

TESIS DOCTORAL



**ESTADO PERIODONTAL DE PACIENTES CARDIÓPATAS:
ESTUDIO LONGITUDINAL A LOS 10 AÑOS**

092

48

19-04-05

Gema Jiménez Beato

**Gema Jiménez Beato
Facultad de Odontología
Universidad de Sevilla
Sevilla 2005**

- 617300381
- 011172022

570 48

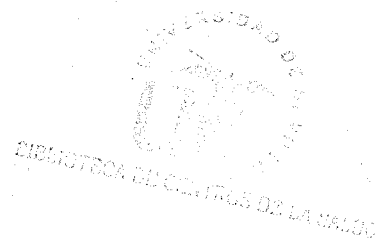


23391856

C/Avicena s/ n
Teléf. (95) 448 11 56
Fax. (95) 448 11 57
41009 - SEVILLA

UNIVERSIDAD
de SEVILLA

DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGIA
FACULTAD DE ODONTOLOGIA



GUILLERMO MACHUCA PORTILLO, Profesor Titular de Universidad del Departamento de Estomatología de la Universidad de Sevilla,

PEDRO BULLÓN FERNÁNDEZ, catedrático de Universidad del Departamento de Estomatología de la Universidad de Sevilla,

CERTIFICAN:

Que la Licenciada en Odontología **DÑA. GEMA JIMÉNEZ BEATO**, ha realizado bajo su tutela y dirección el trabajo titulado "**ESTADO PERIODONTAL DE PACIENTES CARDIÓPATAS: ESTUDIO LONGITUDINAL A LOS 10 AÑOS**", que presenta para optar al título de Doctora en Odontología.

Lo que firman en Sevilla, a treinta y uno de Marzo de dos mil cinco.

Fdo: Prof. Guillermo Machuca Portillo

Fdo: Prof. Pedro Bullón Fernández

Fdo: Lda. Gema Jiménez Beato

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Dr. D. Guillermo Machuca Portillo, por su eficaz dirección, dedicación, interés constante y ayuda en este trabajo.

Al Prof. Dr. D. Pedro Bullón Fernández, catedrático de la Facultad de Odontología, por su dirección en este trabajo.

Al Dr. José Rojas Rodríguez, Académico Numerario de la Real Academia de Medicina de Sevilla; cardiólogo de la Unidad Coronaria del Hospital Virgen Macarena de Sevilla, sin cuya eficaz colaboración y enseñanzas desde hace más de 10 años, este trabajo no hubiera podido llevarse a cabo. Es la representación viva de una de las más prestigiosas escuelas de cardiología clínica sevillana.

A D. Manuel Capote por el brillante diseño estadístico del estudio.

A los Dres. Saiz Morejón, Sánchez Solís, Carmen Machuca, Suárez Marchena, Vargas Román, Rodríguez Bermudo y Fernández-Canedo Pintor, que conforman el equipo docente Clínica Odontológica Integrada de Pacientes Especiales, por su ayuda y apoyo a lo largo de la ejecución del trabajo.

INDICE

I. INTRODUCCION	1
1. La Cardiopatía Isquémica y la Enfermedad Hipertensiva	1
1.1. Cardiopatía isquémica	1
1.1.1. Angina de Pecho	4
1.1.2. Infarto de Miocardio	9
1.2. Hipertensión Arterial	15
2. Relación entre la Enfermedad Periodontal y la Patología Coronaria	20
3. Farmacología de los Antagonistas del Calcio	27
3.1. Aspectos farmacológicos	28
3.1.1. Clasificación	28
3.1.2. Mecanismo de acción	31
3.1.3. Efectos farmacológicos	33
3.1.4. Farmacocinética	39
3.2. Aspectos Clínicos	41
3.2.1. Aplicaciones terapéuticas	41
3.2.2. Contraindicaciones	49
3.2.3. Efectos Adversos	50
3.2.4. Interacciones	51
4. Hiperplasias Gingivales	51
4.1. Definición	51
4.2. Clasificación y etiopatogenia	52
4.3. Hiperplasia gingival inducida por fármacos	56

INDICE

4.3.1. Hiperplasia gingival inducida por antagonistas del calcio	60
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	65
III. MATERIAL Y METODO	70
1. Población de estudio	71
2. Examen clínico	73
3. Análisis estadístico	76
IV. RESULTADOS	79
V. DISCUSION	92
VI. CONCLUSIONES	98
VII. RESUMEN	100
VIII. BIBLIOGRAFIA	104



I. INTRODUCCIÓN



1. LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA Y LA ENFERMEDAD

HIPERTENSIVA

1.1. CARDIOPATIA ISQUEMICA

En los países desarrollados la cardiopatía isquémica (CI) es la principal causa de morbimortalidad, supone un gran porcentaje de invalideces y unos enormes gastos económicos. En España, las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte agrupando sexos y todas las edades. Analizando específicamente las muertes por enfermedades del aparato circulatorio en varones, la CI es la más frecuente, seguida de cerca por la patología cerebrovascular y la enfermedad hipertensiva; en mujeres la CI es la segunda en importancia después de la patología cerebrovascular, ocupando igualmente el tercer lugar la enfermedad hipertensiva.

La cardiopatía isquémica es de origen multifactorial. Los factores que la predisponen deben cumplir el criterio de causalidad: fortaleza de asociación (alto riesgo relativo), consistencia de la asociación (demostrada en varios estudios), relación temporal (la causa precede al efecto), plausibilidad biológica, evidencia experimental y sobre todo, evidencia de estudios en humanos. (1)

Los factores de riesgo (FR) pueden ser no modificables como el sexo o la edad y otros modificables como los niveles de colesterol, hipertensión arterial, tabaquismo,



otros. En los últimos años han surgido los denominados nuevos FR, como la Lipoproteína a, homocisteína... etc, que son más prevalentes en la enfermedad aterioesclerótica y algunos de ellos permiten aumentar la capacidad de predicción de la enfermedad vascular. Sin embargo, en la práctica clínica, su papel en la prevención es limitado en base a asociaciones débiles, falta de tratamiento, dificultad para su determinación, etc. Los FR se clasifican en tres grupos (1):

Causales, o sea, los que dejados de intervención y a partir de un determinado dintel conducirían a episodios isquémicos mayores. Su tratamiento reduce la incidencia de la enfermedad vascular. Son el tabaquismo, hipertensión arterial, colesterol LDL elevado, colesterol HDL disminuido y la diabetes.

Predisponentes, modificables o no, presentes de manera frecuente en los países industrializados, cuya relación con la enfermedad vascular se centra en la intensificación de los factores causales. Son la obesidad, sedentarismo, historia familiar de enfermedad vascular precoz, sexo masculino, factores psicológicos, socioeconómicos y étnicos, resistencia a la insulina.

Condicionales, están asociados a un aumento del riesgo vascular pero con un papel incierto en la aterogénesis, bien por ser menos potentes que los causales o porque están presentes sólo en una pequeña parte de la población. Son la hipertrigliceridemia Lipoproteína a elevada, partículas de LDL pequeñas y densas, hiperhomocisteinemia, factores trombogénicos (Fibrinógeno, PAI-1).



1.1.1 ANGINA DE PECHO

Constituye una de las tres manifestaciones fundamentales de la cardiopatía isquémica, junto con el infarto de miocardio y la muerte súbita.

Es la enfermedad que afecta al corazón como consecuencia de la pérdida de equilibrio entre el aporte de oxígeno al miocardio (riego coronario) y la demanda de este tejido (consumo de oxígeno miocárdico). La isquemia miocárdica puede manifestarse en forma brusca o aguda como sucede en el infarto del miocardio, angina inestable o muerte súbita, o bien, por el contrario, puede manifestarse como un padecimiento crónico o angina de pecho estable. (2)

Los mecanismos etiopatogénicos por los cuales se produce isquemia miocárdica con mayor frecuencia son la aterosclerosis, el espasmo coronario, así como la alteración de algunos factores de la regulación de la microcirculación coronaria.

