

58. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J. Treatment of periodontitis and endothelial function. *New Engl J Med* 2007;356:911–920.
59. Aldridge JP, Lester V, Watts TL, Collins A, Viberti G, Wilson RF. Single-blind studies of the effects of improved periodontal health on metabolic control in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1995;22:271–275.
60. Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdoğan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2005;32:266–272.
61. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, Genco RJ. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycosylated hemoglobin. *J Periodontol* 1997;68:713–719.
62. Rodrigues DC, Taba MJ, Novaes AB, Souza SL, Grisi MF. Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol* 2003;74:1361–1367.
63. Skaleric U, Schara R, Medvescek M, Hanlon A, Doherty F, Lessem J. Periodontal treatment by Arestin and its effects on glycemic control in type 1 diabetes patients. *J Int Acad Periodontol* 2004;6(Suppl):160–165.
64. Al-Mubarak S, Ciancio S, Aljada A, Mohanty P, Ross C, Dandona P. Comparative evaluation of adjunctive oral irrigation in diabetics. *J Clin Periodontol* 2002;29:295–300.
65. O'Connell PA, Taba M, Nomizo A, Foss Freitas MC, Suaid FA, Uyemura SA, Trevisan GL, Novaes AB, Souza SL, Palioto DB, Grisi MF. Effects of periodontal therapy on glycemic control and inflammatory markers. *J Periodontol* 2008;79:774–783.
66. Yun F, Firkova EI, Jun-Qi L, Xun H. Effect of nonsurgical periodontal therapy on patients with type 2 diabetes mellitus. *Folia Med (Plovdiv)* 2007;49:32–36.
67. Jones JA, Miller DR, Wehler CJ, Rich SE, Krall-Kaye EA, McCoy LC, Christiansen CL, Rothendler JA, Garcia RI. Does periodontal care improve glycemic control? The Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *J Clin Periodontol* 2007;34:46–52.
68. Stewart JE, Wager KA, Friedlander AH, Zadeh HH. The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2001;28:306–310.
69. Faria-Almeida R, Navarro A, Bascones A. Clinical and metabolic changes after conventional treatment of type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2006;77:591–598.
70. Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, Sugimoto H, Shikata K, Makino H, Fukuda T, Tsuji T, Iwamoto M, Murayama Y. The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor-alpha and glycosylated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol* 2001;72:774–778.
71. Miller LS, Manwell MA, Newbold D, Reding ME, Rasheed A, Blodgett J, Korman KS. The relationship between reduction in periodontal inflammation and diabetes control: a report of 9 cases. *J Periodontol* 1992;63:843–848.
72. Seppälä B, Ainamo J. A site-by-site follow-up study on the effect of controlled versus poorly controlled insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1994;21:161–165.
73. Seppälä B, Seppälä M, Ainamo J. A longitudinal study on insulin-dependent diabetes mellitus and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1993;20:161–165.
74. Williams RC, Jr, Mahan CJ. Periodontal disease and diabetes in young adults. *JAMA* 1960;172:776–778.
75. Wolf J. Dental and periodontal conditions in diabetes mellitus. A clinical and radiographic study. *Proc Finn Dent Soc* 1977;73 (Suppl):1–56.
76. Fu Y, Ling J, Deng Y. [The effect of non-surgical periodontal therapy on blood sugar level of non-insulin dependent diabetes mellitus diabetics with periodontitis]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2000;35:444–446.
77. Guo YH, Zhu BL. [The effect of initial therapy on periodontal status and saccharified Hb (HbA1c) of patients with type II diabetes mellitus]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue* 2004;13:150–151.
78. Navarro-Sanchez AB, Faria-Almeida R, Bascones-Martinez A. Effect of non-surgical periodontal therapy on clinical and immunological response and glycaemic control in type 2 diabetic patients with moderate periodontitis. *J Clin Periodontol* 2007;34:835–843.
79. Yang PS, Wang Y, Qi XM, Ren JM, Ge SH. [The effect of periodontal initial therapy on circulating TNF-alpha and HbA1C in type 2 diabetes patients with periodontitis]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2003;38:364–366.
80. Villa AA. [Clinical, biochemical and histopathological correlation in diabetic patients with periodontal disease]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 2006;63 (Suppl):50–55.
81. Promsudthi A, Pimapsri S, Deerochanawong C,

- Kanchanasavita W. The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects. *Oral Dis* 2005;11:293–298.
82. Christgau M, Palitzsch KD, Schmalz G, Kreiner U, Frenzel S. Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: clinical, microbiological, and immunologic results. *J Clin Periodontol* 1998;25:112–124.
83. Smith GT, Greenbaum CJ, Johnson BD, Persson GR. Short-term responses to periodontal therapy in insulin-dependent diabetic patients. *J Periodontol* 1996;67:794–802.
84. Talbert J, Elter J, Jared HL, Offenbacher S, Southerland J, Wilder RS. The effect of periodontal therapy on TNF-alpha, IL-6 and metabolic control in type 2 diabetics. *J Dent Hyg* 2006;80:7.
85. Westfelt E, Rylander H, Blohmé G, Jonasson P, Lindhe J. The effect of periodontal therapy in diabetics. Results after 5 years. *J Clin Periodontol* 1996;23:92–100.
86. Campus G, Salem A, Sacco G, Maida C, Caletti MG, Tonolo G. Clinical effects of mechanical periodontal therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;75:368–369.
87. da Cruz GA, de Toledo S, Sallum EA, Sallum AW, Ambrosano GM, de Cássia Orlandi Sardi J, da Cruz SE, Gonçalves RB. Clinical and laboratory evaluations of non-surgical periodontal treatment in subjects with diabetes mellitus. *J Periodontol* 2008;79: 1150–1157.
88. Makiura N, Ojima M, Kou Y, Furuta N, Okahashi N, Shizukuishi S, Amano A. Relationship of Porphyromonas gingivalis with glycemic level in patients with type 2 diabetes following periodontal treatment. *Oral Microbiol Immunol* 2008;23:348–351.
89. Schara R, Medvescek M, Skaleric U. Periodontal disease and diabetes metabolic control: a full-mouth disinfection approach. *J Int Acad Periodontol* 2006;8:61–66.
90. Taylor GW. The effects of periodontal treatment on diabetes. *JADA* 2003;134 (Spec Iss):41S–48S.
91. Darre L, Vergnes JN, Gourdy P, Sixou M. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: A meta-analysis of interventional studies. *Diabetes Metab* 2008;34:497–506.
92. Janket SJ, Wightman A, Baird AE, Van Dyke TE, Jones JA. Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A metaanalysis of intervention studies. *J Dent Res* 2005;84:1154–1159.
93. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1996;67(Suppl):1085–1093.
94. Collin HL, Uusitupa M, Niskanen L, Konturi-Närhi V, Markkanen H, Koivisto AM, Meurman JH. Periodontal findings in elderly patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1998;69:962–966.
95. Diaz-Romero RM, Casanova-Román G, Beltrán-Zuñiga M, Belmont-Padilla J, Méndez JD, Avila-Rosas H. Oral infections and glycemic control in pregnant type 2 diabetics. *Arch Med Res* 2005;36:42–48.
96. Lal S, Cheng B, Kaplan S, Softness B, Greenberg E, Goland RS, Lalla E, Lamster IB. Gingival bleeding in 6- to 13-year-old children with diabetes mellitus. *Pediatr Dent* 2007;29:426–430.
97. Anonymous. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977–986.
98. Anonymous. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837–853.
99. Anonymous. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854–865.
100. Genuth S, Eastman R, Kahn R, Klein R, Lachin J, Lebovitz H, Nathan D, Vinicor F; American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom prospective diabetes study. *Diabetes Care* 2003;26 (Suppl):S28–S32.
101. Thorstensson H, Kuylenstierna J, Hugoson A. Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 1996;23:194–202.
102. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, Shlossman M, Bennett PH, Genco R, Knowler WC. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:27–32.
103. Shultis WA, Weil EJ, Looker HC, Curtis JM, Shlossman M, Genco RJ, Knowler WC, Nelson RG.

- Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:306–311.
104. Demmer RT, Jacobs DR, Jr., Desvarieux M. Periodontal disease and incident type 2 diabetes: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study. *Diabetes Care* 2008;31:1373–1379.
105. Lipton RB, Liao Y, Cao G, Cooper RS, McGee D. Determinants of incident non-insulin-dependent diabetes mellitus among blacks and whites in a national sample. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1993;138:826–839.
106. Dasanayake AP, Chhun N, Tanner AC, Craig RG, Lee MJ, Moore AF, Norman RG. Periodontal pathogens and gestational diabetes mellitus. *J Dent Res* 2008;87:328–333.
107. Donahue RP, Wu T. Insulin resistance and periodontal disease. An epidemiologic overview of research needs and future directions. *Ann Periodontol* 2001;6:119–124.

CAPÍTULO 7

Ateroesclerosis: Una Enfermedad Penetrante Que Afecta Poblaciones Mundiales

Stanley S. Wang

INTRODUCCIÓN

La enfermedad aterosclerótica es el resultado de la formación patológica de placas en las paredes arteriales. El desarrollo de placas o, aterosclerosis, es un proceso complejo con muchas moléculas inflamatorias subyacentes participando en vías cada vez mejor entendidas. Las consecuencias incluyen una amplia variedad de síndromes clínicos que incluyen diferentes órganos con una deficiencia subyacente común –aporte sanguíneo inadecuado debido a la reducción de flujo sanguíneo en el órgano objetivo.

Este capítulo revisará las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis y explorará la patofisiología molecular subyacente. Entender las bases de la aterosclerosis es crucial para apreciar el juego potencial entre aterosclerosis y enfermedad periodontal, que se discute en el próximo capítulo.

TIPOS DE ENFERMEDAD ATEROESCLERÓTICA

La aterosclerosis puede ocurrir en cualquier lecho arterial siendo los más relevantes clínicamente las coronarias, la cerebrovascular, y la circulación arterial periférica. Las placas ateroscleróticas pueden ser estables o inestables, basadas en si la placa se ha roto o no.

Últimamente, los estudios han arrojado luces adicionales acerca de las placas ateroscleróticas “vulnerables”, que son placas estables con propensión a la ruptura. La enfermedad coronaria es la forma clínica más evidente de enfermedad aterosclerótica, afectando a más de 17 millones de americanos de acuerdo con la información estadística de la Asociación Americana del Corazón de 2009.¹ Las manifestaciones de la

ateroesclerosis coronaria van desde la angina estable, resultado de la isquemia causada por las placas arteriales coronarias estables que reducen el diámetro de la luz del vaso y restringen el flujo sanguíneo, hasta el síndrome coronario agudo (SCA) caracterizado por placas ateroscleróticas coronarias rotas. EL SCA puede estar subdividido en SCA con ST elevado – como una angina inestable- o infarto de miocardio con y sin elevación de ST dependiendo del grado de oclusión de la luz del vaso después de la ruptura de la placa y de la trombosis intra-coronaria.

Otra ubicación para la enfermedad aterosclerótica es el lecho cerebrovascular. Al igual que en la aterosclerosis coronaria, las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis cerebrovascular varían dependiendo de la estabilidad de las placas arteriales. La enfermedad estable puede conducir a síntomas crónicos de demencia, mientras que la aterosclerosis inestable puede conducir a ataques isquémicos transitorios (a menudo llamados mini-derrames) y a derrames cerebrales o accidentes cerebro-vasculares. La enfermedad aterosclerótica también ocurre en la aorta, manifestándose como aterosclerosis aórticas y aneurismas, así como en las arterias periféricas. Adicionalmente, se piensa que la aterosclerosis contribuye a las enfermedades cardíacas valvulares como las estenosis aórticas.^{2,3}

MECANISMOS DE FORMACIÓN DE ATEROMAS

Se piensa que la enfermedad aterosclerótica progresa desde los eventos endoteliales microscópicos que eventualmente conducen al desarrollo, crecimiento y ruptura de la placa. Mecanismos múltiples y complejos parecen contribuir a la formación de placas ateromatosas.

El proceso iniciador incluye injuria endotelial, que puede ocurrir debido a factores mecánicos, bioquímicos o inmunológicos. A nivel celular, el proceso comienza con el reclutamiento de los monocitos en la pared arterial por el efecto de moléculas específicas, incluyendo los quimioatrayentes interleuquina (IL)-1 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).⁴ Las selectinas y los antígenos en la superficie de los leucocitos inducen más movimiento de los monocitos.⁵ Las moléculas de adhesión celular endotelial (especialmente la molécula de adhesión celular vascular 1 y la molécula de adhesión intercelular 1) interactúan con las integrinas de los leucocitos, causando que los monocitos se adhieran al endotelio y subsecuentemente migren por él.⁶ Después de que ellos se mueven hacia la posición subendotelial, los monocitos se transforman en macrófagos y comienzan a secretar muchas citoquinas inflamatorias, proteasas, y metaloproteinasas.

Subsecuentemente, los macrófagos acumulan y oxidan el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDLC), convirtiéndose en las células espumosas que son las precursoras de la placa aterosclerótica.⁷ La proteína C reactiva (PCR) parece estimular el proceso de captación de LDLC por los macrófagos,⁵ el cual puede explicar por qué el tratamiento con estatinas de los pacientes con niveles elevados de PCR parece ser de beneficio clínico.⁸ La deposición del LDLC en curso y la inflamación llevan al crecimiento de la placa, y los mecanismos hemodinámicos parecen jugar un papel importante también.⁹

En un momento en el proceso, puede ocurrir la ruptura de la placa, con consecuencias clínicas importantes. Se ha estimado que aproximadamente en dos tercios de los pacientes con síndromes agudos coronarios, el evento incitante es la ruptura de una placa coronaria que ha sido menos del 50% - 70% oclusiva.¹⁰ Las placas rotas tienen características histopatológicas distintivas, incluyendo una cubierta fibrosa que es deficiente en colágeno y músculo liso, un núcleo rico en lípidos, infiltrado inflamatorio

de macrófagos y otras células inflamatorias.¹¹

Papel de la Inflamación en la Enfermedad Aterosclerótica

Aunque los mecanismos precisos de la aterosclerosis no están completamente entendidos, a nivel molecular la aterosclerosis parece favorecer desde la reacción inflamatoria hasta los factores de riesgo cardiovasculares.^{12,13} La inflamación crónica subyace el proceso de la formación y progresión de la placa, mientras que los procesos agudos inflamatorios parecen estar involucrados en la ruptura de la placa.

A nivel molecular, se han identificado muchos mediadores de la inflamación y más de 50 han sido clasificados por estructura y función. Algunas de estas citoquinas y "reguladores de proteína celular"¹⁴ son proinflamatorias, incluyendo IL-1, IL-2, IL-18, interferón gamma, y TNF α . Otros son antiinflamatorios, incluyendo IL-4, IL-10, IL-13, y el factor de transformación de crecimiento beta. En muchos mediadores celulares de aterosclerosis, incluyendo macrófagos y células endoteliales, las citoquinas proinflamatorias estimulan la vía del factor nuclear kappa-beta (kb), favoreciendo la producción aumentada de moléculas de adhesión celular, quimioquinas, factores de crecimiento, y otras enzimas tales como ciclooxigenasas y sintasa de óxido nítrico.¹⁵ La actividad incrementada de la vía del factor-kb parece correlacionarse con mayor riesgo de desarrollo de placas ateroscleróticas.

FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y CEREBROVASCULARES

Los factores de riesgo tradicionales para la enfermedad aterosclerótica parecen ser coincidentes con los de inflamación. Estos factores de riesgo incluyen dislipidemia, hipertensión, diabetes mellitus, uso de tabaco, y adiposidad.

Dislipidemia

La dislipidemia parece contribuir directamente a la enfermedad aterosclerótica, con el riesgo de eventos cardiacos elevados en proporción directa a los niveles de colesterol

en el plasma,¹⁵ especialmente las partículas de colesterol que contienen apolipoproteína b (incluyendo LDLC).¹⁷ La primacía del colesterol en la iniciación de la aterosclerosis se ha visto en muchos estudios moleculares, pero es más evidente en estudios de las aortas fetales, en las que los análisis cuantitativos y cualitativos de las estrias grasas han mostrado que la captación de LDLC nativas en la íntima precede la oxidación de la LDLC y la subsecuente activación endotelial y reclutamiento de monocitos.¹⁸ Los LDLC oxidados parecen aumentar la expresión endotelial de las moléculas de adhesión celular, atrayendo los monocitos y promoviendo su diferenciación en macrófagos. El LDLC también estimula la liberación de las citoquinas proinflamatorias por los macrófagos. Las partículas de apolipoproteína B que contienen la mitad de lipoproteína (a) parecen ser particularmente aterogénicas.^{19,20} Además la proporción de apolipoproteínas B a apolipoproteínas A constituyen una promesa en el pronóstico de enfermedad cardiovascular en muchas poblaciones.²¹

Hipertensión

La hipertensión sistémica contribuye potenciando la pre-activación del monocito, aumentando la producción de IL-1 y TNF α ,²² y elevando los niveles circulantes de moléculas de adhesión celular.²³ Los estudios han mostrado una clara relación entre los niveles de PCR elevada ultrasensible en pacientes de tensión normal y el riesgo de desarrollar hipertensión incidente, sub-registrando su naturaleza inflamatoria.²⁴

Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus parece estar asociada con la inflamación, la cual puede explicar su estrecha relación con la aterosclerosis. Los estudios han mostrado que los tejidos adiposos y los macrófagos reclutados en los tejidos adiposos liberan citoquinas, incluyendo IL-1, IL-6, y TNF α . Estas citoquinas actúan en: 1) el hígado para promover dislipidemia y disfibrinogenemia. 2) el tejido adiposo para

estimular la secreción de leptina, y 3) la glándula pituitaria para incrementar la secreción de la hormona adrenocorticotrópica.²⁵ Más aún, los niveles séricos de varios mediadores y marcadores inflamatorios (PCR, fibrinógeno, IL-6, inhibidor del activador del plasminógeno 1, y el amiloide A sérico) se correlacionan con el grado de hiperglicemia.²⁶ La evidencia sugiere que la formación y acumulación de los productos finales de la glicación avanzada (AGEs) pueden ser un vínculo pato-fisiológico entre la diabetes y la enfermedad cardiovascular mediada en parte por el receptor de los AGEs (RAGE).²⁷ El RAGE, una inmunoglobulina que une múltiples ligandos y la estimulación de la producción de especies tóxicas reactivas al oxígeno, es emergente como un objetivo potencial terapéutico para antagonistas diseñados para reducir aterosclerosis e injuria por reperfusión isquémica.²⁸ Otro objetivo potencial terapéutico que es de sumo interés, es la proteína quinasa C (PKC) beta, una molécula de señalización intracelular que juega papel clave en el desarrollo de las complicaciones diabéticas.²⁹ Se ha mostrado que los inhibidores experimentales de la PKC retardan o aún detienen la progresión de complicaciones microvasculares; un agente de estos ha sido sometido a autorización regulatoria para el tratamiento de la retinopatía diabética.³⁰

Uso de Tabaco

Fumar cigarrillo contribuye a la enfermedad coronaria al menos por cuatro vías,³¹ incluyendo inducción a un estado hipercoagulable por los niveles plasmáticos aumentados de factor VII y de tromboxano A₂, reducción en la liberación de oxígeno como resultado de la generación de monóxido de carbono, vasoconstricción de las arterias coronarias (que es al menos parcialmente mediada por estimulación alfa adrenérgica) y efectos hemodinámicos directos de la nicotina. El uso del cigarrillo ha disminuido en Estados Unidos en los últimos 40 años, pero permanece como un problema de salud pública con aproximadamente 20% de la población que continúa fumando.³²

De anotar, que el uso de cocaína también causa efectos hemodinámicos así como inflamación significativa. Estudios en ratones sugieren que la cocaína aumenta la expresión de moléculas de adhesión celular y promueve mayor adhesión de neutrófilos al endotelio coronario.³³ En las células humanas, la exposición a la cocaína parece aumentar la expresión genética para numerosos marcadores inflamatorios, incluyendo IL-1, IL-6, y TNF α .³⁴

Obesidad

La obesidad con adiposidad visceral es otro factor de riesgo aterosclerótico emergente. El tejido adiposo actúa como un órgano endocrino dinámico y activo metabólicamente con acciones proinflamatorias. Los adipocitos secretan muchas citoquinas inflamatorias, incluyendo IL-6 y TNF α .³⁵ Aunque los niveles de citoquinas varían en proporción a la adiposidad general, el tejido adiposo visceral parece contribuir a la inflamación en un mayor grado que la grasa subcutánea.³⁶ Hay una relación inversa entre la adiposidad visceral y los niveles plasmáticos de proteína antiinflamatoria derivada del adipocito, la adiponectina.³⁷ Los niveles bajos de adiponectina se correlacionan con la sensibilidad reducida a la insulina y alto riesgo de presentar diabetes mellitus,³⁸ así como disfunción endotelial, inflamación aumentada, y eventos ateroscleróticos clínicamente significativos como el infarto de miocardio.³⁹

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CARDIACA Y EL DERRAME

Aunque la rata general de muertes por enfermedad cardiovascular ha disminuido en un 29,2% de 1996 a 2006, las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la causa número uno de mortalidad en Estados Unidos, con 34,3% de las 2'425.900 muertes (o 1 de cada 2,9 muertes) en Estados Unidos en 2006.¹ Basados en la clasificación internacional de la enfermedad del 2004,¹⁰ los datos de los centros de control y prevención de la enfermedad, las enfermedades cerebrovasculares (incluyendo los accidentes

cerebrovasculares) cuentan con un 5,7% adicional de muertes.⁴⁰ La asociación americana del corazón estima que 785.000 americanos sufrirán un nuevo ataque al corazón en 2010 y otros 470.000 experimentarán un ataque al corazón recurrente.¹ Más aún, adicionalmente 195.000 tendrán un primer ataque cardiaco silencioso. Aunque menos letales, se espera que los derrames sean altamente prevalentes en 2009, con un anticipado de 610.000 nuevos casos y 185.000 casos recurrentes.

A pesar de estos números, el examen de colesterol total y el tratamiento son menos que óptimos. Información del Estudio Nacional de Salud y Nutrición sugirió que el 30% o más adultos fallaron en tomarse exámenes de colesterol en los cinco años anteriores, y el 16% de los adultos tenían colesterol total de 240 mg/dL o más. Similarmente, lograr un adecuado control de la presión sanguínea ha probado ser un reto. En 2003 y 2004, solo el 44% de registros de presión sanguínea en aproximadamente 176 millones de individuos demostraron lecturas inferiores a 140/90 mmHg.⁴¹ Casi dos tercios de la población en Estados Unidos está en sobrepeso o son obesos, y más de un cuarto de la población cumple con criterios diagnósticos para síndrome metabólico, un factor de riesgo cardiovascular múltiple, que surge de la interrelación entre la adiposidad y la inflamación.⁴²

TENDENCIAS EN LOS PATRONES DE LA ENFERMEDAD EN EL MUNDO DESARROLLADO Y EN DESARROLLO

Globalmente, la enfermedad cardiovascular (predominantemente la enfermedad cardiaca y el evento cerebrovascular) es la enfermedad crónica líder que representa 17 millones de muertes.⁴³ Más de un billón de individuos cumplen los criterios médicos para tener sobrepeso o ser obesos, pero las ratas de enfermedad aterosclerótica y los factores de riesgo varían entre los países.^{44,45} Los estudios han confirmado el impacto consistente de los factores de riesgo cardiovasculares establecidos (hipertensión, dislipidemia, obesidad, cigarrillo) en el riesgo de enfermedad aterosclerótica en muchas

poblaciones. El estudio INTERHEART encontró que los cambios incrementales en estos factores de riesgo, como una elevación de 5 mm Hg en la presión sanguínea, o un aumento de 10 mg/dL en LDL-C, elevan el riesgo de enfermedad aterosclerótica por una cantidad similar entre gente de diferentes nacionalidades y etnias.⁴⁶ La implicación central es que las variaciones en el riesgo cardiovascular entre las poblaciones parecen reflejar las diferencias en la exposición total a factores de riesgo más que las diferencias biológicas en la sensibilidad a estos factores de riesgo.⁴⁷ Cuando se comparan los mundos en desarrollo y desarrollado, la información indica que los países de ingresos más bajos tienen la carga más alta de presión sanguínea y las secuelas relacionadas,⁴⁸ incluyendo morbilidad y mortalidad por evento cerebrovascular.⁴⁹

CONCLUSIÓN

Es claro que se necesita más estudio en el desarrollo, progresión, tratamiento, y expresión de las enfermedades ateroscleróticas en todos los niveles – desde la perspectiva molecular hasta la perspectiva global. Existe una gran oportunidad para reducir el impacto de la aterosclerosis – una enfermedad bastante prevenible. Generar coaliciones internacionales como la iniciada por la Federación Mundial del Corazón parece jugar un papel crucial en promover mejoras en la salud cardiovascular global.⁵⁰

Lecturas Complementarias

Shah PK. Inflammation and plaque vulnerability. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2009;23(1):31–40.

Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–126.

Wang SS, Smith SC Jr. Role of the Inflammatory Process in Atherosclerosis and Vascular Disease. In: Pollock's Textbook of Cardiovascular Disease and Rehabilitation, 1st Edition, Durstine JL, Moore GE, La Monte MJ, Franklin BA, eds. Human Kinetics, 2008.

Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S,

Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger V, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Thom T,

Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J; on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121:e1–e170.

Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2129–2138.

REFERENCIAS

- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger V, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J; on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121:e1–e170.
- Helsinki S, Kupari M, Lindstedt KA, Kovanen PT. Aortic valve stenosis: an active atheroinflammatory process. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:483–491.
- Goldberg SH, Elmariah S, Miller MA, Fuster V. Insights into degenerative aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1205–1213.
- Nilsson J. Cytokines and smooth muscle cells in atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 1993;27:1184–1190.
- Tousoulis D, Charakida M, Stefanadis C. Endothelial function and inflammation in coronary artery disease. *Heart* 2006;92:441–444.
- Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003;170:191–203.
- Bobryshev YV. Monocyte recruitment and foam cell formation in atherosclerosis. *Micron* 2006;37:208–222.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–2207.

9. Katritsis DG, Pantos J, Efstathiopoulos E. Hemodynamic factors and atheromatic plaque rupture in the coronary arteries: from vulnerable plaque to vulnerable coronary segment. *Coron Artery Dis* 2007;18:229–237.
10. Hackett D, Davies G, Maseri A. Pre-existing coronary stenoses in patients with first myocardial infarction are not necessarily severe. *Eur Heart J* 1988;9:1317–1323.
11. Shah PK. Inflammation and plaque vulnerability. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2009;23(1):31–40.
12. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–126.
13. Lamon BD, Hajjar DP. Inflammation at the molecular interface of atherogenesis: an anthropological journey. *Am J Pathol* 2008;173:1253–1264.
14. Balkwill FR, Burke F. The cytokine network. *Immunol Today* 1989;10:299–304.
15. De Martin R, Hoeth M, Hofer-Warbinek R, Schmid JA. The transcription factor NF-kappa B and the regulation of vascular cell function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:E83–88.
16. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256:2823–2828.
17. Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(Suppl 1):1112–1117.
18. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G, Palinski W. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997;100:2680–2690.
19. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: recent advances and future directions. *Clin Chem* 2003;49:1785–1796.
20. Anuurad E, Boffa MB, Koschinsky ML, Berglund L. Lipoprotein(a): a unique risk factor for cardiovascular disease. *Clin Lab Med* 2006;26:751–772.
21. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, Steyn K, Sanderson JE, Hasani M, Volkova E, Kazmi K, Yusuf S; INTERHEART study investigators. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 2008;372:224–233.
22. Dörrffel Y, Lätsch C, Stuhlmüller B, Schreiber S, Scholze S, Burmester GR, Scholze J. Preactivated peripheral blood monocytes in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1999;34:113–117.
23. Boulbou MS, Koukoulis GN, Makri ED, Petinaki EA, Gourgoulis KI, Germenis AE. Circulating adhesion molecule levels in type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Int J Cardiol* 2005;98:39–44.
24. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003;290:2945–2951.
25. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes a disease of the innate immune system? *Diabetologica* 1998; 41:1241–1248.
26. Sjöholm A, Nyström T. Inflammation and the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22:4–10.
27. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. Mechanisms of disease: advanced glycation end-products and their receptor in inflammation and diabetes complications. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:285–293.
28. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. The receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and cardiovascular disease. *Expert Rev Mol Med* 2009;11:e9.
29. Clarke M, Dodson PM. PKC inhibition and diabetic microvascular complications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:573–586.
30. Budhiraja S, Singh J. Protein kinase C beta inhibitors: a new therapeutic target for diabetic nephropathy and vascular complications. *Fundam Clin Pharmacol* 2008;22:231–240.
31. Ludvig J, Miner B, Eisenberg MJ. Smoking cessation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2005;149:565–572.
32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cigarette smoking among adults and trends in smoking cessation—United States, 2008. *MMWR Weekly*, 2009 Nov 13;54(44):1227–1232.
33. Chen Y, Ke Q, Xiao YF, Wu G, Kaplan E, Hampton TG, Malek S, Min JY, Amende I, Morgan JP. Cocaine and catecholamines enhance inflammatory cell retention in the coronary circulation of mice by upregulation of adhesion molecules. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*

- 2005;288:H2323–2331.
34. Crawford FC, Wood ML, Wilson SE, Mathura VS, Hollen TR, Geall F, Kolippakkam DN, Mullan MJ. Cocaine induced inflammatory response in human neuronal progenitor cells. *J Neurochem* 2006;97: 662–674.
35. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: Adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003;144:2195–2200.
36. Dusserre E, Moulin P, Vidal H. Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues. *Biochim Biophys Acta* 2000;1500:88-96.
37. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, Retzlaff BM, Knopp RH, Brunzell JD, Kahn SE. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003;46:459-469.
38. Bajaj M, Suraamornkul S, Piper P, Hardies LJ, Glass L, Cersosimo E, Pratipanawat T, Miyazaki Y, DeFronzo RA. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:200–206.
39. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291:1730–1737.
40. Heron M, Hoyert DL, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD, Tejada-Vera B. Deaths: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep* 2009;57:1–80.
41. Fang J, Alderman MH, Keenan NL, Ayala C, Croft JB. Hypertension control at physicians' offices in the United States. *Am J Hypertens* 2008;21:136–142.
42. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:629–636.
43. Beaglehole R, Reddy S, Leeder SR. Poverty and human development: the global implications of cardiovascular disease. *Circulation* 2007;116: 1871–1873.
44. Gaziano TA. Reducing the growing burden of cardiovascular disease in the developing world. *Health Aff (Millwood)* 2007;26:13–24.
45. Levi F, Chatenoud L, Bertuccio P, Lucchini F, Negri E, Vecchia CL. Mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world: an update. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;125:666–673.
46. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-952.
47. Ezzati M. How can cross-country research on health risks strengthen interventions? Lessons from INTERHEART. *Lancet* 2004;364:912–914.
48. Lawes CM, Vander Hoon S, Rodgers A; International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371:1513–1518.
49. Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol* 2009;8:345-354. (Comments: *Lancet Neurol* 2009;8:306-307; *Lancet Neurol* 2009;8:308–309; *Lancet Neurol* 2009;8:700; author reply 700.)
50. Bayés de Luna A, Tse TF, de Figueiredo MB, Maranhão M, Voûte J, Nishtar S, Fuster V, Poole-Wilson P; World Heart Federation. World Heart Day: A World Heart Federation enterprise promoting the prevention of heart disease and stroke across the world. *Circulation* 2003;108:1038–1040.

CAPÍTULO 8

Asociación entre la Enfermedad Periodontal y la Enfermedad Ateromatosa

David W. Paquette, Robert J. Genco

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades ateromatosas conforman una amplia gama de condiciones vasculares crónicas, incluyendo la Enfermedad Cardiovascular (ECV), que acompaña a la enfermedad coronaria (ECC), la enfermedad cerebrovascular (derrame), y la enfermedad arterial periférica (EAP). Estas enfermedades son las principales causas de morbilidad y mortalidad en poblaciones humanas en el mundo. Por ejemplo en Estados Unidos, la aterosclerosis afecta a una de cuatro personas y contribuye al 39% de las muertes anualmente.¹ La ECV es responsable del 29% de las muertes en el mundo y está categorizada como la segunda causa de muerte después de la enfermedades infecciosas y parasitarias.² En la aterosclerosis, las arterias musculares, grandes y medianas y las arterias elásticas se ocluyen con lesiones fibrolípicas o “ateromas”. Las complicaciones terminales o eventos asociados con aterosclerosis incluyen trombosis coronaria, infarto agudo del miocardio (MI) y accidente cerebrovascular o derrame. Como se presentó en el capítulo anterior, los factores de riesgo tradicionales relacionados con comportamientos, dietas, estilos de vida, e historia familiar no parecen justificar completamente para el desarrollo de la aterosclerosis. Más aún, a pesar de los continuos esfuerzos preventivos que abordan factores de riesgo modificables, las ratas de mortalidad por enfermedad cardiovascular han permanecido virtualmente estables en la década pasada en los países desarrollados.

El Papel de la Inflamación

Actualmente, los clínicos e investigadores consideran que la inflamación parece jugar un papel fundamental en la patogénesis de la

aterosclerosis, desde el desarrollo de la “estría grasa” hasta la ruptura de la placa. Esta apreciación ha intensificado la búsqueda de exposiciones crónicas o infecciones que potencialmente causen inflamación en los vasos. Las infecciones putativas que pueden al menos exacerbar la aterosclerosis incluyen citomegalovirus, virus herpes simple, chlamydia pneumoniae, helicobacter pilori, y enfermedad periodontal.³ En las últimas dos décadas, los estudios observacionales en poblaciones humanas han mostrado consistentemente asociación modesta pero significativa entre la enfermedad periodontal y las enfermedades ateromatosas. Adicionalmente, los modelos animales expuestos crónicamente a los agentes infecciosos periodontales han demostrado una progresión más rápida de la aterosclerosis.

Finalmente, los estudios de intervención temprana en los sujetos humanos sugieren que el tratamiento de la enfermedad periodontal puede mejorar determinados marcadores asociados con aterosclerosis y ECV.

El objetivo de este capítulo es proporcionar al lector un entendimiento sólido de la evidencia sobre la relación entre enfermedad periodontal y enfermedades ateromatosas.

EVIDENCIA DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES HUMANOS

Los pacientes con enfermedad periodontal comparten muchos de los factores de riesgo con pacientes con enfermedades ateromatosas, incluyendo edad, género (predominantemente masculino), bajo nivel socioeconómico, estrés, y tabaquismo.⁴ Adicionalmente, una gran proporción de pacientes con enfermedad periodontal también exhiben aterosclerosis o ECV.⁵ Estas observaciones sugieren que la enfermedad

periodontal y la aterosclerosis comparten patrones etiológicos similares o comunes. Muchas revisiones sistemáticas recientes de la evidencia disponible soportan la asociación entre enfermedad periodontal y enfermedades ateromatosas. En una revisión sistemática, Scannapieco y colaboradores, plantean la pregunta “Influye la enfermedad periodontal en la iniciación/progresión de la aterosclerosis y por lo tanto, de la ECV, el derrame, y la enfermedad vascular periférica?”.⁶ Los investigadores identificaron 31 estudios en humanos. Aunque los investigadores no realizaron un metanálisis por las diferencias en los resultados reportados, ellos encontraron consistencia relativa (no absoluta) y concluyeron “La enfermedad periodontal puede estar modestamente asociada con aterosclerosis, infarto del miocardio, y eventos cardiovasculares”.

Un reciente reporte del consenso del editor publicado en el American Journal of Cardiology y en el Journal of Periodontology hace recomendaciones para información al paciente, evaluaciones médicas y dentales, y los factores de riesgo de tratamiento para los pacientes con periodontitis que están en riesgo de enfermedad aterosclerótica.⁷

Meta-Análisis

En el intervalo de esta revisión inicial y el consenso reciente, se han realizado y publicado por lo menos otros tres meta-análisis sobre la asociación de la enfermedad periodontal con la aterosclerosis. Meurman y cols., reportaron un incremento del 20% en el riesgo de ECV entre pacientes con enfermedad periodontal (95%, IC: 1,08 – 1,32), y aún un riesgo más alto para enfermedad cerebrovascular o derrame, variando entre 2,85 (95% IC: 1,78 – 4,56) a 1,74 (95% IC: 1,08 – 2,81).⁸ Similarmente, Khader y col, y Vettore reportaron riesgo relativo estimado de 1,19 (95% IC: 1,08 – 1,32) y de 1,15 (95% IC: 1,06 – 1,25), respectivamente.^{9,10} Estos metanálisis de la información observacional disponible en humanos orientan la hipótesis de que la enfermedad periodontal y las enfermedades ateromatosas están asociadas en varias poblaciones.

Estudios de Casos y Controles

Los estudios de casos y controles, que seleccionan sujetos con la enfermedad dependiente y evalúan la exposición (riesgo), han soportado consistentemente asociación positiva entre la enfermedad periodontal y las enfermedades ateromatosas. (Tabla 1). Matilla y col, primero reportaron que la mala higiene oral (incluyendo la enfermedad periodontal) era un predictor para IM (infarto del miocardio) en una población finlandesa de 100 casos y 102 controles.¹¹ Usando un índice de severidad dental como medida de infecciones periodontales y endodónticas así como de caries dental, los investigadores encontraron que los individuos con evidencia de infección oral, tenían 30% más predisposición para presentar IM comparados con sujetos sin infecciones orales. Esta asociación fue significativa después de ajustarla para factores de riesgo conocidos tales como edad, niveles de colesterol total, hipertensión, índice de masa corporal, y cigarrillo. En una publicación de seguimientos de la misma población estos investigadores documentaron asociación específica y significativa entre las infecciones dentales y la ateromatosis coronaria severa en hombres.¹² Más recientemente, Arbes y col, evaluaron información transversal del tercer estudio nacional de salud y nutrición (NHANES III).¹³ En consecuencia, para casos con pérdida de inserción clínica severa, y periodontitis, el odd ratio para IM fue de 3.8 (95% CI:1.5–9.7), comparado con controles sanos periodontalmente. Adicionalmente, se elevó la probabilidad de un evento coronario, con la severidad de la periodontitis aumentada. Aunque los estudios de casos y controles discutidos no proporcionan información sobre la cronicidad de la exposición y la enfermedad, si indican que la asociación tiene fuerza relativa, es específica, y sigue una relación de respuesta a la exposición.

Estudios de Cohorte

Los estudios longitudinales de cohorte, en contraste, proporcionan un nivel de evidencia más alto ya que documentan adecuadamente que la exposición a la periodontitis precede la ECV (tabla 2). Beck y cols, evaluaron 1147 hombres entre 21

Tabla 1. Resumen de la evidencia de estudios de casos y controles que investigan asociación entre Enfermedad Periodontal y Enfermedad Ateromatosa en poblaciones humanas

Referencia	Diseño del Estudio	Población	Resultado ó Exposición Periodontal	Resultado Cardiovascular	Hallazgos y Conclusiones
Matilla y col. 1989 ¹¹	Casos y controles	100 Casos y 102 controles	Índice de severidad Dental (suma de los registros de caries, enfermedad periodontal, patología pericoronar y pericoronitis)	Evidencia de IM de ECG y niveles de enzimas elevados (creatinina, fosfoquinasa, isoenzimas)	Salud dental significativamente peor en pacientes con IM versus controles después de ajustar para tabaquismo, lípidos séricos, y diabetes
Matilla y col. 1993 ¹²	Casos y controles	100 Casos	Índice de severidad dental	Diagnóstico clínico, radiográfico, IM confirmado	Asociación significativa entre infecciones dentales y ateromatosis coronarias severas en hombres (no en mujeres)
Arbes y col. 1999 ¹³	Casos y controles	5,564 sujetos (NHANES III)	Porcentaje de pérdida de inserción de todos los dientes (>3mm) y categorizados de acuerdo a cuatro niveles	IM auto-reportado	Asociación positiva entre enfermedad periodontal y ECV (OR=3.8 para pérdida de inserción severa) y después de ajustar para edad, género, raza, etc
Söder y col. 2005 ²⁸	Casos y controles	82 Casos y 31 controles	Periodontitis clínica definida como ≥1 sitio con profundidad de bolsa ≥5 mm	Valores de EIM carotideo	Asociación significativa entre enfermedad periodontal y aterosclerosis carotidea (OR=4.64)
Andriankaja y col. 2006 ²⁶	Casos y controles basados en población	537 Casos y 800 controles	Varias, incluyendo pérdida de inserción clínica continua, profundidad al sondaje, y dientes perdidos; también varias definiciones de casos	IM incidente	Asociación significativa entre la enfermedad periodontal e IM incidente, independiente de la medida o de la definición de la enfermedad periodontal, después de ajustar para múltiples factores potenciales de confusión
Andriankaja y col. 2007 ²⁷	Casos y controles basados en población	574 Casos y 887 controles	Pérdida de inserción clínica promedio	IM incidente	Asociación significativa entre la enfermedad periodontal e IM incidente, en ambos géneros, en fumadores y no fumadores, después de ajustarlo para múltiples factores potenciales de confusión
Lu y col. 2008 ³²	Casos y controles	3,585 sujetos (NHANES III)	Porcentaje de pérdida de inserción de todos los dientes (>3mm) y categorizados de acuerdo a cuatro niveles	EAP definida ITB <0.9	Asociación significativa entre la enfermedad periodontal y EAP (OR= 2.25, para pérdida de inserción severa) después de ajustar para edad, género, raza, pobreza y factores de riesgo tradicionales para la EAP
Chen y col. 2008 ³³	Casos y controles	25 Casos EAP y 32 controles	Periodontitis clínica definida como al menos 1 sitio con PD≥4 mm ó PIC≥4 mm en cada cuadrante	EAP diagnosticada por síntomas clínicos, ITB, y hallazgos angiográficos	Asociación significativa entre periodontitis y EAP (OR = 5.45), después de ajustar para edad, género, diabetes y tabaquismo

ITB= Índice de presión tobillo-brazo; PIC= Pérdida de Inserción Clínica; ECG= Electrocardiograma; EIM= Espesor de la pared Intima Media vascular; IM= Infarto de Miocardio; NHANES= Estudio Nacional de Salud y Nutrición en Estados Unidos; OR= Odd Ratio; EAP=Enfermedad Arterial Periférica; PS= Profundidad al sondaje

Tabla 2. Resumen de la evidencia de estudios de cohorte que investigan una asociación entre Enfermedad Periodontal y Enfermedad Ateromatosa en poblaciones humanas

Referencia	Población	Resultado ó Exposición Periodontal	Resultado Cardiovascular	Hallazgos y Conclusiones
Beck y col. 1996 ¹⁴	1147 hombres	Porcentaje de pérdida ósea alveolar radiográfica	Incidencia de EAC total y fatal, y derrame	Enfermedad Periodontal asociada con riesgo moderado de EAC (OR=1.5-1.9) y evento cerebrovascular después de ajustar para edad, y factores de riesgo de ECV (OR=2.9)
De Stefano y col. 1993 ¹⁵	9,760 sujetos (NHANESI)	Sujetos clasificados sin enfermedad periodontal, con gingivitis, con periodontitis (profundidad al sondaje ≥4) ó edéntulos	Hospitalización o muerte por EAC	Periodontitis asociada a un pequeño aumento del riesgo de EAC (RR= 1.7) entre hombres
Wu y col. 2000 ¹⁶	9,962 sujetos (NHANESI y seguimiento)	Sujetos clasificados sin enfermedad periodontal, con gingivitis, con periodontitis (≥4 dientes con bolsas francas) ó edéntulos	Casos incidentes de evento cerebrovascular	Comparado con salud periodontal, el riesgo relativo para derrame con periodontitis fue 2.1 y significativo
Hujoel y col. 2000 ¹⁷	8,032 adultos dentados (NHANESI)	Bolsas periodontales y pérdida de inserción	Hospitalización o muerte por EAC, o revascularización obtenida de los registros médicos	La periodontitis no se asoció con un riesgo significativo para EAC
Howell y col. 2001 ¹⁸	22,037 sujetos masculinos (Estudio de salud de los médicos I)	Presencia o ausencia de enfermedad periodontal auto-reportada al inicio	IM incidente fatal y no fatal o evento cerebrovascular	No hubo asociación significativa entre enfermedad periodontal auto-reportada y eventos de ECV
Elter y col. 2004 ¹⁹	8,363 sujetos (Estudio RAC)	Periodontitis severa definida como pérdida de inserción clínica ≥3mm en ≥10% de los sitios o pérdida dental (<17 dientes remanentes)	EAC prevalente	Asociación significativa para pérdida de inserción (OR= 1.5) con EAC prevalente
Beck y col. 2001 ²⁰	6,017 sujetos (Estudio RAC)	Periodontitis severa definida como pérdida de inserción clínica ≥3mm en ≥30% de los sitios	EIM de la arteria carótida ≥1mm	La periodontitis puede influir en la formación de ateromas (OR=1.3)
Beck y col. 2005 ²¹	15,792 sujetos (Estudio RAC)	Anticuerpos séricos a patógenos periodontales	EIM ≥1mm	Se asoció la presencia de anticuerpos a C.rectus con aterosclerosis carotidea (OR=2.3)
Hung y col. 2004 ²²	41,407 hombres del estudio de seguimiento de salud profesional y 58,974 del Estudio Nacional de Salud	Dientes perdidos auto-reportados al inicio	IM incidente fatal y no fatal o evento cerebrovascular	Para hombres con pérdida de dientes, el riesgo relativo para enfermedad coronaria fue de 1.36. Para mujeres con pérdida ósea, el riesgo relativo fue de 1.64
Joshiyura y col. 2004 ²³	468 hombres del estudio de seguimiento de salud profesional	"Enfermedad periodontal con pérdida ósea" auto-reportada en el inicio	PCR sérica, fibrinógeno, factor VII, tPA, colesterol LDL, factor von Willebrand, y receptores solubles de TNF 1 y 2	La enfermedad periodontal auto-reportada fue asociada con niveles significativamente mayores de PCR, tPA, y colesterol LDL, después de controlar para edad, tabaquismo, ingesta de alcohol, actividad física e ingesta de aspirina

Tabla 2. Cont. Resumen de la evidencia de estudios de cohorte que investigan una asociación entre Enfermedad Periodontal y Enfermedad Ateromatosa en poblaciones humanas

Referencia	Población	Resultado o Exposición Periodontal	Resultado Cardiovascular	Hallazgos y Conclusiones
Joshipura y col. 2004 ²³	468 hombres del estudio de seguimiento de salud profesional	"Enfermedad periodontal con pérdida ósea" auto-reportada en el inicio	PCR sérica, fibrinógeno, factor VII, tPA, colesterol LDL, factor von Willebrand, y receptores solubles de TNF 1 y 2	La enfermedad periodontal auto-reportada fue asociada con niveles significativamente mayores de PCR, tPA, y colesterol LDL, después de controlar para edad, tabaquismo, ingesta de alcohol, actividad física e ingesta de aspirina
Engelbreton y col. 2005 ²⁴	203 sujetos de INVEST	Pérdida ósea alveolar radiográfica	Espesor de la placa carotídea por ultrasonografía	La pérdida ósea periodontal severa fue independientemente asociada con aterosclerosis carotídea (OR = 3.64)
Desvarieux y col. 2005 ²⁵	1,056 sujetos de INVEST	Carga bacteriana subgingival	Ensanchamiento de la íntima media ≥ 1 mm.	La pérdida ósea periodontal severa fue independientemente asociada con aterosclerosis carotídea (OR = 3.64)
Pussinen y col. 2004 ²⁹	6,950 sujetos finlandeses en el estudio de salud clínica móvil	Anticuerpos séricos a <i>P.gingivalis</i> o <i>A.actinomicetencomitans</i>	Evento cerebrovascular incidente fatal y no fatal	Sujetos seropositivos tenían un O.R. de 2.6 para evento cerebrovascular
Pussinen y col. 2005 ³⁰	1,023 hombres del estudio de enfermedad cardíaca isquémica de Kuopio	Anticuerpos séricos a <i>A.actinomicetencomitans</i>	IM incidente o muerte por EAC	Sujetos con el tercil más alto de anticuerpos al <i>A.actinomicetencomitans</i> fueron más susceptibles a sufrir IM o muerte por EAC (RR=2.0) comparados con aquellos con el tercil más bajo de niveles de anticuerpos
Abnet y col. 2005 ³¹	29,584 sujetos chinos rurales	Pérdida dental	Incidencia de IM fatal o evento cerebrovascular	Pérdida dental asociada con un OR incrementado por muerte por IM (RR=1.29) y evento cerebrovascular (RR=1.12)

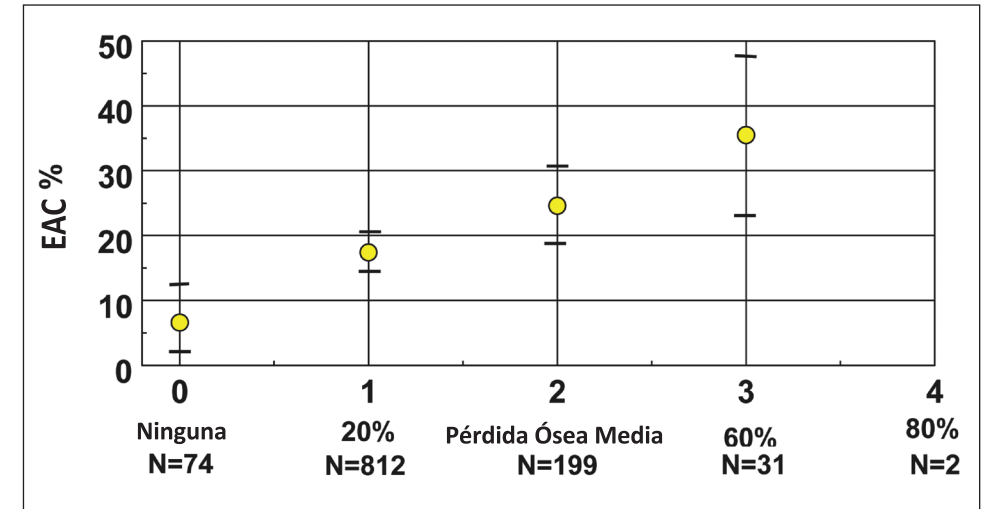
RAC: Riesgo de Aterosclerosis en comunidades; EAC Enfermedad de Arterias Coronarias; PCR: Proteína C-reactiva; ECV: enfermedad cardiovascular; ESSF: Estudio de seguimiento de la salud profesional; EIM: Espesor de la pared Intima-media; INVEST: Estudio de Epidemiología de infecciones y Enfermedad Vasculares; LDL: lipoproteína de baja densidad; IM: infarto de miocardio; NHANES: Estudio Nacional de Salud y Nutrición; ESE: Estudio de Salud de Enfermeras; OR: odds ratio; RR: riesgo relativo; tPA: activador del plasminógeno del tejido.

y 80 años quienes participaron en el estudio normativo de envejecimiento y quienes estaban libres de Enfermedad de las Arterias Coronarias EAC al inicio.¹⁴ El estado periodontal de esta población fue evaluado por el porcentaje de pérdida ósea alveolar usando radiografías dentales. En un seguimiento por un periodo de 18 años, 207 hombres desarrollaron EAC, 59 murieron de EAC, y 40 experimentaron derrames. Los odds ratios (OR) ajustados para la edad y los factores de riesgo cardiovasculares establecidos fueron de 1,5 (95% IC: 1,04 – 2,14), 1,9 (95% IC: 1, 10 – 3,43) y 2,8 (95%IC: 1,45 – 5,48) para pérdida ósea periodontal y enfermedad coronaria total, enfermedad coronaria fatal, y derrame, respectivamente. Cuando Beck y cols, graficaron la incidencia acumulativa de la enfermedad coronaria o sus eventos versus la pérdida ósea alveolar promedio al inicio, observaron una relación lineal ya que el incremento en la severidad de la periodontitis estaba acompañada

por ocurrencias aumentadas de ECV (figura 1).¹⁴

Otro estudio de cohortes realizado por De Stefano y col, evaluó la relación del riesgo entre 9,760 adultos seguidos por 14 años en el NHANES I.¹⁵ Muchas variables potenciales de confusión fueron examinadas, incluyendo edad, género, raza, educación, estado civil, presión sistólica, niveles de colesterol total, índice de masa corporal, diabetes, actividad física, consumo de alcohol, pobreza, y tabaquismo. Por lo tanto, los individuos con signos clínicos preexistentes de periodontitis estuvieron 25% más predispuestos a desarrollar EAC en relación con aquellos con mínima enfermedad periodontal ajustados para otros factores de riesgo conocidos o de confusión. Los hombres más jóvenes de 50 con periodontitis en este estudio estuvieron 72% más predispuestos a desarrollar EAC comparados con sus contrapartes sanos periodontalmente. Similarmente, Wu y cols, evaluaron la contribución potencial de la periodontitis al riesgo de derrame dentro de esta misma población de NHANES I

Figura 1. Relación lineal entre la enfermedad de arterias coronarias acumulativa (%) vs. la pérdida ósea entre hombres participantes en el estudio normativo de envejecimiento.



