

La Inflamación como el Nexo entre la Enfermedad Periodontal y la Enfermedad Cardiovascular

Inflammation as a Link Between Periodontitis and Cardiovascular Disease

Recibido 10/10/2022

Aceptado 21/12/2022

Nicolosi LN^{1,2}, Rubio MC^{1,2}, Friedman SM³

¹ **Universidad de Buenos Aires**
Facultad de Odontología
Cátedra de Medicina Interna
Buenos Aires, Argentina

² **Hospital Español de Buenos Aires**
Buenos Aires, Argentina

³ **Universidad de Buenos Aires**
Facultad de Odontología
Cátedra de Bioquímica General y Bucal
Buenos Aires, Argentina

RESUMEN

La periodontitis es una enfermedad no transmisible, con una alta prevalencia, que oscila entre el 45% y el 50% de la población mundial, ocupando el sexto lugar entre las enfermedades más frecuentes de la humanidad. Existe suficiente evidencia que avala la relación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular, responsable de aproximadamente el 45% de las muertes en países desarrollados, comprendiendo en su causalidad al infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular, la insuficiencia cardíaca y las arritmias, que causan alrededor del 95 % de las muertes relacionadas con la enfermedad cardiovascular. Ambas patologías presentan factores de riesgo comunes ampliamente reconocidos, como la diabetes y el tabaquismo, pero además manifiestan características genéticas y epigenéticas que avalan distintos mecanismos etiopatológicos. Más allá de los factores de riesgo comunes, se han propuesto dos mecanismos para explicar la relación entre la enfermedad periodontal y las cardiovasculares. Uno de ellos, constituye la invasión directa de patógenos periodontales en las células endoteliales. El otro mecanismo sugerido (vía indirecta), ocasionado por la respuesta inflamatoria sistémica que resulta en niveles crónicamente elevados de diferentes citoquinas, también relacionadas con la enfermedad vascular aterosclerótica, como IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , PCR y la proteína quimioatrayente de monocitos, podría estar mediado por productos bacterianos, como los lipopolisacáridos que alcanzarían la circulación induciendo una potente respuesta inmunitaria. Estos mecanismos pueden actuar inflamando las células endoteliales, modulando el metabolismo de los lípidos y aumentando el estrés oxidativo, favoreciendo la aterosclerosis, conformando la expresión de un fenotipo arterial inflamatorio, generando el nexo entre la enfermedad periodontal y las patologías cardiovasculares.

Palabras claves: periodontitis, hipertensión arterial, infarto agudo de miocardio, demencia, enfermedad cardiovascular.

ABSTRACT

Periodontitis is a non-communicable disease which is highly prevalent worldwide. It was reported to range from 45% to 50% around the world and it was the sixth most prevalent condition of humanity. Consistent body of evidence explains the relationship between periodontal disease and other common systemic conditions such as cardiovascular disease. Periodontitis is likely to cause a 45% of deaths in developed countries, including myocardial infarction, stroke, heart failure and arrhythmias that cause about a 95% of deaths related to cardiovascular disease. Both diseases share many risk factors, such as diabetes and smoking; but also, genetic, and epigenetic characteristics support several etiopathological mechanisms. Beyond the common risk factors, two mechanisms have been proposed to elucidate the relationship between the periodontal disease and cardiovascular diseases. One of them supports the concept that periodontal pathogens are capable of the direct invasion of endothelial cells. The other mechanism suggested (indirect pathway), caused by the disease resulting in chronically elevation of CRP, inflammatory cytokines, the monocyte chemoattractant protein, could be mediated by bacterial products, such as lipopolysaccharides, which induce a potent immune response and can accelerate endothelial dysfunction. These mechanisms may act by inflaming endothelial cells, modulating lipid metabolism and increasing oxidative stress, favoring atherosclerosis, determining the expression of an inflammatory arterial phenotype, generating the link between periodontal disease and cardiovascular pathologies.

Keywords: periodontitis, high blood pressure, acute myocardial infarction, dementia, cardiovascular disease.

INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad no transmisible, con una alta prevalencia, que oscila entre el 45% al 50% de la población mundial, ocupando el sexto lugar entre las enfermedades más frecuentes de la humanidad (Kassebaum et al., 2014).

Estudios señalan una fuerte evidencia que relaciona a la enfermedad periodontal (EP) con la enfermedad cardiovascular (ECV), otra patología no transmisible de elevada prevalencia, y que es responsable de aproximadamente el 45% de las muertes en países desarrollados, comprendiendo en su causalidad al infarto de miocardio (IAM), el accidente cerebrovascular (ACV), la insuficiencia cardíaca y las arritmias, que causan alrededor del 95 % de las muertes relacionadas con la ECV (Roth et al., 2015).

La EP y la ECV presentan factores de riesgo comunes ampliamente reconocidos como la diabetes y el taba-

quismo, pero además manifiestan características genéticas similares.

FACTORES GENÉTICOS

El locus genético altamente pleiotrópico CDKN2B-AS1 (cromosoma 9, p21.3) se asocia con la enfermedad arterial coronaria (EAC), diabetes 2, ACV, enfermedad de Alzheimer y periodontitis (Munz et al., 2018).

El ARN de cadena larga no codificante ANRIL es el locus de riesgo genético mejor replicado en la EAC y EP. En efecto, ha sido informado que los locus VAMP3 y VAMP8 encuentran un denominador común de EAC y EP (Bochenek et al., 2013).

Asimismo, existe evidencia de que el plasminógeno (PLG; rs4252120: P=5.9×10⁻⁵), es un factor de riesgo genético compartido para EAC y EP (Schaefer et al., 2015).

Estos factores genéticos compartidos sugieren similitudes inmunológicas entre la enfermedad de las arterias coronarias y la EP. La respuesta inflamatoria mediada por estas variables genéticas comunes a ambas enfermedades podría explicar, en parte, el vínculo epidemiológico entre la periodontitis y la ECV.

FACTORES EPIGENÉTICOS

En las ECV intervienen una serie de variables que, en forma compleja, conectan los factores genéticos, ambientales y el estilo de vida. Los cambios epigenéticos pueden modificar la transcripción de genes, al alterar la accesibilidad de la maquinaria de transcripción, y estos cambios están predispuestos por la inflamación, entre otros factores. La epigenética implica cambios en la expresión génica debido a ajustes de la cromatina, que modifican la accesibilidad del ADN sin cambiar su secuencia, lo que lleva al silenciamiento o regulación negativa / positiva de la expresión génica. Las modificaciones epigenéticas implicadas en el inicio y la progresión de la aterosclerosis desempeñan un papel esencial en el desarrollo y la vulnerabilidad de la placa de ateroma.

La metilación del ADN está asociada con el silenciamiento de genes, mientras que las modificaciones de histonas pueden resultar en la activación o el silenciamiento de genes. Además de la metilación del ADN, diferentes modificaciones de histonas establecen el código que regula la interacción y función de los factores de transcripción. Como tal, una gran cantidad de enzimas modificadoras de histonas regulan la diferenciación de células mieloides, la polarización de macrófagos y el fenotipo de macrófagos resultante (Neele et al., 2015).

