

ENFERMEDAD PERIODONTAL Y SU RELACIÓN CON LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.

CALLE C, ANGEL P, DUQUE A, GIRALDO A.

Palabras clave: Aterosclerosis, periodontitis, enfermedad cardiovascular, inflamación.

1. Odontóloga , Residente periodoncia CES
2. Odontólogo Universidad CES, Periodoncista Universidad Javeriana, Magister Epidemiología, Docente asistente Universidad CES
3. Odontóloga, Periodoncista Universidad CES, Docente asistente Universidad CES

La enfermedad periodontal es en gran medida el resultado de la respuesta del huésped a la microbiota, en especial a bacterias Gram negativas. La composición de la placa microbiana es compleja, amplia y, entre los pacientes, puede ser variable; estimulando la inflamación en los tejidos periodontales, que induce a la destrucción tisular. Los procesos destructivos son iniciados por bacterias, pero son propagados por la respuesta del huésped.¹ Los signos clínicos de enfermedad periodontal son: inflamación gingival (cambio de color y textura), sangrado al sondaje, bolsa periodontal, pérdida de la inserción clínica y de hueso alveolar. También se puede encontrar recesión gingival, compromiso de la bifurcación e incremento de la movilidad.²

El III Estudio Nacional de Salud Bucal realizado en Colombia demostró que el 50.2% de la población presenta algún grado de pérdida de inserción. La prevalencia de sangrado al sondaje es de un 92.8% a los 15 años y de 96 % a los 60 años. Igualmente se observó que es una enfermedad dependiente de la edad: a mayor edad mayor extensión y mayor severidad.³

La periodontitis crónica está relacionada con factores de riesgo como: la higiene oral deficiente con altos niveles de placa bacteriana (biofilm), las bacterias involucradas, el hábito de fumar, el estrés, la diabetes descontrolada, el VIH-SIDA, entre otros factores.² Las mayores características patológicas de la enfermedad periodontal son: acumulación de infiltrado inflamatorio en los tejidos adyacentes de la bolsa periodontal, daño de las fibras de tejido conectivo, disminución del hueso alveolar, migración apical del epitelio de unión, reabsorción de la cortical del hueso alveolar y, por último, pérdida dental. El reclutamiento de neutrófilos a la bolsa periodontal se da por atracción de moléculas, liberadas por la bacteria, llamadas péptido quimiotácticos. Los neutrófilos pueden fagocitar y digerir bacterias, además, removerlas de la bolsa periodontal, sin embargo, ellos por sí solos no son suficientes para controlar la infección. Los linfocitos actúan en la respuesta inmune contra bacterias.¹

La periodontitis puede desempeñarse como un posible factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares. Aunque su relación causa-efecto no se ha establecido, se puede explicar su plausibilidad biológica de varias maneras: la inflamación sistémica, bacteremia o indirectamente por compartir características comunes como la etiología multifactorial, la edad, el cigarrillo, entre otras.^{4,5,6}

La enfermedad cardiovascular incluye la aterosclerosis, cardiopatía isquémica, endocarditis, infarto agudo del miocardio y accidente cerebro vascular.⁷ Según datos de la Organización Mundial de la Salud la mortalidad anual por estas enfermedades es alrededor de 12 millones de casos por año, el 40% de las muertes en el mundo.⁸ Los factores de riesgo tradicionales para la enfermedad cardiovascular son: hábito del cigarrillo, hipertensión, aumento en las lipoproteínas de baja densidad (LDL), y disminución en las de alta densidad, diabetes mellitus, historia familiar, enfermedades cardíacas prematuras, obesidad e inactividad física.^{9,4} Siendo estos factores de riesgo similares a los de la enfermedad periodontal.⁵

En los últimos años se ha discutido sobre la posible relación entre la enfermedad periodontal, las enfermedades cardiovasculares, y las alteraciones en el perfil lipídico. Sin embargo, la posibilidad de esta asociación tiene que ser mirada bajo la lupa de los criterios causales descritos por Bradford Hill. El objetivo de este artículo es revisar la literatura existente sobre la enfermedad periodontal como factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, y su impacto sobre marcadores inflamatorios bajo la perspectiva y análisis de los criterios Bradford Hill.¹⁰

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda manual y electrónica de estudios relacionados con enfermedad periodontal y cardiovascular y su posible asociación, hasta el 2010. Las bases de datos utilizadas fueron Medline vía Pubmed y Embase via Ovid.

