

Enfermedad periodontal en pacientes con síndrome coronario agudo

Jongsung Lim S, Luis Pérez P, Eduardo Guarda S, Alejandro Fajuri N, Eugenio Marchant D, Alejandro Martínez S, Rosa Lazen V^a, Fernando del Valle B^b, Denisse Hernández F^c, Alejandra Casanegra R^d, María Paz Cereceda C^d, Ana María Villalobos A^d, Mariana Boncompte G^e, Francisco Acevedo C^e.

Periodontal disease among patients with acute coronary syndrome

Background: Epidemiological studies suggest an association between periodontal disease and coronary heart disease. It is possible that periodontal disease may contribute to plaque destabilization in patients with acute coronary syndrome. **Aim:** To assess the association between severity of periodontal disease, the number of acute plaques and extension of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. **Patients and methods:** The severity of periodontal disease was assessed by skilled independent observers in patients with acute coronary syndrome subjected to coronary angiography. The periodontal disease was classified as mild or severe. Acute plaques were defined on angiography as those with thrombi, ulcers or flow alterations. The extension of coronary disease was analyzed using the Sullivan score. **Results:** Forty three patients (35 males) aged 41 to 83 years, were studied. Mild and severe periodontal disease was present in 18 (42%) and 25 (58%) patients respectively. Seventy six percent of those with severe disease had two or more acute plaques, compared with 17% of those with mild disease ($p < 0.001$). Median Sullivan score was 80.6 and 57.2 in patients with severe or mild periodontal disease respectively ($p = 0.001$). **Conclusions:** Severe periodontal disease was associated with a higher number of acute coronary plaques and a higher extension of coronary artery disease, in patients with acute coronary syndromes (Rev Méd Chile 2005; 133: 183-9)

(Key Words: Coronary arteriosclerosis; Coronary thrombosis; Periodontal index; Periodontitis)

Recibido el 6 de abril, 2004. Aceptado en versión corregida el 30 de noviembre, 2004.
Departamento Enfermedades Cardiovasculares Pontificia Universidad Católica de Chile.
^aEnfermera Universitaria. ^bTecnólogo Médico. ^cOdontóloga general. ^dPeriodoncista.
^eAlumno Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia a: Dr. Eduardo Guarda S. Departamento de Enfermedades Cardiovasculares. Marcoleta 367, 5° piso. Hospital Clínico Universidad Católica. Fono 3543425.
E-mail: eguarda@med.puc.cl

La enfermedad cardiovascular constituye la causa más frecuente de mortalidad a nivel mundial. En un número importante de pacientes, que puede alcanzar hasta 40%, no es posible identificar alguno de los factores de riesgo tradicionales. En la búsqueda de nuevos factores de riesgo ha adquirido importancia el rol de la infección¹, campo dentro del cual nuestro grupo se ha concentrado en la infección periodontal².

La periodontitis severa compromete a 8-10% de la población adulta, y es aún más frecuente en grupos etarios más avanzados³. Se define por la pérdida de elementos dentales con compromiso infeccioso e inflamatorio variable del tejido periodontal, el cual determinaría la activación y liberación al torrente sanguíneo de numerosos elementos inflamatorios, incluyendo metaloproteinasas. Nuestro grupo estudia la hipótesis que estos elementos inflamatorios podrían tener alguna influencia en los accidentes de placa coronarios.

En estudios previos de tipo caso-control, se ha logrado establecer una asociación entre la periodontitis y la enfermedad coronaria en su fase crónica⁴. Sin embargo, no hemos encontrado información acerca del potencial rol que puede tener la periodontitis en la desestabilización de las placas coronarias, que es el evento central en el desencadenamiento del síndrome coronario agudo (SCA).

Nuestro objetivo fue estudiar la relación que puede existir entre la severidad de la infección periodontal con la presencia de mayor número de placas agudas y extensión de la enfermedad coronaria en pacientes con SCA.

