



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**PROTEÍNA C REACTIVA: BIOINDICADOR DEL
PROCESO INFLAMATORIO EN ENFERMEDADES
PERIODONTALES Y ENFERMEDADES
CARDIOVASCULARES.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A :

ARIADNA MUÑOZ HERNANDEZ

DIRECTORA: C.D. CAROLINA HATSUE HIGASHIDA GUERRERO.

MÉXICO D. F.

2007.



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 mis padres:

Que les debo toda una vida de lucha, esfuerzo y superación constante, a ellos que son mi motor y mi impulso, dedico todos mis ideales y logros que han sido inspirados en ellos absolutamente.

A Almita:

Que siempre me alentó a seguir adelante y que contribuyó con su granito de arena a lo largo de toda mi vida para lograr esta meta.

A mis hermanos:

La Dra. Alma Angélica Hernández, otra fuente de inspiración, por sus conocimientos y grandes consejos.

A Maribel, Rodolfo y Noreth, por el apoyo, el cariño y la confianza con la que he contado desde siempre.

Especialmente:

A la Dra. Carolina Hatsue Higashida Guerrero, por su valiosa colaboración y gran apoyo en la dirección de este trabajo.

A mis profesores:

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento porque contribuyeron directamente e hicieron posible mi formación profesional.

Y a todos mis amigos y compañeros:

Que fueron de la mano conmigo y me permitieron compartir momentos inolvidables.



INDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
CAPITULO 1 ENFERMEDADES PERIODONTALES.....	10
1.1 Etiopatogenia de la enfermedad periodontal.	11
1.1.1. Infección.	12
1.2 Fases de la etiopatogénia de la enfermedad periodontal.	15
1.2.1 Colonización.....	16
1.2.2 Invasión.....	17
1.2.3 Destrucción.	18
1.2.4 Reparación.....	19
1.3 Respuesta inflamatoria en la enfermedad periodontal.....	20
CAPITULO 2 ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.....	28
2.1 Etiopatogenia de las enfermedades cardiovasculares.....	29
2.2 Patología.....	30
2.2.1 Células de la pared vascular y su respuesta a la lesión.....	30
2.2.2 Células endoteliales.	31
2.2.3 Células de músculo liso vascular.	32
2.2.4 Desarrollo, crecimiento y remodelación de los vasos.....	34
2.2.5 Engrosamiento de la íntima: una respuesta a la lesión de la íntima vascular.....	34
2.3 Respuesta inflamatoria en las enfermedades cardiovasculares.	36
2.4 Marcadores séricos de inflamación y enfermedad cardiovascular.....	39
2.5 Factores de riesgo cardiovascular.	41
2.5.1 Definición:	41
2.5.2 Otros factores relacionados.	42
CAPITULO 3	
PROTEÍNA C REACTIVA: BIOINDICADOR EN EL PROCESO	
INFLAMAMATORIO.	
3.1 Definición:	48



3.2	Importancia y utilidad de la PCR.....	49
3.3	Otros factores que influyen en los niveles de PCR.....	53
3.4	La PCR y su relación con algunas enfermedades inflamatorias.....	54
CAPITULO 4 RELACIÓN ENTRE LAS ENFERMEDADES PERODONTALES Y LAS ENFERMEDADES CADIOVASCULARES		56
4.1	La enfermedad periodontal como factor de riesgo en las enfermedades cardiovasculares.....	57
4.2	Patógenos periodontales y enfermedad cardiovascular.....	59
4.3	Respuesta del huésped en enfermedades cardiovasculares con presencia de enfermedad periodontal.....	60
4.4	Respuesta de fase aguda.....	62
4.5	Factores de riesgo que comparten enfermedades periodontales y enfermedades cardiovasculares.....	63
4.6	Los niveles de PCR y riesgo cardíaco derivado de infecciones periodontales.....	64
4.7	Efecto del tratamiento periodontal sobre los niveles de PCR.....	67
CONCLUSIÓN.....		69
FUENTES DE INFORMACIÓN.....		70



INTRODUCCIÓN.

Cuando se habla de **enfermedad periodontal**, se hace referencia a una serie de procesos patológicos que afectan a las estructuras de soporte del diente. Por muchos años se ha intentado clasificar las diferentes formas de la enfermedad, convirtiéndose ese objetivo en una tarea compleja debido a la falta de conocimiento sobre las interrelaciones en el equilibrio huésped-microorganismo que se establecen en los procesos patológicos asociados a la enfermedad periodontal. Actualmente se acepta que las diferentes formas de presentación de la enfermedad obedecen a las posibilidades de ruptura del equilibrio antes citado, que se manifiestan, sobre todo, en las tasas de destrucción periodontal, con mecanismos patogénicos y manifestaciones clínicas similares.

Igualmente, se reconoce a la **placa dentobacteriana** como principal agente etiológico de la enfermedad periodontal y se sabe que ésta se organiza en forma de **biopelícula**, lo cual aumenta su resistencia. Dentro de este contexto, el conocimiento de los procesos reactivos inherentes al huésped, al microorganismo y a los procesos de formación de placa dentobacteriana permiten la realización de diagnósticos acertados y la instauración de planes de tratamiento adecuados, asociados con la prevención de las enfermedades periodontales atacando directamente al agente etiológico y optimizando los resultados en el manejo de la patología en curso.



Las enfermedades periodontales, son enfermedades **infecciosas inflamatorias crónicas**. Este hecho nos lleva a partir de la base de que la biopelícula bacteriana es uno de los elementos importantes que pueden dar forma a la respuesta inmune en un huésped infectado.

Conocemos los principales **microorganismos**, sus factores de virulencia y lo que ellos son capaces de producir sobre las células del huésped y que su eliminación mejora las condiciones del paciente.

Esta infección por microorganismos periodontopatógenos y su naturaleza antigénica, constituyen el primer proceso patogénico, y son uno de los responsables directos del daño en la enfermedad periodontal.

Así mismo, el factor genético parece tener un papel importante en el control de la respuesta inmune ante diferentes microorganismos. En la enfermedad periodontal, hay evidencia acerca de la producción de diferentes factores de la fase efectora de la respuesta celular, tales como la **IL-1** y la producción de diferentes inmunoglobulinas, principalmente la **IgG**, así como sus cadenas livianas y pesadas. ⁽¹⁾

En las fases iniciales de la respuesta del huésped en la enfermedad periodontal es indudable el papel que desempeñan los leucocitos polimorfonucleares (**PMN**) como primera línea de defensa celular. Los PMN del surco gingival logran controlar al agente periodontopatógeno y la enfermedad permanece limitada. A esta etapa se le denomina gingivitis.



Ello constituye un segundo proceso patogénico y un primer paso en cuanto a respuesta del huésped se refiere. Así el proceso 2 es la activación de la inmunidad innata.

Si los PMN no son capaces de controlar el ataque inicial del microorganismo, se presenta una penetración tanto de bacterias como de sus productos en los tejidos; lo cual constituye el tercer proceso en el avance de la enfermedad. ⁽²⁾

Algunos agentes periodontopatógenos pueden invadir las células. Esta facultad de penetración constituye uno de los mecanismos de virulencia importantes de los microorganismos.

En la etapa de colonización de la biopelícula, el sistema inmune humoral mantiene controlada a la flora bacteriana normal. En la etapa de invasión, la respuesta de los PMN controla la infección, persistiendo la inflamación. En la etapa destructiva, los antígenos no controlados estimulan la respuesta de macrófagos y linfocitos con la consiguiente liberación de citocinas, para conducir a la destrucción periodontal. Finalmente, el mismo sistema inmune se encarga de la etapa de reparación mediada principalmente por macrófagos y fibroblastos. ^(1,2)

La más reciente contribución de los investigadores al entendimiento de la enfermedad periodontal viene de estudios acerca de que el papel de la enfermedad periodontal moderada no tratada es considerada como un factor etiológico para otras enfermedades sistémicas.



Uno de los mecanismos explicatorios está basado en el concepto de que la enfermedad periodontal tiene efectos en la diseminación sistémica de mediadores de la inflamación tales como, **la Proteína C Reactiva (PCR)**, la Interleucina-1 (**IL-1**), Interleucina-6 (**IL-6**) y el factor de Necrosis Tumoral alfa (**FNT α**), cada uno como posible respuesta activada por alguna infección local, por daño inflamatorio en los tejidos periodontales y diseminación sistémica de bacterias y toxinas durante el curso de la enfermedad. ⁽³⁾ La enfermedad periodontal, induce una respuesta periférica inflamatoria e inmune, reflejada en las concentraciones elevadas de Proteína C-Reactiva (PCR) y anticuerpos de clase IgA.

Recientemente, la atención se ha incrementado acerca del efecto de la enfermedad periodontal sobre las concentraciones de lipoproteínas y la inflamación, dos contribuyentes principales en la patogénesis de enfermedades cardiovasculares (**ECV**). También se sabe que las infecciones agudas influyen en los niveles de lipoproteínas como parte de la reacción de fase aguda. ⁽⁴⁾

Los altos parámetros de inflamación sistémica han sido identificados como indicadores de enfermedades cardiovasculares; por ejemplo, los niveles de PCR en un rango mayor de 1 a 3 mg/L, actualmente es considerado como factor de riesgo para eventos cardiacos y cerebrovasculares. También los niveles elevados de la Interleucina-6 (IL-6) en plasma han sido asociados con angina de pecho inestable y el número de leucocitos con otras enfermedades cardiovasculares. ⁽⁵⁾



Se ha propuesto que la elevación de los niveles de PCR, IL.6 y leucocitos en pacientes con enfermedades cardiovasculares puede ser el resultado de infecciones crónicas y procesos inflamatorios, en particular infecciones producidas por ***Helicobacter pylori***, ***Clamydia pneumoniae*** y ***citomegalovirus (CMV)***.⁽⁵⁾

La prevalencia de ECV parece ser más alta en aquellos individuos en quienes la periodontitis coexiste con niveles elevados de PCR. Esto puede indicar que la enfermedad periodontal es un factor de riesgo para las ECV en individuos que reaccionan ante la infección con una respuesta sistémica inflamatoria e inmune.

Por lo tanto, la enfermedad periodontal no debe ser visualizada sólo como un proceso de enfermedad localizado debido a que tienen efectos periféricos que incluyen cambios proaterogénicos en las lipoproteínas y las respuestas sistémicas inflamatoria e inmune. La interacción entre la inflamación y las lipoproteínas alteradas es reconocida como un factor clave en la patogénesis de la aterosclerosis.

La Periodontitis podría representar un factor de riesgo significativo para las ECV. Ya que se trata de un proceso infeccioso crónico con una alta prevalencia y que no siempre responde adecuadamente al tratamiento.⁽⁴⁾

De acuerdo con los estudios de varios investigadores se determinó, que los individuos con enfermedad periodontal, concentraciones elevadas de PCR y los niveles elevados de anticuerpos séricos contra patógenos periodontales, tienen un riesgo mucho más alto de ECV, sobretodo los individuos que reaccionan con una respuesta infecciosa e inflamatoria exacerbada.



CAPITULO 1

ENFERMEDADES PERIODONTALES.

* * * * *



1.1 Etiopatogenia de la enfermedad periodontal.

La **patogénesis** de la enfermedad periodontal es una secuencia de procesos que inician desde la salud hasta la presentación de lesiones características, incluidas la formación de bolsas periodontales y la pérdida de inserción de los tejidos periodontales (encía, el tejido conectivo y hueso alveolar).⁽¹⁾

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad periodontal son el resultado de una compleja interacción entre los agentes patológicos, específicamente de las bacterias encontradas en la placa dentobacteriana y el huésped.⁽²⁾ En este capítulo se describen los diferentes factores locales que influyen en el curso de la enfermedad y como van modificando los procesos inherentes en la interacción del huésped-microorganismo.

La **inflamación** es la característica principal de la enfermedad periodontal y **la placa dentobacteriana** es el factor etiológico responsable para inducir el proceso inflamatorio. La respuesta del huésped ante la presencia de la placa dentobacteriana, es influenciada por el genotipo de cada individuo, y por el medio ambiente. Las variaciones genéticas o mutaciones que modulan la respuesta de cada individuo ante la injuria bacteriana han sido identificadas y en algunos casos, asociadas con formas severas de enfermedad periodontal.^(1,2)

El reconocimiento de que las enfermedades periodontales son infecciones crónicas e inflamatorias resulta importante para entender sus patogénesis.



