y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Existen varios mecanismos que se proponen para explicar el posible papel de las bacterias orales en la patogénesis de la infección respiratoria:

1. Aspiración de patógenos orales (como *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, etc.) en los pulmones causando infección.
2. Enfermedad periodontal asociada a enzimas en la saliva que pueden modificar las superficies mucosas para promover la adhesión y colonización por patógenos respiratorios, que después son aspirados hacia los pulmones.
3. Las bacterias orales, como *P. gingivalis*, producen enzimas que degradan moléculas de saliva que forman normalmente una película



sobre los patógenos, que les impide adherirse a las superficies mucosas.

4. Citoquinas procedentes de los tejidos periodontales, pueden alterar el epitelio respiratorio para promover una infección por patógenos respiratorios<sup>51</sup>.

### **12.1 Patogénesis de la infección bacteriana respiratoria**

En adultos sanos, los mecanismos de defensa pulmonar mantienen la vía aérea infralaringea sana. La infección respiratoria baja, comienza por la contaminación del epitelio de las vías respiratorias inferiores, por microorganismos contenidos en las gotitas de aerosol o por aspiración de secreciones orales que los contienen. Por tanto, es posible que la infección respiratoria baja, se pueda prevenir mediante la supresión de la colonización orofaríngea de patógenos respiratorios<sup>51</sup>.

Las evidencias reunidas hasta la fecha sugieren que la mala salud oral, puede servir como un factor de riesgo para la infección respiratoria baja, especialmente en grupos de alto riesgo<sup>51</sup>.

### **12.2 Las bacterias orales como agentes etiológicos de la neumonía por aspiración**

Es posible que los dientes y el periodonto puedan servir como un reservorio de infección respiratoria. Las bacterias orales, pueden ser liberadas de la



placa dental a las secreciones salivales, que luego son aspirados en el tracto respiratorio inferior para causar neumonía (Fig. 11). De hecho, se sabe desde hace tiempo, que las infecciones anaerobias severas del pulmón pueden presentarse después de la aspiración de secreciones salivales, especialmente en pacientes con enfermedad periodontal. Se han realizado estimaciones que del 30% al 40% de los casos de neumonía por aspiración, neumonía necrotizante o absceso pulmonar incluyen bacterias anaerobias. Una variedad de bacterias anaerobias orales y de las especies facultativas, han sido cultivadas a partir de las secreciones pulmonares infectadas, incluyendo *P. gingivalis*, *Bacteroides gracilus*, *Bacteroides oralis*, *buccae Bacteroides*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium necrophorum*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Peptostreptococos*, *Clostridium*, y *Actinomyces*<sup>51</sup>.

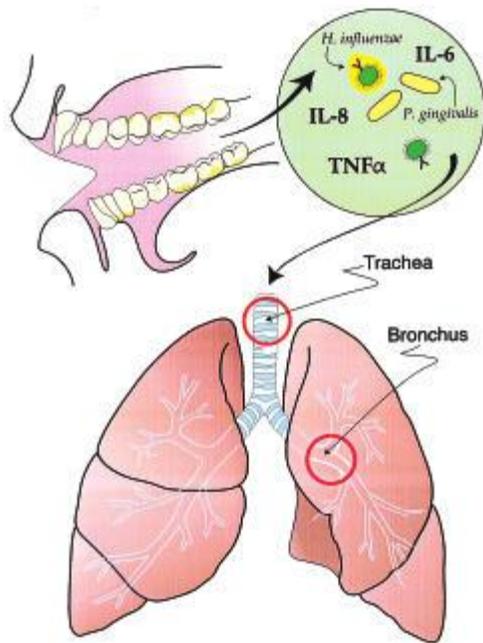


Fig. 11 Las bacterias que colonizan la placa dental supra o subgingival se desprenden por la saliva. La saliva es aspirada hacia las vías respiratorias bajas (bronquios), donde una infección puede sobrevenir. Las citoquinas de los tejidos periodontales enfermos que entran en la saliva desde el líquido crevicular, se pueden aspirar para estimular procesos inflamatorios locales, que contribuyen a la iniciación y/o progresión de la infección en el pulmón<sup>51</sup>.



