



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ASOCIACIÓN DE LA *Porphyromonas gingivalis* Y
ATEROESCLEROSIS EN EVENTOS ISQUÉMICOS
CEREBROVASCULARES.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

MELISSA ESTEFANÍA ESTRADA BELLO

TUTORA: Esp. MARÍA CONCEPCIÓN ÁLVAREZ GARCÍA

MÉXICO, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Gracias a Dios por permitirme este momento llamado vida... Por rodearme de tanto amor y bendiciones, gracias por permitirme realizar este sueño y por encontrarme con personas tan maravillosas a lo largo de este camino...

A mis padres Guadalupe y Milton... no me alcanzan las palabras para expresar mi infinito agradecimiento... por toda su dedicación, por todo su apoyo, por creer en mi, por brindarme estudios que hoy me permiten crecer profesionalmente... quiero que sepan que esto es para ustedes porque el esfuerzo ha sido suyo, porque este es un sueño compartido que sé que nos pertenece a los tres, por que con esto espero honrarlos como me honra a mi tenerlos como padres y porque solo he seguido el ejemplo de esfuerzo y superación que han inculcado en mi ... los amo con todo mi corazón;

A mis hermanas Viridiana y Sheila... que fortuna tan grande tenerlas, haber crecido con ustedes y aprender juntas cosas tan maravillosas, gracias por estar aquí, el simple hecho de verlas me hace la vida... las amo hermanitas. Gracias Viri por darme unos sobrinos tan lindos... sé que los dos aun son muy pequeños pero Danna y Milthon bebé son también sin duda el motor de mi vida.

A mis abuelitos... gracias, a mi abuelita lupita, mi abuelita Vicky y mi abuelito Cuauhtémoc ... que dicha tan grande tenerlos aquí junto a mi compartiendo este momento tan importante, gracias por su confianza, por su amor, apoyo y por ser unos segundos padres para mi ... este logro también es de ustedes y estoy muy agradecida, los amo inmensamente.

A mi abuelito Milton... para mi tu eres un gran ejemplo... espero que te sientas muy orgulloso de mí... siempre te llevo en mi corazón y en mis pensamientos... donde quiera que estés espero que sepas que te amo y que te extraño mucho...



Gracias a mi abuelita Chelito... es cierto no estás físicamente pero vives y vivirás siempre en mí, ¡gracias!, porque pienso en ti y sé que desde donde estas tu me guías para realizar las cosas bien.

Gracias a todos mis familiares, por sus consejos y por su motivación... los quiero mucho.

A mis amigos de la preparatoria... Erika, Diana y Jair... gracias por hacerme más placentera la vida... por su amistad y por estos 10 años de tenerlos conmigo... ¡los quiero mucho amigos!

A mis amigos de la universidad... Isabel, José Manuel, Oscar, Adrián y Areli... gracias por todos los momentos que hemos vivido juntos... no pude tener mejores compañeros de grupo en la facultad que ustedes... gracias por el simple hecho de estar y compartir todas esas experiencias irrepetibles...

A mis amigas... Alejandra “mi hermanita”, gracias por todos los momentos compartidos, por apoyarnos mutuamente y sobre todo por enseñarme que una hermandad esta mas allá de un lazo sanguíneo, Karina y Laura mis mejores “mal amigas” aunque las conocí en el último año de la carrera las quiero mucho gracias por gratos momentos a su lado y su amistad.

Jonathan... te conocí en el momento indicado, me siento muy afortunada por tenerte a mi lado, gracias por ese apoyo, por nunca dejarme sola, por echarme porras, porque has sido parte fundamental en mi vida desde hace 4 años, pero sobre todo gracias por quererme tanto como yo te quiero a ti...

Carlitos... esto también va para ti... porque sé que algún día tuviste los mismos sueños que yo... ¡te extraño mucho amigo!



Gracias a todos mis profesores de todos los niveles, por mi educación académica y por qué hoy soy lo que ustedes forjaron en mí...

A la coordinadora del seminario de titulación de periodoncia, la Mtra. Amalia Cruz, gracias por alentarnos por apoyarnos y por hacer que estos 3 meses de seminario transcurrieran tan amenablemente, me voy contenta y satisfecha por haber sido parte de este seminario.

Gracias a mi tutora la Esp. Concepción Álvarez, por su paciencia, por su experiencia, por sus consejos, por su motivación, por el tiempo dedicado y todo su entusiasmo para realizar este trabajo... sin duda me llevo un valioso aprendizaje de usted... ¡muchísimas gracias!

¡Gracias a la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO!, y en especial a la FACULTAD DE ODONTOLOGÍA, por enseñarme la grandeza de pertenecer a la máxima casa de estudios, por el orgullo que me da ser universitaria azul y oro y por la enorme satisfacción de haberme formado profesionalmente dentro de sus aulas.

“Por mi raza hablara el espíritu”...

Melissa Estrada.



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	7
2. PROPÓSITO.....	9
3. OBJETIVO.....	10
4. <i>Porphyromonas gingivalis</i>.....	11
4.1 Factores de virulencia de <i>Porphyromonas gingivalis</i>	13
4.1.1 Cápsula.....	13
4.1.2 Membrana externa.....	14
4.1.3 Lipopolisacárido.....	15
4.1.4 Fimbrias.....	16
4.1.5 Proteasas.....	17
5. ATEROESCLEROSIS.....	20
5.1 Placas de ateroma.....	20
5.2 Evolución de la placa de ateroma.....	22
5.3 Inestabilidad y rotura de la placa de ateroma.....	27
6. ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO.....	30
6.1 Etiopatogenia del accidente cerebrovascular de tipo isquémico.....	31



7. ASOCIACIÓN DE LA <i>Porphyromonas gingivalis</i> Y ATEROESCLEROSIS EN EVENTOS ISQUÉMICOS CEREBROVASCULARES.....	34
7.1 <i>Porphyromonas gingivalis</i> y la aterosclerosis.	35
7.1.1 La teoría bacteriológica.....	36
7.1.2 La teoría inflamatoria	37
7.1.3 La teoría inmune	40
7.2 <i>Porphyromonas gingivalis</i> en torrente sanguíneo e invasión endotelial.....	42
7.3 <i>Porphyromonas gingivalis</i> en placas de ateroma.	44
7.4 Mecanismos directos e indirectos de <i>Porphyromonas gingivalis</i> en la formación de la aterosclerosis.....	46
7.5 <i>Porphyromonas gingivalis</i> y aterosclerosis como factor precipitante del accidente cerebrovascular.	55
8. CONCLUSIONES.	60
9. FUENTES DE INFORMACIÓN.....	63



1. INTRODUCCIÓN.

La etiología de la enfermedad periodontal se considera multifactorial, sin embargo principalmente se relaciona con la interacción de la respuesta ante la invasión de determinadas especies bacterianas, una de ellas es la *Porphyromonas gingivalis*, que es un patógeno oportunista y colonizador secundario, que se destaca por su importancia en la enfermedad periodontal del adulto debido a que es uno de los microorganismos aislados con mayor frecuencia de los focos de periodontitis en etapas de exacerbación.

Esta bacteria ha sido ampliamente investigada debido a sus propiedades patológicas atribuidas por sus diferentes factores de virulencia, que determinan la capacidad que tiene para invadir las células epiteliales, las células del tejido conjuntivo, localizarse en la vascularización periodontal y de este modo invadir el endotelio, además también se relaciona con la inducción de bacteriemias transitorias luego de la masticación, del cepillado dental y de otros procedimientos odontológicos como raspado y alisado radicular.

También se ha encontrado que *P. gingivalis* es capaz de estimular factores desencadenantes del proceso inflamatorio, factores de la activación plaquetaria y de la cascada de la coagulación.

Sin embargo se ha confirmado la presencia de *P. gingivalis* en placas de ateroma por lo que podría contribuir a la aterogénesis, ya sea directamente a través de su citotoxicidad o indirectamente por inducir o exacerbar la inflamación.

Por otra parte la aterosclerosis es considerada el principal factor predisponente para que se presente un accidente cerebrovascular de tipo isquémico ya que las placas inestables de ateroma que se rompen y se



convierten en un embolo, pueden viajar hacia cerebro, y convertirse en la causa del bloqueo sanguíneo arterial.

Por estas razones en los últimos años ha habido un aumento de interés en el impacto de la salud oral, la aterosclerosis y un subsecuente evento cerebrovascular de tipo isquémico.

Considerando que la *P. gingivalis* causa bacteriemia transitoria puede inducir un mayor riesgo de accidente cerebrovascular al agravar una enfermedad inflamatoria vascular como la aterosclerosis, ya que los procesos infecciosos parecen aumentar el riesgo de enfermedad cerebrovascular, contribuyendo a iniciar o exacerbar el evento inflamatorio a través de diversos mecanismos fisiopatológicos.

Incluso en pacientes que han presentado accidentes cerebrovasculares se ha encontrado una estrecha relación con la enfermedad periodontal, estas personas muestran pérdida significativa de dientes, presencia de bolsas periodontales activas e incluso en recuentos bacterianos la presencia de *P. gingivalis* se encuentra en un alto porcentaje, por lo que la enfermedad periodontal podría representar un elemento de correlación entre la presencia de factores de riesgo crónicos y la precipitación de eventos isquémicos cerebrovasculares.

La complejidad de las relaciones entre la periodontitis y el desarrollo de la aterosclerosis y eventos clínicos como el accidente cerebrovascular justifican las investigaciones en curso dentro de este campo. El mayor conocimiento de esta asociación permitirá una utilización racional de estrategias de prevención y tratamiento de la enfermedad cerebrovascular basadas en la detección de procesos inflamatorios asociados con enfermedad periodontal.



2. PROPÓSITO.

Conocer los mecanismos de acción en el transcurso de la enfermedad periodontal de la *Porphyromonas gingivalis*, relacionados en la formación de placas de ateroma y con eventos isquémicos cerebrovasculares.



3. OBJETIVO.

Reconocer la enfermedad periodontal y en específico a la *Porphyromonas gingivalis* como un factor de riesgo en el desarrollo de la aterosclerosis y su relación con eventos isquémicos cerebrovasculares.

4. *Porphyromonas gingivalis*.

El género *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) es un patógeno oportunista y colonizador secundario. Su importancia en la enfermedad periodontal se debe a que es el microorganismo aislado con mayor frecuencia de los focos de periodontitis activa. Taxonómicamente pertenece al orden de los bacteroides, a la clase bacteroideales y a la familia *Porphyromonadaceae*. Es un cocobacilo, gram negativo, anaerobio, inmóvil, encapsulado, asacariolítico y que forma colonias de color pardo a negro en agar sangre (fig.1).^{1,2,3}

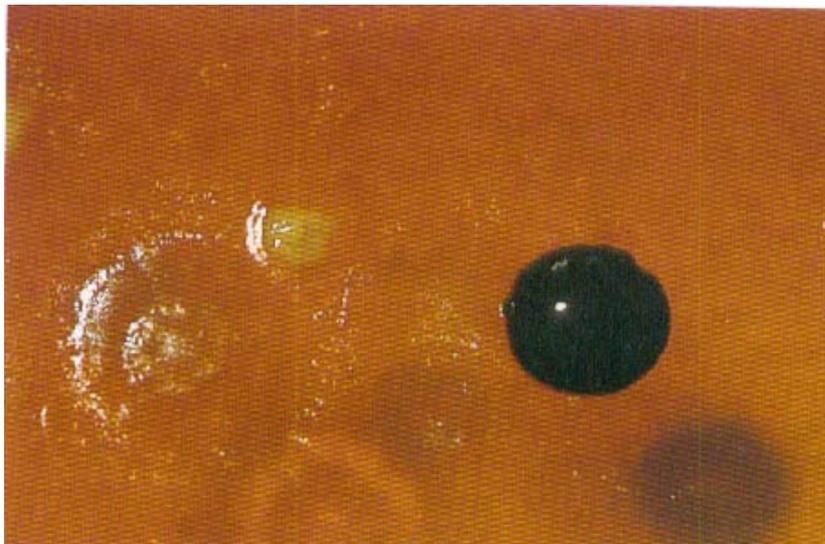


Fig. 1 Aislados de colonias pigmentadas de negro de *Porphyromonas gingivalis*.²

P. gingivalis se aísla preferentemente en el surco gingival para su cultivo, los medios deben incluir vitamina K y de forma especial, por su dependencia del hierro, hemina o sangre. Las colonias claramente diferenciadas, aparecen tras una incubación de al menos 48 horas a 36°C.¹



Las características in vitro específicas para su identificación son, la producción de indol a partir de triptófano y poseer una enzima proteolítica semejante a la tripsina que hidroliza un sustrato incoloro (benzoil-D-L-arginina-B-naftilamida), dando origen a un compuesto coloreado (B-naftilamina).

Los miembros de esta especie producen colagenasa, gingipaína, una serie de proteasas, hemolisinas, endotoxinas, ácidos grasos, amoníaco, sulfuro de hidrógeno e indol principalmente.¹

La *P. gingivalis* produce una amplia gama de enzimas proteolíticas; algunas se asocian a la membrana externa y otras se liberan al exterior o son transportadas a distancia por las vesículas superficiales.^{1,4}

Debido a esto *P. gingivalis* obtiene nutrientes a partir de tejidos del hospedador provocando importantes daños tisulares; favoreciendo su multiplicación y su capacidad de penetración y diseminación.¹

El efecto destructivo de estas enzimas se extiende también a elementos del sistema inmunitario, permitiendo la evasión bacteriana de la respuesta del hospedador. Se comprende que estas proteasas, al comportarse como agresinas e impedinas, desempeñen un papel fundamental en el surco gingival para producir periodontitis.