Fuente: *J Periodontol* 1996;67:1123–1137.¹⁴ Reproducido con permiso.

(n=9,962 adultos).¹⁶ Los investigadores reportaron que la presencia de periodontitis aumentaba significativamente el riesgo de eventos cerebrovasculares fatales y no fatales dos veces. Los riesgos relativos (RR) para eventos cerebrovasculares totales y no hemorrágicos se observaron en ambos géneros, en caucásicos y afro americanos con periodontitis. En contraste, dos estudios de cohorte prominentes fallaron en detectar cualquier asociación significativa entre la periodontitis y las enfermedades ateromatosas en los análisis primarios o secundarios. Hujoel y col, reexaminaron información de la población del NHANES I sobre un periodo de 21 años de seguimiento, y reportaron una tasa de riesgo no significativa de 1.14 (95% CI:0.96–1.36) para la periodontitis y la EAC.¹⁷ Además, Howell y col no encontraron asociación entre la enfermedad periodontal auto-reportada y los eventos de ECV para 22,037 participantes en el estudio de salud de Médicos I.¹⁸ Por tanto, el riesgo relativo para los médicos con enfermedad periodontal auto-reportada y subsecuentes eventos de ECV por un promedio de 12.3 años fue de 1.13 (95% CI:0.99–1.28). Los oponentes han criticado estos estudios por el auto-ajuste de los factores de confusión o

por la mala clasificación de las exposiciones con los seguimientos prolongados o con los métodos de auto-reportaje.

Estudios de Población

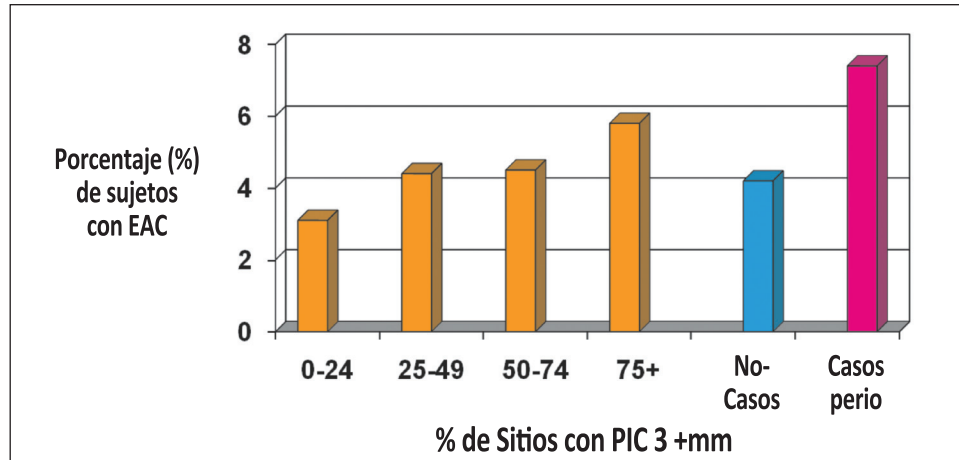
Diferentes hallazgos de grandes poblaciones mundiales proporcionan evidencia positiva de soporte para una asociación. Estos estudios incluyen el riesgo de aterosclerosis en comunidades (RAC), el estudio de seguimiento en salud profesional (ESSP), el estudio de salud en enfermeras (ESE), el estudio de epidemiología en infecciones orales y enfermedad vascular (INVEST) (por su sigla en inglés), y los estudios realizados en Estados Unidos de IM/Perio en Western New York. Otros estudios han incluido poblaciones de Suecia, Finlandia y China.

Beck y cols, recogieron información clínica periodontal en 6,017 personas entre 52 y 75 años, que participaron en el estudio de RAC.^{19–21} Estos investigadores evaluaron tanto la presencia de EAC clínica (manifiesta por IM o por procedimientos de revascularización) y de la aterosclerosis subclínica (espesor de la íntima media de la arteria carótida (IMT) usando Ultrasonido Modo B) como las variables dependientes en la población. Individuos con alta pérdida de inserción (< 10% de sitios

con pérdida de inserción > 3 mm) y alta pérdida de dientes (<17 dientes en boca) exhibieron odds elevados de EAC prevalente comparados con individuos con pérdida de inserción baja y poca pérdida dental (OR = 1.5, 95% CI: 1.1 – 2.0 y OR= 1.8, CI: 1.4 – 2.4, respectivamente; figura 2).¹⁹ Un análisis de regresión logística

secundario indicó una asociación significativa entre la periodontitis severa y el engrosamiento de las arterias carótidas después de ajustar para covariables como edad, género, diabetes, lípidos, hipertensión, y cigarrillo (Figura 3).²⁰ En consecuencia, los odds ratio para la periodontitis severa (30% o más sitios con ≥ 3 mm

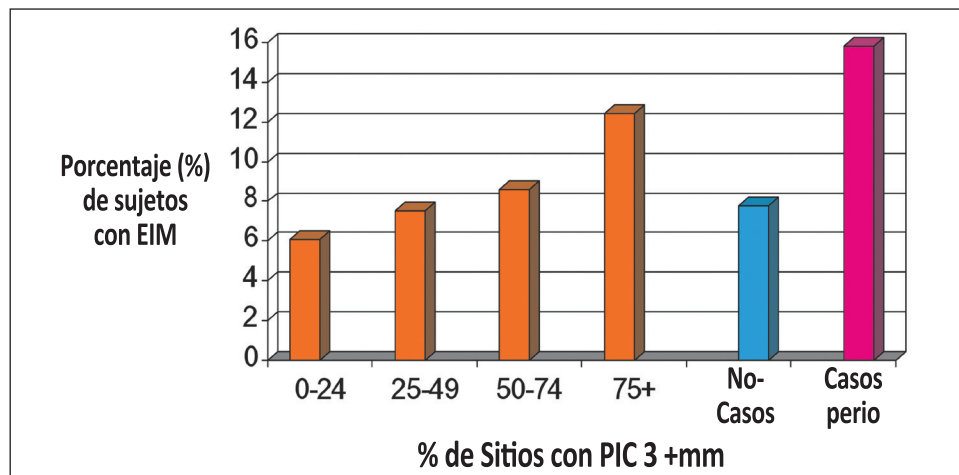
Figura 2. Porcentaje de sujetos con Enfermedad de las Arterias Coronarias (EAC) vs. Pérdida de Inserción Clínica (PIC)



Nota: La EAC prevalente fue significativamente más alta entre los casos de periodontitis vs. los controles.

Fuente: *J Periodontol* 2004;75:782–790.¹⁹ Reproducido con permiso.

Figura 3. Porcentaje de sujetos con aterosclerosis carotídea o engrosamiento de la intima-media (EIM) vs. severidad de la pérdida de inserción clínica (PIC)



Nota: El EIM fue significativamente más alto entre los casos de periodontitis que en los controles. *Fuente:* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1816–1822.²⁰ Reproducido con permiso.

de pérdida de inserción clínica) y la aterosclerosis carotídea subclínica fueron de 1.31 (95% IC:1.03–1.66). En un tercer reporte, estos investigadores cuantificaron los niveles de anticuerpos específicos para IgG sérica en 17 organismos periodontales usando la técnica de tablero de ajedrez de inmunocoagulación bacteriana general (checker-board immunoblotting).²¹ Al realizar el análisis del espesor de la íntima media carotídea como resultado (EIM) promedio (≥ 1 mm) y los niveles de anticuerpos séricos como exposiciones para esta misma población, los investigadores notaron la presencia de anticuerpos a *Campylobacter rectus* aumentando dos veces el riesgo de aterosclerosis subclínica (OR = 2.3, 95% CI: 1.83, 2.84). En particular, los individuos tanto con títulos de anticuerpos de *C rectus* como con micro peptostreptococcus tienen casi dos veces mayor la prevalencia de aterosclerosis carotídea que aquellos que tienen solo un anticuerpo alto para *C rectus*. (8.3% versus 16.3%). La estratificación por tabaquismo indicó que todos los modelos microbianos significativos para fumadores fueron también significativos para sujetos que nunca habían fumado, excepto para *Porphyromona gingivalis*. Así, los signos clínicos de periodontitis están asociados con EAC y las aterosclerosis subclínicas en la población RAC, y la exposiciones a los patógenos periodontales específicos aumentan significativamente el riesgo de aterosclerosis en sujetos fumadores y no fumadores.

Hung, Joshipura y colegas evaluaron los resultados de enfermedad periodontal auto-reportada y de ECV concurrente en dos bases de datos extensas, ESSP (n= 41,407 hombres seguidos por 12 años) y el ESE (n= 58,974 mujeres seguidas por 6 años).²² Después de ajustar para los factores de riesgo cardiovasculares importantes, los hombres con un número bajo de dientes reportados (≤ 10 al inicio) tuvieron un riesgo significativamente más alto de EAC (RR = 1.36, 95% CI:1.11–1.67) comparados con hombres con un alto número de dientes (25 o más). Para las mujeres con la misma extensión reportada de dientes

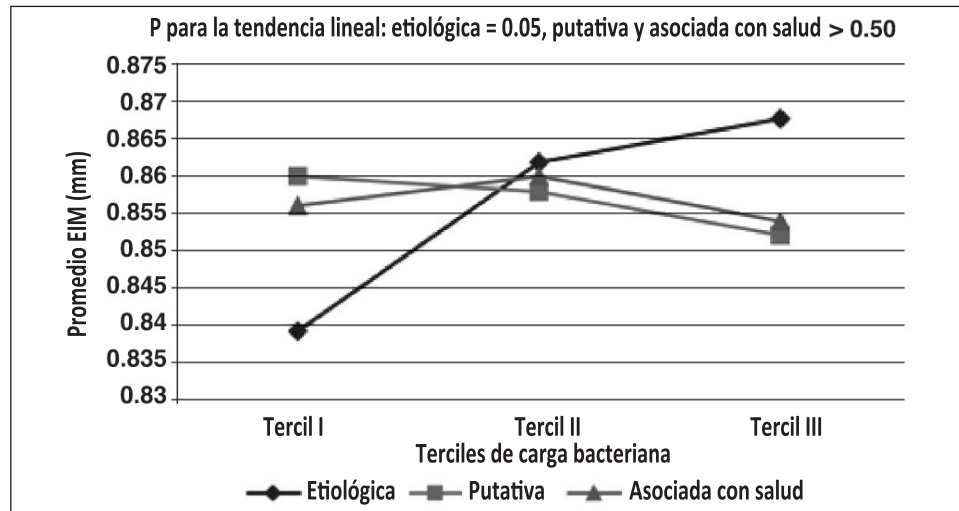
perdidos, el riesgo relativo para CAD fue de 1.64 (95% CI: 1.31–2.05) comparadas con mujeres que tenían al menos 25 dientes. Los riesgos relativos para eventos de CAD fatales aumentó a 1.79 (95% CI: 1.34, 2.40) para hombres y a 1.65 (95% CI: 1.11–2.46) para mujeres con pérdida de dientes, respectivamente. En un segundo reporte los investigadores evaluaron la asociación entre enfermedad periodontal auto-reportada y elevaciones séricas en biomarcadores de ECV, transversalmente en un subgrupo de participantes del ESSP (n= 468 hombres).²³ Los biomarcadores séricos incluyeron Proteína C reactiva PCR, fibrinógeno, factor VII, activador del plasminógeno tisular (tPA), colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDLC), factor de von Willebrand, y receptores 1 y 2 de factor de necrosis tumoral. En modelos de regresión multivariada el control para edad, tabaquismo, alcohol, actividad física, e ingesta de aspirina, la enfermedad periodontal auto-reportada se asoció con niveles significativamente más altos de PCR (30% mayores entre los casos periodontales comparados con los no-casos), tPA (11% más alto) y LDLC (11% más alto). Estos análisis revelan asociaciones significativas entre el número de dientes reportados en el inicio, y el riesgo de CAD y, entre la enfermedad periodontal auto-reportada y los biomarcadores séricos de disfunción endotelial y dislipidemia.

El Estudio Invest

El estudio poblacional INVEST fue planeado a priori y realizado exclusivamente para evaluar la asociación entre ECV y los hallazgos periodontales en una cohorte de población.

Engrebetson y cols reportaron que para un grupo de 203 sujetos libres de evento cerebrovascular (edad 54-94) al inicio, el espesor promedio de la placa carotídea (medida con ultrasonido modo B) fue significativamente mayor entre los sujetos dentados con pérdida ósea periodontal severa (50% medida radiográficamente) que entre aquellos con menos pérdida ósea (<50%).²⁴ En realidad, el grupo encontró una clara relación dosis respuesta cuando graficaron los terciles de pérdida ósea periodontal versus el espesor

Figura 4. Promedio del Espesor de la íntima media (EIM) a través de los terciles de carga bacteriana (etiológica, putativa, y asociada con salud) para los participantes del estudio INVEST.



Ajustado para edad, IMC, (cigarrillo) tabaquismo, presión sanguínea sistólica, raza/etnia, género, diabetes, educación. Colesterol LDL, colesterol HDL. Fuente: *Circulation* 2005;111:576-582.²⁵ Reproducido con permiso.

de la placa carotídea. Los investigadores luego recogieron placa subgingival de 1,056 sujetos y evaluaron la presencia de 11 bacterias periodontales usando técnicas de DNA.²⁵

Los investigadores encontraron que la carga bacteriana periodontal acumulativa estaba significativamente relacionada con el EIM carotídeo después de ajustar para factores de riesgo de ECV. Aunque el promedio de los valores de EIM fueron similares a través de los terciles de carga para las bacterias putativas y asociadas con salud, los valores EIM se elevaron con cada tercil de la carga etiológica bacteriana (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythensis*; Figura 4). Similarmente, los valores de células blancas (no la PCR sérica) se incrementaron a través de estos terciles de carga. Estos datos del INVEST proporcionan evidencia de relación directa entre la microbiología periodontal y la aterosclerosis subclínica independiente de la PCR.

Estudio Poblacional del Occidente de Nueva York (Western New York)

En el occidente de Nueva York se realizó un estudio de casos y controles de IM y enfermedad

periodontal, basado en una población, que incluyó aproximadamente 1,485 pacientes en edades de 35 – 69 años.²⁶ Quinientos treinta y siete casos fueron sobrevivientes a un IM comprobado, y los controles fueron aleatoriamente seleccionados de los residentes de la misma región. La asociación observada entre la enfermedad periodontal y el IM fue consistente a través de las diferentes medidas y/o definiciones de casos de enfermedad periodontal, incluyendo pérdida de inserción, profundidad de la bolsa, altura de la cresta alveolar, y número de dientes perdidos, respectivamente. Los odds ratios asociados con dientes perdidos fueron los más bajos y estuvieron en el rango de 2.19 a 1.04. Todas las asociaciones fueron estadísticamente significativas en el nivel de $p < 0.05$. En un segundo estudio del mismo grupo,²⁷ la asociación entre la enfermedad periodontal y el IM, se encontró en ambos géneros, con un odds ratio de 2.08 (95% CI:1.47–2.94), en mujeres, y 1.34 (95% CI:1.15–1.57) en hombres. Un hallazgo importante de este estudio es que la asociación entre la enfermedad periodontal y el IM fue independiente de los posibles efectos de confusión del tabaquismo, ya que se encontró tanto en fumadores (OR = 1.49, 95% CI:

1.26–1.77) como en no fumadores (OR = 1.40, 95% CI:1.06–1.86), después de ajustarlo para edad, género, índice de masa corporal, actividad física, hipertensión, colesterol, diabetes, y total de paquetes de cigarrillos fumados. Este es un hallazgo importante ya que existe un debate activo entre autores que sugiere que el tabaquismo es un factor de confusión causal entre la enfermedad periodontal y la ECV. La asociación positiva de la enfermedad periodontal y el IM en no fumadores proporciona mayor evidencia de que la enfermedad periodontal podría afectar la enfermedad coronaria independiente del tabaquismo.

Estudios Poblacionales en Europa y Asia

Se han demostrado asociaciones consistentes entre resultados periodontales y aterosclerosis entre poblaciones en Europa y Asia. Para 131 suecos, los valores promedio de IMT carotídeo fueron significativamente más altos en sujetos con evidencia clínica o radiográfica de enfermedad periodontal comparados con controles sanos periodontalmente.²⁸

Múltiples análisis de regresión logística identificaron la enfermedad periodontal como un predictor independiente principal de aterosclerosis carotídea con un odd ratio de 4.64 (95% IC: 1.64–13.10). Pussinen y cols, monitorearon respuestas de anticuerpos para *A. actinomycetemcomitans* y *P. gingivalis* entre 6,950 finlandeses para quienes estuvieron disponibles los resultados de ECV después de 13 años (estudio de salud clínica móvil).²⁹ Comparados con los sujetos que fueron seronegativos para estos patógenos, los sujetos seropositivos tenían un odd ratio de 2.6 (95% IC: 1.0-7.0) para un evento cerebrovascular secundario. En otro reporte de 1,023 hombres (estudio de enfermedad cardíaca isquémica de Kuopio), Pussinen y cols observaron que los casos con muerte por IM o CAD eran más frecuentemente seropositivos para *A. actinomycetemcomitans* que aquellos controles sanos (15.5% versus 10.2%).³⁰ En el tercil más alto de anticuerpos al *A. actinomycetemcomitans*, el riesgo relativo para IM o EAC fue 2.0 (95% CI: 1.2–3.3) comparado con el tercil más

bajo. Para las respuestas de anticuerpos a la *P. gingivalis*, el riesgo relativo fue 2.1 (95% IC: 1.3–3.4). Abnet y cols han publicado los hallazgos de un estudio de cohorte de 29,584 campesinos chinos adultos sanos, monitoreados por 15 años.³¹ Se evaluó la pérdida ósea como resultado de exposición a la enfermedad periodontal, y como variables dependientes se modelaron mortalidad por la enfermedad cardíaca o por evento cerebrovascular. Los individuos con el mayor número de dientes perdidos para el promedio de edad específico exhibieron un riesgo significativamente aumentado de muerte por IM (RR = 1.28, 95% IC:1.17–1.40) y evento cerebrovascular (RR = 1.12, 95% IC:1.02–1.23). Estos riesgos elevados estuvieron presentes en hombres y mujeres independientemente de la condición del tabaquismo. Estos hallazgos en conjunto indican asociaciones consistentes para enfermedad periodontal y las exposiciones patogénicas con ECV.

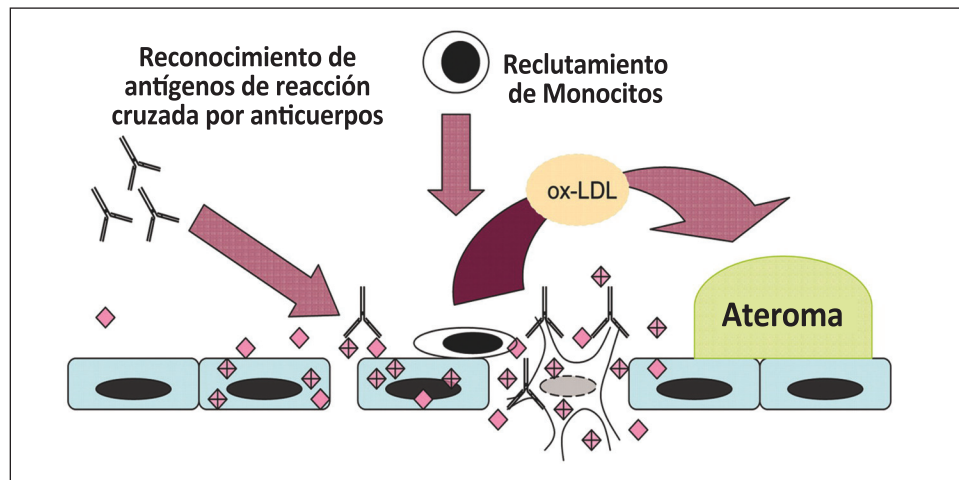
Estudios Observacionales

Dos estudios observacionales recientes se han enfocado en la relación de enfermedad periodontal y enfermedad arterial periférica (EAP). La población estudio para el primero de estos reportes fue de 3,585 participantes que tenían 40 o más años de edad en el estudio NHANES III durante 1999 – 2002.³² La EAP se definió como un índice de presión tobillo-brazo de < 0.9 , y la presencia de enfermedad periodontal se basó en los índices de severidad de inserción clínica (0%, 1-15%, 6-33% y más de 33% de sitios con pérdida de inserción clínica ≥ 3 mm). Aunque el 4.8% de sujetos se reconocieron como casos de EAP, los análisis de regresión logística múltiple indicaron que la enfermedad periodontal estaba significativamente asociada con la EAP (OR = 2.25, 95% IC: 1.20–4.22) después de ajustar para edad, género, raza, pobreza, factores de riesgo tradicionales de EAP, y otros factores de confusión potenciales. Los marcadores sistémicos de inflamación (PCR, conteo de células blancas, fibrinógeno) también se asociaron con EAP, y fueron significativamente asociadas a pérdida de inserción clínica o periodontitis.

Un segundo estudio de casos y controles incluyó 25 pacientes diagnosticados con EAP (enfermedad oclusiva aorto-iliaca o femoro-popliteal), y 32 sujetos control sanos.³³ La reacción en cadena de polimerasa se utilizó para identificar *P.gingivalis*, *T. denticola*, *A. actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, Cytomegalo -virus (CMV), *Chlamydia pneumoniae*, y *H. pylori* en especímenes de tejidos obtenidos en el momento de colocación del bypass. Después de ajustar para género, edad, diabetes, y tabaquismo, la periodontitis aumentó cinco veces el riesgo de tener EAP (OR = 5.45, 95% IC: 1.57–18.89). Adicionalmente, las bacterias periodontopatógenas se detectaron en aproximadamente la mitad de los especímenes ateroscleróticos. En contraste, el CMV, o la *C. pneumoniae* se detectaron en sólo 4% de los especímenes, y el *H.Pylori* no se detectó en ninguno de los especímenes. Estos datos observacionales iniciales sugieren una alta predisposición a la EAP entre sujetos con enfermedad periodontal y que las secuencias de DNA específicas para los patógenos periodontales pueden estar presentes en las lesiones de EAP.

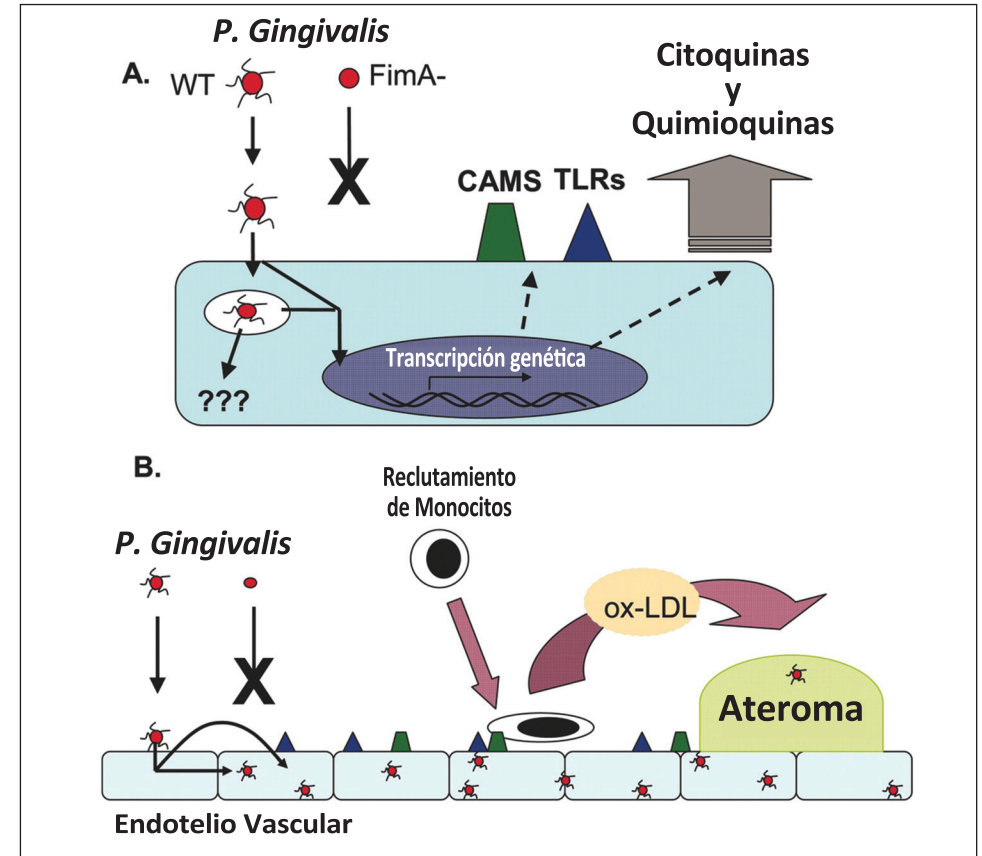
PLAUSIBILIDAD BIOLÓGICA Y EVIDENCIA DE MODELOS ANIMALES
 Dado que las infecciones periodontales producen bacteriemias de baja intensidad y endotoxemias en los pacientes afectados,^{34,35} los efectos sistémicos en la fisiología vascular por estas exposiciones parecen biológicamente plausibles. Se han propuesto cuatro vías específicas para explicar la plausibilidad del vínculo entre la ECV y la infección periodontal. Estas vías (actuando independientemente o colectivamente) son: 1) efectos bacterianos directos en plaquetas; 2) respuestas autoinmunes; 3) invasión y/o captación de bacterias en las células endoteliales y macrófagos; y 4) efectos similares a los endocrinos de los mediadores proinflamatorios.³⁶ En apoyo a la primera vía, dos bacterias orales, *P.gingivalis* y *Streptococcus sanguis*, expresan factores de virulencia llamados “proteínas asociadas a la agregación plaquetaria tipo colágeno” que inducen la agregación plaquetaria in vitro e in vivo.^{37,38} En segundo lugar, los mecanismos autoinmunes pueden tener ingerencia ya que se han identificado los anticuerpos que reaccionan de manera cruzada con las bacterias periodontales y las

Figura 5. Estimulación inducida por infección de la aterosclerosis acelerada por respuestas autoinmunes o “Mimetismo Molecular”



Nota: Anticuerpos específicos Fuente: J Dent Res 2006;85:106–121. Reproducido con permiso.

Figura 6. La Invasión del endotelio vascular por bacterias patógenas resulta en inducción de respuestas inflamatorias locales



Nota: Incluye la expresión de las moléculas de adhesión celular (CAMs), Receptores tipo toll (TLRs), quimioquinas, y citoquinas. Estos eventos culminan en reclutamiento de monocitos, elevaciones en el LDL oxidado (ox-LDL), y aterogenesis acelerada. Fuente: J Dent Res 2006;85: 106–121.36 Reproducido con permiso.

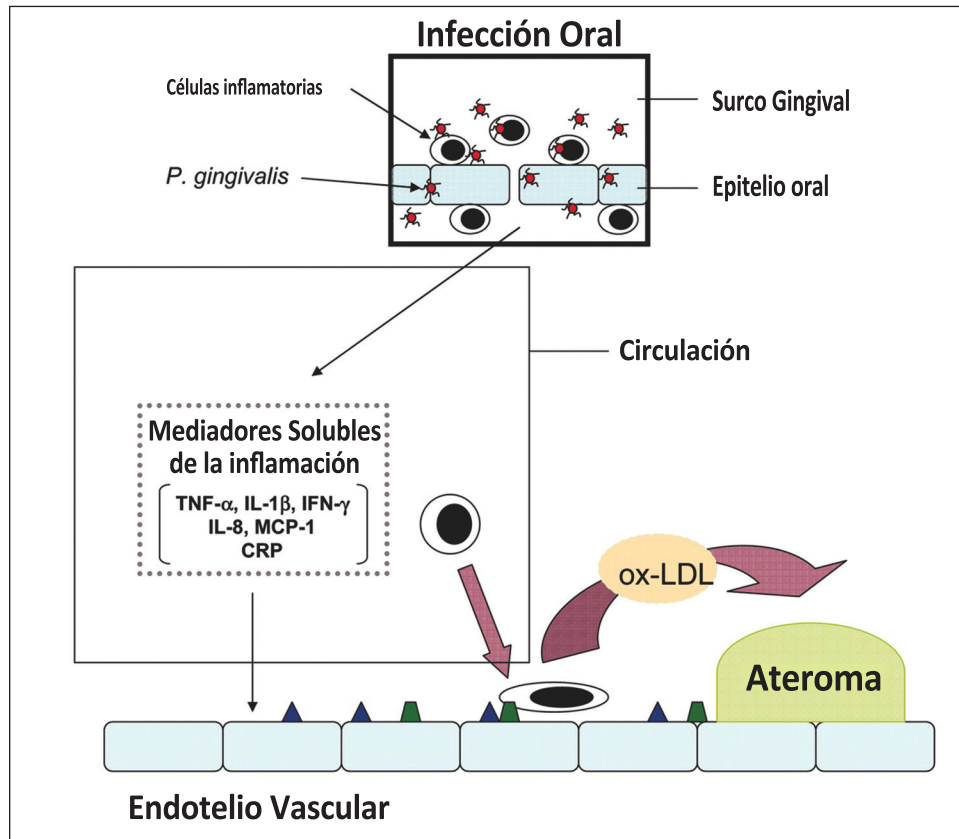
proteínas de shock térmico (figura 5).^{39,40} En tercer lugar, Deshpande y cols, han demostrado que la *P.gingivalis* puede invadir las células endoteliales aórticas y cardíacas por las fimbrias (figura 6).⁴¹ Adicionalmente muchos grupos de investigación han identificado independientemente patógenos orales específicos en tejidos ateromatosos.^{42,43} Además, los macrófagos incubados in vitro con *P.gingivalis* y LDL ingieren la bacteria intracelularmente y se transforman en células espumosas.⁴⁴ En la última vía potencial, los mediadores proinflamatorios sistémicos están regulados para efectos tipo endocrino en los

tejidos vasculares, y los estudios han demostrado consistentemente elevaciones en la PCR y el fibrinógeno entre los sujetos periodontalmente enfermos (figura 7).^{16,45}

Modelo Murino

Algunos experimentos con modelos animales demuestran que las infecciones específicas con patógenos periodontales pueden realmente acelerar la aterogenesis. Por ejemplo, ratones endogámicos homocigotos y heterocigotos con deficiencia de apolipoproteína E (apoE) exhiben aterosclerosis aórtica aumentada cuando se exponen oralmente o

Figura 7. La infección periodontal persistente puede promover aterosclerosis por regulación crónica de las cascadas inflamatorias.



Nota: Incluyen el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleuquina-1 (IL-1), interferón (IFN), IL-8, proteína quimio-atrayente del monocito 1 (MCP-1), y Proteína C Reactiva (PCR). *Fuente:* *J Dent Res* 2006;85:106-121.36 Reproducido con permiso.

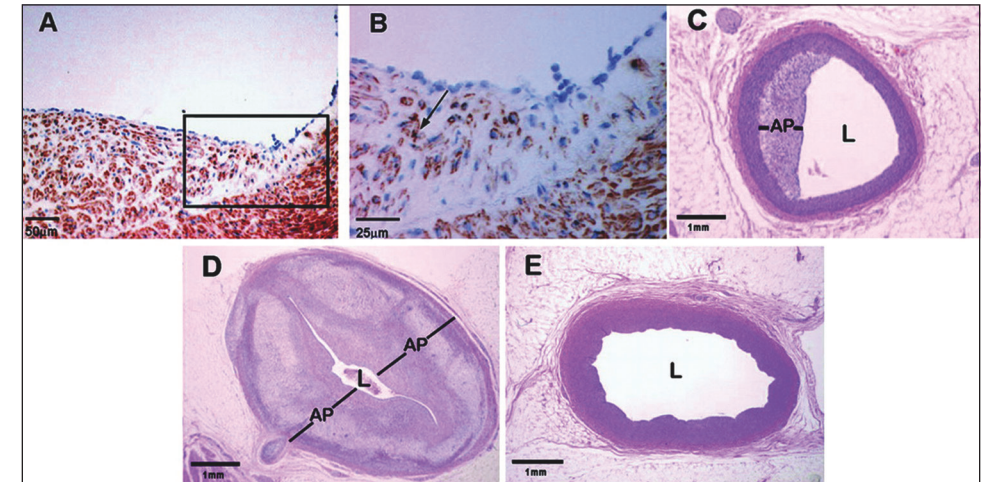
intravenosamente a cepas de *P.gingivalis*.⁴⁶⁻⁴⁹ En uno de estos experimentos, Lalla y cols, aleatorizaron 50 ratones machos homocigotos sin apoE, con inoculación tópica con *P.gingivalis* (cepa 381 tanto oral como analmente por la naturaleza coprofágica de los animales) por tres semanas, y con antibióticos más vehículo (solución salina buffer en fosfato estéril) en el mismo esquema.⁴⁸ De acuerdo con esto, los animales infectados con *P.gingivalis* mostraron evidencia de infección periodontal local y pérdida ósea alveolar marcada. Los animales infectados exhibieron también respuestas de IgG sérica a la *P.gingivalis*, niveles séricos elevados de interleuquina 6,

y expresión aórtica aumentada de moléculas de adhesión celular 1 y factor tisular. El DNA de la *P.gingivalis* se ubicó en el tejido aórtico en un número limitado de ratones infectados, y no se encontró en ningún control no infectado. Más importante aún, los análisis morfométricos revelaron un aumento estadísticamente significativo del 40% en el promedio del área de la lesión aterosclerótica por la *P.gingivalis* de los animales infectados comparados con los controles.

Modelo Porcino

De manera similar, Brodala y cols, han demostrado una aterogénesis acelerada en modelos de bacteremia en cerdos.⁵⁰ De acuerdo

Figura 8. Histología de aterosclerosis de la arteria coronaria derecha en cerdos de estudio.



A: Arteria coronaria de un cerdo sensibilizado y desafiado con *P.gingivalis* (grupo 1) alimentado con dieta baja en grasa (tinción inmunohistoquímica); células de músculo liso que comprenden la mayoría de las células de la lesión. B: Magnificación mayor del rectángulo en A. C: Arteria coronaria de un cerdo alimentado con una dieta rica en grasas e inyectado con control salino (grupo 6). D: Arteria coronaria de un cerdo desafiado con *P.gingivalis* alimentado con dieta rica en grasas (grupo 5). E: Arteria coronaria de un cerdo sensibilizado con *P.gingivalis* alimentado con dieta baja en grasa (grupo 3). AP indica la placa aterosclerótica; L=Lumen. *Fuente:* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1446-1451.⁵⁰ Reproducido con permiso.

con esto, los investigadores ubicaron cerdos (n=36) en dieta alta o baja en grasas. Ellos sensibilizaron algunos animales con *P.gingivalis* muertos con calor (10^9 organismos), y luego los desafiaron con *P.gingivalis* vivos (10^6 - 10^7 organismos) inyectados intravenosamente tres veces a la semana por un período de cinco meses. Otros animales que fueron sensibilizados con *P.gingivalis* (reto no vivo) o que fueron tratados con solución salina sirvieron como controles. Los resultados indicaron que los cerdos expuestos desarrollaron significativamente más aterosclerosis aórtica y coronaria que los controles en el grupo bajo en grasa (normocolesterolémico), y casi significativo en el grupo de alta grasa (hipercolesterolémico) (figura 8). La *P.gingivalis* fue detectada por la reacción en cadena de la polimerasa en arterias de la mayoría de (94%) de los cerdos expuestos, pero no en los controles. Este hallazgo sugiere que la bacteremia por *P.gingivalis* puede ejercer un estímulo aterogénico independiente de los niveles altos de colesterol en cerdos.

Resumen de Estudios en Animales

Vale la pena señalar que un rango amplio de dosis de *P.gingivalis* fue usado en estos estudios murinos y porcinos. Mientras que la dosis clínicamente relevante para sujetos humanos es desconocida en el momento, ésta probablemente varía ampliamente.⁵¹⁻⁵³ De manera importante, las exposiciones al *P.gingivalis* aumentaron la aterosclerosis independiente de las diferentes rutas de administración y dosis en ambas especies.

Mientras que el DNA 16 ribosomal de la *P.gingivalis* se pudo detectar en ateromas de algunos mas no de todos los animales, estos experimentos sugieren que tanto la respuesta del huésped como la virulencia de las cepas específicas de *P.gingivalis* parecen ser variables importantes en estos modelos de infección-aterogénesis.

EVIDENCIA DE ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN EN HUMANOS

La evidencia humana que demuestra efectos benéficos de la terapia periodontal en los

resultados de la enfermedad ateromatosa es limitada e indirecta en el momento. En un estudio de intervención inicial, D'Auito y colaboradores demostraron que los pacientes con periodontitis tratados con raspaje y alisado radicular exhibieron reducciones séricas significativas en los biomarcadores de ECV, PCR e interleuquina 6.⁵⁴ En particular, pacientes que respondieron bien clínicamente a la terapia periodontal en términos de reducciones en profundidad de la bolsa estuvieron cuatro veces más propensos a exhibir disminuciones séricas en PCR relacionada con los pacientes con una pobre respuesta clínica periodontal.

El Estudio Pave

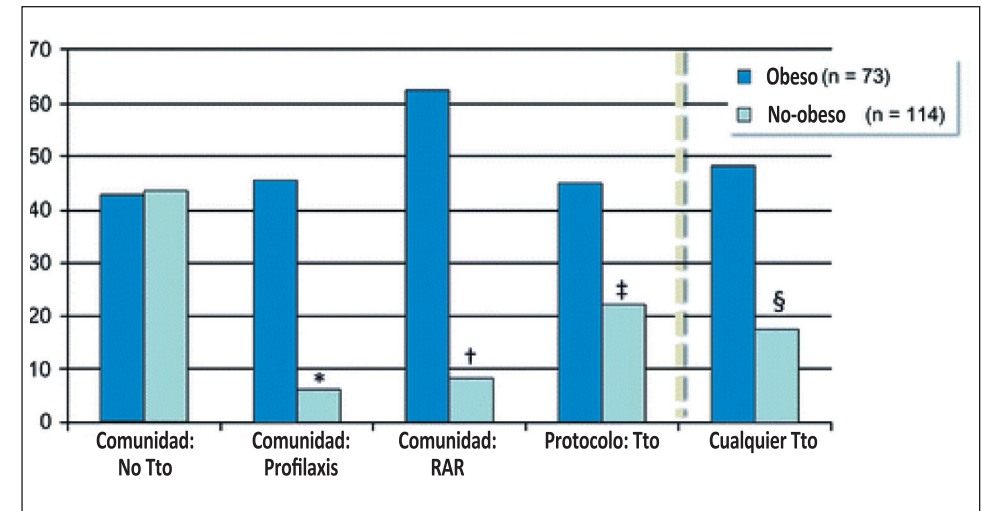
En 2009, Offenbacher y colaboradores publicaron resultados del estudio piloto de Periodontitis y eventos vasculares (PAVE) que se realizó para investigar la viabilidad de un estudio de prevención secundaria aleatorizado.⁵⁵ Consecuentemente, cinco centros clínicos reclutaron participantes que habían documentado EAC ($\geq 50\%$ de bloqueo de una arteria coronaria un evento previo coronario incluyendo IM, cirugía de bypass coronario, o angioplastia coronaria transluminal de 3 a 36 meses antes del enrolamiento) y que cumplieron los criterios del estudio para la enfermedad periodontal (≥ 3 dientes con profundidad de bolsa ≥ 4 mm, ≥ 2 dientes con pérdida de inserción clínica interproximal ≥ 2 mm, y $\geq 10\%$ de sitios con sangrado al sondaje). Trescientos tres participantes elegibles fueron reclutados, y a todos los sujetos se les extrajeron los dientes desahuciados. Después los sujetos fueron aleatorizados para recibir terapia periodontal (grupo de "tratamiento intensivo" consistente en raspaje y alisado radicular al inicio) o cuidado dental basado en la comunidad (control). Se analizaron muestras séricas obtenidas en el inicio (antes de la aleatorización) y a los seis meses, para niveles de PCR de alta sensibilidad. Mientras el protocolo de tratamiento intensivo mejoró significativamente los parámetros de sondaje periodontal a los seis meses, el tratamiento control no mejoró significativamente los niveles de proteína c reactiva de alta sensibilidad PCR-

AS en la población general. Resultó interesante que en los análisis secundarios se notó que el 48% del grupo control de la comunidad recibió alguna forma de terapia preventiva o periodontal por el periodo de los seis meses del estudio (p.e. profilaxis dental, raspaje y alisado radicular y/o cirugía periodontal). Cuando los investigadores estratificaron para los tratamientos y la obesidad, detectaron un efecto del tratamiento en los niveles de PCR-AS entre los sujetos del grupo de los no obesos (figura 9). Entre los sujetos no obesos en la comunidad que no recibieron tratamiento, el 43.5% tenían elevada la PCR-AS (>3 mg/L) a los seis meses. En contraste, el 18% de los sujetos que recibieron cualquier tratamiento, exhibieron valores de PCR-AS elevados. El modelo de regresión logística indicó que cualquier tratamiento produjo en todos los sujetos una disminución estadísticamente significativa de 2.38 veces menos odds para la PCR-AS (OR = 0.42, 95% IC: 0.18–0.99). Los efectos fueron aún más fuertes ente los sujetos no obesos con unos odds 3.85 veces más bajos por tener PCR-AS altas a los seis meses con cualquier tratamiento (OR = 0.26, 95% IC: 0.09–0.72). Estos datos sugieren que el cruce del grupo control puede ser alto en los estudios de intervención, y que cualquier efecto de tratamiento de la enfermedad periodontal en los niveles de PCR-AS puede ser exagerado entre los pacientes no obesos. Los datos resumidos en la figura 9 también sugieren que inclusive una profilaxis dental, incluyendo remoción supragingival de la placa e instrucción de higiene oral, tiene algún efecto en la inflamación sistémica. En la figura 9 se pueden ver que aquellos en el grupo de examen de la comunidad que recibieron profilaxis y que no eran obesos mostraron reducción significativa en los niveles séricos de PCR ($p=0.009$). Es razonable, entonces, recomendar prácticas de buena higiene oral a los pacientes cardiovasculares, incluyendo cepillado dental usando crema dental que contenga ingredientes activos que tengan efectos antigingivitis y antiplaca.

Estudios de Función Endotelial

Por lo menos tres estudios de intervención en humanos han evaluado los efectos de las

Figura 9. Porcentaje de sujetos con proteína C-reactiva sérica de alta sensibilidad (CRP-as) elevada > 3 mg/L a seis meses por grupos de tratamiento y estratificado por obesidad para la periodontitis y los eventos vasculares (PAVE) estudio piloto.