La combinación de modificaciones de acetilación y metilación de las colas de las histonas determina el código de las histonas de los potenciadores y promotores y, por lo tanto, controla la transcripción o la represión de los genes. A estos mecanismos epigenéti-

cos se suma la regulación post transcripcional de los ARN no codificantes (Hamza et al., 2021).

La regulación epigenética de la inflamación ha sido estudiada en el contexto de la periodontitis por algunos autores, abriendo un camino prometedor en la comprensión de modificaciones de transcripción genética en las enfermedades inflamatorias (Jurdziński et al., 2020).

Más allá de los factores de riesgo comunes, se han propuesto dos mecanismos para explicar cómo la EP influye en la ECV. Primero, un mecanismo directo, por el cual los patógenos periodontales invaden directamente las células endoteliales. Esta hipótesis tiene como sustento ensayos de reacción en cadena de la enzima polimerasa en placas ateroscleróticas. El análisis de muestras cardiovasculares que contenían tejidos de trombos demostró la presencia de *Streptococcus mutans*, como la bacteria más prevalente (78%) (Ford et al., 2006; Nakano et al., 2009).

En las placas de ateroma, en las arterias coronarias, se observaron *P. gingivalis*, *P. intermedia* y *T. forsythia*. Si bien no está claro el mecanismo de estas bacterias en la evolución de la aterosclerosis, es probable que esté ligado al desarrollo de un proceso inflamatorio local, con disfunción del endotelio vascular (Pucar et al., 2007).

El segundo mecanismo sugerido (vía indirecta), debido a la respuesta inflamatoria sistémica, que resulta en niveles crónicamente elevados de diferentes citoquinas, también relacionadas con la enfermedad vascular aterosclerótica, como IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , PCR y la proteína quimioatrayente de monocitos, podría estar mediado por productos bacterianos, como los lipopolisacáridos que alcanzarían la circulación induciendo una potente respuesta inmunitaria (Cardoso et al., 2018; Kampits et al., 2016; Paul et al., 2021).

Estos mecanismos pueden actuar inflamando las células endoteliales, modulando el metabolismo de los lípidos y aumentando el estrés oxidativo, favoreciendo la aterosclerosis (Figura 1).

Hay evidencia de niveles séricos elevados de IL-6 y más bajos de IL-4 e IL-18, en pacientes con periodontitis. El efecto de la terapia periodontal ha mostrado una disminución significativa en los niveles séricos de IL-6, amiloide A sérico y alfa 1 antiqumiotripsina. Efectivamente, los neutrófilos periféricos de pacientes con periodontitis liberan un exceso de IL-1 β , IL-8, IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF)- α , y metaloproteinasas, cuando son estimulados por patógenos periodontales (Schenkein et al., 2020).

La inflamación vascular producto de la periodontitis induce la activación de monocitos circulantes y su ma-

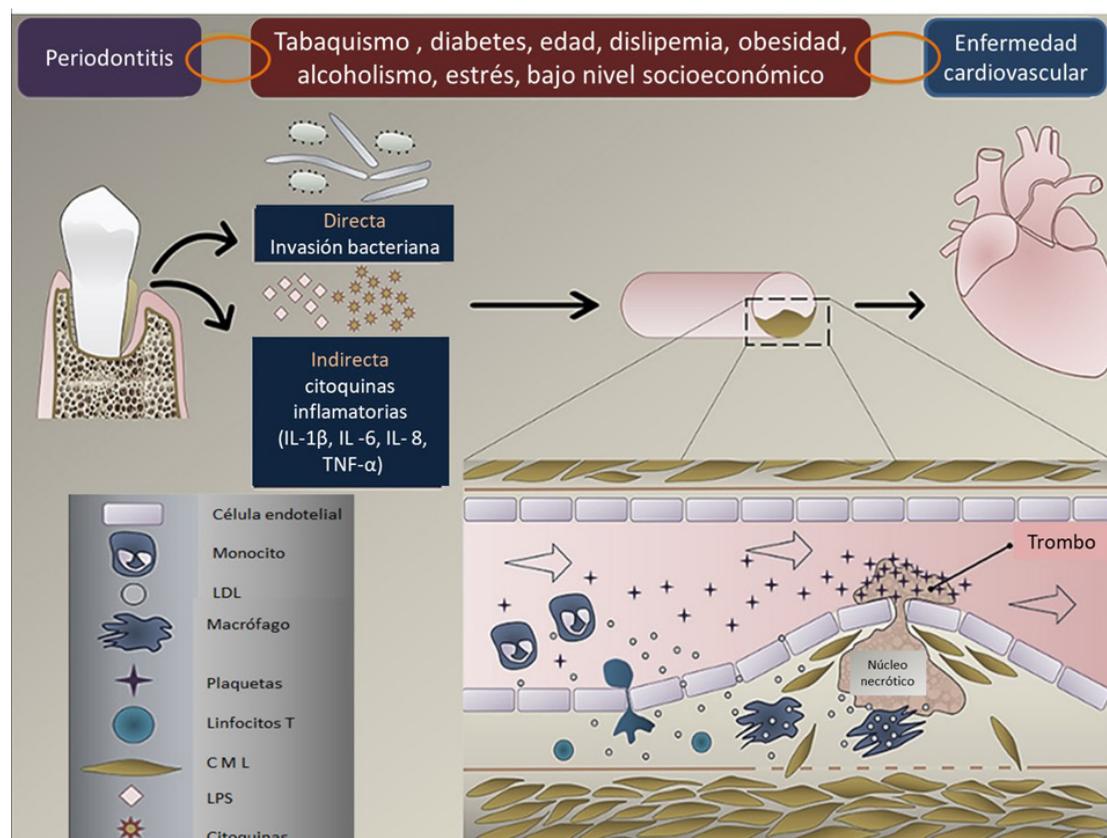


FIGURA 1. Hipótesis que relaciona la aterosclerosis con la EP (tomada de un esquema modificado de Zardawi et al., 2021)

por adhesión a las células endoteliales, a través de la translocación nuclear del factor nuclear- κ B (NF- κ B) y la regulación positiva de VCAM1 (Miyajima et al., 2014). Se ha tratado de comprender el mecanismo por el cual un proceso inflamatorio local genera una respuesta sistémica, con impacto potencial en distintas patologías que tienen a la inflamación como base fisiopatológica.

Al igual que las células inmunitarias maduras, las células madre y progenitoras hematopoyéticas (HSPC) de la médula ósea, pueden responder directamente a infecciones tanto agudas como crónicas (King y Goodell, 2011; Nahrendorf, 2018). Esta adaptación de HSPC está estrechamente orquestada por una combinación de mecanismos celulares intrínsecos (transcripcionales, epigenéticos y metabólicos) y celulares extrínsecos (factores de crecimiento, citoquinas, ligandos microbianos e interacciones de moléculas de adhesión) (Mitroulis et al., 2018).

Las HSPC son sensibles a los estímulos exógenos, debido a la presencia de receptores para productos microbianos, como los receptores tipo Toll (TLR), y receptores para citoquinas inflamatorias y factores de crecimiento, como IL-1 β , IL-6, factor estimulante de colonias Macrófagos (M-CSF), e interferón tipo 1 y 2 (IFN) (Zhao et al., 2014).