### **12.3 La placa dental como reservorio de patógenos respiratorios**

La falta de atención en la higiene oral, da lugar a un aumento en la masa y la complejidad de la placa dental, que puede fomentar la interacción entre bacterias indígenas de la placa dentobacteriana y reconocer patógenos respiratorios. Estas interacciones pueden dar lugar a la colonización de la placa dental con patógenos respiratorios. Por lo tanto, la placa dental, puede servir como almacén para la colonización de patógenos respiratorios, que pueden ser eliminados en la saliva. Se señala que los agentes patógenos respiratorios que se establecen en la placa dental, pueden ser difíciles de erradicar. Es bien sabido que las bacterias en biopelículas son mucho más resistentes a los antibióticos que las bacterias planctónicas<sup>51</sup>.

### **12.4 La enfermedad periodontal asociada con enzimas en la saliva puede modificar la superficie de las mucosas**

La eliminación de la fibronectina (por la exposición a las proteasas), puede desenmascarar los receptores de la superficie de la mucosa por adhesinas de patógenos respiratorios. La fuente de estas enzimas se ha atribuido a las bacterias o a los leucocitos polimorfonucleares, que entran en la saliva del surco gingival. Es concebible que en sujetos con enfermedad periodontal y niveles elevados de bacterias proteolíticas, tales como *P. gingivalis* y espiroquetas, la actividad de las proteasas pueden alterar el epitelio de la mucosa para aumentar la adherencia y la colonización de patógenos respiratorios (Fig. 12a). La exposición del epitelio y las glicoproteínas pueden aumentar la adherencia de las bacterias gramnegativas a la superficie de la



mucosa, mediante la exposición de receptores de adhesinas en el epitelio de la mucosa, que pueden favorecer una mayor adherencia y la colonización por patógenos respiratorios<sup>51</sup>.

### **12.5 La destrucción de las películas de protección salival por las bacterias orales**

Diversos estudios, han sugerido que ciertas bacterias orales pueden romper una variedad de componentes de la saliva. Por lo tanto, el aumento de la carga bacteriana en placa dental por una mala higiene bucal y puede ocasionar niveles elevados de enzimas hidrolíticas salivales, que a su vez pueden destruir campos de protección de los componentes secretados por el hospedero (por ejemplo, las mucinas), disminuyendo así las defensas no específicas del hospedero contra patógenos respiratorios en pacientes de alto riesgo<sup>51</sup>. (Fig. 12 b)

### **12.6 Las citoquinas salivales podrían alterar el epitelio respiratorio**

Es posible que las bacterias orales en las secreciones, entren contacto con las superficies del epitelio respiratorio y puedan adherirse a la superficie de la mucosa. También es posible que las citoquinas procedentes de los tejidos orales (por ejemplo, del fluido crevicular que salga del surco gingival que se mezcla con la saliva total), puedan contaminar el epitelio respiratorio para estimular a las células epiteliales respiratorias<sup>51</sup> (Fig. 12c).