Brevemente se repasan las características clínicas de los procesos más frecuentes:

a) Angina de pecho estable (Angina de Heberden)

El paciente experimenta dolor o sensación de opresión retroesternal, estrictamente relacionada con el esfuerzo, con duración usualmente de 3 a 5 minutos



y sin exceder más allá de 30 minutos desaparece con el reposo o con vasodilatadores coronarios. El dolor no se limita necesariamente al área precordial ya que puede aparecer en cualquier zona del tórax, desde el epigastrio hasta la base del cuello. Puede irradiarse a uno o ambos brazos y en ocasiones a la espalda. (2)

La respuesta a la nitroglicerina sublingual es un dato muy importante, ya que un dolor que no cede con nitroglicerina, probablemente no se debe a angina.

Examen Físico: Habitualmente la exploración física es normal fuera de los episodios dolorosos.

Diagnóstico diferencial: Los dolores precordiales pueden tener múltiples causas y las afecciones de otros órganos torácicos y extratorácicos pueden simular un dolor anginoso. Por otra parte es fácil la coexistencia de la enfermedad coronaria con otras causas de dolor precordial o no ser típicas las características del dolor. Por este motivo, siempre conviene recordar otras causas patológicas que pueden originar dolor torácico, a saber: embolia e infartos pulmonares, neumotórax, pleuritis, aneurisma disecante de la aorta, pericarditis, angina inestable, infarto del miocardio, costocondritis, síndromes radicales, neuralgia intercostal, esofagitis, hernia esofágica, úlcera gastroduodenal y gastritis, colecistitis aguda litiásica y crisis de pánico.



b) Angina de Prinzmetal

Aparece durante el reposo, muy frecuentemente en el momento del sueño. El paciente refiere opresión o dolor retroesternal progresivamente intenso acompañado de palidez, diaforesis, angustia y usualmente tiene una duración de 5 a 10 minutos, aunque puede llegar a durar 30 o más minutos.

El diagnóstico de los cuadros de angor requiere de una serie de procedimientos básicos que a continuación se describen.

El interrogatorio cuidadoso es una de las armas diagnósticas más importantes con las que se cuenta para reconocer la presencia de estas formas de enfermedad isquémica del miocardio.

Cuando la sospecha clínica es la angina de pecho estable, la confirmación diagnóstica puede realizarse mediante la prueba de esfuerzo electrocardiográfica, gammagrafía cardiaca y ecocardiograma dinámico.

En la angina de Prinzmetal, la prueba de esfuerzo es usualmente negativa, ya que no hay obstrucción anatómica de las arterias coronarias. La prueba de esfuerzo está contraindicada en la angina inestable ya que puede desencadenar infarto del miocardio y aún muerte.



La arteriografía coronaria está indicada en todo paciente con angina de pecho ha quien se le ha demostrado la presencia de isquemia miocárdica y existe un alto grado de sospecha de enfermedad de las arterias coronarias epicárdicas.

Con respecto al tratamiento de la crisis anginosa, debe llevarse a cabo:

- 1.- Suspender de inmediato la actividad física que se está realizando en ese momento (caminata, carrera, coito, etc.)
- 2.- Nitroglicerina o isosorbide por vía sublingual.

Con estas medidas desaparecen los síntomas de angina en la gran mayoría de las ocasiones. Si el síntoma no desaparece después de 30 minutos (2 o 3 dosis de los fármacos sublinguales señalados) se debe sospechar la presencia de un infarto de miocardio. Tanto la angina clásica como la de Prinzmetal responden inmediatamente a este tratamiento.

Evitar todos los factores de riesgo potencialmente controlables:

- 1.- Hiperlipidemia
- 2.- Hipertensión arterial
- 3.- Suspender el consumo de tabaco
- 4.- Dar tratamiento a base de dieta de reducción y ejercicio dinámico programado en pacientes obesos



- 5.- Terapia sustitutiva con estrógenos en mujeres post-menopáusicas
- 6.- Control adecuado de la diabetes mellitus, si esta enfermedad se encuentra presente.

Tratamiento farmacológico:

Betabloqueadores: Han demostrado ser de gran utilidad en el tratamiento médico de la angina de pecho estable, y este efecto beneficioso es debido a que disminuyen significativamente el consumo de oxígeno miocárdico al reducir la frecuencia cardiaca, la contractilidad y la postcarga. Por otro lado estos fármacos bloquean los efectos que sobre el corazón tiene el estrés emocional a través del sistema adrenérgico.

Calcioantagonistas: (Verapamil, Diltiazem, Amlodipina, Nifedipina): Disminuyen la contractilidad y producen vasodilatación. Su efecto antianginoso se debe a la disminución del consumo de oxígeno miocárdico y a la vasodilatación coronaria. La nifedipina y la amlodipina tienen efecto vascular predominante. El verapamil tiene un efecto inotrópico negativo predominante con menor acción vascular vasodilatadora. El diltiazem tiene acciones intermedias entre los citados anteriormente. El uso de los calcioantagonistas está indicado en pacientes con angina estable y en quienes exista contraindicación para recibir medicación betabloqueadora. Asimismo, están indicados en la angina de Prinzmetal en la que los betabloqueadores están contraindicados.



Vasodilatadores: Desde antaño se ha utilizado la nitroglicerina en el tratamiento de los ataques de angina de pecho, ya que por su inmediata y franca acción vasodilatadora disminuye en forma brusca el retorno venoso y con ello la precarga. Tiene un efecto discreto arteriolodilatador y disminuye concomitantemente la postcarga. Fisiológicamente la disminución brusca de la precarga y postcarga disminuye el consumo de oxígeno miocárdico cancelando el ataque anginoso. El ataque de angina de pecho puede ser yugulado inmediatamente con la administración sublingual de nitroglicerina o dinitrato o mononitrato de isosorbide. Administrado crónicamente reduce el trabajo del corazón y aumenta el flujo coronario, por lo que alivia la isquemia miocárdica.

Medicación antiplaquetaria: Se ha señalado anteriormente que la agregación plaquetaria no solamente participa en el fenómeno de la trombosis coronaria, sino que tiene un papel importante en la génesis y progresión de la aterosclerosis. De ahí que todo paciente con angina de pecho consecutiva a enfermedad aterosclerosa coronaria, debe recibir medicación antiplaquetaria (ticlopidina o aspirina) en conjunto con las medidas higiénico-dietéticas y medicamentos antianginosos.

1.1.2 INFARTO DEL MIOCARDIO

Se denomina infarto del miocardio a la muerte celular de las miofibrillas causada por falta de aporte sanguíneo a una zona del corazón que es consecuencia de la oclusión aguda y total de la arteria que irriga dicho territorio. (2)



La causa de la oclusión coronaria total, en la mayoría de los casos, es debida a la trombosis consecutiva a la fractura de una placa de ateroma intracoronaria independientemente del grado de obstrucción que causaba antes de su ruptura (ver angina inestable). En otras ocasiones es la resultante de un espasmo coronario intenso (angina de Prinzmetal) que se prolonga en el tiempo, aún cuando no exista aterosclerosis coronaria. El infarto del miocardio también puede ocurrir cuando existe una obstrucción significativa de una arteria coronaria por una placa de ateroma y los cambios de tonos normales de la arteria pueden ocluirla completamente, con o sin ruptura de la placa. (1)

La isquemia aguda y total o casi total comienza a producir áreas de necrosis en el subendocardio dentro de la primera hora posterior a la falta de sangre en la región. Después de las primeras tres horas posteriores a la oclusión coronaria comienzan a aparecer extensiones de la necrosis hacia el tercio medio de la pared en la región isquémica. La necrosis transmural de toda el área isquémica se logra ver al tercer día posterior a la oclusión coronaria. El infarto subendocárdico es consecuencia de una oclusión incompleta de la arteria coronaria, sea porque fue recanalizada mediante trombolisis o angioplastia dentro de las primeras horas de evolución del infarto, o sea porque en oclusión coronaria aún cuando fue total, existe abundante circulación colateral. El infarto subendocárdico tiene buena evolución durante la fase aguda porque no se complica con insuficiencia cardiaca, choque cardiogénico ni rupturas; sin embargo, dejado a su evolución natural, tardíamente es causa de reinfarto del miocardio, angina inestable o muerte súbita, porque en la gran mayoría de los casos



queda isquemia residual que predispone a los eventos agudos mencionados. Por su parte, el infarto transmural, si es extenso, será causa de insuficiencia cardiaca, aneurisma ventricular arritmias potencialmente letales y rupturas, lo cual aumenta la mortalidad temprana y evidentemente también lo hace en la fase tardía, aún cuando los cambios adaptativos del corazón intentan mejorar la función ventricular (remodelación ventricular). (3)

El infarto del miocardio afecta principalmente al ventrículo izquierdo, pero sin embargo, entre 25 y 40% de los infartos que afectan la cara diafragmática comprometen al ventrículo derecho.