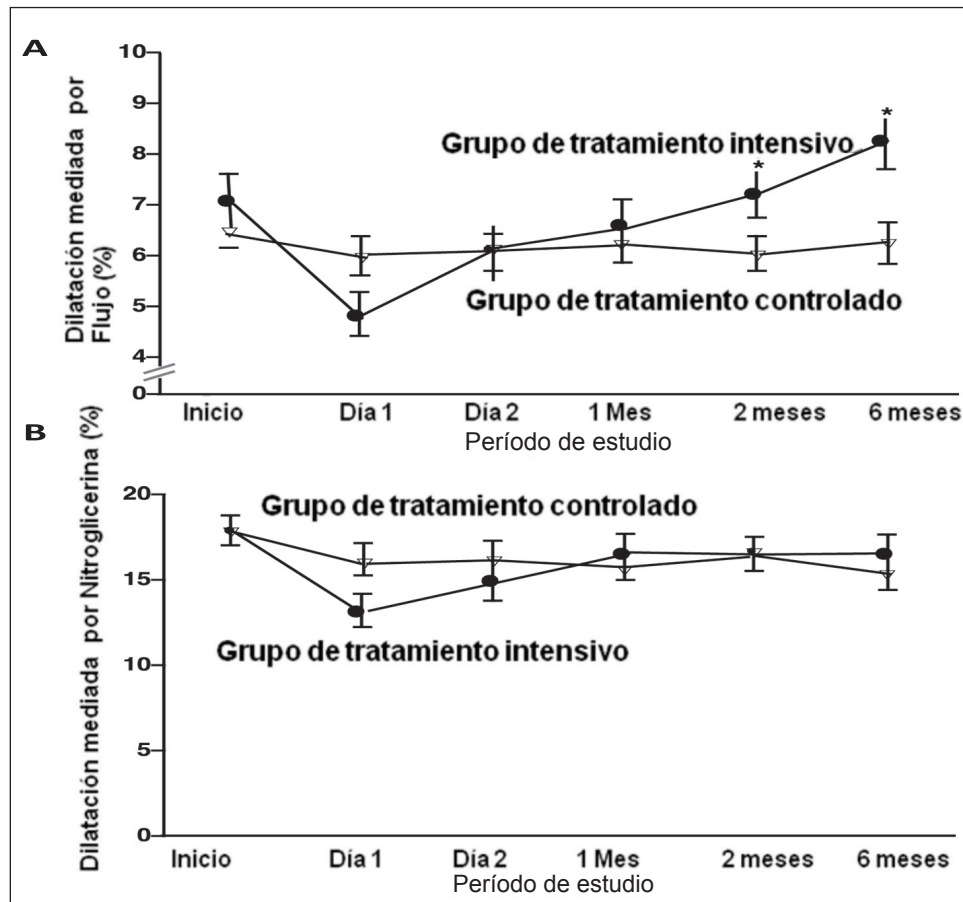
* $p=0.009$; † $p=0.03$; ‡ $p=0.04$; § $p=0.006$; Tto= Tratamiento; RAR= Raspaje y Alisado Radicular. La línea punteada vertical muestra que "cualquier tto" es una composición de tres grupos de tratamiento.

Fuente: *J Periodontol* 2009; 80:190–2001.⁵⁵ Reproducido con permiso

intervenciones en la enfermedad periodontal en la función endotelial, otro resultado secundario de la aterosclerosis. Elter y cols, trataron 22 pacientes con periodontitis con "desinfección de boca completa" (raspaje y alisado radicular, cirugía periodontal a colgajo periodontal, exodoncia de dientes desahuciados en un intervalo de dos semanas) y observaron mejorías significativas en la función endotelial (dilatación mediada por flujo en la arteria braquial) y biomarcadores séricos como la interleuquina-6.⁵⁶ Similarmente, Seinost y colaboradores, evaluaron la función endotelial en 30 pacientes con periodontitis severa vs. 31 sujetos control periodontalmente sanos.⁵⁷ Antes de las intervenciones, la dilatación mediada por flujo fue significativamente inferior en pacientes con periodontitis que en los sujetos control. Los pacientes con periodontitis con respuestas clínicas favorables a la terapia

periodontal no quirúrgica (raspaje y alisado radicular, antimicrobianos tópicos y orales más tratamiento mecánico) exhibieron mejoría concomitante en la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial y las concentraciones de PCR-as. En un gran tercer estudio Tonetti y colaboradores documentaron respuestas endoteliales para 120 pacientes médicamente sanos con periodontitis severa.⁵⁸ Los sujetos en este estudio fueron aleatorizados para el cuidado periodontal basado en la comunidad (control) o para el tratamiento periodontal intensivo (exodoncia de dientes perdidos, raspaje y alisado radicular, más microesferas de minociclina administradas localmente). A las 24 horas postratamiento, la dilatación mediada por flujo intensiva fue significativamente inferior en el grupo de tratamiento intensivo que en el grupo de tratamiento control (figura 10), y los niveles de OCR-as, interleuquina-6, E-selectinas

Figura 10. Dilatación mediada por flujo y dilatación mediada por nitroglicerina a los seis meses para sujetos con periodontitis tratados con terapia intensiva vs controles de la comunidad.



Nota: Monitoreado por un periodo de seis meses para sujetos con periodontitis tratados con terapia intensiva vs. Controles de la comunidad.

Fuente: N Engl J Med 2007; 356:911–920.58 Reproducido con permiso

y factor de Von Willebrand fueron significativamente más altos. Sin embargo, a los 60 y 180 días los sujetos que recibieron el tratamiento intensivo exhibieron mejoría significativa de la dilatación mediada por flujo y de los niveles plasmáticos de E-selectina soluble comparada con los sujetos control. Mientras los efectos de la terapia periodontal en eventos terminales en pacientes con enfermedades ateromatosas está por determinarse, la evidencia disponible sugiere que las intervenciones periodontales

pueden estar asociadas con mejorías a los tres a seis meses en los biomarcadores inflamatorios séricos y en la función endotelial, que son predictivos para enfermedades ateromatosas.

CONCLUSIÓN

Los estudios observacionales en humanos y los modelos animales experimentales continúan señalando a la infección periodontal como una exposición sistémica que puede perpetuar los eventos inflamatorios en los vasos, y que puede contribuir a la progresión de enfermedades

ateromatosas. Aunque los tratamientos que persiguen disminuir la infección periodontal pueden reducir los biomarcadores inflamatorios séricos predictivos de enfermedades ateromatosas y mejorar las respuestas vasculares, la relevancia clínica de estos cambios secundarios para reducir el riesgo de IM o evento cerebrovascular se desconoce en el momento. De todas formas, los clínicos y los pacientes deben tener el conocimiento sobre la asociación consistente y los potenciales beneficios preventivos de las intervenciones periodontales.

Lecturas Complementarias

O'Connor S, Taylor C, Campbell LA, Epstein S, Libby P. Potential infectious etiologies of atherosclerosis: a multifactorial perspective. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 780–787.

DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Br Med J* 1993; 306: 688–691.

Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Falkner KL, Dorn JP, Sempos CT. An examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors. Serum total and HDL cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen. *Am J Epidemiol* 2000; 85: 180–189.

Andriankaja OM, Genco RJ, Dorn J, Dmochowski J, Hovey K, Falkner KL, Trevisan M. Periodontal disease and risk of myocardial infarction: the role of gender and smoking. *Eur J Epidemiol* 2007;22(10):699–705. Epub 2007 Sep 8.

Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 2000; 71: 1554–1560.

Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res* 2000; 79:49–57.

Offenbacher S, Beck JD, Moss K, Mendoza L, Paquette DW, Barrow DA, Couper DJ, Stewart DD, Falkner KL, Graham SP, Grossi S, Gunsolley JC, Madden T, Maupome G, Trevisan M, Van Dyke TE, Genco RJ. Results from the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. *J Perio dontol* 2009; 80: 190–201.

REFERENCIAS

1. American Heart Association. Heart, Disease and Stroke

Statistics—2004 Update. Dallas, TX: American Heart Association; 2003.

2. World Health Organization. The World Health Report 1997 Geneva: World Health Organization: 1997.

3. O'Connor S, Taylor C, Campbell LA, Epstein S, Libby P. Potential infectious etiologies of atherosclerosis: a multifactorial perspective. *Emerg Infect Dis* 2001;7:780–787.

4. Beck JD, Offenbacher S, Williams RC, Gibbs P, Garcia K. Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease? *Ann Periodontol* 1998;3:127–141.

5. Umino M, Nagao M. Systemic diseases in elderly dental patients. *Int Dent J* 1993; 43:213–218.

6. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8:38–53.

7. Friedewald VE, Komman KS, Beck JD, Genco R, Goldfine A, Libby P, Offenbacher S, Ridker PM, Van Dyke TE, Roberts WC. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: Periodontitis and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Periodontol* 2009;80: 1021–1032. Published simultaneously in *Am J Cardiol* 2009;104:59–68.

8. Meurman JH, Sanz M, Janket SJ. Oral health, atherosclerosis and cardiovascular disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15:403–413.

9. Khader YS, Albashaireh ZS, Alomari MA. Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a meta-analysis. *J Periodontol* 2004;75:1046–1053.

10. Vettore MV. Periodontal disease and cardiovascular disease. *Evid Based Dent* 2004;5:69.

11. Matilla K, Nieminen M, Valtonen V, Rasi V, Kesaniemi Y, Syrjala S, Jung P, Isoluoma M, Hietaniemi K, Jokinen M, Huttunen J. Association between dental health and acute myocardial infarction. *Br Med J* 1989;298:779–782.

12. Matilla KJ, Valle MS, Nieminen MS, ValtonenVV, Hietaniemi KL. Dental infections and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1993;103:205–211.

13. Arbes SJ, Slade GD, Beck JD. Association between extent of periodontal attachment loss and self-reported history of heart attack: An analysis of NHANES III Data. *J Dent Res* 1999;78:1777–1782.

14. Beck JD, Garcia R, Heiss G, Vokonas P, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996;67:1123–1137.

15. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Br Med J* 1993;306:688–691.

16. Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Falkner KL, Dorn JP, Sempos CT. An examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors. Serum total and HDL cholesterol, C-reactive protein, a en. *Am J Epidemiol* 2000;85:180–189.
17. Hujuel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA* 2000;284:1406–1410.
18. Howell TH, Ridker PM, Ajani UA, Hennekens CH, Christen WG. Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. male physicians. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:445–450.
19. Elter JR, Champagne CM, Offenbacher S, Beck JD. Relationship of periodontal disease and tooth loss to prevalence of coronary heart disease. *J Periodontol* 2004;75:782–790.
20. Beck J, Elter J, Heiss G, Couper D, Mauriello S, Offenbacher S. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1816–1822.
21. Beck JD, Eke P, Lin D, Madianos P, Couper D, Moss K, Elter J, Heiss G, Offenbacher S. Associations between IgG antibody to oral organisms and carotid intima-medial thickness in communitydwelling adults. *Atherosclerosis* 2005;183:342–348.
22. Hung HC, Joshipura KJ, Colditz G, Manson JE, Rimm EB, Speizer FE, Willet WC. The association between tooth loss and coronary heart disease in men and women. *J Public Health Dent* 2004;64:209–215.
23. Joshipura KJ, Wand HC, Merchant AT, Rimm EB. Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease. *J Dent Res* 2004;83:151–155.
24. Engebretson SP, Lamster IB, Elkind MS, Rundek T, Serman NJ, Demmer RT, Sacco RL, Papapanou PN, Desvarieux M. Radiographic measures of chronic periodontitis and carotid artery plaque. *Stroke* 2005;36:561–566.
25. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden- Albala B, Jacobs DR Jr, Sacco RL, Papapanou PN. Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Circulation* 2005;111:576–582.
26. Andriankaja OM, Genco RJ, Dorn J, Dmochowski J, Hovey K, Falkner KL, Scannapieco F, Trevisan M. The use of different measurements and definitions of periodontal disease in the study of the association between periodontal disease and risk of myocardial infarction. *J Periodontol* 2006;77:1067–1073.
27. Andriankaja OM, Genco RJ, Dorn J, Dmochowski J, Hovey K, Falkner KL, Trevisan M. Periodontal disease and risk of myocardial infarction: the role of gender and smoking. *Eur J Epidemiol* 2007;22:699–705. Epub 2007 Sep 8.
28. Söder PO, Söder B, Nowak J, Jogstrand T. Early carotid atherosclerosis in subjects with periodontal diseases. *Stroke* 2005;36:1195–1200.
29. Pussinen PJ, Alftan G, Rissanen H, Reunanen A, Asikainen S, Knekt P. Antibodies to periodontal pathogens and stroke risk. *Stroke* 2004;35:2020–2023.
30. Pussinen PJ, Nyssonen K, Alftan G, Salonen R, Laukkanen JA, Salonen JT. Serum antibody levels to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* predict the risk for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:833–838.
31. Abnet CC, Qiao YL, Dawsey SM, Dong ZW, Taylor PR, Mark SD. Tooth loss is associated with increased risk of total death and death from upper gastrointestinal cancer, heart disease, and stroke in a Chinese population-based cohort. *Int J Epidemiol* 2005;34:467–474.
32. Lu B, Parker D, Eaton CB. Relationship of periodontal attachment loss to peripheral vascular disease: an analysis of NHANES 1999-2002 data. *Atherosclerosis* 2008;200:199–205.
33. Chen YW, Umeda M, Nagasawa T, Takeuchi Y, Huang Y, Inoue Y, Iwai T, Izumi Y, Ishikawa I. Periodontitis may increase the risk of peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:153–158.
34. Sconyers JR, Crawford JJ, Moriarty JD. Relationship of bacteremia to tooth brushing in patients with periodontitis. *J Am Dent Assoc* 1973;87:616–622.
35. Silver JG, Martin AW, McBride BC. Experimental transient bacteremias in human subjects with varying degrees of plaque accumulation and gingival inflammation. *J Clin Periodontol* 1980;4:92–99.
36. Gibson FC 3rd, Yumoto H, Takahashi Y, Chou HH, Genco CA. Innate immune signaling and *Porphyromonas gingivalis*-accelerated atherosclerosis. *J Dent Res* 2006;85:106–121.
37. Herzberg MC, Myer MW. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996;67:1138–1142.
38. Herzberg ME, Meyer MW. Dental plaque, platelets and cardiovascular diseases. *Ann Periodontol* 1998; 3:152–160.
39. Hinode D, Nakamura R, Grenier D, Mayrand D. Cross-reactivity of specific antibodies directed to heat shock proteins from periodontopathogenic bacteria and of human origin. *Oral Microbiol Immunol* 1998;13:55–58.
40. Sims TJ, Lernmark A, Mancl LA, Schifferle RE, Page RC,

- Persson GR. Serum IgG to heat shock proteins and *Porphyromonas gingivalis* antigens in diabetic patients with periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002;29:551–562.
41. Deshpande RG, Khan MB, Genco CA. Invasion of aortic and heart endothelial cells by *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun* 1998;66:5337–5343.
42. Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J* 1999; 138:534–536.
43. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 2000;71:1554–1560.
44. Giacona MB, Pappanou PN, Lamster IB, Rong LL, D'Agati VD, Schmidt AM, Lalla E. *Porphyromonas gingivalis* induces uptake by human macrophages and promotes foam cell formation in vitro. *FEMS Microbiol Lett* 2004;241:95–101.
45. Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res* 2000;79:49–57.
46. Chi H, Messas E, Levine RA, Graves DT, Amar S. Interleukin-1 receptor signaling mediates atherosclerosis associated with bacterial exposure and/or a high-fat diet in a murine apolipoprotein E heterozygote model: pharmacotherapeutic implications. *Circulation* 2004;110:1678–1685.
47. Gibson FC 3rd, Hong C, Chou HH, Yumoto H, Chen J, Lien E, Wong J, Genco CA. Innate immune recognition of invasive bacteria accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2004;109:2801–2806.
48. Lalla E, Lamster IB, Hofmann MA, Bucciarelli L, Jerud AP, Tucker S, Lu Y, Papapanou PN, Schmidt AM. Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1405–1411.
49. Li L, Messas E, Batista EL, Jr, Levine RA, Amar S. *Porphyromonas gingivalis* infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation* 2002;105:861–867.
50. Brodala N, Merricks EP, Bellinger DA, Damrongsri D, Offenbacher S, Beck J, Madianos P, Sotres D, Chang YL, Koch G, Nichols TC. *Porphyromonas gingivalis* bacteremia induces coronary and aortic atherosclerosis in normocholesterolemic and hypercholesterolemic pigs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1446–1451.
51. Daly CG, Mitchell DH, Highfield JE, Grossberg DE, Stewart D. Bacteremia due to periodontal probing: a clinical and microbiological investigation. *J Periodontol* 2001;72:210–214.
52. Haynes WG, Stanford C. Periodontal disease and atherosclerosis: from dental to arterial plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1309–1311.
53. Ide M, Jagdev D, Coward PY, Crook M, Barclay GR, Wilson RF. The short-term effects of treatment of chronic periodontitis on circulating levels of endotoxin, C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6. *J Periodontol* 2004;75:420–428.
54. D'Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodontol Res* 2004;39:236–241.
55. Offenbacher S, Beck JD, Moss K, Mendoza L, Paquette DW, Barrow DA, Couper DJ, Stewart DD, Falkner KL, Graham SP, Grossi S, Gunsolley JC, Madden T, Maupome G, Trevisan M, Van Dyke TE, Genco RJ. Results from the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. *J Periodontol* 2009;80:190–201.
56. Elter JR, Hinderliter AL, Offenbacher S, Beck JD, Caughey M, Brodala N, Madianos PN. The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: a pilot trial. *Am Heart J* 2006;151:47.
57. Seinost G, Wimmer G, Skerget M, Thaller E, Brodmann M, Gasser R, Bratschko RO, Pilger E. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *Am Heart J* 2005;149:1050–1054.
58. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007;356:911–920.

Silvana P. Barros, Heather L. Jared, Steven Offenbacher

INTRODUCCIÓN

Desde la primera publicación que relacionó la enfermedad periodontal con las complicaciones del embarazo en 1996, ha habido numerosos estudios explorando esta asociación.¹ Estos incluyen estudios de casos y controles, longitudinales, y de intervención en humanos, así como modelos de infecciones periodontales experimentales en roedores, conejos y monos en embarazo. En la última década, la evidencia ha seguido soportando el concepto de que la infección periodontal puede ser un sitio distante de infección, afectando el crecimiento del feto y generando prematuridad. Aunque las complicaciones del embarazo son claramente multifactoriales por naturaleza e involucran un juego biológico y molecular complejo entre madre y feto, muchos estudios sugieren que las infecciones periodontales pueden ser potencialmente una de las causas de los resultados adversos del embarazo.

Más aún, en mujeres con parto pretérmino, hay evidencia biológica directa de que los organismos periodontales están asociados con inflamación del líquido amniótico, exposición fetal intrauterina, e inflamación fetal. A pesar de que la evidencia soporta asociación y que la información biológica sugiere causalidad, la evidencia que soporta la capacidad del tratamiento periodontal materno para prevenir la prematuridad aún es equívoca. La asociación permanece sólida entre las dos condiciones, pero no todos los estudios de tratamiento muestran reducción de los partos pretérmino. En otras palabras, los hallazgos sugieren que el manejo de la enfermedad periodontal en el embarazo es difícil, y que el tratamiento para controlar la enfermedad periodontal puede no interrumpir la base biológica de las complicaciones

del embarazo mediadas por la infección.

Algunos estudios sugieren que los tratamientos son ineficaces para reducir la prematuridad, dependiendo de la naturaleza y el tiempo de dicho tratamiento. Estos hallazgos sugieren que si la enfermedad periodontal es causa de buena fe de prematuridad, puede ser una causa no modificable de la enfermedad, o al menos nuestros protocolos de tratamiento no son óptimos para lograr beneficios potenciales.

A medida que los investigadores empiezan a entender mejor los vínculos entre la infección periodontal y la salud sistémica, y a examinar estudios de intervención, ha emergido el concepto de que los tratamientos usados para controlar las manifestaciones orales de la enfermedad periodontal pueden no ser suficientes para detener los efectos sistémicos de la infección oral. A pesar de la gran cantidad de datos de asociación recogidos de los estudios alrededor del mundo, así como de la plausibilidad biológica y la incriminación mecanicista de causalidad, no se ha identificado aún cómo tratar o prevenir la infección periodontal para que no tenga efectos deletéreos en la unidad feto-placentaria.

Este capítulo discutirá la evidencia que vincula la enfermedad periodontal con las anomalías neonatales de desarrollo, incluyendo prematuridad, desviaciones del crecimiento fetal, y complicaciones obstétricas. Siendo la pre-eclampsia una condición bien diferente en su presentación clínica y en la patogénesis, se discute de forma separada. Se resaltarán la información de modelos animales así como los estudios de población en humanos. La información que vincula la enfermedad periodontal con la muerte fetal es limitada y está incluida dentro de las discusiones en animales y en humanos. Se citarán meta-análisis y

revisiones publicadas recientemente como información de soporte para enfocarse en los estudios recientes y la interpretación de los hallazgos que impactan la práctica clínica y las políticas de salud.

Dentro de los objetivos educativos claves se incluye adquirir la habilidad para:

1. Entender los tipos de complicación obstétrica que han sido asociados con enfermedad periodontal;
2. Aprender sobre la evidencia que asocia la enfermedad periodontal con las complicaciones obstétricas, y cómo se relaciona con otros factores de riesgo para los desenlaces adversos del embarazo;
3. Ganar comprensión de los modelos actuales de patogénesis que establecen la plausibilidad biológica y la evidencia desde modelos animales y humanos que soportan estos mecanismos; y
4. Apreciar cómo esta información impacta nuestro pensamiento en relación con el manejo clínico de la mujer embarazada y las implicaciones potenciales para la salud de la madre y el hijo.

ASOCIACIÓN DEL EMBARAZO CON LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

Estudios epidemiológicos y longitudinales han mostrado claramente que el embarazo está asociado con aumento de la inflamación gingival y empeoramiento del estado periodontal. Las enfermedades periodontales, incluyendo las gingivitis y periodontitis, afectan aproximadamente tres de cuatro mujeres embarazadas.¹ Se piensa que esta susceptibilidad aumentada durante el embarazo es atribuible a cambios en la estructura del tejido gingival, a la naturaleza y calidad de la respuesta del huésped, y a alteraciones en la composición de la biopelícula oral. El embarazo proporciona una oportunidad especial para el surgimiento de patógenos de la biopelícula. El aumento en la progesterona sérica sirve para amplificar la rata del flujo del fluido crevicular gingival, alterando condiciones dentro de la flora subgingival, y llevando a niveles elevados de especies de *Porphyromonas*.

Hay un sobre-crecimiento de los complejos Rojo y Naranja de Socransky. Esto contribuye a una prevalencia aumentada de la gingivitis y de la enfermedad periodontal durante el embarazo.

Los tejidos gingivales por sí mismos están afectados por los incrementos hormonales que producen a síntesis aumentada de agregados de ácido hialurónico y glicosaminoglicanos, que osmóticamente inducen edema tisular y agrandamiento gingival. Estos cambios llevan a aumentar la inflamación clínica.

La típica apariencia inflamatoria que demuestra los cambios en la arquitectura del tejido gingival ha sido bien descrita y enfatiza que la neovascularización dentro de los tejidos gingivales aumenta durante el embarazo, así como los cambios gingivales prácticamente reflejan lo que sucede en el útero durante este aluvión hormonal. Finalmente, la respuesta inmune materna cambia durante el embarazo y puede estar mejor caracterizada como un estado relativo de inmunotolerancia, que sirve para proteger el feto frente a un inmuno-rechazo a injertos por parte del huésped. Así, la alteración en la respuesta inmune materna parece contribuir al aumento de la inflamación gingival que ocurre durante el embarazo.

TIPOS DE EVENTOS ADVERSOS OBSTÉTRICOS ASOCIADOS CON ENFERMEDAD PERIODONTAL

Se ha reconocido ampliamente que las infecciones maternas aumentan el riesgo de complicaciones del embarazo, como parto pretérmino, restricción del crecimiento fetal, pre-eclampsia, pérdida del feto (aborto espontáneo y muerte fetal), y fallecimiento perinatal. Aunque estas complicaciones obstétricas difieren en su presentación clínica y en el desenlace, hay similitudes, en términos de la patogénesis, reflejando vías efectoras inflamatorias comunes que resultan en enfermedad. La infección oral en la madre parece ser un estímulo potencial para este mecanismo efector inflamatorio, aunque no es la única causa. Es más, parece que la infección oral es justo un factor que dispara los eventos inflamatorios que resultan en una variedad de complicaciones obstétricas. Más aún, no hay

suficiente evidencia que sugiera que los efectos de la infección periodontal estén limitados a una complicación obstétrica particular. Así, la falta de especificidad parece ser atribuible a un común de señales patológicas o a la presencia de un rasgo inflamatorio de riesgo para la enfermedad periodontal y para las complicaciones obstétricas, subyacente en la madre. Es posible que madres que tienen complicaciones obstétricas tengan un rasgo genético que produzca una respuesta hiperinflamatoria anormal que pueda resultar en complicaciones del embarazo y simultáneamente estar asociadas con enfermedad periodontal más severa. En realidad, las complicaciones obstétricas exhiben una agregación familiar, sugiriendo un componente genético. Sin embargo, dichos rasgos “hiperinflamatorios” pueden crear la estructura genómica que habilita a los agentes infecciosos para diseminarse y causar patología en la unidad feto-placentaria. Un factor inflamatorio subyacente que se presenta en la madre como riesgo para ambas condiciones crearía la posibilidad de infecciones orales, o de cualquier infección, para aumentar el riesgo de complicaciones obstétricas. Así, la importancia de la infección oral es aún más relevante para el riesgo obstétrico en la presencia de un rasgo hiperinflamatorio.

Se podría considerar que la presencia de una predisposición genética podría disminuir la importancia de la infección oral como un factor mitigante en desenlaces anormales de embarazo, aunque de hecho esto aumenta la relevancia de la infección oral para manejar los resultados en la salud materno-infantil, ya que los efectos de la infección oral serían exagerados en un individuo con este rasgo. Más específicamente, la pre-eclampsia ha sido caracterizada conceptualmente con un estado hiperinflamatorio, (que se une al hecho de que más del 30% de las células leucocíticas en la capa residual de la placenta en un embarazo normal son macrófagos. Los macrófagos en el tejido placentario son productores importantes de citoquinas y pueden ser células regulatorias críticas para controlar la invasión de células trofoblásticas en el sistema vascular maternal.

Los macrófagos pueden tener efectos citotóxicos, presumiblemente por la producción de citoquinas citotóxicas, y por la sobre-activación que puede estar vinculada a los defectos de placenta y a las complicaciones del embarazo.

PARTO PRETÉRMINO Y RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL

En Estados Unidos, el parto pretérmino, (PPT) definido como el nacimiento de un niño antes de completar las 37 semanas de gestación o antes de 259 días de edad gestacional,² está ocurriendo en una proporción creciente en la población, con una elevación del 13% para el período de 1981 – 1989, y 16% de 1990 – 2002.^{3,4} Más aún, en 2004, el peso bajo al nacer (PBN; <2,500 gm) afectó al 8.1% de los nacidos vivos, un incremento de 7.6% desde 1998. Aunque el peso en el nacimiento y la edad gestacional están altamente correlacionados, en muchos países no se determina rutinariamente la edad gestacional por la fecha del último período menstrual ni por ultrasonido, así que el PBN se convierte en un estándar mundial. La tasa aumentada de prematuridad es debida a tres factores: una incapacidad para identificar todos los factores de riesgo causales; la incapacidad de controlar adecuadamente conocidos factores de riesgo; y la habilidad mejorada para soportar la supervivencia de los bebés más pequeños y más prematuros. Como resultado, la incidencia de PPT y PBN ha aumentado realmente en la mayoría de países industrializados.⁵⁻⁷ La prematuridad permanece como la causa principal de la morbilidad y mortalidad perinatal en el mundo, y con amplio reconocimiento de que la inflamación es responsable de una parte fundamental de los PPT⁸⁻¹⁰, la enfermedad periodontal materna ha ganado prominencia como factor de riesgo potencialmente modificable para los resultados adversos del embarazo. La diseminación sistémica de los patógenos orales con las subsecuentes respuestas inflamatorias, maternas, fetales, y/o placentarias se han asociado con complicaciones del embarazo.^{11,12} Más aún, la enfermedad periodontal y las bacteremias sistémicas causadas por patógenos periodontales contribuyen significativamente a una respuesta inflamatoria sistémica materna

durante el embarazo, incluyendo citoquinemia y liberación de proteínas de fase aguda hepáticas, como la proteína C-reactiva. La inflamación, en cambio, puede servir como amenaza bioquímica independiente a la unidad feto-placentaria induciendo trabajo de parto, ruptura de membranas, y parto prematuro. Estos procesos inflamatorios pueden extenderse al feto en desarrollo, y también pueden amenazar la salud del neonato, un efecto que puede persistir hasta la niñez y aún en la edad adulta por exposiciones intrauterinas que permanentemente afectan los sistemas metabólicos y neurológicos. La mayoría de estos conceptos han sido demostrados en modelos animales y reflejados en datos en humanos.¹³⁻¹⁵

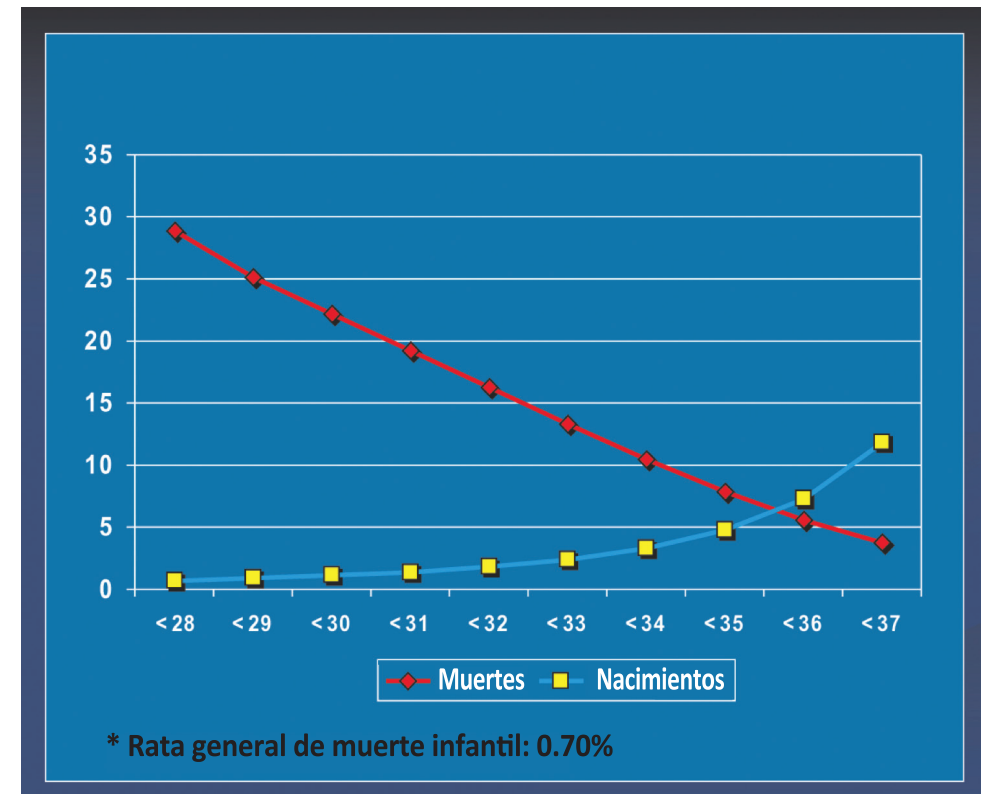
Los partos normales ocurren a las 40 semanas. Muchos PPTs son bebés que nacen con menos de 32 semanas de gestación. EL riesgo de

complicaciones postnatales serias, incapacidad, y mortalidad aumentan significativamente en edades gestacionales tempranas. En la figura 1, se presentan estadísticas representativas de Carolina del Norte demostrando la tendencia nacional estadounidense.

Cerca de la mitad de los partos pretérmino ocurren próximos a la semana 35 – 37 de gestación, y la tasa de morbilidad y mortalidad en este grupo es relativamente baja comparada con las gestaciones tempranas. La figura 1 muestra que la tasa de mortalidad aumenta marcadamente hasta cerca del 16% de mortalidad a las 32 semanas.

Entender las causas potenciales de la prematuridad es importante ya que ésta es la principal fuente de muerte en el primer mes, cerca del 70% de todas las muertes perinatales.¹⁶ Aun los infantes prematuros tardíos, aquellos nacidos

Figura 1. Porcentaje acumulado de la tasa de muerte infantil y nacimientos por edad gestacional.



Estadísticas de los años 1999 y 2000 (nacimientos únicos solamente), N = 349,688.

entre la semana 34 y 36, 17 tienen un gran riesgo de dificultades de alimentación, inestabilidad térmica, síndrome de dificultad respiratoria, ictericia, y desarrollo cerebral tardío.¹⁵ La prematuridad es responsable de cerca del 50% de todas las complicaciones neurológicas en recién nacidos, generando complicaciones de salud a lo largo de la vida, que incluyen, aunque no están limitadas, a problemas visuales, retrasos en el desarrollo, retrasos de motricidad fina y gruesa, sordera y habilidad limitada de afrontamiento. EL aumento en la morbilidad entre los sobrevivientes también aumenta marcadamente en una edad gestacional temprana.

De muchas formas, el feto fisiológicamente funciona como un cuerpo extraño con propiedades parasíticas. La placenta es un tejido derivado del feto y es eficiente en su habilidad para tomar nutrientes de la madre. Si la madre está mal nutricionalmente, los reservorios de la madre se agotan primero. Todos los nutrientes placentarios intercambian moléculas que tienen afinidades más altas de unión que aquellas de la madre a favor de un nutriente unidireccional y de intercambio de vitaminas de la madre al feto. Por ejemplo si la madre está desnutrida, su hígado se encoge hasta la tercera parte de su tamaño normal durante el embarazo y el feto continúa creciendo. Así una incapacidad en el crecimiento fetal se cree que es atribuible a defectos en el intercambio de nutrientes o a la secreción defectuosa del factor de crecimiento por daño placentario, más que por defectos de nutrientes basados en la madre. La prematuridad, por otro lado, se debe a respuestas maternas que incluyen contracción del músculo liso uterino y ruptura de las membranas. Esta es una respuesta del tejido materno disparado por una cascada inflamatoria bioquímica. La infección puede ser una fuente importante de inflamación, pero el estrés fetal puede ser otra fuente de inflamación que ataca el músculo liso uterino y/o la integridad de la membrana. Cualquiera de los dos o ambos pueden estar involucrados en las complicaciones del embarazo.

Cerca de la tercera parte de partos pre-término ocurren como consecuencia de la ruptura prematura de las membranas, un tercio

debido a trabajo de parto pre-término, y otro tercio por cualquier otra cosa, como pre-eclampsia, así como indicaciones médicas y fetales para el parto. La inflamación puede extenderse hasta las membranas maternas y el útero para promover la prematuridad, pero también puede alcanzar la placenta y el feto para afectar el crecimiento y dañar los tejidos fetales. El crecimiento defectuoso o la restricción en el crecimiento pueden ocurrir en cualquier edad gestacional, aún los bebés a término pueden ser pequeños para la edad gestacional (PEG), típicamente definidos como de peso más bajo que el décimo percentil de peso para la edad gestacional. Muchas de las vías efectoras celulares inflamatorias que subyacen a la patogénesis del PPT están también involucradas en la restricción de crecimiento y los problemas de desarrollo, que van desde la dificultad respiratoria hasta las incapacidades cognitivas y de aprendizaje. Por ejemplo, los tejidos neurológicos fetales son especialmente susceptibles al daño por las citoquinas como el interferón gama (IFN γ), que induce apoptosis y desarrollo defectuoso de sinapsis entre neuronas embriológicas.¹⁸

Aunque ha habido avances en tecnología para ayudar a salvar los infantes que han nacido prematuros o BPN, los problemas a lo largo de la vida asociados con estas condiciones no han disminuido.

Los riesgos potenciales para un bebé que nace con restricción de crecimiento fetal incluyen:

- Riesgo aumentado de incapacidades motoras y neurológicas
- Anormalidades cromosomales
- Hipoglicemia
- Riesgo aumentado de hipoxia
- Niveles de oxígeno disminuidos

Determinadas complicaciones neonatales después del PPT incluyen:

- Enfermedad pulmonar crónica
- Retardo en el desarrollo
- Crecimiento deteriorado
- Leucomalacia peri-ventricular
- Síndrome de insuficiencia respiratoria
- Audición defectuosa
- Hemorragia intra-ventricular

ASOCIACIÓN DE PPT Y RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL CON LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

Los datos en humanos que soportan una asociación entre la enfermedad periodontal en la madre y el parto pretérmino han sido recientemente analizados en un metanálisis de Vergnes y Sixou.¹⁹ Los autores realizaron un metanálisis de 17 estudios revisados por pares y encontraron un odd ratio general de 2.83 (95% IC: 1.95 – 4.10, $p < 0.0001$) significativo ($n = 17$ estudios: 7,150 pacientes), concluyendo que la enfermedad periodontal puede ser un factor de riesgo independiente para parto pretérmino y BPN. En la figura 2, el diagrama (forest plot) muestra los resultados de estas investigaciones clínicas que han sido realizadas en todo el mundo.

Así, el consenso de los datos disponibles

aporta el concepto de que la enfermedad periodontal materna está asociada con prematuridad. Lo específico de la infección materna ha sido estudiado en unas pocas publicaciones y muestra alguna tendencia. Lo primero, el estado de la enfermedad materna prenatal o la progresión periodontal durante el embarazo están más fuertemente asociados con partos prematuros. Quiere decir, la infección periodontal como exposición parece conferir un mayor riesgo al embarazo temprano en gestación. Esto se ilustra en la figura 3. A medida que la exposición ocurre cerca al término del embarazo, el riesgo disminuye, aunque permanece estadísticamente significativo mayor a 1.0. Por ejemplo, el radio peligroso de parto a las 32 semanas de edad gestacional para la enfermedad periodontal moderada a severa es cerca de 3.7, aunque es menos de 2.0 a las 35 semanas

Figura 2. Metanálisis de pretérminos de PBN y estado periodontal materno

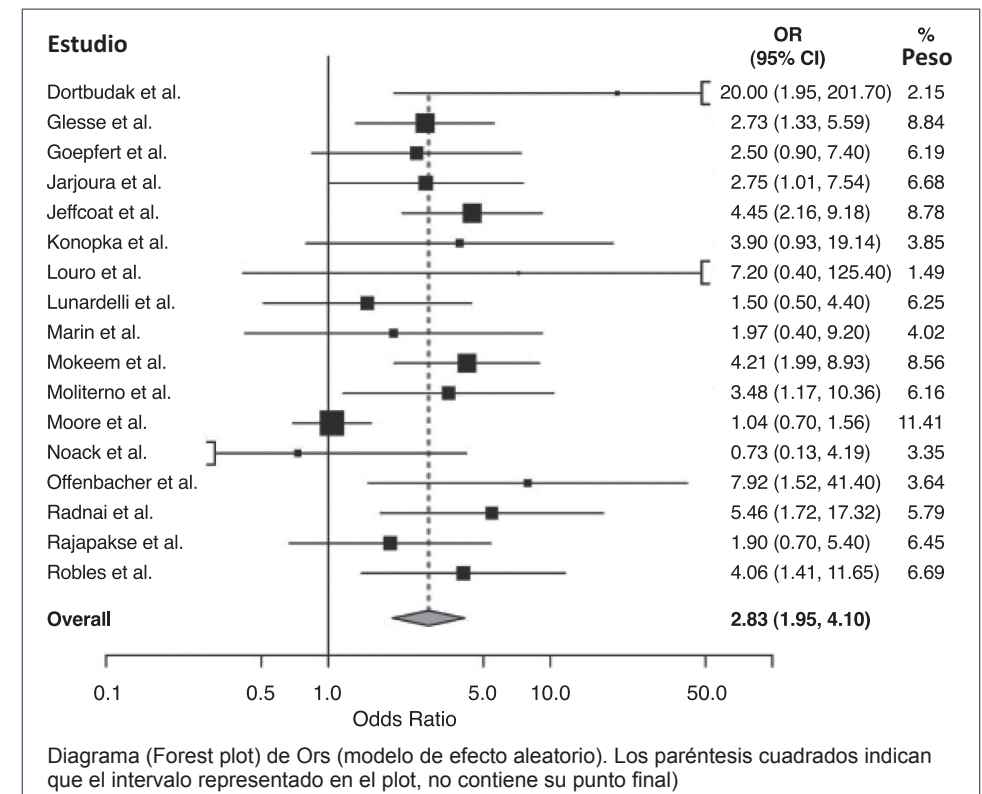
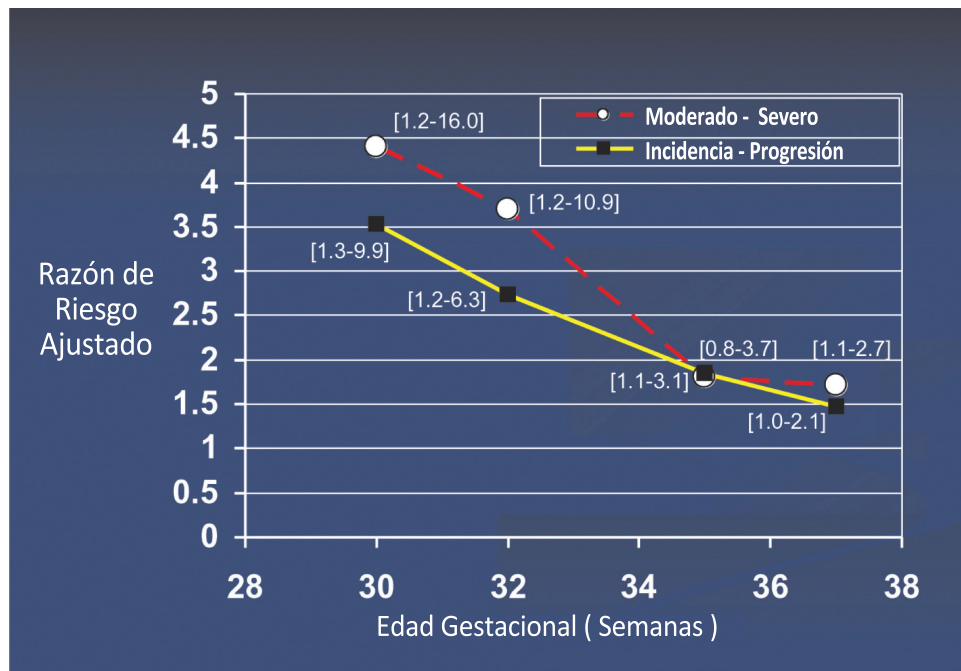


Figura 3. Razón de probabilidades para parto prematuro en diferentes edades gestacionales basados en el estado periodontal materno.



Fuente: Offenbacher S, Beck J. Ha fallado el tratamiento periodontal en reducir los desenlaces adversos del embarazo? La respuesta puede ser prematura. *J Periodontol* 2007;78: 195-197. Reproducido con permiso.

(Figura 3). Una relación similar puede verse con la vaginosis bacteriana, que es una infección vaginal que aumenta el riesgo de prematuridad. Así es como una unidad feto-placentaria cerca al parto, parece menos susceptible al reto inflamatorio e infeccioso.

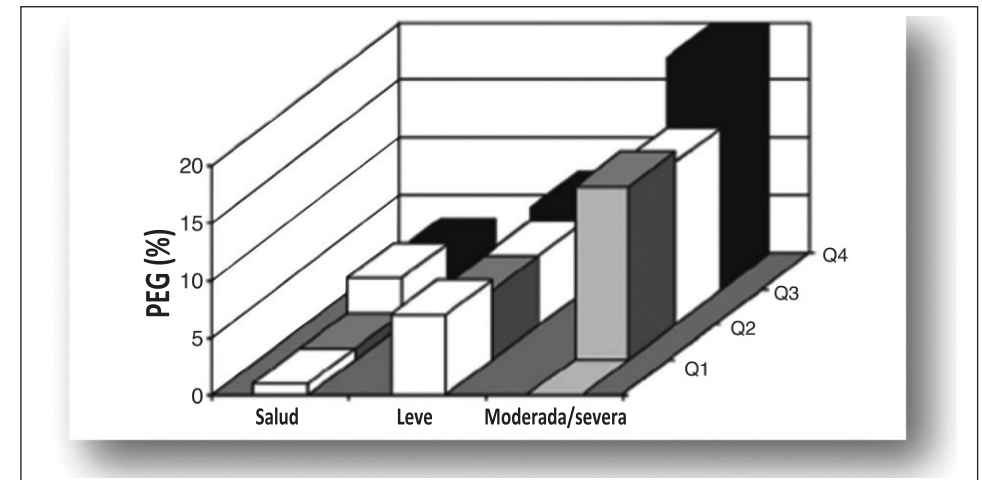
Otros resultados adversos del embarazo, menos comunes (p.e. diabetes, bajo peso, PEG, pérdida) pueden estar también asociados con infección periodontal materna. Niños que son PEG tienen tasas significativamente más altas de mortalidad comparadas con niños de edades gestacionales apropiadas y largas.² En 2006, Boggess y colaboradores reportaron un estudio con 1,017 mujeres, en el que analizaron el estado de enfermedad periodontal y las complicaciones del embarazo, de 67 mujeres que tuvieron un bebé PEG, la tasa PEG fue más alta entre mujeres con enfermedad periodontal moderada o severa comparadas con aquellas con salud o

enfermedad leve (13.8% versus 3.2% versus 6.5, $p < 0.001$).²⁰ La enfermedad periodontal moderada o severa estuvo asociada con un niño PEG, a una proporción de riesgo de 2.3 (1.1 a 4.7), ajustado para edad, tabaquismo, drogas, estado civil y de seguros, y pre-eclampsia, concluyendo que la enfermedad periodontal moderada o severa en una etapa temprana en el embarazo está asociada con partos de niños PEG (figura 4).

PRE-ECLAMPSIA: FACTORES DE RIESGO Y COMPLICACIONES

La pre-eclampsia, una complicación del embarazo reconocida por hipertensión de nueva aparición gestacional y proteinuria, es considerada como uno de los problemas de salud más significativos en el embarazo humano que complica del 8% al 10% de todos los embarazos.²¹ El desorden afecta tanto a las madres como a sus hijos con una mortalidad

Figura 4. Rata de partos de un bebé PEG (pequeño para su edad gestacional) por categoría de enfermedad periodontal materna y cuartil de Proteína C-reactiva.



Categorías: Salud versus leve, moderada, y severa. Cuartiles de Proteína C-reactiva: Q1, menos del percentil 25; Q2, del percentil 25 al 49 o mayor; Q3, del percentil 50 al 74 o mayor; Q4, del percentil 75 o mayor.