Las palabras claves fueron usadas con operadores booleanos “AND Y OR” combinando las siguientes palabras: Periodontal disease, Periodontitis, Atherosclerosis, Obesity, Cardiovascular Diseases, Cardiovascular y Cardiopathy. De la siguiente manera: "Periodontal Diseases"[Mesh] AND "Atherosclerosis"[Mesh], ("Periodontal Diseases"[Mesh] OR "Periodontitis"[Mesh]) AND "Atherosclerosis"[Mesh], obesity AND "Periodontitis", ("Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR "Cardiology"[Mesh]) AND "Periodontitis"[Mesh] (**Limits Activated:** Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, English), Periodontal disease AND cardiovascular disease.

Etiopatogénesis de aterosclerosis Y enfermedad cardiovascular

Para la comprensión de la etiopatogenia es necesario conocer la anatomía de los vasos sanguíneos. Las arterias son las encargadas de distribuir por todo el organismo la sangre desde el corazón, transportando el oxígeno, excepto en las arterias pulmonares. Tienen paredes gruesas y algo elásticas para soportar la presión. La musculatura de sus paredes les permite contraerse y dilatarse para controlar la cantidad de sangre que llega a los órganos. Presentan tres capas:

íntima, media y externa o adventicia. La capa íntima está constituida por el endotelio, la lámina basal y la capa sub-endotelial; está presente en todos los vasos, tanto en arterias como en venas. La capa media está compuesta por fibras musculares lisas, fibras elásticas y de colágeno, según el tipo de arteria. La capa externa está formada por tejido conectivo laxo- con fibroblastos y colágeno-. Existe una lámina elástica interna separando la íntima de la media y una lámina elástica externa que separa la media de la adventicia.¹¹El endotelio expresa receptores que detectan moléculas y actividad de células -como polimorfonucleares, monocitos y plaquetas-, produciendo luego una respuesta de vasodilatación, vasoconstricción y/o proliferación sobre el músculo liso.¹²

La causa principal de la enfermedad coronaria es la aterosclerosis. En 1904 Marchand introdujo este término definiéndolo como degeneración arterial por grasa.¹³ Según la Organización Americana del Corazón, aterogénesis es definida como una enfermedad que afecta las arterias, se caracteriza por acúmulo de grasa en el revestimiento interno de las arterias causando que se estrechen y sean menos flexibles. Esto reduce la cantidad de sangre y oxígeno que se entrega a los órganos vitales.¹⁴

En los últimos años se ha sugerido que una de las fuentes de inflamación más comunes en el cuerpo es la enfermedad periodontal. La inflamación ha sido mostrada como factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular,^{15,16} encontrándose en la patogénesis de la aterosclerosis y en las complicaciones de ésta.⁹

Estudios realizados sobre los niveles de colesterol en animales y en células cultivadas han mostrado el papel de la inflamación en la aterosclerosis. Se sabe que aunque el ser humano necesita colesterol, las cantidades excesivas de éste pueden taponar las arterias. Las LDL, también conocidas como colesterol malo, están compuestas de moléculas grasas y proteínas. Su trabajo es transportar el colesterol del hígado o el intestino a otros órganos.¹¹

En normalidad, las células endoteliales son resistentes a la adhesión de leucocitos circulantes, pero varios factores de riesgo como fumar, hipertensión, obesidad, entre otros, pueden dañar la homeóstasis, generando cambios inflamatorios celulares y vasculares que inician la aterogénesis. Estos factores promueven la expresión de moléculas de adhesión por las células endoteliales⁹ generando disfunción endotelial.¹⁷ El exceso de LDL acumulado en la pared de las arterias genera cambios químicos que estimulan la liberación de moléculas de adhesión por las células endoteliales. Estos cambios atraen monocitos circulantes y células T.¹¹ Posteriormente ocurre la formación de estrías lipídicas -placa aterosclerótica temprana-. Durante esta etapa se presentan los siguientes fenómenos: penetración de monocitos por diapédesis en la capa íntima del vaso sanguíneo, maduración del monocito en macrófagos, fagocitosis del colesterol y acúmulo en su citoplasma, hasta transformarse en células espumosas. En la siguiente etapa se da una progresión del ateroma a una placa compleja, y las células del músculo liso de la capa media migran a la capa íntima, produciendo un tejido fibroso.⁹ En el estado más avanzado las células espumosas secretan sustancias inflamatorias que rompen esta placa digiriendo moléculas de matriz y dañando las células de músculo liso;¹¹ además se puede romper por trauma o extremo adelgazamiento de la capa íntima, llevando a la formación de un trombo en el sitio.⁹ (tabla 1)

