

Enfermedad periodontal y su relación con las enfermedades cardiovasculares

Claudia Marcela Calle,¹ María Paulina Ángel,¹ Andrés Duque,² Astrid Giraldo¹

Forma de citar: Calle CM, Ángel MP, Duque A, Giraldo A. Enfermedad periodontal y su relación con las enfermedades cardiovasculares. Rev. CES Odont. 2012;25(1) 82-91.

Resumen

La periodontitis es una enfermedad de naturaleza crónica; en la cual se ven activadas proteínas de fase aguda como: Proteína C reactiva, activador del plasminógeno 1 y fibrinógeno. Por lo tanto, la enfermedad periodontal podría desarrollar una inflamación sistémica y ser un factor de riesgo coadyuvante en la enfermedad cardiovascular. Se puede explicar la relación entre estas dos enfermedades por la inflamación sistémica, bacteremia o indirectamente por compartir características comunes. El objetivo de este artículo fue revisar la literatura existente sobre la enfermedad periodontal como factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, y su impacto sobre marcadores inflamatorios bajo la perspectiva y análisis de los criterios de causalidad de Bradford Hill.

Plabras clave

Aterosclerosis, Periodontitis, Enfermedad periodontal, Enfermedad cardiovascular.

1. Periodoncista. Universidad CES.

2. Periodoncista, Magister Epidemiología. Universidad CES.

Periodontal disease and its relation to cardiovascular disease

Forma de citar: Calle CM, Ángel MP, Duque A, Giraldo A. Enfermedad periodontal y su relación con las enfermedades cardiovasculares.
Rev. CES Odont. 2012;25(1) 82-91.

Abstract

Periodontitis is a disease of chronic nature, where acute phase proteins such as C-reactive protein, Plasminogen Activator 1 and Fibrinogen are activated. For that reason there is a hypothesis which says that Periodontal Disease could develop systemic inflammation and therefore be an adjunctive risk factor for cardiovascular disease. The relationship between this two entities can be explain by the systemic inflammation, bacteremia or indirectly because they share common characteristics. The aim of this article is to review the current knowledge about Periodontitis as a risk factor for Cardiovascular Diseases, and its impact on inflamatory markers analysed from the perspective of the criteria proposed by Bradford Hill.

Key words

Atherosclerosis, Periodontitis, Periodontal diseases, Cardiovascular diseases.

Introducción

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

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

La periodontitis puede desempeñarse como un posible factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares, aunque su relación causa-efecto aun no se ha establecido.³⁻⁵ La enfermedad cardiovascular

incluye la aterosclerosis, cardiopatía isquémica, endocarditis, infarto agudo del miocardio y accidente cerebro vascular.⁶ Según datos de la Organización Mundial de la Salud la mortalidad anual por estas enfermedades es alrededor de 12 millones de casos por año, el 40% de las muertes en el mundo.⁷ Los factores de riesgo tradicionales para la enfermedad cardiovascular son: hábito del cigarrillo, hipertensión, aumento en las lipoproteínas de baja densidad (LDL), y disminución en las de alta densidad, diabetes mellitus, historia familiar, enfermedades cardíacas prematuras, obesidad e inactividad física.^{3,8} Siendo estos factores de riesgo similares a los de la enfermedad periodontal.⁴

En los últimos años se ha discutido sobre la posible relación entre la enfermedad periodontal, las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, la posibilidad de esta asociación tiene que ser mirada bajo la lupa de los criterios causales descritos por Bradford Hill. El objetivo de este artículo es revisar la literatura existente sobre la enfermedad periodontal como factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, y su impacto sobre marcadores inflamatorios bajo la perspectiva y análisis de los criterios Bradford Hill.⁹

Estrategia de búsqueda

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

Se usaron operadores booleanos "AND Y OR" De la siguiente manera: "Periodontal Diseases"[Mesh] AND "Atherosclerosis"[Mesh], ("Periodontal Diseases"[Mesh] OR "Periodontitis"[Mesh]) AND "Atherosclerosis"[Mesh], ("Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR "Cardiology"[Mesh]) AND "Periodontitis"[Mesh] (Limits Activated: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review,

English), Periodontal disease AND cardiovascular disease.