Si bien tales respuestas de HSPC pueden ser beneficiosas para promover la eliminación de una infección, también pueden causar deterioro de la función de HSPC y agotamiento, si la activación de HSPC se mantiene continuamente, pudiendo contribuir a la cronicidad de patologías inflamatorias (Takizawa et al., 2011). Los mecanismos subyacentes y los resultados funcionales de la adaptación del HSPC a los estímulos inflamatorios recién ahora se han comenzado a comprender. El fenómeno inflamatorio sistémico se manifiesta en el compromiso vascular. Existe información que demuestra una relación entre periodontitis y compromiso arterial, a partir de la evidencia de una mayor disfunción del endotelio vascular, aumento de rigidez arterial, y engrosamiento de la pared con aumento del espesor intimal (Nicolosi et al., 2017).

ENFERMEDAD PERIODONTAL E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La disfunción del endotelio vascular, observado en los pacientes con EP, podría explicar la relación informada por algunos autores, con la hipertensión arterial (HTA). En un estudio realizado en la 3ra Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES III), se observó una relación lineal positiva entre la presión sistólica y la periodontitis severa en pacientes de edad mediana (Tsakos et al., 2010).

El estudio INVEST mostró una relación directa entre los niveles de bacterias periodontales subgingivales y la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), así como una mayor prevalencia de HTA (Desvarieux

et al., 2010).

Un meta análisis realizado en pacientes con EP moderada a severa que reclutó 20 estudios, evidenció que la EP se asocia con mayores probabilidades de HTA y niveles más altos de PAS/PAD.

Por otro lado, se ha observado que la HTA puede empeorar la EP debido a alteraciones en el endotelio vascular, con cambios en la microcirculación que favorecen la isquemia en el periodonto (Muñoz Aguilera et al., 2020).

Entre los mecanismos que pueden explicar esta relación se encuentran la disfunción endotelial (debido a la inflamación sistémica provocada por la periodontitis), el estrés oxidativo, los mediadores inflamatorios y la bacteriemia (Figura 2).

ENFERMEDAD PERIODONTAL E INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

El compromiso arterial genera un mayor riesgo de ECV. Los eventos coronarios en pacientes con EP se ven potenciados por la elevación de los factores trombóticos como el fibrinógeno y la activación plaquetaria (Arvanitidis et al., 2017; Chapple et al., 2013).

El riesgo de ECV ateroesclerótica puede ser más elevado en los pacientes con EP, debido al proceso inflamatorio crónico que produce la enfermedad, aunque podría jugar un papel relevante la acción directa de las bacterias periodontales.

Múltiples estudios clínicos han detectado ADN genómico de bacterias periodontales en tejidos sistémicos. Los patógenos periodontales circulantes pueden ser más vulnerables a la destrucción fagocítica en la sangre o en los tejidos. Sin embargo, incluso si la presencia de bacterias periodontales viables en los tejidos sistémicos fuera transitoria, sus efectos, por liberación de factores de virulencia, como proteasas tóxicas, o la inducción de inflamación, podrían jugar un papel relevante debido a la cronicidad de la EP y la frecuencia de bacteriemias. Estas pueden ocurrir durante el accionar del odontólogo (desbridamiento, raspado, extracciones dentales), y también durante las actividades de rutinarias como el cepillado de dientes o la masticación (Farrugja et al., 2021).

Así mismo, las bacterias periodontales como *P. gingivalis* se han detectado (mediante secuenciación del ADN ribosomal 16S) en células dendríticas en sangre (CD), observándose su colonización en placas de ateroma de pacientes con periodontitis (Kozarov et al., 2005). La *P. gingivalis* puede sobrevivir dentro de la CD *in vitro*. Este mecanismo podría servir para diseminar el patógeno a sitios remotos, como las placas de ateromas (Carrion et al., 2012).

El IAM y la EP tienen factores de riesgo comunes, como la diabetes, el tabaquismo y las infecciones; no obstante, el informe de Consenso de 2020 concluyó que los pacientes con EP tienen un mayor riesgo de IAM (Sanz et al., 2020).