La *P. gingivalis* puede inhibir la migración de los polimorfonucleares a través de la barrera epitelial y se ha demostrado que afecta la producción o la degradación de citocinas³ y produce vesículas extracelulares que intervienen en la pérdida de receptores CD14 ligados a la membrana que se hallan sobre células humanas del tipo de los macrófagos teniendo una importante participación en procesos patológicos en la cavidad oral y de forma especial en el periodonto.¹



La acción destructora de proteínas reguladoras como las del sistema calicreína-cinina, incrementan la permeabilidad vascular en el surco gingival y provocan destrucción de inmunoglobulinas principalmente IgA e IgG, por otra parte, para *P. gingivalis* la acción hemolítica con destrucción de hematíes para obtener hierro es vital, incluso es capaz de almacenarlo acumulándolo superficialmente, lo cual explica su color marrón oscuro o negruzco al formar colonias.¹

4.1 Factores de virulencia de *Porphyromonas gingivalis*.

La *P. gingivalis* tiene una variedad de factores de virulencia que interactúan con los tejidos periodontales y provocan las respuestas que favorecen la infección, la señalización de las defensas inmunitarias y la inflamación, que son características importantes de la enfermedad periodontal.⁴

4.1.1 Cápsula

La cápsula bacteriana es de naturaleza polisacárida y tiene una acción antifagocitaria por su efecto antiopsónico. Existe una fuerte relación entre el grado de encapsulación y varias funciones biológicas importantes que podrían tener un efecto significativo en su capacidad de funcionar como un patógeno oral.^{1,2}

El aumento en la encapsulación se correlaciona con una mayor resistencia a la fagocitosis, la resistencia al suero y la disminución de la inducción de la quimiotaxis de leucocitos polimorfonucleares.⁵

Se ha planteado la hipótesis de que una capsula gruesa funciona para enmascarar físicamente al lipopolisacárido, y por lo tanto, la cascada del complemento no puede ser activada. Por lo tanto *P. gingivalis* esta protegida de la opzonización y la fagocitosis.⁵

4.1.2 Membrana externa

La pared celular de las bacterias gran negativas como lo es *P. gingivalis* es una estructura compleja. Tiene múltiples capas, y su constitución se dice es similar a la cascara de una cebolla lo cual se conoce como envoltura celular, ésta consiste en una membrana interna citoplasmática y un delgado peptidoglicano, unido a la membrana externa (fig. 2).⁵

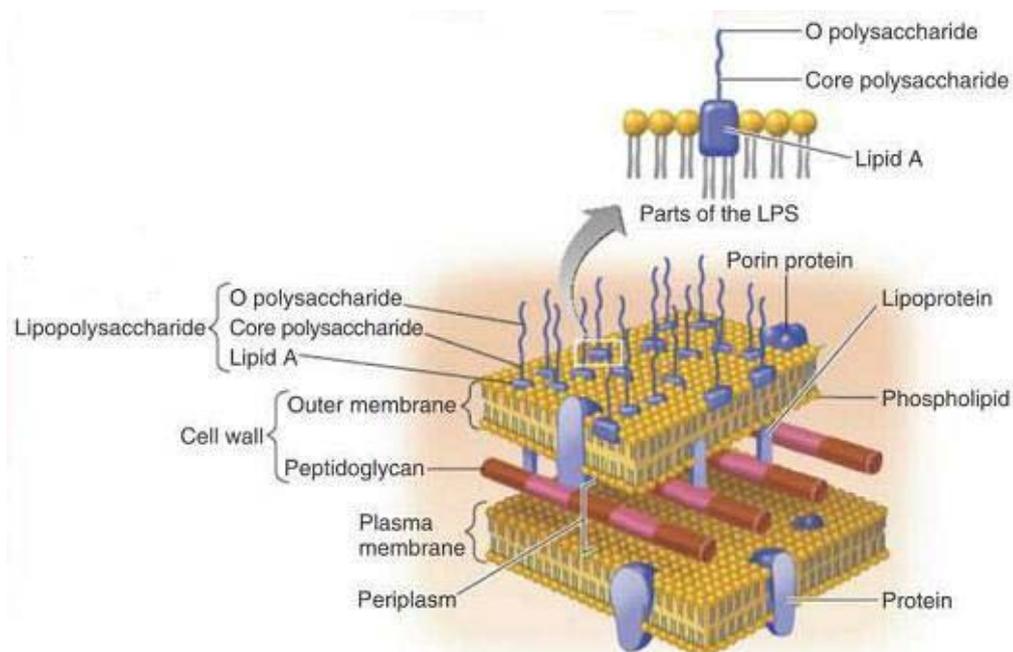


fig.2 Estructura de la pared celular de bacteria gramnegativa, *P. gingivalis*.⁶



La membrana externa contiene el complejo lipopolisacárido, lipoproteínas, proteínas periféricas y de transporte. Estas últimas proteínas conectan la membrana externa del peptidoglicano y proporcionan integridad estructural a la envoltura celular. Las porinas son proteínas que proporcionan un mecanismo de transporte para el movimiento de determinadas proteínas dentro y fuera de la célula.

Por lo tanto la membrana externa tiene gran interés ya que las proteínas que posee participan en fenómenos de adhesión y coagregación bacteriana, lo que desencadena en la colonización de células epiteliales, fibroblastos y en la formación y mantenimiento de la placa subgingival.⁵

Además también forma vesículas superficiales que se liberan con facilidad del resto del estroma celular, atravesando barreras impermeables a la célula completa y transportando factores de virulencia que serían trasladados a distancia.¹

4.1.3 Lipopolisacárido.

El lipopolisacárido (LPS) es una molécula de gran tamaño, su carácter anfipático es resultado de un extremo de la molécula hidrófilo que consta de él polisacárido o antígeno O, la región del núcleo, y el extremo hidrófobo de la molécula o lípido A, de acuerdo con su estructura se sabe que la actividad endotóxica está confinada al lípido A, mientras que la actividad inmunobiológica está contenida en el antígeno O (fig.3).^{5,7}

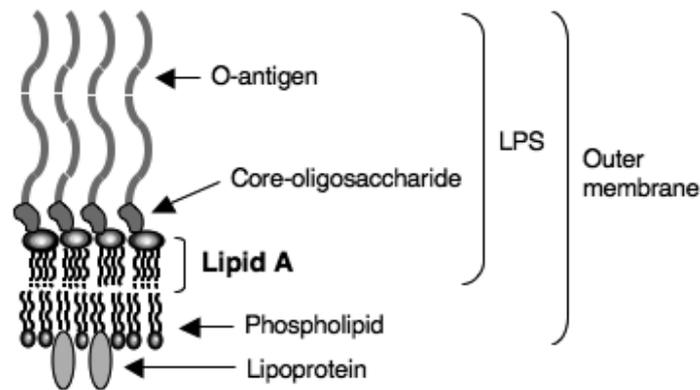


figura 3. Esquema de la estructura del lipopolisacárido (LPS).⁷

Por lo tanto, la evidencia indica que el polisacárido especialmente en su lípido A, es capaz de estimular la respuesta inflamatoria del hospedero a través de la inducción indirecta de la producción de citoquinas.

El lipopolisacárido en su estructura de lípido A actúa sobre las células del huésped a través de los receptores Toll-like, los anticuerpos de estos receptores inhiben la producción de citoquinas en la encía en respuesta al lipopolisacárido de *P. gingivalis*, mientras que también se demostró que activa una señal de transducción en el sistema de cementoblastos y fibroblastos.⁷

4.1.4 Fimbrias.

Las fimbrias son apéndices delgados y rectos, originalmente fueron llamados pili y se describen como cabellos de trenzado fino, dos clases principales de fimbrias se han descrito; las primeras aquellas que están implicadas en la interacción con otras bacterias y células de mamíferos y, en la adherencia a las superficies celulares es decir fimbrias de tipo específico, las segundas involucradas en la conjugación bacteriana se denominan pili sexual, éstas fimbrias son mucho más largas y más flexibles que las fimbrias de tipo específico y se encargan de la función de transferencia de ADN entre las células.^{1,2,5}



Las fimbrias se comportan específicamente como adhesinas e intervienen en fenómenos de coagregación y adhesión a superficies epiteliales y dentales.¹

Las fimbrias de *P. gingivalis*, son responsables de la unión de la bacteria a tejidos del hospedero, a otras bacterias orales y a la hidroxiapatita cubierta de saliva, además son altamente inmunogénicas provocando anticuerpos y respuesta inmune celular.

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

Al parecer la parte específica de las fimbrias de *P. gingivalis*, conocida como gen fim A es el factor de virulencia más importante involucrado en las interacciones entre esta bacteria y el hospedero.⁵

4.1.5 Proteasas.

Las proteasas como factores de virulencia son capaces de hidrolizar enlaces peptídicos, hasta ahora se reconocen cuatro tipos de proteasas derivadas de *P. gingivalis*: serina (proteasas de tripsina), aspartato (aminopeptidasas), tiol (colagenasas) y metaloproteinasas.⁵

Las colágenas, aminopeptidasas y las proteasas de tripsina son consideradas fundamentales para la patogénesis de *P. gingivalis*.

Las proteasas de tripsina también conocidas como tiólicas se unen a residuos de arginina y lisina clasificándose como proteasas específicas de estos aminoácidos, estas proteasas contienen cisteína y se les ha dado el nombre común de gingípainas.^{1,5}



Las gingipaínas han demostrado ser potentes reguladoras de la permeabilidad vascular, tienen la capacidad de incrementar significativamente la permeabilidad vascular gingival en los sitios con periodontitis ocasionando un aumento en el flujo del fluido gingival crevicular, además son quimiotácticas para los leucocitos, ocasionando un aumento en el flujo del fluido gingival crevicular.⁵

Las dos gingipainas conocidas de *P. gingivalis* se dividen en arginina-cisteína gingipaina (Agp) y lisina-cisteína gingipaina (Kgp) que juegan un papel muy importante en la hidrólisis de proteínas, fijación e hidrólisis de hemoglobina, acumulación de hemina, la hemoaglutinación, la neutralización de la respuesta inmunitaria y por todo lo anterior en la degradación de los tejidos periodontales.

Otro de los principales efectos biológicos de las gingipaínas es comportarse como colagenasas que degradan el colágeno de tipo I y IV, es decir su acción se traduce en la destrucción del ligamento periodontal y el tejido conectivo del diente y reabsorción ósea.^{1,5}

Las proteasas también son capaces de la rápida despolimerización de fibronectina plasmática humana, la cual es un importante participante en el mantenimiento y la remodelación del ligamento periodontal, esta actividad puede ser interpretada como el factor importante en la difusión de *P. gingivalis* en el hospedero hacia la producción de enfermedad periodontal.

Otros compuestos de origen proteico como las proteasas caseinolíticas tienen entre sus efectos biológicos, degradación de colágeno tipo I, colágeno tipo IV, IgG, fibronectina, y factores del sistema complemento como C3, C4 y C5.



La superóxido dismutasa permite a *P. gingivalis* resistir la acción oxidante de los radicales superóxido generados en el interior de los leucocitos PMN, las exoenzimas también contribuyen al daño tisular como la hialuronidasa, fosfatasa alcalina y una exotoxina del tipo epiteliotoxina que es de gran importancia en el proceso penetrante de los tejidos.¹

Los ácidos grasos de cadena corta, el amoníaco, los compuestos azufrados volátiles y el metilmercaptano que aumenta la permeabilidad de la mucosa oral, son considerados metabolitos tóxicos tisulares propios de la *P. gingivalis*.

Sin embargo las interrelaciones que las bacterias establecen con las células que conforman los tejidos del periodonto también pueden atribuirse a la producción de bacteriocinas propias de algunas cepas de *P. gingivalis*.



5. ATEROESCLEROSIS.

La aterosclerosis es un síndrome caracterizado por el depósito e infiltración de sustancias lipídicas en las paredes de las arterias de mediano y grueso calibre.^{8,9}

La importancia clínica de la aterosclerosis ha estimulado un enorme interés para entender los mecanismos subyacentes a esta enfermedad y sus complicaciones. Con el nombre de hipótesis de la respuesta a la lesión se contempla la aterosclerosis como una respuesta inflamatoria y de reparación de la pared arterial ante una lesión del endotelio.⁹

Al provocarse una reacción inflamatoria, la multiplicación y migración de las células musculares lisas de la pared, producen estrechamientos de la luz arterial. Esta alteración se debe a la interacción de las lipoproteínas modificadas y los macrófagos derivados de los monocitos y los linfocitos T con los constituyentes celulares normales de la pared arterial formando así placas de ateroma también llamadas, placas ateromatosas o ateroscleróticas.

5.1 Placas de ateroma.

Las placas de ateroma son lesiones focales que presentan un núcleo central blando, grumoso y amarillento, formado por lípidos (colesterol y sus ésteres), cubierto por una capa fibrosa.

La estructura de una arteria está conformada por tres secciones: la capa externa o adventicia, la capa media y la capa íntima, siendo en esta última capa que es la más interna donde se lleva a cabo la formación de las placas de ateroma.

Normalmente sólo se presentan ocupando una parte de la circunferencia de la pared arterial, en forma de parches a lo largo del vaso, inicialmente se encuentran esparcidas, pero aumentan en número a medida que la enfermedad avanza.^{8,9}

Las placas de ateroma tienen tres componentes fundamentales, células musculares lisas, macrófagos y linfocitos T; membrana extracelular, especialmente colágeno fibras elástica, proteoglucanos, y lípidos intracelulares y extracelulares. Estos elementos están presentes en diversas proporciones y configuraciones de acuerdo con cada lesión.