MÉTODOS

Este estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación de la Facultad de Medicina de nuestra institución. Para ingresar al estudio los pacientes debían cumplir con los siguientes criterios: mayor de 30 años de edad, estar hospitalizado en la Unidad Coronaria con diagnóstico de SCA y, además, tenían que ser sometidos a una coronariografía. Se definió SCA como el cuadro clínico caracterizado por dolor torácico opresivo de origen isquémico que puede acompañarse de cambios electrocardiográficos, aparición de marcadores de

injuria miocárdica o ambos. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con menos de seis piezas dentarias, enfermedad infecciosa intercurrente o autoinmune, antecedentes de haber ingerido antiinflamatorios no esteroideos o corticoides 14 días previos al ingreso, creatininemia ≥ 2 mg/dl y cirugía de revascularización coronaria previa. Los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión o exclusión para nuestro estudio fueron evaluados por un odontólogo para determinar presencia y severidad de enfermedad periodontal. El resultado de la evaluación periodontal fue conocido después de haberse completado el estudio.

a) Evaluación periodontal: La evaluación periodontal fue realizada por un único odontólogo para optimizar la reproducibilidad de las mediciones. La severidad de la enfermedad se basó en los criterios clínicos emitidos por la Asociación de Periodoncia Americana⁵: presencia o ausencia de sangrado al sondaje, profundidad al sondaje, recesión gingival, pérdida de inserción clínica y presencia de compromiso de furcación. La evaluación incluyó todas las piezas dentarias presentes a excepción de los terceros molares. Cada una de las piezas fue estudiada en seis sitios (mesiovestibular, mediovestibular, distovestibular, mesiopalatino o mesiolingual, mediopalatino o mediolingual y distopalatino o distolingual). Las mediciones fueron efectuadas mediante una sonda periodontal North Carolina con escala de medición en milímetros. Según estos criterios, los pacientes se agruparon en dos grupos: enfermedad periodontal severa (o avanzada) y pacientes con enfermedad periodontal no severa, la cual incluyó a pacientes sin enfermedad periodontal y a aquellos con periodontitis leve o moderada.

b) Coronariografía: Las coronariografías fueron realizadas de manera convencional⁶ y analizadas por dos hemodinamistas en forma independiente, sin conocimiento del diagnóstico periodontal. En cada paciente se cuantificó:

- *Número de placas agudas:* Fueron definidas como lesiones coronarias con bordes irregulares, con aspecto ulcerado, flujo lento o presencia de trombos intracoronarios⁷.
- *Puntaje de extensión de la enfermedad coronaria (score de Sullivan):* Este score (0 a 100 puntos) indica la proporción del árbol arterial

coronario comprometido por placas de aterosclerosis detectables angiográficamente. A cada segmento vascular se asigna un múltiplo de acuerdo a la importancia funcional del área miocárdica irrigada por dicho segmento: tronco de la coronaria izquierda, x 5; arteria descendente anterior, x 20; diagonal mayor, x 10; primera septal, x 5; circunfleja, x 20; posterolateral mayor y lateral alta, x 10; coronaria derecha, x 5; y descendente posterior de la coronaria derecha, x 10⁸. Estudios previos indican que cuando existe compromiso de más de 60% de la superficie del árbol coronario por placas ateroscleróticas, el paciente incrementa la probabilidad de presentar eventos coronarios y el riesgo de muerte cardiovascular⁹.

c) *Análisis Estadístico:* Se utilizó χ^2 en los resultados demográficos y en el análisis de asociación de número de placas agudas con severidad de la enfermedad periodontal, al igual que para el

puntaje de extensión de la enfermedad coronaria. También se utilizó regresión lineal univariada (utilizando número de placas agudas como variable dependiente). Se consideraron significativas diferencias con valor p menor a 0,05.