EXPRESIÓN ENDOTELIAL DE MOLÉCULAS DE ADHESIÓN	DESARROLLO DE ESTRÍAS LIPÍDICAS	PROGRESIÓN A PLACA COMPLEJA	RUPTURA DE LA PLACA
<ul style="list-style-type: none"> • Permeabilidad endotelial. • Llegada y adhesión de monocitos a las células endoteliales. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diapédesis y migración de monocitos a la capa íntima. • Maduración a macrófagos. • Colesterol→ Célula espumosa. 	<ul style="list-style-type: none"> • Migración de células del músculo liso de la media a la íntima. • Producción y acumulación de tejido fibroso en la íntima. • Formación de capa fibrosa. 	<ul style="list-style-type: none"> • Daño físico de la lesión. • Adelgazamiento y ruptura de la capa fibrosa. • Formación de trombo.

Tabla 1. Eventos presentes en la formación de placas ateromatosas.⁹

Las citoquinas liberadas (interleuquina 1(IL-1), interleuquina 6 (IL-6), y factor de necrosis tumoral α (TNF α)), por monocitos, linfocitos o células endoteliales tienen un papel importante en la regulación de la inflamación, pero al mismo tiempo pueden aumentar el riesgo de las enfermedades cardiovasculares. Logran activar tres elementos de la inflamación: 1) Aumento de las moléculas de adhesión celular (ICAM -1 y VCAM-1) y selectinas e y p, que facilitan el reclutamiento de leucocitos y plaquetas que conllevan a la disfunción endotelial y migración de células del músculo liso de la capa media. 2) Liberación de leucocitos y plaquetas por la médula ósea estimulada por la IL-6 especialmente. 3) Incremento en la síntesis y liberación de proteínas plasmáticas en el hígado como la proteína C reactiva (CRP), el amiloide A y algunos factores de la hemostasia como el factor VIII / von Willebrand. La activación de estos tres elementos lleva a la formación del ateroma o directamente a la trombosis.¹⁸

El incremento de CRP puede estar relacionando con el aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular por su adhesión a LDL en las placas ateromatosas; también activan el sistema de complemento, tienen un efecto pro inflamatorio e incrementan la producción de macrófagos.^{19,18} Los productos de degradación de la fibrina como el dímero D de fibrina son marcadores de recambio de fibrina, y se encuentran muy elevados en desórdenes de hemostasia y trombosis, y además tienen efecto inflamatorio como la síntesis de IL-6. El fibrinógeno es una proteína de fase aguda que es sintetizada en el hígado como respuesta a la IL-6 y se encuentra aumentada en infecciones e inflamaciones crónicas, considerándose un importante factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares.¹⁹

Enfermedad Periodontal, Enfermedad Cardiovascular

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en el mundo. Cerca de un 16% en países desarrollados y 50% en países en desarrollo.^{20,21} La enfermedad periodontal afecta a más de la mitad de la población y su prevalencia y severidad se incrementa con la edad,^{3,22,23} es una enfermedad de naturaleza crónica, en la cual se ven activadas proteínas de fase aguda como: CRP, activador del plasminógeno 1 y fibrinógeno. Por lo tanto, la hipótesis es que la

enfermedad periodontal podría desarrollar una inflamación sistémica y ser un factor de riesgo coadyuvante en enfermedad cardiovascular.²⁴

Plausibilidad biológica.

La evidencia soporta pero no prueba una asociación causal entre enfermedad cardiovascular –aterosclerótica- y enfermedad periodontal.²⁵ Aunque la relación directa causa-efecto no se ha establecido, se puede explicar su relación de manera plausible por dos mecanismos: inflamación sistémica -efecto indirecto- y bacteremia -efecto directo-;²⁶ o por una relación indirecta entre las dos enfermedades.⁴

Inflamación sistémica o efecto indirecto:

La periodontitis moderada y severa incrementa los niveles de inflamación sistémica disparada por la respuesta de huésped, en la que se observa infiltrado de neutrófilos, macrófagos y algunas células linfoides, con la subsecuente liberación de citoquinas y prostanoïdes, tales como IL-1,IL-6,IL-8,TNF α , PGE 2 y diferentes metaloproteinasas de matriz (MMPs). Las bacterias relacionadas con la periodontitis son en gran parte Gram negativas, las cuales por medio de sus lipopolisacáridos y productos estimulan la producción de citoquinas, aumento en la coagulación, activación de monocitos y liberación de las proteínas de fase aguda como CRP.^{20,27} Estos patógenos periodontales pueden causar infecciones sistémicas, como abscesos cerebrales²⁸, infecciones cardíacas y pulmonares, que se pueden dar como resultado de difusión hemática y/o respiratoria.¹⁷

La pérdida de inserción, profundidad clínica al sondaje y el sangrado al sondaje son asociados individualmente con ICAM y CRP, pero sólo el sangrado al sondaje es significativo para ICAM; siendo la medida clínica que mejor representa la actividad inflamatoria. El sangrado al sondaje y las profundidades al sondaje -mayores o iguales a 5mm- representan un estado más crónico de la enfermedad, mostrando una fuerte asociación con los marcadores de respuesta de fase aguda.²⁹

En la revisión sistemática realizada por Paraskevas en 2008 se concluye que la mayoría de estudios muestran que la proteína C reactiva está aumentada en los paciente que presentan enfermedad periodontal, considerándolo una evidencia fuerte. Mostrando en el meta-análisis que estos sujetos tienen 1.65 mg/l (95% intervalo de confianza (IC) 1.1-2.2) más alto el nivel de CRP en suero comparado con sujetos sin periodontitis.²⁴

Bacteremia o efecto directo:

Papapanou reporta que los patógenos periodontales son capaces de invadir el tejido gingival y de esta manera pueden acceder a la circulación sistémica.³⁰ Se ha encontrado DNA de bacterias periodontales en placas ateroscleróticas en las que se ha hecho endarterectomías.^{17,31} Haraszthy obtuvo una muestra de placas ateromatosas de 50 pacientes, aplicando reacción en cadena de polimerasa (PCR); el 80% de la muestras fue positiva a diversos microorganismos en especial *C. pneumoniae* y/o *Citomegalovirus*. La *Tannerella forsythia* fue el periodontopatógeno más común (30%), seguido por *Porphyromonas gingivalis* (26%), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (18%) y *Prevotella intermedia* (14%).³²

Kuramitsu *et al* realizaron un estudio para evaluar la relación directa de patógenos periodontales con los tejidos cardiacos. En los resultados mostró que tanto la *P. gingivalis* como sus vesículas de membrana externa fueron capaces de inducir la formación de células espumosas. La formación de estas células resultó probablemente de la conversión inicial de LDL a LDL oxidadas por la respuesta oxidativa de los macrófagos (fig 1). Este efecto se vió tanto en bacterias Gram negativas como en dos de las Gram positivas orales, *S. gordonii* y *S. mutans*. El porcentaje encontrado de formación de células espumosas inducidas por bacterias orales fue: *P. gingivalis* 68%, *T. forsythia* 67%, y *T. Denticola* 22%.³³

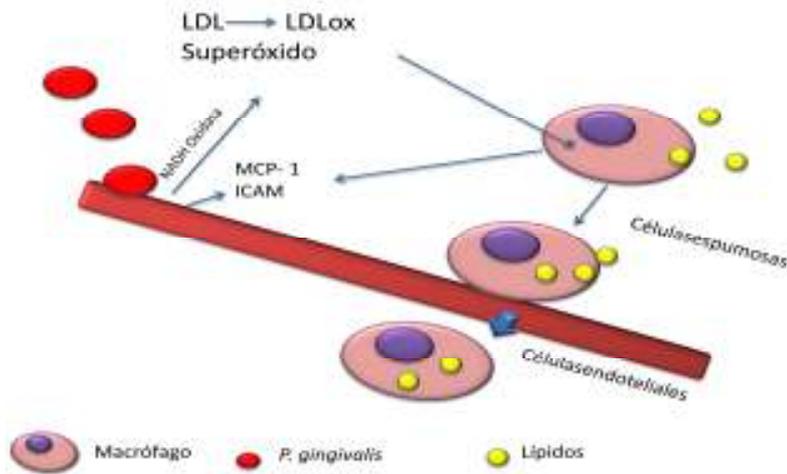


Fig 1. Modelo para un posible papel de la *P. gingivalis* en la enfermedad cardiovascular (modelo adaptado del artículo de Kuramitsu *et al* *Annals Periodontology* 2001)