1.1.1. Infección.

La **infección** se define como un proceso por el cual los microorganismos patógenos invaden a los tejidos u órganos del cuerpo y causan daño seguido de un fenómeno reactivo. ^(1,2)

De manera que, las enfermedades periodontales son infecciones causadas por microorganismos cuyos productos penetran al tejido conectivo gingival, desencadenando una serie de eventos inflamatorios que eventualmente conducen a la pérdida del tejido periodontal. ⁽¹⁾

Algunos de los patógenos periodontales que pueden ser clasificados como clásicos y se encuentran implicados en este proceso son: ***Actinobacillus actinomycetemcomitans***, ***Porphyromonas gingivalis***, ***Campylobacter rectus***, ***Fusobacterium nucleatum***, ***Prevotella intermedia***, ***Bacteroides forsythus***, ***Capnocytophaga ochracea*** y algunos ***Treponemas*** y **espiroquetas**. ^(6,7,8)

El ***A. actinomycetemcomitans*** puede pasar a través de las células epiteliales al tejido conectivo subyacente, mientras que ***P. gingivalis*** puede invadir y persistir en las células epiteliales y producir enzimas líticas. ^(6,7,8)

La progresión de la inflamación gingival y periodontal en función de la evidencia clínica e histopatológica se clasifica en tres estadios:

La **lesión inicial** aparece como respuesta inflamatoria aguda con la infiltración característica de neutrófilos.



Los cambios vasculares en células epiteliales; así como la degradación de colágeno son aparentes, la atracción quimiotáctica de los neutrófilos hacia el surco gingival, es causada por los componentes y productos de la biopelícula bacteriana y sus efectos vasodilatadores. ⁽⁶⁾

La **lesión temprana** es caracterizada por infiltración de células linfoides, denominadas linfocitos T, y pérdida de colágeno; mientras que en la **lesión establecida** predominan los linfocitos B y células plasmáticas. ⁽⁶⁾

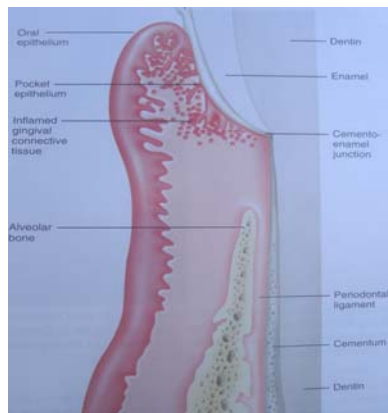


Fig. 1 Lesión temprana en el periodonto. Se da la filtración de células inflamatorias como Linfocitos T, Neutrófilos y algunas células plasmáticas. ⁽⁷⁾

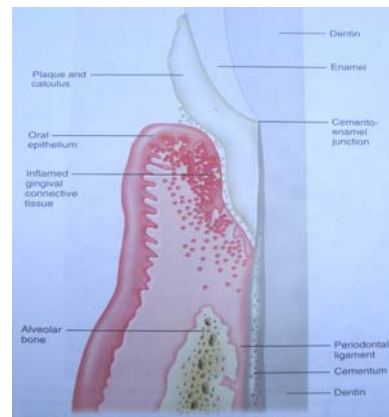


Fig. 2 Lesión establecida en el periodonto. Proliferación del epitelio y destrucción de colágeno. ⁽⁷⁾

Hay evidencia directa que explica los mecanismos específicos, la aparición y progresión de las lesiones gingivales, donde el infiltrado crónico inflamatorio no es característico de la lesión temprana y establecida; más bien es la proliferación de el epitelio y la destrucción de colágeno. ⁽⁶⁾



La acumulación de placa microbiana en la superficie dental adyacente a los tejidos gingivales pone a las células del epitelio del surco, el epitelio oral y el epitelio de unión en contacto con los productos de desecho, enzimas y componentes superficiales de las bacterias colonizantes. Al aumentar la carga bacteriana, aumenta la irritación de los tejidos del huésped por estas sustancias. ^(2,9)

Las respuestas del huésped son muy peculiares, pues en ellas participan anticuerpos o reacciones inmunitarias celulares dirigidas a antígenos bacterianos específicos. ^(8,9)

Se sabe que muchas de las bacterias específicas vinculadas con la enfermedad periodontal son anaerobios gramnegativos, los cuales pueden causar destrucción periodontal. sin embargo, hay que mencionar, que no son frecuentes las infecciones sistémicas graves causadas por bacterias periodontales, siempre y cuando las respuestas protectoras del huésped sean efectivas. ⁽⁸⁾

Por lo tanto, el efecto principal de la respuesta del huésped hacia los microorganismos que causan infecciones periodontales es localizar y confinar la destrucción de los tejidos en el periodonto y proteger al huésped de las infecciones sistémicas.

Las bacterias son los agentes causales primarios de la gingivitis y de diversas formas de enfermedad periodontal.



En general, estos microorganismos de la biopelícula bacteriana pueden ser parte de la microflora nativa, que bajo ciertas circunstancias incrementan en cantidad, rompiendo el equilibrio existente en salud ante la presencia de bacterias y las defensas del huésped contra éstas mismas, desencadenando una respuesta inflamatoria.^(6,8,9)

1.2 Fases de la etiopatogénia de la enfermedad periodontal.

La división de la patogénesis de la enfermedad periodontal en estas fases operacionales pueden llevar a cabo métodos para intervenir en la prevención y el tratamiento de la enfermedad en una fase susceptible.

Los avances recientes en la comprensión de los cambios tisulares y las interacciones microorganismo-huésped que ocurren en las enfermedades periodontales nos llevan a proponer cuatro fases:

- ***Colonización.***
- ***Invasión.***
- ***Destrucción.***
- ***Reparación.***

* * * * *



1.2.1 Colonización.

Al principio una película salival es depositada sobre la superficie del esmalte o el cemento. Esta película pronto se coloniza por microorganismos como el ***Streptococcus sanguis*** y especies de ***Actinomyces***, los cuales se adhieren de modo específico y no específico a la superficie cubierta por la biopelícula. A su vez, otros organismos se unen a estas superficies dentales ligeramente colonizadas. Ya que se encuentran adheridas a la superficie dental, los microorganismos crecen y el volumen de la placa aumenta. ^(6,10)

La placa también progresa apicalmente por el crecimiento bacteriano y la migración de microorganismos móviles. El líquido gingival, los factores de crecimiento y el factor quimiotáctico hacen que las espiroquetas migren al surco gingival o a la bolsa periodontal. De modo similar, la movilidad de microorganismos les permite migrar apicalmente dentro del surco gingival o de la bolsa periodontal.

Dentro de microorganismos móviles que se encuentran en la bolsa periodontal están los deslizantes, como la ***Capnocytophaga***, y los ***Vibrios*** anaerobios flagelados. Los microorganismos que colonizan la zona subgingival tienen mecanismos de adhesión al diente, al epitelio de la bolsa, o a otros microorganismos, ya que deben resistir el flujo hacia fuera del líquido gingival. ^(6,10)



1.2.2 Invasión.

En esta fase, microorganismos enteros, componentes de microorganismos como las vesículas, sus productos, o ambos, penetran o invaden la encía a través del surco o epitelio de la bolsa. Estas bacterias o sus productos penetran al tejido conectivo en una medida variable, aún hasta la superficie del hueso alveolar. La penetración bacteriana parece estar limitada en la mayor parte de las formas de enfermedad periodontal; sin embargo, la invasión del tejido conectivo gingival profundo por ***A. Actinomycescomitans*** variables se ha observado de manera regular en la periodontitis juvenil localizada. También se sabe que las bacterias, en particular las espiroquetas, invaden el tejido de la gingivitis ulcerosa necrosante. ^(6,10)

En la periodontitis del adulto, el ***P. gingivalis*** se encuentra en los espacios entre las células epiteliales de las bolsa y en los tejidos conectivos que se encuentran inmediatamente debajo del epitelio, pero no con frecuencia en los tejidos conectivos profundos. La penetración de este tejido por antígenos bacterianos se indica por las respuestas sistémicas inmunitarias que son específicas a sus puestos patógenos periodontales en la flora subgingival.

Los antígenos bacterianos probablemente penetran o se adhieren a los tejidos para ocasionar una respuesta inmunitaria; por tanto, es razonable que los antígenos, entre ellos las moléculas, como colagenasa y toxinas macromoleculares tales como las endotoxinas, penetren en los tejidos gingivales, donde desencadenan las respuestas del huésped y causan daño tisular directo. ^(6,10)



1.2.3 Destrucción.

Una vez que el microorganismo o sus productos han penetrado en los tejidos, la destrucción puede proseguir. Hay dos grupos de mecanismos que explican la destrucción tisular:

- Los **efectos directos** de las bacterias o sus productos y
- Los **efectos indirectos** o mediados por el huésped.

Los efectos tóxicos directos, como los ejercidos por exotoxinas o enzimas histolíticas como la colagenasa bacteriana, ocasionan la destrucción de los tejidos periodontales. Asimismo, las reacciones y los productos tóxicos mediados por el huésped son desencadenados por componentes bacterianos, lo que produce destrucción del tejido.

Un ejemplo de este es el impulso de macrófagos para producir colagenasa mediante las endotoxinas bacterianas de la placa. ^(6,10)

Otro ejemplo es el estímulo bacteriano de respuestas celulares inmunitarias con liberación local de citocinas como la **Interleucina-1 (IL-1)** y la prostaglandina **PGE2** lo cual ocasiona resorción ósea. ^(6,10)



1.2.4 Reparación.

En esta fase se alivia la inflamación y sanan los tejidos periodontales. Se sabe muy poco acerca de esta fase; sin embargo, esta claro por los estudios histopatológicos y clínicos que la enfermedad periodontal es episódica; que pasa por periodos de exacerbación y remisión. Estos periodos se caracterizan por reducción de la inflamación, restauración de los tejidos gingivales con colágenos y con frecuencia, fibrosis gingival. Los cambios en los contornos del hueso alveolar, con remodelación y formación de revestimientos escleróticos radiográficamente aparentes de las bolsas infraóseas, suceden durante la remisión, lo cual indica que se está llevando a cabo la reparación.

La reparación espontánea durante la remisión rara vez restaura la altura del hueso alveolar perdido o la inserción del tejido conectivo. Estos permanecen como evidencia de periodontitis previa. ^(6,10)

Aunque se pueden describir cuatro fases en la patogenia de la enfermedad periodontal, la secuencia temporal de estos cambios resulta compleja.

Es muy probable que la colonización preceda todas las otras fases, pero la invasión y destrucción tisular pueden ocurrir juntas. La invasión del tejido puede ser pasajera, inmediatamente anterior a la fase de destrucción; pero la invasión del tejido puede continuar, lo que da como resultado el avance de la lesión periodontal.