Etiopatogénesis de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular

Para la comprensión de la etiopatogenia es necesario conocer la anatomía de los vasos sanguíneos. Las arterias son las encargadas de distribuir por todo el organismo la sangre desde el corazón, transportando el oxígeno, excepto en las arterias pulmonares. La musculatura de sus paredes les permite contraerse y dilatarse para controlar la cantidad de sangre que llega a los órganos. Presentan tres capas: íntima, media y externa o adventicia. La capa íntima está constituida por el endotelio, la lámina basal y la capa sub-endotelial que está presente tanto en arterias como en venas. La capa media está compuesta por fibras musculares lisas, fibras elásticas y de colágeno, según el tipo de arteria. La capa externa está formada por tejido conectivo laxo- con fibroblastos y colágeno-.¹⁰ El endotelio expresa receptores que detectan moléculas y actividad de células -como polimorfonucleares, monocitos y plaquetas-, produciendo luego una respuesta de vasodilatación, vasoconstricción y/o proliferación sobre el músculo liso.¹¹

La causa principal de la enfermedad coronaria es la aterosclerosis. En 1904 Marchand introdujo este término definiéndolo como degeneración arterial por grasa.¹² Según la Organización Americana del Corazón, aterogénesis es definida como una enfermedad que afecta las arterias, se caracteriza por acúmulo de grasa en el revestimiento interno de las arterias causando que se estrechen y sean menos flexibles. Esto reduce la cantidad de sangre y oxígeno que se entrega a los órganos vitales.¹³

En los últimos años se ha sugerido que una de las fuentes de inflamación más comunes en el cuerpo es la enfermedad periodontal. La inflamación

ha sido mostrada como factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular,^{14,15} encontrándose en la patogénesis de la aterosclerosis y en las complicaciones de ésta.⁸

Estudios realizados sobre los niveles de colesterol en animales y en células cultivadas han mostrado el papel de la inflamación en la aterosclerosis. Las LDL, también conocidas como colesterol malo, están compuestas de moléculas grasas y proteínas, encontrándose aumentadas en la aterogénesis.¹⁰

En normalidad, las células endoteliales son resistentes a la adhesión de leucocitos circulantes, pero varios factores de riesgo como fumar, hipertensión, obesidad, entre otros, pueden dañar la homeóstasis, generando cambios inflamatorios celulares y vasculares que inician la aterogénesis. Estos factores promueven la expresión de moléculas de adhesión por las células endoteliales⁸ generando disfunción endotelial.¹⁶ El exceso de LDL genera cambios químicos que estimulan la liberación de moléculas de adhesión por las células endoteliales. Estos cambios atraen monocitos circulantes y células T.¹⁰ Posteriormente ocurre la formación de estrías lipídicas -placa aterosclerótica temprana-. Durante esta etapa se presentan los siguientes fenómenos: penetración de monocitos por diapédesis en la capa íntima, maduración del monocito en macrófagos, fagocitosis del colesterol y acúmulo en su citoplasma, hasta transformarse en células espumosas. Luego se da una progresión del ateroma a una placa compleja, y las células del músculo liso de la capa media migran a la capa íntima, produciendo un tejido fibroso.⁸ En el estado más avanzado las células espumosas secretan sustancias inflamatorias que rompen esta placa digiriendo moléculas de matriz y dañando las células de músculo liso;¹⁰ además se puede romper por trauma o extremo adelgazamiento de la capa íntima, llevando a la formación de un trombo en el sitio.⁸ (tabla 1)

Tabla 1. Eventos presentes en la formación de placas ateromatosas⁸

Moléculas de adhesión	Estrías lipídicas	Placa compleja	Ruptura de la placa
Permeabilidad endotelial.	Diapédesis y migración de monocitos a la capa íntima.	Migración celular del músculo liso a la íntima.	Daño físico
Adhesión de monocitos a las células endoteliales	Maduración a macrófagos. Colesterol Célula espumosa.	Acumulación de tejido fibroso en la íntima. Formación de capa fibrosa.	Adelgazamiento y ruptura de la capa fibrosa. Formación de trombo.