Sin embargo es típico encontrar una cubierta fibrosa superficial integrada por células musculares lisas y colágeno relativamente denso, por debajo y hacia sus lados, hay una zona más celular que contiene macrófagos, linfocitos T y células musculares lisas (figura 4).⁸

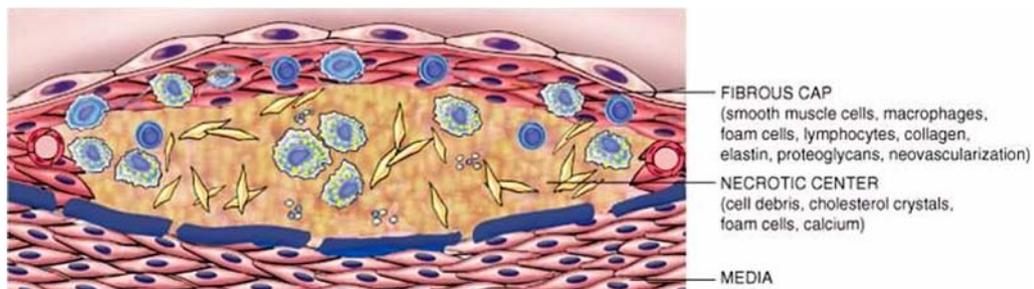


Figura 4. Estructura y principales componentes de la placa de ateroma desarrollada en la capa íntima arterial.⁹

En la capa profunda al recubrimiento fibroso hay un núcleo necrótico, constituido por lípidos principalmente colesterol y sus esteres, residuos de células muertas, células espumosas, fibrina, trombos con un grado de organización variable y otras proteínas plasmáticas, el colesterol suele aparecer en forma de agregados cristalinos que resultan arrastrados al aplicar los tratamientos habituales al tejido, dejando unas grietas vacías y en la periferia de las lesiones se manifiesta una neovascularización.^{8,9}



Los ateromas típicos contienen abundantes lípidos, pero las placas fibrosas están configuradas casi exclusivamente por células musculares lisas y tejido fibroso.

5.2 Evolución de la placa de ateroma.

La aterosclerosis es un proceso inflamatorio crónico en la pared de las grandes arterias que ocurre en respuesta a una agresión sobre el endotelio. El desarrollo de este proceso tiene lugar fundamentalmente en la capa íntima arterial donde se desarrolla la placa de ateroma.^{8,9}

La placa de ateroma tiene su origen en la placa lipídica que se observa ya al nacimiento en las grandes arterias y se transforma con el transcurso del tiempo en la placa de ateroma.⁸

Las placas de ateroma presentan una distribución característica, ya que se presentan fundamentalmente en las grandes arterias, en zonas de flujo sanguíneo turbulento, sobre todo la aorta abdominal, las arterias coronarias, las carótidas internas, los vasos del polígono de Willis así como en arterias renales.

Los agresores pueden ser uno o varios factores en un mismo individuo: tabaco, hipertensión arterial, diabetes mellitus, hiper-homocisteinemia, lipoproteínas, ácidos grasos libres o ciertas infecciones (*Helicobacter Pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, *Porphyromonas gingivalis*).

Siendo los factores de riesgo los que provocan desgarres en la luz de las arterias de mediano y grueso calibre, en los que se depositan sustancias grasas, desencadenando un proceso inflamatorio y finalmente ocurre el estrechamiento de la luz de las arterias provocando la obstrucción al flujo sanguíneo.^{8,9}



Las estrías grasas son las lesiones más iniciales de la aterosclerosis, están compuestas por macrófagos espumosos llenos de lípidos que en sus comienzos son múltiples puntos planos diminutos de color amarillo, que con el tiempo confluyen en unas bandas alargadas con una longitud de 1 cm como mínimo, éstas lesiones no alcanzan una elevación apreciable, ni generan ningún trastorno del flujo.

La relación entre las estrías grasas y las placas ateroscleróticas es dudosa; aunque pueden evolucionar como un precursor de las mismas, no todas están destinadas a convertirse en lesiones avanzadas.⁹

La acumulación de las partículas lipoproteínicas en la capa íntima arterial durante la primera fase de la aterogénesis se debe a una mayor permeabilidad del endotelio y a su unión con componentes de la matriz extracelular lo que favorece el depósito de las lipoproteínas en la capa íntima arterial.

Sin embargo las lipoproteínas que se acumulan en el espacio extracelular de la capa íntima arterial a menudo se acompañan de moléculas de proteoglicanos de la matriz extracelular arterial, siendo una acción recíproca que facilita la retención de partículas de lipoproteínas al captarlas y obstaculizar su salida de la capa íntima arterial.⁸

Los componentes de las lipoproteínas de baja densidad low-densitylipoprotein (LDL) modificadas por medio de oxidación, aumentan la expresión de las moléculas de adherencia leucocítica (Fig.5).

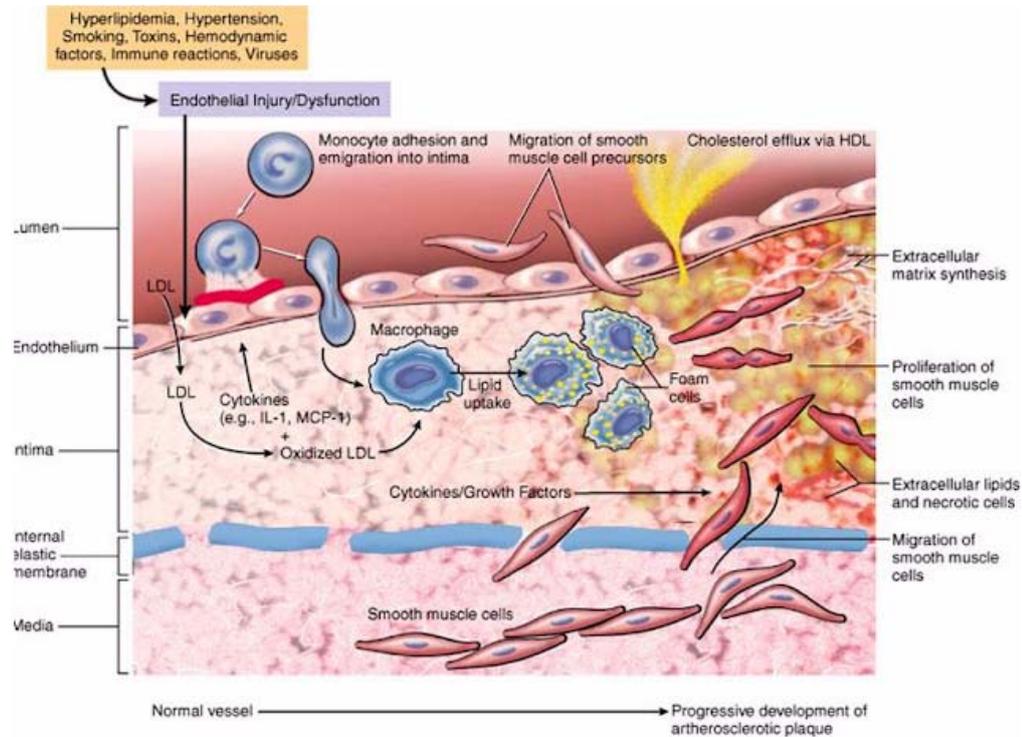


Fig.5 Secuencia de interacciones celulares que tienen lugar en la aterosclerosis.⁹

Los lugares donde suelen aparecer las lesiones ateroscleróticas suelen presentar alteraciones del flujo sanguíneo normal lo que incrementa la producción de ácido nítrico en las células endoteliales, ésta molécula además de poseer propiedades vasodilatadoras, puede actuar como un antiinflamatorio local, limitando la expresión de la molécula de adhesión.⁸

Los tipos de células de inflamación que aparecen en forma característica en el ateroma en evolución incluyen macrófagos derivados de monocitos y linfocitos que una vez adheridos a la superficie de la célula endotelial arterial por su interacción con receptores de adhesión, penetran en la capa endotelial y establecen su residencia en la capa íntima arterial.



Además de los componentes de las lipoproteínas modificadas, las citocinas también regulan la expresión de las moléculas de adherencia que intervienen en el reclutamiento de los leucocitos como las citocinas interleucina (IL) 1 o factor de necrosis tumoral que inducen o incrementan la expresión de moléculas de adhesión leucocítica en las células del endotelio esta vía supone otro vínculo entre la acumulación y modificación de las lipoproteínas y el reclutamiento leucocítico al interior de la pared arterial.⁸

Una vez que se encuentran dentro de la capa íntima arterial, los fagocitos mononucleares maduran y se transforman en macrófagos y en células de “espuma” lipidóforas que para su transformación requieren de la captación de partículas lipoproteínicas (LDL) por endocitosis mediada por un receptor.

La adherencia de monocitos al endotelio, su migración al interior de la capa íntima arterial y su maduración hasta formar macrófagos lipidóforos representan fases fundamentales en la génesis de una estría grasa como la precursora de la placa aterosclerótica totalmente formada⁸

A medida que avanza la lesión aterosclerótica se forman abundantes plexos microvasculares, estas nuevas redes vasculares ofrecen una generosa superficie para el tránsito de los leucocitos y pueden servir de puerta para la entrada y salida de estos hacia y desde los ateromas ya establecidos.

Los vasos sanguíneos neoformados de la placa son friables y tienden a romperse y a producir una hemorragia local, estas extravasaciones provocan trombosis. Las placas ateroscleróticas suelen contener fibrina y hemosiderina con esto se favorece la hemorragia en el interior de la placa contribuyendo a la complicación de su estructura y favoreciendo una placa inestable (figura 6).⁸

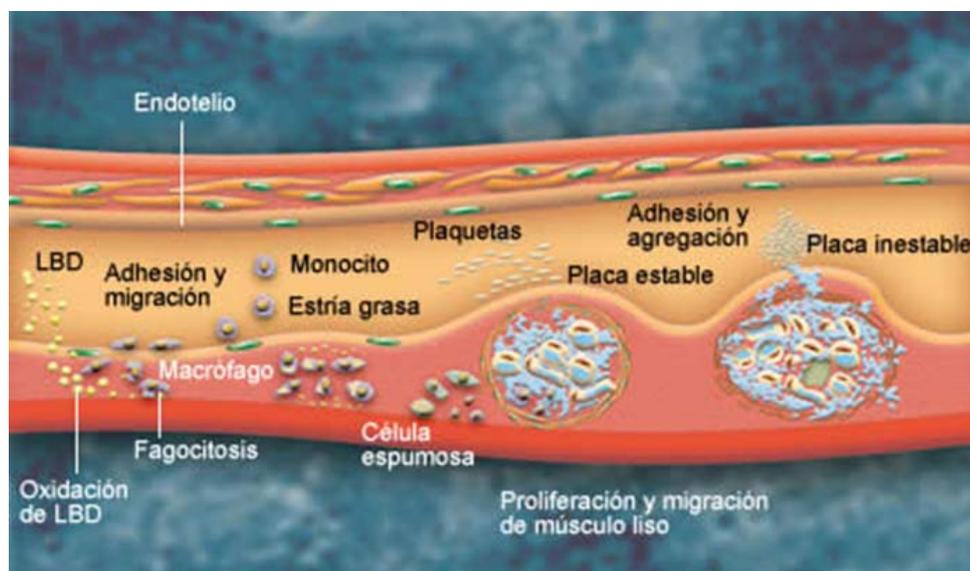


Figura 6. Progresión de las lesiones ateroscleróticas, desde la estría grasa hasta la placa inestable.¹⁰

Las placas ateroscleróticas en su evolución también acumulan calcio, proteínas que por lo general están en los huesos, también se localizan en las lesiones ateroscleróticas, entre ellas la osteocalcina, la osteopontina y proteínas morfógenas óseas.



5.3 Inestabilidad y rotura de la placa de ateroma.

En los casos avanzados, se observa un proceso de calcificación de las placas de ateroma que aumenta su riesgo de cambio agudo, pudiéndose producir la ruptura de la placa, su ulceración o erosión, que provoca la exposición de agentes trombogénicos y que puede generar la aparición de un trombo y bloquear un vaso situado por delante de la zona de la placa, lo que produciría una carencia de aporte sanguíneo en la zona irrigada por la arteria correspondiente, que puede ser mortal si el bloqueo tiene lugar en una arteria coronaria o en una arteria cerebral.⁸

También se puede producir una hemorragia en el interior de la placa, por ruptura de los capilares existentes en su interior, dando lugar a un hematoma y favoreciendo la ruptura de la placa, la vasoconstricción de la zona afectada puede también ser otro factor que favorezca la ruptura de la placa.

Los estudios de necropsia han aportado importantes conocimientos sobre el sustrato microanatómico en que se basa la “inestabilidad” de las placas.⁸

En general, una erosión superficial del endotelio o de una rotura manifiesta o fisura de la placa genera un trombo. Este trombo puede ocasionar una angina de pecho inestable o, si causa una obstrucción lo bastante prolongada, un infarto agudo de miocardio.

En el caso del ateroma carotideo, los síndromes inestables causantes de los accidentes cerebrovasculares isquémicos transitorios obedecen a ulceraciones más profundas que sirven de nicho para la formación de trombos plaquetarios.



La rotura de la cubierta fibrosa de la placa permite que los factores de coagulación de la sangre entren en contacto con un factor hístico extraordinariamente trombógeno, y una proteína procoagulante expresada por las células espumosas macrófagas en el núcleolipídico de la placa.⁸

Los episodios repetidos de rotura y cicatrización de la placa son uno de los mecanismos más probables por los que las estrías grasas se transforma en una lesión fibrosa más compleja ya que el proceso de cicatrización arterial se basa en el depósito de nueva matriz extracelular y fibrosis.⁹

Los estudios morfométricos de las lesiones patógenas indican que en sitios de rotura de la placa predominan los macrófagos, los linfocitos T, y existen relativamente pocas células de musculo de fibra lisa.