Los factores que afectan la invasión, tales como el aumento de la permeabilidad de la encía, probablemente son los mas importantes en el inicio de la enfermedad periodontal. La fase de reparación es muy distinta de la colonización e invasión tisular y termina con la destrucción tisular.^(2,7)

1.3 Respuesta inflamatoria en la enfermedad periodontal.

La enfermedad periodontal es un proceso local inflamatorio y que también se caracteriza por la respuesta sistémica inflamatoria del huésped. A diferencia de la gingivitis ésta se caracteriza por la pérdida de tejido conectivo y destrucción del hueso alveolar. El proceso inflamatorio e inmune en los tejidos periodontales son una respuesta no solo a una especie microbiana, sino a gran cantidad de microorganismos y sus productos, que actúan durante un periodo relativamente prolongado.^(2,6,8,9)

Este proceso inflamatorio local se caracteriza por la infiltración de productos bacterianos y **células proinflamatorias**; incluyendo leucocitos polimorfonucleares (**PMN**), macrófagos, linfocitos y células plasmáticas, a los tejidos periodontales. Los macrófagos activados liberan **citocinas**, tales como, la prostaglandina E2 (**PGE2**), **Interleucina-1 (IL-1)** y el **Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT α)**.^(7,8,9) Estas **citocinas proinflamatorias** estimulan un número de acontecimientos que ocurren durante la enfermedad periodontal, que incluyen la inducción de moléculas de adherencia y otros mediadores que facilitan y amplifican la respuesta inflamatoria, la estimulación de la metaloproteinasa de la matriz y la resorción del hueso.⁽⁹⁾

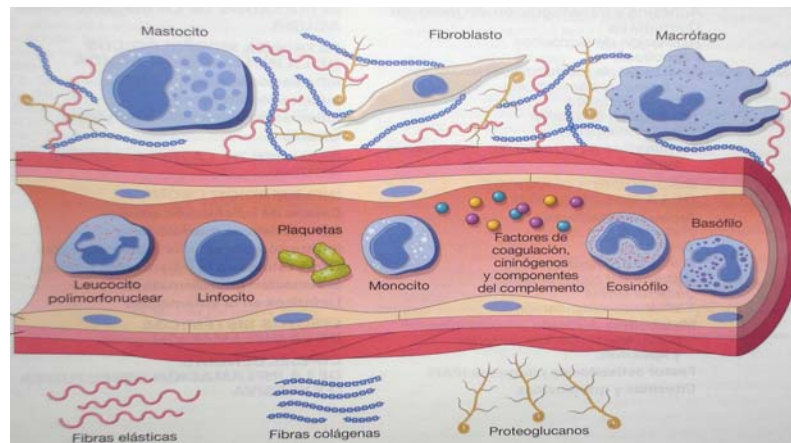


Fig. 3 Componentes de la respuesta inflamatoria: Células circulantes del tejido conectivo y proteínas.¹¹

El uso de **antagonistas** de la IL-1 y del FNT α en la enfermedad periodontal ha demostrado una relación de causa-efecto entre la actividad de estas citocinas. (8, 9,11)

Los mediadores de la inflamación inician en el seno de los tejidos una respuesta inflamatoria que corresponde al proceso inflamatorio clásico.

Se produce una tumefacción de los tejidos al acumularse líquido y se genera la gingivitis clínica. En las primeras etapas, los PMN predominan debido a la movilidad y flexibilidad de estas células y los efectos de las moléculas de adhesión sobre los vasos sanguíneos a los que preferentemente se unen a los PMN en las etapas iniciales de la inflamación. Además se genera un gradiente quimiotáctico desde el surco hacia el tejido conectivo y de esta forma, los PMN son atraídos hacia el surco gingival.



Los factores quimiotácticos que intervienen en este proceso son las proteínas; tales como, la proteína quimioatrayente proveniente de monocitos-1 (**MCP-1**); y quimiocinas, como las **Interleucinas -6 y 8 (IL-6 e IL-8)**, moléculas producidas por los neutrófilos, y las moléculas derivadas de la activación del sistema de complemento. ⁽¹¹⁾

Tabla 1. Citocinas y moléculas asociadas con la destrucción del tejido periodontal.⁷		
Citocinas / Moléculas	Sitio de origen	Acción principal
IL-1. FNT-α	Monocitos / Macrófagos, Células T	<ul style="list-style-type: none">• Efectos preinflamatorios, Quimiotaxis, Incremento en la producción de IL-1 y PGE 2• Estimulación de osteoclastos• Incremento en la producción de MMPy• Activación de las células T
IL-6	Células T, Monocitos / Macrófagos, Fibroblastos, Células epiteliales	<ul style="list-style-type: none">• Efectos preinflamatorios, Incremento en la producción de IL-1, PGE 2, MMP
IL-8	Células epiteliales	<ul style="list-style-type: none">• Migración transepitelial y quimiotaxis de los PMN
MMP-1	Fibroblasto, Monocito / Macrófago, Células epiteliales	<ul style="list-style-type: none">• Colagenaza
PGE ₂	Monocito / Macrófago, Fibroblastos	<ul style="list-style-type: none">• Estimulación de osteoclastos• Incremento de la producción de MMP

De esta manera, los PMN son atraídos a la zona junto con otros leucocitos, como monocitos, macrófagos y linfocitos. Los macrófagos son probablemente el único tipo de célula, además del neutrófilo, que tiene una función útil en el surco, es decir, pueden fagocitar PMN muertos y agonizantes y así retirarlos de la zona.



Esto es muy útil para el huésped, pues los PMN agonizantes o sobreactivados son capaces de degranular, liberar enzimas de una manera descontrolada, pudiendo causar daño e irritación a los tejidos del huésped y una exacerbación posterior de la inflamación. En algunos casos, estas reacciones que se extienden profundamente en el tejido conectivo y más allá del fondo de la bolsa pueden afectar al hueso alveolar en ese proceso destructivo. ^(2,6)

La otra función principal del antígeno, no es operativa en el surco puesto que no puede regresar a los tejidos linfáticos del huésped, donde completaría esta función.

Esto nos lleva a la conclusión de que el papel de los macrófagos y las funciones inmunitarias de los linfocitos T y B tienen lugar dentro del tejido conectivo.

Estas células inmunitarias pueden ser ancladas a los tejidos por la capacidad de las moléculas de adhesión, como la CD44, para que puedan funcionar allí y no se pierdan en el surco. Estas moléculas aumentan en número durante la inflamación por diversas citocinas proinflamatorias producidas por una variedad de células; principalmente por monocitos, macrófagos y linfocitos T. ⁽¹²⁾

No es sorprendente que los leucocitos que necesitan permanecer en el tejido conectivo para desempeñar sus funciones posean grandes cantidades de estas moléculas de adhesión a los tejidos, mientras que las células como los PMN, que funcionan en estrecha proximidad con los microorganismos, tengan menos moléculas de adhesión.



El papel de las moléculas específicas de adhesión intercelular (**ICAM-1**) y vascular (**VCAM-1**), en el epitelio de unión puede ayudar a los movimientos de los PMN hacia el surco y de hecho, están regulados por la acción directa de los productos bacterianos y por las citocinas producidas por los PMN.

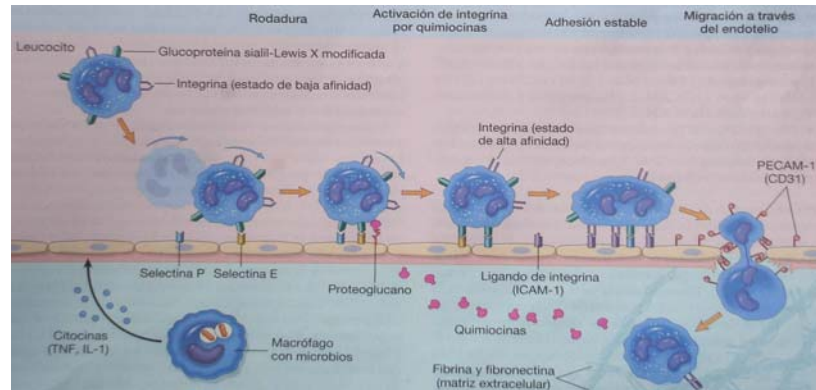


Fig. 4 Moléculas de adhesión del endotelio. Los receptores de adhesión implicados pertenecen a 4 familias moleculares (las selectinas, la familia de las inmunoglobulinas, las integrinas, y las glucoproteínas.¹¹

Así mismo, la importancia de estas moléculas se manifiesta por la extensa destrucción periodontal observada en enfermedades como la deficiencia de adhesión leucocitaria (LAD) donde los dientes literalmente son exfoliados al erupcionar y aún cuando los vasos contengan grandes cantidades de PMN, su número es escaso en los tejidos y en el surco gingival.

Al aumentar la inflamación, el proceso inmune se inicia (si esta es la primera respuesta a los antígenos) o se reinicia (respuesta atípica). Las células de Langerhans en el epitelio toman material antigénico derivado de los microorganismos y los transportan al tejido linfoide donde se produce la presentación de los antígenos a los linfocitos.



Esta presentación tiene como resultado el compromiso de los linfocitos que vuelven al sitio de la exposición microbiana donde los linfocitos B se transforman en plasmocitos y producen anticuerpos o los linfocitos T ayudan a la respuesta humoral y desarrollan respuestas inmunitarias de mediación celular frente a esos microorganismos. ^(2,6,11,12)

Otro fenómeno que se presenta en el proceso inflamatorio es el denominado **opsonización**; donde los anticuerpos pueden ser producidos local o sistémicamente y actúan agregando o aglutinando a los microorganismos y junto con los PMN permiten una fagocitosis eficiente. ^(12,13) Por lo tanto, las personas que pueden desarrollar una respuesta de anticuerpos eficaz pueden ser mas resistentes a la periodontitis que aquéllas en que la respuesta inmune es deficiente en cantidad o calidad.

La acumulación de PMN y su actividad en el surco gingival tiene como resultado la liberación de muchas enzimas que ocasionan efectos perjudiciales para los tejidos del huésped, igual que para los microorganismos. Además, la infiltración inmunitaria necesita espacio en el periodonto para comenzar su función y deben perderse componentes estructurales con el fin de crear el espacio físico para esos leucocitos infiltrados. Mas aún, las capas epiteliales son destruidas, el epitelio se reforma en una ubicación mas apical y se forma la bolsa. Al extenderse la infiltración, se reabsorbe el hueso con el fin de dejar más espacio para las células de defensa. Se forma tejido de granulación fuertemente vascularizado y lleno de plasmocitos productores de anticuerpos. ^(2,6) Este tejido de granulación requiere mas espacio y muchas de sus células producen enzimas degradantes de la matriz y citocinas que directa e indirectamente degradan aun mas el tejido conectivo y el hueso.



Las reacciones inflamatoria e inmunitaria frente a la placa microbiana constituyen los rasgos predominantes de las gingivitis y la periodontitis.

Estos procesos actúan en los tejidos gingivales para protegerlos contra el ataque microbiano y evitan que los microorganismos se extiendan o invadan los tejidos. ⁽¹²⁾ Finalmente si no se les reprime, los microorganismos continuaran generando productos perjudiciales para el huésped, éste continuará dando una respuesta fallida, la bolsa profundizara, el tejido de granulación se extenderá, se perderá hueso y ligamento periodontal y finalmente desaparecerán las estructuras de sostén del diente originándose la exfoliación.

En resumen, se han logrado grandes procesos en la comprensión de la patogénesis de la enfermedad periodontal, el papel principal de las bacterias como agentes etiológicos y la participación modificadora decisiva de las respuestas del huésped.

Cuando no hay control de la virulencia de los agentes periodontopatógenos por parte del huésped, estos microorganismos producen grandes infecciones sistémicas. Sin embargo, también resulta claro que el periodonto a menudo es destruido en esta lucha por proteger al huésped. La intervención en fases críticas en la patogénesis de la enfermedad periodontal será posible cuando haya más información disponible. ⁽¹⁴⁾



Uno de los mecanismos explicatorios está basado en el concepto de que **la enfermedad periodontal** tiene efectos en la diseminación sistémica de los mediadores de la inflamación ya antes mencionados, cada uno como posible respuesta activada por alguna infección local, por daño inflamatorio en los tejidos periodontales y diseminación sistémica de bacterias y toxinas durante el curso de la enfermedad.

El entendimiento de todo este proceso viene de estudios acerca de que el papel de la enfermedad periodontal moderada no tratada es considerada como un factor etiológico para otras enfermedades sistémicas.⁽³⁾

* * * * *



CAPITULO 2

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.

* * * * *



2.1 Etiopatogenia de las enfermedades cardiovasculares.

Las enfermedades cardiovasculares implican la acumulación progresiva de lípidos, elementos fibrosos, macrófagos y linfocitos en las grandes arterias, con localización aórtica, coronaria y cerebral. ⁽¹⁵⁾ Son responsables de más mortalidad que cualquier otro tipo de enfermedad humana. Los trastornos de las venas causan con menos frecuencia problemas clínicamente significativos. Las anomalías vasculares producen enfermedad clínica por dos mecanismos principales:

- **Debilitamiento** de las paredes, que conduce a la dilatación o rotura.
- **Estenosis** u obstrucción completa de las luces, que se pueden producir en forma progresiva (p.ej., aterosclerosis) o brusca (p.ej., trombosis o embolia). ⁽¹¹⁾



Fig. 5 Moléculas de adhesión del endotelio. Los receptores de adhesión implicados pertenecen a 4 familias moleculares (las selectinas, la familia de las inmunoglobulinas, las integrinas, y las glucoproteínas).¹¹



Por lo que, el evento crucial en el desarrollo de las enfermedades cardíacas es la formación de un trombo, el cual obstruye el aporte sanguíneo al músculo cardíaco; durante las primeras horas de ésta oclusión coronaria, ocurre la isquemia cardíaca con cambios clínicos y anormales reflejados en el ECG. Si la oclusión persiste por más de 6 horas, hay una falta de oxígeno a las células del miocardio que empieza a morir.