Además de las causas señaladas, pueden ser causa de infarto: embolización de una arteria coronaria, por trombos o verrugas bacterianas; arteritis coronarias; estenosis aórtica grave; disección de la raíz aórtica. (3)

Con respecto al cuadro clínico y al diagnóstico del IAM deben considerarse una serie de aspectos, que pasan a relacionarse.

El síntoma característico es el dolor retroesternal (85% de los casos), opresivo, intenso, con sensación de muerte inminente, con irradiación al cuello, hombros, maxilar inferior, brazo izquierdo o ambos brazos (borde cubital). Con frecuencia se irradia al dorso. Habitualmente dura más de 30 minutos, puede prolongarse por varias horas. Aparece en el reposo o durante el esfuerzo y no se



alivia ni con el reposo ni con los vasodilatadores. Generalmente se acompaña de reacción adrenérgica o vagal.

La reacción adrenérgica se debe a la liberación de catecolaminas en respuesta a la agresión aguda y sus manifestaciones son: taquicardia sinusal, aumento del gasto cardiaco y de las resistencias periféricas por vasoconstricción que elevan la presión arterial. En la piel se produce palidez, piloerección y diaforesis fría.

La reacción vagal se debe a la liberación de acetilcolina y ocurre principalmente en el infarto de la cara diafragmática por fenómeno reflejo. Se manifiesta por: bradicardia, bajo gasto cardiaco, vasodilatación periférica con hipotensión arterial, salivación excesiva, náusea y frecuentemente broncoespasmo. En más de la mitad de los casos de infarto agudo del miocardio no existen síntomas premonitorios, y menos de 30% de los pacientes refieren angina previa.

Debe ponerse especial cuidado a la hora de establecer el diagnóstico diferencial.

Si bien el dolor del infarto permite el diagnóstico en una gran proporción de los casos, con frecuencia se confunde con otras entidades clínicas, por lo que es necesario insistir en la diferenciación clínica de los dolores torácicos que pueden prestarse a confusión, y entre ellos sobresalen: pericarditis aguda, disección de la aorta, reflujo gastroesofágico, espasmo esofágico difuso, embolia pulmonar.



Al hacer la exploración física, el paciente con infarto agudo del miocardio suele estar inquieto, angustiado, aprensivo y se queja de intenso dolor retroesternal. Puede haber palidez, rasgos afilados, ligera cianosis ungueal. Frecuentemente existe diaforesis profusa y fría (reacción adrenérgica) o bien náusea, sialorrea y broncoespasmo (reacción vagal). La presión arterial suele ser normal o baja. (2)

El electrocardiograma permite hacer el diagnóstico de infarto agudo del miocardio en la inmensa mayoría de los casos.

En general son suficientes para el diagnóstico las manifestaciones clínicas y las alteraciones electrocardiográficas, pero deben complementarse con la determinación de las enzimas plasmáticas para asegurar el diagnóstico. Las más frecuentemente estudiadas son: la creatinfosfoquinasa (CPK), la transaminasa glutámico oxaloacética (TGO) y la deshidrogenasa láctica (DHL).

Entre las complicaciones más importantes destacamos:

- 1.- Ruptura cardiaca de la pared libre
- 2.- Ruptura del tabique interventricular
- 3.- Ruptura de músculos papilares
- 4.- Aneurisma ventricular
- 5.- Choque cardiogénico



6.- Episodios tromboembólicos

7.- Pericarditis

8.- Síndrome de Dressler

El objetivo principal del tratamiento del infarto agudo del miocardio es:

evitar la muerte del enfermo, evitar la necrosis del miocardio isquémico en riesgo y la extensión del mismo, evitar la aparición de complicaciones o dar tratamiento a ellas si ya se han presentado.

Para lograr este objetivo se debe observar lo siguiente (4):

1.- Llevar al paciente a un centro hospitalario a la mayor brevedad posible.

2.- Canalizar de inmediato una vena.

3.- Calmar el dolor

4.- Limitar el área de infarto (trombolisis coronaria o angioplastía primaria).

5.- Prevención de complicaciones.

6.- Tratamiento de complicaciones.

7.- Rehabilitación

Tratamiento prehospitalario: Está bien establecido que la mayoría de las muertes por infarto del miocardio ocurren dentro de la primera hora del inicio y que la causa principal es la fibrilación ventricular. De ahí la importancia del transporte inmediato del paciente a un centro hospitalario.



Alivio del dolor: Medida primordial en el tratamiento de estos pacientes. Además de la administración de nitratos por vía sublingual pueden utilizarse agentes narcóticos como son: morfina o meperidina, siendo esta última la más utilizada.

Administración de oxígeno

- 1.- Administración de aspirina
- 2.- Heparina
- 3.- Nitroglicerina
- 4.- Betabloqueadores
- 5.- Dieta blanda
- 6.- Actividad física: en la fase aguda y de inestabilidad el paciente deberá estar en reposo absoluto
- 7.- Sedación: en la fase aguda de infarto conviene mantener con cierto estado de sedación al paciente.

1.2. HIPERTENSION ARTERIAL

La hipertensión arterial (HTA) es, junto con el consumo de tabaco y la hipercolesterolemia, uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la cardiopatía isquémica y el principal factor de riesgo para los accidentes cerebrovasculares (ACV). Además, es causa frecuente de insuficiencia cardíaca en el



adulto y de otras enfermedades cardiovasculares, como aneurisma disecante de aorta. (5)

La importancia sanitaria de la HTA deriva en gran medida de su elevada prevalencia. Diversos estudios epidemiológicos realizados en población española durante el último decenio obtienen una prevalencia de HTA que varía entre 30 y 40% de la población mayor de 18 años, lo que significa que afecta a más de 8 millones de individuos en nuestro país. En la población anciana, son hipertensos casi el 68% de los individuos. (4)

Por otra parte la HTA se puede diagnosticar con facilidad y disponemos hoy día de un amplio arsenal terapéutico que hace factible el control adecuado de la gran mayoría de casos. Aun así, diversos estudios ponen de manifiesto que hay no más de un 70% de hipertensos conocidos, que más de un 25% de estos no recibe tratamiento y que, en el mejor de los casos, están controlados entre un 20 a 25% de todos los hipertensos. (5)

Así mismo, el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes hipertensos es tres veces superior al de no hipertensos; existe un riesgo 2'5 veces superior de padecer cardiopatía isquémica y 7 veces superior de padecer enfermedad cardiovascular. (3)



DEFINICION

Se define la HTA como la elevación mantenida de los valores de presión arterial. La relación entre sus cifras y riesgo relativo de padecer un evento cerebro o cardiovascular es lineal. El punto de corte elegido arbitrariamente para definir la HTA es el valor de presión arterial a partir del cual los beneficios de la intervención superan a los de la no actuación. Por tanto, se considera HTA una presión arterial sistólica igual o por encima de 140mmHg o una presión arterial diastólica igual o superior a 90 mmHg, o ambas, en sujetos mayores de 18 años que no están tomando medicación antihipertensiva. (5)

Atendiendo a su etiología, la HTA se puede clasificar en Primaria o Esencial (constituye el 95% de los casos de HTA) y en HTA Secundaria. De entre estas últimas destacan:

- 1.- Inducida por sustancias exógenas o fármacos: contraceptivos hormonales, corticosteroides simpaticomiméticos, etc.
- 2.- Asociadas a enfermedades renales: enfermedad parenquimatosa renal hipertensión renovascular, retención primaria de sodio, etc.
- 3.- Asociada e enfermedades endocrinas: acromegalia, hipotiroidismo, hipercalcemia, tumores calcinoides, etc.
- 4.- Asociada a coartación de aorta y aortitis
- 5.- Inducida por el embarazo



6.- Asociada a enfermedades neurológicas: encefalitis, tumor cerebral, tetraplejía, etc.