Fuente: *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1316-1322.²⁰ Reproducido con permiso.

y morbilidad fetal considerable debido a los efectos de la enfermedad en el feto, así como la prematuridad. El parto inducido en las mujeres, para prevenir la progresión de la pre-eclampsia, es responsable del 15% de todos los PPTs.²⁰ En las últimas dos décadas, la apreciación de que la pre-eclampsia es un síndrome multi-sistémico caracterizado por vasoconstricción, cambios metabólicos, disfunción endotelial, activación de la cascada de la coagulación, y respuesta inflamatoria aumentada, ha re-direccionado la investigación. Se cree que la inflamación extravascular y la disfunción de células endoteliales con desarrollo vascular alterado de la placenta son fundamentales en la patogénesis de la pre-eclampsia.²¹ Los sistemas cardiovascular, nervioso central, renal, respiratorio, hepático, y de coagulación se afectan en diferentes proporciones, aumentando la presión sanguínea materna con proteinuria durante el embarazo. Los factores de riesgo para la pre-eclampsia incluyen obesidad, diabetes, e inflamación.²²

Las mujeres con pre-eclampsia son tres a cuatro veces más propensas a tener un niño PEG que una mujer normal. En un estimado conservador, 20,000 PPTs de menos de 34

semanas ocurren anualmente en Estados Unidos debido a las complicaciones de la pre-eclampsia. Los mecanismos potenciales asociados con la pre-eclampsia incluyen efectos locales directos de agentes infecciosos en el endotelio (en las células de músculo liso vascular y/o en los macrófagos dentro de la lesión aterosclerótica) o amplificación de la respuesta inflamatoria sistémica.²³

Hay datos epidemiológicos que soportan la premisa de que la infección crónica puede vincular la pre-eclampsia con aterosclerosis posteriores, especialmente dada la susceptibilidad aumentada a la infección crónica por la inmunidad mediada por células reducida en el embarazo, que es el resultado de la actividad trofoblástica en la placenta protegiendo al feto del ataque inmune materno por la inmunidad mediada por células reducida.²⁴ Las células fetales contribuyen al proceso produciendo citoquinas inmunosupresoras, quimioquinas, y prostaglandinas que moderan la proliferación de linfocitos T y exportan altos niveles de hormonas inmunosupresoras como la progesterona. Los reportes de casos han vinculado infecciones gastrointestinales, urinarias, y del tracto genital bajo con el desarrollo de la pre-eclampsia.²⁵

La enfermedad periodontal clínica materna en el parto se ha asociado con riesgo aumentado de desarrollo de pre-eclampsia, independiente de los efectos de edad de la madre, raza, tabaquismo, edad gestacional en el parto, y estado del seguro. Además, la enfermedad clínicamente activa, medida por la presencia de la progresión de la enfermedad periodontal, se asoció también con un riesgo aumentado de pre-eclampsia.²⁶

ASOCIACIÓN DE LA PRE-ECLAMPSIA CON LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

Bogges y cols fueron los primeros investigadores que reportaron una asociación entre la infección clínica de la madre y el desarrollo de la pre-eclampsia.²⁷ En un estudio longitudinal de más de 1000 mujeres, la presencia de infección periodontal en el parto, o el empeoramiento de la enfermedad durante el curso del embarazo, se asoció con un riesgo dos veces más para la pre-eclampsia comparado con mujeres sin infección o progresión de enfermedad periodontal. Desde este reporte, muchos otros investigadores han mostrado asociación entre la infección periodontal materna y la pre-eclampsia. Canakci y cols reportaron que las mujeres con pre-eclampsia eran tres veces más propensas a tener infección periodontal que las mujeres con tensión normal y que la enfermedad periodontal también afectaba la severidad de la pre-eclampsia.²⁶ En otro estudio de casos y controles, Barak y colaboradores también encontraron que las mujeres con pre-eclampsia tienen enfermedad periodontal más severa en comparación con los controles sanos, con elevación significativa en los niveles de fluido crevicular de PGE-2, interleuquina (IL)-1 β , y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).²⁸ En otro estudio, también se encontró que las mujeres con pre-eclampsia tenían más infección periodontal que las mujeres sanas. Además, dos “complejos rojos” de microorganismos, *Porphyromonas gingivalis*, y *Tannerella forsythensis*, fueron más prevalentes en la biopelícula entre las mujeres pre-eclámpicas que entre los controles.²⁹

Todos estos estudios plantean el interrogante de si el tratamiento periodontal puede ser una terapia de intervención potencial preventiva

para la pre-eclampsia mediante el control de la infección periodontal.

ESTUDIOS HUMANOS SOBRE LA ASOCIACIÓN ENTRE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y EVENTOS ADVERSOS EN EL EMBARAZO

Muchos estudios sugieren una asociación significativa entre la enfermedad periodontal de la madre y las complicaciones del embarazo, incluyendo parto prematuro y pre-eclampsia.^{27,28,30}

Desde el primer estudio de casos y controles en humanos publicado en 1996,¹ mostrando que las mujeres con bebés prematuros de BPN tenían enfermedad periodontal más severa independiente de otros factores de riesgo obstétricos tradicionales, muchos otros estudios han explorado la asociación potencial entre enfermedad periodontal de la madre y (la) prematuridad y los bebés de BPN. Estos estudios han sido generalmente, pero no universalmente, soporte para una asociación.

La enfermedad periodontal moderada a severa (definida como 15 o más sitios con 5 o más mm de profundidad al sondaje) es altamente prevalente entre las mujeres embarazadas, con cerca del 15% afectado durante el primer trimestre y cerca del 25% mostrando empeoramiento de la progresión periodontal durante el embarazo.^{11,31,32} La enfermedad periodontal prenatal y la progresión durante el embarazo parecen conferir riesgo para parto pretérmino, y la fuerza de la asociación aumenta en los partos durante el inicio de la gestación. La enfermedad periodontal es dos veces más prevalente entre los afroamericanos, y se ha sugerido que la diferencia en la prevalencia de la enfermedad periodontal puede en parte explicar el riesgo aumentado observado en el parto pretérmino y la restricción del crecimiento fetal entre afroamericanos.³³

Estudios que exploran la conexión entre la infección de la madre con organismos periodontopatogénicos específicos y la progresión de la enfermedad periodontal en relación con la respuesta inmune a los patógenos orales, han soportado en general la noción de que la periodontitis está independientemente asociada

con PPT y BPN.

En 2001, Madianos³³ y colegas analizaron datos clínicos de los primeros 812 partos de un estudio cohorte de madres embarazadas titulado condiciones orales y embarazo. Este estudio demostró que tanto la enfermedad periodontal de la madre antes del parto como la incidencia/progresión de la enfermedad periodontal están asociados con PPT y restricción del crecimiento después de ajustar para factores de riesgo obstétricos tradicionales. La alta prevalencia de inmunoglobulina (Ig) M fetal elevada al *Campylobacter Rectus* entre infantes prematuros elevó la posibilidad de que este patógeno oral específico en la madre contribuyera como agente infeccioso fetal principal ocasionando la prematuridad.

Con el objetivo de determinar si la bacteria oral podía ser encontrada en la cavidad amniótica, Bearfield y cols recogieron muestras, incluyendo biopelícula y fluido amniótico, de 48 mujeres asistiendo a la sección de cesáreas.¹² El análisis de los datos indicó que las especies de *Streptococcus* y *Fusobacterium nucleatum* en el líquido amniótico podían tener un origen oral. Han y cols también demostraron que en ciertos casos de parto pretérmino asociado con corioamionitis, el mismo tipo clonal de organismo se encontró tanto en la biopelícula materna como en el fluido amniótico.³⁴

Luego, este mismo grupo reportó muerte fetal a término causada por *Fusobacterium nucleatum* en una mujer con gingivitis asociada al embarazo y una infección del tracto respiratorio alto en el término. La asociación fue confirmada por el examen de diferentes floras microbianas de la madre identificando el mismo clon en la placenta, el feto, y la biopelícula subgingival; mas no en la biopelícula supragingival, vagina, o recto. Los autores también sugirieron que la translocación de la bacteria oral a la placenta se facilitó por el sistema inmune materno debilitado.³⁵

En 2007, Lin y colaboradores exploraron las respuestas microbianas y de anticuerpos subyacentes asociadas con infección oral, con complejos más frecuentemente asociados con periodontitis, anaranjado y rojo de Socransky.³⁶

Ellos encontraron que altos niveles de patógenos periodontales y una baja respuesta de anticuerpo materno de IgG durante el embarazo están asociados con riesgo aumentado de parto pretérmino, y con niveles más altos de patógenos periodontales, medidos antes del parto, en los casos pretérmino comparados con los partos a término completo.

Sobre todo, los datos de los metanálisis que combinan información de muchos estudios continúan demostrando asociación significativa entre la severidad de la enfermedad periodontal y los resultados de los embarazos anormales.

ESTUDIOS EN ANIMALES

Estudios iniciales en modelos animales usando organismos orales como reto en los 1980s demostraron que hay una dosis-respuesta relacionada con los resultados obstétricos. En retos microbianos bajos, hay una respuesta inflamatoria sistémica leve que está asociada con aumentos transitorios en las citoquinas circulantes, como el TNF- α , e incrementos en la activación de la respuesta hepática de fase aguda como se evidenció, por ejemplo, en ratas por el incremento del amiloide sérico A (SAA). En roedores, el mayor reactante de fase aguda es el SAA, comparado con la proteína C reactiva en humanos. No solamente hay una respuesta sistémica inflamatoria leve a niveles bajos de reto, sino que también hay inflamación leve de las membranas amnióticas maternas, aumento de los mediadores inflamatorios dentro del líquido amniótico, e irritabilidad del músculo liso uterino. Las membranas y el útero son tejidos maternos que se inflaman a bajos niveles de reto microbiano. En humanos, esta inflamación estaría asociada con ruptura temprana de membranas y contracción uterina, favoreciendo el parto pretérmino. Sin embargo, no hay modelos animales de parto pretérmino. Por ejemplo, en roedores hay cambios en mediadores inflamatorios y evidencia histológica de inflamación, aunque solamente primates y humanos tienen partos pretérmino. En dosis moderadas de reto bacteriano, hay una membrana materna aumentada y cambios inflamatorios uterinos comparados con aquellos vistos en dosis menores, pero ahora hay también exposiciones que alcanzan

los tejidos fetales, comenzando por la placenta.

La inflamación de la placenta está asociada con alteraciones en la arquitectura placentaria que causan desarrollo incompleto de la zona de laberinto. Esta es la porción de la placenta que intercambia nutrientes del lado materno al lado fetal, y su desarrollo completo está asociado con crecimiento fetal defectuoso. En roedores, se puede ver que hay una unión clara entre la exposición placentaria de los organismos y los resultados fetales. Por ejemplo, una ratona embarazada típicamente tendría siete u ocho crías, cada una con su propia placenta y membranas. Un reto materno de 107 colonias formando unidades/mL de *P. gingivalis* durante el embarazo, como un ejemplo, causaría tres de ocho fetos con crecimiento defectuoso, y estos serían enanos. Los análisis de las placentas de los ocho fetos muestran que cuando la *P. gingivalis* se encuentra dentro de la placenta, el feto es enano, mientras que las placentas negativas para *P. gingivalis* tendrían fetos normales. Aumentar la concentración a 3×10^7 muestra tres fetos normales, cuatro enanos, y dos reabsorbidos. Esto significa que el feto no es viable y es análogo a la pérdida fetal en humanos. Aún en concentraciones bacterianas más altas hay más reabsorciones y más enanos, con algunos enanos con anomalías congénitas. Así, a dosis más altas de reto microbiano, más severo el efecto en el desarrollo fetal y la posibilidad de defectos de nacimiento entre los sobrevivientes.

Esto sugiere que muchas de estas complicaciones mediadas por la infección aparecen como parte de un continuum, comenzando con la prematuridad muy a pretérmino, a la restricción de crecimiento, a la pérdida del feto y a anomalías. Así, cuando se considera la condición humana, el nivel y el tiempo de la exposición parece tener una mayor influencia en el tipo de complicación obstétrica observada.

Un trabajo inicial con modelos roedores explorando el papel de la periodontitis materna como factor de estrés materno fetal potencial demostró que los retos de bajo grado con organismos orales durante el embarazo resultaron en crecimiento fetal defectuoso, esto fue demostrado usando un modelo de infección

subcutánea crónica y reto con *P. gingivalis*.³⁷

Después, usando el mismo modelo de infección crónica distante en ratones y reto con *P. gingivalis* y *C. rectus*, se demostró también que las infecciones de bajo grado con organismos orales fueron asociadas con diseminación a la unidad fetal. Estos estudios han mostrado la capacidad de los organismos orales de translocar de forma hematológica los tejidos placentarios para causar restricción de crecimiento.³⁷⁻³⁹ La importancia de la diseminación placentaria fue convincentemente demostrada cuando se mostró que las placentas que contenían organismos orales tenían fetos con crecimiento restringido, mientras que las placentas de tamaño normal de la misma camada de la misma madre tenían placentas no infectadas. Así, una vez en el sitio de la placenta, se ha mostrado que la *P. gingivalis* modula tanto el crecimiento fetal como el ayudador-T local (TH-1) y TH-2 de respuesta inmune.³⁹ Evidencia de modelos de infección en murinas embarazadas indican que los retos maternos con *P. gingivalis* que resultaron en restricción de crecimiento también se asociaron con aumentos en TNF- α materna y supresión de IL-10 dentro del suero.³⁸

Lo anterior estuvo acompañado por incremento en la expresión de RNAm placentario de IFN- γ e IL-2, así como decrecimiento en IL-10, IL-4, y Factor de Crecimiento Tumoral α .

Así, el reto con la *P. gingivalis* se asoció con incremento general en la proporción TH-1/TH-2, consistente con los cambios observados en la restricción de crecimiento en humanos.

En roedores y humanos, no hay barrera hemato-encefálica al inicio de la gestación y los organismos que atraviesan la placenta también pueden alcanzar el cerebro. En modelos roedores, un reto materno distante con *C. rectus* resulta en un *C. rectus* infectando el cerebro fetal. Este tropismo cerebral es análogo a aquel visto durante una infección por sífilis en humanos. En el roedor, este reto estaba asociado con niveles de TNF- α elevados en el cerebro fetal, RNAm, y restricción de crecimiento. Esto estuvo acompañado por desviaciones en el neuro-desarrollo, con mielinización alterada y daño en la materia blanca en el hipocampus.³⁸

En 2007, Bobetsis y colegas reportaron

que adicional a la respuesta placentaria inflamatoria disparada por las infecciones bacterianas, hubo también anomalías estructurales en el desarrollo placentario con información defectuosa de la zona de laberinto placentario.⁴⁰ Esta zona es el punto de la anastomosis vascular materna fetal que regula el intercambio de oxígeno y nutrientes, y es rico en espongiotroblastos que secretan factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF) que estimula el crecimiento fetal y el desarrollo. En humanos el defecto en la expresión del IGF-2 de la placenta está asociado con restricción de crecimiento intrauterino (IUGR). Bobetsis y col, examinaron si las alteraciones en la estructura placentaria vistas en el modelo de infección de ratona embarazada estaban relacionadas con la supresión de IGF2 en murinos con restricción de crecimiento intrauterino (RCIU).⁴⁰ No solamente los investigadores demostraron que el RCIU estuvo asociado con baja expresión de IGF-2 placentaria, sino que esta supresión se debía a alteraciones en la estructura de la cromatina de la placenta. Esta alteración en la estructura de la cromatina específicamente incluyó metilación del promotor del IGF2 del DNA alterado, que se denomina “modificación epigenética”, y aunque no involucra un cambio de secuencia, sí resulta en un cambio en la expresión genética que puede persistir aún después de una replicación genética. Estos investigadores reportan que la infección bacteriana indujo modificación epigenética de los tejidos placentarios representados por hipermetilación de los genes de IGF-2, con la consecuente infraregulación de este gen que juega un papel crítico en el crecimiento fetal y en la programación del desarrollo.⁴¹ Con estos hallazgos, los investigadores proponen un nuevo mecanismo que vincula una infección ambiental y un ataque inflamatorio para ahora incluir modificaciones epigenéticas. Las modificaciones epigenéticas conllevan importantes consecuencias para el desarrollo en la medida en que pueden estar permanentemente retenidas en el genoma. Estas alteraciones potencialmente permanentes pueden explicar en parte el pobre pronóstico del niño nacido PEG, ya que las modificaciones

que ocurren in útero debido a alteraciones en los patrones de metilación pueden persistir por toda la vida del niño. Lo anterior fue propuesto como una nueva hipótesis que podría explicar las relaciones encontradas entre el parto pretérmino y enfermedades del niño que soportan un gran espectro de enfermedades de aparición en el adulto y que incluyen defectos neurológicos y condiciones de aparición en adultos, como diabetes y enfermedad cardiovascular.^{42,43}

Este concepto eleva la posibilidad de que la exposición intrauterina a los organismos orales de origen materno pueda tener más efectos permanentes que se extiendan más allá del periodo perinatal.

ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN

Estudios clínicos iniciales que han proporcionado tratamientos periodontales con raspaje y alisado radicular se han mostrado promisorios para prevenir los PPTs. Un estudio importante de López y col, sugirió que el tratamiento periodontal puede reducir la tasa de partos pretérmino cinco veces.⁴⁴ Sin embargo, muchos estudios clínicos adicionales están aún en progreso. Los datos son alentadores, pero no conclusivos. Un metanálisis reciente realizado por Polyzos y colegas resumió los datos disponibles de siete estudios aleatorizados y reportaron que el tratamiento general redujo la prematuridad.⁴⁵ El odd ratio general reportado fue de 0.48 (0.23 - <1.0, p = 0.049).⁴⁵ Así, hay consistencia marcada entre los dos metanálisis en que la enfermedad periodontal aumenta el riesgo 2.8 veces y el tratamiento disminuye potencialmente el riesgo dos veces. Más aún, el tratamiento proporcionado no parece aumentar la tasa de eventos adversos, sugiriendo que el tratamiento periodontal durante el embarazo puede ser seguro. Aún así, un gran estudio multicéntrico, realizado por Michalowicz y colegas que fue incluido en este metanálisis de tratamiento no mostró ningún beneficio obstétrico,⁴⁶ sugiriendo que es necesario realizar estudios de tratamiento adicionales para entender mejor los riesgos potenciales y los beneficios del cuidado periodontal. Así, queda por probarse si la enfermedad periodontal es una causa reversible de PPT o de complicaciones del embarazo.

Más aún la unión con la salud neonatal y el descubrimiento reciente de las influencias epigenéticas intrauterinas lanzan preguntas importantes para que futuros estudios determinen el impacto de la infección materna en la salud del bebé desde la niñez hasta su vida adulta.

ESTUDIOS FUTUROS

Claramente, se necesita investigación adicional para entender los efectos del tratamiento periodontal en los resultados del embarazo. Muchos clínicos y científicos continúan debatiendo sobre cuándo los hallazgos de los estudios de asociación y estudios de tratamiento nos permitirán inferir causalidad.

Algunos sugieren que los criterios de Bradford Hill de causalidad (fuerza, consistencia, especificidad, temporalidad, gradiente biológico, plausibilidad biológica) necesitan aplicarse antes de que se consideren las consecuencias de la salud pública. Sin embargo, no todas las causas de la enfermedad son modificables. Por ejemplo, se cree generalmente que la vaginosis bacteriana es una causa de prematuridad, y aún la mayoría de estudios de intervención fallan en mostrar cualquier beneficio del tratamiento. Esto sugiere que los tratamientos o confieren riesgo adicional o fallan en modificar los componentes de la infección vaginal. De manera importante, la salud periodontal materna es de por sí un resultado extremadamente importante independiente de la influencia potencial del embarazo. Así, en la medida en que se pueda proporcionar cuidado periodontal prolongado de manera segura, es difícil imaginar una decadencia en la mejoría de la salud oral materna. Idealmente, la prevención es la medida de salud pública de elección.

Estudios adicionales para entender los procesos biológicos que subyacen a la asociación entre enfermedad periodontal materna y las complicaciones en el embarazo, y también a los efectos del tratamiento, proporcionarán grandes aportes en la

patogénesis. En otras palabras, se necesita un mejor entendimiento de los eventos celulares y moleculares que subyacen la asociación entre la progresión y la exposición fetal, y cómo los tratamientos, sean exitosos o no, modifican estos componentes biológicos. Por ejemplo, Lin y colaboradores reportaron que aunque los tratamientos periodontales redujeron el riesgo de PPT entre madres tratadas, hubo persistencia significativa de altos niveles de infección oral por *P.gingivalis*.³⁶ Esto sugirió que el tratamiento no proporcionó control de infección adecuado en todas las madres y por lo tanto fue insuficiente para mejorar los resultados obstétricos.

Entender los mecanismos de la patogénesis es la base del conocimiento que nos capacita para identificar quién está en riesgo, y entender quién necesita ser tratado, y cómo se debería tratar para mostrar los máximos beneficios y minimizar los riesgos. Hay cuestiones críticas que ameritan más estudio.

Lecturas Complementarias

Han YW, Fardini Y, Chen C, Iacampo KG, Peraino VA, Shamonki JM, Redline RW. Term stillbirth caused by oral fusobacterium nucleatum. *Obstet Gynecol* 2010;115 (2, Part 2):442–445.

Hollenbeck AR, Smith RF, Edens ES, Scanlon JW. Early trimester anesthetic exposure: incidence rates in an urban hospital population. *Child Psychiatry Hum Dev* 1985;16(2):126–134.

Armitage GC. Periodontal disease and pregnancy: discussion, conclusions, and recommendations. *Ann Periodontol* 2001;6(1):189–192.

Radnai M, Pal A, Novak T, Urban E, Eller J, Gorzo I. Benefits of periodontal therapy when preterm birth threatens. *J Dent Res* 2009;88:280–284.

REFERENCIAS

1. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R, Beck J. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996;67(10 Suppl):1103–1113.
2. World Health Organization. The prevention of perinatal mortality and morbidity. WHO technical report series (Report 457), 1970. WHO, Geneva.
3. Martin JA. United States vital statistics and the measurement

5. US Department of Health and Human Services. *Healthy People 2010*, 2nd ed. With Understanding and Improving Health and Objectives for Improving Health, 2 Volumes. Washington, DC: US Government Printing Office, 2000.
6. Wyatt JS. Mechanisms of brain injury in the newborn. *Eye* 2007;21:1261–1263.
7. Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of extremely immature children—a perinatal dilemma. *N Engl J Med* 1993;329:1649–1650.
8. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342:1500–1507.
9. Steinborn A, Kühnert M, Halberstadt E. Immunomodulating cytokines induce term and preterm parturition. *J Perinat Med* 1996;24:381–390.
10. Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Nien JK. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:317–326.
11. Offenbacher S, Jared HL, O'Reilly PG, Wells SR, Salvi GE, Lawrence HP, Socransky SS, Beck JD. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol* 1998;3:233–250.
12. Bearfield C, Davenport ES, Sivapathasundaram V, Allaker RP. Possible association between amniotic fluid micro-organism infection and microflora in the mouth. *BJOG* 2002;109:527–533.
13. Goncalves LF, Chaiworapongsa T, Romeo R. Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:3–13.
14. Adams-Chapman I. Neurodevelopmental outcome of the late preterm infant. *Clin Perinatol* 2006;33:947–964.
15. Hagberg H, Mallard C, Jacobsson B. Role of cytokines in preterm labour and brain injury. *BJOG* 2005;112(Suppl 1):16–18.
16. D' Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, Tonetti MS. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res* 2004;83:156–160.
17. Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res* 2000;79:49–57.
18. Hagberg H, Mallard C. Effect of inflammation on central nervous system development and vulnerability. *Curr Opin Neurol* 2005;18:117–123.
19. Vergnes JN, Sixou M. Preterm low birth weight

- and maternal periodontal status: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:135.e1–7.
20. Boggess KA, Beck JD, Murtha AP, Moss K, Offenbacher S. Maternal periodontal disease in early pregnancy and risk for a small-for-gestational-age infant. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1316–1322.
21. Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension* 2003;41:437–445.
22. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *Lancet* 2001;357:53–56.
23. Conrad KP, Benyo DF. Placental cytokines and the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1997;37:240–249.
24. Petroff MG, Chen L, Phillips TA, Azzola D, Sedlmayr P, Hunt JS. B7 family molecules are favorably positioned at the human maternal-fetal interface. *Biol Reprod* 2003;68:1496–1504.
25. Rustveld LO, Kelsey SF, Sharma R. Association between maternal infections and preeclampsia: a systematic review of epidemiologic studies. *Matern Child Health J* 2008;12:223–242.
26. Canakci V, Canakci CF, Yildirim A, Ingeç M, Eltas A, Erturk A. Periodontal disease increases the risk of severe preeclampsia among pregnant women. *J Clin Periodontol* 2007;34:639–645.
27. Boggess KA, Lief S, Murtha AP, Moss K, Beck J, Offenbacher S. Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;101:227–231.
28. Barak S, Oettinger-Barak O, Machtei EE, Sprecher H, Ohel G. Evidence of periopathogenic microorganisms in placentas of women with preeclampsia. *J Periodontol* 2007;78:670–676.
29. Contreras A, Herrera JA, Soto JE, Arce RM, Jaramillo A, Botero JE. Periodontitis is associated with preeclampsia in pregnant women. *J Periodontol* 2006;77:182–188.
30. Gervasi MT, Chaiworapongsa T, Naccasha N, Pacora P, Berman S, Maymon E, Kim JC, Kim YM, Yoshimatsu J, Espinoza J, Romero R. Maternal intravascular inflammation in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:171–175.
31. Offenbacher S, Lief S, Boggess KA, Murtha AP, Madianos PN, Champagne CM, McKaig RG, Jared HL, Mauriello SM, Auten RL Jr, Herbert WN, Beck JD. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol* 2001;6:164–174.

32. Lief S, Boggess KA, Murtha AP, Jared H, Madianos PN, Moss K, Beck J, Offenbacher S. The oral conditions and pregnancy study: periodontal status of a cohort of pregnant women. *J Periodontol* 2004;75:116–126.
33. Madianos PN, Lief S, Murtha AP, Boggess KA, Auten RL Jr, Beck JD, Offenbacher S. Maternal periodontitis and prematurity. Part II: Maternal infection and fetal exposure. *Ann Periodontol* 2001;6:175–182.
34. Han YW, Ikegami A, Bissada NF, Herbst M, Redline RW, Ashmead GG. Transmission of an uncultivated *Bergeyella* strain from the oral cavity to amniotic fluid in a case of preterm birth. *J Clin Microbiol* 2006;44:1475–1483.
35. Han YW, Fardini Y, Chen C, Iacampo KG, Peraino VA, Shamonki JM, Redline RW. Term stillbirth caused by oral fusobacterium nucleatum. *Obstet Gynecol* 2010;115(2, Part 2):442–445.
36. Lin D, Moss K, Beck JD, Hefti A, Offenbacher S. Persistently high levels of periodontal pathogens as associated with preterm pregnancy outcome. *J Periodontol* 2007;78:833–841.
37. Lin D, Smith MA, Champagne C, Elter J, Beck J, Offenbacher S. *Porphyromonas gingivalis* infection during pregnancy increases maternal tumor necrosis factor alpha, suppresses maternal interleukin-10, and enhances fetal growth restriction and resorption in mice. *Infect Immun* 2003;71:5156–5162.
38. Offenbacher S, Riché EL, Barros SP, Bobetsis YA, Lin D, Beck JD. Effects of maternal *Campylobacter rectus* infection on murine placenta, fetal and neonatal survival, and brain development. *J Periodontol* 2005;76(11 Suppl):2133–2143.
39. Lin D, Smith MA, Elter J, Champagne C, Downey CL, Beck J, Offenbacher S. *Porphyromonas gingivalis* infection in pregnant mice is associated with placental dissemination, an increase in the placental Th1/Th2 cytokine ratio, and fetal growth restriction. *Infect Immun* 2003;71:5163–5168.
40. Bobetsis YA, Barros SP, Lin DM, Weidman JR, Dolinoy DC, Jirtle RL, Boggess KA, Beck JD, Offenbacher S. Bacterial infection promotes DNA hypermethylation. *J Dent Res* 2007;86:169–174.
41. Constancia M, Hemberger M, Hughes J, Dean W, Ferguson-Smith A, Fundele R, Stewart F, Kelsey G, Fowden A, Sibley C, Reik W. Placental-specific IGF-II is a major modulator of placental and fetal growth. *Nature* 2002;417:945–948.
42. Allin M, Rooney M, Griffiths T, Cuddy M, Wyatt J, Rifkin L, Murray R. Neurological abnormalities in young adults born preterm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:495–499.
43. Mericq V. Prematurity and insulin sensitivity. *Horm Res* 2006;65(Suppl 3):131–136.
44. López NJ, Da Silva I, Ipinza J, Gutiérrez J. Periodontal therapy reduces the rate of preterm low birth weight in women with pregnancy-associated gingivitis. *J Periodontol* 2005;76(11 Suppl):2144–2153.
45. Polyzos NP, Polyzos IP, Mauri D, Tzioras S, Tsappi M, Cortinovis I, Casazza G. Effect of periodontal disease treatment during pregnancy on preterm birth incidence: a metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:225–232.
46. Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, Lupo VR, Novak MJ, Ferguson JE, Buchanan W, Bofill J, Papananou PN, Mitchell DA, Matseone S, Tschida PA. OPT Study. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med* 2006;355:1885–1894.

CAPÍTULO 10

Salud Oral y Enfermedades del Tracto Respiratorio

Frank A. Scannapieco, Joseph M. Mylotte

INTRODUCCIÓN

Debido a que las superficies de la cavidad oral son contiguas con aquellas de la tráquea y las vías aéreas bajas, las bacterias patogénicas que colonizan la cavidad oral pueden ser aspiradas hacia la vía aérea baja causando infección. Estas bacterias pueden ser patógenos exógenos que no son miembros normales de la flora oral, u organismos endógenos comensales oportunistas.

Además la inflamación oral, por ejemplo en la forma de enfermedad periodontal, conlleva la liberación de mediadores inflamatorios biológicamente activos y enzimas hidrolíticas en los fluidos orales que también pueden ser aspirados hacia la vía aérea para incitar inflamación e incrementar la susceptibilidad a la infección.

Evidencia reciente sugiere que las bacterias orales y la inflamación oral están asociadas con enfermedades respiratorias y condiciones que tienen morbilidad y mortalidad significativa. Más aún, algunas enfermedades respiratorias (como el asma) pueden tener efecto en la morfología orofacial o aún en la dentición. Este capítulo discute muchas enfermedades respiratorias importantes que pueden ser influenciadas por la microflora oral y la inflamación oral. Mucho del material presentado ha sido previamente revisado y discutido.¹⁻⁵

NEUMONÍA

La neumonía es una infección de los pulmones causada por bacterias, micoplasmas, virus, hongos, o parásitos. La neumonía bacteriana es una causa común y significativa de mortalidad y morbilidad en poblaciones humanas. La neumonía junto con la influenza, son causas importantes de muerte en el mundo.

La neumonía también contribuye a la morbilidad y disminuye la calidad de vida, e incrementa los costos médicos. La neumonía bacteriana comprende varios subtipos:

Neumonía adquirida en comunidad, neumonía por aspiración, neumonía adquirida en el hospital (Nosocomial), neumonía asociada al ventilador, y neumonía asociada a ancianos. En todos los casos, se han hecho correlaciones con la salud oral.

Neumonía Adquirida en Comunidad

La neumonía adquirida en comunidad (NAC) es una causa importante de morbilidad y mortalidad. La neumonía bacteriana es a menudo precedida por infección viral o infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* que disminuyen el reflejo de la tos, interrumpen el aclaramiento mucociliar, y potencian la adherencia bacteriana patogénica a la mucosa respiratoria para fomentar la cadena de eventos que pueden eventualmente llevar a la NAC.⁶

Los agentes etiológicos principales de la NAC son virus; por ejemplo, virus respiratorio sincitial o rinovirus. En la niñez, las causas bacterianas de la NAC incluyen *Streptococcus* grupo B o bacterias entéricas gram-negativas, así como *Streptococcus pneumoniae* mientras que el *S. pneumoniae* y la *H. influenzae* son a menudo la causa de la NAC en adultos.

Epidemiología de la NAC

Cerca de 4 millones de casos de NAC ocurren en Estados Unidos cada año.⁷ La mayoría de estos pacientes son tratados fuera del hospital. Por ejemplo, un gran estudio de cohortes reciente basado en la población de 46237 adultos mayores de 65 años, se observaron por un período de tres años.⁸ La rata general de la neumonía adquirida en comunidad osciló

entre 18.2 casos por 1000 personas, de edades entre 65 y 69 años, y 52.3 casos por 1000 personas con edades de 85 años o más. En esta población, 59.3% de todos los episodios de neumonía fueron tratados de forma ambulatoria. Sobre todo, la NAC produce más de 600000 hospitalizaciones, 64 millones de días de actividad restringida, y 45000 muertes anualmente.

Factores de Riesgo para la NAC

Los factores de riesgo para la NAC incluyen edad, sexo masculino, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, diabetes mellitus, falla cardiaca congestiva, y tabaquismo.⁸ En un estudio de factores de riesgo con 1336 pacientes con NAC y 1326 controles, un análisis multivariado encontró los siguientes factores de riesgo para NAC, el tabaquismo, el contacto usual con niños, los cambios repentinos de temperatura en el trabajo, la terapia de inhalación, (particularmente aquellas que contienen esteroides), la terapia con oxígeno, el asma, y la bronquitis crónica.⁹ Particularmente, este estudio también mostró que una visita al odontólogo durante el mes previo fue un factor protector independiente para la NAC, presumiblemente por el refuerzo en la mejoría de la higiene oral, que limita la colonización por los patógenos respiratorios.

Síntomas de la NAC, Diagnóstico, y Cepas Resistentes

Los síntomas clínicos comunes de la NAC incluyen tos, fiebre, escalofríos, fatiga, disnea, rigores, y dolor pleurítico en el pecho.⁷ Dependiendo del patógeno, la tos de un paciente puede ser persistente y seca, o puede producir esputo. Otras manifestaciones pueden incluir dolor de cabeza y mialgia. Ciertas bacterias, tales como la *Legionella* pueden inducir síntomas gastrointestinales.

La radiografía de tórax es una herramienta crítica para el diagnóstico de la neumonía. Una radiografía positiva típica de tórax muestra consolidación dentro del lóbulo pulmonar, o una infiltración más difusa.⁷ Sin embargo, la radiografía de tórax que se tome al inicio del curso de la enfermedad puede mostrar resultados

negativos. Un desarrollo reciente preocupante es la emergencia de las infecciones adquiridas en comunidad por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (SARM), incluyendo la NAC.¹⁰ Aunque esta es aún una infección rara, un análisis en 2008 de la literatura médica publicada en los dos años anteriores encontró que la edad media de los pacientes con SARM, de los cuales cuatro murieron, fue 21 años, y usualmente ocurría un intervalo corto entre el desarrollo de los síntomas respiratorios y la detección de la enfermedad.¹⁰

Tratamientos de la NAC y Resultados

Los antibióticos son la piedra angular del tratamiento de la NAC. Los regímenes de antibióticos típicos incluyen el uso de azitromicina oral (Zitromax[®]), claritromicina (Biaxin[®]), eritromicina (diferentes nombres comerciales) o doxiciclina (diferentes nombres comerciales) en pacientes saludables, o moxifloxacina oral (Avelox[®]), gemifloxacina (Factiv[®]), o levofloxacina (Levaquin[®]) en pacientes que tienen otras enfermedades.

Aunque el foco para la NAC es típicamente hacia los resultados a corto plazo, parece ser que algunas veces hay consecuencias negativas de la NAC, particularmente en los más viejos.¹¹ Por ejemplo, un gran estudio de la base de datos Medicare usó un diseño marcado de casos y controles para evaluar la tasa de mortalidad al año de 158,960 pacientes mayores con NAC con 794,333 sujetos control hospitalizados por razones diferentes a la NAC.¹² La tasa de mortalidad en un solo año para pacientes con NAC excedió la de los sujetos control (40.9% versus 29.1% respectivamente); no se pudieron explicar las diferencias debido a los tipos de enfermedad subyacente. Estos hallazgos sugieren que las consecuencias de la NAC en la vejez son importantes para la supervivencia a largo plazo, de ahí que ésta debería prevenirse.¹¹

Neumonía por Aspiración

La neumonía por aspiración es un proceso infeccioso causado por la inhalación de secreciones orofaríngeas colonizadas por bacterias patógenas.¹³ Esta se diferencia de la neumonitis, que es típicamente causada por injuria

química después de inhalación de contenidos gástricos estériles. La neumonía por aspiración es a menudo causada por organismos anaeróbicos derivados de la cavidad oral (surco gingival), y a menudo se desarrolla en pacientes con riesgo elevado de aspiración de contenidos orales en el pulmón, tales como aquellos con disfagia o conciencia deprimida, y es muy común en hogares de ancianos. La mayoría de adultos inhalan pequeñas cantidades de secreciones orofaríngeas durante el sueño. Sin embargo, el pequeño número y la naturaleza típicamente avirulenta de la microflora comensal, así como los mecanismos de defensa como el toser, la acción ciliar, los mecanismos inmunes normales, trabajan todos juntos para prevenir la aparición de la infección.

Sin embargo, las circunstancias que aumentan el volumen de lo aspirado, especialmente el número de organismos en lo aspirado, aumentarán el riesgo de neumonía. El riesgo de neumonía por aspiración es inferior en pacientes sin dientes y en pacientes que reciben cuidado oral agresivo (explicado en detalle más adelante). Sin embargo, hay poca información disponible sobre el efecto de la terapia periodontal en la prevención de la neumonía por aspiración en poblaciones vulnerables.

Neumonía Nosocomial

La Neumonía adquirida en el hospital (NAH) fue definida originalmente como Neumonía que aparecía más de 48 horas después de la admisión al hospital. Este esquema de clasificación fue sencillo y fácil de aplicar. Sin embargo, después de la década pasada ha habido un cambio en el cuidado médico desde el hospital hacia el manejo ambulatorio para la aplicación de servicios tales como antibiótico-terapia, quimioterapia para cáncer, manejo de heridas, centros de diálisis ambulatorias, y rehabilitación a corto plazo.

Como resultado, el esquema de clasificación para la neumonía NAH ha cambiado. El cambio del cuidado en el hospital al ambulatorio, cuidado en casa, u hogares para ancianos, lleva a neumonías que se dan ambulatoriamente, aunque claramente dentro de otros esquemas de cuidado de la salud. Así, esta neumonía se ha

referido a la “neumonía asociada al cuidado de la salud”.¹⁴ La neumonía asociada a hogares para ancianos, (NAHA) es la infección común más importante que afecta a los residentes de un hogar geriátrico por su alta morbilidad y mortalidad.¹⁵

La neumonía es también una razón común para transferir los residentes del hogar al hospital.¹⁶ La NAH es una infección común en el hospital a menudo causando morbilidad y mortalidad considerable, y extendiendo la estadía e incrementando el costo del cuidado hospitalario. La NAHA puede ser entonces dividida en dos subtipos: la neumonía asociada al ventilador (NAV) y la neumonía no asociada al ventilador. La neumonía es la infección más común en la unidad de cuidado intensivo (UCI), alcanzando el 10% de las infecciones.¹⁷ La NAV es la segunda infección adquirida más común en el hospital.^{18,19} Es una causa de muerte en pacientes críticamente enfermos en la UCI, con tasas estimadas de prevalencia del 10% al 65% y las tasas de mortalidad del 25% al 60% dependiendo del estudio, poblaciones de pacientes, y las condiciones médico-quirúrgicas involucradas.^{17, 20-25} Las NAV y otras formas de NAH son factores de riesgo independientes para la mortalidad en pacientes hospitalizados, independiente de la severidad y tipo de la enfermedad subyacente.²⁶ Un episodio de NAH adiciona aproximadamente 5 a 6 días de estadía en el hospital y miles de dólares en costos médicos.²⁰⁻²⁵ El riesgo de desarrollar NAV en la unidad médica y quirúrgica de UCI varía desde 5 – 21 por 1000 días de ventilador.²⁷ La aparición de la neumonía puede fácilmente doblar el tiempo de estadía del paciente en el hospital y el costo del tratamiento de la NAV se ha estimado en un promedio tan alto como US 40,000 por caso.²⁸ La neumonía también es prevalente en los hogares para ancianos, conformando el 13% al 48% de todas las infecciones.²⁹ La tasa de mortalidad de la neumonía Nosocomial puede ser tan alta como el 25%.²⁸

La Cavidad Oral como Reservorio de la Infección Pulmonar

La cavidad oral puede ser una fuente importante de bacterias que causan infecciones de los pulmones. La placa bacteriana, una biopelícula que se

genera en el diente e inicia la enfermedad periodontal y la caries dental puede contener especies bacterianas como parte de la flora normal que son capaces de causar infección respiratoria, o puede ser colonizada por patógenos respiratorios exógenos. Los patógenos orales pueden entonces esparcirse desde la biopelícula oral y liberarse en las secreciones orales, que son entonces aspiradas en el tracto respiratorio.

Mecanismos que Causan Infección Pulmonar

Las bacterias que causan la NAC son especies tales como *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, y *M. pneumonia* que normalmente colonizan la orofaringe. La neumonía Nosocomial en cambio, a menudo es causada por bacterias que no son miembros comunes de la flora orofaríngea, tales como la *Pseudomona aeruginosa*, el *S. aureus* y bacterias entéricas gram-negativas. Estos organismos colonizan la cavidad oral en ciertos ambientes como por ejemplo en sujetos institucionalizados y en gente que vive en áreas con malas condiciones sanitarias.¹ Los patógenos respiratorios como *S. aureus*, *P. aeruginosa*, y *Escherichia coli*, se han encontrado en números sustanciales en los dientes de ancianos institucionalizados³⁰ y en pacientes en cuidados intensivos.³¹

Un milímetro cúbico de placa bacteriana (biopelícula) contiene cerca de 100 millones de bacterias y puede servir como reservorio persistente para patógenos periodontales, bacterias orales y respiratorias. Parece que las bacterias orales y respiratorias en la placa bacteriana (biopelícula) se esparcen en la saliva y luego son aspiradas hacia el tracto respiratorio bajo y los pulmones para causar infección.^{1,31} En realidad, la microflora comensal o normal de la cavidad oral, especialmente las bacterias anaeróbicas asociadas a enfermedad periodontal que residen en el espacio subgingival, a menudo causan neumonía por aspiración en pacientes que tienen alto riesgo de aspiración, como aquellos con disfagia, o discapacidad neurológica que afectan la deglución.

Las citoquinas y enzimas inducidas por la biopelícula oral de los tejidos periodontalmente inflamados pueden ser también aspiradas en

los pulmones donde pueden estimular procesos inflamatorios locales que preceden la colonización de patógenos y la infección pulmonar real.^{1,31} Otros mecanismos posibles para explicar la infección pulmonar son inhalación de patógenos del aire o traslocación de bacterias de infecciones locales vía bacteremia.

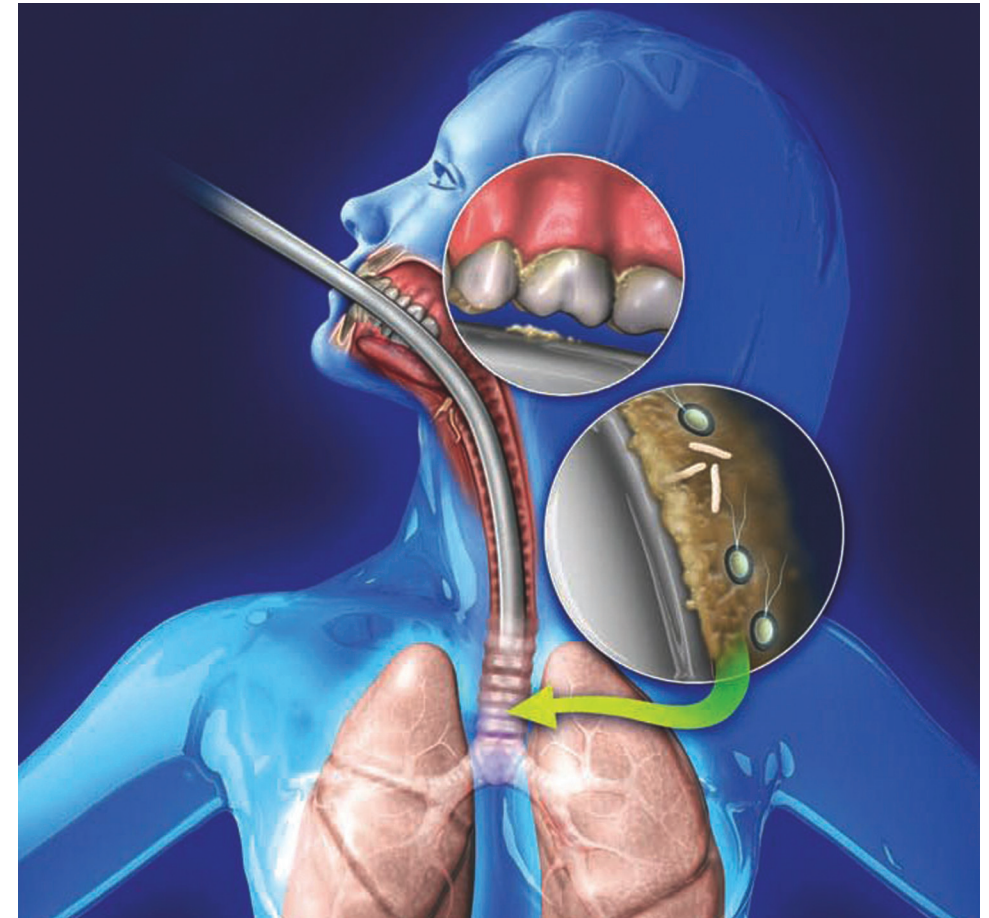
Pacientes de Mayor Riesgo

En un sujeto saludable, el tracto respiratorio es capaz de defenderse contra la bacteria. Los pacientes con flujo salival disminuido, reflejo de tos disminuido, desórdenes de deglución, poca habilidad para hacer buena higiene oral u otras incapacidades físicas, tienen un alto riesgo de infecciones pulmonares. Los pacientes mecánicamente ventilados en las UCIs sin capacidad de eliminar las secreciones orales por deglución o por tos, están en un alto riesgo particular para NAV, especialmente en la ventilación que dura más de 48 horas.³²

La carga bacteriana oral aumenta durante la intubación y los registros altos de placa bacteriana (biopelícula) predicen el riesgo de neumonía.³³ Frecuentemente se ha encontrado que las bacterias anaeróbicas colonizan el tracto respiratorio bajo en pacientes mecánicamente ventilados.³² Se ha sugerido que la colonización de bacterias en el tracto digestivo es una fuente de neumonía nosocomial, aunque recientemente se ha propuesto que la colonización bacteriana oral y dental son las principales fuentes de bacterias implicadas en la etiología de la NAV.³⁴

Parece que las bacterias que colonizan primero la placa bacteriana (biopelícula) se esparcen debido a que se adhieren subsecuentemente al tubo que pasa a través de la cavidad oral hasta el pulmón. (Figura 1). En los ancianos institucionalizados, la aspiración de saliva parece ser la principal ruta por la que las bacterias entran a los pulmones para causar neumonía por aspiración. La disfagia parece ser un factor importante de riesgo, aún un predictor, para la neumonía por aspiración.³⁵ Por ejemplo, los principales factores de riesgo orales y dentales para la neumonía por aspiración en los residentes veteranos de los hogares para ancianos, fueron el número de dientes cariados, la

Figura 1. Bacterias asociadas con la placa bacteriana (biopelícula)



Las bacterias asociadas con la placa bacteriana (biopelícula) son esparcidas de la biopelícula para adherirse al tubo, lo cual facilita la entrada de las bacterias en las vías aéreas bajas. Fuente: *Inside Dentistry* 2007;3 (Special Issue 1):12-16. Reproducido con permiso.

periodontitis, la colonización por *S.aureus* oral, y el requerir ayuda con la alimentación.³⁶ En otro estudio de 613 pacientes ancianos de un hogar para ancianos, también se asoció el cuidado oral inadecuado y las dificultades de deglución con la neumonía.³⁷ Revisiones sistemáticas de la literatura recientes han fundamentado el vínculo entre la mala higiene oral y la neumonía,³⁸⁻⁴⁰ aunque se necesitan más estudios sobre el posible papel de la periodontitis. La presencia de dientes en boca puede ser un factor de riesgo para neumonía y las infecciones del tracto respiratorio; los pacientes con dientes

naturales desarrollan neumonía por aspiración más a menudo que los sujetos edéntulos.^{41,42} Se ha observado que la presencia de bacterias cariogénicas y de patógenos periodontales en la saliva o la placa bacteriana son factores de riesgo para neumonía por aspiración en pacientes de hogares para ancianos.^{35, 36} Es bien conocido que los dientes y el margen gingival son sitios que favorecen la colonización bacteriana y que las bolsas periodontales pueden servir como reservorios para los potenciales patógenos respiratorios. Estudios previos han mostrado que las bacterias entéricas colonizan las bolsas periodontales.^{43,44}

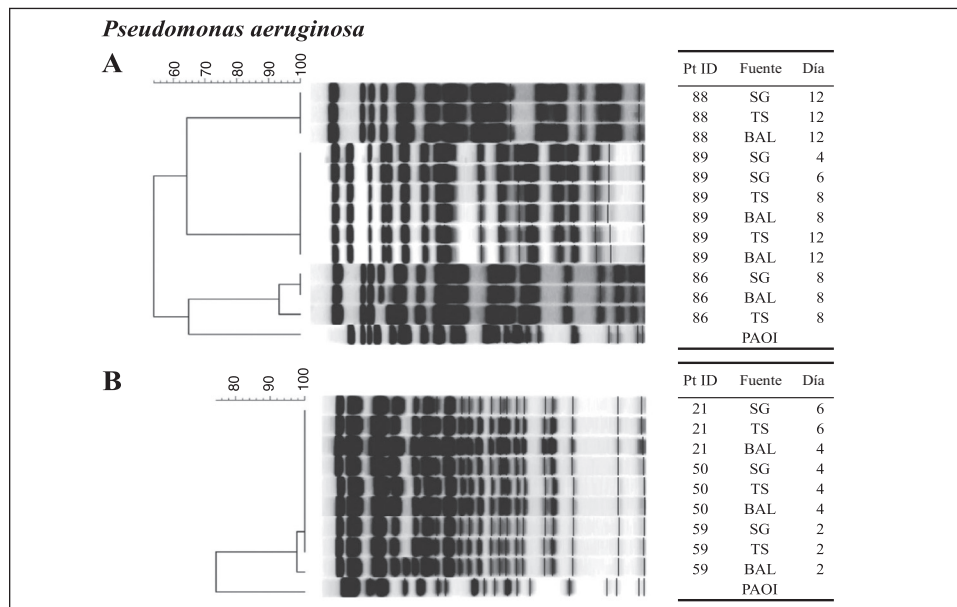
La Periodontitis, junto con la placa bacteriana (biopelícula) abundante, pueden facilitar la colonización de la placa bacteriana (biopelícula) por patógenos respiratorios y por tanto promover neumonía.