Las citoquinas liberadas interleuquina 1(IL-1), interleuquina 6 (IL-6), y factor de necrosis tumoral α (TNF α), por monocitos, linfocitos o células endoteliales tienen un papel importante en la regulación de la inflamación, pero al mismo tiempo pueden aumentar el riesgo de las enfermedades cardiovasculares. Logran activar tres elementos de la inflamación: 1) Aumento de las moléculas de adhesión celular (ICAM -1 y VCAM-1) y selectinas *e y p*, que facilitan el reclutamiento de leucocitos y plaquetas que conllevan a la disfunción endotelial y migración de células del músculo liso de la capa media. 2) Liberación de leucocitos y plaquetas por la médula ósea estimulada por la IL-6 especialmente. 3) Incremento en la síntesis y liberación de proteínas plasmáticas en el hígado como la proteína C reactiva (CRP), el amiloide A y algunos factores de la hemostasia como el factor VIII / von Willebrand. La activación de estos tres elementos lleva a la formación del ateroma o directamente a la trombosis.¹⁷

El incremento de CRP puede estar relacionando con el aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular por su adhesión a LDL en las placas ateromatosas; también activan el sistema de complemento, tienen un efecto pro inflamatorio e incrementan la producción de macrófagos.^{17,18} El fibrinógeno es una proteína de fase aguda que es sintetizada en el hígado como respuesta a la IL-6 y se encuentra aumentada en infecciones e inflamaciones crónicas, considerándose un importante factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares.¹⁸

Enfermedad Periodontal, Enfermedad Cardiovascular

La enfermedad cardiovascular es la principal causa

de muerte en el mundo. Cerca de un 16% en países desarrollados y 50% en países en desarrollo.^{19,20} La enfermedad periodontal afecta a más de la mitad de la población y su prevalencia y severidad se incrementa con la edad,²¹⁻²³ es una enfermedad de naturaleza crónica, en la cual se ven activadas proteínas de fase aguda como: CRP, activador del plasminógeno 1 y fibrinógeno. Por lo tanto, la hipótesis es que la enfermedad periodontal podría desarrollar una inflamación sistémica y ser un factor de riesgo coadyuvante en enfermedad cardiovascular.²⁴

Plausibilidad biológica

La evidencia soporta pero no prueba una asociación causal entre enfermedad cardiovascular (aterosclerótica) y enfermedad periodontal.²⁵ Aunque la relación directa causa-efecto no se ha establecido, se puede explicar su relación de manera plausible por dos mecanismos: inflamación sistémica (efecto indirecto) y bacteremia (efecto directo);²⁶ o por una relación indirecta entre las dos enfermedades.³

Inflamación sistémica o efecto indirecto: La periodontitis incrementa los niveles de inflamación sistémica disparada por la respuesta de huésped, en la que se observa infiltrado de neutrófilos, macrófagos y algunas células linfoides, con la subsecuente liberación de citoquinas y prostanoideas, tales como IL-1, IL-6, IL-8, TNF α , PGE 2 y diferentes metaloproteinasas de matriz (MMPs). Las bacterias relacionadas con la periodontitis son en gran parte Gram negativas, las cuales por medio de sus lipopolisacáridos y productos estimulan la producción de citoquinas, aumento en la coagulación, activación de monocitos y liberación de las proteínas de fase aguda como

CRP.^{19,27} Estos patógenos periodontales pueden causar infecciones sistémicas, como abscesos cerebrales,²⁸ infecciones cardíacas y pulmonares, que se pueden dar como resultado de difusión hemática y/o respiratoria.¹⁶

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

En la revisión sistemática realizada por Paraskevas en 2008²⁴ se concluye que la mayoría de estudios muestran que la CRP está aumentada en los paciente que presentan enfermedad periodontal, considerándolo una evidencia fuerte. Mostrando en el meta-análisis que estos sujetos tienen 1,65 mg/l (95% (IC 1,1-2,2)) más alto el nivel de CRP en suero comparado con sujetos sin periodontitis.²⁴

Bacteremia o efecto directo: Papapanou reporta que los patógenos periodontales son capaces de invadir el tejido gingival y de esta manera pueden acceder a la circulación sistémica.³⁰ Se ha encontrado DNA de bacterias periodontales en placas ateroscleróticas en las que se ha hecho endoarterectomías.^{16,31} Haraszthy obtuvo una muestra de placas ateromatosas de 50 pacientes, aplicando reacción en cadena de polimerasa (PCR); el 80% de las muestras fue positiva a diversos microorganismos en especial *C. pneumoniae* y/o *Citomegalovirus*. La *Tannerella forsythia* fue el periodontopatógeno más común (30%), seguido por *Porphyromona gingivalis* (26%), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (18%) y *Prevotella intermedia* (14%).³²