La muerte de las paredes musculares da como resultado una serie de anomalías cardiovasculares complejas tales como: taquicardia, trombosis coronaria, isquemia del Miocardio e Infarto. ⁽¹⁷⁾

Para comprender mejor las enfermedades vasculares, primero deben considerarse algunas características anatómicas y funcionales de éstos tejidos, altamente especializados y dinámicos.

2.2 Patología.

2.2.1 Células de la pared vascular y su respuesta a la lesión.

Como principales componentes celulares de los vasos sanguíneos, las **células endoteliales (CE)** y las **células del músculo liso (CML)**, tienen un importante papel en la biología y patología vasculares. La función integrada de estas células es crítica para los mecanismos mediante los cuales la vasculatura se desarrolla y responde a los estímulos hemodinámicos y bioquímicos. ⁽¹⁵⁾



2.2.2 Células endoteliales.

Las **CE** proporcionan el tapizado continuo, con un grosor de una sola célula, de todo el sistema cardiovascular, conocido en conjunto como **endotelio**.

Este es un tejido multifuncional versátil, con muchas propiedades sintéticas y metabólicas y un participante activo en las interacciones sangre-tejido. Como membrana semipermeable, el endotelio controla la transferencia de moléculas pequeñas y grandes a través de la pared vascular. En la mayoría de las regiones, las uniones intercelulares son normalmente impermeables a las moléculas grandes, como las proteínas plasmáticas; sin embargo, las uniones relativamente lábiles entre las **CE** se pueden ampliar bajo la influencia de factores hemodinámicos (p.ej., presión arterial alta) y sustancias vasoactivas (p.ej., histamina en caso de inflamación).⁽¹¹⁾

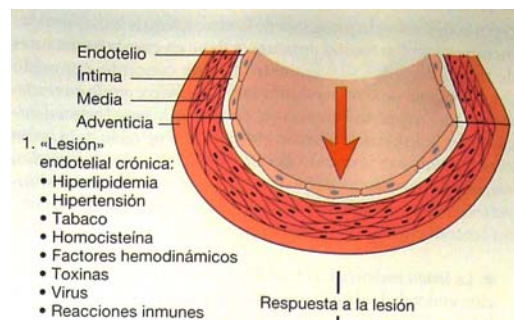


Fig. 6 Hipótesis de la evolución de los cambios de la pared arterial en respuesta a la lesión. Condiciones normales.¹¹



Las **CE** estructuralmente intactas pueden responder a varios estímulos fisiopatológicos mediante ajustes de sus funciones usuales (constitutivas) o expresión de nuevas propiedades adquiridas (inducibles), un proceso denominado activación endotelial. Los inductores de ésta activación, comprenden citocinas y productos bacterianos que causan inflamación y shock séptico, estrés hemodinámico y productos lipídicos, críticos para la patogenia de la aterosclerosis. ⁽¹⁾

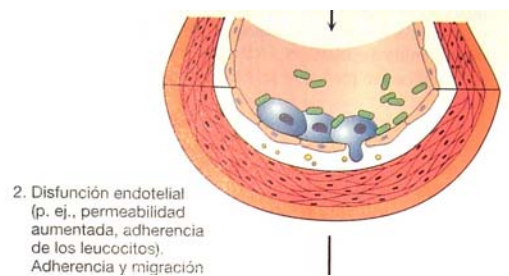


Fig. 7 Lesión endotelial. Permeabilidad aumentada, adherencia de los leucocitos, adherencia y migración de los leucocitos.¹¹

2.2.3 Células de músculo liso vascular.

Como elemento celular predominante de la capa media vascular, las **CML** son responsables de la vasoconstricción y vasodilatación en respuesta a estímulos normales o farmacológicos. También sintetizan colágeno, elastina y proteoglicanos, y elaboran factores de crecimiento y citocinas. Emigran a la íntima y proliferan después de la agresión vascular. ⁽¹¹⁾

Así pues, las CML, son los elementos importantes en la reparación vascular normal y de procesos patológicos como la aterosclerosis. ^(11,17)

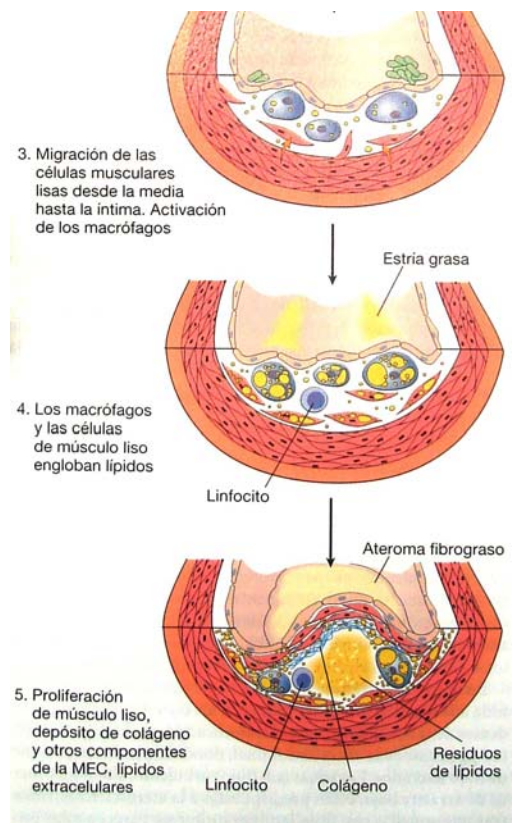


Fig. 8 Migración de los monocitos y las células del músculo liso hacia la íntima. Proliferación de CML en la íntima. Placa bien desarrollada .¹¹

Las actividades migratorias y proliferativas de las CML, son reguladas por promotores e inhibidores del crecimiento. Entre éstos se incluyen el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), así como **endotelina 1**, trombina, factor de crecimiento de fibroblastos (**FGF**), interferón gamma (**IFN- γ**) e Interleucina **1(IL-1)**.⁽¹¹⁾



2.2.4 Desarrollo, crecimiento y remodelación de los vasos.

La formación de los vasos es uno de los procesos más complejos, en el que participan interacciones celulares altamente dirigidas y específicas con factores reguladores y sustratos adhesivos. La angiogénesis conlleva diferenciación, proliferación e interacción de células endoteliales y de músculo liso para crear nuevos vasos sanguíneos maduros. La formación de una capa muscular dota a los vasos sanguíneos de propiedades vasoelásticas y vasomotoras, que se adaptan a las necesidades cambiantes de perfusión tisular. La estimulación de la angiogénesis para potenciar la perfusión tisular en la enfermedad isquémica es un objetivo terapéutico. ⁽¹¹⁾

En contraste, la angiogénesis contribuye a la patogenia del crecimiento tumoral, artritis y otras enfermedades. ⁽¹¹⁾

2.2.5 Engrosamiento de la íntima: una respuesta a la lesión de la íntima vascular.

La lesión vascular (pérdida aguda de **CE** o lesión/ disfunción endotelial crónica) estimula el crecimiento de **CML**. La reconstitución de la pared vascular dañada es una respuesta de cicatrización fisiológica que incluye la formación de una **neoíntima**, en la que las **CML**:

- Migran desde la media hasta la íntima
- Se multiplican como CML de la íntima
- Sintetizan y depositan MEC.



Durante la respuesta de reparación, las CML experimentan cambios que recuerdan a la dediferenciación. En la íntima, estas células pierden la capacidad de contraerse y adquieren la de dividirse. Así, existe una disminución de los filamentos contráctiles y un aumento de las organelas participantes en la síntesis de proteínas, como el retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi. Las CML de la íntima pueden retornar a un estado no proliferativo cuando la capa endotelial suprayacente se establece después de una lesión aguda o cesa la estimulación crónica. Sin embargo, una respuesta de curación exagerada conduce a engrosamiento o hiperplasia de la íntima, que cuando es excesiva puede causar estenosis u oclusión de los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre. ⁽¹¹⁾

En muchos adultos, la íntima y la media de arterias en otros aspectos normales, como las arterias coronarias, tienen aproximadamente el mismo grosor.

La falta de consecuencias perjudiciales de ese tipo de engrosamiento de la íntima sugiere que no se trata de una lesión precoz de aterosclerosis, y que no presagia necesariamente otra enfermedad. ^(15,16)

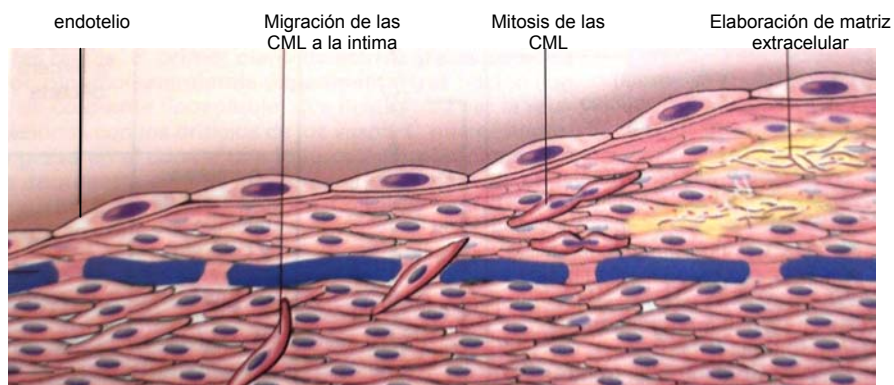


Fig. 9 Esquema de mecanismo de engrosamiento de la íntima, que resalta la migración de las células del músculo liso a la íntima.¹¹



2.3 Respuesta inflamatoria en las enfermedades cardiovasculares.

Los mecanismos de inflamación median la iniciación, la progresión y las complicaciones de las lesiones ateroscleróticas.

Durante la última década se ha pensado que el proceso en las enfermedades cardiovasculares tiene un componente inflamatorio muy importante, al grado de considerar a éstas como enfermedades inflamatorias, esta idea se deriva del hallazgo durante los síndromes coronarios agudos, de sustancias y componentes que son liberados durante el proceso inflamatorio como son los reactantes de fase aguda; tales como la **Proteína C Reactiva**, la cuenta leucocitaria, la sedimentación globular, múltiples citocinas; tales como la Interleucinas 1 y 6 (**IL-1 y IL-6**); **Selectinas E y P**, el factor de necrosis tumoral α (**FNT α**) y moléculas de adhesión tanto vascular (**VCAM-1**) como celular (**ICAM-1**), algunas metaloproteinasas como la proteína A ligada al embarazo (PAPP-A), la lipoproteína ligada a la fosfolipasa A2, la angiotensina II y muy probablemente también la infección como mecanismo inflamatorio entre las cuales figuran la de **Clamydea pneumoniae, los citomegalovirus, el herpes virus y el Helicobacter pilori.** ⁽¹⁸⁾

Dicho proceso está mediado por productos tisulares como la histamina, la bradicinina, la serotonina, las prostaglandinas y la producción del sistema de coagulación, pero además de respuesta celular mediada por neutrófilos, eosinófilos, monocitos, y macrófagos productores de proteínas solubles llamadas citocinas.⁽¹⁸⁾



En estudios histopatológicos, bioquímicos y moleculares de placas ateromatosas y de los vasos sanguíneos de pacientes con disfunción endotelial, demuestran la existencia de todos los elementos de un proceso inflamatorio, tales como, la presencia de linfocitos T activados, monocitos y macrófagos, el incremento en la producción de citocinas proinflamatorias como la ***IL-1 β*** , ***IL-6*** y ***el FNT α*** , mismas que estimulan la expresión de selectinas ***VCAM-1*** e ***ICAM-1***, sustancias promotoras de la adhesión de los monocitos a la superficie de las CE. ^(15,16, 18)

Evidencias recientes obligan a entender a la respuesta inflamatoria como un fenómeno sistémico, ya que aún en el caso de una “afección local”, se producen altas concentraciones de potentes citocinas proinflamatorias capaces de inducir la producción de moléculas de adhesión, factores procoagulantes y otros mediadores por parte de las CE y de otros tejidos, mismas que circulan por el torrente sanguíneo en forma soluble y se distribuyen por todo el organismo, produciendo reacciones sistémicas. ^(18,19)

El endotelio normal no favorece la unión de los leucocitos. Sin embargo, en fases tempranas de la aterogénesis, las células endoteliales comienzan a expresar sobre sus superficies moléculas de adherencia selectivas, que unen varias clases de leucocitos.