7.- Inducida por cirugía: hipertensión peri- operatoria.

En resumen, la hipertensión arterial es un problema de salud frecuente, en teoría fácil de diagnosticar y tratar. Sin embargo, continúa siendo elevado el número de sujetos que desconoce su calidad de hipertenso y mayor aún la proporción de hipertensos no controlados. Un correcto diagnóstico y clasificación de la presión arterial de los pacientes que acuden a visitas médicas por cualquier motivo permitirá realizar una aproximación inicial de su riesgo cardiovascular. (3)

En el tratamiento de la hipertensión arterial destacan:

Los calcioantagonistas (CAA) son un grupo farmacológico con amplias aplicaciones en la HTA, ya que su eficacia y seguridad compensan suficientemente la ocasionalmente elevada tasa de efectos colaterales. Recordemos que el Ca^{++} interviene prácticamente en todos los procesos cardiovasculares (excitación, conducción, acoplamiento, actividad marcapasos, vasorelajación, etc.). (6)

Por sus acciones específicas inducen vasorelajación y por tanto reducción de las cifras de PA y aumento de la reserva coronaria, condiciones ambas de extraordinaria importancia en la cardiopatía hipertensiva.



Se sabe que los calcioantagonistas son más eficaces en pacientes de edad avanzada que en jóvenes. Asimismo por su efecto natriurético, tienen mayor eficacia en las dietas con alto contenido en Na a diferencia de otros antihipertensivos que actúan mejor con dietas hiposódicas. Más adelante analizaremos mejor los tipos y el mecanismo de acción de los antagonistas del calcio.

Relaciones entre la hipertensión arterial y el infarto agudo de miocardio:

1. Las cifras de presión arterial sistólica y diastólica se relacionan de forma lineal con la incidencia de infarto, letal o no.
2. Las únicas variables con las que se relaciona la presencia de infartos de miocardio silentes (que suponen un 20% de todos los infartos de miocardio) son la edad, la hipertensión arterial y la diabetes.
3. En la fase aguda de un infarto de miocardio, los hipertensos presentan un riesgo de rotura cardiaca significativamente mayor (entre dos y tres veces) que los normotensos.
4. La supervivencia a los cinco años de haber padecido un infarto agudo de miocardio es un 30% mejor en los pacientes normotensos que en los hipertensos.
5. La aparición de un nuevo infarto en el primer año que sigue a un infarto agudo de miocardio es dos veces más probable en hipertensos que en normotensos.



6. Tanto la presión sistólica como la diastólica se relacionan de forma directa y lineal con la aparición de muerte súbita.
7. La hipertrofia ventricular izquierda, que con frecuencia es consecuencia de la hipertensión, es un factor de riesgo significativo para la aparición de infarto agudo de miocardio. (3)

2. RELACION ENTRE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y LA PATOLOGIA CORONARIA

Es curioso pensar que dos grupos de enfermedades tan diferentes como la coronaria y la periodontal, sin ninguna relación aparente en su patogenia, clínica y gravedad sistémica, han podido ser relacionadas, aunque sea de forma somera por el momento. Inicialmente, lo único que parecen tener en común es su enorme frecuencia en las sociedades avanzadas. Sin embargo, los progresos en el conocimiento de los mecanismos que desencadenan ambas entidades han permitido establecer un acercamiento insospechado de ambos procesos y, además, todo lo anterior se ha podido corroborar de forma epidemiológica. (7)

Las enfermedades periodontales están condicionadas en su inicio, desarrollo y gravedad por una serie de factores sintéticos generalmente bien conocidos. Actualmente destaca el posible papel de la patología periodontal en la evolución de determinadas enfermedades sistémicas, fundamentalmente aquellas derivadas de procesos isquémicos cardiovasculares. (7)



Ha tenido que pasar demasiado tiempo para comprender que la boca no es una estructura aislada dentro del conjunto del organismo, y aunque se conoce la importancia de la cavidad oral en el campo de la fisiología humana y en determinados grupos de enfermedades, como pueda ser el cáncer oral, poco se sabe sobre la relación de las infecciones propias de los tejidos dentales y periodontales con otros órganos o sistemas del cuerpo humano.

La pregunta sería, ¿es posible que en un paciente sano con una enfermedad infecciosa oral de carácter crónico se pueda producir un efecto perjudicial en su organismo como consecuencia de la agresión bacteriana continuada? Esta pregunta es ciertamente importante, y la respuesta positiva a la misma puede modificar la actitud de los pacientes, los médicos y los dentistas hacia este tipo de enfermedades.

Existe una estrecha relación entre los procesos inflamatorios y la aterosclerosis, como lo prueba el hecho de que factores como la hipertensión, la diabetes, el colesterol o la obesidad, que incrementan el tono inflamatorio del cuerpo, están muy relacionados con el riesgo cardiovascular. La explicación de este incremento del riesgo en un plazo largo de tiempo se encuentra en el hecho de que la enfermedad coronaria es un proceso multifactorial, en el que los mecanismos inflamatorios juegan un papel importante, de modo que los factores de riesgo convencionales, las infecciones crónicas y la producción de radicales libres de



oxígeno elevan los niveles de citocinas que pasan a la sangre, actúan sobre otras células y el resultado final es el daño del vaso. (7)

Los factores genéticos son muy importantes en la enfermedad periodontal y deben ser tenidos en cuenta non sólo a la hora del diagnóstico sino también del tratamiento. Y es que genes de la interleucina-1 (IL1) han sido relacionados con enfermedades coronarias y osteoporosis, mientras que una asociación específica de los polimorfismos IL-1A e IL-1B se relaciona con enfermedad periodontal severa del adulto. (8)

Cuando se analiza la relación que puede existir entre dos grupos de procesos tan diferentes, es lógico descartar todo aquello que esté relacionado con la clínica, el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de los mismos, ya que es evidente lo poco que tienen en común. Si la relación es de causa y efecto, el mecanismo común que pueda unir a estas dos enfermedades habrá que buscarlo en el ámbito etiopatogénico.

Analizando las bases actuales de la etiología de las enfermedades periodontales, está fuera de duda el papel tan importante que juegan las bacterias Gram.-negativas en el inicio y progresión de las mismas (9). También sabemos que estos microorganismos, o los productos derivados de los mismos, pueden acceder al sistema vascular del tejido conectivo subyacente, y de ahí pasar a la circulación general, proporcionando unas posibilidades muy elevadas de intercambio de



productos tóxicos bacterianos entre la bolsa periodontal y el sistema circulatorio. Esta situación no pasa inadvertida para el organismo, pudiendo generar una respuesta inmune superior a lo esperado. Baste como ejemplo saber que la leucotoxina del *Actinobacillus actinomycetemcomitans* provoca una respuesta de anticuerpos con unos niveles séricos similares a los que se pueden detectar en algunas enfermedades sistémicas diseminadas, como la sífilis terciaria (10).

Por otro lado, la pérdida de la integridad epitelial de los tejidos periodontales permite el paso de bacterias al torrente sanguíneo, desarrollándose bacteriemias que son proporcionales en intensidad y duración a la gravedad de la enfermedad periodontal. De esta manera se crea un estado crónico de intercambio de bacterias y sus productos, que no es apreciable por el paciente ni por el médico o dentista, favoreciendo la posibilidad de generarse un daño orgánico a distancia en determinadas circunstancias. Así, si tenemos en cuenta que la isquemia del miocardio se deriva de la obstrucción de sus arterias por el proceso de aterosclerosis, es posible que sea a este nivel donde puedan actuar los productos derivados de la patología periodontal.

En determinados individuos con enfermedad periodontal se han encontrado recuentos elevados de células de la serie blanca y niveles aumentados de fibrinógeno (11).