Kuramitsu *et al* realizaron un estudio para evaluar la relación directa de patógenos periodontales con los tejidos cardíacos, mostrando que tanto la *P. gingivalis* como sus vesículas de membrana externa fueron capaces de inducir la formación de células

espumosas. La formación de estas células resultó probablemente de la conversión inicial de LDL a LDL oxidadas por la respuesta oxidativa de los macrófagos. Este efecto se vio tanto en bacterias Gram negativas como en dos de las Gram positivas orales, *S. gordonii* y *S. mutans*. El porcentaje encontrado de formación de células espumosas inducidas por bacterias orales fue: *P. gingivalis* 68%, *T. forsythia* 67%, y *T. Denticola* 22%.³³

Relación indirecta: Las enfermedades periodontal y cardiovascular comparten factores de riesgo como fumar, diabetes mellitus, hipertensión, obesidad,^{3,26} edad, estrés y factor socioeconómico. Estos factores podrían ser potencialmente de confusión y mostrar una asociación cuando realmente no hay una relación causal.³⁴ Por esto Offenbacher *et al* proponen el término síndrome Ateroesclerosis – Periodontitis.⁴

Asociación (relación temporal, fuerza y consistencia de asociación)

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

Persson *et al* 2003 evaluaron la asociación de la severidad de la enfermedad periodontal con el infarto al miocardio, confirmada clínicamente en 80 casos y 80 controles. Encontrando mayor OR si la pérdida ósea excedía 4 mm alrededor del 50% del diente (OR 14,1, IC 5,5-28,2).³⁵

La relación temporal se puede evaluar por medio de estudios longitudinales. Una comparación de las incidencias de enfermedad cardiovascular en los grupos con y sin periodontitis, puede permitir estimar el impacto de la salud oral en la enfermedad cardiovascular.³⁶ De Stefano en 1993 examinó la relación entre estas dos entidades con un periodo de seguimiento a 14 años, encontró aproximadamente el 25% de incremento en el riesgo para enfermedad cardiovascular con un riesgo relativo (RR) de 1,25 (IC 1,06-1,48).³⁷

Beck *et al* 1996 publicaron un estudio, mostrando un incremento significativo del riesgo de desarrollar

enfermedad cardiovascular, en relación con la pérdida ósea, la incidencia de enfermedades cardiovasculares totales, fatales y cerebrovasculares presentaron un OR de 1,5, 1,9 y 2,8 respectivamente. Los pacientes que mostraron alta pérdida ósea al inicio tenían un 50% de incremento en la incidencia de enfermedad cardiovascular.³⁸

Scannapieco en el 2003 evaluó con estudios transversales y de casos y controles si la presencia de enfermedad periodontal puede influir en el inicio y progresión de la aterosclerosis; concluyendo que existe una asociación moderada entre ambas entidades y que faltan estudios para determinar causalidad.¹⁴ Meurman en el 2004 reportó un 20% de incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con periodontitis.³⁶ Khader en el 2004 encontró como resultado un RR de 1,15 (95% IC 1,06-1,25) de riesgo en el incremento de enfermedades cardiovasculares.³⁹ En el meta-análisis de Janket en el 2003 mostró un RR de 1,19 (95% CI, 1,08 1,32), para el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad periodontal, aumentando el riesgo con la edad, los sujetos con 65 años o más tiene un RR de 1,44 (95% CI, 1,20 - 1,73).⁴⁰ En el meta-análisis de Blaizot en el 2009 encontró que los estudios observacionales muestran que los pacientes con enfermedad periodontal tienen alto OR de 2,35 y RR 1,34 para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Pero la reducción de este riesgo con el tratamiento periodontal no se ha evaluado satisfactoriamente.⁴¹