Las moléculas de adherencias de células vasculares 1 (VCAM-1) se une precisamente a los tipos de leucocitos hallados en los ateromas precoces, humanos y experimentales, los monocitos y linfocitos T. Una vez que los monocitos se adhieren al endotelio: Migran entre las CE para localizarse en la íntima, estimulados en gran parte por quimiocinas, y se transforman en macrófagos y engloban con avidez lipoproteínas, en gran parte ***lipoproteínas de baja densidad LBD (LDL)*** oxidadas.



Aunque el reclutamiento de monocitos y su diferenciación subsiguiente en macrófagos, y finalmente en células espumosas, tienen inicialmente una función protectora, ya que esas células eliminan partículas de lípidos en potencia perjudiciales, la acumulación progresiva acaba conduciendo a progresión de la lesión.

Los **macrófagos** producen IL-1 y FNT, que aumentan la adherencia de los leucocitos. Varias quimiocinas generadas por los macrófagos, entre ellas la **proteína quimiotáctica de los monocitos 1 (MCP-1)**, pueden reclutar más leucocitos hacia la placa. Los macrófagos producen especies de oxígeno tóxicas, que causan oxidación de las lipoproteínas de baja densidad LBD (**LDL**) en las lesiones, y elaboran factores de crecimiento que pueden contribuir a la proliferación de las CML.^(15,11)

Los linfocitos T (tanto CD4 como CD8) también son reclutados hacia la íntima por quimioatrayentes. El intercambio de información entre los macrófagos y las células T conduce a la activación inmune celular y humoral, característica de un estado inflamatorio crónico.

No se ha determinado la identidad de los antígenos responsables de esa activación inmune, pero entre las posibilidades cabe citar antígenos bacterianos y víricos y nuevos antígenos inducidos por constituyentes modificados en la pared arterial o lipoproteínas.^(15,11)

En estudios recientes se ha evidenciado la importancia que tiene la respuesta inflamatoria en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares, en especial la aterosclerosis.



Entre otros factores proinflamatorios destacan la LDL, la cual estimula la producción de factores proinflamatorios como las moléculas de adhesión y factores de crecimiento, incluyendo el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) por las células endoteliales subyacentes. ⁽¹¹⁾

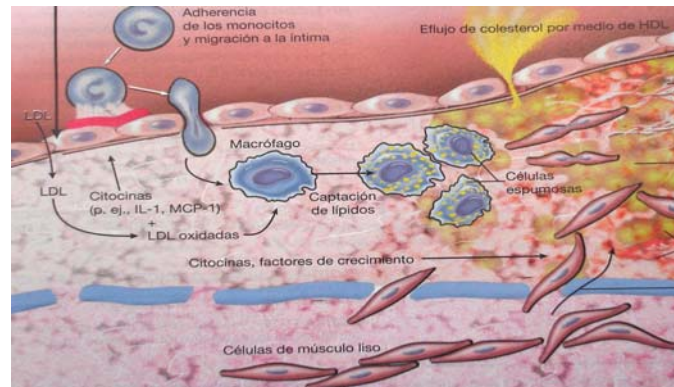


Fig. 10 Esquema de la secuencia hipotética de interacciones celulares en el desarrollo progresivo de la placa aterosclerótica. ¹¹

2.4 Marcadores séricos de inflamación y enfermedad cardiovascular.

Cuando se activa el proceso inflamatorio, como mecanismo de defensa del huésped ante una agresión, que bien puede ser un agente infeccioso o la presencia de **lipoproteínas de baja densidad LBD (LDL)**, se producen diversas sustancias que pueden ser cuantificadas en plasma o suero, denominadas **“marcadores de inflamación”** mismos que han demostrado ser útiles para estratificar a los individuos de acuerdo a su probabilidad de sufrir un evento cardiovascular, siendo más útiles que los niveles de LDL. ⁽¹⁹⁾



Algunos de los marcadores de inflamación más estudiados son la **Proteína C reactiva (PCR)**, la Interleucina-1 y 6 (**IL-1,6**), las moléculas de adhesión intracelular-1 (ICAM-1) y vascular (VCAM-1), el amiloide A sérica (**AS-A**), el fibrinógeno, la homocisteína, la lipoproteína-a (Lp-a), ^(11,18,19,20)

Estudios recientes obligan a cambiar el enfoque tradicional de considerar a la **PCR** tan solo como un indicador de inflamación al demostrar que esta molécula es capaz de estimular en forma directa el desarrollo del proceso ateroscleroso, ya que el mismo rango de concentración se utiliza como bioindicador de inflamación, produce inhibición de la actividad de la sintetasa del óxido nítrico (ON), ⁽²¹⁾ estimula la producción de endotelina-1 (ET-1), la liberación de IL-6, incrementa la síntesis de moléculas de adhesión (MCP-1) y facilita la fagocitosis de las LDL por parte de los macrófagos, además de facilitar la apoptosis de las CE e inhibir la angiogénesis. ⁽²¹⁾

Estudios epidemiológicos sustentan el valor predictivo para riesgo cardiovascular de la PCR y del **fibrinógeno** cuando se asocian a los niveles de colesterol total y/o los niveles de LDL. Otras condiciones clínicas relacionadas con aumento en el riesgo cardiovascular muestran de igual forma un paralelismo entre el incremento de los niveles de PCR, con la gravedad del problema, dentro de los cuales se incluye el síndrome metabólico, la obesidad y la hipertensión arterial sistémica (HAS). ^(20,22)

De todos los indicadores de inflamación correlacionados con el incremento de riesgo cardiovascular, la PCR ha sido la más utilizada en virtud de tener características que le confieren ventajas sobre otras.



Así pues no parece existir duda de que el proceso inflamatorio forma parte del contexto de las enfermedades cardiovasculares por lo menos en lo que respecta a la presentación de los síndromes coronarios agudos y aún cuando algunos autores piensan que la inflamación es el mecanismo que inestabiliza la placa, aún no se sabe con certeza si por que la placa se rompe ocurre la inflamación o si por que la placa se inflama ésta se rompe. Es muy factible que ambos mecanismos sucedan. ⁽¹⁹⁾

2.5 Factores de riesgo cardiovascular.

2.5.1 Definición:

Se entiende al factor de riesgo cardiovascular como un elemento o característica biológica, conducta o enfermedad que cuando está presente las posibilidades de contraer una enfermedad o muerte cardiovascular aumentan, como la angina de pecho, infarto al miocardio (IM) y muerte súbita. ⁽²²⁾

La causa numero uno de mortalidad en todo el mundo es la Cardiopatía Isquémica **(CI)**.

En México, 7.8 individuos se mueren cada hora por problemas cardiacos, haciendo de esta enfermedad una verdadera pandemia del siglo XXI. Cada año mueren aproximadamente 17 millones de personas en el mundo por padecimientos cardiovasculares, cada 4 seg se muere un individuo por cardiopatía y cada 5 seg aparece un evento vascular cerebral.

⁽²²⁾



La etiopatogenia de éstas enfermedades incluyen factores de riesgo, tales como: **Genéticos, niveles de lipoproteínas plasmáticas o ambientales, Hipertensión arterial sistémica (HAS), Diabetes, hábitos dietéticos, obesidad, edad, sexo, tabaquismo y sedentarismo.** ^(15,18,19)

Se conoce también que la modificación de estos factores de riesgo mejoran notablemente el pronóstico de la enfermedad.

2.5.2 Otros factores relacionados.

2.5.2.1 Concentración elevada de lipoproteínas.

Una partícula de LDL estructuralmente es similar al plasminógeno, y en forma experimental puede inhibir la fibrinólisis endógena, así como favorecer la actividad quimiotáctica endotelial. Algunos estudios han demostrado elevación de esta lipoproteína durante síndromes isquémicos agudos, pero sus valores normales varían ampliamente entre la población y son independientes de las concentraciones de otros lípidos.

Sus cifras están moduladas por factores genéticos a través de la transmisión hereditaria autosómica dominante, no se modifican con la dieta, aumenta con la edad y más en personas de raza negra. ^(22,23)



2.5.2.2 Concentración elevada de fibrinógeno.

El **fibrinógeno** es la proteína de la coagulación más abundante en la circulación, y es el precursor de la fibrina, elemento básico de la cascada de la coagulación. La concentración de fibrinógeno se eleva en procesos inflamatorios y condiciona mayor agregación plaquetaria. Se deposita en la pared arterial, donde se convierte en fibrina, favorece la migración y proliferación de CML, y con ello la aterosclerosis; por lo que aumenta la viscosidad sanguínea. En la actualidad es un factor de riesgo para enfermedad aterotrombótica y sus concentraciones se correlacionan con la progresión de placas aterosclerosas, así mismo se ha encontrado como un factor predictivo de mortalidad en pacientes con IM. ^(9,19,22)

2.5.2.3 Infecciones.

El hallazgo de linfocitos T y macrófagos activados en las placas del ateroma sugiere la participación de un estímulo antigénico en la aterogénesis. Los patógenos involucrados con las placas ateromatosas son el **herpesvirus, citomegalovirus (CMV), *Mycoplasma pneumoniae*, *Helicobacter pylori* y *Chlamydia pneumoniae*.**

Los macrófagos infectados por ésta última, sintetizan metaloproteasas que producen citocinas inflamatorias e inducen el estrés oxidativo, favoreciendo la rotura de la placa aterosclerosa. La sepsis producida por gramnegativos produce coagulación intravascular diseminada; los polisacáridos circulantes causan que las células endoteliales y los monocitos incrementen la regulación del factor tisular. ^(17,19, 22,24,25)



2.5.2.4 Proteína C reactiva.

Ésta es considerada una proteína reactante de fase aguda que activa al complemento, estimula la regeneración de superóxidos en los neutrófilos y la síntesis de citocinas inflamatorias y factor tisular.⁽²⁰⁾ Existen investigaciones recientes sobre la asociación de las concentraciones altas de PCR y mayor incidencia de síndromes coronarios, tales como angina de pecho inestable, donde los pacientes que desarrollaron eventos tenían valores de PCR más elevados que en el grupo control, además el riesgo de presentar un evento cardiovascular durante el seguimiento era dos veces superior entre aquellos pacientes que presentaban más altas concentraciones de PCR.^(10,21,24,26)

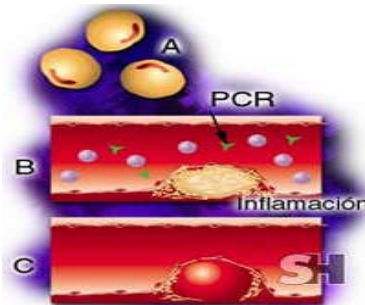


Figura 11. A. Niveles elevados de lípidos (grasas) en la sangre predisponen a la formación de aterosclerosis, B. En una etapa posterior, células inflamatorias, junto con otras células, promueven la formación del trombo, C. el cual tapona la arteria, y produce infarto de corazón⁽¹¹⁾

En los síndromes coronarios agudos, los pacientes presentan valores de PCR significativamente más altos y presentan más episodios isquémicos, por lo tanto, mayor riesgo de muerte intrahospitalaria.



De los marcadores de inflamación, el más útil parece ser la PCR y ésta debe medirse no solo en proceso coronarios agudos, sino también en poblaciones aparentemente sanas porque parece ser un nuevo pronóstico de factor de riesgo el encontrarla elevada, habiendo descartando desde luego otros procesos infecciosos concomitantes.

* * * * *



CAPITULO 3

**PROTEÍNA C REACTIVA: BIOINDICADOR EN EL
PROCESO INFLAMATORIO.**

* * * * *



PROTEÍNA C REACTIVA: BIOINDICADOR EN EL PROCESO INFLAMATORIO.