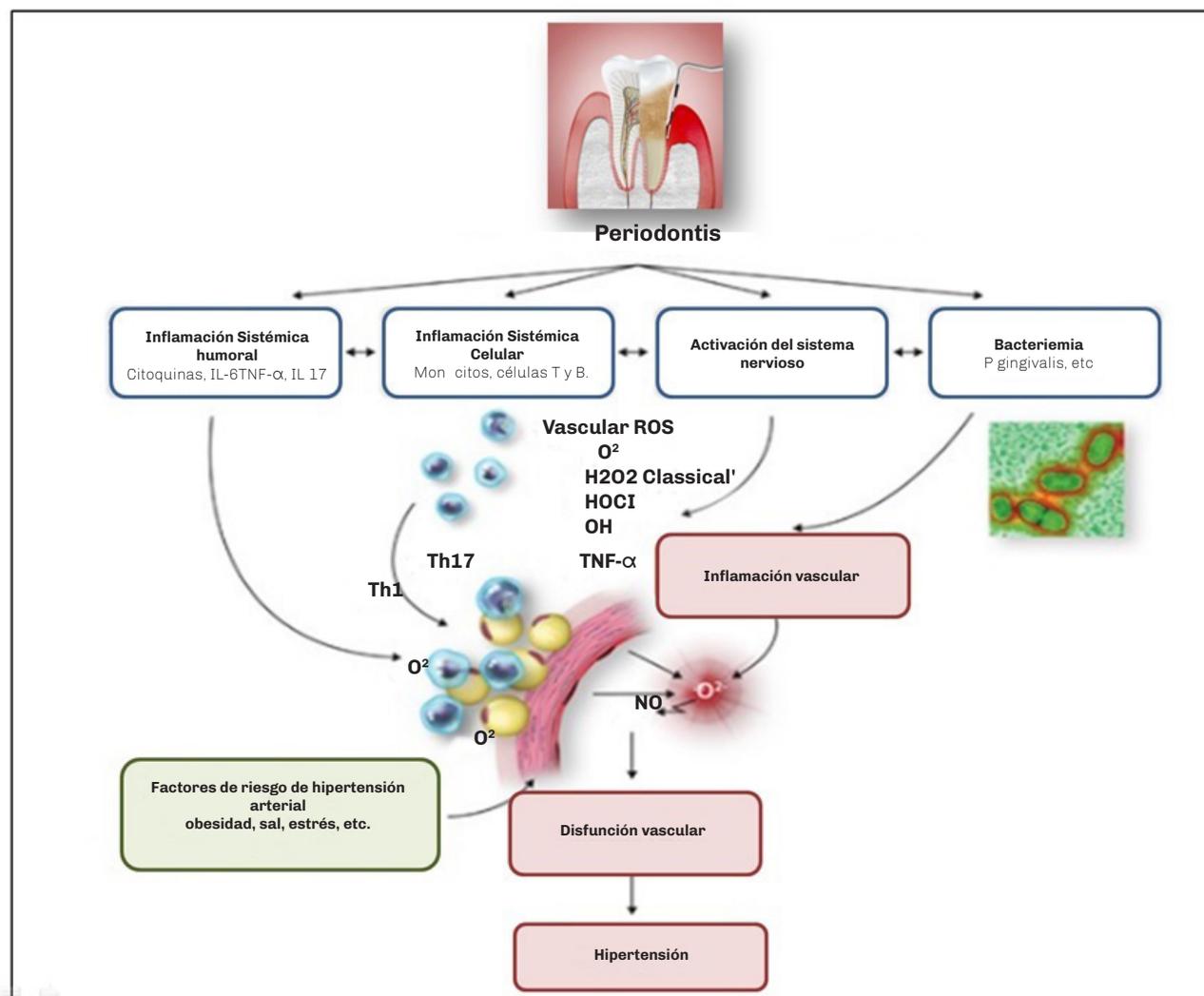


FIGURA 2. Algunas vías a través de las cuales la periodontitis podría conducir a hipertensión y disfunción vascular. Mecanismos potenciales que vinculan causalmente la periodontitis con la hipertensión y la disfunción vascular. NO, óxido nítrico; S, superóxido; Th, células T colaboradoras; ROS, especies reactivas de oxígeno (tomada de Muñoz Aguilera 2020)

Estudios transversales evidenciaron que la periodontitis es un factor de riesgo independiente de IAM, (Seoane et al., 2022), siendo la inflamación el nexo que determina la inestabilidad de la placa de ateroma que genera el IAM, condicionando además una peor evolución, una vez producido el evento coronario (Wojtkowska et al., 2021).

Metaanálisis de estudios transversales han mostrado que el riesgo de IAM se duplica en los pacientes con EP (Bodanese et al., 2021), aunque el metaanálisis realizado por Qin et al. (2021) sugiere una asociación modesta entre la EP y el IAM, especialmente en mujeres.

ENFERMEDAD PERIODONTAL Y ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA

El riesgo de un mayor compromiso vascular en los pacientes con EP no se limita solo al lecho arterial coro-

nario, ya que se ha visto un aumento en la prevalencia de patología arterial en miembros inferiores. La EP duplicó el riesgo de enfermedad arterial periférica en estudios transversales, y en estudios de cohorte con seguimiento de 25 a 30 años (Mendez et al., 1998).

El metaanálisis de Kaschwich mostró un vínculo entre la enfermedad periodontal y la enfermedad arterial oclusiva periférica (Kaschwich et al., 2019).

En el estudio realizado en Hamburgo sobre 3.271 individuos, se encontró que la periodontitis severa se asoció en forma independiente con la enfermedad oclusiva arterial de miembros inferiores (Jacobi et al., 2021).

Más allá de la patología arterial, en otras patologías cardiovasculares, se ha observado un aumento en la prevalencia de fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca en pacientes con EP (Fröhlich et al., 2016).

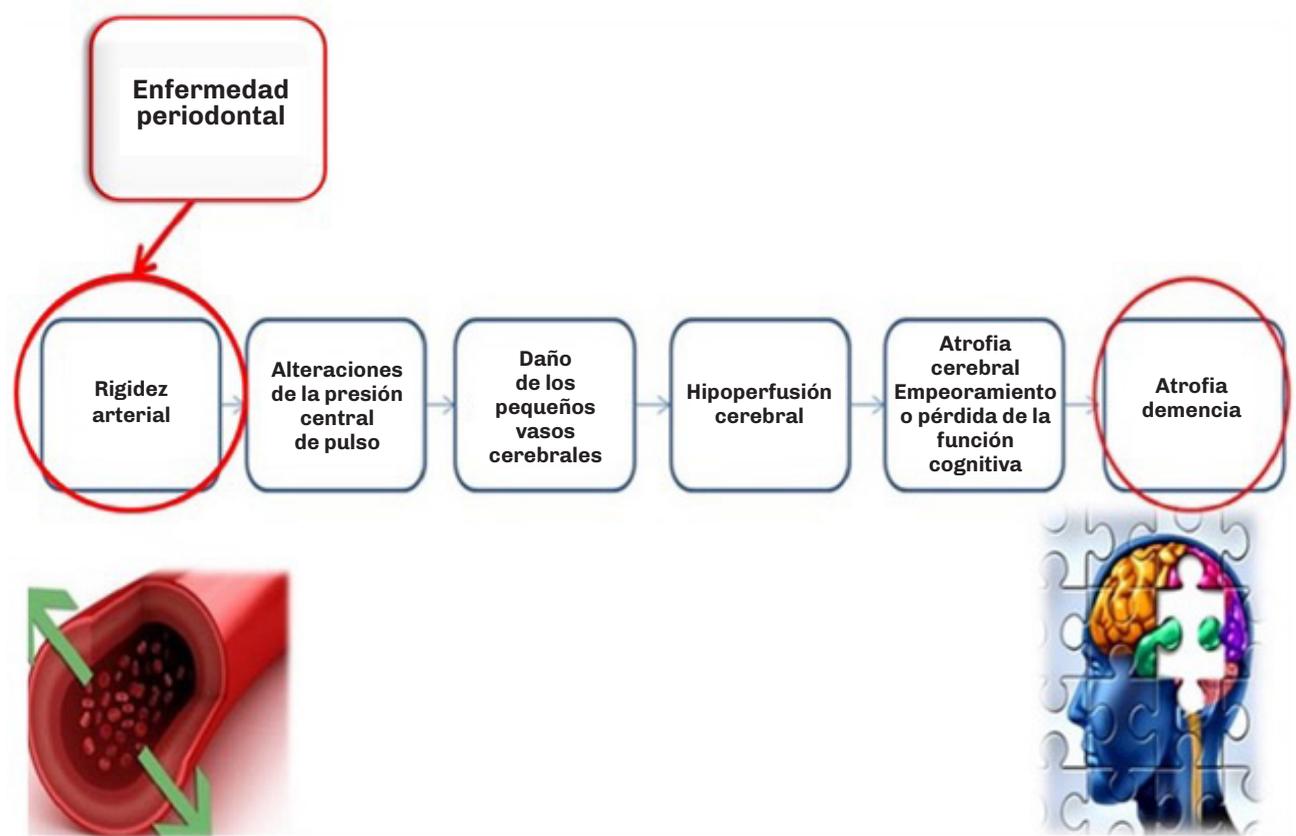


FIGURA 3. Hipótesis que relaciona la periodontitis con el deterioro cognitivo

ENFERMEDAD PERIODONTAL, ACCIDENTE CEREBRO VASCULAR Y DETERIORO COGNITIVO

En un estudio de Arterioesclerosis realizado en comunidades (ARIC), con un seguimiento a 15 años, se observó que los pacientes con EP duplicaban el riesgo de ACV (Sen et al., 2018). El metaanálisis realizado por Fagundes et al., (2019) concluyó que la EP duplicaba el riesgo de ACV, siendo estos resultados similares a los informados en el metaanálisis de Baniulyte et al. (2021).