RESULTADOS

Se evaluaron 43 pacientes consecutivos ingresados con diagnóstico de SCA (81% varones). Tras la evaluación periodontal, 25 pacientes (58%) fueron catalogados como portadores de enfermedad periodontal severa y 18 pacientes (42%) como no severa. De los 43 pacientes estudiados hubo sólo 2 sin enfermedad periodontal, los cuales fueron incluidos en el grupo de enfermedad no severa. Los grupos quedaron conformados como se demuestra en las Tablas 1a y 1b. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a edad, presencia de factores de riesgo cardiovascular y frecuencia relativa de

Tabla 1a. Características demográficas

	Periodontitis severa (n=25)	Periodontitis no severa (n=18)	p
Edad (años)	58±8	59±10	0,75
Diabetes	2 pts (8%)	4 pts (22,2%)	0,18
Hipertensión	16 pts (64%)	10 pts (55,6%)	0,57
Tabaquismo	16 pts (64%)	8 pts (44,4%)	0,20
Dislipidemia	19 pts (76%)	10 pts (55,6%)	0,15

pts: pacientes
NS: no significativo

Tabla 1b. Presentación clínica

	Periodontitis severa (n=25)	Periodontitis no severa (n=18)	p
Infarto SDST	9 pts (36%)	5 pts (27,8%)	0,57
Infarto sin SDST	10 pts (40%)	9 pts (50%)	0,51
Angor Inestable	6 pts (24%)	4 pt (22,2%)	0,89

SDST: supradesnivel ST

angor inestable e infarto con y sin supradesnivel ST como cuadro clínico de presentación.

Placas Agudas (Tabla 2). Seis pacientes (24%) del grupo con periodontitis severa y 15 pacientes (83,3%) del grupo con periodontitis no severa presentaron 0 a 1 placa aguda en la coronariografía. En cambio, encontramos dos o más placas agudas en 19 pacientes (76%) del grupo severo y sólo en 3 pacientes (16,7%) del grupo no severo, diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Puntaje de extensión de la enfermedad coronaria (Score de Sullivan). La mediana del puntaje de extensión en los pacientes con periodontitis severa fue mayor que la encontrada en pacientes con enfermedad periodontal no severa (80,6 vs 57,2 puntos, $p = 0,014$).

Tabla 2. Número de placas agudas en pacientes con periodontitis severa v/s no severa

	Periodontitis severa (n=25)	Periodontitis no severa (n=18)
0 a 1 placa aguda	6 pts (24%)	15 pts (83,3%)
≥ 2 placas agudas	19 pts (76%)	3 pts (16,7%)

$p < 0,001$

Tabla 4. Análisis de Regresión Logística en la determinación de variables asociadas a ≥ 2 placas agudas

Variables	p
Edad	0,84
Hipertensión	0,85
Diabetes	0,95
Tabaquismo	0,86
Dislipidemia	0,44
Periodontitis avanzada	0,003

En la Tabla 3, se aprecia que al establecer en forma arbitraria un punto de corte de 70 puntos (equivalente a enfermedad coronaria más extensa), la mayor parte de los pacientes con periodontitis avanzada (89%) presentó un score de Sullivan por sobre este valor ($p = 0,001$ vs periodontitis no severa).

Análisis de regresión logística univariado (Tablas 4 y 5). Para estudiar el posible impacto que pudieran tener las distintas variables (edad, dislipidemia, tabaquismo, etc.) sobre la presencia o no de mayor número de placas agudas, se utilizó análisis de regresión logística para cada una de ellas. Usando como variables dependientes ≥ 2 placas y extensión de la enfermedad coronaria ≥ de 70, se estableció que existía una clara asociación con la enfermedad periodontal severa ($p < 0,05$).

Tabla 3. Comparación Score Sullivan pacientes periodontitis severa versus periodontitis no severa

	Periodontitis severa (n=25)	Periodontitis no severa (n=18)
Score Sullivan < 70	4 pts (16%)	11 pts (61,1%)
Score Sullivan ≥ 70	21 pts (84%)	7 pts (38,9%)

$p = 0,002$

Tabla 5. Análisis de Regresión Logística en la determinación de variables asociadas a Score Sullivan ≥ 70 puntos.