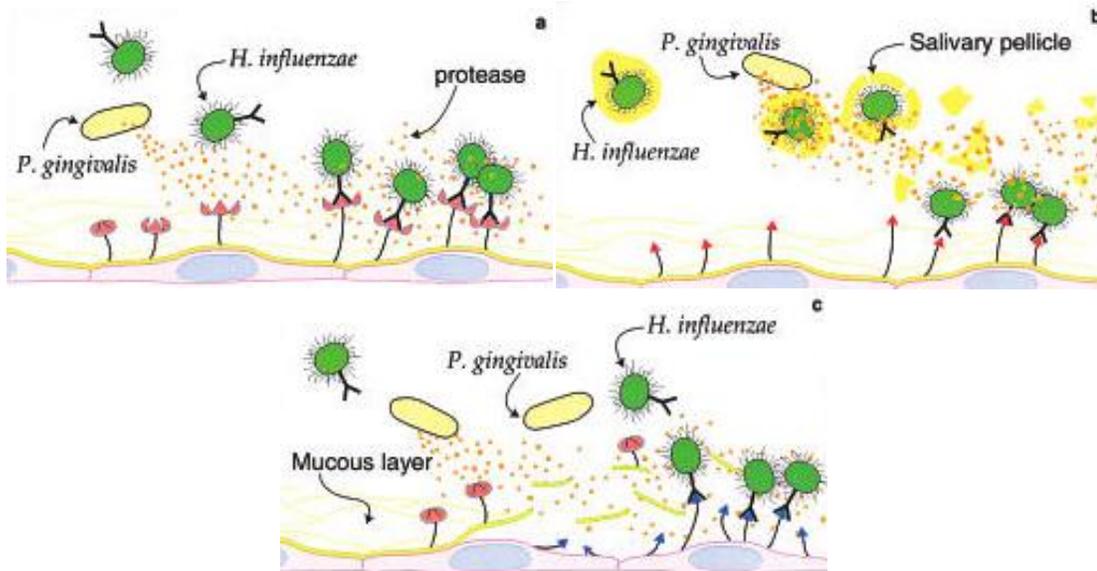


Fig. 12

- a) Patógenos dentales como *P. gingivalis*, producen enzimas (proteasas), que alteran la adhesión de los receptores a la superficie de la mucosa por patógenos respiratorios como *H. influenzae*, que se adhieren, colonizan y, posteriormente, pueden ser aspirados hacia los pulmones para causar infección.
- b) Las bacterias orales, como *P. gingivalis*, producen enzimas que degradan moléculas de saliva que forman normalmente una película sobre los patógenos, que les impide adherirse a las superficies mucosas.
- c) Las bacterias orales producen enzimas que degradan la película salival en la superficie de la mucosa, lo que expone a los receptores de adhesión de los patógenos respiratorios<sup>51</sup>.

Se ha detectado al *P. gingivalis* en muestras de esputo de pacientes ancianos con neumonía por aspiración. También la infección oral por esta bacteria, aparentemente puede causar inflamación local y ocasionar bronconeumonía y abscesos pulmonares en ratones. Por lo tanto, patógenos orales, incluyendo *P. gingivalis*, probablemente sean agentes etiológicos de las enfermedades infecciosas respiratorias<sup>44</sup>.



## CONCLUSIÓN

Existen evidencias convincentes para indicar una estrecha vinculación entre la periodontitis y varias enfermedades sistémicas. Esta vinculación probablemente sea causada por la propagación de bacterias orales al torrente sanguíneo, destacando *P. gingivalis* en varios estudios como posible agente causal.

Los factores de virulencia de *P. gingivalis* le proporcionan la capacidad de adherirse y colonizar las células del hospedero; tiene una capsula, que le proporciona resistencia y protección a la fagocitosis y reduce la activación de quimiotaxis de leucocitos. Posee una membrana externa que contiene un complejo de proteínas y vesículas superficiales, que sirven para degradar proteínas o componentes de la matriz extracelular, perturbar al sistema inmune, para inhibir la reparación de los tejidos, para aumentar la permeabilidad vascular, para captar nutrientes o para ser liberadas del estroma y causar enfermedad en otro sitio distante. La fijación *P. gingivalis* a través de sus fimbrias, constituye el primer paso importante en infección de las células del hospedero, son inmunogénicas y junto con el LPS y sus proteasas, estimulan la respuesta inflamatoria del hospedero e inducen la producción de citoquinas proinflamatorias.

*P. gingivalis* puede tener un acceso directo a la circulación sanguínea después de la hemorragia de la encía o de procedimientos dentales. Este ingreso al torrente sanguíneo puede contribuir a la afectación de órganos distantes desde el sitio de inflamación general e interactuar con el desarrollo y progresión de enfermedades cardiovasculares, de artritis reumatoide,



resultados adversos en el embarazo, diabetes mellitus y enfermedades respiratorias.