Siempre que un patógeno logra superar las barreras de superficie y penetra en el cuerpo humano, inevitablemente se enfrenta a una cascada de diversos factores que vigilan a los tejidos internos. Generalmente, estas defensas internas se han agrupado en dos tipos de inmunidad: ***innata y adquirida*** que se componen, cada una de numerosos elementos que tienen la capacidad de llevar a cabo diferentes funciones protectoras. Algunos de estos elementos son células especializadas que tienen la habilidad para reconocer, secuestrar y eliminar diferentes tipos de microorganismos; y por otro lado, macromoléculas solubles (generalmente proteínas) que circulan en la sangre y en el líquido extracelular, haciendo a éstos fluidos inhóspitos para los organismos invasores. ⁽¹³⁾

Un tipo especialmente elaborado e importante de defensa antimicrobiana innata es la proporcionada por un grupo de proteínas séricas que en conjunto constituyen ***la vía del complemento***. ^(10,13)

Con excepción de C3, los mediadores más solubles de la inmunidad innata se encuentran en cantidades relativamente pequeñas en el suero, en condiciones normales. No obstante, las concentraciones de varias de éstas proteínas se pueden elevar hasta 100 veces durante infecciones serias u otros eventos alarmantes, como parte de una reacción protectora coordinada denominada ***respuesta de fase aguda***. ^(10,13)



Durante esta respuesta, el hígado incrementa temporalmente su síntesis de más de 30 proteínas séricas diferentes, a menudo llamadas **proteínas de fase aguda**. Muchas de éstas, como los factores de complemento C3, factor B, la proteína Amiloide P sérica y **la Proteína C reactiva**, participan en la defensa antimicrobiana.⁽¹³⁾

3.1 Definición:

La **proteína C reactiva**, es un bioindicador inespecífico de la inflamación; se le conoce con otros nombres como **PCR** o **reactante de fase aguda**,^(12,13,18,20,27) su nombre se debe a la capacidad para precipitar los polisacáridos C de los pneumococos;⁽¹⁰⁾ es una proteína termolábil que no atraviesa la barrera placentaria.

Se produce en el hígado cuando hay una infección o inflamación aguda en el cuerpo; sus niveles incrementan en suero en una gran variedad de enfermedades inflamatorias, como respuesta a la necrosis tisular y a través de mediadores llamados citocinas; que incluyen a la **IL-1**, **IL-6** y el **FTN α** .^(13,17,18,20,21)

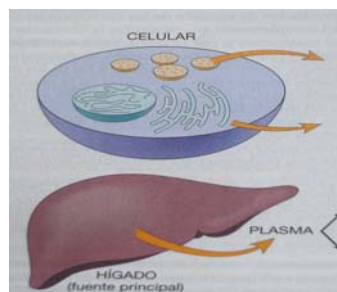


Fig. 12 Mediadores de la inflamación. La producción de mediadores esta dada por productos microbianos o por proteínas del huésped que a su vez, son activadas por microorganismos y tejidos dañados.¹¹



Es una de las proteínas primeramente descubierta en 1930 por Tillet y Frances. Se caracteriza por ser el reactante de fase aguda mejor estudiado y de mayor aplicación clínica en el presente. ⁽²¹⁾

Aunque la PCR fue descubierta hace aproximadamente mas de 70 años, el interés en ella y su relación con otras enfermedades es muy reciente.

3.2 Importancia y utilidad de la PCR.

Con base a los estudios realizados por varios investigadores se obliga a cambiar el enfoque tradicional de considerar a la PCR tan solo como un indicador de inflamación, al demostrar que esta molécula es capaz de estimular en forma directa el desarrollo del proceso ateroscleroso, ya que en el mismo rango de concentración que se utiliza como bioindicador del proceso inflamatorio, produce inhibición de la actividad de la enzima sintetasa del óxido nítrico (ON), ^(19,21) estimula la producción de la **endotelina-1 (ET-1)**, la liberación de **IL-6**, incrementa la síntesis de moléculas de adhesión (**MCP-1**), y facilita la fagocitosis de las **LDL** por parte de los macrófagos, además de facilitar la apoptosis de las células endoteliales e inhibir la angiogénesis. ^(19,21)

El conocimiento que se tiene de la participación de la PCR en el proceso inflamatorio deriva de los hallazgos experimentales relatados en la literatura; ^(3,12,18,20,21) de los cuales el mas representativo es la detección serológica antigénica de la presencia de algunos indicadores de la inflamación en el plasma de pacientes con síndromes coronarios agudos.



Sin duda alguna éste último, es el mayor hallazgo que existe, ya que se han medido numerosos indicadores de la inflamación tales como los leucocitos, diferentes Interleucinas (1,6,8,11), Selectinas P y E, fibrinógeno, la albúmina sérica, el amiloide P sérico, el FNT α , la lipoproteína asociada a la fosfolipasa A2 y la PCR.

De todos estos marcadores el que mayor relevancia ha tenido hasta la fecha parece ser la PCR como indicador de inflamación muy importante en virtud de tener características que le confieren ventajas sobre las otras, por ejemplo:

- Tiene una vida media plasmática relativamente larga (12 a 18 hrs).
- Las variaciones en su concentración con el ritmo circadiano son mínimas.
- Tiene valores similares en los diferentes grupos poblacionales.
- Su determinación es un procedimiento sencillo y de bajo costo.
- Se mide en plasma fresco, almacenado o congelado sin perder su estabilidad molecular. ^(18,19)

Por las características antes mencionadas, la utilidad en la clínica parecería a favor de la PCR; ésto elimina a todos aquellos indicadores que requieren de técnicas sofisticadas para su medición, como los que emplean anticuerpos monoclonales y métodos sofisticados y poco prácticos como las técnicas de inmuno-histoquímica. ⁽¹⁸⁾

La PCR es también de gran utilidad para evaluar la presencia de enfermedades infecciosas, bacterianas e inflamatorias, tales como; la Aterosclerosis y la Artritis Reumatoide. ^(17,18,28,29)



Su determinación es importante debido a que aumenta rápidamente al comienzo de la enfermedad, alcanza niveles pico rápidamente en aproximadamente 50 horas posteriores a la inflamación o injuria tisular; desciende una vez que el estímulo inflamatorio es removido y tiene una vida media de 18 horas; además no solo indica la intensidad de la enfermedad sino también la respuesta del paciente a un tratamiento dado. ⁽²¹⁾

La determinación de PCR ha tenido además otras aplicaciones, se le ha utilizado como un indicador en la recuperación post operatoria pues es útil en la detección y sospecha de infecciones posquirúrgicas relacionadas ó intercurrentes, ya que si bien la PCR aumenta con la cirugía, la evolución natural es la normalización los 5-7 días en ausencia de complicaciones infecciosas; quemaduras, enfermedades cardiovasculares tales como; aterosclerosis, infarto al miocardio, angina de pecho inestable, infarto pulmonar, diabetes tipo 2 y cáncer avanzado. ^(9,17,21,27,30)

La PCR se detecta en suero por reacción con un anticuerpo específico absorbido sobre un soporte de látex. Esta proteína se une a los anticuerpos absorbidos produciendo una aglutinación de las partículas de látex, visiblemente mostradas en el microscopio. La prueba original para su determinación era simple, consta de precipitación hecha en un microcapilar, donde la altura del precipitado definía la cantidad de la PCR. ⁽³¹⁾

Posteriormente fueron diseñados inmunoensayos comerciales que aumentaron la especificidad y sensibilidad de la prueba, se utilizaron nuevas metodologías tales como la turbidimetría y la nefelometría. ^(3,27,31)



Sin embargo, el rediseño de la determinación de la PCR con una mejora sustancial en la sensibilidad mediante el uso de nuevos ensayos de inmunoanálisis y quimioluminiscencia sumado a la automatización de la prueba, han permitido obtener una denominada ***ultrasensible o de alta sensibilidad.*** ^(21,31)

La utilidad de la PCR ultrasensible ha sido apoyada por varios estudios epidemiológicos prospectivos, en los cuales la PCR demostró ser un fuerte predictor de futuros eventos cardiovasculares, además este valor predictivo resultó ser independiente de parámetros tales como la edad, tabaquismo, hipertensión y diabetes. ⁽²¹⁾ El único inconveniente para la determinación de la PCR de alta sensibilidad es que tiene que ser estandarizada aún en todos los laboratorios para su empleo en la clínica cotidiana y deben de conocerse sus valores en otras poblaciones que no sean la Norteamericana o la Europea. ⁽¹⁸⁾

Para realizar un análisis de PCR, no se necesita una preparación especial del paciente; por lo tanto, la utilidad en la clínica parecería estar a favor ésta prueba por su sencillez, bajo costo y fácil disponibilidad, así como de su veracidad en cuanto al proceso inflamatorio y desde luego valor pronóstico. ⁽¹⁸⁾

Recientemente las técnicas de PCR están en constante evolución para generalizar su uso en clínica. La importancia y su aplicación aumentará ya que, momentáneamente se muestra útil y aporta información sobre la evolución de las enfermedades anteriormente mencionadas en personas aparentemente sanas. El médico podría utilizar este examen para evaluar una exacerbación de cualquier enfermedad. Así mismo, podría servir para controlar la respuesta a la terapia.



3.3 Otros factores que influyen en los niveles de PCR.

Estudios recientes también demostraron que el valor predictivo de la PCR aumenta considerablemente cuando se evalúa con las concentraciones elevadas de la **LDL**, **colesterol**, **triglicéridos** y la disminución en las concentraciones de la **lipoproteína de alta densidad (HDL)** en conjunto mostraron un efecto predictivo mayor que el dado por cada uno de los factores en forma aislada. ^(4,21,27)

Las condiciones clínicas relacionadas con el incremento en los niveles de la PCR se incluyen las siguientes:

- Enfermedades autoinmunes.
- Accidentes cerebrovasculares.
- Epilepsia o estado convulsivante.
- Embarazo.
- Reacciones alérgicas.
- Obesidad.
- Hipertensión arterial (HAS). ^(19,21)

En ciertas enfermedades esclerodermia, lupus sistémico, colitis ulcerosa puede desarrollarse un estado refractario y no detectarse incrementos de la PCR. Sin embargo, en dicho estado la valoración de la PCR es de gran utilidad como método auxiliar de diagnóstico.



Así mismo, es también empleada para la monitorización del curso y el tratamiento en numerosas enfermedades inflamatorias y de origen infeccioso. En estas últimas la valoración de la PCR puede ser de ayuda para evaluar su evolución.

El uso de anticonceptivos orales también pueden aumentar los niveles de PCR. Por el contrario la reducción de los mismos, están relacionados con el uso de **AINES**, tales como, **el ácido acetilsalicílico**, la enzima convertidora de angiotensina (ECA), los bloqueadores de receptores AT1 de angiotensina, las **estatinas** y el **flurbiprofeno**; que demostró estadísticamente un descenso en los niveles de PCR a dosis altas (50 mg, 2 veces al día, por 24 meses). ^(18,20,21,26)

Otro de los padecimientos que se ven altamente relacionados con la PCR es **la enfermedad periodontal**. ^(20,25,26,32)

3.4 La PCR y su relación con algunas enfermedades inflamatorias.

Como ya mencionamos anteriormente, la EP es un proceso **infeccioso e inflamatorio local** desencadenado por la injuria bacteriana. Estas bacterias y sus productos pueden inducir una respuesta inflamatoria local que estimula la liberación de citocinas que pueden indirectamente estimular al hígado para producir proteínas de fase aguda. El incremento de los niveles de PCR depende de la severidad de la enfermedad y los microorganismos asociados a ella que contribuyen a un alto riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV).



Por lo que, son recientes los hallazgos que reportan la relación directa de la enfermedad periodontal y los niveles elevados de PCR como factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.^(4,8,9,12,25)

La determinación de la PCR posee ahora una nueva e importante aplicación en lo referente a prevención primaria en las enfermedades inflamatorias e infecciosas.

Sin embargo, su uso como herramienta de evaluación de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares debe hacerse con cuidado, ya que requiere conocer los niveles y distribución de este indicador en la población general así como el contexto clínico individual del paciente para su interpretación.