Relación indirecta – factores de riesgo:

Las enfermedades periodontal y cardiovascular comparten factores de riesgo como fumar, diabetes mellitus, hipertensión, obesidad,^{4,26} edad, estrés y factor socioeconómico. Estos factores podrían ser potencialmente de confusión y mostrar una asociación cuando realmente no hay una relación causal.³⁴ Por esto Offenbacher *et al* proponen el término síndrome Aterosclerosis – Periodontitis.⁵

Asociación (relación temporal, fuerza y consistencia de asociación)

“La ausencia de una fuerte asociación no descarta un efecto causal.”³⁴ Para evaluar la asociación se han realizado varios estudios prospectivos, retrospectivos, revisiones sistemáticas y meta-análisis.

Persson *et al* 2003 en un estudio en Suecia evaluaron la asociación de la severidad de la enfermedad periodontal con el infarto al miocardio, confirmada clínicamente en 80 casos y 80 controles. Se calculó el *odds ratio* (OR) según la

extensión de pérdida de hueso alveolar. Encontrando mayor OR si la pérdida ósea excedía 4mm alrededor del 50% del diente (OR 14.1, IC 5.5-28.2).³⁵

La relación temporal se puede evaluar por medio de estudios longitudinales. Una comparación de las incidencias de enfermedad cardiovascular en los grupos con y sin periodontitis, puede permitir estimar el impacto de la salud oral en la enfermedad cardiovascular.³⁶ De Stefano en 1993 examinó la relación entre estas dos entidades con un periodo de seguimiento a 14 años; después de realizar un ajuste de las variables de confusión, encontró aproximadamente el 25% de incremento en el riesgo para enfermedad cardiovascular con un riesgo relativo (RR) de 1.25 (IC 1.06-1.48).³⁷

Beck *et al* 1996 publicaron un estudio, mostrando un incremento significativo del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, encontrando que al relacionarlo con la pérdida ósea la incidencia de enfermedades cardiovasculares totales, fatales y cerebro-vasculares presentaron un OR de 1.5, 1.9 y 2.8 respectivamente. Los pacientes que mostraron alta pérdida ósea al inicio tenían un 50% de incremento en la incidencia de enfermedad cardiovascular.³⁸

Scannapieco en el 2003 evaluó con estudios transversales y de casos y controles si la presencia de enfermedad periodontal puede influir en el inicio y progresión de la aterosclerosis; concluyendo que existe una asociación moderada entre ambas entidades y que faltan estudios para determinar causalidad.¹⁵ Meurman en el 2004 reportó en su artículo un 20% de incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con periodontitis³⁶. Khader en el 2004 encontró como resultado un RR de 1.15 (95% IC 1.06-1.25) de riesgo en el incremento de enfermedades cardiovasculares³⁹. En el meta-análisis de Janket en el 2003 mostró un RR de 1.19 (95% CI, 1.08 1.32), para el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad periodontal, aumentando el riesgo con la edad, los sujetos con 65 años o más tiene un RR de 1.44 (95% CI, 1.20 - 1.73).⁴⁰ Estos resultados indican un modesto aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con periodontitis, aunque se vieron diferencias estadísticamente significativas.⁹ En el meta-análisis de Blaizot en el 2009

encontró que los estudios observacionales muestran que los pacientes con enfermedad periodontal tienen altos OR y RR (OR de 2.35 y RR 1.34) para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Pero la reducción de este riesgo con el tratamiento periodontal no se ha evaluado satisfactoriamente.⁴¹

Gradiente biológico

En relación a la pérdida de inserción y dental se realizó un estudio en el 2004 por Elter, encontrando que la pérdida dental y la enfermedad periodontal (pérdida de inserción) están fuertemente asociadas con la enfermedad cardiovascular, pero cuando las dos están presentes. A mayor pérdida dental encontrada mayor riesgo de problemas cardiovasculares.⁴² Wu *et al* en el 2000 evaluaron el riesgo de enfermedad periodontal, comparando pacientes sanos periodontalmente, con gingivitis, periodontitis y edentulos. Encontrando que a mayor severidad de la enfermedad periodontal mayor riesgo de eventos cerebro vasculares y enfermedad cardiovascular; el RR para eventos cerebro vasculares no hemorrágico fue 1.24 (0.74-2.08) para gingivitis, 2.11 (1.30-3.42) para periodontitis y 1.41 (0.96-2.06) para edentulos. En la enfermedad cardiovascular total, los resultados fueron de 1.02 (0.70-1.48) para gingivitis, 1.66 (1.15-2.39) para periodontitis y 1.23 (0.91-1.66) para edentulos⁴³

Efecto del tratamiento periodontal en la disminución del riesgo cardiovascular.