*P. gingivalis* se encuentra fuertemente involucrado en el desarrollo y crecimiento del ateroma. Induce la agregación plaquetaria. La aterosclerosis es regulada por eventos inflamatorios, como la infiltración de macrófagos y la oxidación de LDL transformándose en células espumosas y estimulando a producción citoquinas, siendo este el modo indirecto el principal o más probable para el inicio o aceleración de la aterosclerosis. Al parecer es necesario un daño en las células endoteliales para que se pueda manifestar una invasión directa a los tejidos; podría ser una rara excepción que *P. gingivalis*, acceda a través del torrente sanguíneo a la pared del vaso, a través de una capa de células endoteliales *in vivo*.

La infección con *P. gingivalis* puede afectar el inicio y la progresión de la artritis reumatoide, al facilitar la presentación autoantígeno y la expresión de enfermedades específicas de anticuerpos; también es capaz de invadir condrocitos aislados de articulaciones para inducir efectos celulares o una respuesta inflamatoria que ocasiona la destrucción de los tejidos.

*P. gingivalis* se ha encontrado en líquido amniótico y en tejidos placentarios de mujeres embarazadas con diagnóstico de amenaza de parto prematuro y con preclampsia. Este estrés vascular materno-fetal; está asociado con la respuesta inflamatoria que induce preclampsia y otras complicaciones adversas en el embarazo.

Los antígenos de *P. gingivalis* imitan a los antígenos propios, contribuyendo al proceso de autoinmunización. Debido a la cantidad elevada de antígenos



---

de *P. gingivalis* en los tejidos gingivales de pacientes con enfermedad periodontal no tratada, es posible que la infección por *P. gingivalis* provoque la respuesta de las células T a la mielina en individuos susceptibles o que induzca a la recaída en los pacientes con EM. A través del LPS, *P. gingivalis* estimula a las células CD14 del hospedero a través de los receptores Toll.

Los resultados sugieren, que el nivel glicémico de la DM se ve afectado por la persistencia de *P. gingivalis* en las bolsas periodontales y aumento de los niveles de hemoglobina glicosilada.

Las proteasas producidas por *P. gingivalis* alteran la adhesión y colonización de la superficie de la mucosa por patógenos respiratorios que posteriormente pueden ser aspirados hacia los pulmones para causar infección. *P. gingivalis* puede degradar moléculas de la saliva que forman una película que impide que los patógenos adherirse a la superficie de las mucosas. Las citoquinas procedentes de los tejidos periodontales pueden alterar a las mucosas para promover la infección por patógenos respiratorios.



#### 14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. F.C. Gibson III, H. Yumoto, Y. Takahashi, H.-H. Chou and C.A. Genco Innate Immune Innate Immune Signaling and *Porphyromonas gingivalis*-accelerated Atherosclerosis. J DENTRES 2006; 85:106
2. Koneman, E., et al., *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. Fifth ed. 1997, Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers. 1395.
3. Slots, J. and M. Taubman, *Contemporary Oral Microbiology and Immunology*. 1992: Mosby - Year Book, Inc. 649.
4. Shah HN, Collins MD. Propuesta de reclasificación de bacteroides asaccharolyticus ,bacteroides gingivalis, y bacteroides endodontalis en un nuevo género, porphyromonas international journal of systematic and evolutionary microbiology. 1988; 38:128-131.
5. Socransky S. Haffajee A. Periodontal Infections. En: Lindhe J, Lang NP. Clinical Periodontology and Implant Dentistry 5th edition, Blackwell Munksgaard (2008) 207-267.
6. <http://cnho.wordpress.com/2010/06/13/imagenes-de-la-ciencia-y-la-naturaleza-biopelículas-bacterianas/>
7. J. Liébana Uraña. Microbiología Oral. 2ª. Ed., Madrid España: Editorial Mc Graw –Hill Interamericana, 2002 Pp. 375-377.
8. Lourbakos A, Yuan YP, Jenkins AL, et al. Activation of protease-activated receptors by gingipains from *Porphyromonas gingivalis* leads to platelet aggregation: A new trait in microbial pathogenicity. 2001; 97:3790-3797.
9. Pham K, Feik D, Hammond BF, Rams TE, Whitaker EJ. Aggregation of human platelets by gingipain-R From *Porphyromonas gingivalis* cells and membrane vesicles. 2002; 13:21-30.