Las células que se concentran en las zonas de rotura de la placa poseen marcadores de activación inflamatoria, uno de ellos es la presencia del antígeno leucocítico humano –DR (HLA-DR) que representa un indicador apropiado del grado de inflamación en las células de los ateromas, ya que este antígeno se encuentra expresado en lugares de rotura de la placa, lo que indica una respuesta inflamatoria activa.⁸

Por otra parte los mediadores inflamatorios regulan procesos que a su vez rigen la integridad de la cubierta fibrosa de la placa, razón de su propensión a romperse. Las citocinas derivadas de macrófagos activados y linfocitos T facilitan la expresión de genes que codifican enzimas proteolíticas que descomponen la matriz extracelular de la cubierta fibrosa de la placa.

Por consiguiente, los mediadores de la inflamación pueden alterar la síntesis de colágeno necesaria para mantener y reparar la cubierta fibrosa e inducir la degradación de las macromoléculas de la matriz extracelular, procesos que debilitan la cubierta y favorecen su rotura.^{8,9}

El tamaño de los vasos implicados, la estabilidad relativa de la placa de ateroma y el grado de degeneración de la pared arterial son los factores de los que dependerá la evolución de la placa de ateroma a un fenómeno patológico mayor (Fig.7).

Los vasos más pequeños pueden quedar ocluidos, poniendo en peligro la perfusión tisular distal, la placa rota puede mandar émbolos con las partículas ateroscleróticas y provocar una obstrucción de los vasos distales o dar lugar a una trombosis vascular aguda y la destrucción de la pared vascular subyacente puede conducir a la formación de un aneurisma, con rotura y trombosis secundaria.

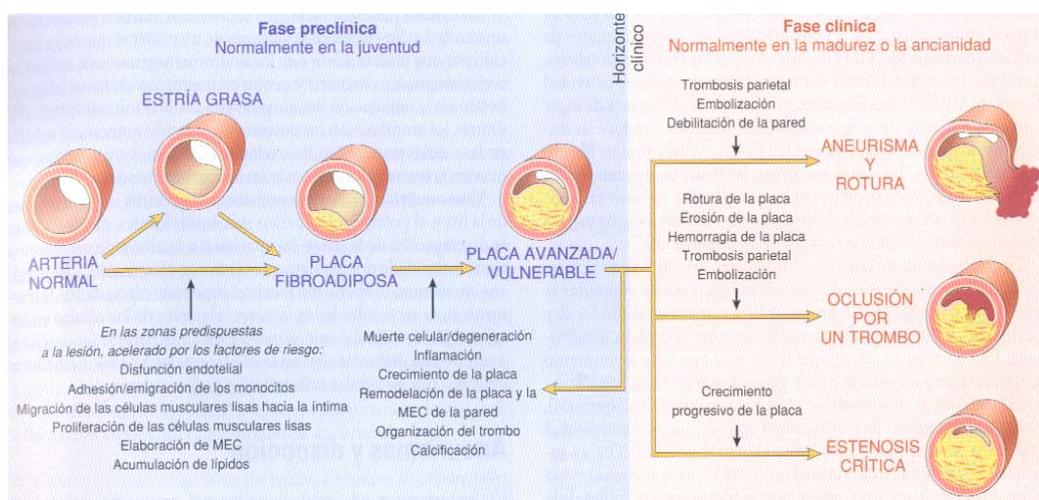


Figura 7. Evolución natural, rasgos morfológicos, fenómenos patogénicos básicos y complicaciones clínicas de la aterosclerosis.



6. ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO.

Un accidente cerebrovascular isquémico ocurre cuando una arteria intracraneal queda bloqueada, reduciendo repentinamente, o interrumpiendo la irrigación sanguínea en la región encefálica.^{8,9,11,12}

En el 80% de todos los accidentes cerebrovasculares que se presentan, el origen se encuentra en un trastorno circulatorio de tipo isquémico.^{12,13}

El encéfalo requiere un aporte constante de glucosa y oxígeno que son liberados por la sangre, aunque el encéfalo supone solo de un 1 a 2% del peso corporal, recibe un 15% del gasto cardiaco en reposo y representa un 20% del consumo total corporal de oxígeno. El cese del flujo sanguíneo repentino puede deberse a la obstrucción de un vaso intracraneal y los síntomas aparecerán en segundos por la privación neuronal de glucosa y oxígeno.^{9,12}

Cuando se reduce el flujo sanguíneo de una porción del encéfalo, la supervivencia del tejido de riesgo depende de la presencia de circulación colateral, la duración de la isquemia, la magnitud y rapidez de la reducción del flujo sanguíneo. Estos factores determinan, a su vez, la localización anatómica precisa y el tamaño de la lesión, y consecuentemente, el déficit clínico al que se enfrentara el paciente.



6.1 Etiopatogenia del accidente cerebrovascular de tipo isquémico.

Los coágulos sanguíneos son la causa más común de bloqueo arterial y de infarto cerebral. Los problemas de coagulación se hacen más frecuentes a medida que las personas avanzan en edad.^{8,9,11,12}

Los coágulos de sangre pueden ocasionar isquemia e infarto de dos formas; Un coágulo que se forma en una parte del cuerpo fuera del cerebro puede trasladarse a través de los vasos sanguíneos y quedar atrapado en una arteria cerebral. Este coágulo libre se denomina émbolo y a menudo se forma en el corazón. Los émbolos provenientes del corazón causan en promedio, 20% de los accidentes de tipo isquémico.

El accidente cerebrovascular que es consecuencia de una cardiopatía se debe casi siempre a la embolización del material trombótico que se formo en la pared auricular o ventricular o en las válvulas de la mitad izquierda del corazón. Los trombos se desprenden y se convierten en émbolos que viajan por la circulación arterial. Algunas veces el trombo se fragmenta o se lisa y provoca solo un ataque isquémico transitorio (*AIT*).^{11,12}

En todo el mundo, las causas principales de accidente cardioembólico son la fibrilación auricular no reumática, el infarto del miocardio, prótesis valvulares, la cardiopatía reumática y la miocardia isquémica.

La segunda clase de accidente cerebrovascular isquémico, llamado accidente cerebrovascular trombótico, es ocasionado por una trombosis. Una trombosis es la formación de un coágulo de sangre en una de las arterias cerebrales que permanece fijo a la pared arterial hasta que aumenta de tamaño, lo suficiente para bloquear el flujo de sangre al cerebro.^{9,11,12}

Sin embargo los accidentes cerebrovasculares isquémicos también pueden ser ocasionados por estenosis, o estrechamiento de una arteria debido a la acumulación de placa (una mezcla de sustancias grasas, incluyendo el colesterol y otros lípidos) y de coágulos de sangre a lo largo de la pared arterial (fig. 8)^{8,9,11,14}

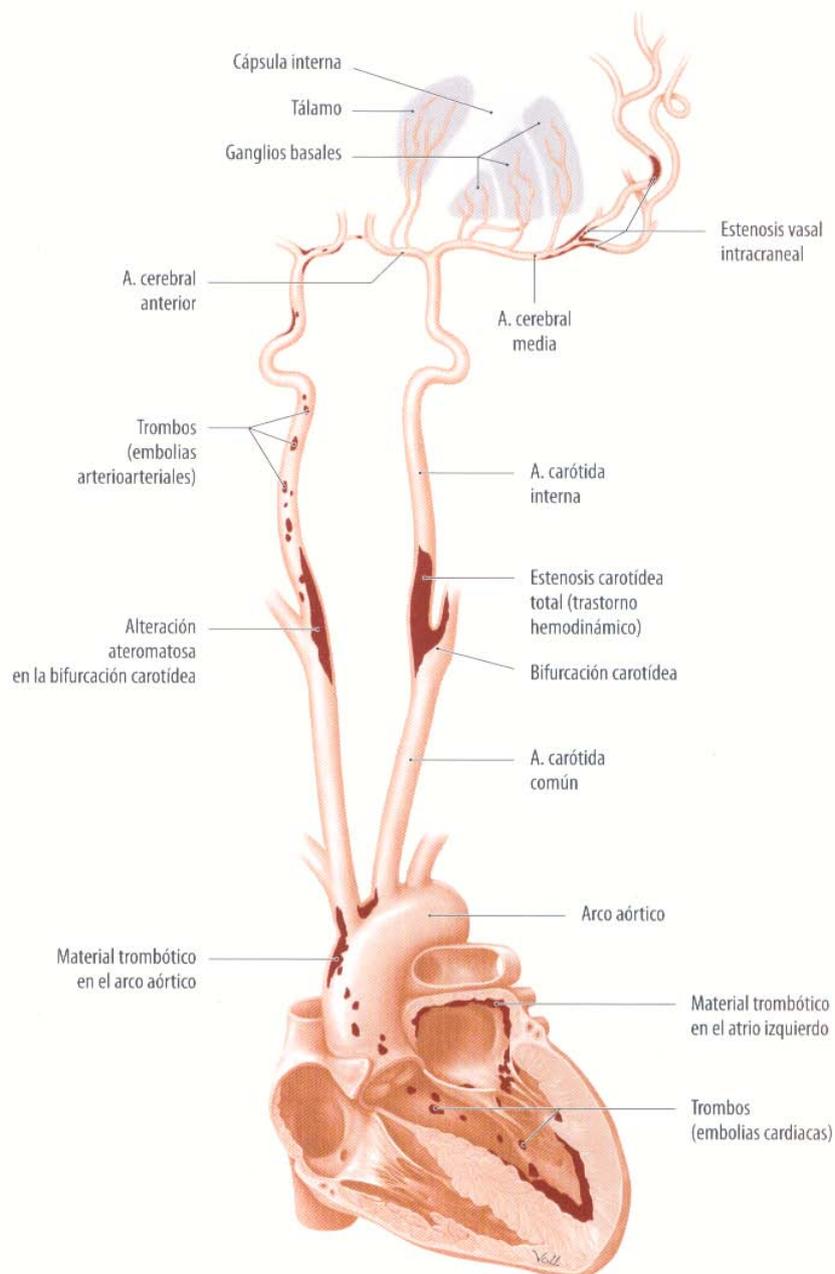


Figura 8. Esquema sobre los diferentes trastornos que causan accidente cerebrovascular isquémico.¹⁵



La enfermedad de los vasos sanguíneos más común que ocasiona estenosis es la aterosclerosis en que depósitos de placa se acumulan a lo largo de las paredes interiores de las arterias grandes y medianas, ocasionando un aumento en el espesor, endurecimiento y pérdida de elasticidad de las paredes arteriales y una reducción en el flujo sanguíneo.^{9,11,14}

De hecho existe un grado alto de asociación entre el cambio en los niveles de triglicéridos en el plasma, la progresión del grosor de la capa íntima de la carótida y el riesgo de accidente cerebrovascular.¹⁶

Sin embargo algunos trombos formados en las placas ateroscleróticas tiene su origen fuera del cráneo y se embolizan hasta llegar a las arterias intracraneales originando un accidente embólico arterioarterial siendo el origen mas frecuente de las embolias arterioarteriales es la aterosclerosis de la bifurcación carotidea.^{8,11}



7. ASOCIACIÓN DE LA *Porphyromonas gingivalis* Y ATEROESCLEROSIS EN EVENTOS ISQUÉMICOS CEREBROVASCULARES.

Durante las dos décadas pasadas, ha habido un aumento de interés en el impacto de la salud oral su relación con la aterosclerosis y la subsecuente enfermedad cerebrovascular.^{17,18,19,20}

Un análisis que evalúa la relación entre enfermedad periodontal y accidente cerebrovascular mostro que el riesgo global de accidente cerebrovascular en las personas con periodontitis es mayor que en sujetos sin periodontitis.^{20,21}

Hay varias posibles explicaciones para la asociación entre la enfermedad la enfermedad periodontal, las complicaciones de la aterosclerosis y la subsecuente presentación de eventos isquémicos cerebrovasculares.^{17,22}

En primer lugar, pueden reflejar simplemente la confusión por los comunes factores de riesgo que causan tanto la enfermedad periodontal y la aterosclerosis, como el tabaquismo, la obesidad y la diabetes.²²

En segundo lugar, la asociación puede reflejar una propensión individual para desarrollar una respuesta inflamatoria, factores intrínsecos como la edad, sexo, incluso los mismos genes, o estímulos extrínsecos como la dieta, habito de fumar tabaco, etc. que predispone tanto a la enfermedad periodontal como a la aterosclerosis.²²



En tercer lugar, la presencia de un foco inflamatorio en la cavidad oral puede potenciar el proceso aterosclerótico por la estimulación de las vías inflamatorias. El grado de inflamación en la enfermedad periodontal es claramente suficiente para provocar una respuesta inflamatoria sistémica o por un mecanismo de reactividad cruzada de anticuerpos frente a patógenos periodontales con antígenos presentes en las plaquetas o células endoteliales puede ser un mecanismo adicional pro-inflamatorio.^{17,22}

En cuarto lugar, la presencia de la infección periodontal puede conducir a breves episodios de bacteriemia con la inoculación de la aterosclerosis placas por patógenos periodontales como *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, y *Bacteroides forsythus*. Tras el crecimiento de estas bacterias podría causar la inflamación y la inestabilidad de la placa.¹⁷

7.1 Porphyromonas gingivalis y la aterosclerosis.

Las principales bacterias periodontales, se han detectado en pacientes con diversas enfermedades cardiovasculares, principalmente la *P. gingivalis* que ha sido asociada en cuanto a su participación en la aterosclerosis.²³

Para explicar la relación entre la enfermedad periodontal y la aterosclerosis se proponen tres teorías biológicas principalmente: la teoría bacteriológica, la teoría inflamatoria y la teoría inmune.²⁴

7.1.1 La teoría bacteriológica.

Esta teoría se refiere al concepto de infección local que muestra una asociación entre la flora oral y enfermedades sistémicas. Parece que algunos patógenos virulentos periodontales como *P.gingivalis* pueden difundirse a través de las bolsas periodontales a la circulación general y se encuentran en la placa de ateroma y en los vasos afectados. *P. gingivalis* produce numerosos factores de virulencia y puede promover el desarrollo o la evolución de la placa de ateroma a través de vías diferentes.