Existe evidencia que muestra que la periodontitis duplica el riesgo de deterioro cognitivo (Shin et al., 2016). Entre los posibles mecanismos que podrían explicar esta relación, se encuentra la disfunción del endotelio vascular, desencadenando una cascada de mediadores que producen hiperplasia de células vasculares del músculo liso, incremento del colágeno, y la degradación de la elastina, resultando en un aumento de la rigidez arterial. Esto conlleva al aumento de la onda pulsátil con daño de los pequeños vasos e hipoperfusión cerebral, resultando en deterioro cognitivo, y en última instancia, en demencia (Zeki Al Hazzouri y Yaffe, 2014). Estudios realizados por nuestro grupo han encontrado evidencia que apoya esta hipótesis como uno de los posibles mecanismos de deterioro cognitivo (Rubio et al., 2020).

Conjuntamente con el remodelado vascular, existen otros mecanismos que se encuentran involucrados en la asociación positiva existente entre EP y demencia, que se resumen en la Figura 4 (Pazos et al., 2018).

TRATAMIENTO PERIODONTAL Y SU IMPACTO EN LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Cabría suponer que con el tratamiento de la EP se obtendría algún beneficio en la ECV. Se ha demostrado que el efecto de la terapia periodontal se asocia con una disminución significativa en los niveles de inflamación (Demmer et al., 2013; Koppolu et al., 2013).

En cuanto a prevención primaria, un estudio sobre 247.696 individuos sin ECV, mostró, en un seguimiento a 9 años en adultos mayores de 40 años, que el cuidado de la salud bucal disminuyó la incidencia de eventos cardiovasculares (Park et al., 2019).

En otro estudio, realizado con 5.297 individuos que recibieron tratamiento para EP, se observó que los pacientes con pobre respuesta al tratamiento, tuvieron una mayor incidencia de eventos cardiovasculares, al cabo de un año (Holmlund et al., 2017).

Datos transversales obtenidos mediante Encuestas de Salud en Escocia, durante el período comprendido entre 1995 y 2003, que incluyeron a 11.869 hombres y mujeres (edad media de 50 años), vinculados a una

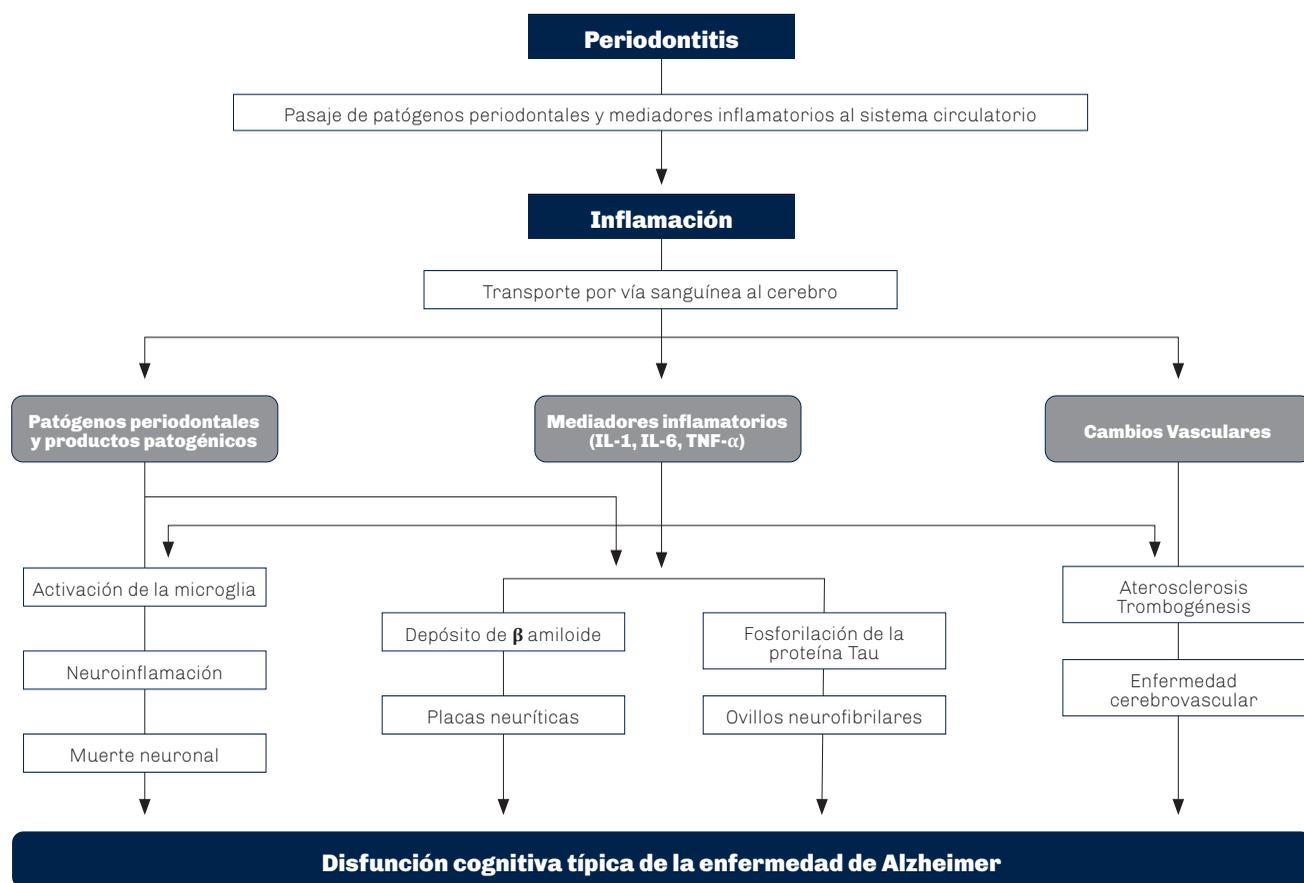


FIGURA 4. Mecanismos fisiopatológicos que potencialmente explican la asociación entre periodontitis y demencia (modificado Pazos, 2018)

base de datos de admisiones hospitalarias y muertes con un seguimiento hasta diciembre de 2007 (División de servicios de información, Edimburgo), evidenciaron que aquellos individuos que se cepillaron menos de una vez al día, tuvieron una mayor incidencia de eventos cardiovasculares, comparado con los que se cepillaron dos veces al día, lo que indica que las rutinas de higiene bucal pueden reducir la incidencia de ECV (de Oliveira et al., 2010).

En el estudio de Riesgo de Arterioesclerosis realizado en Comunidades (ARIC), que incluyó a 6.736 participantes con un seguimiento de 15 años, los usuarios regulares de atención dental mostraron un menor riesgo de ACV cerebrovascular isquémico (HR = 0,77, IC del 95 % [0,63; 0,94]), en comparación con aquellos que concurren esporádicamente a la consulta (Sen et al., 2018).

DISCUSIÓN

Se ha reunido suficiente evidencia que demuestra la conexión entre EP y ECV, y, a pesar de que estudios de intervención sugieren que el tratamiento periodontal local disminuye los niveles séricos de factores inflamatorios, no existe evidencia clara de que un tratamiento exitoso de la EP pueda reducir el riesgo o la incidencia de ECV.