Variables	p
Edad	0,68
Hipertensión	0,17
Diabetes	0,40
Tabaquismo	0,68
Dislipidemia	0,93
Periodontitis avanzada	0,002

DISCUSIÓN

La enfermedad periodontal (EP) en pacientes coronarios es frecuente. Si bien en nuestro país no existen datos sobre prevalencia, estudios extranjeros demuestran que 8% de la población estaría afectada por periodontitis severa. Nuestro grupo, en un estudio previo¹⁰, demostró que 60% de los pacientes portadores de cardiopatía coronaria sintomática presentaban periodontitis en grado avanzado, cifras muy similares a las obtenidas en este estudio (58%). Varios estudios epidemiológicos han demostrado asociación entre periodontitis avanzada con una mayor incidencia de eventos coronarios. De Stefano et al¹¹ investigaron la relación entre el estado periodontal de personas asintomáticas con las tasas de morbimortalidad cardiovascular, después de 14 años de seguimiento. Ellos encontraron que los sujetos con periodontitis severa al comienzo del estudio, tenían un riesgo 25% mayor de presentar accidentes cardiovasculares que las personas sin enfermedad periodontal. En dicho estudio, la asociación fue aún mayor en los hombres menores de 50 años, en quienes la infección periodontal implicó 70% de mayor riesgo para un evento cardiovascular durante el período de seguimiento. Mattila et al, estudiaron a 100 pacientes referidos para coronariografía y compararon los hallazgos angiográficos con una radiografía dental, encontrando una significativa asociación entre mayor grado de compromiso periodontal con la severidad de la enfermedad coronaria¹². Joshipura et al, completaron un seguimiento de 6 años en 44.119 hombres profesionales de salud, asintomáticos cardiovasculares, si bien en el total de la cohorte no se demostró asociación significativa, se observó una tendencia entre el número de dientes perdidos y la probabilidad de presentar eventos coronarios a futuro. En el estudio ARIC también se estableció la frecuente asociación de la infección periodontal crónica y con otros marcadores de riesgo de cardiopatía coronaria, como lo es el grosor intimal medido en la carótida¹³.

Sin embargo, en otras publicaciones no se han apreciado asociaciones significativas o estas han estado al borde de la significación^{14,15}. Dado que la afección periodontal y la enfermedad cardiovascular comparten varios factores de riesgo tradicionales, como el de comprometer preferentemente a

personas de edad avanzada, sexo masculino, con hábito tabáquico y diabetes mellitus, es posible que la coexistencia de la EP con otros factores de riesgo explique, en parte, los diferentes resultados observados por diversos autores¹⁶. En nuestra investigación, no hubo diferencia estadísticamente significativa en las características demográficas y cuadro clínico de presentación entre los pacientes con enfermedad periodontal severa versus aquellos con enfermedad no severa.