Cepas Bacterianas Genéticamente Identificadas

Varios estudios publicados recientemente han demostrado claramente la identidad genética de las cepas bacterianas de las biopelículas con aislamiento de la vía aérea baja de los pacientes mecánicamente ventilados con sospecha de neumonía. Por ejemplo, las cepas de los patógenos respiratorios potenciales recogidos del fluido pulmonar fueron comparadas, con electroforesis en campo pulsado, con los aislamientos de las mismas especies de la placa bacteriana (biopelícula) de los residentes críticamente enfermos que han recibido cuidados por largo tiempo y que han sido transferidos a la UCI.⁴⁵ De 13 aislamientos

recogidos del lavado del fluido bronco-alveolar, nueve patógenos respiratorios aparecieron genéticamente idénticos a los aislamientos de las mismas especies recogidas de la placa bacteriana (biopelícula) correspondiente. Un estudio subsecuente también evaluó la relación genética entre cepas de patógenos respiratorios inicialmente aislados de la cavidad oral y luego aislados del lavado del fluido bronco-alveolar de pacientes admitidos a una unidad de cuidado crítico de trauma con ventilación mecánica y sospecha de neumonía asociada al ventilador (NAV).⁴⁶ Se utilizó electroforesis en gel de campo pulsado y secuencia de análisis de multilocus para determinar la relación genética de las cepas obtenidas de las muestras de lavados orales, traqueales, y bronco-alveolares. Aislamientos de especies de *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* y especies entéricas recogidas de la placa (biopelícula) de la mayoría de pacientes fueron idénticos de los aislamientos recogidos del lavado del fluido bronco-alveolar (figura 2).

Figura 2. Modelos de electroforesis de gel de campo pulsado con dendogramas para aislamientos de *P.aeruginosa*



Estos resultados demuestran que los aislamientos bacterianos de la placa bacteriana supragingival (SG), de las secreciones traqueales (ST), y del lavado bronco-alveolar (LBA) del mismo sujeto con sospecha de neumonía son genéticamente idénticos. **Fuente:** *Clin Infect Dis* 2008;47:1562–1570. Reproducido con permiso.

Estos estudios sugieren que los patógenos respiratorios aislados del pulmón son a menudo genéticamente iguales de cepas de las mismas especies aisladas de la cavidad oral en pacientes que reciben ventilación mecánica y que han sido admitidos al hospital de hogares de ancianos y de la comunidad. Así, la placa bacteriana (biopelícula) es un importante reservorio para la infección por NAV.

Intervenciones Orales para Reducir las Infecciones Pulmonares

Las intervenciones orales para reducir las infecciones pulmonares han sido examinadas tanto en los pacientes mecánicamente ventilados en UCI como en los pacientes ancianos no ventilados.^{38–40} Estos estudios incluyen intervención química usando agentes antimicrobianos tópicos e higiene oral mecánica tradicional realizada por un profesional. El uso de clorhexidina tópica oral (CHX) reduce la neumonía en pacientes mecánicamente ventilados, y puede aún disminuir la necesidad de antibióticos sistémicos intravenosos o acortar la duración de la ventilación mecánica en la UCI.^{47–50} También, la aplicación oral de CHX en el período de post-intubación temprana reduce el número de bacterias orales cultivables y puede retardar el desarrollo de NAV.⁵¹

Los estudios que validan la efectividad de la CHX oral en la reducción de la neumonía no son unánimes. Por ejemplo, la descontaminación gingival con gel de CHX disminuyó significativamente la prevalencia de la colonización oro-faríngea por bacterias patógenas en pacientes ventilados, pero esto no fue suficiente para reducir la incidencia de infecciones respiratorias.⁵² Otro estudio reportó que se logró una reducción significativa en neumonía usando enjuague de CHX en pacientes de UCI sólo después de 24 horas de intubación.⁵³ Sin embargo, la eficacia de la descontaminación con CHX oral para reducir la NAV necesita más investigación ya que no se ha demostrado ninguna reducción clara en la tasa de mortalidad. Además de la CHX, se han investigado otros agentes antiplaca. El uso de geles antimicrobianos, incluyendo

sulfato de polimixina B, sulfato de neomicina, e hidrocloreuro de vancomicina⁵⁴ o gentamicina/colistin/vancomicina⁵⁵ también reducen la NAV. Recientemente se publicó el primer estudio que muestra que el cuidado mecánico oral en combinación con la yodo povidona disminuye significativamente la neumonía en pacientes ventilados de la UCI.⁵⁶ Esto sugiere que el cepillado de dientes combinado con un agente antimicrobiano tópico es un método prometedor para la limpieza oral de los pacientes mecánicamente ventilados.

Los pacientes institucionalizados, pero no ventilados, principalmente los ancianos que viven en hogares para ancianos, parecen beneficiarse también del cuidado oral mejorado mostrando niveles más bajos de bacterias orales y menos episodios de neumonía y días febriles. El cepillado diario y la aplicación tópica oral con yodo povidona disminuyó significativamente la neumonía entre los residentes en un servicio de cuidado de tiempo prolongado.^{57–59}

Sin embargo, en el estudio inicial del mismo grupo de investigación el cuidado oral con cepillado y los gargarismos tuvieron un efecto sólo en los días febriles y no en la incidencia de la neumonía.⁶⁰ La limpieza profesional por un higienista dental, una vez a la semana, redujo significativamente la prevalencia de fiebre y neumonía fatal en 141 pacientes mayores en hogares de ancianos.⁶¹

La limpieza oral similar profesional una vez a la semana redujo significativamente las infecciones por influenza en una población mayor.⁶² Se sabe que la placa bacteriana (biopelícula) forma masas claramente visibles en los dientes en pocos días, aunque estos estudios sugieren que el cuidado oral mejorado aún sin agentes químicos, aunque no se realice diariamente, no solamente reduce la carga bacteriana, viral y fúngica oral, sino que puede tener un efecto en la reducción del riesgo de neumonía. Se necesitan más estudios para encontrar métodos más fáciles de descontaminación oral para reducir las infecciones pulmonares en pacientes de hogares para ancianos.

La limpieza oral reduce la neumonía en sujetos tanto edéntulos como dentados, sugiriendo que la colonización oral de las bacterias contribuye en una proporción mayor a la neumonía Nosocomial que la periodontitis. Sin embargo, los estudios de intervención del tratamiento de la periodontitis en la incidencia de la neumonía no se han realizado por la complejidad inherente a la investigación en UCI o en pacientes postrados en cama de los hogares para ancianos. En las personas edéntulas, las dentaduras pueden fácilmente servir como un reservorio similar a los dientes naturales para las bacterias orales y respiratorias si no son limpiadas adecuadamente y diariamente.

Sugerencias para el Cuidado Oral de Pacientes Hospitalizados y Residentes de Hogares de Ancianos para Prevenir Neumonía.

Muchos estudios demuestran que la higiene oral mejorada puede reducir el riesgo de neumonía en pacientes vulnerables. Se plantea entonces el interrogante de cuál es el estado actual de la práctica de higiene oral en hospitales y hogares para ancianos. En enfermería tradicionalmente se recomienda que el cepillado deba realizarse dos veces al día con limpieza de la boca con hisopos con glicerina y limón para generar comodidad. A la luz de los recientes hallazgos descritos anteriormente, la rutina de la práctica necesita incluir procedimientos de cuidado oral más rigurosos.

Un estudio reciente evaluó el tipo y frecuencia del cuidado oral proporcionado en las UCIs en Estados Unidos, así como las actitudes, conocimientos y creencias del personal de salud.⁶³ Los hallazgos mostraron que 512 (92%) de 556 personas que respondieron, percibieron el cuidado oral como una alta prioridad, y los procedimientos de cuidado oral primario incluían el uso de hisopos, hidratantes y enjuagues bucales. Se piensa que las intervenciones reducen la colonización oral por patógenos respiratorios, y parece que el cepillado y el uso de enjuagues antisépticos como la CHX son poco usados en sitios de cuidado crítico.⁶⁴

Aunque a la fecha no se han publicado

lineamientos oficiales promulgados por sociedades profesionales o agencias regulatorias, se deben considerar una serie de acciones prudentes con el cuidado del paciente vulnerable:

1. Remover todos los aparatos dentales antes de la admisión a la unidad crítica.
2. Hacer examen oral inicialmente y diariamente por parte de una enfermera certificada
3. Cepillar sus dientes dos o tres veces diarias y si es posible usar seda dental
4. Enjuagar todas las superficies orales con enjuagatorios antimicrobianos
5. Realizar succión de secreciones orales y faríngeas frecuentemente según necesidad, con previa reposición de tubo o desinflado de la almohadilla
6. Remover los depósitos duros (p.e. cálculos) de los dientes, si es posible.
7. Solicitar que los dientes sean limpiados profesionalmente antes de la admisión al hospital para procedimientos electivos.

También se pueden hacer muchas sugerencias para aconsejar a los profesionales de salud en técnicas adecuadas de higiene oral para reducir el riesgo de colonización oral por patógenos respiratorios en los pacientes ventilados:

1. Colocar la cabeza del paciente de lado con posición del cuerpo semi reclinado
2. Proporcionar succión profunda, según necesidad, en pacientes intubados para remover las secreciones orofaríngeas que pueden migrar por el tubo y asentarse en la parte superior de la almohadilla
3. Cepillar los dientes usando un cepillo de dientes suave húmedo por aproximadamente uno o dos minutos
4. Cepillar la lengua y las superficies vestibulares
5. Aplicar humectante labial dentro de la boca y bálsamo de labios si es necesario para reducir el riesgo de ulceración oral.

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Los pacientes con EPOC tienen obstrucción crónica de entrada de aire debido al estrechamiento de las vías aéreas, con exceso de producción de

esputo resultante de bronquitis crónica y/o enfisema.⁶⁵

La bronquitis crónica se define como el resultado de la irritación de las vías aéreas bronquiales y la secreción excesiva de moco, suficiente para causar tos con expectoración por lo menos tres meses del año por dos años consecutivos.⁶⁶ El enfisema resulta de la distensión de los espacios aéreos distales a los terminales de los bronquiolos con destrucción de los septos alveolares. Aunque esta condición está asociada con ciertos síntomas, el diagnóstico definitivo de enfisema solamente se puede hacer histológicamente.

Epidemiología y Costos de la EPOC

La bronquitis crónica es bastante prevalente, 20% a 30% de todos los adultos mayores de 40 años tienen alguna historia de esta condición⁶⁷ típicamente como secuela del hábito de fumar. La incidencia del enfisema es menos conocida ya que la principal herramienta para un diagnóstico no invasivo (TAC) prácticamente no puede ser aplicada en estudios de población. Aunque es raro encontrar pulmones completamente libres de enfisema post-mortem, la mayoría de los individuos no muestran evidencia histológica bien definida de enfisema y no tienen síntomas clínicos de esta enfermedad.

El factor de riesgo más significativo para EPOC es fumar cigarrillo prolongadamente. Otros factores de riesgo ambientales incluyen exposición crónica a la polución tóxica atmosférica (p.e. el fumador pasivo). Posibles factores de riesgo genéticos incluyen un gen defectuoso de antitripsina alfa-1, de la variante antiqumotripsina alfa 1, macroglobulina alfa 2, proteína de unión a la vitamina D, y los genes de antígenos para el grupo sanguíneo.⁶⁸

Estos defectos genéticos cuentan sólo para un pequeño porcentaje de individuos de EPOC. En el mundo, la prevalencia de EPOC definida fisiológicamente en adultos de 40 años o más es aproximadamente de 9% al 10%.⁶⁹ En 2001, aproximadamente 12.1 millones de adultos mayores de 25 fueron diagnosticados con EPOC en Estados Unidos, y otros 24 millones mostraron función pulmonar defectuosa.⁷⁰

Parece que la EPOC en la comunidad permanece sub-reportada debido a las dificultades para diagnosticar este desorden. La EPOC es la cuarta causa de morbilidad y mortalidad en Estados Unidos, y se proyecta como la quinta causa más común de morbilidad y la tercera más frecuente de mortalidad en el mundo para el año 2020. Se ha estimado que el exceso de costos promedio de la EPOC, después de ajustar para los factores socio-demográficos y el nivel de tabaquismo, es US 4,932 por paciente.⁷¹ Los costos del paciente interno son mayores que los costos del paciente externo y los costos de emergencia (\$8.3 versus \$7.8 billones) y los costos de medicación y hospitalización cuentan para más recursos gastados.⁷²

Patogénesis de la EPOC

La EPOC es el resultado de la limitación crónica de vías aéreas resultante de una respuesta inflamatoria a partículas y gases inhalados en el pulmón, en la mayoría liberados al fumar tabaco.⁷³ El hábito de fumar está relacionado con inflamación predominantemente macrófaga y con agrandamiento del espacio aéreo. Altas concentraciones de las especies reactivas al oxígeno al fumar produce estrés oxidativo. El reclutamiento resultante de macrófagos lleva a liberación de proteasas como la elastasa de los macrófagos (metaloproteinasas de la matriz (MMP)-12), que parece ser un factor patogénico clave en el enfisema. Por ejemplo, un inhibidor -MMP en desarrollo, el AZ11557272, previene el incremento de células inflamatorias en el pulmón, inducidas por cigarrillo, el lavado de desmosinas (un marcador de rompimiento de elastina), y de factor de necrosis tumoral factor alfa (TNF- α) en suero en un modelo de conejos de experimentación de EPOC inducida por cigarrillo.⁷⁴

La EPOC es una enfermedad compleja que está influenciada por una variedad de factores genéticos y ambientales. Varios factores ambientales, por ejemplo el hábito de fumar y la polución del aire, se han asociado estrechamente con la iniciación y progresión de la enfermedad. Es claro que no todos los fumadores desarrollan EPOC. Así, otros factores como los genéticos

pueden ayudar a explicar por qué alguna gente desarrolla EPOC mientras que otra no.^{75, 76} Se conoce bien que la EPOC está relacionada con la deficiencia de antitripsina alfa-1,^{77,78} aunque la severidad de la enfermedad está afectada por otros factores de riesgo, como género, historia de asma, bronquitis crónica, y neumonía. Alguna evidencia se ha presentado demostrando que la EPOC algunas veces se agrupa por familias. Los factores genéticos pueden también influir en la susceptibilidad a las infecciones respiratorias llevando a exacerbaciones de la EPOC aguda.

A la fecha, parece que los intentos de asociar la experiencia de EPOC con polimorfismos genéticos específicos, por ejemplo atacar citoquinas o genes promotores globales, no han probado ser conclusivos.⁷⁶ Una complicación mayor de la EPOC es la ocurrencia de “exacerbaciones” periódicas o períodos de gravedad de los síntomas de la enfermedad. Las exacerbaciones han sido recientemente asociadas con infección bacteriana,^{79,80} típicamente por *H.influenza* no tipificable, *S pneumonia*, y *M.catarrhalis*. Las infecciones virales también han sido implicadas en el inicio de este proceso.⁸¹ Exacerbaciones agudas de EPOC son justamente tratadas a menudo usando terapia antibiótica empírica. El costo de la terapia para este grupo de pacientes es extraordinariamente alto. La falla en el tratamiento con terapia antimicrobiana rutinaria puede llevar a hospitalización, falla respiratoria, y muerte. La terapia antibiótica para las exacerbaciones de la EPOC puede también llevar a la aparición de resistencias bacterianas al antibiótico y a aumentar los costos.

Tratamiento y Manejo de la EPOC

Un pilar del tratamiento es el uso de terapia con drogas inhaladas. En casos severos, se ha visto que la cirugía de reducción del volumen pulmonar reduce la mortalidad, aumenta la capacidad de ejercicio, y mejora la calidad de vida. El oxígeno complementario durante el ejercicio reduce la disnea de esfuerzo y mejora la tolerancia al ejercicio en el paciente hipoxémico. La ventilación no invasiva ha sido usada como tratamiento paliativo para reducir la disnea.

Una revisión sistemática de la literatura

reciente concluyó que los antibióticos efectivamente reducen la falla en el tratamiento y las tasas de mortalidad en pacientes EPOC con exacerbaciones severas.⁸² Sin embargo, los antibióticos no pueden ser indicados generalmente en pacientes con exacerbaciones leves a moderadas.

EPOC y Salud Oral

Las asociaciones entre las enfermedades respiratorias y la salud oral en poblaciones que viven en comunidad fueron inicialmente evaluadas mediante análisis de la información del estudio nacional de salud y examen de nutrición NHANES I.⁸³

Esta base de datos contiene información del estado general de salud de 23,808 personas. De estos, 365 individuos reportaron condición respiratoria, categorizada como enfermedad respiratoria crónica confirmada (bronquitis crónica o enfisema), o enfermedad respiratoria aguda (influenza, neumonía, bronquitis aguda).

Después de controlar para género, edad, y raza, los sujetos con enfermedad respiratoria crónica confirmada mostraron un índice de higiene oral significativamente mayor que los sujetos sin enfermedad respiratoria. Más aún, los sujetos con enfermedad aguda tendían a tener más dientes cariados que aquellos sin enfermedad. No se notó ninguna otra asociación estadística entre alguna de las otras mediciones de salud oral y enfermedad respiratoria aguda. Tampoco se notaron asociaciones entre el índice periodontal y las enfermedades agudas o crónicas.

Otro estudio encontró que la enfermedad periodontal, medida por la pérdida ósea alveolar que ocurrió entre el inicio y las medidas posteriores mediante radiografías periapicales, fue un factor de riesgo independiente para la EPOC en hombres adultos enrolados en el estudio normativo de envejecimiento VA.⁸⁴

Estos resultados se validaron por un estudio subsecuente que midió asociaciones entre mala higiene oral y enfermedad pulmonar crónica, y fue capaz de controlar cuidadosamente un número de variables potencialmente de confusión.

Datos del NHANES III, documentó la salud oral y el estado nutricional de sujetos

estadounidenses seleccionados al azar analizados de 1988 a 1994.⁸⁵ Este estudio retrospectivo transversal de la base de datos del NHANES III incluyó una población de estudio de 13,792 sujetos de ≤ 20 años que tuvieran al menos seis dientes naturales. El antecedente de bronquitis y/o enfisema se registró del cuestionario médico. Se estimó la función pulmonar calculando el radio del volumen espiratorio forzado después de 1 segundo/la capacidad vital forzada. El estado de salud oral se dedujo del índice del sistema de COP (resumen de la experiencia acumulativa de caries), sangrado gingival, recesión gingival, profundidad al sondaje y nivel de inserción periodontal. Los sujetos con COPD tenían en promedio más pérdida de inserción clínica (PIC; 1.48 ± 1.35 – media \pm DS) que aquellos sin COPD (PIC promedio: 1.17 ± 1.09). Para controlar simultáneamente las múltiples variables que pueden confundir en el análisis estadístico, el género, la edad, la raza, la educación, el ingreso, la historia dental, el consumo de alcohol, el estado de diabetes, y el tabaquismo se consideraron en un modelo de regresión logística contra una historia de EPOC.

El riesgo de EPOC parece estar significativamente elevado cuando la pérdida de inserción promedio (PIP) fue severa (PIP ≥ 2.0 mm) comparada con salud periodontal (PIP < 2.0 mm MAL; odds ratio 1.35, 95% IC: 1.07–1.71). Más aún, el odd ratio fue de 1.45 (95% IC: 0.2 – 2.05) para aquellos que tenían ≥ 3.0 de PIP. También se notó una tendencia en la que la función pulmonar parecía disminuir en la medida en que la cantidad de pérdida de inserción aumentaba. Esta tendencia no fue aparente cuando se consideró el sangrado gingival. Ninguna otra asociación estadística se notó entre alguna medición de salud oral y enfermedades respiratorias agudas, como la influenza o la neumonía.

Enfermedad Pulmonar Crónica en Pacientes Hospitalizados

La placa bacteriana (biopelícula) puede servir como reservorio de colonización de patógenos respiratorios en pacientes hospitalizados

con enfermedades pulmonares crónicas.⁸⁶ Usando una técnica de hibridización de tablero (checkerboard) DNA-DNA para determinar la prevalencia de ocho patógenos respiratorios y ocho patógenos orales, especies como *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Enterobacter cloacae* se detectaron en la biopelícula de 29 de 34 pacientes hospitalizados (85.3%), mientras que solo 12 de 31 (38.7%) sujetos no hospitalizados fueron colonizados. Estos resultados indican que la biopelícula puede servir como reservorio de infección en pacientes hospitalizados con enfermedades pulmonares crónicas. Otros análisis recientes examinaron la relación entre la obstrucción de vías aéreas y enfermedad periodontal en una cohorte de 860 ancianos que viven en comunidad enrolados en el estudio de composición de salud, envejecimiento y cuerpo.⁸⁷

Los resultados mostraron que después de la estratificación por el estado del hábito de fumar y ajustes para edad, raza, género, centro, y paquetes por año, aquellos con función pulmonar normal tuvieron significativamente mejor índice gingival ($p=0.036$) y pérdida de inserción ($p=0.0003$) que aquellos que tenían obstrucción de vías aéreas, especialmente en fumadores antiguos.

Finalmente, una asociación entre periodontitis crónica y EPOC severa se validó por un estudio reciente que demostró una mayor prevalencia de periodontitis crónica en 130 pacientes con EPOC severa que en 50 pacientes con otras enfermedades respiratorias muy severas.⁸⁸ Se encontró que la prevalencia de la periodontitis fue de 44% en el grupo de EPOC versus 7.3% en el grupo de NO-EPOC, y esta diferencia fue significativa después de ajustar para edad, género, y paquetes de cigarrillo fumados al año.

CONCLUSIÓN

La investigación reciente apunta hacia la posible asociación entre la salud oral, especialmente la biopelícula y la enfermedad periodontal, y las enfermedades respiratorias como las adquiridas en la comunidad y la neumonía nosocomial y la EPOC. Futuras investigaciones sobre estas asociaciones pueden

permitir un desarrollo en la implementación rutinaria de estrategias simples y efectivas para prevenir la enfermedad respiratoria en poblaciones vulnerables.

Lecturas Complementarias

Coulthwaite L, Verran J. Potential pathogenic aspects of denture plaque. *Br J Biomed Sci* 2007;64:180–189.

Scannapieco FA, Yu J, Raghavendran K, Vacanti A, Owens SI, Wood K, Mylotte JM. A randomized trial

of chlorhexidine gluconate on oral bacterial pathogens in mechanically ventilated patients. *Crit Care* 2009;13:R117.

Sona CS, Zack JE, Schallom ME, McSweeney M, McMullen K, Thomas J, Coopersmith CM, Boyle WA, Buchman TG, Mazuski JE, Schuerer DJ. The impact of a simple, low-cost oral care protocol on ventilator-associated pneumonia rates in a surgical intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2009;24:54–62.

Wang Z, Zhou X, Zhang J, Zhang L, Song Y, Hu FB, Wang C. Periodontal health, oral health behaviours, and chronic obstructive pulmonary

REFERENCIAS

1. Scannapieco FA. Role of oral bacteria in respiratory infection. *J Periodontol* 1999;70:793–802.
2. Shay K, Scannapieco FA, Terpenning MS, Smith BJ, Taylor GW. Nosocomial pneumonia and oral health. *Spec Care Dentist* 2005;25:179–187.
3. Scannapieco FA. Pneumonia in nonambulatory patients. The role of oral bacteria and oral hygiene. *JADA* 2006;137(Suppl):21S–25S.
4. Paju S, Scannapieco FA. Oral biofilms, periodontitis, and pulmonary infections. *Oral Dis* 2007;13:508–512.
5. Raghavendran K, Mylotte JM, Scannapieco FA. Nursing home-associated pneumonia, hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: the contribution of dental biofilms and periodontal inflammation. *Periodontol* 2000 2007;44:164–177.
6. Stein RT, Marostica PJ. Community-acquired pneumonia. *Paediatr Respir Rev* 2006;7 (Suppl 1):S136–S137.
7. Lutfiyaya MN, Henley E, Chang LF, Reyburn SW. Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. *Am Fam Physician* 2006;73:442–450.
8. Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, Shay DK, Yu O, Hanson CA, Jackson LA. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis* 2004;39:1642–1650.
9. Almirall J, Bolibar I, Serra-Prat M, Roig J, Hospital I, Carandell E, Agustí M, Ayuso P, Estela A, Torres

A; Community-Acquired Pneumonia in Catalan Countries (PACAP) Study Group. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J* 2008;31:1274–1284.

10. Durrington HJ, Summers C. Recent changes in the management of community acquired pneumonia in adults. *BMJ* 2008;336:1429–1433.

11. Niederman MS. Recent advances in community-acquired pneumonia: inpatient and outpatient. *Chest* 2007;131:1205–1215.

12. Kaplan V, Clermont G, Griffin MF, Kasal J, Watson RS, Linde-Zwirble WT, Angus DC. Pneumonia: still the old man's friend? *Arch Intern Med* 2003; 163:317–323.

13. Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2001;344:665–671.

14. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R; CDE; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004;53(RR-3):1–36.

15. Mylotte JM. Nursing home-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002;35:1205–1211.

16. Muder RR. Pneumonia in residents of long-term care facilities: epidemiology, etiology, management, and prevention. *Am J Med* 1998;105:319–330.

17. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *EPIC International Advisory Committee. JAMA* 1995;274:639–644.

18. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999; 27:887–892.

19. Arozullah AM, Khuri SF, Henderson WG, Daley J. Participants in the National Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program. Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001;135:847–857.

20. Control CFD. National Nosocomial Infections Study Report. Annual Summary. *MMWR* 1984;35:17SS–29SS.

21. Craven DE, Barber TW, Steger KA, Montecalvo MA. Nosocomial pneumonia in the 1990s: update of epidemiology and risk factors. *Semin Respir Infect* 1990;5:157–172.

22. Craven DE, Steger KA, Barber TW. Preventing nosocomial pneumonia: state of the art and perspectives for the

1990s. *Am J Med* 1991;91:44S–53S.

23. Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumonia. New perspectives on an old disease. *Chest* 1995;108(2 Suppl):1S–16S.

24. Kollef MH. The identification of ICU-specific outcome predictors: a comparison of medical, surgical, and cardiothoracic ICUs from a single institution. *Heart Lung* 1995;24:60–66.

25. Kollef MH. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004;32:1396–1405.

26. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94:281–288.

27. Lynch J, Lama V. Diagnosis and therapy of nosocomial ventilator associated pneumonia. *AFC* 2000;4:19–26.

28. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, Kollef MH; VAP Outcomes Scientific Advisory Group. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002;122:2115–2121.

29. Crossley KB, Thum JR. Nursing home-acquired pneumonia. *Semin Respir Infect* 1989;4:64–72.

30. Russell SL, Boylan RJ, Kaslick RS, Scannapieco FA, Katz RV. Respiratory pathogen colonization of the dental plaque of institutionalized elders. *Spec Care Dent* 1999;19:128–134.

31. Scannapieco FA, Wang B, Shiau HJ. Oral bacteria and respiratory infection: effects on respiratory pathogen adhesion and epithelial cell proinflammatory cytokine production. *Ann Periodontol* 2001; 6:78–86.

32. Estes RJ, Meduri GU. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: Mechanisms of bacterial translocation and airway inoculation. *Intensive Care Med* 1995;21:365–383.

33. Munro CL, Grap MJ, Elswick RK Jr, McKinney J, Sessler CN, Hummel RS 3rd. Oral health status and development of ventilator-associated pneumonia: a descriptive study. *Am J Crit Care* 2006;15:453–460.

34. Garcia R. A review of the possible role of oral and dental colonization on the occurrence of health care-associated pneumonia: underappreciated risk and a call for interventions. *Am J Infect Control* 2005;33:527–541.

35. Langmore SE, Terpenning MS, Schork A, Chen Y, Murray JT, Lopatin D, Loesche WJ. Predictors of aspiration pneumonia: how important is dysphagia? *Dysphagia* 1998;13:69–81.

36. Terpenning MS, Taylor GW, Lopatin DE, Kerr CK, Dominguez BL, Loesche WJ. Aspiration pneumonia: dental and oral risk factors in an older veteran population. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:557–563.

37. Quagliarello V, Ginter S, Han L, Van Ness P, Allore H, Tinetti M. Modifiable risk factors for nursing home-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2005;40:1–6.

38. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8:54–69.

39. Azarpazhooh A, Leake JL. Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health. *J Periodontol* 2006;77:1465–1482.

40. Chan EY, Ruest A, Meade MO, Cook DJ. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:889.

41. Terpenning M, Bretz W, Lopatin D, Langmore S, Dominguez B, Loesche W. Bacterial colonization of saliva and plaque in the elderly. *Clin Infect Dis* 1993;16:314–316.

42. Mojon P, Budtz-Jørgensen E, Michel JP, Limeback H. Oral health and history of respiratory tract infection in frail institutionalized elders. *Gerodontology* 1997;14:9–16.

43. Rams TE, Babalola OO, Slots J. Subgingival occurrence of enteric rods, yeasts and staphylococci after systemic doxycycline therapy. *Oral Microbiol Immunol* 1990;5:166–168.

44. Slots J, Rams TE, Listgarten MA. Yeasts, enteric rods and pseudomonads in the subgingival flora of severe adult periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1988;3:47–52.

45. El-Sohl AA, Pietrantoni C, Bhat A, Okada M, Zambon J, Aquilina A, Berbari E. Colonization of dental plaques: a reservoir of respiratory pathogens for hospital-acquired pneumonia in institutionalized elders. *Chest* 2004;126:1575–1582.

46. Heo SM, Haase EM, Lesse AJ, Gill SR, Scannapieco FA. Genetic relationships between respiratory pathogens isolated from dental plaque and bronchoalveolar lavage fluid from patients in the intensive care unit undergoing mechanical ventilation. *Clin Infect Dis* 2008;47:1562–1570.

47. DeRiso AJ 2nd, Ladowski JS, Dillon TA, Justice JW, Peterson AC. Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. *Chest* 1996;109:1556–1561.

48. Genuit T, Bochicchio G, Napolitano LM, McCarter RJ, Roghman MC. Prophylactic chlorhexidine oral rinse decreases

- ventilator-associated pneumonia in surgical ICU patients. *Surg Infect* 2001;2:5–18.
49. Fourrier F, Cau-Pottier E, Boutigny H, Roussel-Delvallez M, Jourdain M, Chopin C. Effects of dental plaque antiseptic decontamination on bacterial colonization and nosocomial infections in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2000;26:1239–1247.
50. Koeman M, van der Ven AJ, Hak E, Joore HC, Kaasjager K, de Smet AG, Ramsay G, Dormans TP, Aarts LP, de Bel EE, Hustinx WN, van der Tweel I, Hoepelman AM, Bonten MJ. Oral decontamination with chlorhexidine reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1348–1355.
51. Grap MJ, Munro CL, Elswick RK Jr, Sessler CN, Ward KR. Duration of action of a single, early oral application of chlorhexidine on oral microbial flora in mechanically ventilated patients: a pilot study. *Heart Lung* 2004;33:83–91.
52. Fourrier F, Dubois D, Pronnier P, Herbecq P, Leroy O, Desmetre T, Pottier-Cau E, Boutigny H, Di Pompéo C, Durocher A, Roussel-Delvallez M; PIRAD Study Group. Effect of gingival and dental plaque antiseptic decontamination on nosocomial infections acquired in the intensive care unit: a double-blind placebo-controlled multicenter study. *Crit Care Med* 2005;33:1728–1735.
53. Houston S, Hougland P, Anderson JJ, LaRocco M, Kennedy V, Gentry LO. Effectiveness of 0.12% chlorhexidine gluconate oral rinse in reducing prevalence of nosocomial pneumonia in patients under going heart surgery. *Am J Crit Care* 2002;11:567–570.
54. Pugin J, Auckenthaler R, Lew DP, Suter PM. Oropharyngeal decontamination decreases incidence of ventilator-associated pneumonia. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *JAMA* 1991;265:2704–2710.
55. Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, Paling JC, van Der Geest S, van Tiel FH, Beysens AJ, de Leeuw PW, Stobberingh EE. Prevention of ventilator-associated pneumonia by oral decontamination. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:382–388.
56. Mori H, Hirasawa H, Oda S, Shiga H, Matsuda K, Nakamura M. Oral care reduces incidence of ventilator-associated pneumonia in ICU populations. *Intensive Care Med* 2006;32:230–236.
57. Yoshida M, Yoneyama T, Akagawa Y. [Oral care reduces pneumonia of elderly patients in nursing homes, irrespective of dentate or edentate status]. [Article in Japanese]. *Nippon Ronen Igakkai*
- Zasshi 2001;38:481–483.
58. Yoneyama T, Yoshida M, Matsui T, Sasaki H. Oral care and pneumonia. *Oral Care Working Group. Lancet* 1999;354:515.
59. Yoneyama T, Yoshida M, Ohrai T, Mukaiyama H, Okamoto H, Hoshiba K, Ihara S, Yanagisawa S, Ariumi S, Morita T, Mizuno Y, Ohsawa T, Akagawa Y, Hashimoto K, Sasaki H; Oral Care Working Group. Oral care reduces pneumonia in older patients in nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:430–433.
60. Yoneyama T, Hashimoto K, Fukuda H, Ishida M, Arai H, Sekizawa K, Yamaya M, Sasaki H. Oral hygiene reduces respiratory infections in elderly bedbound nursing home patients. *Arch Gerontol Geriatr* 1996;22:11–19.
61. Adachi M, Ishihara K, Abe S, Okuda K, Ishikawa T. Effect of professional oral health care on the elderly living in nursing homes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:191–195.
62. Molloy J, Wolff LF, Lopez-Guzman A, Hodges JS. The association of periodontal disease parameters with systemic medical conditions and tobacco use. *J Clin Periodontol* 2004;31:625–632.
63. Binkley C, Furr LA, Carrico R, McCurren C. Survey of oral care practices in US intensive care units. *Am J Infect Control* 2004;32:161–169.
64. Grap MJ, Munro CL, Ashtiani B, Bryant S. Oral care interventions in critical care: frequency and documentation. *Am J Crit Care* 2003;12:113–118.
65. Ingram RH. Chronic bronchitis, emphysema, and airways obstruction. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill: New York 1994:1197–1206.
66. Society AT. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S77–S121.
67. Renwick DS, Connolly MJ. Prevalence and treatment of chronic airways obstruction in adults over the age of 45. *Thorax* 1996;51:164–168.
68. Sandford AJ, Weir TD, Paré PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:1380–1391.
69. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28:523–532.
70. Skrepnek GH, Skrepnek SV. Epidemiology, clinical and economic burden, and natural history of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Manag Care* 2004;10 (Suppl):S129–S138.

71. Miller JD, Foster T, Boulanger L, Chace M, Russell MW, Marton JP, Manzin J. Direct costs of COPD in the U.S.: an analysis of Medical Expenditure Panel Survey (MEPS) data. *COPD* 2005;2:311–318.
72. Wilson L, Devine EB, So K. Direct medical costs of chronic obstructive pulmonary disease: chronic bronchitis and emphysema. *Respir Med* 2000;94:204–213.
73. Fujita M, Nakanishi Y. The pathogenesis of COPD: lessons learned from in vivo animal models. *Med Sci Monit* 2007;13:RA19–24.
74. Chung A, Wang R, Wang X, Onnervik PO, Thim K, Wright JL. Effect of an MMP-9/MMP-12 inhibitor on smoke-induced emphysema and airway remodeling in guinea pigs. *Thorax* 2007;62:706–713.
75. Silverman EK. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Novartis Found Symp* 2001;234:45–58.
76. Molfino NA. Current thinking on genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:107–113.
77. Snider GL. Two decades of research in the pathogenesis of emphysema. *Schweiz Med Wochenschr* 1984;114:898–906.
78. Demeo DL, Sandhaus RA, Barker AF, Brantly ML, Eden E, McElvaney NG, Rennard S, Burchard E, Stocks JM, Stoller JK, Strange C, Turino GM, Campbell EJ, Silverman EK. Determinants of airflow obstruction in severe alpha 1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2007;62:706–713.
79. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;347:465–471.
80. Sethi S, Murphy TF. Acute exacerbations of chronic bronchitis: new developments concerning microbiology and pathophysiology—impact on approaches to risk stratification and therapy. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18:861–882.
81. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, Fabbri LM, Johnston SL. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1114–1121.
82. Puhan MA, Vollenweider D, Latshang T, Steurer J, Steurer-Stey C. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review. *Respir Res* 2007;8:30.
83. Scannapieco FA, Papandonatos GD, Dunford RG. Associations between oral conditions and respiratory disease in a national sample survey population. *Ann Periodontol* 1998;3:251–256.
84. Hayes C, Sparrow D, Cohen M, Vokonas PS, Garcia RI. The association between alveolar bone loss and pulmonary function: the VA Dental Longitudinal Study. *Ann Periodontol* 1998;3:257–261.
85. Scannapieco FA, Ho AW. Potential associations between chronic respiratory disease and periodontal disease: analysis of National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Periodontol* 2001;72:50–56.
86. Didilescu AC, Skaug N, Marica C, Didilescu C. Respiratory pathogens in dental plaque of hospitalized patients with chronic lung diseases. *Clin Oral Investig* 2005;9:141–147.
87. Katancik JA, Kritchevsky S, Weyant RJ, Corby P, Bretz W, Crapo RO, Jensen R, Waterer G, Rubin SM, Newman AB. Periodontitis and airway obstruction. *J Periodontol* 2005;76(Suppl):2161–2167.
88. Leuckfeld I, Obregon-Whittle MV, Lund MB, Geiran O, Bjørtuft Ø, Olsen I. Severe chronic obstructive pulmonary disease: association with marginal bone loss in periodontitis. *Respir Med* 2008;102:488–494.

Hector F. Rios, William V. Giannobile

INTRODUCCIÓN

El hueso como tejido representa un sistema biológico altamente dinámico que comprende una serie de eventos estrechamente regulados y sinérgicos anabólicos y catabólicos que conducen a una homeostasis estructural esquelética y metabólica apropiadas. Múltiples factores pueden influenciar negativamente estos procesos, llevando a una masa ósea reducida, densidad disminuida, micro-arquitectura alterada, y a una mayor fragilidad ósea.

El término “osteoporosis” ha sido usado colectivamente para referirse a las condiciones en las que la capacidad del tejido esquelético para responder y adaptarse a los retos ambientales y fisiológicos está comprometida. Debido a los factores anteriormente mencionados, puede ocurrir acumulación del micro-daño y susceptibilidad aumentada a las fracturas.

Dentro de este contexto, numerosas citoquinas proinflamatorias han sido identificadas como determinantes importantes de la pérdida ósea.¹⁻⁷

La producción significativamente aumentada de citoquinas proinflamatorias ocurre en condiciones como la periodontitis, una enfermedad iniciada por las biopelículas de la placa bacteriana. La comprensión del impacto de la osteoporosis en la susceptibilidad del huésped al deterioro periodontal se ha convertido actualmente en un área de desarrollo.⁸⁻¹¹ Este capítulo revisará y evaluará la literatura disponible en relación con la asociación entre estas dos complejas condiciones multifactoriales, su efecto en la extensión y severidad, y los mecanismos coexistentes por los que ellos pueden afectar sobre todo la integridad estructural del hueso y su homeostasis.

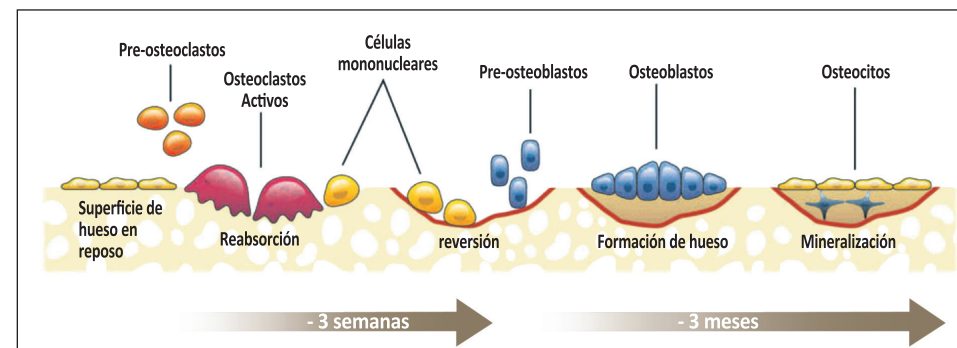
Osteoporosis y Remodelación Ósea

El hueso es un tejido altamente dinámico que tiene la capacidad de adaptarse con base en las necesidades biológicas. Así, el hueso ajusta su propiedades biológicas de acuerdo con los requerimientos metabólicos y mecánicos¹²⁻¹⁴ El mecanismo de adaptación esquelética se lleva a cabo principalmente con los procesos de reabsorción ósea y formación ósea, y se refiere colectivamente como “remodelación Ósea” (figura 1). El hueso es reabsorbido por los osteoclastos, después nuevo hueso es depositado por las células osteoblásticas.¹⁵ Desde la perspectiva de la remodelación ósea, se ha propuesto que los osteoclastos reconocen y atacan sitios esqueléticos de integridad mecánica comprometida, por lo tanto se inicia el proceso de remodelación ósea con el propósito de generar nuevo hueso que sea mecánicamente competente.¹⁶

El proceso de remodelación se verifica en las unidades multicelulares básicas (UMB); (Figura 2). Una unidad multicelular básica comprende: 1) Una fuente de osteoclastos que residen en una superficie de hueso recientemente reabsorbido, que se refiere al “frente de reabsorción”; 2) un compartimiento que contiene vasos y pericitos; y 3) una capa de osteoblastos presentes en una matriz orgánica recientemente formada, conocida como el “frente de deposición”. En la figura 2 el frente de reabsorción se visualiza claramente por las células teñidas por la fosfatasa ácida tartrato resistente. El número de nuevas y activas UMB se regula por una variedad de hormonas y citoquinas que dictan la sincronización espaciotemporal y se acoplan con los eventos de remodelación anabólicos y catabólicos.

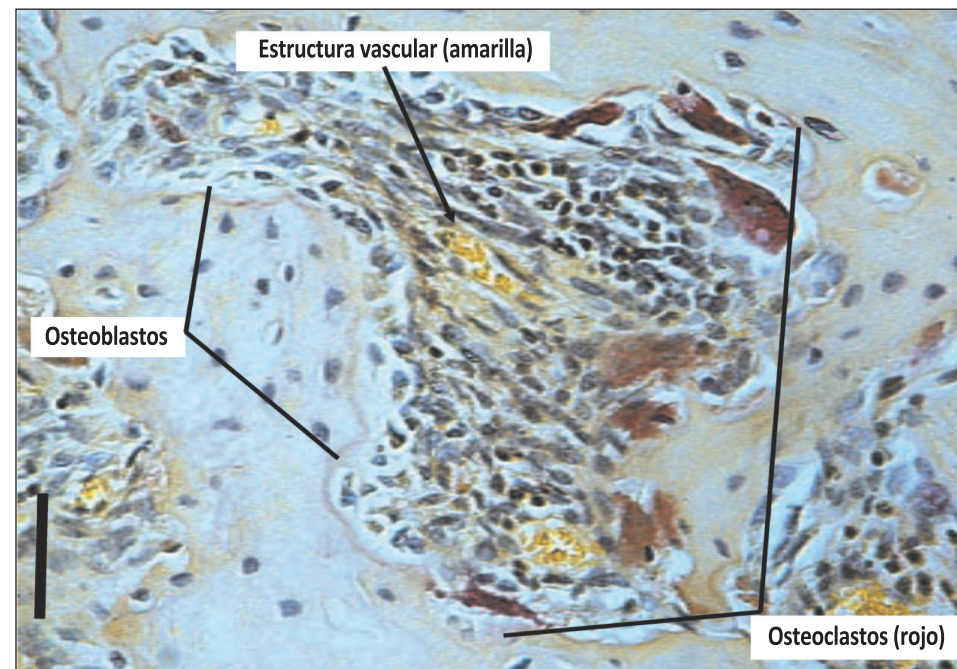
Uno de los mecanismos de acople en la remodelación mejor estudiados es el de la activación del osteoclasto mediada por el activador

Figura 1. Remodelación ósea



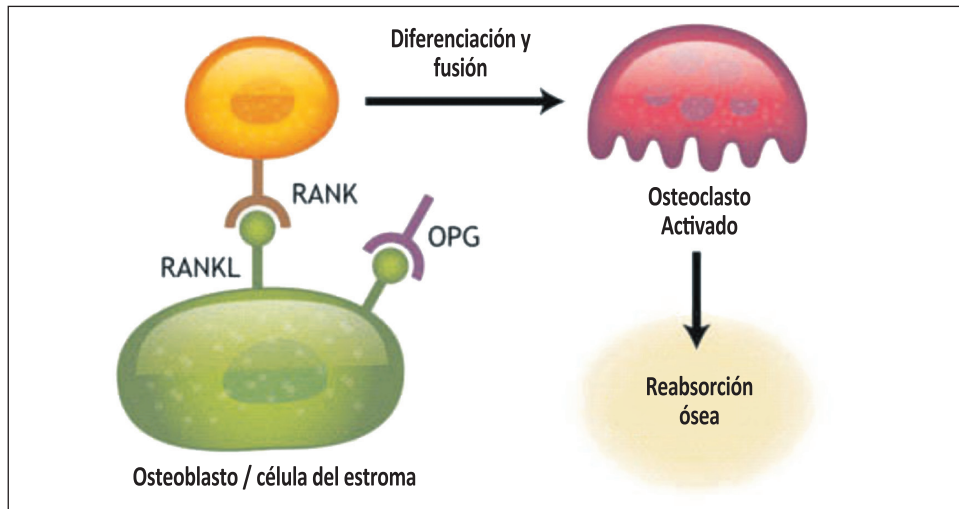
El ciclo de remodelación ósea incluye una serie compleja de pasos secuenciales que están altamente regulados. La fase de “activación” de la remodelación depende del efecto de los factores locales y sistémicos de las células mesenquimales del linaje de los osteoblastos. Estas células interactúan con precursores hematopoyéticos para formar osteoclastos en la fase de “reabsorción”. Subsecuentemente hay una fase de “reversión” durante la cual las células mononucleares están presentes en la superficie ósea. Ellas pueden completar el proceso de reabsorción y producir las señales que inician la formación. Finalmente, ondas sucesivas de células mesenquimales se diferencian en osteoblastos funcionales, los cuales depositan matriz en la fase de “formación” Fuente: principios e implicaciones para el diagnóstico y la terapia. *J Periodontol* 2002;73:1377-1391. Reproducido con permiso.