10. Mitochondrial dysfunction promoted by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide as a possible link between cardiovascular disease and periodontitis. *Free Radical Biology & Medicine*. 2001; 50:1336-1343.
11. Mercado, F. B., Marshall, R. I., Klestov, A. C. & Bartold, P. M.) Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2001; 72: 779–787.
12. Costerton, J., G. Cook, and R. Lamont, *The community architecture of biofilms: dynamic structures and mechanisms*. In: Newman HN & Wilson M, ed. *Dental Plaque Revisited: Oral Biofilms in Health and Disease*. Eastman Dental Institute, University College London, 1999: 5-14.
13. <http://biologiatecnologicaiti.blogspot.com/2010/10/biopelículas.html>
14. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000* 1994; 5: 78-111.
15. Holt SC, Ebersole JL. *Porphyromonas gingivalis*, *Treponemadenticola*, and *Tannerella forsythia*: the “red complex”, a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis. *Periodontol 2000*. 2005; 38:72–122.
16. Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol* 1996; 67:1041-1049.
17. Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect*. 2007; 13:3–10.
18. Listgarten MA: Bacteria and periodontitis. *J Can Dent Assoc* 1996, 62:12-13.
19. Hujoel PP, White BA, Garcia RI, Listgarten MA. The dentogingival epithelial surface area revisited. *J Periodontal Res*. 2001;36:48–55



20. Kinane DF, Riggio MP, Walker KF, MacKenzie D, Shearer B. Bacteraemia following periodontal procedures. *J Clin Periodontol*. 2005; 32:708–713.
21. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmström V, Feldmann M, Venables PJ: Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev* 2010, 233: 34-54.
22. Deshpande RG, Khan MB, Genco CA. Invasion strategies of the oral pathogen *Porphyromonas gingivalis*: implications for cardiovascular disease. *Invasion Metastasis* 1998; 18:57–69.
23. Genco RJ. Periodontal disease and risk for myocardial infection and cardiovascular disease. *Cardiovasc Rev Rep* 1998; 19:34–40.
24. Saglie FR, Marfany A, Camargo P. Intragingival occurrence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Bacteroides gingivalis* in active destructive periodontal lesions. *J Periodontol* 1988;59:259–265
25. Carroll GC, Sebor RJ. Dental flossing and its relationship to transient bacteremia. *J Periodontol* 1980; 51: 691–692.
26. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 401–407.
27. Kinane DF, Riggio MP, Walker KF, MacKenzie D, Shearer B. Bacteremia following periodontal procedures. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 708–713.
28. Vergis EN, Demas PN, Vaccarello SJ, Yu VL. Topical antibiotic prophylaxis for bacteremia after dental extractions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91: 162–165.



29. Nakano K, Wada K, Nomura R, Nemoto H, Characterization of aortic aneurysms in cardiovascular disease patients harboring *Porphyromonas gingivalis*. *Oral Diseases*. 2011; 17: 370-378.
30. Toshiyuky Saito & Yoshihiro Shimazaki, Metabolic disorders related to abesity and periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2007; 43: 254-266.
31. S. Bohnstedt, M.P. Cullinan, P.J. Ford, J.E. Palmer, S.J. Leishman, B. Westerman, R.I. Marshall, M.J. West and G.J. Seymour. High Antibody levels to *P. gingivalis* in Cardiovascular Disease. *J DENT RES* 2010; 89: 938
32. F.C. Gibson III, H. Yumoto, Y. Takahashi, H.-H. Chou and C.A. Genco Innate Immune Signaling and Porphyromonas Gingivalis- accelerated Atherosclerosis *J DENT RES* 2006 85: 106
33. Wada K, Kamisaki Y. Roles of Oral Bacteria in Cardiovascular Diseases from molecular mechanisms to clinical cases Involvement of *Porphyromonas gingivalis* in the development of human aortic aneurysm. *J Pharmacol Sci*. 2010; 113: 115 – 119.
34. M. Yakob, B. Şçder, J. H. Meurman, T. Jogestrand, J. Nowak, *Prevotella nigrescens* and *P. gingivalis* are associated with signs of carotid atherosclerosis I subjects with and without periodontitis. *J Periodont Res* 2011; 46: 749-55.
35. Koichiro Wada & Yoshinori Kamisaki, Molecular dissection of Porphyromonas *gingivalis*-related arteriosclerosis: a novel mechanism of vascular disease, *Periodontology 2000*. 2010; 54: 222-234.
36. Howard K, Kang In-Chol, Interaction de *Porphyromonas gingivalis* with Host Cells: Implications for con la célula huésped: Implicaciones de Enfermedades Cardiovascular Diseases. *J Periodontol*. 2003; 74: 85-89.