Si bien la inflamación en el proceso aterogénico es uno de los pasos iniciales que siguen a la disfunción endotelial y al depósito de lipoproteínas, el problema sin resolver, más intrigante en este proceso, es la falta de mecanismos definidos que inicien la participación de varias células inmunitarias que conduzcan a la secreción inicial de mediadores proinflamatorios (Ilhan y Kalkanli, 2015).

La señalización quimioatrayente que afecta a varias células inmunocompetentes y la liberación de citoquinas, han sido atribuidas a las células endoteliales (CE) y a las células mieloides inmunes (Mai et al., 2013). Actualmente se acepta que la disfunción endotelial conduce a la presentación de moléculas de adhesión intercelular (ICAM, por ejemplo, integrinas y selectinas), lo que induce la infiltración y el compromiso de las células inmunitarias. Sin embargo, una amplia evidencia ha demostrado que el proceso inflamatorio puede depender críticamente de la plasticidad de las células del músculo liso vascular (VSMC) y de su capacidad para cambiar su fenotipo (Sorokin et al., 2020).

La evidencia ha demostrado que las VSMC afectan cada paso de la aterosclerosis, y las lesiones ateroscleróticas están compuestas por al menos un 30 % de células derivadas de VSMC (Wang et al., 2015).

La médula ósea se reconoce cada vez más como participante clave en la aterosclerosis, que representa una fuente fundamental de células inflamatorias que potencia la inflamación aterosclerótica, a través de un eje hematopoyético-arterial.

Las citoquinas y los subproductos bacterianos presentes en la EP aumentan la mielopoyesis y la glucólisis de la médula, potenciando el eje hematopoyético-arterial (Ishai et al., 2019).

Los hallazgos emergentes que relacionan los procesos inflamatorios en varios tejidos periféricos (inflamación periférica), a través de adaptaciones inflamatorias de la médula ósea como eje central (inflamación central), pueden mejorar nuestra comprensión y revolucionar la forma de ver la inflamación y la relación entre la EP y la aterosclerosis, base fisiopatológica de la ECV.

Se ha estudiado la capacidad de las células madre y progenitoras hematopoyéticas en la médula ósea para detectar inflamación o infección periférica, y adaptarse a través de una mayor proliferación y sesgo hacia el linaje mielóide. Tales adaptaciones pueden satisfacer la mayor demanda de células inmunitarias innatas, pudiendo ser beneficiosa en la respuesta a infecciones. Sin embargo, la adaptación inducida por la inflamación de las células progenitoras hematopoyéticas y mieloides, hacia una mielopoyesis mejorada, también podría perpetuar la inflamación en enfermedades inflamatorias crónicas (Chavakis et al., 2019). La adaptación inflamatoria de la progenie hematopoyética representa el nexo de unión entre la inflamación periférica y central. A partir de esta conexión fisiopatológica podrían explorarse, a través de un enfoque holístico, terapéuticas dirigidas a la inflamación y a patologías relacionadas a los procesos inflamatorios crónicos.

CONCLUSIONES

La evidencia científica tiende a señalar que la inflamación, ya sea por acción bacteriana local o distal, es el nexo entre la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular, generando la expresión de un fenotipo arterial inflamatorio.

Es necesario hacer énfasis en la importancia del mantenimiento de la salud bucal como parte de la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular.

REFERENCIAS

Arvanitidis, E., Bizzarro, S., Alvarez Rodriguez, E., Loos, B. G., y Nicu, E. A. (2017). Reduced platelet hyper-reactivity and platelet-leukocyte aggregation after periodontal therapy. *Thrombosis Journal*, 15(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12959-016-0125-x>

Baniulyte, G., Piela, K., y Culshaw, S. (2021). How strong is the link between periodontitis and stroke? *Evidence-Based Dentistry*, 22(1), 10–11. <https://doi.org/10.1038/s41432-021-0161-7>

Bochenek, G., Häsler, R., El Mokhtari, N. E., König, I. R., Loos, B. G., Jepsen, S., Rosenstiel, P., Schreiber, S., y Schaefer, A. S. (2013). The large non-coding RNA ANRIL, which is associated with atherosclerosis, periodontitis and several forms of cancer, regulates ADIPOR1, VAMP3 and C11ORF10. *Human Molecular Genetics*, 22(22), 4516–4527. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt299>

Bodanese, L. C., Louzeiro, G. C., Magnus, G. A., Baptista, Â. H., Salum, F. G., y Mattiello, R. (2021). Association between periodontitis and myocardial infarction: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 34(5 Suppl 1), 121–127. <https://doi.org/10.36660/ijcs.20200055>

Cardoso, E. M., Reis, C., y Manzanares-Céspedes, M. C. (2018). Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. *Postgraduate Medicine*, 130(1), 98–104. <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1396876>

Carrion, J., Scisci, E., Miles, B., Sabino, G. J., Zeituni, A. E., Gu, Y., Bear, A., Genco, C. A., Brown, D. L., y Cutler, C. W. (2012). Microbial carriage state of peripheral blood dendritic cells (DCs) in chronic periodontitis influences DC differentiation, atherogenic potential. *The Journal of Immunology*, 189(6), 3178–3187. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201053>

Chapple, I. L., Genco, R., y Working group 2 of joint EFP/AAP workshop (2013). Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(Suppl 14), S106–S112. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12077>

Chavakis, T., Mitroulis, I., y Hajishengallis, G. (2019). Hematopoietic progenitor cells as integrative hubs for adaptation to and fine-tuning of inflammation. *Nature Immunology*, 20 (7), 802–811. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0402-5>

de Oliveira, C., Watt, R., y Hamer, M. (2010). Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: results from Scottish Health Survey. *BMJ*, 340(may27 1), 1–6. <https://doi.org/10.1136/bmj.c2451>