Gradiente biológico

En relación a la pérdida de inserción y dental se realizó un estudio en el 2004 por Elter, encontrando que la pérdida dental y la enfermedad periodontal, están fuertemente asociadas con la enfermedad cardiovascular, pero cuando las dos están presentes. A mayor pérdida dental encontrada mayor riesgo de problemas cardiovasculares.⁴² Wu *et al* en el 2000 evaluaron el riesgo de enfermedad periodontal, comparando pacientes sanos periodontalmente, con gingivitis, periodontitis y edentulos. Encontrando que a mayor severidad de la enfermedad periodontal mayor riesgo

de eventos cerebro vasculares y enfermedad cardiovascular; el RR para eventos cerebro vasculares no hemorrágico fue 1,24 (0,74-2,08) para gingivitis, 2,11 (1,30-3,42) para periodontitis y 1,41 (0,96-2,06) para edentulos. En la enfermedad cardiovascular total, los resultados fueron de 1,02 (0,70-1,48) para gingivitis, 1,66 (1,15-2,39) para periodontitis y 1,23 (0,91-1,66) para edentulos.⁴³

Efecto del tratamiento periodontal en la disminución del riesgo cardiovascular.

Los estudios de intervención son utilizados para determinar el impacto de la enfermedad periodontal y su tratamiento sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular. D'Aiuto demostró que la terapia periodontal a corto plazo eleva los marcadores inflamatorios hasta por una semana postratamiento, pero estos se reducen significativamente después de 3 meses de la terapia.^{44,45} La enfermedad cardiovascular es de carácter crónico y los beneficios de la terapia no se pueden demostrar fácilmente en ensayos clínicos;²⁵ y la explicación de cómo la eliminación de la infección dental afecta el riesgo de enfermedad cardiovascular es limitada. Al comparar un grupo con tratamiento periodontal y otro sin tratamiento, se encontró en el grupo con tratamiento una significativa reducción en los niveles de IL-6 (P = 0,03), fibrinógeno (P = 0,03), y CRP (P = 0,005); por el contrario, tres meses después, en el grupo control los niveles de IL-6 (P = 0,01) y CRP (P = 0,01) incrementaron significativamente durante el periodo sin tratamiento.⁴⁷

Tonetti *et al* en el 2007 evaluaron el efecto de la terapia periodontal sobre la función endotelial, evaluando tratamiento periodontal intensivo y el cuidado periodontal basado en la necesidades de la comunidad. Después de 24 horas de realizar el tratamiento la dilatación mediada por flujo fue significativamente más baja en el grupo de tratamiento periodontal intensivo. Con una diferencia de 1,4% (IC de 95% de 0,5 a 2,3; P=0,002) la E selectina fue más baja en el grupo de tratamiento periodontal intensivo. La conclusión del estudio fue que el tratamiento periodontal intensivo resultó en una inflamación sistémica y disfunción endotelial

a corto plazo, aunque después de 6 meses de la terapia intensiva hubo una mejoría significativa en la salud endotelial.⁴⁸ Offenbacher *et al* en el 2009, al comparar terapia periodontal intensiva o sólo instrucción de higiene oral, mostraron que no hay diferencia entre grupos en los niveles de CRP a los 6 meses. Comparando con los niveles iniciales, ambos grupos mostraron tendencia al aumento a los 6 meses, y al año disminuyeron los niveles de CRP en los dos grupos sin diferencia significativa.⁴⁹ El uso de antibiótico como terapia adjunta, en pacientes con periodontitis, ha mostrado beneficios sistémicos en la disminución de marcadores inflamatorios con CRP y TNF α ⁵⁰ D' Auito evaluó el efecto de la terapia periodontal intensiva en el nivel de marcadores inflamatorios y colesterol en pacientes sistémicamente sanos. Comparó 3 grupos: terapia estándar con instrumentación subgingival, terapia intensiva en la cual le sumó Minociclina, y un grupo control sin tratamiento. En los resultados dos meses después se encontró reducción de la CRP en ambos grupos ($0,5 \pm 0,2$ mg/L para terapia estándar, $P = 0,030$ y $0,8 \pm 0,2$ mg/L para terapia intensiva, $P = 0,001$). Con respecto a la IL-6 el grupo de terapia intensiva mostró mayor reducción; con una diferencia en

la disminución comparado con el control de $0,5 + 0,2$ ng/ L (95% CI, 0,2-0,9; $P = 0,006$). Y con la terapia estándar la diferencia fue de $0,6 \pm 0,2$ ng/L (95% CI, 0,2-1,0; $P = 0,002$). Además el grupo con Minociclina mostró disminución en LDL a los dos meses. Como conclusión del estudio reporta que la enfermedad periodontal genera una inflamación sistémica también en pacientes sanos.⁴⁵