Por otra parte, uno de los organismos que ha despertado mayor interés es el *Streptococcus sanguis*, predominante en la placa bacteriana inicial. Coloniza la superficie dentaria y ejerce un efecto protector en sujetos dentados. Sin embargo, esta bacteria puede ser perjudicial en determinadas circunstancias. Desde hace años se conoce su influencia en la etiología de la endocarditis bacteriana y recientemente se ha asociado con el aumento de la agregación plaquetaria. Se ha identificado en esta bacteria una proteína asociada a la agregación plaquetaria, la cual puede actuar de forma directa al interactuar con las plaquetas, o bien de manera indirecta al provocar una respuesta inmune. (12)

Actualmente se piensa que el factor de unión más probable entre ambas enfermedades es la interacción entre los productos de la placa bacteriana y las respuestas inflamatoria e inmunológica del huésped. Como ya se dijo anteriormente, como consecuencia de la agresión bacteriana en la enfermedad periodontal, se liberan por parte de las células de defensa una serie de mediadores de la inflamación, entre los que destacan la interleucina 1 (IL-1 β), el factor de necrosis tumoral (TFN- α) y el tromboxano A₂. Estas citoquinas, independientemente del efecto lesivo que producen en los tejidos periodontales, pueden estimular la adhesión y la agregación plaquetaria, promover el acumulo de células espumosas cargadas de lípidos y la deposición de colesterol en la íntima vascular. Además, estas citoquinas asociadas a la acción del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) estimulan la proliferación de la musculatura lisa vascular, favoreciendo el



estrechamiento de la luz de los vasos y promoviendo a su vez la formación de la placa de ateroma (8).

A nivel etiopatogénico probablemente sean los monocitos las células con un papel fundamental. Existen trabajos recientes que implican la respuesta de los monocitos frente a la acción de las bacterias como el factor que puede regular la expresión de la enfermedad periodontal (8). Los monocitos responden a la presencia de los lipopolisacáridos bacterianos con la secreción de mediadores de la inflamación PGE2, IL-1, TNF- α . Son estos productos los que actúan lesivamente sobre los tejidos periodontales, ya que provocan vasodilatación, incremento de la permeabilidad, aumento del infiltrado inflamatorio en la zona, degradación del tejido conectivo y destrucción del hueso. Existe un aumento importante de los niveles de estos mediadores en función de la gravedad de la enfermedad y los periodos de actividad de la misma.

Hoy en día se piensa, con respecto a la aterosclerosis, que la adhesión de los monocitos a los receptores endoteliales puede ser uno de los procesos iniciales en el desarrollo de la placa de ateroma (12, 14). Esto puede producirse como consecuencia de la estimulación de los lipopolisacáridos bacterianos (LPS) sobre el endotelio, o por la acción directa de ciertas citoquinas de los monocitos, como son TNF- α o IL-1. El aumento de la expresión de esta última sustancia favorece la coagulación y la trombosis, a la vez que retrasa el proceso de fibrinólisis. De esta manera los monocitos quedan incorporados a la placa de ateroma. Otros mediadores



derivados de los monocitos, tales como el factor transformador del crecimiento (TGF) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), incrementan la proliferación de las fibras musculares lisas de la íntima, contribuyendo al estrechamiento de la luz vascular.

De interés particular son los metabolitos del ácido araquidónico libre (ARA) de los monocitos (tromboxano-TXA₂, prostaglandinas-PGE₂ y leucotrienos-LTB₄), plaquetas (TXA₂), eritrocitos (LTC₄), neutrófilos (LTB₄), células endoteliales (PGI₂) y células del músculo liso (PGE₂). Todas estas moléculas tienen efectos importantes sobre la función de la fibra muscular lisa, los fenómenos inflamatorios celulares, el metabolismo del colesterol, la agregación plaquetaria y la liberación de citoquinas.

(13)

La respuesta a la agresión de las bacterias periodontopatógenas es muy variable de unos individuos a otros (15). Estas diferencias deben residir en el sistema de defensa del huésped, de tal manera que algunas personas responden a la presencia de determinadas bacterias o lipopolisacáridos de las mismas con una reacción inflamatoria exagerada, caracterizada por la secreción por parte de sus monocitos de unos niveles muy elevados de los mediadores descritos previamente. Estos individuos segregan estas sustancias en concentraciones superiores a los individuos normales. Estos mediadores tienen un papel fundamental en la patogénesis de la destrucción periodontal. Además, los monocitos juegan un papel importante en el desarrollo de la placa de ateroma, y pueden justificar una base



biológica que una a las enfermedades periodontales y a la patología coronaria, pudiendo actuar como mecanismo desencadenante común la acción de los lipopolisacáridos bacterianos (16, 17, 18).

Estudios posteriores plantean un modelo biológico racional y coherente (corroborando lo expuesto anteriormente) que permite que la asociación entre la periodontitis y la enfermedad cardíaca sea biológicamente posible. Dicho modelo se basa en aquellos aspectos en los que coincide la etiopatogenia de ambas enfermedades, concretamente la vía endotoxina-monocito Mq+. Esta coincide en la liberación de citoquinas proinflamatorias procedentes de los monocitos que entran en contacto con las endotoxinas bacterianas procedentes de las bolsas periodontales, que junto con la activación de estas últimas células van a favorecer el desarrollo de las placas de ateroma. Dentro del papel de la respuesta inflamatoria del hospedador destacan aquellos sujetos con un fenotipo monocito Mq+, que son los de mayor susceptibilidad a padecer accidentes cardiovasculares, pues presentan monocitos hiperreactivos que liberan exageradamente citoquinas en comparación con los sujetos normales (19, 20, 21).

3. FARMACOLOGIA DE LOS ANTAGONISTAS DEL CALCIO

Los bloqueantes de los canales de calcio, abreviadamente calcioantagonistas, han sido uno de los grupos principales de fármacos utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial desde hace más de 20 años. A finales de la década 1970-1980



se introdujeron nifedipino, verapamilo y diltiazem y durante muchos años los tres únicos representantes de esta nueva familia se utilizaron confiada y ampliamente en la hipertensión arterial y en la cardiopatía isquémica, además de en otras indicaciones menores. (22,24)

De entre los numerosos nombres que se le han dado a este grupo, ¿cuál deberíamos elegir? Suele utilizarse el más sencillo "**Calcioantagonistas**"; la clásica denominación "**antagonistas del calcio**" procede de Fleckenstein, descubridor de este grupo hacia 1969. Esta denominación la eligió tras demostrar que ejercían un efecto opuesto al calcio en el miocardio y en el nódulo sinusal. Después se utilizó el término "**bloqueantes de los canales del calcio**", al descubrirse que estos fármacos bloquean de modo selectivo estos canales y no los de sodio ni potasio (22).

3.1. ASPECTOS FARMACOLOGICOS

3.1.1 CLASIFICACION

Si consideramos como calcioantagonista a cualquier fármaco que actúe, sea del modo que sea, bloqueando los canales del calcio, serían muy numerosos y variados los fármacos susceptibles de ser incluidos en el grupo (23). Esta heterogeneidad ha dado origen a numerosas clasificaciones que se resumen en la tabla número 1.



TABLA Nº 1: Clasificación de los antagonistas del calcio.

CRITERIO	GRUPOS	FARMACOS
Estructura Química	I: Fenilalquilaminas	Verapamilo Tiapamilo Gallopamilo
	II: Dihidropiridinas	Nifedipino Nitrendipino Nicardipino Felodipino Nimodipino Nisoldipino Isradipino Amlodipino Lacidipino Lercanidipino
	III: Benzodiazepinas	Diltiazem
Selectividad del bloqueo de los canales	Selectivos	Vide Supra (Grupos I, II y III)
	No Selectivos	
	Grupo IV	
	Grupo V	
Generaciones	Grupo VI	Cinarizina Flunarizina Lidoflazina Prenilamina Perhexilina Bepridil
	Primera Generación	Verapamilo Diltiazem Nifedipino Nicardipino
	Segunda Generación	
	Formulaciones retard:	Verapamilo AR Diltiazem AR Nifedipino AR Nicardipino AR
	Nuevos Principios	Felodipino/Felodipino AR Isradipino Nimodipino Nisoldipino Nitrendipino
	Tercera Generación	Amlodipino Lacidipino Lercanidipino

Desde el punto de vista clínico, sin embargo, conviene adoptar una clasificación mucho más práctica. De entrada deben eliminarse los fármacos no selectivos (cuyo empleo hace bastantes años que pasó a la historia). Además las



distintas categorías de esta clasificación deben traducirse en diferencias clínicas reales, que a su vez derivan de efectos diferentes. Por todo ello, algunos autores adoptan la siguiente clasificación resumida que quizás peque de sencilla y no haga justicia a diferencias entre los fármacos incluidos que podrían ser importantes (6).