Figura 2. Unidades Óseas multicelulares



La remodelación ósea ocurre en grupos locales de osteoblastos y osteoclastos llamados UMO; cada unidad está organizada en un frente de reabsorción de osteoclastos, seguido por un camino de osteoblastos reformando el hueso para llenar el defecto dejado por los osteoclastos.

La tinción roja (tartrato, fosfatasa ácida) resalta el frente de reabsorción. Nótese el número incrementado de osteoclastos multinucleados en esta área.

Figura 3. Acoplamiento de la formación ósea/reabsorción ósea

Los procesos de formación y reabsorción están mutua e íntimamente ligados. Las células osteoblásticas/del estroma proporcionan un microambiente osteoclastogénico por la presentación del RANKL al precursor del osteoclasto, disparando su diferenciación y fusión posterior que los lleva a la formación de osteoclastos multinucleados y activos. Este proceso es modulado por los inhibidores de estas interacciones, como la molécula de osteoprotegerina (OPG). Además, la formación ósea por parte de los osteoblastos depende de la reabsorción previa por parte de los osteoclastos.

del receptor del factor nuclear ligando kB (RANKL) (figura 3). El RANKL es una citoquina producida por los osteoblastos y otras células (p.e. linfocitos); esta reside en la superficie de las células parecidas al osteoblasto.

Estas células producen RANKL como respuesta a las hormonas sistémicas (p.e.: 1, 25 dihidroxi vitamina D3) y a las citoquinas (p.e.: interleuquina IL-6). El contacto celular entre las células que expresan el RANKL y los precursores del osteoclasto expresan el activador del receptor del factor nuclear kB (RANK) que induce la diferenciación de osteoclastos, su fusión y activación. La modulación de este mecanismo de acople ocurre a través de una molécula conocida como osteoprotegerina (OPG). La OPG se une al RANKL antes de que este tenga la oportunidad de unirse al RANK. Por lo tanto, la OPG suprime la capacidad de aumentar la reabsorción ósea.

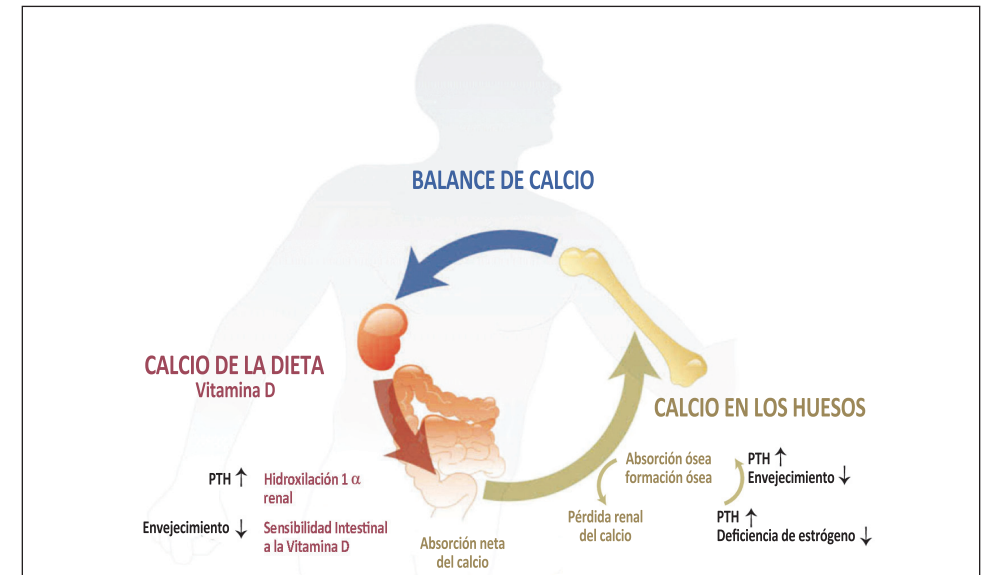
Además, los factores hormonales tienen un mayor impacto en la tasa de reabsorción ósea, la falta de estrógenos aumenta la reabsorción ósea así como disminuye la formación de nuevo hueso. La apoptosis del osteocito ha sido documentada en deficiencia de estrógeno.^{17,18}

Adicionalmente al estrógeno, el metabolismo del calcio juega un papel significativo en el recambio óseo; la deficiencia de calcio y vitamina D, produce deposición ósea defectuosa (figura 4). También es bien conocido que las glándulas paratiroides reaccionan a niveles bajos de calcio secretando hormona paratiroidea (PTH) que aumenta la reabsorción ósea para asegurar suficiente calcio en la sangre.

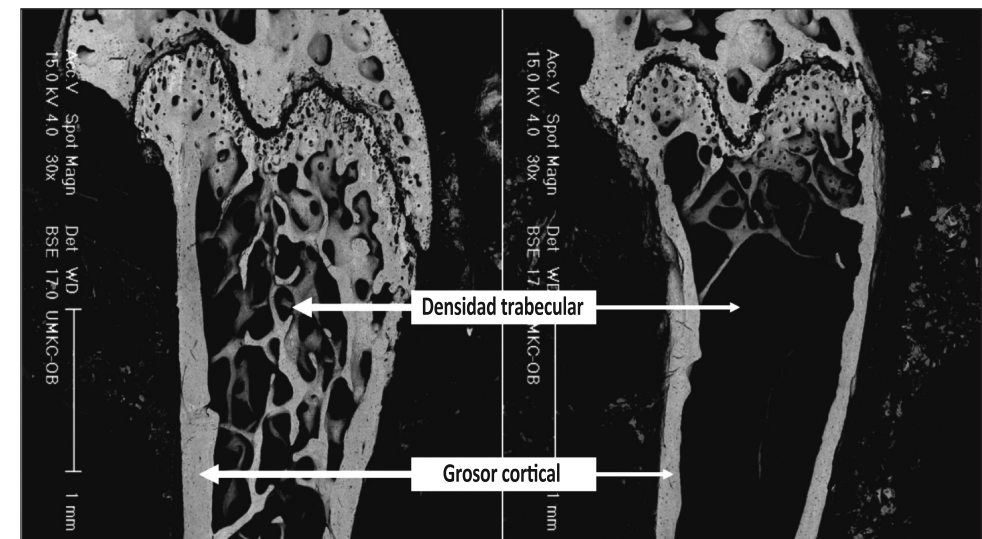
En la osteoporosis postmenopáusica, la falta de estrógeno produce aumento en el número de UMB y alteración de la remodelación debido al desacople entre la formación y la reabsorción ósea.

Este proceso genera muy poco hueso depositado por osteoblastos comparado con la cantidad de hueso reabsorbido por los osteoclastos.¹⁹ Esta disrupción en los eventos normales de la remodelación compromete la capacidad de adaptarse a las demandas externas e internas.

Sin un eficiente mecanismo de acople cada evento de remodelación resulta en una pérdida neta de hueso, que en últimas compromete la resistencia ósea por una arquitectura alterada (figura 5).

Figura 4. Calcio y Metabolismo óseo

La homeostasis del calcio es de gran importancia para muchos procesos fisiológicos necesarios para mantener la salud. El balance de las concentraciones sanguíneas de calcio sérico ionizado es el resultado de una interacción compleja entre la hormona paratiroidea (PTH), la Vitamina D, y la calcitonina. La figura refleja el aporte desde la dieta y los huesos, y la excreción por el tracto gastrointestinal y urinario que mantiene la homeostasis. La vitamina D está involucrada en la absorción del calcio, y la PTH estimula la liberación del calcio del hueso, reduce su secreción del riñón, y ayuda a la conversión de la vitamina D en su forma biológicamente activa (1,25-dihidroxicalciferol). La captación disminuida de calcio y vitamina D y la deficiencia de estrógeno también pueden contribuir a la deficiencia de calcio.

Figura 5. Arquitectura cortical y trabecular alteradas en osteoporosis

En osteoporosis, hay un espesor cortical disminuido, además de una disminución marcada en el número y conectividad trabecular. Si este proceso continúa con el tiempo, hay un deterioro posterior de la arquitectura interna con un impacto significativo en la capacidad del hueso para sostener las fuerzas compresivas sin falla.

La integridad esquelética afectada en la osteoporosis se caracteriza por adelgazamiento cortical y trabecular, así como por la pérdida de conectividad trabecular. Además, el número de osteones por unidad de volumen de hueso disminuye, ofreciendo menos resistencia a la iniciación del agrietamiento óseo.

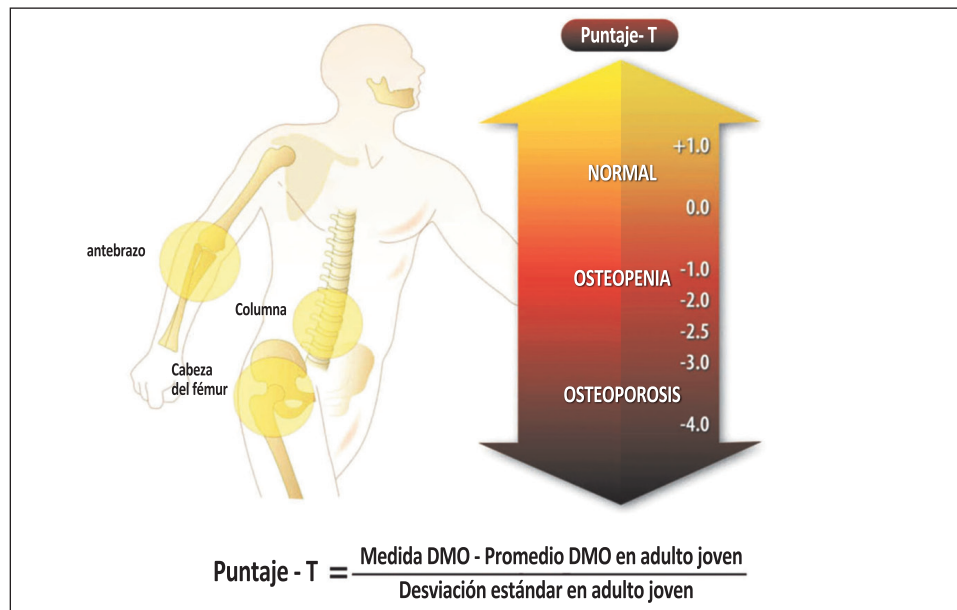
La calidad ósea disminuida en la osteoporosis también se refleja por disminución en la densidad celular. La densidad osteocítica disminuida en el hueso intersticial degrada la capacidad de detectar el daño. Si la formación ósea está disminuida en la UMB debido al número disminuido de osteoblastos, entonces la síntesis defectuosa de los osteocitos puede contribuir al déficit en este tipo de células, que es considerado el orquestador de la remodelación ósea. La formación ósea periosteal reducida en la edad adulta contribuye a la fragilidad esquelética, ya que la reabsorción endo-cortical no es compensada, generando falla para compensar el adelgazamiento de la cortical y falla para cambiar el hueso cortical hacia afuera desde el eje neutral -un cambio que aumenta la resistencia a la flexión.

En resumen, la interacción de los factores genéticos y ambientales en la pérdida ósea, explica el desarrollo de un tejido óseo frágil, disminuyendo la capacidad inherente del esqueleto para adaptarse y responder adecuadamente a las necesidades estructurales.

OSTEOPOROSIS Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA

La osteoporosis compromete severamente la integridad esquelética. Sin embargo, las fracturas tienden a ocurrir tarde en el proceso de la enfermedad. Hoy en día en general se acepta que la medida de la densidad mineral ósea (DMO) es el parámetro más valioso para identificar pacientes que son más susceptibles o tienen mayor riesgo a las fracturas. La amplia disponibilidad y popularidad de la densitometría ósea ha llevado a una definición ampliamente aceptada propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1994, basada en medidas de DMO (densidad de masa ósea) en unidades de desviación estándar llamadas "Puntaje-T" (Figura 6).²⁰

Figura 6. Densidad Mineral Ósea (DMO)



La absorciometría de rayos x de energía dual (DEXA) se considera la técnica preferida para la medición de la DMO. Los sitios usados más frecuentemente para el DEXA son la columna, la cabeza del fémur, y el antebrazo. La OMS define la osteoporosis basada en los "Puntajes T". Los puntajes T se refieren al número de desviaciones estándar por encima o por debajo del promedio de un adulto joven saludable de 30 años del mismo sexo que el paciente.

Esencialmente, el puntaje-T indica la diferencia entre la DMO de un individuo y la DMO normal. Como se ilustra en la figura 6, la OMS define cuatro niveles principales de evaluación del riesgo de osteoporosis, basados en los puntajes T.

- Densidad mineral ósea normal cuando el puntaje-T es ≥ -1 .
- Osteopenia cuando hay una baja DMO, puntaje-T entre -1.0 y -2.5
- Osteoporosis es diagnosticada si el individuo tiene un puntaje-T ≤ -2.5
- Osteoporosis establecida se refiere a aquellos individuos con uno o más fracturas por fragilidad además de un puntaje-T de ≤ -2.5

Tipos de Osteoporosis

La presentación clínica de la osteoporosis incluye varias características que facilitan su diagnóstico.

Sin embargo, la etiología primaria que lleva a la aparición de la condición puede variar considerablemente. La capacidad para reconocer y clasificar las diferencias etiológicas entre las condiciones que pueden aparecer clínicamente similares impactará la capacidad de tratar exitosamente estos pacientes. La osteoporosis primaria es simplemente la forma vista en individuos mayores y en mujeres, pasada la menopausia en la que la pérdida ósea se acelera sobre lo predicho para la edad y el sexo. La osteoporosis secundaria resultará de una variedad de condiciones identificables.

Osteoporosis Primaria

Hay dos formas de osteoporosis primaria: tipo I y tipo II. El factor determinante para la actual existencia de la osteoporosis, independiente de si es tipo I o tipo II, es la cantidad de calcio remanente en el esqueleto y si esto implica algún riesgo de fractura.

Alguien que tenga huesos excepcionalmente densos probablemente nunca perderá suficiente calcio para alcanzar el punto en el que ocurre la osteoporosis, mientras que una persona que tiene una densidad ósea baja puede fácilmente desarrollar osteoporosis a pesar de perder solamente una pequeña cantidad de calcio.

La osteoporosis tipo I, (postmenopáusica) generalmente se desarrolla en mujeres después de la menopausia cuando la cantidad de estrógenos en el cuerpo decae considerablemente. Este proceso conduce a un incremento de la reabsorción del hueso (el hueso pierde sustancia). La osteoporosis tipo I ocurre en 5% a 20% de las mujeres, más a menudo entre los 50 y los 75 años, por la disminución repentina post menopáusica en los niveles de estrógenos, que produce una reducción rápida de calcio del esqueleto.

Esta está asociada con fracturas que ocurren cuando las vértebras se comprimen entre sí, causando colapso de la columna, y con fractura de la cadera, la muñeca o el antebrazo causadas por fallas o accidentes menores.

La osteoporosis tipo I presenta un riesgo significativamente mayor de osteoporosis en mujeres en comparación con los hombres.

La osteoporosis tipo II (osteoporosis senil) ocurre típicamente después de los 70 años y afecta a las mujeres dos veces más frecuentemente que a los hombres.

La osteoporosis tipo II ocurre cuando el proceso de reabsorción y formación de hueso no están coordinados, y el deterioro óseo, sobrepasa a la construcción ósea. Esto le sucede con la edad a todo el mundo en algún grado. La osteoporosis tipo II afecta el hueso trabecular y cortical, a menudo produciendo fracturas de cuello de fémur, vertebras, húmero proximal, tibia proximal, y pelvis. Esto puede ser el resultado de la reducción de síntesis de vitamina D asociada con la edad o de la actividad de resistencia a la vitamina D (posiblemente mediada por unos receptores disminuidos o que no responden a la vitamina D en algunos pacientes). En mujeres mayores la osteoporosis tipo I y tipo II frecuentemente ocurren simultáneamente.

Osteoporosis Secundaria

La osteoporosis secundaria es causada por otras condiciones, como desbalances hormonales, ciertas enfermedades, o medicaciones, (como corticosteroides). La osteoporosis secundaria cuenta para <5% de los casos de osteoporosis. Las causas incluyen enfermedad endocrina (p.e. exceso de glucocorticoides, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, hipogonadismo,

hiperprolactinemia, diabetes mellitus), medicamentos y otras sustancias (p.e. glucocorticosteroides, etanol, dilantin, tabaco, barbitúricos, heparina), y otras condiciones (p.e. inmovilización, falla renal crónica, enfermedad hepática, síndromes de mal-absorción, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoidea, sarcoidosis, malignidades, y pérdida de peso prolongada como ocurre en los vuelos espaciales).

OSTEOPOROSIS E INFLAMACIÓN

Evidencia clínica y molecular emergente sugiere que la inflamación también ejerce influencia significativa en el recambio óseo, induciendo osteoporosis. Numerosas citoquinas proinflamatorias han sido implicadas en la regulación de osteoblastos y osteoclastos, y se ha hipotetizado el cambio hacia un perfil inmune activado como un factor de riesgo importante.¹ La inflamación crónica y el sistema inmune, que remodelan las características del envejecimiento así como de otras condiciones patológicas comúnmente asociadas con osteoporosis, pueden ser factores patogénicos determinantes.⁶

Los mecanismos patogénicos celulares y moleculares en la osteolisis inducida por la inflamación y la esclerosis, se han explorado por diferentes investigadores. Hay evidencia ciertamente sustancial de que la remodelación es un proceso estrechamente regulado, finamente balanceado e influenciado por cambios sutiles en las citoquinas proinflamatorias e inhibitorias, así como las hormonas y los componentes celulares que actúan principalmente, pero no exclusivamente a través del sistema RANK/RANKL/osteoprotegerina.

Por lo tanto, un desbalance agudo o crónico del sistema debido a infección o a inflamación podría contribuir a la pérdida ósea sistémica (o local) y al aumento del riesgo de fractura.¹⁵

En las enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoidea, la espondilitis anquilosante, y la enfermedad inflamatoria del intestino, se observa comúnmente osteoporosis generalizada y riesgo aumentado de fractura. La evidencia actual sugiere que la osteoporosis desarrollada durante la inflamación crónica puede

producir la inhibición de la formación ósea, y estar asociada con una sobreproducción sistémica de mediadores proinflamatorios, como las citoquinas, el óxido nítrico, y las prostaglandinas.

En pacientes con enfermedad periodontal y osteoporosis postmenopáusica concomitante, existe la posibilidad de que la falta de estrógeno influya en las actividades de las células óseas y las células inmunes de tal forma que la progresión de la pérdida ósea alveolar esté aumentada.

DMO ALVEOLAR VS. DMO ESQUELÉTICA

Los factores sistémicos pueden producir pérdida de DMO en el cuerpo, incluyendo pérdida ósea en el maxilar y en la mandíbula. La reducción local resultante de la DMO en los huesos maxilares podría sentar las bases para una pérdida de altura de la cresta alveolar más rápida debido a un reto comparable al de los factores de reabsorción ósea derivados de la bacteria por lo que podría esperarse que resultara en una destrucción del hueso alveolar mayor que en un individuo con masa ósea normal. Además, hay factores de riesgo sistémicos, como el hábito de fumar, la diabetes, la dieta, y los niveles de hormonas, que afectan los niveles óseos sistémicos y que pueden también afectar la periodontitis.

Se ha visto que la pérdida ósea oral está asociada con la osteoporosis y la DMO baja esquelética. La mayoría de investigadores, en su búsqueda de cambios radiográficos orales asociados con osteoporosis, se han enfocado en medidas de masa ósea mandibular o en la morfología. El examen comúnmente usado de huesos orales incluye medidas radiográficas de pérdida de altura de cresta alveolar, medidas de reabsorción del reborde residual después de la pérdida de dientes, y examen de la DMO oral. Las herramientas para medir la masa ósea incluyen absorciometría de fotón sencillo y dual, absorciometría de rayos x de energía dual (DEXA) tomografía cuantitativa computarizada y densitometría de película.

El contenido mineral mandibular está disminuido en sujetos con fracturas osteoporóticas.²¹ Más aún, la DMO del hueso mandibular vestibular (pero no trabecular) se

correlaciona con osteoporosis (baja DMO esquelética).^{22,23} La densidad mandibular (medida con un DEXA scan) también se relaciona con la DMO esquelética.²⁴

Usando densitometría de película, la mayoría de investigadores han encontrado que la densidad óptica de la mandíbula está disminuida en sujetos con osteoporosis comparada con los controles. Luego, la densidad óptica radiográfica mandibular se correlaciona con la DMO vertebral en mujeres osteoporóticas,²⁵ mujeres controles (no osteoporóticas),²⁶ y mujeres con una historia de fractura vertebral.^{27,28} También se ha reportado que la reducción de la densidad ósea de la cortical y la subcortical alveolar se correlaciona con osteoporosis en estudios longitudinales.²⁹⁻³¹ Como lo reportó Hildebolt en 1977, la preponderancia de la evidencia indica que los maxilares de los sujetos con osteoporosis muestran masa ósea reducida.³² La tabla 1 resume la información disponible de la relación entre la pérdida ósea oral y sistémica.

ASOCIACIÓN ENTRE OSTEOPENIA, PÉRDIDA ÓSEA ALVEOLAR CON SEVERIDAD AUMENTADA Y PÉRDIDA DENTAL.

Se hipotetiza que la periodontitis resulta de las bacterias que producen factores que causan pérdida de soporte colágeno de los dientes, y pérdida de hueso alveolar. Los factores sistémicos pueden llevar a pérdida de DMO en el cuerpo, incluyendo pérdida ósea en el maxilar y en la mandíbula. La reducción local resultante, de la DMO en el hueso mandibular puede sentar la base para una pérdida ósea marginal más rápida por un reto comparable al de los factores de reabsorción de hueso por las bacterias y se podría esperar que resultara en una mayor reabsorción alveolar cresta. Adicional a este hallazgo, hay factores de riesgo sistémicos, como hábito de fumar, diabetes, dieta, y niveles hormonales, que afectan el nivel óseo sistémico, y pueden también afectar la periodontitis.

Aunque se ha pensado históricamente que la enfermedad periodontal es el resultado de un proceso infeccioso local, otros han sugerido que la enfermedad periodontal puede ser una manifestación temprana de una osteopenia

generalizada.³³

Se han propuesto muchos mecanismos potenciales por los que la osteoporosis o la pérdida ósea sistémica pueden asociarse con pérdida de inserción periodontal, reducción de la altura o de la densidad ósea alveolar, y pérdida ósea. Uno de estos mecanismos establece que la baja DMO o la pérdida de DMO pueden favorecer una reabsorción más rápida de hueso alveolar después de ser atacado por las bacterias periodontales. Con hueso oral menos denso en principio, la pérdida de hueso que rodea los dientes puede ocurrir más rápidamente. Otra teoría del mecanismo propone que los factores sistémicos que afectan la remodelación ósea también pueden modificar la respuesta de los tejidos locales a la infección periodontal.

Se sabe que personas con pérdida ósea generalizada han aumentado su producción sistémica de citoquinas (p.e. IL-1 e IL-6) que pueden tener efectos en los huesos del cuerpo, incluyendo los huesos de la cavidad oral. Se ha visto que la infección periodontal aumenta la producción de citoquinas, que, a su vez, aumentan la actividad osteoclástica local, produciendo reabsorción ósea incrementada. Un tercer mecanismo se relacionaría con factores genéticos que predisponen a un individuo a la pérdida ósea sistémica, y que también influirían o predispondrían al individuo a una destrucción periodontal. También, ciertos factores de estilo de vida como el hábito de fumar y la ingesta baja de calcio, entre otros, pueden poner al individuo en riesgo de desarrollar osteopenia sistémica y pérdida ósea oral.

EL PAPEL DEL CALCIO COMO MODERADOR DE LAS RELACIONES ENTRE LA OSTEOPOROSIS Y ENFERMEDAD PERIODONTAL.

La osteoporosis y la osteopenia pueden influenciar la enfermedad periodontal y la pérdida ósea.³⁴ Más aún parece que un bajo nivel de calcio en la dieta determina una enfermedad periodontal más seria.³⁵ Aunque muchos estudios sugieren que en hombres y mujeres mayores, el mantenimiento de la densidad mineral ósea está asociada con mayor conservación de dientes, la evidencia no es aún concluyente. La terapia de

Tabla 1. Estudios sobre la relación entre la pérdida ósea sistémica y la pérdida ósea oral

Estudios	Oral	Sistémica	Tipo de estudio		Correlación
			Transversal	Longitudinal	
Earnshaw y col. ^a	Conteo de dientes	DMO Lumbar	✓		NO
Elders y col. ^b	Altura ósea/Conteo de dientes	DMO Lumbar	✓		NO
Klemetti y col. ²³	Altura ósea/Conteo de dientes	DMO Esquelética	✓		SI
Krall y col. ^c	Pérdida de dientes	DMO Esquelética		✓	SI
Jeffcoat y col. ^d	DMO mandibular	DMO cabeza de fémur	✓		SI
Hildebolt ³²	PIC	DMO lumbar/cabeza de fémur	✓		SI
Kribbs ²⁵	PIC	Normal Osteoporosis	✓		NO
Wactawski-Wende y col. ^e	Altura ósea	DMO Esquelética	✓		SI
von Wöwern y col. ²¹	PIC	DMO de antebrazo	✓		SI
Payne y col. ^f	Altura ósea/densidad ósea	Normal Osteopenia Osteoporosis		✓	SI
Yoshihara y col. ^g	PIC	Normal Osteopenia		✓	NO

DMO = Densidad mineral ósea; PIC = Pérdida de Inserción Clínica

a. Earnshaw SA, Keating N, Hosking DJ, Chilvers CE, Ravn P, McClung M, Wasnich RD. El conteo de dientes no predice la densidad mineral ósea en mujeres caucásicas con postmenopausia temprana. Grupo de estudio EPIC. *Int J Epidemiol* 1998;27:479-483.

b. Elders PJ, Habets LL, Netelenbos JC, van der Linden LW, van der Stelt PF. La relación entre la periodontitis y la masa ósea sistémica en mujeres entre 46 y 55 años. *J Clin Periodontol* 1992;19:492-496.

c. Krall EA, García RI, Dawson-Hughes B. El riesgo aumentado de pérdida dental está relacionado con la pérdida ósea en todo el cuerpo, la cadera y la columna. *Calcif Tissue Int* 1996;59:433-437.

d. Jeffcoat MK, Lewis CE, Reddy MS, Wang CY, Redford M. La pérdida ósea post-menopáusica y su relación con la pérdida ósea oral. *Periodontol* 2000;23:94-102.

e. Wactawski-Wende J, Hausmann E, Hovey K, Trevisan M, Grossi S, Genco RJ. La asociación entre osteoporosis y la altura de la cresta ósea alveolar en mujeres postmenopáusicas. *J Periodontol* 2005;76(11 Suppl):2116-2124.

f. Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Dunning DG, Patil KD. La asociación del cigarrillo con la pérdida ósea alveolar en mujeres postmenopáusicas. *J Clin Periodontol* 2000;27:658-664.

g. Yoshihara A, Seida Y, Hanada N, Miyazaki H. Estudio longitudinal de la relación entre la enfermedad periodontal y la densidad ósea mineral en adultos ancianos que viven en comunidad. *J Clin Periodontol* 2004;31:680-684.

reemplazo hormonal y los suplementos de calcio y vitamina D que son usados para prevenir o tratar la osteoporosis parecen tener también efectos benéficos en la retención de dientes.³⁶ Son necesarios estudios prospectivos futuros, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados, para confirmar estos hallazgos.

TRES RETOS PARA LA INTEGRIDAD PERIODONTAL

La integridad del periodonto en pacientes

osteoporóticos encara múltiples desafíos coexistentes. Los factores locales y sistémicos impactan la capacidad del huésped para mantener la homeostasis dentro de estos tejidos. Hipotéticamente, tres retos diferentes pueden estar influenciando la integridad periodontal en pacientes osteoporóticos, por lo tanto aumentan la susceptibilidad a la enfermedad periodontal y el agravamiento de los signos locales de la enfermedad (figura 7). En el contexto de la masa ósea reducida local y sistémica debida a la osteoporosis sistémica,

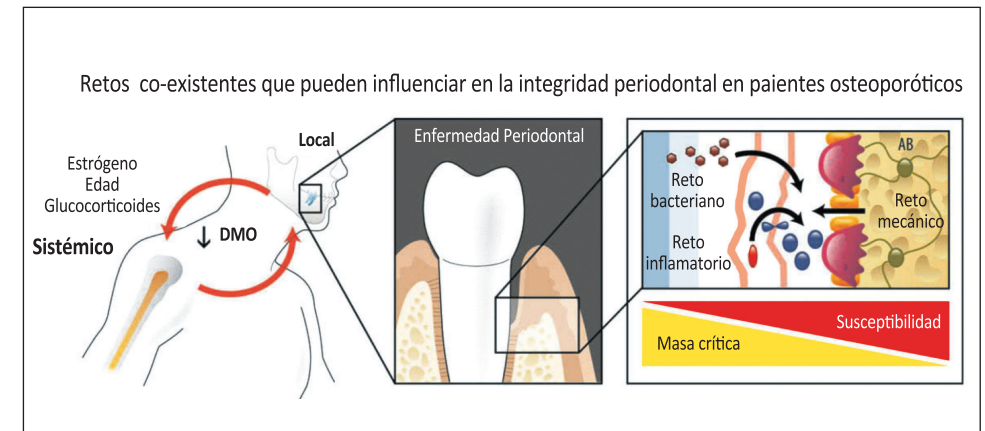
es posible que la reabsorción ósea inducida por la inflamación superimpuesta pueda conducir a potenciar la progresión de la pérdida ósea. Esto es particularmente cierto, con respecto a los roles de las citoquinas proinflamatorias (p.e.: IL-1, Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α), e IL-6) y la citoquina osteoclastogénica RANKL.¹⁴ En la osteoporosis primaria, está ausente el efecto modulador del estrógeno en la expresión de las citoquinas que reabsorben hueso IL-1, TNF-a, e IL-6. Hay grandes niveles de esas moléculas producidas en un proceso inflamatorio en mujeres postmenopáusicas con deficiencia de estrógenos, comparadas con un proceso inflamatorio en mujeres con niveles normales de estrógeno.^{14,37} Adicionalmente, en presencia de un ambiente mecánicamente desafiante como el que se manifiesta en la cavidad oral, la cantidad de micro-fracturas que se acumulan en el hueso alveolar, pueden señalar adicionalmente a los osteoclastos en un intento de reparar la arquitectura ósea ya comprometida.^{12,13}

OSTEOPOROSIS E IMPLANTES ORALES

El impacto de la osteoporosis en la calidad del hueso alveolar y su impacto potencial en el resultado de la terapia de implantes se ha evaluado por varios grupos.³⁸⁻⁴³ Varios estudios en humanos han reportado colocación exitosa de implantes en individuos osteoporóticos.⁴³⁻⁴⁶

No se ha encontrado ninguna correlación entre los registros DEXA y la falla de implantes, como lo muestran los estudios de casos y controles.⁴⁵ Un estudio retrospectivo que analizó 16 pacientes osteoporóticos que recibieron implantes mostró una tasa de supervivencia general de los implantes de 97% en el maxilar y 97.3% en la mandíbula con un seguimiento de seis meses a once años.⁴⁷

El éxito de los implantes en pacientes osteoporóticos relacionado con la presencia de la pérdida del hueso marginal alrededor de los implantes también se ha reportado. Von Wöwern y colaboradores no reportaron fallas en los implantes en ningún paciente sano

Figura 7. Mecanismo de Acción propuesto

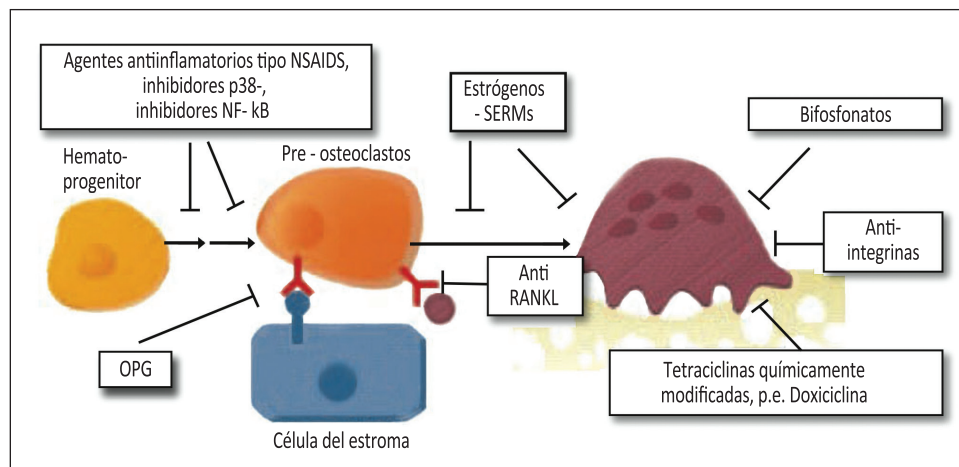
Múltiples retos coexistentes pueden influir la integridad periodontal en el paciente osteoporótico. Un frente microbiano, inflamatorio, y mecánico pueden crear una situación arrolladora para que el huésped mantenga la integridad del aparato de inserción. Sistémicamente la deficiencia de estrógeno puede potenciar la progresión de la periodontitis marginal, causando expresión aumentada de citoquinas osteoporóticas, o disminuyendo la cantidad de hueso alveolar. Localmente, los productos bacterianos, el número aumentado de citoquinas pro-inflamatorias, y un hueso alveolar estructuralmente alterado debido a una reducción significativa de la masa ósea puede aumentar la susceptibilidad del deterioro tisular, facilitando entonces la progresión de la enfermedad periodontal

u osteoporótico, aunque la pérdida de hueso marginal alrededor de los implantes colocados en pacientes con osteoporosis fue mayor.⁴⁸

Se ha visto consistentemente que el contacto del hueso al implante (CHI) está alterado en condiciones osteoporóticas,^{49,50} el CHI está significativamente disminuido en osteoporosis. En un estudio animal por Cho y colaboradores, la disminución más grande en el CHI se observó cuando se indujo un estado osteoporótico después de que la oseointegración había ocurrido. El CHI en el grupo de osteoporosis se reportó en 50% comparado con 79% en el grupo control.⁵⁰ Los resultados de estos estudios implican que aunque la oseointegración de los implantes en el hueso osteoporótico es posible, la estabilidad a largo plazo de los implantes puede estar comprometida por la enfermedad.

La literatura soporta los implantes dentales como una opción viable de tratamiento para pacientes con osteoporosis. Sin embargo, es importante entender que debido al metabolismo óseo alterado, puede ocurrir menos CHI con alto riesgo de pérdida ósea marginal. Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar los efectos a largo plazo de la osteoporosis en esta población.

Figura 8. Farmacología para tratar la pérdida ósea



En general, se pueden distinguir dos grupos entre todos los agentes farmacológicos conocidos: 1) agentes anti-reabsorción, y 2) agentes anabólicos. Estos ejercen efectos beneficiosos en el tratamiento del paciente osteoporótico atacando varias poblaciones celulares o modulando la interacción de ciertas células. **Fuente:** *Periodontology* 2000 2007;43:294–315.⁷³ Reproducido con permiso

MECANISMOS FARMACOLÓGICOS DE LA TERAPÉUTICA

Hay varias opciones de drogas terapéuticas disponibles para tratar la osteoporosis. Ellas impactan la densidad mineral ósea atacando diferentes poblaciones celulares involucradas en el proceso de remodelación ósea (Figura 8).

Bifosfonatos

En osteoporosis confirmadas, los bifosfonatos son considerados el tratamiento de primera línea en mujeres. Los bifosfonatos prescritos más frecuentemente son en la actualidad el alendronato sódico (Fosamax[®]) 10 mg al día o 70 mg una vez a la semana, el risedronato (Actonel[®]) 5 mg al día o 35 mg una vez a la semana, y/o ibandronato (Boniva[®]) una vez al mes. Un estudio soportado por un productor en 2007 sugirió que en pacientes que han sufrido un bajo impacto de fracturas en la cadera, una infusión (dosis inyectada anual de 5 mg de ácido zoledrónico (zometa[®]) reducía el riesgo de cualquier fractura en un 35% (de 13.9% a 8.6%), el riesgo de fractura vertebral de 3.8% a 1.7% y un riesgo de fractura no vertebral de 10.7% a 7.6%. Este estudio también encontró un beneficio en la mortalidad de 28% (0.6% en el grupo de estudio había muerto de cualquier causa

después de 1.9 años en oposición con un 13.3% del grupo control).

Los bifosfonatos orales son de absorción relativamente pobre, por lo tanto deben ser tomados con el estómago vacío sin comida ni bebida, por los siguientes 30 minutos. Están asociados con esofagitis y por lo tanto algunas veces son pobremente tolerados; su administración semanal o mensual (dependiendo de la preparación) disminuye la predisposición a la esofagitis, y hoy en día es el régimen estándar. Aunque la dosificación intermitente con las formulaciones intravenosas como el ácido zoledrónico evita los problemas de tolerancia oral, estos agentes están implicados en altas tasas en una afección oral rara pero debilitante llamada Osteonecrosis de la mandíbula (ONJ-ONM). La Sociedad Americana de Investigación Ósea y Mineral define las lesiones confirmadas de ONM como áreas de hueso expuesto en la región maxilofacial que no han cicatrizado dentro de las ocho semanas de la identificación por un profesional de la salud, en un paciente que ha recibido tratamiento con bifosfonato y no estuvo expuesto a terapia de radiación en la región Craneofacial.^{51,52}

Basados en la revisión de información publicada y no publicada, el riesgo de ONM asociada con terapia oral de bifosfonatos para la osteoporosis parece ser baja, estimada entre 1 en 10,000 pacientes y <1 en 100,000 años de tratamiento por paciente. Sin embargo, la incidencia de la ONM evoluciona rápidamente y la incidencia real puede ser mayor. El riesgo de ONM en pacientes tratados con altas dosis de bifosfonatos intravenosos para el cáncer es claramente mayor, en el rango de 1 – 10 por 100 pacientes (dependiendo de la duración de la terapia). Por esta razón, la terapia con bifosfonatos orales probablemente se prefiere, y la prescripción ahora recomienda que cualquier tratamiento odontológico se efectúe antes de comenzar el tratamiento.

Teriparatida

La PTH es una hormona potente con efectos anabólicos y catabólicos en el hueso. La Teriparatida (Forteo[®], PTH recombinante

Humana) se ha mostrado efectiva en el manejo de la osteoporosis.^{53,54} Estimula los osteoblastos, aumentando su actividad. Actualmente, se usa principalmente en pacientes con osteoporosis establecida que tienen particularmente baja DMO, muchos factores de riesgo de fractura, o quienes no toleran los bifosfonatos orales. Esta se suministra como una inyección diaria con el uso de un aditamento de inyección tipo pluma fuente.

La respuesta del hueso alveolar a la PTH se ha evaluado por varios investigadores.^{55–57} En un estudio animal por Millery col., los niveles de cresta ósea en las mandíbulas de ratas ovariectomizadas aumentaron significativamente.⁵⁶

Más aún, Barros y colaboradores, usando un modelo animal de periodontitis, mostraron una reabsorción ósea disminuida cuando se trataron los animales con PTH.⁵⁵ La PTH actualmente no se utiliza para tratar la pérdida ósea. Sin embargo, la administración sistémica puede tener beneficios en la cavidad oral.

Estrógeno

La deficiencia de estrógeno en la menopausia es la principal causa de osteoporosis en mujeres. Este actúa manteniendo la masa ósea y su retiro lleva a una reabsorción ósea acelerada. El estrógeno protege al hueso induciendo una señal paracrina originada en los osteoblastos y llevando a la muerte los pre-osteoclastos.⁵⁸ Esta establece una proporción apropiada entre los osteoblastos formadores de hueso y los osteoclastos que reabsorben el hueso en parte por la inducción de apoptosis de los osteoclastos. La terapia de reemplazo de estrógenos continúa como una buena opción de tratamiento para la prevención de la osteoporosis, y está siendo estudiada como una forma de prevenir la pérdida ósea alveolar. La terapia de reemplazo hormonal junto con los suplementos de calcio y vitamina D, parece tener efectos benéficos en la preservación de los dientes.⁵⁹

En una cohorte de 488 mujeres ancianas Krall y colaboradores encontraron asociación entre la terapia de reemplazo hormonal postmenopáusica (TRH) y la preservación dental. También hubo asociación entre la duración de la TRH y la preservación dental, con el odd del

edentulismo, reducido en 6% por cada año de terapia de TRH. Este estudio sugiere que la TRH postmenopáusica reduce el riesgo de edentulismo.⁶⁰

Moduladores Selectivos de Receptores del Estrógeno

Los moduladores selectivos de los receptores del estrógeno (SERMs) se unen selectivamente a los receptores de estrógeno e inhiben la reabsorción y el recambio óseo. Esto es posible porque ellos carecen de la estructura esteroide de los estrógenos, pero poseen una estructura terciaria que les permite unirse al receptor de los estrógenos.⁶¹ A diferencia de los estrógenos, que son uniformemente agonistas, los SERMs ejercen efectos agonistas o antagonistas selectivos en varios tejidos blanco de los estrógenos. El mecanismo de un agonismo/antagonismo mixto puede diferir dependiendo de la estructura química del SERM, pero en general, parece estar relacionado a la proporción de las proteínas co-activadoras a co-represoras en diferentes tipos celulares y la conformación del receptor del estrógeno inducido por la unión a la droga la que en cambio determina qué tan fuertemente el complejo droga/receptor recluta co-activadores en relación con los co-represores.

Clínicamente, los beneficios de la terapia con los SERMs en el hueso están bien establecidos. En las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, el tratamiento con los SERMs disminuye los marcadores de recambio óseo en un 30% a 40% después de un año, e incrementa la densidad ósea en 2-3% después de tres años. Esto también disminuye la incidencia de fracturas vertebrales en un 30-50%.⁶²⁻⁶⁵

Aunque los estudios de control que evalúan la pérdida ósea oral son necesarios, los SERMs parecen tener un potencial terapéutico excelente para minimizar las consecuencias locales y sistémicas de la osteoporosis postmenopáusica.

Ranelato De Estroncio

EL ranelato de estroncio oral (Protelos®) pertenece a una clase de drogas llamadas "agentes óseos de acción dual". Estos estimulan los receptores sensibles al calcio y producen

la diferenciación de los pre-osteoblastos en osteoblastos que aumentan la formación ósea. Además potencia la secreción de osteoprotegerina por parte de los osteoblastos, por tanto inhibe la diferenciación de osteoclastos en relación con el sistema RANKL, que conlleva al decrecimiento de la reabsorción ósea.⁶⁶ El ranelato de estroncio es prescrito para el tratamiento de osteoporosis para prevenir la fractura vertebral y de cadera. En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, el ranelato de estroncio 2 g/día incrementa la DMO.⁶⁷ Este tratamiento se ha asociado con reducciones de fracturas vertebrales del 49% en relación con los grupos control.⁶⁸ El ranelato de estroncio ha mostrado también eficacia significativa contra las fracturas periféricas y de cadera.⁶⁹ Aunque el ranelato de estroncio parece ser protector contra fracturas en el paciente osteoporótico e incrementa los valores de DMO, aún no se ha aprobado por la FDA para uso terapéutico en Estados Unidos.

Denosumab

El denosumab es un anticuerpo monoclonal neutralizante humano al RANKL, mimetizando la función biológica de la OPG.⁷⁰ Usando un régimen intermitente cada tres o seis meses, los estudios de eficacia clínica del denosumab demostraron una fuerte inhibición de la reabsorción ósea observada por reducciones de hasta 88% en los niveles de telopéptido C sérico, un indicador de remodelación ósea, con una rápida aparición de la acción tres días después de la administración y con un efecto sostenido pero reversible anti-reabsorción.^{71,72} En un año, el tratamiento con denosumab aumentó significativamente la densidad mineral del hueso, especialmente en la columna lumbar y, en menor extensión el radio de cadera total y radio distal. Los beneficios clínicos del denosumab fueron similares o excedieron a aquellos inducidos por el alendronato y revelaron dosis-dependencia.⁷² Aparte del incremento establecido de dispepsia durante el tratamiento de bifosfonatos, no se observaron diferencias significativas en eventos adversos entre los grupos de tratamiento. En resumen el reporte de McClung y colegas presentó un agente anti-reabsorción prometedor y

presumiblemente seguro para el armamentario de drogas en el tratamiento de la osteopenia y la osteoporosis en la mujeres postmenopáusicas.⁷² El denosumab ha estado en evaluación por su consideración en el uso clínico y puede estar disponible en 2010.

Conclusión

Aunque la causalidad entre la pérdida ósea sistémica y la pérdida ósea oral no ha sido completamente dilucidada, la evidencia actual demuestra una asociación plausible entre estas dos enfermedades. Los resultados de los estudios implican que los individuos con pérdida ósea sistémica o pérdida ósea oral deberían ser manejados de cerca con un protocolo clínico que minimice el deterioro posterior de sus estructuras óseas sistémicas u orales.

Se necesitan estudios clínicos aleatorizados controlados adicionales para clarificar la causalidad y/o asociación entre la pérdida ósea sistémica o la pérdida ósea oral.

Agradecimiento

Este trabajo ha sido apoyado por NIH/NIDCR DE 13397. Los autores agradecen al Sr. Chris Jung por su ayuda con las figuras.

Lecturas Complementarias

Cohen MM Jr. The new bone biology: pathologic, molecular, and clinical correlates. *Am J Med Genet A* 2006; 140:2646-2706.

Hardy R, Cooper MS. Bone loss in inflammatory disorders. *J Endocrinol* 2009;3:309-320.

Seeman E, Delmas PD (2006). Bone quality—the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006;354:2250-2261.

Skerry TM. The response of bone to mechanical loading and disuse: fundamental principles and influences on osteoblast/osteocyte homeostasis. *Arch Biochem Biophys* 2008;473:117-123.

Solomon DH, Rekedal L, Cadarette SM. Osteoporosis treatments and adverse events. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:363-368.

REFERENCIAS

1. Galliera E, Locati M, Mantovani A, Corsi MM. Chemokines and bone remodeling. *Int J Immuno* -

pathol Pharmacol 2008;21:485-491.

2. Tilg H, Moschen AR, Kaser A, Pines A, Dotan I. Gut, inflammation and osteoporosis: Basic and clinical concepts. *Gut* 2008;57:684-694.

3. Mundy GR. Osteoporosis and inflammation. *Nutr Rev* 2007;65:S147-151.

4. Romas E, Gillespie MT. Inflammation-induced bone loss: Can it be prevented? *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:759-773.

5. De Martinis M, Di Benedetto MC, Mengoli LP, Ginaldi L. Senile osteoporosis: Is it an immune-mediated disease? *Inflamm Res* 2006;55:399-404.

6. Clowes JA, Riggs BL, Khosla S. The role of the immune system in the pathophysiology of osteoporosis. *Immunol Rev* 2005;208:207-227.

7. Ginaldi L, Di Benedetto MC, De Martinis M. Osteoporosis, inflammation and ageing. *Immun Ageing* 2005;2:14.

8. Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect* 2007;13(Suppl 4):3-10.