Estudios experimentales y de intervención

Los estudios de intervención son utilizados para determinar el impacto de la enfermedad periodontal y su tratamiento sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular. D'Aiuto demostró que la terapia periodontal a corto plazo eleva los marcadores inflamatorios hasta por una semana postratamiento, pero estos se reducen significativamente después de 3 meses de la terapia.^{44,45} La enfermedad cardiovascular es de carácter crónico y los beneficios de la terapia no se pueden demostrar fácilmente en ensayos clínicos;²⁵ y la explicación de cómo la eliminación de la infección dental afecta el riesgo de enfermedad cardiovascular es

limitada.⁴⁶ Se ha evaluado el efecto de la terapia no quirúrgica en la reducción de diferentes marcadores inflamatorios. Al comparar un grupo con tratamiento periodontal y otro sin se encontró en el grupo test una significativa reducción en los niveles de IL-6 (P = 0.03), fibrinógeno (P = 0.03), y CRP (P = 0.005); por el contrario, tres meses después, en el grupo control los niveles de IL-6 (P = 0.01) y CRP (P = 0.01) incrementaron significativamente durante el periodo sin tratamiento.⁴⁷

Tonetti *et al* en el 2007 evaluaron el efecto de la terapia periodontal sobre la función endotelial, evaluando 2 grupos: grupo test, tratamiento periodontal intensivo; y grupo control, cuidado periodontal basado en las necesidades de la comunidad. Después de 24 horas de realizar el tratamiento la dilatación mediada por flujo fue significativamente más baja en el grupo de tratamiento periodontal intensivo. Con una diferencia de 1.4% (IC de 95% de 0.5 a 2.3; P=0.002) la E selectina fue más baja en el grupo de tratamiento periodontal intensivo. La conclusión del estudio fue que el tratamiento periodontal intensivo resultó en una inflamación sistémica y disfunción endotelial a corto plazo, aunque después de 6 meses de la terapia intensiva hubo una mejoría significativa en la salud endotelial.⁴⁸ Offenbacher *et al* en el 2009, al comparar terapia periodontal intensiva o sólo instrucción de higiene oral, mostraron que no hay diferencia entre grupos en los niveles de CRP a los 6 meses. Comparando con los niveles iniciales, ambos grupos mostraron tendencia al aumento a los 6 meses, y al año disminuyeron los niveles de CRP en los dos grupos sin diferencia significativa.⁴⁹

El uso de antibiótico como terapia adjunta, en pacientes con periodontitis, ha mostrado beneficios sistémicos en la disminución de marcadores inflamatorios con CRP y TNF α .⁵⁰ D' Auito evaluó el efecto de la terapia periodontal intensiva en el nivel de marcadores inflamatorios y colesterol en pacientes sistémicamente sanos. Comparó 3 grupos: terapia estándar con instrumentación subgingival, terapia intensiva en la cual le sumó Minociclina, y un grupo control sin tratamiento. En los resultados dos meses después se encontró reducción de la CRP en ambos grupos (0.5 \pm 0.2 mg/L para terapia estándar, P = 0.030 y 0.8 \pm 0.2mg/L para terapia

intensiva, $P = 0.001$). Con respecto a la IL-6 el grupo de terapia intensiva mostró mayor reducción; con una diferencia en la disminución comparado con el control de 0.5 ± 0.2 ng/ L (95% CI, 0.2-0.9; $P = 0.006$). Y con la terapia estándar la diferencia fue de 0.6 ± 0.2 ng/L (95% CI, 0.2-1.0; $P = 0.002$). Además el grupo con Minociclina mostró disminución en LDL a los dos meses. Como conclusión del estudio reporta que la enfermedad periodontal genera una inflamación sistémica también en pacientes sanos.⁴⁵