Tabla Nº 2: Clasificación de los antagonistas del calcio.

CATEGORÍA	FÁRMACOS RELEVANTES
Bradicardizantes	Verapamilo Diltiazem
Dihidropiridinas	
*Acción rápida	Nifedipino Resto de DHP de "primera generación"
*Acción prolongada	Amlodipino Felodipino Formas galénicas de liberación retardada
*Acción vascular	Lacidipino

De los diversos calcioantagonistas en estudio o desarrollo, pertenecientes a familias diferentes a las citadas, podrían destacarse los derivados de la *tiazolidinona*. Estos fármacos poseen, además del efecto bloqueante de la entrada del Calcio, propiedades antioxidantes que quizá se traduzcan en efectos útiles desde el punto de vista clínico aunque es pronto para incluirlos al mismo nivel de los calcioantagonistas conocidos (25).



3.1.2 MECANISMO DE ACCION

El efecto farmacológico de los calcioantagonistas se ejerce a través del bloqueo del flujo transmembrana de los iones calcio (Ca^{++}). Los iones calcio desempeñan un papel fundamental en la transmisión de señales a través de las membranas biológicas y a nivel intracelular. En las células en reposo, la concentración de calcio intracelular libre $[\text{Ca}]_i$ es muy inferior a la del medio extracelular, y por otra parte el interior de la célula es electronegativo, es decir, existe un gradiente electroquímico que facilita la entrada de Ca^{++} en la célula. Ahora bien, durante la activación celular, la $[\text{Ca}]_i$ aumenta hasta 100 veces, debido a la entrada de Ca^{++} extracelular y a la liberación del Ca^{++} almacenado en el retículo sarcoplásmico. La entrada de Ca^{++} extracelular a través del sarcolema se realiza por dos mecanismos: a través de canales específicos voltaje dependientes o merced al intercambio $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$. (26)

El flujo de entrada de Ca^{++} a través de los canales voltaje dependiente de la membrana es responsable de: a) el acoplamiento excitación-contracción de la musculatura lisa, cardiaca y esquelética; b) la síntesis y liberación de neurotransmisores, sustancias vasoactivas y factores de crecimiento; c) la excitabilidad celular y, en particular, la despolarización de los nodos sinoauricular y aurículoventricular; d) la activación de diversas enzimas; y e) la quimiotaxis y la diferenciación celular. El metabolismo óseo, la coagulación y la agregación plaquetar son también procesos dependientes del Ca^{++} , pero en estas estructuras se



desconoce el papel de la entrada de este ion a través de canales voltaje-dependientes. Se han descrito tres tipos de canales de Ca^{++} voltaje-dependientes (6,27):

Canales L. Son los denominados "canales lentos" o de "lenta activación". Se inactivan muy lentamente y muestran aperturas de larga duración. Son los canales a los que se unen selectivamente los calcioantagonistas.

Canales T. Se inactivan rápidamente mostrando aperturas "transitorias". Estos canales parecen regular la actividad automática celular y la liberación de los neurotransmisores.

Canales N. Se activan por potentes despolarizaciones y regulan la liberación de neurotransmisores cerebrales y la frecuencia de descargas neuronales.

Todos los calcioantagonistas bloquean la entrada de Ca^{++} a través de los canales L, pero las características del bloqueo producido dependerán del antagonista utilizado. El verapamilo y el diltiazem están ionizados a pH fisiológico, por lo que tienen que atravesar la membrana en su forma no cargada y, una vez en el citoplasma, la forma cargada alcanza su receptor en el interior del canal, preferentemente cuando este se encuentra en su estado inactivo. De acuerdo con la hipótesis del receptor modulado, se explica por qué el bloqueo de la entrada de Ca^{++} producido por ambos fármacos aumenta marcadamente a frecuencias rápidas y en células despolarizadas, es decir, que el bloqueo es frecuencia-dependiente y voltaje-dependiente.



Se ha demostrado la existencia de al menos tres sitios de fijación para los antagonistas del calcio en el sarcolema de diversos tejidos: uno para dihidropiridinas, otro para verapamilo y otro para diltiazem. El sitio de unión para las primeras se localiza en la superficie externa del sarcolema, mientras que los de verapamilo y diltiazem se localizan en la superficie citosólica del canal. La fijación de los antagonistas del calcio es estereoespecífica, saturable y reversible, existiendo una correlación entre la capacidad de fijación y la actividad farmacológica del antagonista en dicho tejido. (27)

3.1.3. EFECTOS FARMACOLOGICOS

Los efectos que producen los calcioantagonistas, en general, se deben al bloqueo de los canales de Calcio allá donde estos se localicen. De ahí que distingamos entre los diversos efectos en diferentes órganos. Es importante destacar que no todos los fármacos poseen estos efectos o los poseen en grados muy variables; aquí radica la diferencia y por tanto la heterogeneidad de los calciantagonistas (23,28).

1º. Efectos sobre la función cardiaca

Teóricamente el bloqueo del flujo de entrada de Ca^{++} a través de los canales voltaje-dependientes L debería reducir la frecuencia y la contractilidad cardiacas,



deprimir la conducción aurículo-ventricular y disminuir las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial. De hecho, estos efectos se observan en preparaciones cardiacas y vasculares aisladas, pero no in vivo. Esta disparidad se debe a que los calcioantagonistas reducen la presión arterial e inducen por vía refleja la activación de los barorreceptores. El resultado es el aumento de la frecuencia y la contractilidad cardiaca y de la velocidad de conducción a través del nodo auriculoventricular; es decir, in vivo los efectos reflejos indirectos contrarrestan y enmascaran los cardiodepresores directos de los antagonistas, por lo que el efecto hemodinámico resultante dependerá del antagonista utilizado. (29)

Así, in vitro las dihidropiridinas deprimen la frecuencia y la contractilidad cardiacas, pero in vivo producen un potente efecto vasodilatador que aparece incluso a concentraciones que apenas modifican la función cardiaca. El resultado hemodinámico total es que, a concentraciones terapéuticas, predominan sus efectos reflejos, por lo que no disminuyen sino que incluso incrementan levemente la frecuencia sinusal y la contractilidad e incluso mejoran la conducción a través del nodo auriculoventricular. Este incremento de la contractilidad, unido a la reducción de la postcarga, explica por qué las dihidropiridinas pueden incrementar el gasto cardiaco en pacientes con función ventricular normal o discretamente deprimida. En cambio, el verapamilo y el diltiazem son menos vasodilatadores, por lo que el aumento reflejo del tono simpático contrarresta sólo parcialmente sus acciones cardiodepresoras. Por tanto, a dosis terapéuticas no modifican o deprimen la



frecuencia, la contractilidad (el verapamilo puede reducirla), el gasto cardiaco ni la conducción aurículo-ventricular. (30)

Otro ejemplo de efecto contrapuesto de los calcioantagonistas es su acción sobre la contractilidad cardiaca. Por sí mismos deprimen la contractilidad; sin embargo, tanto por su acción vasodilatadora (reducen la postcarga) como por incrementar de forma refleja la contractilidad y por sus acciones antisquémica y cardioprotectora tienden a mejorar la contractilidad. El resultado final es que algunos calcioantagonistas como las dihidropiridinas no sólo no deprimen sino que pueden incluso mejorar la situación hemodinámica en pacientes con insuficiencia cardiaca leve o moderada, especialmente si esta se asocia a cardiopatía isquémica o hipertensión. No obstante, en pacientes que presentan una acusada depresión de la función ventricular, cuando los reflejos simpáticos están disminuidos (p.ej., durante el tratamiento con betabloqueantes) o cuando se administran a dosis altas, todos los calcioantagonistas pueden producir una marcada depresión de la contractilidad miocárdica y degenerar en una insuficiencia cardiaca. (29)

2º. Efectos electrofisiológicos

A dosis terapéuticas, el verapamilo y el diltiazem no alteran o disminuyen la **frecuencia sinusal**, pero a dosis altas pueden producir bradicardia y asistolia, especialmente en pacientes con disfunción sinusal previa. (30)



Las dihidropiridinas, no deprimen o incluso aumentan la frecuencia sinusal y la conducción aurículo-ventricular careciendo de las acciones antiarrítmicas del verapamilo y del diltiazem. Sin embargo, todos los calcioantagonistas, incluidas las dihidropiridinas, pueden por su acción antianginosa suprimir las arritmias ventriculares que aparecen durante las crisis de angina de esfuerzo y/o de reposo.