9. Serhan CN. Clues for new therapeutics in osteoporosis and periodontal disease: New roles for lipoxigenases? *Expert Opin Ther Targets* 2004;8:643-652.

10. Reinhardt RA, Payne JB, Maze CA, Patil KD, Gallagher SJ, Mattson JS. Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol* 1999;70:823-828.

11. Wactawski-Wende J, Grossi SG, Trevisan M, Genco RJ, Tezal M, Dunford RG, Ho AW, Hausmann E, Hreshchyslyn MM. The role of osteopenia in oral bone loss and periodontal disease. *J Periodontol* 1996;67:1076-1084.

12. Burr DB, Martin RB, Schaffler MB, Radin EL. Bone remodeling in response to in vivo fatigue micro damage. *J Biomech* 1985;18:189-200.

13. Mori S, Burr DB. Increased intracortical remodeling following fatigue damage. *Bone* 1993;14:103-109.

14. Lerner UH. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of postmenopausal osteoporosis. *J Dent Res* 2006;85:596-607.

15. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: Concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005;115:3318-3325.

16. Parfitt AM. Targeted and nontargeted bone remodeling: Relationship to basic multicellular unit origination and progression. *Bone* 2002;30:5-7.

17. Tomkinson A, Gevers EF, Wit JM, Reeve J, Noble BS. The role of estrogen in the control of rat osteocyte apoptosis. *J Bone Miner Res* 1998;13:1243-1250.

18. Tomkinson A, Reeve J, Shaw RW, Noble BS. The death of osteocytes via apoptosis accompanies estrogen withdrawal in

- human bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3128–3135.
19. Frost HM. Treatment of osteoporoses by manipulation of coherent bone cell populations. *Clin Orthop Relat Res* 1979;143:227–244.
20. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994;4:368–381.
21. von Wörm N, Klausen B, Kollerup G. Osteoporosis: A risk factor in periodontal disease. *J Periodontol* 1994;65:1134–1138.
22. Taguchi A, Tanimoto K, Sueti Y, Ohama K, Wada T. Relationship between the mandibular and lumbar vertebral bone mineral density at different postmenopausal stages. *Dentomaxillofac Radiol* 1996; 25:130–135.
23. Klemetti E, Collin HL, Forss H, Markkanen H, Lassila V. Mineral status of skeleton and advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1994;21:184–188.
24. Horner K, Devlin H, Alsop CW, Hodgkinson IM, Adams JE. Mandibular bone mineral density as a predictor of skeletal osteoporosis. *Br J Radiol* 1996;69:1019–1025.
25. Kribbs PJ. Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. *J Prosthet Dent* 1990;63:218–222.
26. Kribbs PJ, Chesnut CH 3rd, Ott SM, Kilcoyne RF. Relationships between mandibular and skeletal bone in a population of normal women. *J Prosthet Dent* 1990;63:86–89.
27. Kribbs PJ, Chesnut CH 3rd, Ott SM, Kilcoyne RF. Relationships between mandibular and skeletal bone in an osteoporotic population. *J Prosthet Dent* 1989;62:703–707.
28. Law AN, Bollen AM, Chen SK. Detecting osteoporosis using dental radiographs: A comparison of four methods. *J Am Dent Assoc* 1996;127:1734–1742.
29. Civitelli R, Pilgram TK, Dotson M, Muckerman J, Lewandowski N, Armamento-Villareal R, Yokoyama-Crothers N, Kardaris EE, Hauser J, Cohen S, Hildebolt CF. Alveolar and postcranial bone density in postmenopausal women receiving hormone/estrogen replacement therapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Int Med* 2002;162:1409–1415.
30. Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil KD. Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. *Osteoporos Int* 1999;10:34–40.
31. Payne JB, Zachs NR, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil K. The association between estrogen status and alveolar bone density changes in postmenopausal women with a history of periodontitis. *J Periodontol* 1997;68:24–31.
32. Hildebolt CF. Osteoporosis and oral bone loss. *Dentomaxillofac Radiol* 1997;26:3–15.
33. Whalen JP, Krook L. Periodontal disease as the early manifestation of osteoporosis. *Nutrition* 1996;12:53–54.
34. Kaye EK. Bone health and oral health. *J Am Dent Assoc* 2007;138:616–619.
35. Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M, Genco RJ. Calcium and the risk for periodontal disease. *J Periodontol* 2000;71:1057–1066.
36. Dervis E. Oral implications of osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100:349–356.
37. Krejci CB, Bissada NF. Women's health issues and their relationship to periodontitis. *J Am Dent Assoc* 2002;133:323–329.
38. Neukam FW, Flemmig TF. Local and systemic conditions potentially compromising osseointegration. Consensus report of Working Group 3. *Clin Oral Implants Res* 2006;17 Suppl 2:160–162.
39. von Wörm N. General and oral aspects of osteoporosis: A review. *Clinical Oral Investig* 2001;5:71–82.
40. Weber RL, Wiesen MJ, Iacono VJ, Baer PN. Osteoporosis: A risk factor for dental implants and in the prognosis of periodontal therapy. *Periodontol Clin Investig* 1997;19:5–8.
41. Shibli JA, Aguiar KC, Melo L, Ferrari DS, d'Avila S, Iezzi G, Piattelli A. Histologic analysis of human peri-implant bone in type 1 osteoporosis. *J Oral Implantol* 2008;34:12–16.
42. Shibli JA, Grande PA, d'Avila S, Iezzi G, Piattelli A. Evaluation of human bone around a dental implant retrieved from a subject with osteoporosis. *Gen Dent* 2008;56:64–67.
43. Fujimoto T, Niimi A, Nakai H, Ueda M. Osseointegrated implants in a patient with osteoporosis: A case report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996;11: 539–542.
44. Degidi M, Piattelli A. Immediately loaded bar-connected implants with an anodized surface inserted in the anterior mandible in a patient treated with diphosphonates for osteoporosis: A case report with a 12-month follow-up. *Clin Implant Dent Relat Res* 2003;5:269–272.
45. Becker W, Hujuel PP, Becker BE, Willingham H. Osteoporosis and implant failure: An exploratory case-control study. *J Periodontol* 2000;71:625–631.
46. Friberg B. Treatment with dental implants in patients with severe osteoporosis: A case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1994;14:348–353.
47. Friberg B, Ekstubb A, Mellström D, Sennerby L. Brånemark implants and osteoporosis: A clinical exploratory

- study. *Clin Implant Dent Relat Res* 2001;3:50–56.
48. von Wörm N, Gotfredsen K. Implant-supported overdentures, a prevention of bone loss in edentulous mandibles? A 5-year follow-up study. *Clin Oral Implants Res* 2001;12:19–25.
49. Keller JC, Stewart M, Roehm M, Schneider GB. Osteoporosis-like bone conditions affect osseointegration of implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004;19:687–694.
50. Cho P, Schneider GB, Krizan K, Keller JC. Examination of the bone-implant interface in experimentally induced osteoporotic bone. *Implant Dent* 2004;13:79–87.
51. Burr DB. Summary of ASBMR Task Force on ONJ. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007;7:354–355.
52. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E; American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22:1479–1491.
53. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmann AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434–1441.
54. Misof BM, Roschger P, Cosman F, Kurland ES, Tesch W, Messmer P, Dempster DW, Nieves J, Shane E, Fratzl P, Klaushofer K, Bilezikian J, Lindsay R. Effects of intermittent parathyroid hormone administration on bone mineralization density in iliac crest biopsies from patients with osteoporosis: A paired study before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1150–1156.
55. Barros SP, Silva MA, Somerman MJ, Nociti FH Jr. Parathyroid hormone protects against periodontitis-associated bone loss. *J Dent Res* 2003;82:791–795.
56. Miller SC, Hunziker J, Mechem M, Wronski TJ. Intermittent parathyroid hormone administration stimulates bone formation in the mandibles of aged ovariectomized rats. *J Dent Res* 1997;76:1471–1476.
57. Padbury AD Jr, Tözüm TF, Taba M Jr, Ealba EL, West BT, Burney RE, Gauger PG, Giannobile WV, McCauley LK. The impact of primary hyperparathyroidism on the oral cavity. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3439–3445.
58. Krum SA, Miranda-Carboni GA, Hauschka PV, Carroll JS, Lane TF, Freedman LP, Brown M. Estrogen protects bone by inducing Fas ligand in osteoblasts to regulate osteoclast survival. *EMBO J* 2008;27:535–545.
59. Krall EA. Osteoporosis and the risk of tooth loss. *Clin Calcium* 2006;16:287–290.
60. Krall EA, Dawson-Hughes B, Hannan MT, Kiel DP. Postmenopausal estrogen replacement and tooth retention. *Compend Contin Educ Dent Suppl* 1998;S17–22.
61. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogenreceptor modulators—mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 348:618–629.
62. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, Draper M, Christiansen C. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641–1647.
63. Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, Argueta R, Caplan RH, Knickerbocker RK, Riggs BL. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: A randomized trial. *J Bone Miner Res* 1998;13:1747–1754.
64. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Glüer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637–645.
65. Johnston CC Jr, Bjarnason NH, Cohen FJ, Shah A, Lindsay R, Mitlak BH, Huster W, Draper MW, Harper KD, Heath H 3rd, Gennari C, Christiansen C, Arnaud CD, Delmas PD. Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipid levels in early postmenopausal women: Three-year data from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Int Med* 2000;160:3444–3450.
66. Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, Diaz-Curiel M, Compston J, Marquis P, Cormier C, Isaia G, Badurski J, Wark JD, Collette J, Reginster JY. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20:1663–1673.
67. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C, Lorenc R, Pors-Nielsen S, De Verjoul MC, Roces A, Reginster JY. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis—A 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2060–2066.
68. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of strontium

relate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350:459–468.

69. Reginster JY, Seeman E, De Vermeulen MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogel/aer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816–2822.

70. Lewiecki EM. RANK ligand inhibition with denosumab for the management of osteoporosis. *Expert Opin Biol Ther* 2006;6:1041–1050.

71. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, Liu Y, San Martin J, Amg Bone

Loss Study Group. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: A randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008;43:222–229.

72. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, Peacock M, Miller PD, Lederman SN, Chesnut CH, Lain D, Kivitz AJ, Holloway DL, Zhang C, Peterson MC, Bekker PJ; AMG 162 Bone Loss Study Group.

Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006;354:821–831.

73. Kirkwood KL, Cirelli JA, Rogers JE, Giannobile WV. Novel host response therapeutic approaches to treat periodontal diseases. *Periodontol* 2000 2007;43:294–315.

CAPÍTULO 12

Asociación entre la Periodontitis y la Artritis Reumatoidea

P. Mark Bartold, Angelo J. Mariotti

INTRODUCCIÓN

Dos de las enfermedades inflamatorias crónicas más comunes que afectan a los humanos son la periodontitis y la artritis reumatoidea. Ambas se caracterizan por una reacción inflamatoria exuberante en los tejidos locales asociados con destrucción significativa de los tejidos duros y blandos. Además, estas condiciones tienen patrones similares de historia natural y su patogénesis, orquestada por inmunogenética, infiltración celular, enzimas y citoquinas, es similar. No es sorprendente que las implicaciones del tratamiento y manejo tanto de la periodontitis como de la artritis reumatoidea incluyan tratamiento de los síntomas clínicos, modulación de la respuesta inflamatoria, y opciones quirúrgicas. Mientras que la aparición de la inflamación en la periodontitis está relacionada con la respuesta del huésped a las bacterias de la biopelícula subgingival, el estímulo agresor en la artritis reumatoidea es aún desconocido. De todas formas, dados los procesos patológicos tan similares, cuando la periodontitis y la artritis reumatoidea coexisten en el mismo paciente, la plausibilidad de un mecanismo patogénico común subyacente (no etiológico) es digno de consideración.

En años recientes se ha incrementado el número de reportes que confirman asociación entre estas dos enfermedades, y se han propuesto numerosos modelos para ésta. Por lo tanto, el propósito de este capítulo es revisar las similitudes entre estas dos enfermedades inflamatorias crónicas y considerar la evidencia para una asociación entre la periodontitis y la artritis reumatoidea.

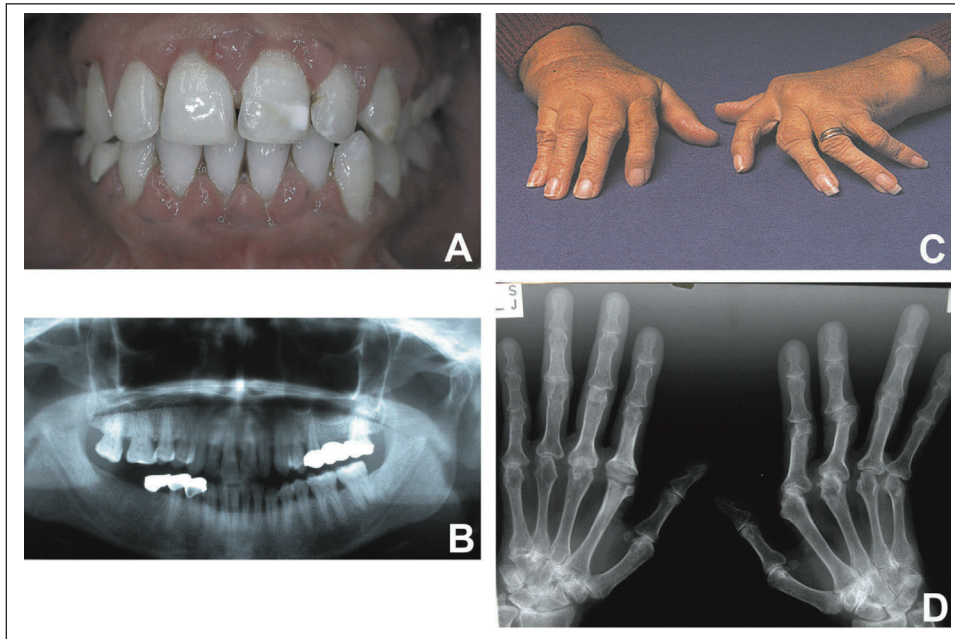
Los objetivos educativos de este capítulo son:

1. Entender las asociaciones potenciales entre la artritis reumatoidea y la periodontitis.
2. Explorar las diferentes hipótesis que argumentan la asociación entre salud oral, enfermedad periodontal, y artritis reumatoidea.
3. Entender la relevancia clínica de dicha asociación.

ENFERMEDADES PERIODONTALES

Aunque las enfermedades periodontales se manifiestan como una amplia variedad de condiciones heredadas y adquiridas que afectan el periodonto, las enfermedades gingivales y las enfermedades destructivas periodontales (p.e. las periodontitis crónicas) comprenden la mayoría de las condiciones periodontales.¹ La gingivitis inducida por placa, como su nombre lo sugiere está confinada a los tejidos gingivales, mientras que las diferentes formas de periodontitis afectan todos los componentes del periodonto (encia, hueso alveolar, ligamento periodontal, y cemento).

En general, ambas condiciones demuestran que todos los signos y síntomas clásicos de inflamación crónica, incluyen enrojecimiento, e inflamación de los tejidos, pérdida de la forma arquitectónica, y función reducida (figura 1.). Si la respuesta inflamatoria no es restringida por el huésped, o si se deja sin tratar, la destrucción inflamatoria puede ser tan severa que pone los dientes en riesgo y la pérdida dental puede ser el fin de la enfermedad periodontal. El diagnóstico de gingivitis o periodontitis está basado principalmente en los resultados de la historia médica y odontológica y un examen clínico que investiga parámetros como profundidad al sondaje, inflamación gingival, pérdida de inserción clínica, compromiso de furcaciones, movilidad dental,

Figura 1. Apariencia clínica y radiográfica de periodontitis y artritis reumatoideaA. Apariencia Clínica
C. Apariencia radiográficaB. Apariencia Clínica
D. Apariencia radiográfica

evidencia radiográfica de pérdida ósea, y pérdida de dientes. Aunque se ha propuesto una pléora de pruebas diagnósticas de laboratorio, ninguna ha probado ser particularmente útil. Actualmente, la periodontitis es considerada como una familia de enfermedades relacionadas que pueden diferir en su historia natural, causa, rata y patrón de progresión, y respuesta al tratamiento.²

Se piensa que Los factores etiológicos, genéticos, y ambientales, cuentan para esta variabilidad. El factor crítico para la periodontitis es el desarrollo de una biopelícula bacteriana subgingival. Sin embargo, debe notarse que aunque la infección bacteriana es necesaria, no es suficiente para que la enfermedad se desarrolle y hay muchos otros factores que deben estar presentes para que se dé una franca periodontitis clínicamente evidente.

ARTRITIS REUMATOIDEA

La artritis reumatoidea también es una enfermedad inflamatoria crónica, y al igual

que la enfermedad periodontal muestra signos clínicos de inflamación, incluyendo tumefacción, dolor, calor, y pérdida de función. Clínicamente, esta condición se caracteriza por inflamación de las articulaciones, reblandecimiento de las articulaciones a la palpación, rigidez matutina, impedimento severo para el movimiento, degeneración de las articulaciones sinoviales, y evidencia radiográfica de cambios en la articulación (figura 1).³

La aparición de la artritis reumatoidea puede ser aguda o subaguda y puede incluir aparición palindrómica, presentación monoarticular (en forma aguda y lenta), sinovitis extra-articular, (tendosinovitis, bursitis,) aparición polimiálgica, así como síntomas generales (malestar, fatiga, pérdida de peso, fiebre). Una cantidad de pruebas de laboratorio se usan para ayudar en el diagnóstico de la artritis reumatoidea, incluyendo medición de la rata de sedimentación de eritrocitos, proteínas de fase aguda, viscosidad plasmática y medición de proteínas citrulinadas.

Tabla 1. Actividad de la enfermedad en Periodontitis y Artritis Reumatoidea

Periodontitis	Artritis Reumatoidea
<i>Periodontitis bien mantenida</i> Periodontitis iniciada, pero con tratamiento puede ser detenida y con apropiado mantenimiento, ocurre muy poca progresión.	<i>Artritis Reumatoidea Autolimitante</i> Después del inicio de la enfermedad, esta no progresa a formas más severas.
<i>Periodontitis refractaria</i> La periodontitis establecida puede ser aceptablemente controlada con una combinación de tratamientos simples y complejos. En algunos casos puede ocurrir alguna progresión, aunque usualmente pequeña.	<i>Artritis Reumatoidea fácilmente controlada</i> Una vez la enfermedad se establece, su progresión puede ser aceptablemente controlada con tratamientos simples incluyendo medicamentos de "primera línea".
<i>Periodontitis extremadamente refractaria</i> Una vez establecida, a pesar de varios protocolos de tratamiento, la enfermedad progresa en el tiempo (no necesariamente de manera lineal) y puede resultar aún en pérdida dental.	<i>Artritis Reumatoidea progresiva</i> Después de establecida, la enfermedad continúa progresando, causando daño articular significativo. Los tratamientos avanzados que incluyen medicamentos de "segunda línea" y drogas anti-reumáticas que modifican la enfermedad son de poca ayuda para detener la progresión de la enfermedad

Adaptado de *J Clin Periodontol* 2003;30:761-772.²²

De estas, la rata de eritrosedimentación y la proteína c reactiva sérica proporcionan la mejor información sobre la respuesta de fase aguda. Los niveles de proteína c reactiva correlacionan bien con la evaluación clínica y los cambios radiográficos.

Recientemente se ha establecido que una prueba positiva para péptidos citrulinados, con su alta sensibilidad y especificidad, está muy cerca de ser una prueba diagnóstica para artritis reumatoidea.⁴ Históricamente, la extensión de los cambios anatómicos que ocurren en las articulaciones de los pacientes con artritis reumatoidea han sido evaluados mediante radiografías. Más recientemente, la ultrasonografía y la imagen de resonancia magnética han ganado aceptación para el estudio de articulaciones, tendones, y compromiso bursal en artritis reumatoidea. El curso clínico de la artritis reumatoidea fluctúa y el pronóstico de esta enfermedad es impredecible. En la mayoría de las situaciones, la artritis reumatoidea se considera una enfermedad multifactorial resultado de una combinación de huésped, ambiente, e influencias genéticas.

TIPOS DE ARTRITIS REUMATOIDEA Y PERIODONTITIS

En general, la artritis reumatoidea puede clasificarse en tres diferentes tipos dependiendo de su manifestación y respuesta al tratamiento. Estas han sido llamadas autolimitantes, fácilmente

controladas, y progresivas.⁵ Parece que para la mayoría de personas diagnosticadas con artritis reumatoidea, la progresión es inevitable. Aún después del manejo con medicamentos de segunda línea, solo una pequeña proporción logrará una remisión de más de tres años. La mayoría de pacientes continúan teniendo progresión de la enfermedad mientras toman estos medicamentos.⁶ En general estos pacientes tienen un número bajo de indicadores de pronóstico, lo que implica la incapacidad sistémica significativa de la respuesta inflamatoria e inmune que normalmente serían protectoras contra dicha enfermedad. Similar a la artritis reumatoidea, la periodontitis también se manifiesta en tres formas generales: progresión rápida, progresión moderada, y no progresión de la enfermedad periodontal.⁷ Hoy en día estas han sido llamadas agresivas o crónicas, y pueden existir en formas estables o activas de la enfermedad.¹

LA PERIODONTITIS Y LA ARTRITIS REUMATOIDEA SON ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

Tanto en la artritis reumatoidea como en la periodontitis, la inflamación parece iniciarse por un estímulo antigénico (en la forma de péptido o de factor de virulencia), y una cascada subsecuente de inflamación aguda y crónica que lleva a un ciclo vicioso de liberación continua de mediadores proinflamatorios perpetuados por las propias células del huésped. Tanto las células residentes (células sinoviales y queratinocitos en artritis

reumatoidea, fibroblastos y osteoblastos en periodontitis) como las células inflamatorias migratorias son jugadores activos responsables de la destrucción observada en estas dos enfermedades inflamatorias crónicas. (Figura 2).

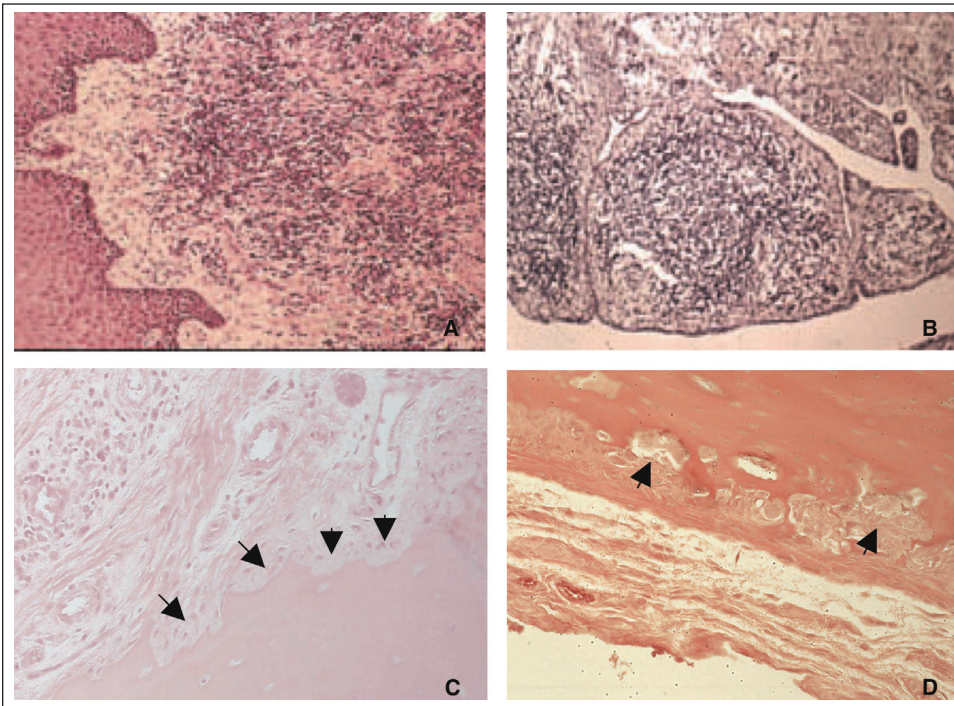
Durante la patogénesis de la periodontitis y de la artritis reumatoidea, hay liberación abundante de citoquinas y otros mediadores proinflamatorios (tabla 2). Aunque estos mediadores están presentes en la homeostasis del tejido normal, es durante el proceso inflamatorio, como el que se ve en la periodontitis y en la artritis reumatoidea, que se descontrolan y sobreviene la destrucción tisular.

Sin embargo, los mecanismos moleculares y celulares precisos que controlan la liberación y la acción de estas moléculas aún son poco entendidos. Las citoquinas liberadas por los linfocitos, los macrófagos, y los fibroblastos,

son diferentes y son responsables de los aspectos específicos de la reacción inflamatoria. Aunque están involucradas en la iniciación de las respuestas inmunes, estas citoquinas tienen un amplio rango de efectos en muchas células, llevando a proliferación celular y destrucción tisular aumentada.

El daño tisular en la periodontitis y en la artritis reumatoidea principalmente es orquestado por citoquinas y enzimas liberadas por células residentes y migradas que actúan por medios directos e indirectos. Las enzimas degradan la mayoría de proteínas de la matriz extracelular y son ampliamente responsables de la destrucción de la matriz vista en periodontitis y artritis reumatoidea. Las enzimas más responsables de la destrucción tisular son las metaloproteinasas de la matriz (MMPs). Estas constituyen una familia muy grande de enzimas con gran variedad

Figura 2. Apariencia histológica del tejido gingival y del tejido sinovial inflamados



Tejido gingival inflamado (A) y tejido sinovial inflamado (B). Nótese gran infiltrado celular inflamatorio en ambos especímenes. Apariencia histológica de reabsorción ósea ocurriendo en tejidos periodontales (C) y tejidos reumatoides (D). Nótese áreas de reabsorción ósea activa asociada con osteoclastos (flechas).

Tabla 2. Citoquinas involucradas en Periodontitis y Artritis Reumatoidea

Citoquina	Propiedades
Quimioquinas	Producidas por: Macrófagos, endotelio, fibroblastos, plaquetas, células T. Funciones: Quimiotaxis, activación de leucocitos.
IFN- α e IFN- β	Producidas por: Macrófagos (α), Fibroblastos (β) Potenciadas por: Endotoxinas bacterianas, TNF α , IL-1 Funciones: En todas las células: Estado antiviral, expresión aumentada de MHC clase I En células Natural Killer (NK): Activación
IFN- γ	Producidas por: Células NK, células T Potenciadas por: IL-2 Funciones: En macrófagos: Activación de la función microbicida Estimulación de algunas respuestas de anticuerpos
IL-1	Producida por: Macrófagos, endotelio, epitelio. Inducida por: Endotoxina bacteriana, leucotrienos, C5a, TNE, IL-6 Funciones: Activación de las células endoteliales: Inflamación, coagulación En PMN: Activación En Hipotálamo: Fiebre
IL-10	Producida por: Macrófagos, células T Funciones: En macrófagos: Inhibición de producción de IL-12. Expresión reducida de co-estimuladores y moléculas MHC clase II
IL-12	Producida por: Macrófagos, células dendríticas Funciones: En Células NK y T: Síntesis de IFN- γ y actividad citolítica aumentada Células T: Diferenciación de Th1
IL-15	Producida por: Macrófagos Funciones: En células NK: Proliferación En células T: Proliferación
IL-18	Producida por: Macrófagos Funciones: En células NK y células T: Síntesis de IFN- γ
IL-6	Producida por: Macrófagos, endotelio, células T Inducida por: Leucotrienos, endotoxinas bacterianas, C5a, TNE, IL-6 Funciones: En hígado: Proteínas de fase aguda En células B: Proliferación de células productoras de anticuerpos
TNF	Producida por: Macrófagos, células T Inducida por: Endotoxinas bacterianas, virus y protozoos, C5a, complejos inmunes, sustancia P, IL-1, IL-2, TNF- α Funciones: Activación celular endotelial: Inflamación, coagulación En PMN: Activación En hipotálamo: Fiebre En Hígado: Proteínas de fase aguda En músculo y tejido graso: Catabolismo

de sustratos y funciones (tabla 3). Estas células que liberan MMPs en periodontitis y artritis reumatoidea son polimorfonucleares (PMNs), fagocitos monocíticos, y fibroblastos. La IL-1 y la TNF- α pueden inducir la producción de colagenasa y de otras proteasas neutrales por parte de la mayoría de estas células.

Tanto para la artritis reumatoidea como para la periodontitis la progresión de la enfermedad ocurre como resultado de niveles muy altos de IL-1 β y TNF- α , y bajos niveles de citoquinas como la IL-10 y factor transformante de crecimiento β , que suprime la respuesta inmuno-inflamatoria. Adicionalmente, un desbalance entre los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (timpS) y las MMPs segregadas por macrófagos, fibroblastos, y otras células residentes e inflamatorias, es característico de las fases activas de la artritis reumatoidea y de periodontitis.

La destrucción ósea es un hallazgo común en la periodontitis y la artritis reumatoidea.

Esto ocurre como resultado de la disrupción de los procesos normalmente balanceados de reabsorción ósea y formación ósea. Los mediadores principales de reabsorción ósea son la PGE₂, la IL-1, el TNF- α , y la IL-6.

Tanto en periodontitis como en la artritis reumatoidea la respuesta inmune se regula por los genes que controlan las respuestas de las células T a los antígenos extraños. De esta forma se determina la naturaleza de la respuesta protectora de anticuerpos así como la magnitud de las respuestas inflamatorias destructivas del tejido.

PAPEL DE LA GENÉTICA EN LA ARTRITIS REUMATOIDEA Y LA PERIODONTITIS

El papel de la genética en la periodontitis y la artritis reumatoidea es de importancia considerable. Tanto en la periodontitis crónica como en la artritis reumatoidea hay una variación considerable en la manifestación clínica de la enfermedad. Gran parte de esta variación puede ser atribuida a factores genéticos.⁸ Muchas de estas diferencias en la manifestación de la enfermedad pueden relacionarse con la sobreexpresión o subexpresión de numerosas citoquinas y otros mediadores

inflamatorios. Se ha encontrado que de estos, la IL-1, la TNF- α y la PGE₂ están bajo un fuerte control genético. Se han publicado numerosos estudios respecto al así llamado "rasgo genético del monocito hiperreactivo", que tiene regiones genéticas comunes que influyen en la susceptibilidad a las enfermedades inflamatorias. Típico de este rasgo es la sobreproducción de mediadores proinflamatorios como la IL- β , el TNF- α , y la PGE₂, y es visto típicamente en pacientes con periodontitis agresiva.⁹ El concepto del estado hipersecretorio monocítico también se ha descrito para los pacientes con artritis reumatoidea.¹⁰ Muchos de los genes que regulan los perfiles de las citoquinas y las respuestas de los monocitos han sido mapeadas para la región del cromosoma 5 relacionada con el antígeno D del leucocito en el área de los genes de la TNF-B.¹¹ Como la artritis reumatoidea y la periodontitis se han asociado con este complejo de HLA, existe una base genética común para el rasgo del monocito observado, que relaciona la artritis reumatoidea con la periodontitis.

PAPEL DE LOS FACTORES AMBIENTALES EN LA PERIODONTITIS Y LA ARTRITIS REUMATOIDEA

Se ha reconocido de hace algún tiempo que la manifestación clínica de las enfermedades crónicas como las periodontitis y la enfermedad reumatoidea está influenciada significativamente por factores ambientales o "modificantes". Estos factores son algo que puede modificar o alterar la respuesta inflamatoria del huésped, e incluyen variables demográficas, socioeconómicas, estilos de vida, dieta, hormonales y psicológicas.

Debido a que los factores genéticos pueden pesar hasta el 50% del riesgo para la periodontitis y la artritis reumatoidea,^{8,12} otros factores que incluyen influencias ambientales e interacciones gen-ambiente, pueden explicar el resto. De los factores de riesgo ambientales identificados a la fecha, el hábito de fumar es probablemente el factor ambiental más importante que impacta muchas enfermedades crónicas. A través de sus efectos adversos en el sistema cardiovascular, la función inmune celular, y la fisiología tisular general, no es sorprendente que el cigarrillo sea considerado un factor de riesgo principal para el

Tabla 3. Metaloproteinasas de la Matriz en humanos y sus sustratos*

Nombre de Proteína	Sustratos de Colágeno	Sustrato de MEC - no Colágeno	Componentes del Sustrato de MEC no Estructurales
MMP-1	Colágeno tipo I,II,III,VII,VIII,X, y gelatina	Agrecán, caseína, nidogeno, serpinas, versican, perlecan, proteína que liga proteoglicano, y tenascina-C	Antiquimiotripsina- α 1, antitripsina- α 1/ inhibidor de la proteinasa- α 1, IGFBP-3, IGFBP-5, IL-1 β , selectina-L, ovostatina, péptido recombinante TNF- α , y SDF-1
MMP-2	Colágeno tipo I,IV,V,VII,X,XI,XIV, y gelatina	Agrecán, elastina, fibronectina, laminina, nidogeno, proteína que liga proteoglicano, y versican	MMP-9 activa, MMP-13 activa, FGF R1, IGF-BP3, IGF-BP5, IL-1 β , péptido TNF- α recombinante, y TGF- β
MMP-3	Colágeno tipo II,IV,IX,X y gelatina	Agrecán, caseína, decorina, elastina, fibronectina, laminina, nidogeno, perlecan, proteína que liga proteoglicano, y versican	Antiquimiotripsina- α 1, fibrinógeno proteinasa- α 1, IGF-BP3, selectina-L, ovostatina, pro-HB-EGF, pro-IL- β , pro-MMP-1, pro-MMP8, pro-MMP-9, pro-TNF- α , y SDF-1
MMP-7	Colágeno tipo I,II,III,IV,V,X, y XI	Agrecán, caseína, elastina, enactina, laminina, y proteína que liga proteoglicano	Integrina β 4, decorina, defensina, cadherin-E, Fas-L, plasminógeno, pro-MMP-2, pro-MMP-7, pro-TNF- α , transferrina, y syndecan
MMP-8	Colágeno tipo I,II,III,V,VI,VII,VIII,X, y gelatina	Agrecán, laminina, y nidogeno	Anti-plasmina- α 2 y pro-MMP-8
MMP-9	Colágeno tipo IV,V,VII,X, XIV, y XI	Fibronectina, laminina, nidogeno, proteína que liga proteoglicano, y versican	CXCL5, IL-1 β , IL-2-R, plasminógeno, pro-TNF- α , SDF-1, y TGF- β
MMP-10	Colágeno tipo III,IV, y gelatina	Fibronectina, laminina, y nidogeno	Pro-MMP-1, pro-MMP-8, y pro-MMP-10
MMP-11		Laminina	Antitripsina- α 1, inhibidor de la proteinasa- α 1, e IGFBP-1
MMP-12		Elastina	Plasminógeno
MMP-13	Colágeno tipo I,II,III,IV,V,IX,X,XI y gelatina	Agrecán, fibronectina, laminina, perlecan, y tenascina	Activador 2 de Plasminógeno, pro-MMP-9, pro-MMP-13, y SDF-1
MMP-14	Colágeno tipo I,II,III y gelatina	Agrecán, dermatán sulfato, proteoglicano, fibrina fibronectina, laminina, nidogeno, perlecan, tenascina, y vitronectina	α v β 3 integrina, CD44, gC1qR, pro-MMP2, pro-MMP-13, pro-TNF- α , SDF-1, y transglutaminasa tisular
MMP-15	Colágeno tipo I,II,III y gelatina	Agrecán, fibronectina, laminina, nidogeno, perlecan, tenascina, y vitronectin	Pro-MMP-2, pro-MMP-13, y transglutaminasa tisular
MMP-16	Colágeno tipo I, III, y gelatina	Agrecán, caseína, fibronectina, laminina, perlecan, y vitronectina	Pro-MMP-2 y pro-MMP-13
MMP-17	Gelatina	Fibrina y fibronectina	
MMP-19	Colágeno tipo I,IV y gelatina	Agrecán, caseína, fibronectina, laminina, nidogeno, y tenascina	
MMP-20		Agrecán, amelogenina, y cartilago	
MMP-21			α 1-antitripsina
MMP-23	Gelatina		
MMP-24	Gelatina	Condroitin sulfato, dermatin sulfato, y fibronectina	Pro-MMP-2 y pro-MMP-13
MMP-25	Colágeno tipo IV y gelatina	Fibrina y fibronectina	Pro-MMP-2
MMP-26	Colágeno tipo IV y gelatina	Caseína, fibrinógeno, y fibronectina	Inhibidor de la proteinasa β 1
MMP-28		Caseína	

*Nota: Muchas de estas sustancias se encontraron en el periodonto y en la sinovia. Adaptado de Somerville RPT, Oblander SA, Apte SS. Matrix metalloproteinases: old dogs with new tricks. *Genome Biol* 2003;4:216-226.

desarrollo de la artritis reumatoidea y de la periodontitis.^{13,14}

Otro factor ambiental de interés es el nivel socioeconómico. Este puede ser un factor significativo en el desenlace de muchas enfermedades crónicas, incluyendo la artritis reumatoidea y la periodontitis.^{15,16} Las razones para esto no están enteramente esclarecidas, aunque se ha sugerido que los individuos de nivel socioeconómico bajo pueden ser menos juiciosos con el cuidado de su salud general y tienen menos acceso al cuidado de la salud. Sin embargo, estas explicaciones no aclaran completamente esta relación.

A este respecto, también se ha propuesto una carga alostática en la desregulación de los procesos adaptativos fisiológicos, incluyendo la función inmune, que en salud mantiene estabilidad ante los factores de estrés. Se ha propuesto que la carga alostática puede seguir a un gradiente socioeconómico que es, en parte, responsable de las inequidades en las enfermedades crónicas como la periodontitis y la artritis reumatoidea. En este modelo, el nivel socioeconómico bajo conlleva una exposición aumentada al estrés psicosocial, que activa los mediadores alostáticos primarios, incluyendo un amplio rango de mediadores inflamatorios.

Bajo estas condiciones la desregulación de un rango de funciones inmunomodulatorias ocurre, posiblemente produciendo alteraciones en la extensión y severidad de las enfermedades crónicas.

LA PERIODONTITIS Y LA ARTRITIS REUMATOIDEA PUEDEN SER CLASIFICADAS COMO ENFERMEDADES “COMPLEJAS” O “ECOGENÉTICAS”

Recientemente, la periodontitis y la artritis reumatoidea se han considerado enfermedades “complejas” o “ecogenéticas”^{17,18} Una enfermedad compleja se define como un desorden con un componente genético aunque no sigue la ley mendeliana de un

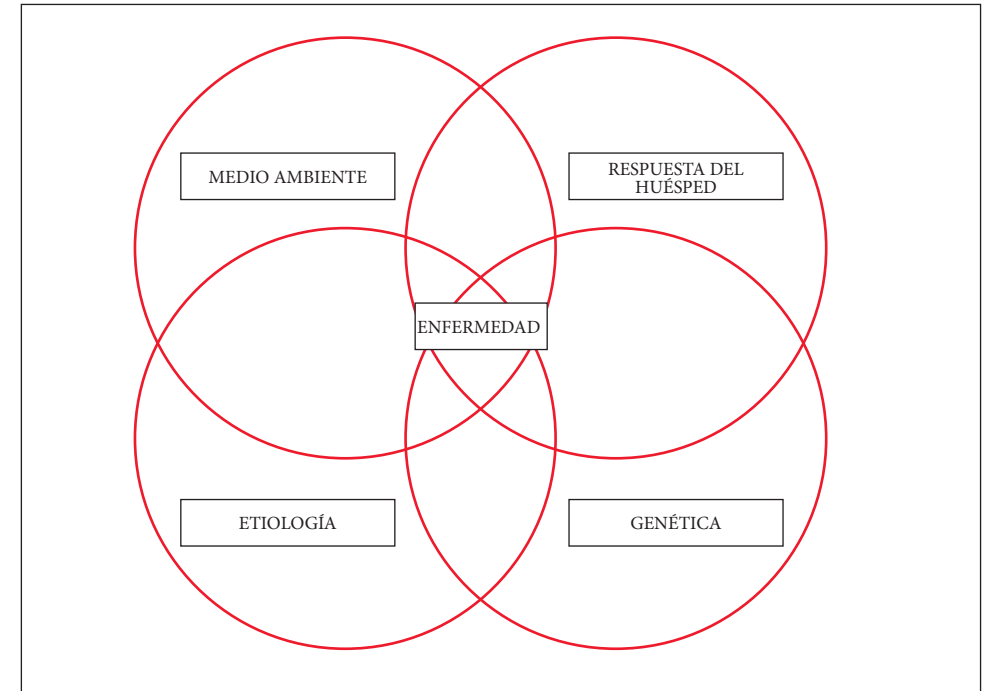
gen único dominante o un único gen recesivo (tabla 4). Como ambas variaciones genéticas hereditarias y los factores ambientales, como

Tabla 4. Características de las enfermedades complejas o ecogenéticas

- Las enfermedades interactúan con la ecología, la genética molecular, la toxicología, la salud pública, y la epidemiología ambiental.
- Son enfermedades crónicas comunes con una aparición en adultos que muestra agregación familiar, pero no siguen los patrones familiares mendelianos.
- Estas enfermedades parecen ser causadas por un número desconocido de múltiples genes, que interactúan con factores ambientales.
- En estas enfermedades, solo una pequeña porción (1% - 7%) de los individuos afectados muestran un gen mutante único transmitido por herencia mendeliana con transmisión característica.
- Estas familias genéticamente excepcionales a menudo tienen una edad temprana de aparición y tienen manifestaciones clínicas más severas

el hábito de fumar, la higiene, y las bacterias patógenas interactúan para determinar el riesgo de un individuo para desarrollar periodontitis y artritis reumatoidea, estas dos enfermedades se ajustan a esta definición de enfermedades complejas. Por tanto en estas enfermedades, en respuesta a un evento inicial, los agentes ambientales interactúan con los factores genéticos para afectar la susceptibilidad de la enfermedad (figura 3). Dichas interacciones inician y regulan reacciones inmuno-inflamatorias que se manifiestan en última instancia como signos clínicos de artritis reumatoideas o periodontitis. Aunque la comprensión del papel de la biopelícula dental como pivote en los eventos iniciales de la enfermedad periodontal es bien entendido, los eventos iniciadores de la artritis reumatoidea son menos claros, las interacciones entre los factores de riesgo ambientales y la genética ahora proporcionan valiosas pistas así como la naturaleza de enfermedades complejas como la periodontitis y la artritis reumatoidea. Uno de los factores de riesgo ambientales mejor reconocidos para ambas enfermedades es el hábito de fumar. Se ha mostrado que una relación entre el cigarrillo y los genes compartidos de HLA-DR, principales factores de riesgo genéticos para la artritis reumatoidea y la periodontitis, imparten un riesgo aumentado para el desarrollo de la artritis reumatoidea y la periodontitis. Desde este tipo de

Figura 3. Interacciones de la enfermedad entre periodontitis y artritis reumatoidea.



Las enfermedades periodontales y las artritis reumatoideas son clasificadas como enfermedades ecogenéticas o complejas que involucran interacciones intrincadas entre las respuestas del huésped, los factores ambientales, los factores etiológicos, y la genética.

estudios será posible definir los diferentes factores de riesgo ambientales, que en ciertos contextos genéticos, iniciarían reacciones inmunes adversas, que conducirían en últimas a síntomas clínicos en varios subgrupos de pacientes susceptibles.

En años recientes ha habido un interés considerable en identificar polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) y estrategias genéticas estadísticas, tales como el mapeo de haplotipos para identificar genes que pueden ser de importancia en enfermedades complejas tales como la artritis reumatoidea y la periodontitis.

Aunque un simple mapeo uno a uno entre el gen de la enfermedad y el fenotipo de la enfermedad no ocurre en las enfermedades complejas, esto no debería reducir la importancia de tratar de identificar genes que determinen diferencias individuales en la susceptibilidad a la enfermedad para la artritis reumatoidea y la periodontitis. Un entendimiento e identificación

de mutaciones genéticas en enfermedades complejas, usando estudios de asociación de genoma amplio, pueden ser fuentes genéticas de variación en riesgo de enfermedad y deberían permitir entender mejor los efectos ambientales.

LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y LA ARTRITIS REUMATOIDEA TIENEN INTERRELACIONES SIGNIFICATIVAS CON OTRAS CONDICIONES SISTÉMICAS

El enfoque de este libro es la asociación de las enfermedades periodontales con un gran número de condiciones sistémicas, incluyendo diabetes, parto pretérmino con bebés de bajo peso, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar, obesidad, y osteoporosis. En el contexto de este capítulo, que considera la interacción potencial entre periodontitis y artritis reumatoidea, es

de interés notar que todas estas enfermedades han sido también asociadas con individuos que sufren de artritis reumatoidea (tabla 5). Aún después de contar con variables de confusión, incluyendo varias medicaciones, muchos estudios han sido capaces de demostrar relaciones significativas entre la artritis reumatoidea y otras condiciones sistémicas.¹⁹ La característica subyacente en estas relaciones parece ser una inflamación crónica no regulada tanto en periodontitis como en artritis reumatoidea.

Tabla 5. Condiciones sistémicas reportadas como asociadas con Periodontitis y con Artritis Reumatoidea

Enfermedad Cardiovascular
Diabetes
Obesidad
Problemas Obstétricos
Condiciones Pulmonares
Condiciones Renales
Cancer

CUÁL ES LA EVIDENCIA PARA UNA RELACIÓN ENTRE LA PERIODONTITIS Y LA ARTRITIS REUMATOIDEA?

Por más de 80 años ha habido reportes en la literatura concernientes a una posible relación entre las artritis reumatoidea y periodontitis. Cierta número de revisiones y comentarios en este tópico se han publicado.²⁰⁻²⁴

Uno de los primeros reportes sobre esta relación fue escrito por Sachs, quien comentó en 1926 que la relación entre “gelenkrheumatismus y paradentose” era una cuestión de “constitución con predisposición a ambas condiciones”. (Tomado de Helminen-Pakkala).²⁵ Desde entonces, algún número de estudios consideraron la relación entre la enfermedad periodontal y la artritis reumatoidea con poco consenso como si este fuera en realidad posible.

En los últimos treinta años, se ha publicado un flujo constante de artículos que revisan esta relación. Por ejemplo, no se vio incremento de cualquier enfermedad dental, incluyendo la enfermedad periodontal, en un grupo de pacientes surafricanos con condiciones avanzadas de patología articular.²⁶ Similarmente, un estudio de pacientes japoneses con artritis reumatoidea no encontró evidencia de niveles elevados de anticuerpos séricos contra diferentes patógenos periodontales.²⁷

Un estudio que consideró características clínicas e inmunológicas de periodontitis reportó que los pacientes con artritis reumatoidea no eran un grupo de riesgo para condiciones periodontales avanzadas.²⁸ Más aún, un estudio de casos y controles en un grupo de pacientes escandinavos (204 casos y 204 controles) reportaron una tendencia hacia mejores condiciones periodontales para los pacientes con artritis reumatoidea.²⁹ Un estudio de pacientes noruegos con artritis reumatoidea de edades entre 44 y 56 años no encontró correlación entre la pérdida de dientes y la artritis reumatoidea.³⁰ En un estudio que usó datos epidemiológicos, 523 individuos, inicialmente vistos durante el primer estudio nacional de examen de salud y nutrición (NHANES I) de 1971 a 1975, no exhibieron correlación con artritis auto-reportada y el número de dientes perdidos.³¹

A pesar de las investigaciones anteriores, que reportaron correlación negativa entre periodontitis y artritis reumatoidea, hay un gran número de estudios que han soportado esta relación. Aunque quizás los menos convincentes en términos de diseño científico, los estudios piloto que analizan datos obtenidos de enfermedades auto-reportadas, han indicado alta incidencia de artritis reumatoidea en pacientes con periodontitis.³²⁻³⁵ También se han llevado a cabo cierto número de estudios de casos y controles. Todos estos indican que los pacientes con artritis reumatoidea tienen una incidencia significativamente alta de enfermedad periodontal.