CONCLUSIONES

- 1- Se presenta mucha diferencia en los aspectos metodológicos como: definición de caso para enfermedad periodontal y enfermedad cardiovascular, lo que no permite una consistencia en los resultados de la literatura existente.
- 2- La asociación hasta el momento es moderada y no está claro la relación causal, aunque existe una explicación biológica muy evidente.
- 3- Falta evaluar diferentes modalidades de tratamiento periodontal y en diferentes condiciones de salud cardiovascular para determinar el impacto positivo o negativo de éste.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kinane D F. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol.*2000 2001; 25: 8-20.
2. Kinane D F, Lindhe J. Chronic Periodontitis. *Clinica Periodontology and implant dentistry*. 4Th edition ed.2003. p. 209-214.
3. Ministerio de salud. resultados. ENSAB III- ENFREC II. 1998. p. 81-113.
4. Friedewald V E, Kornman K S, Beck J D, Genco R, Goldfine A, Libby P, et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *J.Periodontol.* 2009; 80 (7): 1021-1032.

5. Offenbacher S, Madianos P N, Champagne C M, Southerland J H, Paquette D W, Williams R C, et al. Periodontitis-atherosclerosis syndrome: an expanded model of pathogenesis. *J.Periodontal.Res.* 1999; 34 (7): 346-352.
6. Armitage G C. Periodontal infections and cardiovascular disease--how strong is the association?. *Oral Dis.* 2000; 6 (6): 335-350.
7. Persson G R, Persson R E. Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk. *J.Clin.Periodontol.* 2008; 35 (8 Suppl): 362-379.
8. World Health Organization. The world health report 2004.
9. Paquette D W, Brodala N, Nichols T C. Cardiovascular disease, inflammation, and periodontal infection. *Periodontol.* 2000 2007; 44: 113-126.
10. Hoffer M. The Bradford Hill considerations on causality: a counterfactual perspective. *Emerg.Themes Epidemiol.* 2005; 2: 11.
11. Libby P. Heart health in the Inflammation age. *Scientific american.* 2006 :12-7.
12. Melgarejo E. El endotelio como órgano vascular. En: Charria D, Guerra P, Manzur F, y col., editor. *Texto de cardiología.* 1st ed. Bogotá Colombia: Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular; 2007. p. 385-395.
13. Pineda M. Fisiopatología de la enfermedad aterotrombótica coronaria. En: Pineda M, Camacho H, Uribe R, editor. *Enfermedad coronaria.* 1ª ed. Bogotá Colombia: Kimpres Ltda; 2002. p. 133-142.
14. American heart association. Atherosclerosis. [Sitio en internet]. Disponible en: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4440> Consulta: octubre 11 de 2010.
15. Scannapieco F A, Bush R B, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. *Ann.Periodontol.* 2003; 8 (1): 38-53.
16. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420 (6917): 868-874.
17. Tonetti M S. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials. *J.Clin.Periodontol.* 2009; 36 Suppl 10: 15-19.
18. Lowe G D. The relationship between infection, inflammation, and cardiovascular disease: an overview. *Ann.Periodontol.* 2001; 6 (1): 1-8.
19. De Nardin E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. *Ann.Periodontol.* 2001; 6 (1): 30-40.

20. Sanz M., D'Aiut F., Deanfield J., Fernandez-Aviles F. European workshop in periodontal health and cardiovascular disease—scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular diseases: a review of the literature. *Eur Heart J Suppl* 2010; 12 (suppl B): B3-B12.
21. Nieto F J. Infections and atherosclerosis: new clues from an old hypothesis?. *Am.J.Epidemiol.* 1998; 148 (10): 937-948.
22. Albandar J M. Periodontal diseases in North America. *Periodontol.2000* 2002; 29: 31-69.
23. Albandar J M, Rams T E. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. *Periodontol.2000* 2002; 29: 7-10.
24. Paraskevas S, Huizinga J D, Loos B G. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J.Clin.Periodontol.* 2008; 35 (4): 277-290.
25. Beck J D, Offenbacher S. Systemic effects of periodontitis: epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. *J.Periodontol.* 2005; 76 (11 Suppl): 2089-2100.
26. Madianos P N, Bobetsis G A, Kinane D F. Is periodontitis associated with an increased risk of coronary heart disease and preterm and/or low birth weight births?. *J.Clin.Periodontol.* 2002; 29 Suppl 3: 22-36; discussion 37-8.
27. Mattila K. Does periodontitis cause heart disease?. *Eur.Heart J.* 2003; 24 (23): 2079-2080.
28. Marques da Silva R, Caugant D A, Josefsen R, Tronstad L, Olsen I. Characterization of *Streptococcus constellatus* strains recovered from a brain abscess and periodontal pockets in an immunocompromised patient. *J.Periodontol.* 2004; 75 (12): 1720-1723.
29. Beck J D, Offenbacher S. Relationships among clinical measures of periodontal disease and their associations with systemic markers. *Ann.Periodontol.* 2002; 7 (1): 79-89.
30. Papapanou P N, Sandros J, Lindberg K, Duncan M J, Niederman R, Nannmark U. *Porphyromonas gingivalis* may multiply and advance within stratified human junctional epithelium in vitro. *J.Periodontal.Res.* 1994; 29 (5): 374-375.
31. Padilla C, Lobos O, Hubert E, Gonzalez C, Matus S, Pereira M, et al. Periodontal pathogens in atheromatous plaques isolated from patients with chronic periodontitis. *J.Periodontal.Res.* 2006; 41 (4): 350-353.