37. Sharma A, Novak EK, Sojar HT, Swank RT, Kuramitsu HK, Genco RJ  
Porphyromonas gingivalis platelet aggregation activity: outer membrane vesicles are potent activators of murine platelets. Oral Microbiol Immunol 2000; 15:393–396.
38. Honma K, Qi M, Kuramitsu HK. Interaction of Porphyromonas gingivalis with low-density lipoproteins: implications for a role for periodontitis in atherosclerosis. J Periodont Res 2004; 39; 1–9.
39. Marcelino S, Gaetti-Jardim Jr. , Nakano V, Canônico L , Nunes F, Lotufo R, Pustiglioni F, Romito G. Presence of periodontopathic bacteria in coronary arteries from patients with chronic periodontitis. Anaerobe. 2010; 16: 629-632.
40. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. Immunopharmacol. 2009; 1: 38–42.
41. P. Mark Bartold, Victor Marino, Melissa Cantley, David R. Haynes. Effect of Porphyromonas gingivalis-induced inflammation on the development of rheumatoid arthritis. J Clin Periodontol 2010; 37: 405–411.
42. Lundberg, K. Periodontitis in RA—the citrullinated enolase connection. Nat. Rev. Rheumatol. 2010; 6:727-30.
43. Jacqueline Detert<sup>1</sup>, Nicole Pischon<sup>2</sup>, Gerd R Burmester<sup>1</sup> and Frank Buttgerit. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. Arthritis Research & Therapy 2010, 12:218.
44. Inaba H, Amano A. Roles of Oral Bacteria in Cardiovascular Diseases— From Molecular Mechanisms to Clinical Cases: Implication of Periodontal Diseases in Development of Systemic Diseases J Pharmacol Sci. 2010; 113: 103 – 109.



45. Contreras A, Herrera J.A, Soto J.E, Arce R.M., Jaramillo A, Botero J.E. Periodontitis asociated with preeclampsia in pregnant women. J Periodontol. 2006; 77:182-188.
46. León R, Silva N, Ovalle A, Chaparro A, Ahumada A, Gajardo M, Martinez M, Gamonal J. Detection of Porphyromonas gingivalis in the amniotic fluid in pregnant women with a diagnosis of threatened premature labor. J Periodontol. 2007 Jul; 78(7):1249-55.
47. Los Efectos del *Porphyromonas gingivalis* en el Sistema Nervioso Central: La Activación de las células Gliáles y el agravamiento de la Encephalomyelitis Autoimmune Experimental.
48. Martino G, Furlan R, Brmabilla E, y otros Cytokines and immunity in multiple sclerosis: The dual signal hypothesis. J Neuroimmunol 2000; 109:3-9.
49. Davila-Perez C, Amano A, Alpuche-Solis AG. Distribution of Genotypes of *Porphyromonas gingivalis* in Type 2 Diabetic Patients with Periodontitis in Mexico. J Clin Periodontol 2007; 34: 25–30.
50. Guglielmo Campus, Abeer Salem, Sergio Uzzau, Edoardo Baldoni, Giancarlo Tonolo. Diabetes and periodontal disease: case-control study. J Periodontol 2005; 76: 418-425.
51. Frank A. Scannapieco, Role of Oral Bacteria in Respiratory Infection. J Periodontol 1999; 70:793-802.