No encontramos en la literatura, estudios previos que asocien severidad de la enfermedad periodontal con los hallazgos angiográficos durante un síndrome coronario agudo. El hallazgo fundamental de nuestra investigación fue que, en pacientes con enfermedad periodontal severa que estaban cursando un síndrome coronario agudo, observamos mayor número de placas agudas y mayor extensión de enfermedad coronaria aterosclerótica. Existen varios mecanismos biológicos que podrían explicar la mayor incidencia de placas agudas en la enfermedad periodontal severa. La periodontitis produce bacteremias cíclicas y crónicas de bajo grado¹⁷, que se traducen, además, en mayores niveles de marcadores biológicos de inflamación, tal como es el caso de TNF α , interleukinas 1 y 6 y PCR ultrasensible, comparados con pacientes sin enfermedad periodontal¹⁸⁻²⁰. A nivel endotelial, está demostrado que las bacterias de la cavidad orofaríngea son capaces de alterar la homeostasis endotelial, inclinando la balanza hacia un estado protrombótico y proaterogénico²¹. En estudios experimentales, luego de inducir enfermedad periodontal, se han mostrado evidencias de aparición de placas aterogénicas en forma precoz, con evolución acelerada²²⁻²⁴, menor producción de óxido nítrico endotelial, activación y expresión de moléculas de adhesión y liberación de quimioreactantes²⁵⁻²⁷. Otro mecanismo potencialmente involucrado, es la mayor activación de metaloproteinasas, reflejadas en una concentración sérica superior de los productos de degradación del colágeno comparados con pacientes sin enfermedad periodontal²⁸. Nuestro grupo ha demostrado que en pacientes con SCA, existen niveles superiores del telopeptido del extremo carboxiterminal del colágeno tipo I (ICTP, un marcador de degradación de colágeno), sugiriendo que en estos pacientes hay mayor degradación de colágeno, lo cual podría tener

impacto en la desestabilización de las placas coronarias. Así, un mecanismo común entre la afección periodontal y la génesis de la placa vulnerable, podría ser la liberación de metaloproteinasas, con la consiguiente destrucción de la cubierta de colágeno, evento muy característico de la placa coronaria aguda²⁹. Respecto de la mayor asociación entre la enfermedad periodontal y la extensión de la enfermedad coronaria, recientemente se ha descrito que una forma frecuente de crecimiento o progresión de las placas serían precisamente episodios sucesivos, repetidos, de ruptura y reparación de esas placas, lo cual va agregando volumen a la placa aterosclerótica³⁰.

Por tratarse de un estudio piloto, nuestro estudio tiene limitaciones. El número de pacientes reclutados fue bajo, pero aún así fue suficiente para demostrar diferencias significativas

entre pacientes portadores de enfermedad periodontal severa comparados con los pacientes con menor grado de enfermedad. Asimismo, es evidente que estos resultados no son aplicables a todos los pacientes con cardiopatía coronaria, dado que sólo evaluamos a aquellos que cursaron con síndrome coronario agudo en quienes se indicó un estudio coronariográfico, vale decir, los pacientes con síndrome coronario de mayor riesgo.

En conclusión, en este estudio encontramos que la periodontitis severa se asoció a un mayor número de placas agudas y a una mayor extensión de la enfermedad coronaria en pacientes con SCA. De comprobarse esta observación en un mayor número de pacientes, podrían abrirse nuevas perspectivas en el manejo de los pacientes con enfermedad coronaria.

REFERENCIAS

1. ROSS R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *NEJM* 1999; 340: 115-26.
2. BECK JD, OFFENBACHER S, WILLIAMS R, GIBBS P. Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease?. *Ann Periodontol* 1998; 3: 127-41.
3. ARMITAJE GC. Periodontal infections and cardiovascular diseases-how strong is the association?. *Oral Dis* 2000; 6: 335-50.
4. MATILLA KJ. Dental infections as a risk factor acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993; 14 Suppl K: 51-3.
5. FLEMMIG TF. Periodontitis. *Ann Periodontol* 1999; 4: 32-8.
6. ESCOBAR J, GUARDA E, MARCHANT E, FAJURI A, MARTINEZ A, PICHARD A. Relation of stenting to decreased coronary blood flow during primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1410-2.
7. GOLDSTEIN JA, DEMETRIOU D, GRINES CL. Multiplex complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 343: 915.
8. SULLIVAN DR, MARWICK TH, FREEDMAN SB. A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. *Am Heart J* 1990; 119: 1262-7.
9. SOLBERG LA, STRONG JP. Risk factors and atherosclerosis: a review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983; 3: 187-98.
10. CASANEGRA A, VILLALOBOS AM, CERECEDA MP, IRARRÁZBAL MJ, CASTRO P. Detección de periodontógenos mediante la técnica de polimerasa en porción ascendente de la aorta. *Revista de la Fundación Juan José Carraro* 2001; 6: 35-8.
11. DESTEFANO F, ANDA RF, KAHN HS, WILLIAMSON DF, RUSSELL CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993; 306: 688-91.
12. MATILLA KJ, VALLE MS, NIEMINEN MS, VALTONEN VV, HIETANIEMI KL. Dental infections and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1993; 103: 205-11.
13. 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: 1816-22.
14. HUIJOEL PH, DRANSHOLT M, SPIERKEMAN M, DEROUEN TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA* 2000; 284: 1406-10.
15. HOWELL TH, RIDKER PM, AJANI UA, HENNEKENS CH, CHRISTEN WG. Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in US male physicians. *JACC* 2001; 37: 445-50.