Esta bacteria puede activar las células endoteliales a través de los receptores Toll like y puede inducir la apoptosis de células endoteliales a través de diferentes vías o alterar las estructuras de adhesión. Es importante notar que la cantidad de los patógenos periodontales, en este caso de *P. gingivalis* varían dependiendo de la forma de periodontitis ya que los pacientes que sufren formas mas agresivas de periodontitis tienen mayores concentraciones de *P. gingivalis* en bolsas periodontales que los pacientes que presentan formas moderadas (fig. 9).²⁴

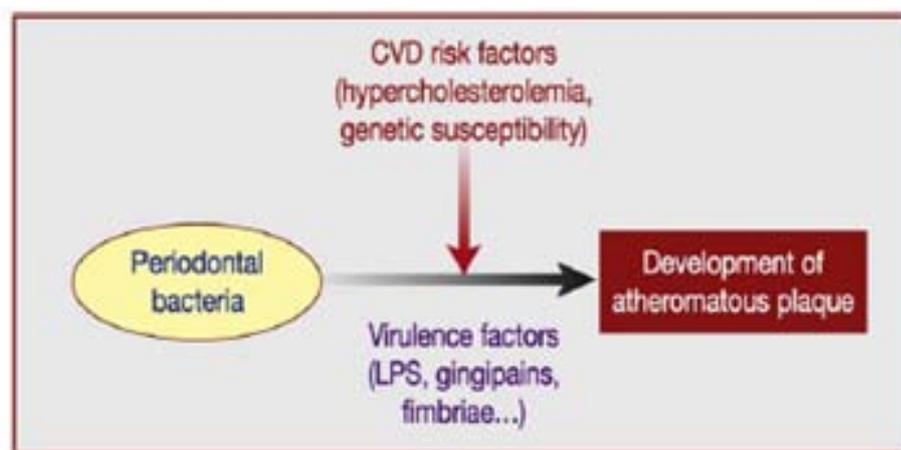


Figura 9. Teoría Bacteriana: las bacterias periodontales como la *P. gingivalis* promueven el desarrollo de la placa de ateroma a través de sus factores de virulencia. Los efectos de las bacterias sobre la placa dependerán de la presencia de riesgo cardiovascular entre otros factores.²⁴

7.1.2 La teoría inflamatoria.

En la enfermedad periodontal, los patógenos, pueden estimular la producción de factores precursores de la inflamación tales como el factor de necrosis tumoral, los interleucina, las prostaglandinas, las metaloproteinasas de la matriz y catepsinas.

A nivel local, estas citoquinas inducen la destrucción de los tejidos periodontales y también puede tener efectos sistémicos después de entrar en la sangre, las células endoteliales estimuladas a su vez producen otros mediadores de la inflamación, incluyendo quimiotaxis de los monocitos, moléculas de adhesión intercelular y las moléculas propias de las células vasculares de adhesión, P-selectina y E-selectina que están relacionadas con la aceleración de la formación de placas de ateroma (fig.10).^{19,24,}

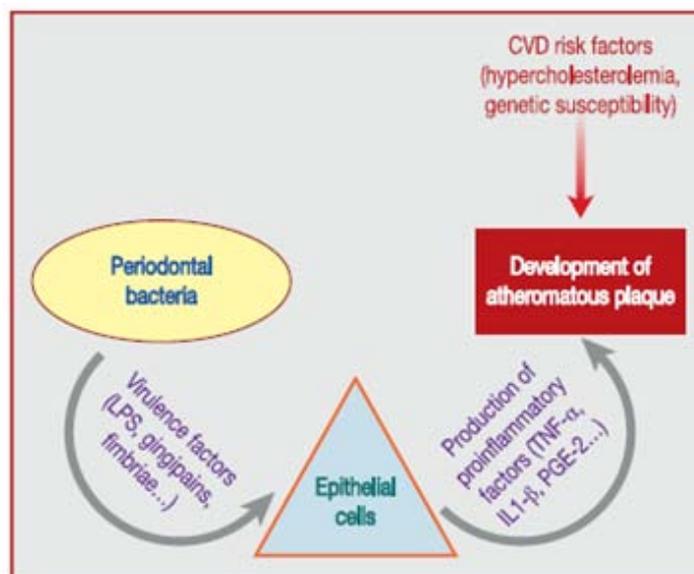


Figura 10. Teoría inflamatoria: la infección de células epiteliales por bacterias periodontales promueve la producción de citocinas proinflamatorias. Estas citocinas (TNF-alfa, IL-1, PGE-2) entran en la circulación sanguínea y afecta las células epiteliales lo que conduce al desarrollo de la aterosclerosis en la presencia de otros factores de riesgo.²⁴



La proteína C reactiva (PCR), una proteína plasmática sintetizada por el hígado, es un marcador sistémico sensible y dinámico de inflamación y se considera un predictor de riesgo cardiovascular cuando sus niveles se encuentran aumentados.^{25,26}

Las implicaciones de la PCR son importantes ya que esta proteína se considera que es una molécula clave en la inflamación de las células endoteliales y que incluso sugiere un riesgo de accidente cerebrovascular.^{24,26}

La evidencia acumulada sugiere que la infección por bacterias periodontales influye en la aterogénesis a través de un aumento en suero de interleucina-6 (IL-6) y PCR en pacientes con periodontitis.²⁶

Un análisis de 22 estudios prospectivos confirmó que los niveles elevados de PCR- se asocian con el riesgo de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular de tipo isquémico.^{25,26}

Los estudios in vitro muestran que las células endoteliales producen PCR en respuesta a la infección con *P. gingivalis*¹⁵. La PCR afecta macrófagos en las placas ateroscleróticas en presencia de la oxidación de colesterol LDL, lo que facilita su transformación en macrófagos espumosos que están ampliamente presentes en las placas de ateroma.

La transformación de macrófagos en células de espuma se debe a la fijación e incorporación de LDL oxidado, sin embargo *P. gingivalis* puede estimular la formación de células de espuma mediante la agregación de las LDL por proteólisis de la apoB100, que es el principal componente proteínico de las partículas de lipoproteínas de baja densidad.²⁷



Este evento es de suma importancia ya que marca el inicio de la placa de ateroma. La infección de macrófagos murinos con LPS de *P. gingivalis* en presencia de LDL así como los cultivos de macrófagos con LPS de *P. gingivalis* en presencia de LDL inducen la formación de células espumosas.

Según Noak y col. en los pacientes con periodontitis existe una asociación entre la presencia del patógeno periodontal *P. gingivalis* y los niveles elevados de proteína C reactiva. Estos hallazgos concuerdan con lo reportado por Dye y col. quienes encontraron una relación entre los niveles elevados de anticuerpos anti- *P. gingivalis* y los niveles elevados de proteína C reactiva.

Por otra parte los leucotrienos; mediadores inflamatorios, han sido implicados en la patogénesis de la periodontitis y la aterosclerosis, el aumento de las concentraciones de leucotrienos puede representar un posible vínculo entre la periodontitis y la aterosclerosis y un marcador de factor de riesgo para ambas enfermedades.²⁸

Estudios genéticos han revelado que el leucotrieno formado por la enzima 5-lipoxigenasa, y su proteína activadora, FLAP, es asociada con un aumento del espesor de la pared de la arteria carótida y un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular e infarto de miocardio.²⁸

También en otra investigación se demostró que los sujetos con una placa aterosclerótica visible en la ecografía tenían niveles significativamente mayores de los cisteinil-leucotrienos, mediadores potentes de la inflamación producidos por la 5 lipooxigenasa en el metabolismo del ácido araquidónico, en comparación con los sujetos que presentaban arterias carótidas saludables.²⁸



Además, los leucotrienos inducen la migración y proliferación de las células musculares lisas vasculares, lo que representa un posible mecanismo en el desarrollo de la aterosclerosis.²⁸

7.1.3 La teoría inmune.

En 1996, Beck propuso una hipótesis inicial para explicar la relación entre enfermedad periodontal y la aterosclerosis²⁴. Los autores desarrollaron su teoría teniendo en cuenta las diferencias individuales de acuerdo con la respuesta contra una infección bacteriana. Este fenotipo particular, se llama fenotipo monocítico hiperinflamatorio y los pacientes que lo presentan producen de 3 a 10 veces más mediadores proinflamatorios en respuesta a un lipopolisacárido bacteriano.²⁴

Los pacientes con este fenotipo inicialmente están en riesgo del desarrollo de la enfermedad periodontal debido a que las citoquinas producidas por las células en contacto con las bacterias reclutan células proinflamatorias, degradan el tejido conectivo e inducen a la destrucción ósea. Desde la perspectiva cardiovascular, estos pacientes corren el riesgo de presentar aterosclerosis debido a la sobre expresión de citocinas proinflamatorias y la difusión a través de el flujo de sangre.²⁴

El segundo mecanismo es un fenómeno inmunológico de reactividad cruzada por mimetismo molecular. Este fenómeno describe la posibilidad de que las respuestas de anticuerpos dirigidos contra antígenos bacterianos en esencia pueden funcionar como respuestas autoinmunes. Durante el proceso aterosclerótico, las células endoteliales en respuesta al estrés, la hipertensión, la hipercolesterolemia o la estimulación por el lipopolisacárido *P. gingivalis*, producen Hsp60.

La Hsp60, es una proteína de choque térmico que es producida en las células tanto de organismos unicelulares como pluricelulares, cuando se encuentran en un medio ambiente que le provoca estrés.²⁹

Los anticuerpos contra este tipo de proteínas de choque térmico pueden autoactivarse lo que resulta en la destrucción celular y por lo tanto se promueve el desarrollo de la aterosclerosis. Estudios han revelado una alta tasa de anti-Hsp 60,65 y 70 en las placas de ateroma. Esta alta tasa de anti-Hsp se puede explicar por lesiones endoteliales, apoptosis o necrosis celular en el interior de las placas de ateroma.²⁴

Este mimetismo molecular contribuye a mantener la respuesta inmune y puede tener un papel importante en la fisiopatología de la aterosclerosis, sobre todo durante las etapas tempranas de la enfermedad (fig.11).

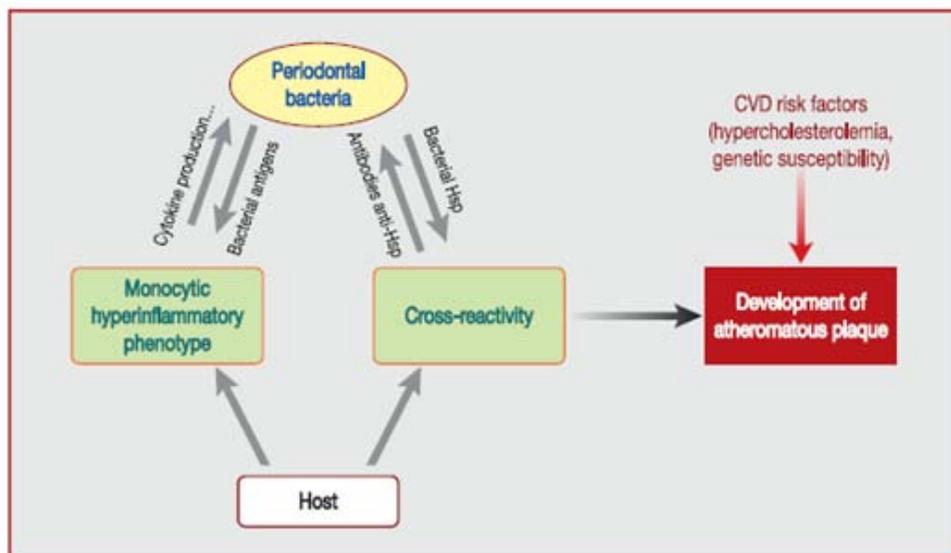


Figura 11. Teoría inmune: el sistema inmune del huésped reaccionará en respuesta a la presencia de bacterias. Con el fenotipo monocítico hiperinflamatorio, la reacción del huésped dará lugar a la producción de citoquinas, que son perjudiciales para las células del huésped. La reactividad cruzada entre anti-Hsp induce la destrucción de las células huésped y el desarrollo de la aterosclerosis.²⁴



7.2 *Porphyromonas gingivalis* en torrente sanguíneo e invasión endotelial.

La *P. gingivalis* tiene la habilidad para invadir células epiteliales y dañar la integridad del epitelio, influyendo en la transcripción y en la síntesis de proteínas. Por estos medios, es que los patógenos periodontales tienen un acceso directo a la circulación sanguínea después de la hemorragia de la encía, lo que es característico de la periodontitis.³⁰

Se ha demostrado que la bacteriemia transitoria, se produce después de los procedimientos dentales preventivos, la terapia periodontal, el cepillado de dientes, la masticación, y de extracciones dentales.

La bacteriemia parece ser entonces un factor crítico en la asociación entre enfermedad periodontal y las enfermedades cardiovasculares.