- Demmer, R. T., Trinquart, L., Zuk, A., Fu, B. C., Blomkvist, J., Michalowicz, B. S., Ravaud, P., y Desvarieux, M. (2013). The influence of anti-infective periodontal treatment on C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One*, 8(10), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077441>
- Desvarieux, M., Demmer, R. T., Jacobs, D. R., Rundek, T., Boden-Albala, B., Sacco, R. L., y Papapanou, P. N. (2010). Periodontal bacteria and hypertension: The oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *Journal of Hypertension*, 28(7), 1413–1421. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328338cd36>
- Fagundes, N. C. F., Almeida, A. P. C. P. S. C., Vilhena, K. F. B., Magno, M. B., Maia, L. C., y Lima, R. R. (2019). Periodontitis as a risk factor for stroke: a systematic review and meta-analysis. *Vascular Health and Risk Management*, 15, 519–532. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S204097>
- Farrugia, C., Stafford, G. P., Potempa, J., Wilkinson, R. N., Chen, Y., Murdoch, C., y Widziolek, M. (2021). Mechanisms of vascular damage by systemic dissemination of the oral pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *FEBS Journal*, 288(5), 1479–1495. <https://doi.org/10.1111/febs.15486>
- Ford, P. J., Gemmell, E., Chan, A., Carter, C. L., Walker, P. J., Bird, P. S., West, M. J., Cullinan, M. P., y Seymour, G. J. (2006). Inflammation, heat shock proteins and periodontal pathogens in atherosclerosis: An immunohistologic study. *Oral Microbiology and Immunology*, 21(4), 206–211. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2006.00276.x>
- Fröhlich, H., Herrmann, K., Franke, J., Karimi, A., Täger, T., Cebola, R., Katus, H. A., Zugck, C., y Frankenstein, L. (2016). Periodontitis in chronic heart failure. *Texas Heart Institute Journal*, 43(4), 297–304. <https://doi.org/10.14503/THIJ-15-5200>
- Hamza, S. A., Asif, S., Khurshid, Z., Zafar, M. S., y Bokhari, S. A. H. (2021). Emerging role of epigenetics in explaining relationship of periodontitis and cardiovascular diseases. *Diseases*, 9(3), 1–9. <https://doi.org/10.3390/diseases9030048>
- Holmlund, A., Lampa, E., y Lind, L. (2017). Poor response to periodontal treatment may predict future cardiovascular disease. *Journal of Dental Research*, 96(7), 768–773. <https://doi.org/10.1177/0022034517701901>
- Ilhan, F., y Kalkanli, S. T. (2015). Atherosclerosis and the role of immune cells. *World Journal of Clinical Cases*, 3(4), 345–352. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i4.345>
- Ishai, A., Osborne, M. T., El Kholy, K., Takx, R. A. P., Ali, A., Yuan, N., Hsue, P., Van Dyke, T. E., y Tawakol, A. (2019). Periodontal disease associates with arterial inflammation via potentiation of a hematopoietic-arterial axis. *JACC. Cardiovascular Imaging*, 12(11 Pt 1), 2271–2273. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.05.015>
- Jacobi, N., Walther, C., Borof, K., Heydecke, G., Seedorf, U., Lamprecht, R., Beikler, T., Debus, S. E., Waldeyer, C., Blankenberg, S., Schnabel, R. B., Aarabi, G., y Behrendt, C. A. (2021). The association of periodontitis and peripheral arterial occlusive disease in a prospective population-based cross-sectional cohort study. *Journal of Clinical Medicine*, 10(10), 1–8. <https://doi.org/10.3390/jcm10102048>
- Jurdziński, K. T., Potempa, J., y Grabiec, A. M. (2020). Epigenetic regulation of inflammation in periodontitis: cellular mechanisms and therapeutic potential. *Clinical Epigenetics*, 12(1), 1–18. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00982-7>
- Kampits, C., Montenegro, M. M., Ribeiro, I. W. J., Furtado, M. V., Polanczyk, C. A., Rösing, C. K., y Haas, A. N. (2016). Periodontal disease and inflammatory blood cytokines in patients with stable coronary artery disease. *Journal of Applied Oral Science*, 24(4), 352–358. <https://doi.org/10.1590/1678-775720160082>
- Kaschwich, M., Behrendt, C.-A., Heydecke, G., Bayer, A., Debus, E. S., Seedorf, U., y Aarabi, G. (2019). The association of periodontitis and peripheral arterial occlusive disease—a systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(12), 1–12. <https://doi.org/10.3390/ijms20122936>
- Kassebaum, N. J., Bernabé, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C. J. L., y Marcenes, W. (2014). Global burden of severe periodontitis in 1990–2010: a systematic review and meta-regression. *Journal of Dental Research*, 93(11), 1045–1053. <https://doi.org/10.1177/0022034514552491>
- King, K. Y., y Goodell, M. A. (2011). Inflammatory modulation of HSCs: viewing the HSC as a foundation for the immune response. *Nature Reviews Immunology*, 11(10), 685–692. <https://doi.org/10.1038/nri3062>

- Koppolu, P., Durvasula, S., Palaparthi, R., Rao, M., Sagar, V., Reddy, S. K., y Lingam, S. (2013). Estimate of CRP and TNF-alpha level before and after periodontal therapy in cardiovascular disease patients. *The Pan African Medical Journal*, 15, 1–10. <https://doi.org/10.11604/pamj.2013.15.92.2326>
- Kozarov, E. V., Dorn, B. R., Shelburne, C. E., Dunn, W. A., y Progulsk-Fox, A. (2005). Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 25(3), e17–e18. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000155018.67835.1a>
- Mai, J., Virtue, A., Shen, J., Wang, H., y Yang, X. F. (2013). An evolving new paradigm: Endothelial cells - Conditional innate immune cells. *Journal of Hematology and Oncology*, 6(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-6-61>
- Mendez, M. V., Scott, T., LaMorte, W., Vokonas, P., Menzoian, J. O., y Garcia, R. (1998). An association between periodontal disease and peripheral vascular disease. *American Journal of Surgery*, 176(2), 153–157. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(98\)00158-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(98)00158-5)
- Mitroulis, I., Kalafati, L., Hajishengallis, G., y Chavakis, T. (2018). Myelopoiesis in the context of innate immunity. *Journal of Innate Immunity*, 10(5-6), 365–372. <https://doi.org/10.1159/000489406>
- Miyajima, S. I., Naruse, K., Kobayashi, Y., Nakamura, N., Nishikawa, T., Adachi, K., Suzuki, Y., Kikuchi, T., Mitani, A., Mizutani, M., Ohno, N., Noguchi, T., y Matsubara, T. (2014). Periodontitis-activated monocytes/macrophages cause aortic inflammation. *Scientific Reports*, 4, 1–9. <https://doi.org/10.1038/srep05171>
- Munz, M., Richter, G. M., Loos, B. G., Jepsen, S., Divaris, K., Offenbacher, S., Teumer, A., Holtfreter, B., Kocher, T., Bruckmann, C., Jockel-Schneider, Y., Graetz, C., Munoz, L., Bhandari, A., Tennstedt, S., Staufienbiel, I., van der Velde, N., Uitterlinden, A. G., de Groot, L. C. P. G. M., ... Schaefer, A. S. (2018). Genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease and periodontitis reveals a novel shared risk locus. *Scientific Reports*, 8(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31980-8>
- Muñoz Aguilera, E., Suvan, J., Buti, J., Czesnikiewicz-Guzik, M., Barbosa Ribeiro, A., Orlandi, M., Guzik, T. J., Hingorani, A. D., Nart, J., y D’Aiuto, F. (2020). Periodontitis is associated with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Research*, 116(1), 28–39. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz201>
- Nahrendorf, M. (2018). Myeloid cell contributions to cardiovascular health and disease. *Nature Medicine*, 24(6), 711–720. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0064-0>
- Nakano, K., Nemoto, H., Nomura, R., Inaba, H., Yoshioka, H., Taniguchi, K., Amano, A., y Ooshima, T. (2009). Detection of oral bacteria in cardiovascular specimens. *Oral Microbiology and Immunology*, 24(1), 64–68. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2008.00479.x>
- Neele, A. E., Van Den Bossche, J., Hoeksema, M. A., y De Winther, M. P. J. (2015). Epigenetic pathways in macrophages emerge as novel targets in atherosclerosis. *European Journal of Pharmacology*, 763(Pt A), 79–89. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.03.101>
- Nicolosi, L. N., Lewin, P. G., Rudzinski, J. J., Pompeo, M., Guanica, F., Rodríguez, P., Gelpi, R. J., y Rubio, M. C. (2017). Relation between periodontal disease and arterial stiffness. *Journal of Periodontal Research*, 52(1), 122–126. <https://doi.org/10.1111/jre.12376>
- Park, S. Y., Kim, S. H., Kang, S. H., Yoon, C. H., Lee, H. J., Yun, P. Y., Youn, T. J., y Chae, I. H. (2019). Improved oral hygiene care attenuates the cardiovascular risk of oral health disease: a population-based study from Korea. *European Heart Journal*, 40(14), 1138–1145. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy836>
- Paul, O., Arora, P., Mayer, M., y Chatterjee, S. (2021). Inflammation in periodontal disease: possible link to vascular disease. *Frontiers in Physiology*, 11, 1–11. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.609614>
- Pazos, P., Leira, Y., Domínguez, C., Pías-Peleiteiro, J. M., Blanco, J., y Aldrey, J. M. (2018). Association between periodontal disease and dementia: a literature review. *Neurología*, 33(9), 602–613. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.07.013>
- Pucar, A., Milasin, J., Lekovic, V., Vukadinovic, M., Ristic, M., Putnik, S., y Kenney, E. B. (2007). Correlation between atherosclerosis and periodontal putative pathogenic bacterial infections in coronary and internal mammary arteries. *Journal of Periodontology*, 78(4), 677–682. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060062>