16. KOLITVEIT KM, ERIKSEN HM. Is the observed association between periodontitis and atherosclerosis causal? *Eur J Oral Sci* 2001; 109: 2-7.
17. GLURICH I. Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: comparative study. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9(2): 425-32.
18. LOOD BG, CRAANDIJK J, HOEK FJ, WERTHEIM-VAN DILLEN PM, VAN DER VELDEN U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol* 2000; 71: 1528-34.
19. NOACK B, GENCO RJ, TREVISAN M, GROSSI S, ZAMBON JJ, DE NARDIN E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol* 2001; 72: 1221-7.
20. AURER A, ALEKSI J, IVI-KARDUM M, AURER J, CULO F. Nitric oxide synthesis is decreased in periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 565-8.
21. PLUMP AS, SMITH JD, HAYEK T, AALTO-SETALA K, WALSH A, VERSTUYFT JG ET AL. Severe hypercholesterolemia and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice created by homologous recombination in ES cells. *Cell* 1992; 71: 343-53.
22. LI L. Porphyromonas gingivalis infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation* 2002; 105: 81-7.
23. MUHLESTEIN JB. Chronic infection and coronary heart disease. *Med Clin North Am* 2000; 84: 123-48.
24. PALINSKI W, ORD VA, PLUMP AS, BRESLOW JL, STEINBERG D, WITZTUM JL. ApoE-deficient mice are a model of lipoprotein oxidation in atherogenesis. Demonstration of oxidation-specific epitopes in lesions and high titers of autoantibodies to malondialdehyde-lysine in serum. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 605-16.
25. NASSAR H. Rol for fimbriae and lysine-specific cysteine proteinase gingipain K in expression of interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein in porphyromonas gingivalis-infected endothelial cells. *Infect Immun* 2002; 70: 268-76.
26. DESHPANDE RG, KHAN MB, GENCO CA. Invasion of aortic and heart endothelial cells by porphyromonas gingivalis. *Infect Immun* 1998; 66: 5337-43.
27. BECK JD, PANKOW J, TYROLER HA, OFFENBACHER S. Dental infections and atherosclerosis. *Am Heart J* 1999; 138 (5 Pt 2): S528-33.
28. KINANE DF. Periodontal diseases contribution to cardiovascular diseases: an overview of potential mechanisms. *Ann Periodontol* 1998; 3: 142-50.
29. KURAMITSU HK, QI M, KANG IC, CHEN W. Role for periodontal bacteria in cardiovascular diseases. *Ann Periodontol* 2001; 6: 41-7.
30. BURKE AP, KOLODZIE FD, FARB A, WEBER DK, MALCOLM GT, SMIALEK J ET AL. Healed plaque ruptures and sudden coronary death. *Circulation* 2001; 103: 934-40.

Agradecimientos:

Este proyecto fue financiado en parte por un Grant del Centro de Investigaciones Médicas de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Los cálculos estadísticos fueron realizados por el Sr Luis Villarroel, Doctor en Bioestadística, del Departamento de Salud Pública del mismo centro.