La información actual con respecto a la incidencia de patógenos asociados con la enfermedad periodontal en sangre después del raspado y alisado radicular es limitada, sin embargo la presencia de microorganismos tanto periodontales así como otras bacterias fue alta en pacientes con periodontitis después del raspado u alisado radicular, según estudios realizados previamente.³¹

La *P. gingivalis* y *Micromonas micros* fueron los microorganismos más frecuentemente aislados de la sangre durante la bacteriemia según un estudio realizado por Lafaurie GI y col. en 2007.³¹

Estos resultados sugieren que podría representar un raspado y alisado radicular un mayor riesgo de bacteriemia asociada a microorganismos periodontales en pacientes con periodontitis.³¹



En el estudio, la frecuencia de bacteriemia fue ligeramente mayor en pacientes con periodontitis agresiva generalizada que en los pacientes con periodontitis crónica generalizada.³¹

La *P. gingivalis* es el patógeno que presentan la mayor frecuencia de aislamiento en la sangre periférica después del raspado y alisado radicular y este microorganismo también ha sido aislado en placas de ateroma lo cual sugiere que puede representar un riesgo adicional para el desarrollo de lesiones vasculares.³¹

La más alta incidencia de bacteriemia del 73.8% se observó inmediatamente después del tratamiento y 30 minutos después se disminuyó a un 19%, *P. gingivalis*, se siguió encontrando 30 minutos después del procedimiento.³¹

La capacidad de neutralizar el microorganismo en la sangre varía entre los pacientes y puede representar un factor de riesgo adicional para el desarrollo de infecciones remotas.³¹

Una vez que el microorganismo *P. gingivalis* se encuentra en sangre puede entonces irrumpir en un gran número de líneas celulares diferentes. Estudios previos han indicado que las fimbrias de *P. gingivalis* juegan un papel esencial en la adhesión y la invasión celular.³²

La gran patogenicidad de *P. gingivalis* y en general de la flora oral puede mantener una bacteriemia crónica, en consecuencia, es concebible que este tipo de respuesta, pueda tener el potencial de contribuir a la afectación de órganos distantes desde el sitio de inflamación inicial.³²



7.3 *Porphyromonas gingivalis* en placas de ateroma.

La evidencia en humanos que sugiere que la infección por *P. gingivalis* predispone a la aterosclerosis se deriva de estudios que demuestran que los patógenos de enfermedades periodontales residen en las paredes de vasos ateroscleróticos, incluso el mismo ADN de este patógeno periodontal, se ha detectado en placas de ateroma.^{19,33,34}

Inicialmente, se confirmó la presencia de *P. gingivalis* dentro de la placa de ateroma en arteria carótida en un cultivo de células por medio de la inmunofluorescencia, estos resultados se confirman con la microscopía, y análisis adicionales utilizando la reacción en cadena de polimerasa cuantitativa (Q-PCR).^{22,34}

Hay evidencia mediante el uso de inmunotinción y de la reacción en cadena de polimerasa de que el ADN de *P. gingivalis* esta presente en 18% a 30% de los ateromas de la arteria carotida.^{22, 34}

De hecho Cavrini y col. en el año 2005 realizaron un reporte de dos casos clínicos mediante el uso de la técnica de hibridación in situ fluorescente (FISH) que permitió la detección de bacterias metabólicamente activas una de ellas *P. gingivalis* en placas de ateroma en particular, este método identificó la presencia de ARNr 16S, que está presente sólo en las células con síntesis de proteínas activa.³⁵

Si bien es cierto que la detección de patógenos periodontales en las placas ateroscleróticas no aporta pruebas sobre la viabilidad de las bacterias dentro de la placa de ateroma, el establecimiento de tal vínculo físico entre estas dos condiciones prevalecientes sin duda apoyan la noción de la *P. gingivalis* como un factor que exacerba en las patologías cardiovasculares.³⁴



Aunque varios estudios han señalado un papel etiopatogénico de *P. gingivalis* en la aterosclerosis, el mecanismo por el cual esta bacteria puede provocar la formación de placas de ateroma sigue sin estar claro sin embargo los informes han sugerido que los factores importantes en la aterosclerosis mediada por *P. gingivalis* son los elementos formes de la sangre, el nivel de colesterol, los receptores Toll-like y los mediadores inflamatorios.^{19, 23}



7.4 Mecanismos directos e indirectos de *Porphyromonas gingivalis* en la formación de la aterosclerosis.

La aterosclerosis ha sido inducida mediante la infección de *P. gingivalis* en modelos animales, un estudio realizado con ratones alimentados con una dieta alta en grasas refuerza la hipótesis de que la infección por *P. gingivalis* es un importante factor de riesgo en el desarrollo de la aterosclerosis, sin embargo, la aterosclerosis no se observó en ratones que recibieron una dieta normal lo que sugiere que la infección con *P. gingivalis* sin presencia de colesterol plasmático elevado no es suficiente para inducir la aterosclerosis.^{23,36}

Durante la iniciación de la aterosclerosis las citoquinas regulan el reclutamiento de monocitos, la liberación de diversas citoquinas de las células inflamatorias pueden ser provocados por factores de virulencia tales como el lipopolisacárido de *P. gingivalis*.³³

Recientes estudios han demostrado que la presencia de vesículas de membrana externa desprendidas de la superficie de *P. gingivalis* y que pueden contener un número considerable de factores de virulencia en presencia de LDL, inducen la formación de células de espuma derivados de macrófagos, una característica inicial de la aterosclerosis.¹⁹

Las prostaglandinas, interleucina-1b, interleucina 8, la PCR, el factor de necrosis tumoral y algunos otros mediadores inflamatorios son producidos en lesiones inflamatorias asociadas a *P. gingivalis* y puede alcanzar altos niveles en la circulación sanguínea, estas altas concentraciones de mediadores inflamatorios solubles en la sangre pueden drásticamente activar y reclutar a más células inflamatorias.²³

Los macrófagos activados y otras células inflamatorias producen una gran cantidad de oxígeno reactivo, lo que resulta en la generación de más lipoproteínas de baja densidad y espuma adicional.

Este mecanismo se cree que es el principal modo de acción indirecta de *P. gingivalis*, que inicia o acelera la formación de la aterosclerosis.²³

Por otro lado la posibilidad de acción directa de *P. gingivalis* en el desarrollo de la aterosclerosis supone la invasión directa de células endoteliales por las bacterias que deben ser capaces de unirse a las superficies de células epiteliales o endoteliales para iniciar el proceso de invasión(fig.12).

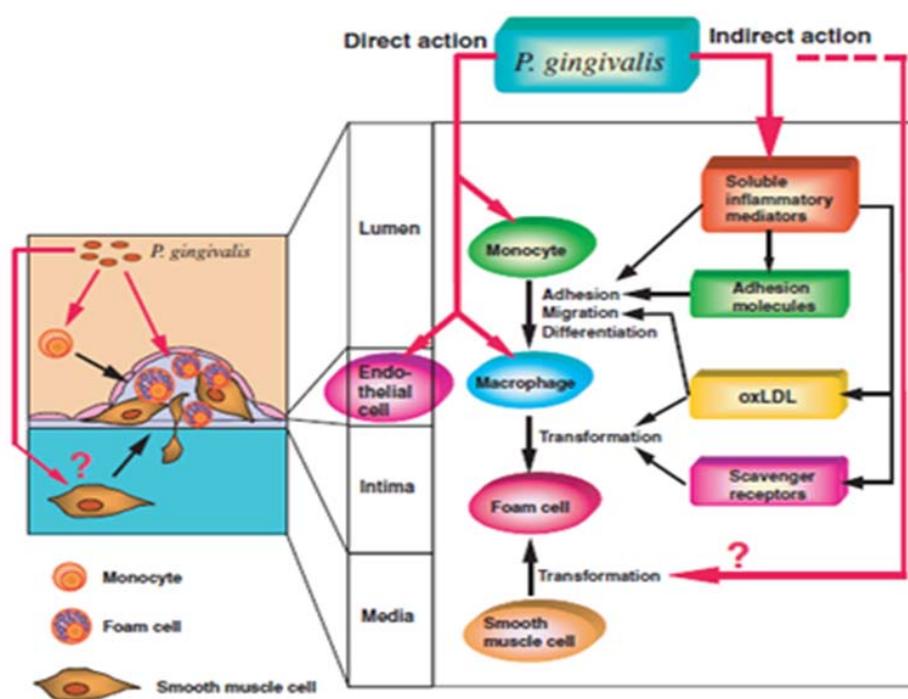


FIGURA 12. Contribución de *P. gingivalis* en la formación de la aterosclerosis, mecanismos directos e indirectos.²³



Las fimbrias de *P. gingivalis* constituyen un factor importante en la infección ya que han sido identificadas como elementos de virulencia primarios implicados en la invasión de las células endoteliales por *P. gingivalis*, de hecho las cepas de *P. gingivalis* mutantes que carecen de fimbrias no invaden tienen la capacidad de invadir el endotelio.^{23,37,38}

Sin embargo una vez que *P. gingivalis* tiene éxito en la invasión de células endoteliales, las células infectadas liberan una abundante cantidad de moléculas de adhesión y quimiocinas.

Entre las moléculas de adhesión inducidas por la invasión de *P. gingivalis*, encontramos entre las más importantes los receptores Toll-like, que se cree son de los más importantes contribuyentes al desarrollo de la aterosclerosis,¹⁵ ya que estos, conducen a la inducción de las citocinas pro-inflamatorias y antígenos específicos de la respuesta inmune.^{34,39}

Los receptores Toll-like (TLRs) reconocen diversas estructuras moleculares, llamados patrones patógenos moleculares asociados que van desde lípidos y proteínas a los ácidos nucleicos, que son comunes a muchos microorganismos, Toll-like 4 es el receptor del lipopolisacárido de la pared celular de bacterias gramnegativas como el que conforma el de la estructura celular de *P. gingivalis*.³⁹

Es así como la activación de los receptores Toll-like inicia la respuesta inflamatoria aguda por parte de la inducción de citoquinas, quimiocinas y moléculas estimuladoras necesarias para la presentación de los antígenos. Los TLRs son por lo tanto, esenciales en el control y la dirección de antígenos específicos de la respuesta inmune adaptativa.³⁹

Además, la estimulación de TLRs aumenta la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales y la liberación de factores quimiotácticos que atraen células adicionales en el sitio inflamado.

La concentración de *P. gingivalis* mediada por la regulación positiva de los receptores Toll-like, se observó no sólo en las células endoteliales, sino también en las células inflamatorias y procesos que intervienen significativamente en la formación de la aterosclerosis (fig.13).^{23,39}

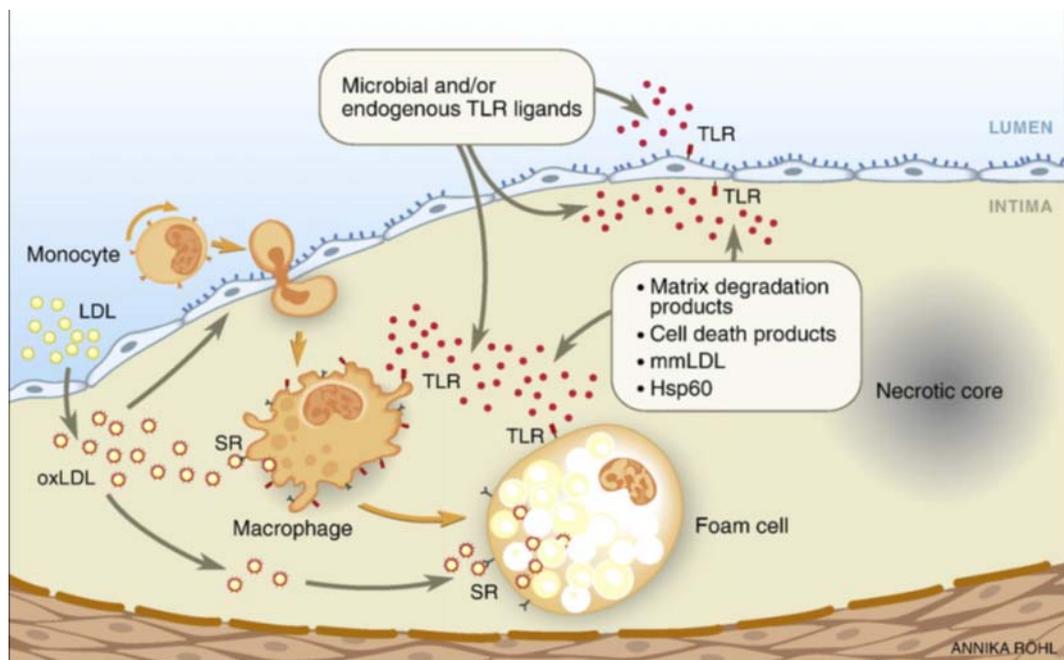


Figura 13. La estimulación de los receptores tipo Toll (TLRs) contribuyen a la progresión de la aterosclerosis.³⁹

La estimulación de TLRs también induce la expresión de metaloproteinasas favoreciendo el debilitamiento de la capa fibrosa y la promoción de vulnerabilidad de la placa.³⁹



Un mecanismo indirecto de *P. gingivalis* para la formación de ateroma parece ser mucho más probable que un mecanismo de invasión directa, sin embargo, la probabilidad de una invasión bacteriana de la pared del vaso puede aumentar significativamente cuando funciones de las células endoteliales o su estructura se ven disminuidas, de acuerdo con esto se han realizado estudios en modelos de ratón, estas investigaciones han puesto de manifiesto la aparente invasión de *P. gingivalis* solo en los vasos sanguíneos lesionados.²³

Varios factores patológicos como la diabetes mellitus, la hipertensión, la hiperlipidemia y el fumar pueden causar una disfunción de las células endoteliales lo que resulta en el daño vascular, la disfunción o desprendimiento de las células endoteliales que conduce a la exposición directa del músculo liso vascular, lo que facilita la invasión por *P. gingivalis*.