32. Haraszthy V I, Zambon J J, Trevisan M, Zeid M, Genco R J. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J.Periodontol.* 2000; 71 (10): 1554-1560.
33. Kuramitsu H K, Qi M, Kang I C, Chen W. Role for periodontal bacteria in cardiovascular diseases. *Ann.Periodontol.* 2001; 6 (1): 41-47.
34. Joshipura K, Zevallos J C, Ritchie C S. Strength of evidence relating periodontal disease and atherosclerotic disease. *Compend.Contin.Educ.Dent.* 2009; 30 (7): 430-439.
35. Rutger Persson G, Ohlsson O, Pettersson T, Renvert S. Chronic periodontitis, a significant relationship with acute myocardial infarction. *Eur.Heart J.* 2003; 24 (23): 2108-2115.
36. Meurman J H, Sanz M, Janket S J. Oral health, atherosclerosis, and cardiovascular disease. *Crit.Rev.Oral Biol.Med.* 2004; 15 (6): 403-413.
37. DeStefano F, Anda R F, Kahn H S, Williamson D F, Russell C M. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993; 306 (6879): 688-691.
38. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas P S, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J.Periodontol.* 1996; 67 (10 Suppl): 1123-1137.
39. Khader Y S, Albashaireh Z S, Alomari M A. Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a meta-analysis. *J.Periodontol.* 2004; 75 (8): 1046-1053.
40. Janket S J, Baird A E, Chuang S K, Jones J A. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg.Oral Med.Oral Pathol.Oral Radiol.Endod.* 2003; 95 (5): 559-569.
41. Blaizot A, Vergnes J N, Nuwwareh S, Amar J, Sixou M. Periodontal diseases and cardiovascular events: meta-analysis of observational studies. *Int.Dent.J.* 2009; 59 (4): 197-209.
42. Elter J R, Champagne C M, Offenbacher S, Beck J D. Relationship of periodontal disease and tooth loss to prevalence of coronary heart disease. *J.Periodontol.* 2004; 75 (6): 782-790.
43. Wu T, Trevisan M, Genco R J, Dorn J P, Falkner K L, Sempos C T. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow-up study. *Arch.Intern.Med.* 2000; 160 (18): 2749-2755.

44. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett P M, Ready D, et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J.Dent.Res.* 2004; 83 (2): 156-160.
45. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti M S. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J.Dent.Res.* 2005; 84 (3): 269-273.
46. Hujoel P P. Does chronic periodontitis cause coronary heart disease? A review of the literature. *J.Am.Dent.Assoc.* 2002; 133 Suppl: 31S-36S.
47. Vidal F, Figueredo C M, Cordovil I, Fischer R G. Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension. *J.Periodontol.* 2009; 80 (5): 786-791.
48. Tonetti M S, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N.Engl.J.Med.* 2007; 356 (9): 911-920.
49. Offenbacher S, Beck J D, Moss K, Mendoza L, Paquette D W, Barrow D A, et al. Results from the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. *J.Periodontol.* 2009; 80 (2): 190-201.
50. Iwamoto Y, Nishimura F, Soga Y, Takeuchi K, Kurihara M, Takashiba S, et al. Antimicrobial periodontal treatment decreases serum C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. *J.Periodontol.* 2003; 74 (8): 1231-1236.