* * * * *



CAPITULO 4

**RELACIÓN ENTRE LA ENFERMEDADES
PERIODONTALES Y LAS ENFERMEDADES
CARDIOVASCULARES.**

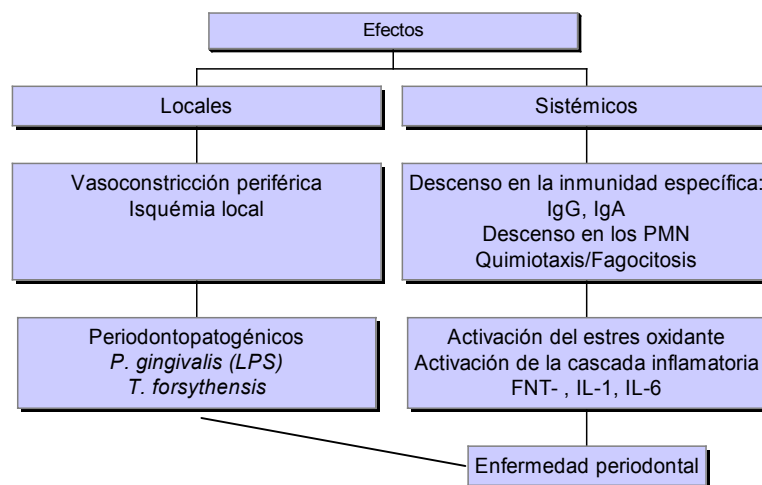
* * * * *



4.1 La enfermedad periodontal como factor de riesgo en las enfermedades cardiovasculares.

El papel de las infecciones periodontales y su posible relación con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares ha atraído una atención especial, debido a la gran cantidad de estudios que investigan minuciosamente esta asociación. ^(4,9,20) Los estudios y datos disponibles indican que los individuos con enfermedad periodontal, tienen mayor riesgo de padecer algún tipo de ECV. ^(23,24,25,32,33)

La posible explicación biológica de la asociación entre la enfermedad periodontal y las ECV es que las infecciones crónicas y los procesos inflamatorios asociados pueden estar implicados en la iniciación y la progresión de la aterosclerosis. Hay dos posibles vías por las cuales esto puede suceder: una **vía directa o local**, donde las bacterias periodontales invaden la pared arterial y una **vía indirecta** donde los productos bacterianos de la bolsa periodontal ejercen un **efecto sistémico** sobre el desarrollo de la aterosclerosis. ⁽³³⁾





La Periodontitis es una enfermedad de inicio insidioso, ya que los individuos afectados pueden estar o no enterados de algunos síntomas en el desarrollo temprano de la enfermedad. Consecuentemente, la enfermedad periodontal crónica puede progresar sin síntomas por muchos años, antes de ser diagnosticada o de la aparición de las manifestaciones clínicas.⁽³²⁾

En respuesta a la infección y a la inflamación, ciertas personas suelen mostrar una mayor secreción de fluido crevicular y de mediadores de la respuesta inflamatoria, que pueden aumentar el riesgo para el desarrollo de la aterosclerosis debido a los efectos de los mismos, difundiendo productos inflamatorios para la formación de placas ateromatosas. Estas placas pueden producir disminución vascular y/u oclusión del lumen vascular, precipitando un infarto al miocardio.⁽³²⁾ De modo que, la investigación cardiovascular se ha enfocado en los mecanismos asociados con la formación de placas ateromatosas que pueden desencadenar una serie de acontecimientos aterotrombóticos.^(9,24,25,27)

Con el fin de identificar las características asociadas con la prevalencia de la enfermedad periodontal y las enfermedades cardiovasculares tales como, aterosclerosis, infarto agudo al miocardio y cardiopatía isquémica, se han realizado investigaciones acerca de la vía etiológica y los factores de riesgo en común, cuyos resultados se resumen en los siguientes apartados.^(9,20)



4.2 Patógenos periodontales y enfermedad cardiovascular.

La patogénesis de la EP se deriva de la acumulación de especies bacterianas subgingivales, predominantemente bacterias gram-negativas y anaerobias. El impacto de las enfermedades sistémicas y otras condiciones en la salud oral es bien conocido, ya que los patógenos y sus productos bacterianos pueden desencadenar la respuesta inmune e inflamatoria del huésped, exacerbando las condiciones periodontales. ^(4,9)

En estudios de análisis de placas ateromatosas se encontró la presencia de patógenos periodontales como ***P. Gingivalis***, ***P. Intermedia***, ***T. forsythensis*** y ***A. Actinomycetemcomitans***. En investigaciones donde se utilizan modelos en ratones se demostró que éstos infectados por ***P. gingivalis*** tienen mayor probabilidad de manifestar una respuesta de fase aguda, cuantificada por los niveles de proteína C-reactiva (**PCR**) y presencia de **amiloide A sérico**, dando como resultado la formación de ateromas, la calcificación de las placas ateroscleróticas y aumento en los niveles de mediadores proinflamatorios como ***IL-1*** y ***IL-6***, la molécula **de adherencia vascular – 1 (VCAM-1)** y **las metaloproteinasas de la matriz (MMP)**. ^(32,35) Un estudio realizado por Noack y col. reportó que la presencia de patógenos periodontales como la ***P. gingivalis***, ***P. intermedia***, ***C. rectus*** y ***T. forsythensis*** en muestras subgingivales estaban asociadas con la elevación en los niveles de PCR. ⁽³³⁾

Así mismo, la ***Chlamydia pneumoniae***, ***Helicobacter pylori***, ***Escherichia coli*** y **citomegalovirus** han sido también asociados con aterosclerosis y eventos cardiovasculares. ^(24,27,34)



4.3 Respuesta del huésped en enfermedades cardiovasculares con presencia de enfermedad periodontal.

Estudios recientes se han enfocado en la relación entre la respuesta del huésped, la enfermedad periodontal y las enfermedades cardiovasculares. Actualmente se ha retomado el concepto de que la periodontitis quizá tenga un papel etiológico en otras enfermedades sistémicas. Uno de los muchos mecanismos explicatorios están basados alrededor del concepto en que la enfermedad periodontal tiene como efecto la diseminación sistémica de los mediadores de la inflamación y reactantes de fase aguda, tales como: la **PCR**, **IL-1**, **IL-6**, y el **FNT α** cada uno como posible respuesta activada por infección local o daño inflamatorio de los tejidos periodontales, o por diseminación sistémica de bacterias y sus productos o toxinas de éstas mismas durante el curso de la enfermedad.⁽³⁴⁾ Uno de los factores responsables de estos estímulos potenciales en el periodonto es el **lipopolisacárido (LPS)** derivado de endotoxinas y de bacterias gramnegativas que están presentes en la biopelícula bacteriana.⁽¹⁰⁾

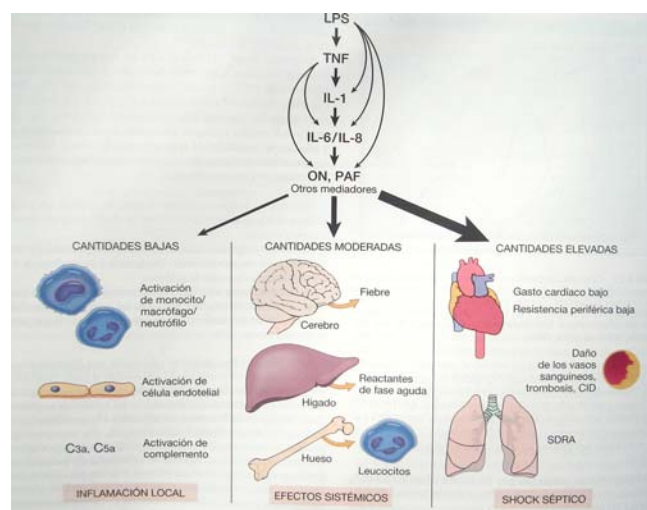


Fig. 13 Efectos del lipopolisacárido(LPS). El LPS y diversos factores pueden estimular directamente la producción consiguiente de citocinas, como se indica.¹¹



Otro patógeno importante en este proceso es la *P. gingivalis*. Ésta tiene la capacidad de invadir a las células endoteliales, adherirse e invadir activamente a las células del corazón de los bovinos y las células endoteliales aórticas. ⁽¹⁰⁾

Los estudios en modelos animales han demostrado que los **LPS** de *P. gingivalis* y sus vesículas externas de la membrana pueden activar a los macrófagos ⁽⁹⁾ y a las **LDL** para que formen las “células espumosas” (una característica importante de la enfermedad cardiovascular), la quimiotaxis de los monocitos y de las células endoteliales, y la oxidación de LDL. ^(10,15)

Los LPS y la *P. gingivalis* pueden reclutar a las células inflamatorias en los vasos sanguíneos importantes, activar la cascada de coagulación por efecto directo sobre estas células inflamatorias y secretar a los mediadores inflamatorios para promover la proliferación del músculo liso y la agregación plaquetaria. Estos acontecimientos hacen que el lumen de los vasos se haga más estrecho e inhiba el flujo normal de la sangre. ⁽¹⁰⁾

Los patógenos periodontales pueden estimular **la respuesta inmune** caracterizada por los niveles séricos elevados de anticuerpos IgG. La inflamación es inducida por alguna injuria que puede comprometer la integridad de la de barrera del tejido gingival intacto, el cual juega un papel importante, ya que controla el acceso de los microorganismos. ⁽⁹⁾

La exposición crónica a las endotoxinas y la producción de citocinas asociadas con la infección en pacientes periodontalmente comprometidos pueden exacerbar o complicar el control sistémico de éstos y representar un gran riesgo de complicaciones cardiovasculares.



Algunos investigadores han propuesto que existe un efecto directo sobre la inflamación sistémica de algunas bacterias de la biopelícula dentobacteriana, que entran en la circulación sanguínea durante episodios de bacteremias dentales. ⁽³⁾

Los patógenos periodontales, inducen la activación y la agregación plaquetaria. Este suceso puede contribuir a la hipercoagulabilidad y a la trombosis que conducen a los acontecimientos tromboembólicos. Por lo tanto, la presencia de estos microorganismos derivados de la biopelícula dentobacteriana en la circulación sanguínea, pueden aumentar el riesgo para la formación de trombos y la precipitación subsecuente de un émbolo. ⁽²⁶⁾

4.4 Respuesta de fase aguda.

La respuesta de fase aguda es parte de la inmunidad innata y es la respuesta inicial que se presenta ante el reto bacteriano. Los LPS y otros productos de la pared de la célula de las bacterias periodontales pueden estimular indirectamente al hígado para que produzca **proteínas de fase aguda**, como la PCR, que sólo está presente durante episodios de inflamación aguda. ^(10,21) Esta enzima altamente reactiva puede tener dos efectos contrarios: por una parte puede promover depósitos ateromatosos en los vasos sanguíneos dañados, representando un riesgo cardiovascular; y por otra parte, ejerce un efecto directo (mínimo) sobre un patógeno e incrementa en forma significativa la eficiencia con la que los patógenos son capturados y destruidos por ciertas células del huésped a través de un fenómeno llamado opsonización, donde la PCR se une a los patógenos, fija el sistema del complemento, el cual es uno de los mecanismos de defensa



Inmunológica del cuerpo y activa la quimiotaxis de los neutrófilos para su destrucción. (5,10,13)

Los niveles séricos moderadamente elevados de la PCR constituyen un indicador sistémico de la inflamación y un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

4.5 Factores de riesgo que comparten enfermedades periodontales y enfermedades cardiovasculares.

● **Inflamación crónica:** a ésta última se le ha puesto mucha atención, ya que es posible que sea la responsable de acelerar la inflamación vascular y promover la formación de trombos. (16)

● El **tabaquismo** y la **diabetes mellitus tipo 2:** se sabe que estos factores pueden inducir cambios en la función microvascular que efectúa la circulación periférica de la sangre. Se ha demostrado que en pacientes fumadores, la microcirculación está debilitada, lo cual afecta directamente a los tejidos periodontales. (6,8,16,33)

● Recientemente los **niveles elevados de PCR** y de **LDL** han sido identificados como un importante factor de riesgo de infarto al miocardio. (6,8,13,20,26)

● Los **niveles elevados de lipoproteínas de alta densidad (HDL)** y **triglicéridos** han sido observados en individuos con periodontitis antes del tratamiento periodontal. (6,8,13)



● Los niveles elevados de PCR se han asociado también a otros factores tales como, ***índice de masa corporal***, un indicador de obesidad (condición también asociada a la respuesta inflamatoria excesiva). ^(5,6)

● Los niveles de PCR en pacientes con periodontitis se relacionan con la severidad de la enfermedad y del nivel de la infección asociada a la presencia de ***P. gingivalis***, ***P. Intermedia***, ***A. Actinomycetemcomitans*** y ***Chlamydia pneumoniae***, presentes también en placas ateromatosas. ^(4,17,20,34)

● La enfermedad periodontal incrementa el riesgo para ***aumentar los niveles del fibrinógeno***, el cual es un factor de riesgo para los acontecimientos cardiovasculares agudos tales como infarto al miocardio, ya que, el fibrinógeno se asocia a la coagulación y a la viscosidad creciente de la sangre. El efecto neto de los niveles crecientes de PCR y del fibrinógeno, especialmente cuando son acompañados por la agregación plaquetaria, es la disminución u oclusión del lumen del vaso sanguíneo el cual representa un riesgo creciente para los acontecimientos cardiovasculares y cerebrovasculares importantes. ^(17,20)

4.6 Los niveles de PCR y riesgo cardíaco derivado de infecciones periodontales.

La enfermedad periodontal, como ya se mencionó, induce una respuesta periférica inflamatoria e inmune, reflejada en las concentraciones elevadas de PCR y anticuerpos de clase IgG. ^(4,8,9)



El predominio de ECV parece ser más alto en aquellos individuos donde la enfermedad periodontal coexiste con los niveles elevados de PCR: esto indica que la periodontitis puede ser un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares (ECV) en individuos que reaccionan a la infección con una respuesta sistémica inflamatoria e inmune.