Hokamura y col. en el año 2009 realizó experimentos con modelos murino con lesión endotelial inducida obteniendo datos de formación de hiperplasia en lesiones de la aorta a los 28 días después de la administración de la *P. gingivalis*, pero no en los vasos sin lesión.⁴⁰

Aunque presentar un alto nivel de colesterol es considerado el más importante factor para el desarrollo de la aterosclerosis existen investigaciones que sugieren una posibilidad de que *P. gingivalis* causa enfermedad vascular por un mecanismo independiente a la alta concentración de colesterol.



Un estudio realizado por Broadla y col. en 2005, demostró que la bacteriemia recurrente de *P. gingivalis* induce lesiones de la arteria aorta y la arteria coronaria como la aterosclerosis en los cerdos normocolesterolémicos y el aumento de la aterosclerosis aórtica y coronaria en cerdos hipercolesterolémicos.⁴¹

A partir de estos estudios realizados mostraron resultados como la expresión de la isoforma de cadena pesada de miosina un marcador fenotípico de proliferación de células de músculo liso en los vasos lesionados, y también se reveló la co-expresión localizada de la S100A9 proteína de unión a calcio en las células musculares lisas^{23,40}

Estas observaciones sugieren que la expresión de S100A9 está estrechamente relacionada con la transformación y la proliferación de células musculares lisas, la regulación de S100A9 inducida por *P. gingivalis* en las células musculares lisas puede conducir a la transformación y la proliferación de más células musculares lisas, y en última instancia a hiperplasia aórtica.^{23,40}

Estas observaciones apoyan la idea de que el aumento de expresión de S100A9 que fue inducida por *P. gingivalis* puede desempeñar un papel en el desarrollo de lesiones cardiovasculares, tales como aneurisma, la hiperplasia aórtica y la aterosclerosis.

Por lo tanto la interacción de *P. gingivalis* con células del músculo liso provoca una regulación al alza de S100A9, y esta podría actuar como un señalizador intracelular de diversas cascadas celulares como las musculares sirviendo como un disparador de su sobreproducción, conduciendo a la transformación de células musculares lisas contráctiles a un fenotipo proliferativo causando la migración hacia la capa íntima arterial y la estimulación del crecimiento celular.

Estos procesos resultan en el desarrollo de una hiperplasia aórtica en la capa íntima de la arteria el cual es un proceso que no está relacionado con la deposición de colesterol (fig.14).²³

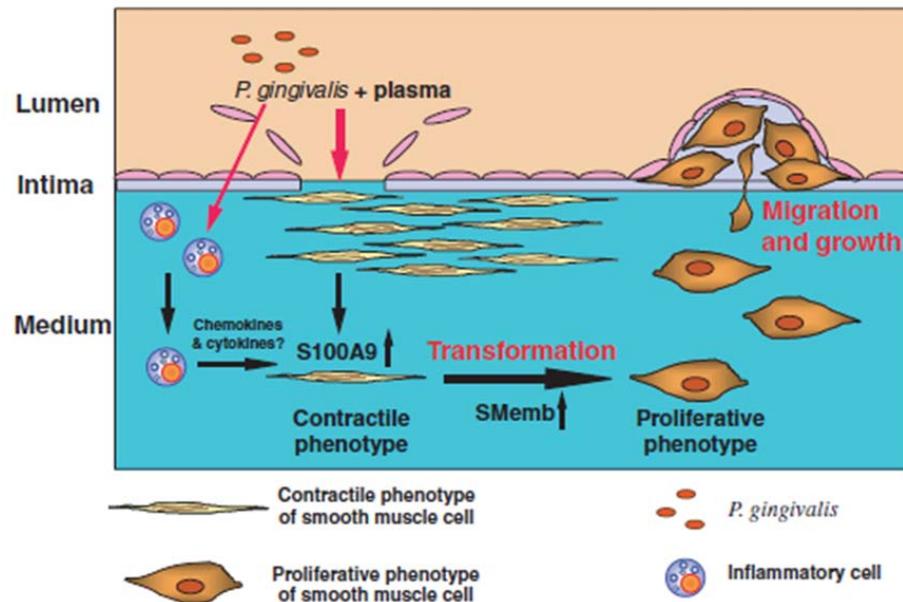


Figura 14. Mecanismo de *P. gingivalis* independiente de colesterol asociados con la enfermedad vascular.²³

En base a los resultados in vivo, también se postula que, mientras que la invasión de la capa de músculo liso de los vasos sanguíneos por *P. gingivalis* puede no ser esencial para la inducción de hiperplasia de la capa íntima arterial, el contacto de las células expuestas del músculo liso con el patógeno, después de una lesión de las células endoteliales es importante para la formación de la hiperplasia al actuar directamente en la proliferación y morfología de células humanas de músculo liso.

Al parecer, la presencia simultánea de *P. gingivalis* en el torrente sanguíneo y las lesiones de las células endoteliales son factores suficientes para causar la enfermedad vascular.²³



Por otra parte *P. gingivalis* también puede disminuir los niveles y la actividad de plasminógeno tisular activador e inducir respuestas procoagulantes en la aorta humana.^{42,43}

El factor tisular (TF), es un iniciador clave de la cascada de coagulación su activación puede conducir a la trombosis oclusiva y también está involucrado en el crecimiento de la placa aterosclerótica por la migración y proliferación inductiva de las células musculares lisas vasculares y además, juega un papel importante en la coagulación y la inflamación.

Estudios previos han informado que los mediadores como el TNF- α , el ligando CD40 o endotoxina pueden inducir a la expresión de TF en las células endoteliales vasculares y el músculo liso y por lo tanto estimular vías que conducen a la generación de trombina.⁴³

Ante la invasión del endotelio por *P. gingivalis* se conduce a la regulación al alza de TF ante esto se deduce que provoca una respuesta protrombótica.⁴³

El fibrinógeno, la fibronectina y factor Von Willebrand son secretadas por las plaquetas activadas, la adhesina Hgp44B que es una estructura correspondiente a la gingipaina específica de arginina y tiene la capacidad para unirse al fibrinógeno y fibronectina.^{41,42}

La Hg44B es una adhesina con fuerte actividad hemaglutinante y fijadora de la hemoglobina presente en la superficie de la bacteria, la interacción de proteínas de matriz extracelular con adhesinas tales como Hgp44B resulta en la activación de plaquetas y por lo tanto la agregación plaquetaria.⁴²



En cuanto a la ruptura de la placa de ateroma *P. gingivalis* se ha localizado en las regiones inestables de la placa y se ha asociado con la ulceración de la misma. En la actualidad dos mecanismos responsables de la ruptura de la superficie fibrosa de la placa de ateroma son asociados con la presencia de *P. gingivalis*.

El primero es causado directamente por las proteasas Agp y Kpg que destruyen la capa fibrosa de la placa gracias a su capacidad para lisar el colágeno del cual esta constituida la capa de la placa de ateroma.

El segundo mecanismo es indirecto y se relaciona con la inducción de la secreción de metaloproteinasas por parte de los macrófagos estimulados por la presencia de *P. gingivalis*.



7.5 *Porphyromonas gingivalis* y aterosclerosis como factor precipitante del accidente cerebrovascular.

El estudio de la relación de la enfermedad periodontal con la cerebrovascular se ha concentrado en las manifestaciones clínicas y subclínicas de la aterosclerosis. El espesor de la capa íntima de la arteria carótida de al menos 1 mm es un parámetro de la aterosclerosis que ha sido validado por patología ya que se ha asociado con el desarrollo posterior de el accidente cerebrovascular.²¹

Incluso también se sugiere que la exposición sistémica a más de un microorganismo propio de la enfermedad periodontal se relaciona con una mayor prevalencia de las paredes gruesas de la arteria carótida, mostrándose estrecha relación en la maduración del biofilm oral y la exposición sistémica crónica.²¹

La *P. gingivalis* se ha asociado con el aumento de los marcadores de inflamación, y en general en funciones celulares vasculares para la formación de trombos, proliferación celular vascular y apoptosis por lo que se considera como un factor de riesgo para el establecimiento y desarrollo de aterosclerosis y de enfermedades cardiovasculares con eventos tromboémbolicos y en particular del accidente cerebrovascular.^{18,19}

Hasta el momento no existen estudios que indiquen la presencia directa de *P. gingivalis* en restos de trombos o arterioateromas en cerebro causantes de accidente cerebrovascular sin embargo se realiza una asociación en cuanto a la pérdida de dientes utilizándolo como un parámetro de la enfermedad periodontal, o exposición a la infección crónica debido a que la principal causa de pérdida de los dientes después de los 40 años de edad es la enfermedad periodontal.^{44,45}



La periodontitis es una causa importante de pérdida de dientes en los adultos y la intensidad de periodontitis se correlaciona con el número de dientes perdidos Hujuel P. y col. demostró que la carencia de dientes a largo plazo da el mismo riesgo de cardiopatía isquémica que la periodontitis.⁴⁶

Debido a que las medidas no invasivas de la aterosclerosis, tales como engrosamiento de la pared carotídea o estenosis, son factores de riesgo de son factores de riesgo del accidente cerebrovascular isquémico, el grado de pérdida de dientes se ha correlacionado con la presencia de placas de ateroma en la carótida, lo que una vez mas es un indicativo de asociación entre pérdida de dientes y accidente cerebrovascular isquémico.

Estudios dirigidos a la suposición de que la pérdida de dientes se asocia con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico se han realizado, comparando el número de dientes que quedan en pacientes que han presentando accidente cerebrovascular isquémico y se encontró que han sufrido la manifestación de este evento pacientes entre 50 y 60 años de edad que tenían una cantidad significativamente menor de dientes en boca que los pacientes hospitalizados por otras afecciones.⁴⁷

Joshipura y col. evaluó la incidencia de accidente cerebrovascular isquémico en hombres libres de enfermedad cardiovascular al inicio del estudio. Durante 12 años de seguimiento, 349 casos de accidente cerebrovascular isquémico fueron documentados y los hombres que tenían menos de 24 dientes al inicio del estudio se encontró que tuvieron un riesgo mayor de accidente cerebrovascular en comparación con los hombres con 25 o más dientes.^{46,48}



Varios posibles mecanismos han sido propuestos para tal asociación, como es sabido *P. gingivalis* es considerado un patógeno periodontal agresivo que se ha encontrado en placas de ateroma.⁴⁴

La endotoxina de *P. gingivalis* puede dañar las células endoteliales e inducir la proliferación del músculo liso. La enfermedad periodontal puede aumentar la producción de los marcadores inflamatorios y factores de coagulación, tales como proteína C reactiva y el fibrinógeno y puede aumentar la agregación plaquetaria, lo que contribuye a la aterosclerosis y la trombosis principales factores relacionados con la presentación de un accidente cerebrovascular de tipo isquémico.⁴⁴

La relación causa-efecto entre ambas condiciones requiere de mayor investigación, pero los hallazgos indican que los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico mostraron lesiones periodontales más graves que los pacientes sin enfermedad sistémica asociada.⁴⁸

Por otra parte, los recuentos bacterianos periodontales se incrementaron significativamente en pacientes con accidente cerebrovascular de tipo isquémico incluso en pacientes con accidente cerebrovascular de tipo hemorrágico lo que sugiere que las bacterias pueden producir no sólo la formación de placas de ateroma, sino también la invasión de las células endoteliales y los daños a vasos sanguíneos.⁴⁵

Sitios dentales con bolsas periodontales profundas albergan un gran número de bacterias, con una correlación positiva entre la profundidad de sondeo periodontal y los niveles de bacterias en pacientes que presentaron un accidente cerebrovascular isquémico.



Infecciones agudas y crónicas han sido identificados como posibles factores desencadenantes de accidente cerebrovascular isquémico agudo, tanto de forma independiente y en asociación con factores de riesgo convencionales para este evento, a través de un proceso acelerado de la aterosclerosis.

Sólo el 50% de los casos de enfermedad de las arterias coronarias y carótidas arterioesclerosis puede explicarse por los factores de riesgo habituales de edad, sexo, hipertensión, hiperlipidemia, tabaquismo y la diabetes.⁴⁸

El reporte de prevalencia general de rangos en cuanto a infecciones agudas indica que del 18% al 40% de los pacientes presentaron infección aguda en el mes anterior a la presentación del accidente cerebrovascular isquémico, y un 10% a 40% en la semana anterior.⁴⁹

El análisis por Bahekar y col. en 2007 indicó que individuos con periodontitis tenían 1.14 veces mayor riesgo de desarrollar un accidente cerebrovascular que los sujetos sin periodontitis.⁴⁹

Los diferentes parámetros antes mencionados propios de la enfermedad periodontal son en los cuales actualmente se basa la investigación que supone una estrecha relación entre infección periodontal, aterosclerosis y accidente cerebrovascular.

El papel de la inflamación en el accidente cerebrovascular ha sido ampliamente estudiado, en la actualidad existe una creciente evidencia que los procesos inflamatorios sistémicos anteriores al accidente cerebrovascular en días, meses o años pueden tener un enorme impacto en el momento en que se presenta un accidente cerebrovascular.