3º. Efectos sobre la fibra muscular lisa vascular

Los calcioantagonistas inducen vasodilatación de las arterias coronarias, musculoesqueléticas y cerebrales a concentraciones que apenas modifican el flujo renal, cutáneo o hepático. Por tanto son vasodilatadores muy potentes en los lechos vasculares en los que el tono vascular dependa predominantemente de la entrada de Ca^{++} , mientras que serán poco eficaces en aquellos en los que la contracción que mantiene el tono dependa sobre todo de la liberación del Ca^{++} intracelular.

Como los calcioantagonistas no inhiben la movilización del Ca^{++} intracelular, no podrán inhibir las respuestas vasoconstrictoras inducidas en las **arterias de conductancia** por los diversos agonistas presentes en la circulación; en consecuencia, la eficacia vasodilatadora de estos fármacos sobre dichos vasos será limitada. En cambio, sobre los **vasos coronarios y cerebrales** será mucho mayor.



4º. Efectos sobre la función renal.

Los efectos vasculares renales de los calcioantagonistas dependen del tono vascular previo. En condiciones basales, cuando el tono vascular renal es normal, sus efectos son mínimos; en cambio, si las resistencias renales aumentan, estos fármacos incrementan el flujo renal y la velocidad de filtración glomerular. Más aún, el **aumento de filtración glomerular** supera al incremento de flujo renal, lo que indica que produce una vasodilatación selectiva de la arteriola glomerular aferente sin apenas modificar la resistencia de la arteriola eferente. Además estos fármacos poseen **efecto diurético** y natriurético (31).

5º. Efectos sobre la musculatura lisa no vascular

Puesto que el Calcio es el ion responsable del acoplamiento excitación-contracción de la musculatura lisa, los calcioantagonistas producen un efecto espasmolítico generalizado en muchos territorios, como digestivo, bronquial, biliar, uretral y uterino. Esta es la base de varias de sus aplicaciones no cardiovasculares.

6º. Acción citoprotectora

El aumento patológico de la $[Ca]_i$ es una de las causas que originan la necrosis celular; por eso se han utilizado los calcioantagonistas en un intento de proteger a los tejidos de los efectos lesivos que la isquemia produce. Los órganos en



los que se ha estudiado esta acción con más intensidad han sido el corazón y el cerebro.

7º. Acción antiaterosclerótica

En modelos experimentales en animales, los calcioantagonistas revierten las lesiones ateroscleróticas con independencia de los niveles de presión arterial o de colesterol plasmático.

8º. Efectos sobre el sistema nervioso central

Se está prestando especial atención a la acción de estos fármacos en situaciones degenerativas crónicas e involutivas y en estados irritativos (ciertas crisis epilépticas) en las que quizá desempeñe cierto papel la entrada de Calcio por estos canales.

9º. Efectos hematológicos

In vitro inhiben la agregación plaquetar inducida por ADP o colágeno, la liberación de factores plaquetares y la síntesis de tromboxano A₂, a la vez que aumentan la liberación de prostaciclina. Sin embargo, las plaquetas carecen de CVD-L (canales voltaje-dependientes L), por lo que su acción antiagregante no se debería al bloqueo de la entrada de Calcio, sino más bien a una acción intracelular. In vivo



parecen potenciar la acción antiagregante del ácido acetilsalicílico y del dipiridamol, pero se desconoce su mecanismo.

10º. Acción antioxidante

Una propiedad interesante y recientemente demostrada de algunos calcioantagonistas es la acción antioxidante. Esta acción no depende del bloqueo de los receptores del Calcio, sino de la lipofilia.

11º. Inhibición de la apoptosis

En algunos estudios se ha relacionado la disminución del Calcio intracelular que provocan los calcioantagonistas con la inhibición de la apoptosis, lo cual podría, en teoría, favorecer el desarrollo de tumores.

3.1.4. FARMACOCINETICA

La segunda razón de la heterogeneidad de los calcioantagonistas es la marcada diferencia que los distintos componentes de este grupo exhiben en cuanto a su farmacocinética. En general, los calcioantagonistas se absorben bien y rápidamente por vía oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 30 a 120 minutos. Sin embargo, presentan una pobre **biodisponibilidad** por vía oral, debido a que sufren un importante metabolismo hepático de primer paso. Tanto



su **semivida** farmacocinética como la farmacodinámica son breves (menos de 6 horas). Ello conlleva la administración de varias tomas al día, marcadas variaciones de efectividad y de niveles plasmáticos entre distintos individuos y que se requieran dosis mucho mayores por vía oral que por vía parenteral. (30,32)

Las **dihidropiridinas** se caracterizan por tener un comienzo de acción rápido (efecto máximo a los 30 a 90 minutos por vía oral). Ello provoca una vasodilatación potente y brusca que acarrea dos consecuencias importantes: a) las típicas reacciones adversas por vasodilatación; y b) la activación de los sistemas renina-angiotensina y simpático.

Ello, unido a su corta semivida, puede provocar importantes variaciones de sus niveles plasmáticos y, por tanto, de sus efectos sobre la presión arterial.

Para obviar este problema, se han desarrollado **formulaciones de liberación retardada** de estos fármacos.

Mucha mejor solución a estos problemas ha sido el desarrollo de **dihidropiridinas de semivida prolongada**. La más importante es el amlodipino, cuya semivida farmacocinética y farmacodinámica son concordantes y muy prolongadas (35 a 45 horas). (30)



3.2. ASPECTOS CLINICOS

3.2.1. APLICACIONES TERAPEUTICAS

Los calcioantagonistas se han utilizado, se utilizan y pueden utilizarse en una gran variedad de indicaciones, tanto del ámbito cardiovascular como en otras patologías muy diversas.

1º. HTA

El efecto principal de los calcioantagonistas es el vasodilatador, lo que reduce la resistencia vascular sistémica. Algunos como los bradicardizantes también reducen el gasto cardiaco al reducir la frecuencia cardiaca.

a) Reducción de la presión arterial

Todos los calcioantagonistas han demostrado, en líneas generales, similar eficacia en términos de efecto reductor de la presión arterial, de magnitud también parecida a la del resto del grupo antihipertensivos. El grado de reducción está en relación directa con el nivel inicial de la presión y oscila entre el 15 y el 20%. Los calcioantagonistas son más eficaces en la hipertensión arterial sin elevación de renina y no presentan diferencias raciales significativas. En conjunto, las tasas de



respuesta se encuentran entre el 50 y el 60%, similares al resto de grupos antihipertensivos. (33)

Por consiguiente, las diferencias entre los distintos calcioantagonistas en cuanto a su indicación como antihipertensivos no radican en su eficacia. Todos los calcioantagonistas, apropiadamente dosificados, consiguen efectos similares. El concepto de **dosificación apropiada** consta, como es sabido, de administrar las dosis adecuadas con los intervalos adecuados. Aquí es donde las diferentes propiedades de los calcioantagonistas, singularmente su **duración de acción**, influyen en su aplicación. Teóricamente, las dihidropiridinas serían ventajosas, por su efecto vasodilatador más intenso; de estas, las de larga duración de acción y efecto de instauración más suave podrían considerarse más adecuadas. Los calcioantagonistas que mejores propiedades antihipertensivas reúnen son las dihidropiridinas de acción prolongada (amlodipino y lacidipino sobre todo) (32,33)

b) Reducción de complicaciones

En las directrices de tratamiento antihipertensivo vigentes se sigue afirmando que, de todos los antihipertensivos, sólo los diuréticos y los betabloqueantes han demostrado de forma fehaciente efecto favorable sobre la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con HTA. Los calcioantagonistas (al igual que los demás grupos de fármacos antihipertensivos de más reciente desarrollo) apenas han sido objeto de estudios bien fundamentados y de tamaño adecuado destinados a analizar



su eficacia pronóstica. Es verosímil suponer que sus efectos pueden asemejarse a los de los fármacos citados, pero falta por demostrarse.