Esto puede atribuirse a factores genéticos y también puede aplicarse a otras infecciones crónicas de menor grado.^(4,9)

Los avances de la medicina moderna han descubierto la relación entre la enfermedad periodontal, los niveles séricos elevados de PCR y la frecuencia de enfermedades cardiovasculares;^(21,22,23,,24,25) debido a que las infecciones periodontales pueden causar la entrada de bacterias al torrente sanguíneo y facilitar la liberación de mediadores inflamatorios y de proteínas de fase aguda, como la PCR, que pueden ocasionar la inflamación de las arterias y por consecuencia la formación de trombos, provocando así un infarto al miocardio.^(4,8,9)

Ya que la inflamación juega un papel importante, se han utilizado los niveles aumentados de PCR para predecir el riesgo de infarto al miocardio y de futuros riesgos para un segundo evento de esta naturaleza.⁽¹⁸⁾

Saizberg realizó un estudio en pacientes con enfermedad periodontal y pacientes sanos con la finalidad de determinar la relación de los niveles séricos de PCR y las enfermedades periodontales.⁽³⁴⁾ En este estudio se incluyeron pacientes con **periodontitis crónica** y **periodontitis agresiva (PAg)**.



Fueron recolectadas muestras séricas de 93 pacientes con periodontitis agresiva generalizada (**PAgG**), 97 de pacientes con periodontitis agresiva localizada (**PAgL**) y de 91 pacientes periodontalmente sanos (**PS**), que fueron tomados como grupo control.

Los tres grupos fueron significativamente diferentes uno de otro ($P < 0.0001$). El 95% de intervalo de confianza para las concentraciones séricas de PCR fueron las siguientes: PS, 0.65919 (=0.4901 a 0.8869); PAgL, 1.10138 (0.8265 a 1.468); y PAgG, 2.05318 (1.5313 a 2.7538) mg/l. Los niveles de PCR en ambos grupos fueron significativamente mayor que en grupo control, y los niveles en PAgP fueron significativamente mayores que en el grupo de PAgL. ⁽³⁴⁾

Los niveles séricos de PCR se elevaron en plasma dentro de las siguientes 24 a 48 hrs en respuesta al daño tisular, alcanzado un pico durante la etapa aguda y un descenso con la resolución de la inflamación. ⁽³⁴⁾

En conclusión, los pacientes con **PAg** estadísticamente tuvieron **niveles séricos elevados de PCR** en comparación con los pacientes periodontalmente sanos. Los niveles elevados de PCR en estos sujetos podrían representar una contribución de las infecciones periodontales en la inflamación sistémica. ⁽³⁴⁾



4.7 Efecto del tratamiento periodontal sobre los niveles de PCR.

Previamente se ha reportado que el tratamiento periodontal y antimicrobiano reduce significativamente los niveles circulantes de los indicadores de la inflamación tales como, el FNT α y la PCR, ya que éstos son íntimamente asociados con los cambios vasculares aterogénicos. ⁽¹⁴⁾

La diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con periodontitis severa, es uno de los factores responsables de la elevación del FNT α y se asocia directamente con la resistencia a la insulina, también a los cambios aterogénicos vasculares. Puesto que el FNT α es una de las citocinas proinflamatorias que se producen principalmente en los primeros estadios de la inflamación aguda, el tratamiento periodontal reduce considerablemente los niveles de este factor en pacientes con periodontitis crónica. Por lo tanto, es absolutamente posible que los niveles agudos de la PCR que se encuentran también elevados en estos pacientes, disminuyan con el tratamiento. ⁽¹⁴⁾

La etapa inicial de la terapia consiste en el control mecánico de la placa dentobacteriana. Posteriormente se efectúan procedimientos quirúrgicos de diferente índole con la finalidad de prevenir y eliminar las bolsas periodontales, que son el reservorio de los patógenos. ⁽³⁵⁾

Los efectos de la etapa quirúrgica se complementan con los antibióticos prescritos y con la evaluación y seguimiento del paciente mensualmente o cada 3 meses dependiendo de los requerimientos del mismo. ⁽³⁵⁾



Las vacunas que evitan la colonización o aumentan la fagocitosis, agentes antiinflamatorios que puedan bloquear los mecanismos de destrucción tisular y fármacos que incrementen las funciones protectoras, son una promesa para la prevención y terapéuticas futuras.⁽¹⁴⁾

* * * * *



CONCLUSIÓN.

Existe evidencia clara de que las enfermedades periodontales y las enfermedades cardiovasculares están íntimamente ligadas debido a que comparten factores inflamatorios donde se incluyen los niveles elevados de PCR.

Los exámenes han demostrado que existen incrementos estadísticos significativos en los niveles de PCR en los pacientes que padecen alguna enfermedad periodontal. Los niveles elevados de proteína C reactiva es una de las razones que explican por qué las infecciones periodontales son un factor de riesgo de patología cardiovascular.

La proteína C reactiva proporciona información útil para el monitoreo y la terapia de los procesos inflamatorios y enfermedades asociadas. Por lo tanto, al ser las enfermedades periodontales padecimientos inflamatorios crónicos, esta revisión bibliográfica es un indicio para realizar más investigación con el propósito de poder emplear en un futuro a este bioindicador en la valoración de la evolución de las enfermedades periodontales; así como también, en la detección y diagnóstico temprano de estos padecimientos.

* * * * *



FUENTES DE INFORMACIÓN.

1. Newman MG, Takei H, Carranza F, Periodontología clínica. 9ª Ed, U.S.A. Ed. Mc Graw Hill Interamericana, 2002. P.p. 96-112.
2. Lindhe J., Thorkild K., Niklaus P. Periodontología Clínica e Implantología Odontológica. 3ª. ed. Editorial Médica Panamericana, 2003. Pp.209-211.
3. Ide M, Jagdev D, Coward P, Crook M, Barclay R, Wilson R. The short-Effects of Treatment of chronic periodontitis of circulating levels of endotoxin, C-Reactive Protein, Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-6. J Periodontol 2004; 75:420-428.
4. Mattila K, Pussinen P, Paju S. Dental Infections and Cardiovascular Diseases: A Review. J. Periodontol November 2005; 76:2085-2088.
5. Loss BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim- van Dillen P, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. J. Periodontol 2000; 71:1528-1534.
6. American Academy of Periodontology. The pathogenesis of Periodontal Diseases; J. Periodontol 1999; 70: 4; 457-465.
7. Rose L, Mealey B, Genco R, Cohen D. Periodontics Medicine, surgery, and implants. Editorial Elsevier Mosby, 2004 P.p 88-91.



8. Noack B, Genco R, Trevisan M, Grossi S, Zambon J, De Nardin E. Periodontal Infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J. Periodontol* 2001;72:9 1121-1127.
9. De Nardin E., The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and Cardiovascular disease. *Ann Periodontol* 2001;6:30-40.
10. Takahisha I. The role of gingipains the pathogenesis of periodontal disease. *J. Periodontol* 2003; 74:1; 111-118.
11. Kumar V., Abbas A., Fausto N. Robbins y Cotran, Patología estructural y funcional. 7^a ed. Editorial Elsevier, 2005 p.p 518.
12. Craig R, Yip J, So M, Boylan R, Socransky S, Relationship of destructive periodontal disease to the acute phase response. *J. Periodontol* 2003;74:1007-1016.
13. Paslow TG, Stites DP, Terr A, Imboden JB, Inmunología básica y clínica. 10^a ed., México, Editorial El Manual Moderno, 2002, Pp 23-46.
14. Iwamoto Y, Nishimura F, Soga Y, 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;74:1231-1236.
- 15 Nava A. Aterosclerosis e inflamación. *Arch cardiología*; México 2002 vol. 72 Supl 1 ene/mar. S153- S155.



16. Graves D.T., Cochran D., The contribution of Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor to periodontal tissue destruction. *J. Periodontol* 2003;74:391-401.
17. Herzberg M. Coagulation and thrombosis in cardiovascular disease: Plausible contributions of infectious agents. *Ann Periodontol* 2001; 6: 16-19.
18. Trevethan C. Sergio. Inflamación en Aterosclerosis. *Arch cardiología; México* 2003; 73 Supl. 1; abril/junio S141-S145.
19. Vargas J. Tratado de Cardiología, Sociedad Mexicana de Cardiología. México; Editorial Intersistemas S.A. de C.V., 2007. P.p.167-171.
20. Lowe G. The relationship between infection, inflammation, and cardiovascular disease: An overview. *Ann periodontol* 2001; 6: 1-8.
21. Wilson AM, Ryan MC, Boyle AJ. The novel role of C- reactive protein in cardiovascular disease: Risk marker or pathogen. *Int J Cardiol.* 2006 Jan 26; 106 (3): 291-7.
22. Ruesga E, Jáuregui R. Saturno G, "Cardiología", MÉXICO, Editorial. El Manual moderno, S.A. de C.V. 2005 P.p 479-487.
23. Beck JD, Offenbacher S, Systemic effects of periodontitis: Epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. *J. Periodontol* 2005; 76: 2089-2100.



24. D'Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C- reactive protein associated cardiovascular risk. *J. Periodont Res* 2004; 39: 236-241.
25. Ioannidou E, Malekzadeh T, Dongari-Bagtzoglou A. Effect of periodontal treatment on serum C- reactive protein levels: A systematic review and meta-analysis. *J. Periodontol* 2006; 77: 1635-1642.
26. Saito T, Murakami M, Shimazaki Y, Oobayashi K. et al. Association between alveolar bone loss and elevated serum C-reactive protein in Japanese men. *J. Periodontol* 2003; 74:1741-1746.
27. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J. Periodontol* 2001; 72:779-787.
28. Havemose-Poulsen A, Westergaard J, Stoltze K, et al. Periodontal and Hematological characteristics associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis and rheumatoid arthritis. *J. Periodontol* 2006; 77: 280-288.
29. Sano T., Tanaka A., Namba M., et al. C- reactive protein and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108: 282-285.



30. Ridker PM, Clinical Application of C-Reactive protein for cardiovascular Disease Detection and Prevention. *Circulation* 2003; 107: 363-369.
31. Beck JD, Offenbacher S. The association between periodontal disease and cardiovascular diseases: A state of the science review. *Ann Periodontol* 2001; 6:9-15.
32. Geismar K, Stoltze K, Sigurd B, et al. Periodontal disease and coronary heart disease. *J Periodontol* 2006; 77: 1547-1554.
33. Padilla C, Lobos O., Hubert E., González C, et al. Periodontal pathogens in atheromatous plaques isolated from patients with chronic periodontitis. *J. Periodont Res* 2006; 41: 350-353.
34. Saizberg TN, Oyerstret BT, Rogers JD, et al. C-reactive protein levels in patients with aggressive periodontitis. *J. Periodontol* 2006; 77 (6): 933-939.
35. Yamazaki K., Honda T., Oda T., et al. Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in japanese periodontitis patients. *J Periodont Res* 2005; 40: 53-58.