Una mayor conciencia y apreciación de el impacto de eventos inflamatorios periodontales y sistémicos fuera del cerebro deben facilitar una visión más integral del papel de la inflamación en un accidente cerebrovascular isquémico. Una mejor comprensión de los mecanismos implicados muy probablemente será capaz de promover mejoras en la terapia de prevención de un subsecuente accidente cerebrovascular isquémico .⁵⁰



8. CONCLUSIONES.

Existen evidencias convincentes para indicar una estrecha relación entre enfermedad periodontal, aterosclerosis y eventos cerebrovasculares de tipo isquémico.

La *P. gingivalis* posee diversos mecanismos que favorecen su virulencia, esta comprobada la presencia de este patógeno en sangre ,siendo este el primer paso para comenzar a estimular diferentes factores y vías proinflamatorias provocando de esta forma indirectamente la aterogénesis que es la principal patología relacionada con un subsecuente accidente cerebrovascular de tipo isquémico.

El paso de *P. gingivalis* al torrente sanguíneo induce las bacteriemias, estudios con animales demuestran que las bacteriemias inducidas por *P. gingivalis*, favorecen la formación de aterosclerosis en la carótida y en la aorta incluso con niveles normales de colesterol.

La presencia de *P. gingivalis* estimula células proinflamatorias como los linfocitos T, este mismo proceso puede servir para que los linfocitos T presentes en la placa de ateroma guíen la llegada de *P. gingivalis* con lo que se podría explicar el que exista ADN de estas bacterias en placas de ateroma.

Al llegar *P. gingivalis* a la placa de ateroma la estimulación indirecta del proceso inflamatorio podría ser un factor directo al encontrarse localizado en el sitio de la lesión donde se esta formando la lesión ateromatosa.



Sin embargo la capacidad de las gingipainas, permite que la *P. gingivalis* active la cascada de la coagulación, y por lo tanto induce la agregación plaquetaria, ambos procesos son esenciales en la formación de trombos, los cuales pueden convertirse en émbolos y dependiendo de su localización podrían producir un accidente cerebrovascular de tipo isquémico.

Ya que los lipopolisacáridos estimulan el metabolismo oxidativo de los monocitos podemos deducir que *P. gingivalis* esta actuando indirectamente en la captación de colesterol, el principal factor para que se promueva la aterosclerosis.

Luego de la invasión, *P. gingivalis* es capaz de replicarse al interior de las células endoteliales constituyendo una forma de agresión para la integridad del endotelio, estos eventos de adhesión, invasión y proliferación constituyen una vez más hechos cruciales en la patogénesis de la aterosclerosis.

Los mecanismos por los que *P. gingivalis* se asocia a la inestabilidad y ruptura de la placa de ateroma pueden ser el punto clave en que *P. gingivalis* puede desencadenar un accidente cerebrovascular de tipo isquémico al provocar directa o indirectamente la ruptura de la superficie de una placa de ateroma que tiene su origen fuera del cráneo ya que este se convierte en un embolo que llega hasta las arterias intracraneales originando un accidente cerebral isquémico.

Por lo tanto, el papel habitual del desequilibrio de concentraciones de colesterol representa solo una de las vías patogénicas de las enfermedades cardiovasculares y una segunda vía puede estar representada por la inflamación.



Esta inflamación estimulada por *P. gingivalis* puede provocar enfermedad cardiovascular al alterar la función endotelial, promoviendo la formación de placa y favorecer su ruptura, al comprometer la integridad estructural de las placas de ateroma a través de la inducción de la inestabilidad vascular, lo que conduce a una mayor susceptibilidad a presentar un accidente cerebrovascular isquémico.

De acuerdo con lo anterior y las evidencias que se han encontrado en las investigaciones relacionando *P. gingivalis*, ateroma y accidente cerebrovascular de tipo isquémico indican que los pacientes que han sufrido un evento isquémico cerebrovascular presentan formas avanzadas de enfermedad periodontal o incluso suelen presentar niveles crecientes de *P. gingivalis*, lo que sugiere un papel indirecto de este patógeno que lo implica en el riesgo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares isquémicas.

A partir de las evidencias expuestas puedo concluir que la *P. gingivalis*, que es un patógeno periodontal tiene una gran relación con el desarrollo y evolución de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica la cual es el principal factor presente en eventos cerebrovasculares de tipo isquémico.



9. FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Liebana J. Microbiología Oral. 2º. Ed., Madrid España: Editorial Mc. Graw-Hill Interamericana, 2002 Pp.375 – 377.
2. Lindhe J. Periodontología Clínica e implantología Odontologica. 5º Edición; 2009. Editorial Panamericana. Pp.156 – 158.
3. Carranza F, Newman M. Periodontología clínica, 10º Edición, 2010. Editorial McGraw-Hill interamericana.Pp.161.
4. Taylor J. Cytokine regulation of immune responses to Porphyromonas gingivalis. Periodontology 2000, Vol. 54, 2010, 160–194.
5. Stanlecy H, Akshmyykae S, Tephewn A. Virulence Factors of Porphyromonas gingivalis. Periodontology 2000, Vol. 20, 1999, 168-238.
6. Microbitos blog. Pruebas bioquímicas primarias. Hallado en: <http://microbitos.wordpress.com/2011/09/27/pruebas-bioquimicas-primarias/>
7. Ogawa T, Takakazu Y. Bioactive mechanism of Porphyromonas gingivalis lipid A. Periodontology 2000, Vol. 54, 2010, 71–77.
8. Harrison T, Found A. Principios de medicina interna. 17ªedición. 2008, Pp. 1501-1509; 2513-2535.
9. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. Robbins y Cotran. Patología estructural funcional. Octava edición.2010. Pp. 496-506, 1290-1294.



10. Tribuna Medica Volumen 102 Número 7. Aterosclerosis y enfermedad isquémica del miocardio. Hallado en: <http://www.medilegis.Com/bancoconocimiento/T/Tribuna102n7pamc2/pamcardio.htm>
11. Accidente cerebrovascular: Esperanza en la investigación", NINDS. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Hallado en: http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/accidente_cerebrovascular.htm#CVA.
12. Pérez C. Ataque cerebrovascular (ACV) isquémico. Arch Med Interna Mayo 2009; Vol. XXXI: Supl 1:S34-S45.
13. Sanchez N. Enfermedad Cerebro Vascul ar en México. Epidemiología y Pronóstico, Revista Ministerio de Salud Diciembre 2008, hallado en: <http://www.ministeriodesalud.um.edu.mx>.
14. Gibson F.C, Yumoto H, Takahashi Y. Innate immune signaling and *Porphyromonas gingivalis*-accelerated atherosclerosis. Journal Dentres 2006, 85:106.
15. Schúnke M, Schulte E. PROMETHEUS Texto y Atlas de Anatomía.2º Edición. Editorial Panamericana. Tomo 3 Cabeza, Cuello y Neuroanatomía. Pp.336-337.
16. Labreuchea J, Deplanque D. Association between change in plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis. Systematic review and meta-regression analysis. Atherosclerosis 212 (2010) 9–15.



17. Blanco V, Vaucher A. Factores de riesgo emergente en enfermedad cerebrovascular. *Archivo de medicina interna*, mayo 2008. XXX, supl 1, s44, s43.
18. Abdalla M. Factores de riesgo microbiológico para enfermedades cardio y cerebrovasculares: potenciales opciones terapéuticas. 2007.
19. Wang Q. Role for *Porphyromonas gingivalis* in the progression of atherosclerosis, *Medical Hypotheses* 72 (2009) 71-73.
20. Sfyroeras G, Roussas N, Vassileios G. Association between periodontal disease and stroke. *Journal Vascular Surgery*. 2012.
21. Becka J, Eke P, Lin D. Associations between IgG antibody to oral organisms and carotid íntima–medial thickness in community-dwelling adults. *Atherosclerosis* 183 (2005) 342–348.
22. William G. Haynes and Clark Stanford. Periodontal Disease and Atherosclerosis: From Dental to Arterial Plaque. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2003, 23:1309-1311.
23. Wada K, Kamisaki Y. Molecular dissection of *Porphyromonas gingivalis* related arteriosclerosis: a novel mechanism of vascular disease. *Periodontology* 2000, Vol. 54, 2010, 222–234.
24. Hucka O, Saadi-Thiersa K, Tenenbauma H. Evaluating periodontal risk for patients at risk of or suffering from atherosclerosis: Recent biological hypotheses and therapeutic consequences. *Archives of Cardiovascular Disease* 2011 104, 352-358



25. Miyashita H. Relationship between serum antibody titres to *Porphyromonas gingivalis* and hs-CRP levels as inflammatory markers of periodontitis. Archives of Oral Biology .2011.11.008.
26. Maekawa T, Tabeta K, Kajita-Okui K. Increased expression of C-reactive protein gene in inflamed gingival tissues could be derived from endothelial cells stimulated with interleukin-6. Archives of oral biology 56 (2011) 1312 –1318.
27. Miyakawa H, Honma K, Qi M, Kuramitsu HK. Interaction of *Porphyromonas gingivalis* with low-density lipoproteins: implications for a role for periodontitis in atherosclerosis. J Periodontal Res. 2004 Feb;39(1):1-9.
28. Bäck M, Airila-Månsson S, Jogestran T. Increased leukotriene concentrations in gingival crevicular fluid from subjects with periodontal disease and atherosclerosis. Atherosclerosis 193 (2007) 389–394
29. Hsp60 hallado en : <http://es.scribd.com/doc/30734670/acv>
30. Pérez P. Guía neurológica 8. Enfermedad cerebrovascular. Capítulo 16 Periodonto y enfermedad cerebrovascular. Universidad Nacional de Colombia.
31. Lafaurie GI, Mayorga-Fayad I, Torres MF. Periodontopathic microorganisms in peripheral blood after scaling and root planing. J Clin Periodontol 2007; 34: 873–879.



32. Dorn B, Burks J. Invasion of endothelial and epithelial cells by strains of *Porphyromonas gingivalis*. *FEMS Microbiology Letters* 187 (2000) 139 – 144.
33. Pussinen P, Alfthan G, Jousilahti P. Systemic exposure to *Porphyromonas gingivalis* predicts incident stroke. *Atherosclerosis* 193 (2007) 222–228.
34. Kozarov E, Dorn B, Shelburne C. Human Atherosclerotic Plaque Contains Viable Invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2005, 25:e17-e18.
35. Cavrini F, Sambri V, Moter A. Molecular detection of *Treponema denticola* and *Porphyromonas gingivalis* in carotid and aortic atheromatous plaques by FISH: report of two cases. *Journal of Medical Microbiology* (2005), 54, 93–96.
36. Toshiya K, Yoshinori I, Takehisa I. Trombosis arterial tras la infusión intravenosa de bacterias orales en un modelo murino. *Ann Vasc. Surg.* 2008; 22: 412-416.
37. Khlgatian M, Nassar H, Chou H, Gibson FC III, Genco C. Fimbria-dependent activation of cell adhesion molecule expression in *porphyromonas gingivalis*-infected cells. *Infect Immun* 2002; 70: 257–267.



38. Nassar H, Chou HH, Khlgatian M, Gibson FC, Van Dyke TE, Genco CA. Role for fimbriae and lysine-specific cysteine proteinase gingipain K in expression of interleukin- 8 and monocyte chemoattractant protein in Porphyromonas gingivalis-infected endothelial cells. *Infect Immun* 2002; 70: 268–276.
39. Lundberg A, Hansson G. Innate immune signals in atherosclerosis. *Clinical Immunology* (2010) 134, 5–24.
40. Hokamura K, Inaba H, Nakano K, Nomura R, Yoshioka H, Taniguchi K, Ooshima T, Wada K, Amano A, Umemura K. Molecular analysis of aortic intimal hyperplasia caused by Porphyromonas gingivalis infection in mice with endothelial damage. *J Periodontal Res* 2009.
41. Brodala N, Merricks E, Bellinger D. Atherosclerosis in Normocholesterolemic and Hypercholesterolemic Pigs Porphyromonas gingivalis Bacteremia Induces Coronary and Aortic Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2005, 25:1446-1451.
42. Koji Nakayama. Porphyromonas gingivalis cell-induced hemagglutination and platelet aggregation. *Periodontology* 2000, Vol. 54, 2010, 45–52.
43. Roth G, Aumayr C, Giacona M. Porphyromonas gingivalis infection and prothrombotic effects in human aortic smooth muscle cells. *Thrombosis Research* 123 (2009) 780–784.



44. Mitsuyoshi Y, Yasumasa A. The relationship between tooth loss and cerebral stroke. *Japanese Dental Science Review* (2011) 47, 157—160.
45. Salomon J, De Assis Taveira L, Pompermaier G. Increased levels of *Porphyromonas gingivalis* are associated with ischemic and hemorrhagic cerebrovascular disease in humans: an in vivo study. *J. Appl. Oral Sci.* vol.20 no.1 Bauru Jan./Feb. 2012.104-112.
46. Youa Z, Cushman M, Jennyc N. Tooth loss, systemic inflammation, and prevalent stroke among participants in the reasons for geographic and racial difference in stroke (REGARDS) study. *Atherosclerosis* 203 (2009) 615–619.
47. Slowik J, Wnuk M, Grzech K, Golenia A, Turaj W. Periodontitis affects neurological deficit in acute stroke. *Journal of the Neurological Sciences* 297 (2010) 82–84.
48. Ionita C, Siddiqui A, Levy P, Hopkins L. Acute Ischemic Stroke and Infections. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Vol. 20, No. 1 (January-February), 2011: pp 1-9.
49. Persson GR, Persson RE. Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk. *J Clin Periodontol* 2008; 35 (Suppl. 8): 362–379.
50. Mccoll B, Allan M, Rothwell N. SYSTEMIC INFECTION, INFLAMMATION AND ACUTE ISCHEMIC STROKE. *Neuroscience* 158 (2009) 1049–1061.