Para estos estudios, las condiciones periodontales se midieron de manera diferente como número de dientes perdidos, sangrado gingival, pérdida de inserción, profundidad al sondaje, y pérdida de hueso radiográfica.^{32, 36-44}

Como resultado de estos hallazgos, se han llevado a cabo otros estudios para investigar algunos parámetros clínicos y de laboratorio para saber más si la relación entre la periodontitis y la artritis reumatoidea existe. Estos han incluido investigaciones en perfiles de citoquinas,⁴⁵⁻⁵⁰ mediadores inflamatorios,⁵¹ antígenos HLA-DR,⁵²⁻⁵⁴ y hormonas.⁵⁵ Todos estos estudios han soportado la noción de que la periodontitis y la artritis reumatoidea están interrelacionadas, y han permitido a varios autores concluir que la inflamación (y su desregulación) puede ser el enlace central entre la periodontitis y la artritis reumatoidea.²³ Al menos dos estudios han concluido que la periodontitis puede ser un factor de riesgo o factor de severidad para la artritis reumatoidea.^{32,56}

En 1985, se publicó un reporte de caso describiendo la remisión de la artritis reumatoidea después del tratamiento periodontal.⁵⁷ Este estudio estuvo olvidado por largo tiempo hasta la publicación de dos estudios adicionales que indicaron que el tratamiento periodontal podría reducir la severidad de la artritis reumatoidea.^{56,58} Aunque estos estudios han involucrado relativamente bajo número de sujetos, destacan el potencial para ramificaciones clínicas importantes para la relación entre periodontitis y artritis reumatoidea. En estudios animales recientes se ha resaltado un soporte adicional para una relación significativa entre periodontitis y artritis reumatoidea. Más aún, la inducción de artritis adyuvantes en ratas produjo deterioro periodontal evidenciado por pérdida ósea alveolar y actividad de la metaloproteinasa de la matriz incrementada en los tejidos gingivales adyacentes.⁵⁹

Una evaluación cuidadosa de los datos reportados de muchos de estos estudios

nos permite hacer algunas observaciones importantes. Primero, pocos de estos estudios soportan el principio comúnmente considerado de que los pacientes con artritis reumatoidea tienen higiene oral inadecuada (por niveles de biopelícula y sangrado) por su “incapacidad”. En consonancia, se ha reportado que la higiene oral no es diferente entre pacientes con artritis reumatoidea con periodontitis y pacientes sin artritis reumatoidea con periodontitis.^{44,60} Otra observación importante de estudios recientemente publicados es que los individuos con artritis reumatoidea severa tienen la predisposición a sufrir periodontitis avanzada y viceversa. Sin embargo, la asociación parece estar a favor de que la artritis reumatoidea impacta la periodontitis (riesgo relativo de 4.1) más que la periodontitis impacte la artritis reumatoidea (riesgo relativo 1.5).⁶⁰ También, es importante que estudios longitudinales sean ejecutados partiendo de la asociación, para establecer la secuencia temporal. Finalmente, desde los estudios publicados a la fecha, es interesante considerar la influencia que los medicamentos que toman los pacientes con artritis reumatoidea pudieran tener en la periodontitis. Muchos, si no todos, estos medicamentos son agentes antiinflamatorios y por lo tanto tienen el potencial de suprimir la inflamación periodontal y afectar la progresión de la enfermedad periodontal. Sin embargo, los reportes indican que la destrucción periodontal significativa puede verificarse en pacientes que están tomando medicamentos antiinflamatorios para la artritis reumatoidea.^{40,60} Se ha propuesto que antes del desarrollo de los síntomas de la artritis reumatoidea, la periodontitis se podría estar desarrollando sin ser detectada.²³ Así, en el análisis de la asociación entre la artritis reumatoidea y la periodontitis, la consideración de la duración de la enfermedad (para lo periodontal y lo reumatoideo) sería un factor crítico. Por lo tanto deberían realizarse estudios futuros en cuanto a la relación entre periodontitis y artritis reumatoidea y documentar la enfermedad con respecto a la severidad y duración de ambas enfermedades.

MECANISMOS PROPUESTOS PARA LA RELACIÓN ENTRE PERIODONTITIS Y ARTRITIS REUMATOIDEA

Se han propuesto algunos mecanismos para explicar la relación entre la Periodontitis y la artritis reumatoidea. Los mecanismos principales pueden involucrar cambios en los vasos sanguíneos o infección de los tejidos del huésped.

Alteraciones Vasculares

Investigaciones recientes sobre la relación entre la activación del osteoclasto y el daño vascular han sugerido un patrón común en el desarrollo de la periodontitis y la artritis reumatoidea. Se ha hipotetizado que tanto la artritis reumatoidea como la periodontitis comparten patrones moleculares comunes dentro del activador del receptor del factor Kappa β (RANK) nuclear/osteoprotegerina (OPG)/factor de necrosis tumoral-relacionado con la apoptosis- que induce el eje ligando (TRAIL), por el que una disminución en la OPG produce reducción de la protección vascular.²³ Además, el aumento en los niveles de RANK y TRAIL dentro de los tejidos inflamados puede resultar no solo en el desarrollo posible de daño vascular, sino en la activación de los osteoclastos y la subsecuente reabsorción ósea. Otro modelo vascular propone que la inclusión microvascular es una de los primeros estadios de cierto número de enfermedades crónicas, tales como la periodontitis y la artritis reumatoidea.⁶¹ En este modelo, el calibre reducido de los capilares, se nota en los tejidos periodontales y en la sinovia reumatoidea.

Infección Bacteriana

Información proveniente de algunos modelos animales demuestra que la artritis se puede desarrollar secundariamente a diferentes estímulos y a través de varios patrones efectores incluyendo infecciones exógenas. Si las observaciones en modelos animales son también aplicables a la artritis reumatoidea en humanos, se podría anticipar que diferentes tipos de infecciones, así como otras exposiciones ambientales con la

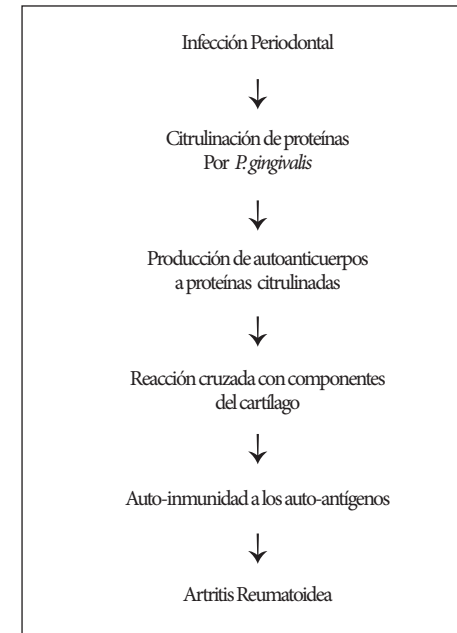
capacidad de inducir citoquinas proinflamatorias excesivas en individuos genéticamente susceptibles, pueden contribuir a la enfermedad ya sea en conjunto con alguna reacción autoinmune o por ellas mismas.

Muchos patógenos periodontales exhiben características similares a aquellos microorganismos de los que se sospecha que inducen la artritis reumatoidea en un huésped susceptible genético. Los patógenos periodontales incitan a una inflamación crónica continua dentro de los tejidos periodontales y también sirven como suministro abundante de lipopolisacáridos. Así la posibilidad de que una periodontitis en curso pueda disparar o exacerbar la artritis reumatoidea en individuos genéticamente susceptibles es biológicamente plausible.

Algunos estudios han reportado anticuerpos séricos elevados para ciertas bacterias periodontopáticas tales como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella melaninogenica*, *Bacteroides forsythus*, y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.^{27,62-64} Se han encontrado también anticuerpos elevados para *B. forsythus* y *P. intermedia* en el fluido sinovial. Evidencia posterior del papel de patógenos periodontales en la enfermedad articular proviene de un estudio que reporta identificación de DNA para *P. gingivalis*, *T. forsythensis* y *P. intermedia* en el fluido sinovial de los pacientes reumatoideos.⁶⁵ No se encontró ningún DNA para estas bacterias en el fluido sinovial de los pacientes no reumatoideos.

Se ha propuesto una novedosa hipótesis para el desarrollo de la artritis reumatoidea vía respuesta humoral contra las bacterias orales encontradas en periodontitis.⁶⁶ En este modelo, puede desarrollarse una enfermedad autoinmune a las proteínas parcialmente alteradas por las enzimas bacterianas en individuos genéticamente susceptibles (figura 4). El eje central de esta hipótesis es la aparición de factores reumatoideos y de autoanticuerpos peptídicos citrulinados, anticíclicos durante el desarrollo de la artritis reumatoidea. La producción de enzimas de deiminación por las bacterias patógenas periodontales como la *P.gingivalis*, pueden inducir autoanticuerpos, permitiendo un enlace entre la infección periodontal y el desarrollo de la artritis reumatoidea.

Figura 4. La respuesta inmune humoral a las bacterias orales proporciona un estímulo para el desarrollo de la Artritis Reumatoidea

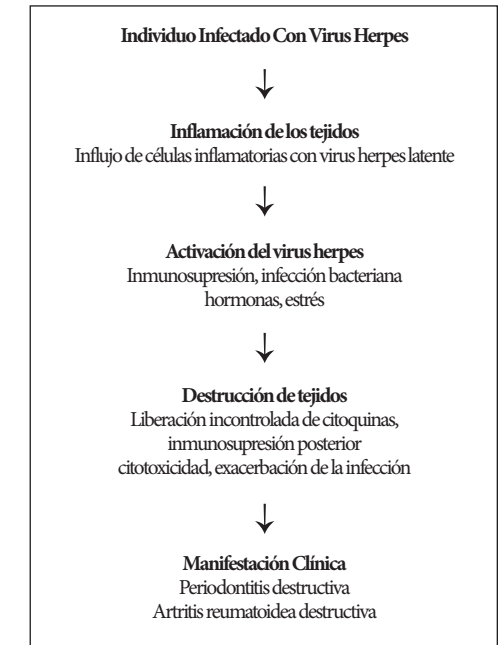


Infección Viral

Los virus han estado implicados en la patogénesis de la periodontitis y de la artritis reumatoidea.^{67,68} Ciertos reportes han implicado el virus del Epstein Barr en el desarrollo de la artritis reumatoidea. Aunque los mecanismos involucrados para los virus en el desarrollo de la artritis reumatoidea no son claros, se ha propuesto que ellos pueden actuar como un adyuvante en el desarrollo de la autoinmunidad, en las respuestas inmunes innatas no específicamente estimulantes en individuos genéticamente susceptibles. El virus de Epstein-Barr puede causar enfermedad periodontal vía infección directa y replicación, o a través de defectos de la respuesta inmune del huésped.⁶⁸ Visto así, es posible que un vínculo común entre estas dos enfermedades podría ser una infección viral que conlleve a una función inmune defectuosa, resultante en reacciones inflamatorias no controladas en sitios como el periodonto y la sinovia (Figura 5). Hasta

el momento, este modelo no ha sido probado, sin embargo, es una perspectiva que requiere investigarse.

Figura 5. Posible mecanismo para explicar el vínculo entre la infección viral en la Periodontitis y la Artritis Reumatoidea



RELEVANCIA CLÍNICA DE LA ASOCIACIÓN ENTRE PERIODONTITIS Y ARTRITIS REUMATOIDEA

La asociación entre la artritis reumatoidea avanzada y la destrucción periodontal avanzada tiene implicaciones clínicas significativas con respecto al manejo de los pacientes con artritis reumatoidea que están en riesgo de tener también periodontitis. Aunque la mayoría de protocolos clínicos para los pacientes con artritis reumatoidea incluyen evaluación de patología oral, no se incluye rutinariamente una evaluación periodontal completa. Ya que muchos signos y síntomas de la periodontitis son indolores y sutiles y pueden avanzar rápidamente sin que el paciente se dé cuenta del problema, este aspecto de evaluación clínica ha sido pasado por alto.

A la luz de los datos actuales, los individuos que sufren artritis reumatoidea parecen tener un riesgo alto de desarrollar problemas periodontales. Más aún, evidencia inicial sugiere que el tratamiento periodontal puede reducir los síntomas clínicos de la artritis reumatoidea. Por lo tanto, la intervención temprana para prevenir la destrucción periodontal que ocurre en individuos con artritis reumatoidea debería considerarse para reducir el impacto de la artritis reumatoidea.

CONCLUSIONES

Por muchas décadas se ha sospechado que ya que la periodontitis y la artritis reumatoidea comparten muchas características patológicas comunes, pueden estar relacionadas clínicamente o ser enfermedades asociadas. Se ha hecho aparente, principalmente a partir de los estudios de casos y controles, que la severidad y la extensión pueden estar relacionadas en individuos que sufren artritis reumatoidea y periodontitis. Aunque la causalidad entre estas dos enfermedades es muy poco probable, el hecho de que ambas enfermedades puedan impactar la una a la otra está siendo aparente. Así, se ha propuesto que estas dos enfermedades puedan existir como una manifestación de desregulación de las respuestas inmunes e inflamatorias.

Por lo tanto, la periodontitis y la artritis reumatoidea pueden ser consideradas manifestaciones clínicas del mismo proceso de la enfermedad que se presenta en diferentes partes del cuerpo.⁶⁹

Lecturas Complementarias

Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review. *J Clin Periodontol* 2003;30:761–772.

Bartold PM, Marshall RI, Haynes DR. Periodontitis and rheumatoid arthritis: A review. *J Periodontol* 2005;76(11 Suppl):2066–2074.

Golub LM, Payne JB, Reinhardt RA, Nieman G. Can systemic diseases co-induce (not just exacerbate) periodontitis? A hypothetical “two-hit” model. *J Dent Res* 2006;85:102–105.

Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J, Askari

192 Periodontal Disease and Overall Health: A Clinician’s Guide AD. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2007;13:134–137.

Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, Weissmann G. Hypothesis: The humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation* 2004;28:311–318. de Pablo P, Chapple IL, Buckley CD, Dietrich T. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:218–224.

REFERENCIAS

1. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4:1–6.

2. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet* 2005;366:1809–1820.

3. Persselin JE. Diagnosis of rheumatoid arthritis. Medical and laboratory aspects. *Clin Orthop Rel Res* 1991;265:73–82.

4. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006;65:845–851.

5. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315–324.

6. Wolfe F, Cathey MA. Analysis of methotrexate treatment effect in a longitudinal observational study: Utility of cluster analysis. *J Rheumatol* 1991;18:672–677.

7. Hirschfeld L, Wasserman B. A long-term survey of tooth loss in 600 treated periodontal patients. *J Periodontol* 1978;49:225–237.

8. Michalowicz BS. Genetic and heritable risk factors in periodontal disease. *J Periodontol* 1994;65(5 Suppl):479–488.

9. Salvi GE, Yalda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR, Offenbacher S. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Periodontol* 1997;68:127–135.

10. Ollier W, Thomson W. Population genetics of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:741–759.

11. Bendtzen K, Morling N, Fomsgaard A, Svenson M, Jakobsen B, Odum N, Svejgaard A. Association between HLA-DR2 and production of tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 by mononuclear cells activated by lipopolysaccharide. *Scand J Immunol* 1988;28:599–606.

12. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, Silman AJ. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000;43:30–37.

13. Wilson K, Goldsmith CH. 1999. Does smoking cause rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 1999;26:1–3.

14. Bergström J, Preber H. Tobacco use as a risk factor. *J Periodontol* 1994;65(5 Suppl):545–550.

15. Callahan LF, Pincus T. Formal education level as a significant marker of clinical status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:1346–1357.

16. Borrell LN, Burt BA, Warren RC, Neighbors HW. The role of individual and neighborhood social factors on periodontitis: The third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol* 2006; 77:444–453.

17. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE, Califano JV, Burnmeister JA, Schenkein HA. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol* 2000;71:1699–1707.

18. Kobayashi S, Momohara S, Kamatani N, Okamoto H. Molecular aspects of rheumatoid arthritis: role of environmental factors. *FEBS J* 2008;275:4456–4462.

19. Moreland LW, Curtis JR. Systemic nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis: Focus on inflammatory mechanisms. *Semin Arthritis Rheum* 2008; Epub ahead of print.

20. Snyderman R, McCarty GA. Analogous mechanisms of tissue destruction in rheumatoid arthritis and periodontal disease. In: Genco RJ, Mergenhagen SE eds. *Host-Parasite Interactions in Periodontal Diseases*. American Society for Microbiology: Washington, DC; 1982:354–362.

21. Okuda K, Ebihara Y. Relationships between chronic oral infectious diseases and systemic diseases. *Bull Tokyo Dent Coll* 1998;39:165–174.

22. Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review. *J Clin Periodontol* 2003;30:761–772.

23. Bartold PM, Marshall RI, Haynes DR. Periodontitis and rheumatoid arthritis: A review. *J Periodontol* 2005;76(11 Suppl):2066–2074.

24. Golub LM, Payne JB, Reinhardt RA, Nieman G. Can systemic diseases co-induce (not just exacerbate) periodontitis? A hypothetical “two-hit” model. *J Dent Res* 2006;85:102–105.

25. Helminen-Pakkala E. Periodontal conditions in rheumatoid arthritis: A clinical and roentgenological investigation. Part 2: The study in rheumatoids based on a hospital material. *Suomen hammas- lääkäriseuran toimituksia. Supplementum (Proc Chapter 12 Association Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis 193 Finnish Dental Assoc Supplement)* 1971; Suppl IV; 1–108.

26. Blair GS, Chalmers IM. The dental status of a

chronically disabled section of the community: A study of 139 patients suffering from rheumatic diseases. *J Dent Assoc S Afr* 1976;31:329–336.

27. Yusof Z, Porter SR, Greenman J, Scully C. Levels of serum IgG against *Porphyromonas gingivalis* in patients with rapidly progressive periodontitis, rheumatoid arthritis and adult periodontitis. *J Nihon Univ Sch Dent* 1995;37:197–200.

28. Yavuzilmaz E, Yamalik N, Calgüner M, Ersoy F, Baykara M, Yeniay I. Clinical and immunological characteristics of patients with rheumatoid arthritis and periodontal disease. *J Nihon Univ Sch Dent* 1992;34:89–95.

29. Sjöström L, Laurell L, Hugoson A, Håkansson JP. Periodontal conditions in adults with rheumatoid arthritis. *Comm Dent Oral Epidemiol* 1989;17:234–236.

30. Arneberg P, Bjertness E, Storhaug K, Glennäs A, Bjerkhoel F. Remaining teeth, oral dryness and dental health habits in middle aged Norwegian rheumatoid arthritis patients. *Comm Dent Oral Epidemiol* 1992;20:292–296.

31. Eklund SA, Burt BA. Risk factors for total tooth loss in the United States: longitudinal analysis of national data. *J Public Health Dent* 1994;54:5–14.

32. Mercado F, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? *J Clin Periodontol* 2000;27:267–272.

33. Lagervall M, Jansson L, Bergström J. Systemic disorders with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2003;30:293–299.

34. Georgiou TO, Marshall RI, Bartold PM. Prevalence of systemic diseases in Brisbane general and periodontal practice patients. *Aust Dent J* 2004;49:177–184.

35. Dumitrescu AL. Occurrence of self-reported systemic medical conditions in patients with periodontal disease. *Rom J Intern Med* 2006;44:35–48.

36. Malmström M, Calonius PE. Teeth loss and the inflammation of teeth-supporting tissues in rheumatoid disease. *Scand J Rheumatol* 1975;4:49–55.

37. Albandar JM. Some predictors of radiographic alveolar bone height reduction over 6 years. *J Periodontol* 1990;25:186–192.

38. Tolo K, Jorkjend L. Serum antibodies and loss of periodontal bone in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol* 1990;17:288–291.

39. Kässer UR, Gleissner C, Dehne F, Michel A, Willershausen-Zönnchen B, Bolten WW. Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40: 2248–2251.

40. Gleissner C, Willershausen B, Kässer U, Bolten WW. The role of risk factors for periodontal disease in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Med Res* 1998;3:387–392.

41. Novo E, Garcia-MacGregor E, Viera N, Chaparro N, Crozzoli Y. Periodontitis and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study. *J Periodontol* 1999;70:185–188.
42. Zhang DZ, Zhong DY, Deng J, Wang JB. Relationship between periodontal disease and rheumatoid arthritis. *Hua Xi Kuo Qiang Yi Xue Za Zhi* 2005;23:498–501.
43. Ishi Ede P, Bertolo MB, Rossa C Jr, Kirkwood KL, Onofre MA. Periodontal condition in patients with rheumatoid arthritis. *Braz Oral Res* 2008;22:72–77.
44. Pischon N, Pischon T, Kröger J, Gülmez E, Kleber BM, Bernimoulin JP, Landau H, Brinkmann PG, Schlattmann P, Zernicke J, Buttgerit F, Detert J. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol* 2008;79:979–986.
45. Bozkurt FY, Berker E, Akkus S, Bulut S. Relationship between interleukin-6 levels in gingival crevicular fluid and periodontal status in patients with rheumatoid arthritis and adult periodontitis. *J Periodontol* 2000;71:1756–1760.
46. Havemose-Poulsen A, Sørensen LK, Stoltze K, Bendtzen K, Holmstrup P. Cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2005;76:2276–2285.
47. Pers JO, Saraux A, Pierre R, Youinou P. Anti-TNFalpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2008;79:1645–1651.
48. Bozkurt FY, Yetkin Ay Z, Berker E, Tepe E, Akkus S. Anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: A preliminary report. *Cytokine* 2006;35:180–185.
49. Havemose-Poulsen A, Westergaard J, Stoltze K, Skjødt H, Dannekiold-Samsøe B, Locht H, Bendtzen K, Holmstrup P. Periodontal and hematological characteristics associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2006;77:280–288.
50. Nilsson M, Kopp S. Gingivitis and periodontitis are related to repeated high levels of circulating tumor necrosis factor-alpha in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2008;79:1689–1696.
51. Biyikoğlu B, Buduneli N, Kardeşler L, Aksu K, Oder G, Küttükçüler N. Evaluation of t-PA, PAI-2, IL-1beta and PGE(2) in gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2006;33:605–611.
52. Katz J, Goultchin J, Benoliel R, Brautbar C. Human leukocyte antigen (HLA) DR4. Positive association with rapidly progressing periodontitis. *J Periodontol* 1987;58:607–610.
53. Bonfil JJ, Dillier FL, Mercier P, Reviron D, Foti B, Sambuc R, Brodeur JM, Sedarat C.A “case control” study on the role of HLA DR4 in severe periodontitis and rapidly progressive periodontitis. Identification of types and subtypes using molecular biology (PCR.SSO). *J Clin Periodontol* 1999;26:77–84.
54. Marotte H, Farge P, Gaudin P, Alexandre C, Mouglin B, Miossec P. The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction. *Ann Rheum Dis* 2006;65:905–909.
55. Soory M. Hormone mediation of immune responses in the progression of diabetes, rheumatoid arthritis and periodontal diseases. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2002;2:13–25.
56. Ribeiro J, Leão A, Novaes AB. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol* 2005;32:412–416.
57. Iida M, Yamaguchi Y. Remission of rheumatoid arthritis following periodontal treatment. A case report. *Nippon Shishubyo Gakkai Kaishi* 1985;27:234–238.
58. Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J, Askari AD. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2007;13:134–137.
59. Ramamurthy NS, Greenwald RA, Celiker MY, Shi EY. Experimental arthritis in rats induces biomarkers of periodontitis which are ameliorated by gene therapy with tissue inhibitor of matrix metalloproteinases. *J Periodontol* 2005;76:229–233.
60. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol* 2001;72:779–787.
61. Scardina GA, Messina P. Microvascular periodontal alterations: A possible relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis. *Clin Hemor - heal Microcirc* 2007;37:229–235.
62. Yoshida A, Nakano Y, Yamashita Y, Oho T, Ito H, Kondo M, Ohishi M, Koga T. Immunodominant region of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* 40-kilodalton heat shock protein in patients with rheumatoid arthritis. *J Dent Res* 2001;80:346–350.
63. Moen K, Brun JG, Madland TM, Tynning T, Jonsson R. Immunoglobulin G and A antibody responses to *Bacteroides forsythus* and *Prevotella intermedia* in sera and synovial fluids of arthritis patients. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;10:1043–1050.

64. Ogrendik M, Kokino S, Ozdemir F, Bird PS, Hamlet S. Serum antibodies to oral anaerobic bacteria in patients with rheumatoid arthritis. *Medscape Gen Med* 2005;7(2):2
65. Moen K, Brun JG, Valen M, Skartveit L, Eribe EK, Olsen I, Jonsson R. Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:656–663.
66. Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, Weissmann G. Hypothesis: The humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation* 2004;28:311–318.
67. Costenbader KH, Karlson EW. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis: Is there a link? *Arthritis Res Therapy* 2006;8(1):204. Epub 2006 Jan 16.
68. Slots J. Herpes viruses in periodontal diseases. *Periodontol* 2000 2005;38:33–62.
69. Greenwald RA, Kirkwood K. Adult periodontitis as a model for rheumatoid arthritis (with emphasis on treatment strategies). *J Rheumatol* 1999;26:1650–1653.

P. Mark Bartold, Angelo J. Mariotti

INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una reacción crónica inmuno-inflamatoria a las bacterias que residen dentro de la biopelícula subgingival. Además de los microorganismos patógenos en la biopelícula, los factores ambientales y genéticos contribuyen a la patogénesis de esta enfermedad, la cual resulta en la destrucción de los tejidos periodontales y del hueso alveolar que soporta los dientes. Estas respuestas conllevan un potencial de complicaciones u otras influencias que impactan la salud sistémica vía bacteremia o diseminación de los mediadores inflamatorios localmente producidos. La bacteremia tiene el potencial de generar una respuesta inflamatoria sistémica general. Más aún, los mediadores inflamatorios producidos localmente y diseminados en la circulación pueden producir niveles incrementados de mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), las interleuquinas 1 beta y 6 (IL-1 β e IL-6), y la prostaglandina E₂ (PGE₂), así como proteínas de fase aguda como la proteína c-reactiva. Esto puede causar una carga inflamatoria crónica en sistemas u órganos distantes. Estudios recientes han demostrado asociaciones entre la enfermedad periodontal y varias enfermedades sistémicas, incluyendo enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, complicaciones del embarazo, enfermedades respiratorias, osteoporosis y artritis reumatoidea.

Con la creciente atención hacia las interacciones orales/sistémicas, algunos estudios sugieren que la enfermedad periodontal pueda estar asociada con un riesgo aumentado de cáncer.¹ El interés por esta asociación se deriva de estudios iniciales que investigaron la asociación de una mala salud oral y dientes perdidos con cáncer oral o con cáncer de otros órganos. Aunque la pérdida dental puede ser un indicador pobre de enfermedad periodontal,

se ha usado como un marcador principal indirecto para esta enfermedad en individuos mayores.² En realidad, hay muchas razones para la pérdida dental y aunque ésta puede ser el resultado de la caries dental o de la enfermedad periodontal, la edad puede ser un factor principal contribuyente para estas dos condiciones. Así, en estudios antiguos, la pérdida dental en individuos mayores era asumida más como resultado de enfermedad periodontal que de caries. Actualmente, dichas afirmaciones serían con toda seguridad rebatidas.

El conocimiento actual indicaría que la pérdida dental en individuos mayores puede ser el resultado de la enfermedad periodontal, aunque esta asociación no siempre es particularmente fuerte. Así, muy sorprendentemente pocos estudios investigan el papel de la salud oral y el cáncer, teniendo en cuenta evaluaciones periodontales específicas.

El potencial de interacción entre el cáncer y la enfermedad periodontal es importante, y muchos estudios implican que una asociación específica entre la periodontitis y el cáncer (tanto oral como general) es posible. Sin embargo, se necesitan estudios más extensos y definitivos para determinar si la asociación puede o no ser confirmada y cómo esto podría impactar nuestro entendimiento acerca de la etiología de los diferentes tipos de cáncer, su prevención y su control.

En esta revisión los estudios incluidos se dirigieron hacia la asociación de la condición oral general (p.e. higiene oral, restauraciones, prótesis, cepillado dental), pérdida dental, y enfermedad periodontal con cáncer oral y cáncer en otros órganos.

Los objetivos educativos para este capítulo son:

1. Entender las asociaciones potenciales entre la salud oral, la enfermedad periodontal y los diferentes tipos de cáncer.

2. Reconocer las limitaciones de estos estudios con respecto a los factores de confusión en la evaluación del riesgo.

3. Explorar las diferentes hipótesis que sugieren la asociación entre la salud oral, la enfermedad periodontal y el cáncer.

el cáncer oral (tabla 1). Aunque el alcohol y el cigarrillo son considerados dos de los factores de riesgo más importantes de cáncer oral, también se ha reportado que la mala higiene oral y el mal estado dental han sido considerados como factores que representan un riesgo representativo para el desarrollo del cáncer oral.

SALUD ORAL, PERIODONTITIS Y CÁNCER ORAL

Desde que uno de los reportes iniciales de casos y controles en cáncer oral fue publicado hace 50 años,³ ha habido numerosos estudios que han investigado el papel de la salud oral y

Estudios Sobre la Relación entre la Salud Oral General y el Cáncer Oral

Un estudio inicial para investigar el papel de la dentición, la dieta, el tabaco, y el alcohol en el riesgo de cáncer oral fue un

Tabla 1. Resumen de los hallazgos de los estudios publicados a la fecha, concernientes a las relaciones entre condiciones orales y Cáncer oral

Autor(es)	Diseño del estudio	Pérdida dental	Mala higiene Oral	Sangrado gingival	Mala condición oral	Chequeos odontológicos irregulares	Condición periodontal
Graham y col., 1977 ⁴	Casos y controles	Si	Si	—	—	—	—
Zheng y col., 1990 ⁵	Casos y controles	Si	Si	—	—	—	—
Winn y col., 1991 ⁶	Casos y controles	No	No	No	No	—	—
Marshall y col., 1992 ⁷	Casos y controles	Si	No significativa	—	—	—	—
Bundgaard y col., 1995 ⁸	Casos y controles	Si	—	—	—	Si	—
Schildt y col., 1998 ⁹	Casos y controles	—	—	—	Si – para infecciones recurrentes	—	—
Velly, 1998 ¹⁰	Casos y controles	—	Si	—	Si para úlceras orales relacionadas con dentaduras	—	—
Talamini y col., 2000 ¹¹	Casos y controles	—	—	Si	Si	—	—
Moreno-López, 2000 ¹²	Casos y controles	—	Si	—	—	No	—
Garrote y col., 2001 ¹³	Casos y controles	Si	—	—	Si	—	—
Campisi and Margiotta, 2001	Población masculina	Si	Si	—	—	—	—
Balaram y col., 2002 ¹⁴	Casos y controles	Si	—	Si	Si	—	—
Lissowska y col., 2003 ¹⁵	Casos y controles	Si	Si	—	Si	Si	—
Tezal y col., 2005 ¹⁶	NHANES	—	—	—	—	—	Si
Rosenquist y col., 2005 ¹⁷	Casos y controles	Si	Si	—	—	—	Si
Tezal y col., 2007 ¹⁸	Casos y controles	—	—	—	—	—	Si
Rezende, 2008 ¹⁹	Casos y controles	No	—	—	—	—	Si

estudio de caso de Graham y col.⁴ En este estudio los casos fueron 584 hombres con cáncer de la cavidad oral en el instituto Roswell Park Memorial, Búfalo; New York. Los controles, 1222 hombres con enfermedades no neoplásicas en el mismo instituto. Se hicieron entrevistas para obtener información sobre la dentición, la dieta, el tabaco, y el consumo de alcohol. De este estudio se reportó un alto riesgo de desarrollar cáncer en fumadores pesados y bebedores pesados. La mala higiene oral también se asoció con riesgo aumentado de cáncer oral. Cuando se han controlado otros factores, cada uno de estos tres factores han demostrado un alto riesgo. Al combinar los fumadores pesados y los bebedores pesados con una mala dentición hubo un riesgo 7.7 veces más que los hombres que no tenían estas características. En otro estudio de casos y controles llevado a cabo en Beijing, Zheng y col.⁵ investigaron la dentición y el estado de higiene oral para el riesgo de cáncer oral. Los casos correspondieron a 404 pacientes con cáncer oral confirmado histológicamente y un número similar de pacientes control cuyas hospitalizaciones fueron por condiciones menores.

Los sujetos fueron entrevistados para obtener información en cuanto a alcohol, uso de tabaco, dentición e higiene oral. Se realizó un examen oral que incluyó registro del número total de dientes, dientes en malposición, dientes obturados, dientes cariados, y presencia de gingivitis o enfermedad periodontal. Después de ajustar para tabaco, cigarrillo, alcohol, años de educación, género, y edad, los hombres que habían perdido dientes tuvieron riesgo aumentado para cáncer oral con un odds ratio (OR) de 2.4 (95% de intervalo de confianza (IC): 1.3-4.5) si habían tenido reemplazo dental, y un OR de 3.7 (IC: 2.2 – 6.4) si no habían tenido reemplazo dental. Los datos para las mujeres mostraron un efecto aún más fuerte de pérdida de dientes en el riesgo aumentado de cáncer oral, con un OR de 5.6 (IC: 12.2-14.5) si ellas habían reemplazado sus dientes y un OR de 8.3 (IC: 3.5 – 19.6) si no habían tenido reemplazo dental. Cuando se evaluó la higiene

oral, de acuerdo a si los dientes eran cepillados o no, los hombres tenían un OR ajustado de 6.9 (IC: 2.5 – 19.4), y las mujeres un OR ajustado de 2.5 (IC: 0.9-7.5) para un riesgo aumentado de cáncer oral si no cepillaban sus dientes.

Los hallazgos se interpretaron para indicar que los dientes perdidos y la mala higiene oral eran factores de riesgo para cáncer oral independiente de los riesgos conocidos asociados con el cigarrillo y el consumo de alcohol.

En un estudio que se propuso principalmente investigar el efecto del uso del enjuague bucal en el cáncer oral, Winn y col.⁶ estudiaron 1114 pacientes con cáncer oral con base en registros de cuatro poblaciones de Estados Unidos. Los sujetos control (n=1268) fueron individuos no afectados por cáncer seleccionados por marcación al azar para seleccionar individuos de edad ajustable y marcados por género. Las entrevistas se realizaron para obtener información de uso de tabaco, uso de alcohol, dieta, ocupación, y estado de salud oral. Los parámetros de salud oral incluyeron el número de dientes, uso de dentaduras, frecuencia de cepillado, y sangrado de la encía. Se registró la presencia de otras enfermedades orales, la intensidad, frecuencia, duración, y razón para el uso de enjuagues bucales. Una relación altamente significativa entre los enjuagues bucales con alto contenido de alcohol y el cáncer oral se notó para hombres (OR: 1.5; IC: 1.1-2.1) y para mujeres (OR: 2.0; IC: 1.3-3.1). En contraste con la mayoría de estudios, este estudio no encontró relación entre las condiciones orales/dentales y el cáncer oral.

En otra investigación, Marshall y col.⁷ realizaron un estudio de casos y controles en tres condados del occidente de Nueva York para investigar la contribución del alcohol, la dentición y la dieta al cáncer oral. La cohorte consistió en 290 casos patológicamente confirmados de cáncer oral seleccionados de los registros del hospital, mientras que los controles marcados se obtuvieron del vecindario. Se intervinieron los casos y los controles para obtener información concerniente al uso de tabaco y cigarrillo, de alcohol, historia dental,

(p.e., pérdida dental, reemplazo de dientes, higiene oral, prácticas de revisiones odontológicas), y dieta. Comparados con individuos que no hubieran perdido ningún diente, se notó un riesgo aumentado de cáncer oral para aquellos individuos que habían perdido más de 11 dientes (OR: 3.9; IC: 1.3 – 11.3). Cuando fueron analizados posteriormente, los individuos que fumaban cigarrillo, bebían alcohol, y tenían pérdida de dientes sin haberlos reemplazado, tenían un riesgo aumentado de cáncer oral (OR: 12.8; IC: 4.9 – 33.8). El efecto de la higiene oral en este estudio se determinó que era significativo. Un estudio poblacional de casos y controles en una población danesa ha examinado si el riesgo de carcinoma escamocelular pudiera estar relacionado con la ocupación, estado civil, estado dental, y consumo de café, té, alcohol, y tabaco (Bundgaard y col).⁸ En este estudio, los casos fueron 161 pacientes admitidos consecutivamente con carcinoma escamocelular intraoral histológicamente verificado. Se seleccionaron de la vecindad 400 controles marcados por edad y género. La información se recogió de entrevistas y exámenes dentales no clínicos. Después de corregir para consumo de alcohol y tabaco, se encontró que el estado dental era un factor significativo asociado a la manifestación de carcinoma oral escamocelular.

Los individuos con menos de cinco dientes tenían un OR de 2.4 (IC: 1.3 – 4.1) comparados con aquellos con 15 o más dientes. Más aún, aquellos individuos que tenían visitas odontológicas irregulares tenían un OR de 2.1 (IC: 1.3 – 3.3) comparados con aquellos que tenían chequeos regulares. Se determinó que estos hallazgos, aunque fueron significativos, eran de menos importancia que el uso de tabaco o alcohol con respecto al riesgo de carcinoma oral escamocelular.

En un estudio de casos y controles en una población sueca, Scholdt y col.⁹ investigaron la relación entre las infecciones orales y otros factores dentales como factor de riesgo de cáncer oral. Para este estudio, se tomaron como muestra 410 casos de cáncer oral y 410 controles pareados. Todos los sujetos recibieron un cuestionario por correo con respecto a diferentes

factores de exposición de interés para cáncer oral incluyendo infecciones orales, prótesis dentales, exposición radiográfica, restauraciones, pérdida dental y presencia de cálculos.

Se encontraron asociadas infecciones orales recurrentes con un riesgo aumentado de cáncer oral. (OR: 3.8; IC: 2.1-6.9). Otros factores dentales como restauraciones, dentaduras, y radiografías dentales no fueron de significancia.

En un estudio que investigó la relación entre los factores dentales y el riesgo de cáncer de tracto digestivo superior, Velly y col.¹⁰ estudiaron 717 pacientes que tenían un diagnóstico nuevo de carcinoma de lengua, de encía, de piso de boca, y otras partes de la cavidad oral de tres centros en Sao Paulo. Los controles (pacientes no afectados por cáncer) se seleccionaron en las mismas instituciones, y los datos se recogieron desde dos controles emparejados para cada caso con base en el género, en grupos de edad de 5 años, trimestre de admisión al hospital y sitio del estudio. La información recolectada con las entrevistas incluyó información de variables socioeconómicas, condiciones de salud, exposiciones ambientales y ocupacionales, consumo de tabaco y alcohol, y dieta e higiene oral. La información sobre la salud dental fue obtenida solo por entrevistas e incluyó información concerniente a dientes partidos, uso de dentaduras, y frecuencia de cepillado dental.

La asociación entre cáncer y factores dentales fue evaluada usando un número de ajustes para variables de confusión a priori y empíricas, incluyendo consumo de alcohol y tabaco, dieta, y variables socio-económicas. El riesgo para todos los tipos de cáncer oral en general estuvo significativamente asociado con dentaduras (OR: 0.7; IC: 0.52-0.96), historia de úlceras orales causadas por dentaduras (OR: 0.91; IC: 0.6-1.3), dientes partidos (OR: 1.42; IC: 1.1 – 1.9) y cepillado dental infrecuente (OR: 2.2; IC: 1.6 – 3.1). Después de ajustar para varios factores de confusión y para todos los factores dentales, solamente la asociación con la frecuencia de cepillado dental fue significativa (OR: 1.8; IC: 1.2 -2.8, y OR: 1.7; IC: 1.1-2.8, respectivamente). Cuando se evaluó con base en un sub-sitio solamente un cepillado de menos de una vez al

día fue un riesgo para cáncer de lengua (OR: 1.3; IC: 0.6-3.0) y otras partes de la boca, incluyendo la encía (OR: 2.4; IC: 1.3-4.4). Para cáncer laríngeo, los únicos marcadores de riesgo significativos fueron los dientes quebrados (OR: 1.8; IC: 1.3-2.7) y el cepillado infrecuente (OR: 1.9; IC: 1.2 - 2.9). Para cáncer de faringe solamente el cepillado dental infrecuente (OR: 1.5; IC: 1.0 - 2.2) fue determinado como un factor de riesgo significativo. Los autores concluyeron que la mala higiene oral, debida al cepillado infrecuente y las úlceras orales relacionadas con dentaduras, fueron factores de riesgo significativos para cáncer de boca y tracto digestivo superior, y que estas asociaciones no se debieron a un control insuficiente de los factores de confusión.

Talamini y col,¹¹ realizaron un estudio de casos y controles en una población italiana que investigó el efecto de la higiene oral y el estado de la dentición en el riesgo del cáncer oral. La cohorte consistió en 132 casos de primera incidencia de cáncer oral identificados en tres hospitales del norte de Italia. También se reclutaron para este estudio ciento cuarenta y ocho sujetos control, hospitalizados, quienes habían sido admitidos por condiciones agudas no relacionadas con hábitos de fumar o de beber. Los casos y los controles se entrevistaron para obtener información en relación con las características socio - demográficas, hábitos de fumar y beber, así como información dental relacionada con higiene oral, sangrado gingival, uso de enjuague, uso de dentaduras, e historia de exámenes dentales. Un examen visual determinó el número de dientes perdidos, la presencia de cálculos, dientes cariados, y condición mucosa.

La presencia de sangrado gingival se encontró significativa (OR: 3.9; IC: 1.2-12.6) cuando se comparó con la de quienes la encía no sangró. Cuando se evaluó la condición oral general como mala con base en la presencia de cálculos, dientes cariados, e irritación mucosa, el riesgo de cáncer oral tuvo un OR de 4.5 (IC: 1.8-10.9), comparado con aquellos que tenían buena condición oral. Interesantemente, y en

contraste con estudios previos, no se encontró que el número de dientes perdidos fuera un factor significativo.

El papel del tabaco, el alcohol, y la higiene oral en la aparición del cáncer oral fue investigado en un estudio de casos y controles por Moreno-López y col.¹² Para este estudio, los casos consistieron en 75 carcinomas orales escamocelulares confirmados histológicamente.

El grupo control fue emparejado para edad y género en el mismo centro de salud y consistía en quienes no sufrían de cáncer y no habían tenido ninguna enfermedad médica ni oral, ni manifestación oral de alguna enfermedad sistémica.

Se usó una entrevista para obtener información relacionada con variables demográficas, uso de tabaco, consumo de alcohol, frecuencia de chequeos, y nivel de cepillado. No se llevó a cabo ningún examen intraoral. Aunque no hubo significancia estadística en las visitas odontológicas, una relación significativa, para el cepillado indicó que era un factor protector (OR: 0.31; IC: 0.18 - 0.56).

En un estudio de casos y controles en una población cubana, se evaluó el efecto del cigarrillo, el alcohol, la comida, la higiene oral, y las enfermedades transmitidas sexualmente en el riesgo de cáncer oral.

Garrote y col,¹³ compararon 200 casos de cáncer de la cavidad oral y la faringe con 200 controles emparejados en frecuencia para edad y género en un hospital. Se hicieron entrevistas para obtener información en cuanto a características socio-demográficas, cigarrillo, y alcohol, antes de la ocurrencia de las infecciones sexualmente transmitidas, historia familiar de cáncer, e información dietaria. Se auto-reportaron indicadores de higiene oral con nueve preguntas específicas, y el odontólogo entrevistador evaluó visualmente el número de dientes perdidos que no fueron reemplazados y la condición oral general en relación con la presencia de cálculos, dientes cariados, e irritación de la mucosa. Después de considerar los factores de confusión como educación, y hábitos de fumar y beber, los individuos con

más de 16 dientes perdidos tenían un riesgo más alto de tener cáncer oral (OR: 2.7; IC: 1.2-6.1). Además la mala condición oral general era más frecuente entre los casos de cáncer que entre los controles (OR: 2.6; CI: 1.2-5.2).

En una población india derivada de tres regiones (Bangalore, Madras, y Trivandrum), Balaram y col¹⁴ investigaron el papel del cigarrillo, masticar paan, y de la higiene oral en el riesgo de cáncer oral. En este estudio, se estudiaron 591 casos incidentes de cáncer oral y 582 controles hospitalarios que fueron pareados por frecuencia de edad y género. La información respecto de hábito de cigarrillo, masticar paan, y hábitos de higiene oral se obtuvieron por entrevista. La inspección visual oral permitió la evaluación de dientes perdidos y la condición oral general basada en la presencia de cálculos, dientes perdidos, e irritación mucosa. Se encontró que los chequeos odontológicos regulares eran protectores para las mujeres pero no para los hombres (OR: 0.4; IC: 0.19-0.87). El riesgo significativamente elevado para cáncer oral para ambos géneros se notó por el sangrado gingival (hombres = OR:2.8; IC:1.7-4.7 y mujeres = OR:3.4; IC:1.8-6.1), con seis o más dientes perdidos (hombres = OR:3.9; IC: 2.5-6.1 y mujeres = OR:7.6; IC: 3.9-14.9), y condiciones orales generales pobres reportadas por el entrevistador (hombres = OR: 4.9; IC:3.1-7.8 y mujeres = OR:6.0; IC:3.00-12.00).

En una investigación de casos y controles europea, Lissowska y col¹⁵ estudiaron una población polaca para investigar el efecto del cigarrillo, el alcohol, la dieta, la dentición, y las prácticas sexuales en el riesgo de cáncer oral. La población estudio consistió en 122 pacientes con cáncer de la cavidad oral y la faringe confirmado histológicamente. Los controles consistieron en 124 pacientes emparejados para género y edad admitidos al hospital por condiciones neoplásicas no relacionadas con tabaco o alcohol. Los sujetos se entrevistaron para obtener información en relación con aspectos demográficos,

cigarrillo, consumo de alcohol, historia familiar de cáncer, e higiene oral. Se encontró que después de ajustar para cigarrillo, alcohol, y mala dentición evaluada por el número de dientes perdidos (OR: 9.8; IC: 2.3-42.8), la frecuencia de chequeos odontológicos (OR: 11.9; IC: 3.3-42.5) y de cepillado dental (OR: 3.2; IC: 1.2-8.5) eran los factores de riesgo más significativos para cáncer oral. Se concluyó que la mala higiene oral fue un factor de riesgo independiente para el cáncer oral y de orofaringe.

Estudios Sobre la Relación entre Periodontitis y Cáncer Oral

En el primer estudio en el que se evaluó el periodonto, Tezal y col¹⁶ usaron un análisis transversal de los datos tomados del tercer estudio Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III; Centro nacional para estadísticas en salud, 1994). Para este estudio, se incluyeron individuos que fueran de 20 años o más y tuvieran al menos seis dientes naturales.

Los sujetos que requirieron antibiótico antes del examen dental fueron excluidos. Las medidas periodontales incluyeron evaluación de la pérdida de inserción clínica, mientras que otras evaluaciones clínicas incluyeron número de dientes perdidos, caries, restauraciones, y presencia de prótesis parciales o totales. Después de ajustar por edad, género, raza, etnia, educación, uso de tabaco, consumo de alcohol, y riesgo ocupacional, la pérdida de inserción clínica, estuvo significativamente asociada con la presencia de tumores orales (OR: 4.6; IC: 2.3-9.3). Análisis adicionales, considerando las interacciones entre niveles de inserción clínica (NIC) y cigarrillo, indicaron que el NIC era un factor de riesgo significativo para tumores (OR: 21.76; IC: 3.6-131.63) en fumadores corrientes, sugiriendo que éste es un factor de riesgo modificante. Este concepto se fortalece con la observación de que el NIC no tiene efecto en el riesgo de tumores para ex-fumadores o gente que nunca ha fumado y por tanto, probablemente no es un factor de riesgo independiente.