Conclusiones

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

Referencias

1. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol.* 2000 2001; 25: 8-20.
2. Kinane DF, Lindhe J. Chronic Periodontitis. *Clinica Periodontology and implant dentistry.* 4Th edition ed. 2003. p. 209-214.
3. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, Genco R, Goldfine A, Libby P, et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *J.Periodontol.* 2009; 80 (7): 1021-1032.
4. Offenbacher S, Madianos PN, Champagne CM, Southerland JH, Paquette DW, Williams RC, et al. Periodontitis-atherosclerosis syndrome: an expanded model of pathogenesis. *J.Periodontol.* 1999; 34 (7): 346-352.
5. Armitage GC. Periodontal infections and cardiovascular disease--how strong is the association?. *Oral Dis.* 2000; 6 (6): 335-350.
6. Persson GR, Persson RE. Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk. *J.Clin.Periodontol.* 2008; 35 (8 Suppl): 362-379.
7. World Health Organization. The world health report 2004.
8. Paquette DW, Brodala N, Nichols TC. Cardiovascular disease, inflammation, and periodontal infection. *Periodontol.* 2000 2007; 44: 113-126.
9. Hofler M. The Bradford Hill considerations on causality: a counterfactual perspective. *Emerg.Themes Epidemiol.* 2005; 2: 11.
10. Libby P. Heart health in the Inflammation age. *Scientific american.* 2006 :12-7.

11. Melgarejo E. El endotelio como órgano vascular. En: Charria D, Guerra P, Manzur F, y col., editor. Texto de cardiología. 1st ed. Bogotá Colombia: Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular; 2007. p. 385-395.
12. Pineda M. Fisiopatología de la enfermedad aterotrombótica coronaria. En: Pineda M, Camacho H, Uribe R, editor. Enfermedad coronaria. 1ª ed. Bogotá Colombia: Kimpres Ltda; 2002. p. 133-142.
13. American heart association. Atherosclerosis. [Sitio en internet]. Disponible en: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4440> Consulta: octubre 11 de 2010.
14. 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 (1): 38-53.
15. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420 (6917): 868-874.
16. Tonetti MS. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials. *J.Clin.Periodontol.* 2009; 36 Suppl 10: 15-19.
17. Lowe GD. The relationship between infection, inflammation, and cardiovascular disease: an overview. *Ann.Periodontol.* 2001; 6 (1): 1-8.
18. De Nardin E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. *Ann.Periodontol.* 2001; 6 (1): 30-40.
19. Sanz M, D'Aiut F, Deanfield J, Fernandez-Aviles F. European workshop in periodontal health and cardiovascular disease—scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular diseases: a review of the literature. *Eur Heart J Suppl* 2010; 12 (suppl B): B3-B12.
20. Nieto FJ. Infections and atherosclerosis: new clues from an old hypothesis?. *Am.J.Epidemiol.* 1998; 148 (10): 937-948.
21. Ministerio de salud. resultados. ENSAB III- ENFREC II. 1998. p. 81-113.
22. Albandar JM. Periodontal diseases in North America. *Periodontol.2000* 2002; 29: 31-69.
23. Albandar JM, Rams T E. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. *Periodontol.2000* 2002; 29: 7-10.
24. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J.Clin.Periodontol.* 2008; 35 (4): 277-290.
25. Beck JD, Offenbacher S. Systemic effects of periodontitis: epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. *J.Periodontol.* 2005; 76 (11 Suppl): 2089-2100.
26. Madianos PN, Bobetsis GA, Kinane DF. Is periodontitis associated with an increased risk of coronary heart disease and preterm and/or low birth weight births?. *J.Clin.Periodontol.* 2002; 29 Suppl 3: 22-36; discussion 37-8.
27. Mattila K. Does periodontitis cause heart disease?. *Eur.Heart J.* 2003; 24 (23): 2079-2080.
28. Marques da Silva R, Caugant DA, Josefsen R, Tronstad L, Olsen I. Characterization of *Streptococcus constellatus* strains recovered from a brain abscess and periodontal pockets in an immunocompromised patient. *J.Periodontol.* 2004; 75 (12): 1720-1723.
29. Beck JD, Offenbacher S. Relationships among clinical measures of periodontal disease and their associations with systemic markers. *Ann.Periodontol.* 2002; 7 (1): 79-89.
30. Papapanou PN, Sandros J, Lindberg K, Duncan MJ, Niederman R, Nannmark U. *Porphyromonas gingivalis* may multiply and advance within stratified human junctional epithelium in vitro. *J.Periodontal.Res.* 1994; 29 (5): 374-375.
31. Padilla C, Lobos O, Hubert E, Gonzalez C, Matus S, Pereira M, et al. Periodontal pathogens in atheromatous plaques isolated from patients with chronic periodontitis. *J.Periodontal.Res.* 2006; 41 (4): 350-353.
32. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J.Periodontol.* 2000; 71 (10): 1554-1560.
33. Kuramitsu HK, Qi M, Kang IC, Chen W. Role for periodontal bacteria in cardiovascular diseases. *Ann. Periodontol.* 2001; 6 (1): 41-47.
34. Joshipura K, Zevallos JC, Ritchie CS. Strength of evidence relating periodontal disease and atherosclerotic disease. *Compend.Contin.Educ.Dent.* 2009; 30 (7): 430-439.