- Qin, X., Zhao, Y., y Guo, Y. (2021). Periodontal disease and myocardial infarction risk: a meta-analysis of cohort studies. *American Journal of Emergency Medicine*, 48, 103–109. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.03.071>
- Roth, G. A., Forouzanfar, M. H., Moran, A. E., Barber, R., Nguyen, G., Feigin, V. L., Naghavi, M., Mensah, G. A., y Murray, C. J. L. (2015). Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *New England Journal of Medicine*, 372(14), 1333–1341. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1406656>
- Rubio, M. del, Rudzinski, J., Ramos, C., Lifshitz, F., Friedman, S., y Nicolosi, L. (2020). Cognitive impairment related to arterial stiffness in cardiovascular disease patients with severe periodontitis. *Acta Odontológica Latinoamericana*, 33(3), 200–208. <https://doi.org/10.54589/aol.33/3/200>
- Sanz, M., Marco Del Castillo, A., Jepsen, S., Gonzalez-Juanatey, J. R., D'Aiuto, F., Bouchard, P., Chapple, I., Dietrich, T., Gotsman, I., Graziani, F., Herrera, D., Loos, B., Madianos, P., Michel, J. B., Perel, P., Pieske, B., Shapira, L., Shechter, M., Tonetti, M., Vlachopoulos, C., ... Wimmer, G. (2020). Periodontitis and cardiovascular diseases: consensus report. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(3), 268–288. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13189>
- Schaefer, A. S., Bochenek, G., Jochens, A., Ellinghaus, D., Dommisch, H., Güzeldemir-Akçakanat, E., Graetz, C., Harks, I., Jockel-Schneider, Y., Weinspach, K., Meyle, J., Eickholz, P., Linden, G. J., Cine, N., Nohutcu, R., Weiss, E., Hourri-Haddad, Y., Iraqi, F., Folwaczny, M., Noack, B., ... Schreiber, S. (2015). Genetic evidence for PLASMINOGEN as a shared genetic risk factor of coronary artery disease and periodontitis. *Circulation. Cardiovascular Genetics*, 8(1), 159–167. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.114.000554>
- Schenkein, H. A., Papapanou, P. N., Genco, R., y Sanz, M. (2020). Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. *Periodontology 2000*, 83(1), 90–106. <https://doi.org/10.1111/prd.12304>
- Sen, S., Giamberardino, L. D., Moss, K., Morelli, T., Rosamond, W. D., Gottesman, R. F., Beck, J., y Offenbacher, S. (2018). Periodontal disease, regular dental care use, and incident ischemic stroke. *Stroke*, 49(2), 355–362. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018990>
- Seoane, T., Bullon, B., Fernandez-Riejos, P., Garcia-Rubira, J. C., Garcia-Gonzalez, N., Villar-Calle, P., Quiles, J. L., Battino, M., y Bullon, P. (2022). Periodontitis and other risk factors related to myocardial infarction and its follow-up. *Journal of Clinical Medicine*, 11(9), 1–16. <https://doi.org/10.3390/jcm11092618>
- Shin, H. S., Shin, M. S., Ahn, Y. B., Choi, B. Y., Nam, J. H., y Kim, H. D. (2016). Periodontitis is associated with cognitive impairment in elderly Koreans: results from the Yangpyeong cohort study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 64(1), 162–167. <https://doi.org/10.1111/jgs.13781>
- Sorokin, V., Vickneson, K., Kofidis, T., Woo, C. C., Lin, X. Y., Foo, R., y Shanahan, C. M. (2020). Role of vascular smooth muscle cell plasticity and interactions in vessel wall inflammation. *Frontiers in Immunology*, 11, 1–16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.599415>
- Takizawa, H., Regoes, R. R., Boddupalli, C. S., Bonhoeffer, S., y Manz, M. G. (2011). Dynamic variation in cycling of hematopoietic stem cells in steady state and inflammation. *Journal of Experimental Medicine*, 208(2), 273–284. <https://doi.org/10.1084/jem.20101643>
- Tsakos, G., Sabbah, W., Hingorani, A. D., Netuveli, G., Donos, N., Watt, R. G., y D'Aiuto, F. (2010). Is periodontal inflammation associated with raised blood pressure? Evidence from a National US survey. *Journal of Hypertension*, 28(12), 2386–2393. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833e0fe1>
- Wang, G., Jacquet, L., Karamariti, E., y Xu, Q. (2015). Origin and differentiation of vascular smooth muscle cells. *Journal of Physiology*, 593(14), 3013–3030. <https://doi.org/10.1113/JP270033>
- Wojtkowska, A., Zapolski, T., Wysokińska-Miszczuk, J., y Wysokiński, A. P. (2021). The inflammation link between periodontal disease and coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: case-control study. *BMC Oral Health*, 21(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01356-4>
- Zardawi, F., Gul, S., Abdulkareem, A., Sha, A., y Yates, J. (2021). Association between periodontal disease and atherosclerotic cardiovascular diseases: revisited. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7, 1–17. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.625579>
- Zeki Al Hazzouri, A., y Yaffe, K. (2014). Arterial stiffness and cognitive function in the elderly. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42(Suppl 4), S503–S514. <https://doi.org/10.3233/JAD-141563>

Zhao, J. L., Ma, C., O'Connell, R. M., Mehta, A., Diloreto, R., Heath, J. R., y Baltimore, D. (2014). Conversion of danger signals into cytokine signals by hematopoietic stem and progenitor cells for regulation of stress-induced hematopoiesis. *Cell Stem Cell*, 14(4), 445–459. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.01.007>

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Dirección para correspondencia

Cátedra de Medicina Interna
Facultad de Odontología
Universidad de Buenos Aires
Marcelo T de Alvear 2142
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1122AAH
liliana.nicolosi@odontologia.uba.ar

La Revista de la Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires se encuentra bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 2.5 Argentina