35. Rutger Persson G, Ohlsson O, Pettersson T, Renvert S. Chronic periodontitis, a significant relationship with acute myocardial infarction. *Eur.Heart J.* 2003; 24 (23): 2108-2115.
36. Meurman JH, Sanz M, Janket SJ. Oral health, atherosclerosis, and cardiovascular disease. *Crit.Rev.Oral Biol.Med.* 2004; 15 (6): 403-413.
37. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993; 306 (6879): 688-691.
38. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J.Periodontol.* 1996; 67 (10 Suppl): 1123-1137.
39. Khader YS, Albashaireh ZS, Alomari MA. Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a meta-analysis. *J.Periodontol.* 2004; 75 (8): 1046-1053.
40. Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg.Oral Med.Oral Pathol.Oral Radiol.Endod.* 2003; 95 (5): 559-569.
41. Blaizot A, Vergnes JN, Nuwwareh S, Amar J, Sixou M. Periodontal diseases and cardiovascular events: meta-analysis of observational studies. *Int.Dent.J.* 2009; 59 (4): 197-209.
42. Elter JR, Champagne CM, Offenbacher S, Beck JD. Relationship of periodontal disease and tooth loss to prevalence of coronary heart disease. *J.Periodontol.* 2004; 75 (6): 782-790.
43. Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Falkner KL, Sempos CT. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow-up study. *Arch.Intern.Med.* 2000; 160 (18): 2749-2755.
44. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J.Dent.Res.* 2004; 83 (2): 156-160.
45. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J.Dent.Res.* 2005; 84 (3): 269-273.
46. Hujoel PP. Does chronic periodontitis cause coronary heart disease? A review of the literature. *J.Am. Dent.Assoc.* 2002; 133 Suppl: 31S-36S.
47. Vidal F, Figueredo CM, Cordovil I, Fischer RG. Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension. *J.Periodontol.* 2009; 80 (5): 786-791.
48. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N.Engl.J.Med.* 2007; 356 (9): 911-920.
49. Offenbacher S, Beck JD, Moss K, Mendoza L, Paquette DW, Barrow DA, et al. Results from the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. *J.Periodontol.* 2009; 80 (2): 190-201.
50. Iwamoto Y, Nishimura F, Soga Y, Takeuchi K, Kurihara M, Takashiba S, et al. Antimicrobial periodontal treatment decreases serum C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. *J.Periodontol.* 2003; 74 (8): 1231-1236.

Correspondencia:

Claudia Marcela Calle
E-mail: cla_calle_@hotmail.com
María Paulina Ángel
E-mail: angelpauli2000@yahoo.com

Recibido para publicación: Febrero de 2011
Aprobado para publicación: Mayo de 2012