Sin embargo, hay algunos estudios que contradicen esta opinión dominante (34,35).

d) Complicaciones orgánicas de la hipertensión

- Hipertrofia ventricular izquierda
- Disfunción ventricular
- Diabetes Mellitus
- Isquemia miocárdica
- Nefroprotección

2º. Cardiopatía Isquémica

El efecto principal de los calcioantagonistas es la **vasodilatación coronaria**, y en el caso de los bradicardizantes, además, debe considerarse el efecto reductor del consumo miocárdico de oxígeno por la disminución de la frecuencia cardiaca.

(36)

Por tanto, los calcioantagonistas muy vasodilatadores (dihidropiridinas) tendrán su aplicación principal en el **componente vasoconstrictor** de la patogenia



de la angina. Los bradicardizantes, por su parte, podrían ampliar su indicación a la angina clásica como alternativa a los betabloqueantes.

En la **cardiopatía isquémica aguda** no parece haber papel claro para los efectos hemodinámicos de los calcioantagonistas. Sin embargo, poseen otras propiedades antiateroscleróticas y cardioprotectoras que teóricamente serían aplicables.

a) Angina de pecho estable

En la angina estable de esfuerzo, los calcioantagonistas, en general, pueden considerarse como de segundo escalón (36).

Dihidropiridinas de acción corta. No se consideran adecuadas en esta indicación como tratamiento único. Sí, en cambio, pueden emplearse como tratamiento complementario a los betabloqueantes.

Calcioantagonistas bradicardizantes. Junto con las dihidropiridinas de acción corta se consideran como alternativa terapéutica en la angina estable a los betabloqueantes en caso de intolerancia a los mismos o, en el caso del diltiazem y las dihidropiridinas de acción prolongada, asociados a ellos.

b) Angina inestable



Puede decirse de los calcioantagonistas casi lo mismo que lo dicho para la angina estable (37).

c) *Angina variante*

Se trata de la única indicación indiscutible de los calciontagonistas. Son innumerables los estudios que demuestran la eficacia de los calcioantagonistas, tanto de los clásicos (nifedipino, diltiazem) como de los modernos (amlodipino). Incluso es ésta una de las pocas, quizá la única, situación en la que puede valorarse el empleo de los calcioantagonistas simultáneamente. (37,38)

d) *Angina microvascular*

Tan imprecisas son su definición y su fisiopatología como difícil su tratamiento. Entre los muchos fármacos involucrados, los calcioantagonistas han ocupado un papel primordial. Hay experiencias clínicas con dihidropiridinas solas o asociadas a diltiazem.

e) *Infarto de miocardio*

Fase aguda. La contraindicación de las **dihidropiridinas de acción rápida** en la fase aguda del infarto de miocardio está plenamente justificada. No hay estudios concluyentes con las dihidropiridinas de acción prolongada (39).



En cuanto a los **calcioantagonistas bradicardizantes**, los resultados tampoco son demasiado alentadores.

Por tanto, los calcioantagonistas no son de aplicación en la fase aguda del infarto de miocardio. Sus efectos reductores del tamaño del infarto en estudios experimentales no tienen, pues, ninguna traducción práctica hasta el momento (36).

Fase post-infarto. Algo parecido a lo que sucede en la fase aguda puede decirse del empleo de los calcioantagonistas en la fase post-infarto. Quedan, pues, los calcioantagonistas bradicardizantes como posibilidad terapéutica en pacientes en quienes los betabloqueantes no sean aplicables y no tengan disfunción ventricular significativa. Las dihidropiridinas de acción corta siguen contraindicadas en el post-infarto, salvo necesidad perentoria y en asociación con betabloqueantes (39).

f) *Revascularización percutánea*

Queda limitado, pues, el empleo de calcioantagonistas (sobre todo **verapamilo intravenoso**, que es el más estudiado) para el tratamiento agudo del vasospasmo coronario que aparece ocasionalmente durante el procedimiento de angioplastia o inmediatamente después del mismo (36).



3º. Disfunción ventricular

La posible indicación de los calcioantagonistas en la insuficiencia cardiaca y en la disfunción ventricular se basa en dos aspectos:

- a) sus efectos antisquémicos y vasodilatadores
- b) el hecho de que la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica (dos de las indicaciones evidentes de los calcioantagonistas) son las causas más frecuentes de disfunción ventricular.

Dicho de otro modo, los pacientes con disfunción ventricular o insuficiencia cardiaca precisan o reciben calcioantagonistas con bastante frecuencia. Sin embargo, desde el principio también surgió la duda de si otro de sus efectos hemodinámicos, como el inotrópico negativo o el estímulo simpático reflejo, podrían ser perjudiciales.

4º. Taquiarritmias supraventriculares



La aplicación clínica de estos calcioantagonistas en las arritmias se circunscribe a las taquiarritmias supraventriculares. La única excepción es la taquicardia ventricular sensible a verapamilo (taquicardia ventricular idiopática con bloqueo de rama derecha), una forma particular de taquicardia ventricular que aparece en jóvenes sin cardiopatía estructural demostrable en la que verapamilo y también diltiazem consiguen su reversión por vía intravenosa (40).



5º. Miocardiopatía hipertrófica

El único calcioantagonista indicado en esta entidad es el verapamilo, por ser el que tiene mayor efecto inotrópico negativo. Se ha utilizado también diltiazem, pero con resultados menos claros. Se ha demostrado que el verapamilo reduce los síntomas, la disnea principalmente, sobre todo en pacientes con gradiente intraventricular pequeño o en formas no obstructivas. La miocardiopatía hipertrófica, por otro lado, es la única indicación en la que puede utilizarse el verapamilo en asociación con un betabloqueante. (40)

6º. Fenómeno de Raynaud

El fenómeno de Raynaud es una alteración circulatoria periférica caracterizada por espasmos repentinos de las arterias digitales que producen isquemia distal en los dedos, con frecuencia desencadenados por el frío o las emociones.

Aunque el tratamiento habitualmente es preventivo, en casos severos puede ser necesario tratamiento vasodilatador. Los calcioantagonistas dihidropiridínicos han sido los más usados. Antiguamente se empleó el nifedipino, hoy menos por sus importantes efectos adversos. Hoy en día se usan las dihidropiridinas de acción prolongada, con las que el éxito alcanza a casi el 70% de los casos (41).

7º. Prevención de aterosclerosis



Hay numerosos estudios que demuestran retardo en la progresión o aparición de lesiones coronarias en pacientes asintomáticos en distintas localizaciones, como arterias coronarias o arterias carótidas; también se ha visto efecto preventivo del fenómeno de aterosclerosis acelerada en los corazones trasplantados (42).

8º. Enfermedades neurológicas

El nimodipino, una dihidropiridina con alta selectividad vascular cerebral, demostró ya hace años efecto favorable sobre el daño neurológico debido al espasmo arterial cerebral que aparece en la hemorragia subaracnoidea. De ahí se amplió su indicación al accidente cerebro-vascular, aunque no todos los estudios concuerdan en que tenga efecto significativo (43).

3.2.2. CONTRAINDICACIONES

Hay algunas situaciones en las que los calcioantagonistas son desaconsejables, sea absolutamente o con matices. Debe decirse, que estas situaciones son diferentes para las distintas familias de calcioantagonistas (27).



TABLA Nº 3: Contraindicaciones de los antagonistas del calcio.

SITUACIÓN	DHP DE ACCIÓN RÁPIDA	DHP DE ACCIÓN PROLONGADA	BRADICARDIZANTES
Disfunción sinusal	Relativa	No	Absoluta
Bloqueo A-V	No	No	Relativo
Disfunción sistólica ventricular Izq.	Relativa	No	Absoluta
Taquicardia ventricular	Relativa	Relativa	Absoluta*
Síndrome WPW	Relativa	Relativa	Relativa
Estenosis aórtica grave	Absoluta	Relativa	Absoluta
Miocardiopatía hipertrófica	Absoluta	Absoluta	No
Angina inestable	Absoluta	No	No
IAM	Absoluta	Relativa	Relativa

*Salvo la taquicardia ventricular sensible al verapamilo.
DHP: Dihidropiridinas; WPW: Wolf-Parkinson-White.

3.2.3. EFECTOS ADVERSOS

Podemos dividir estos efectos en dos grandes apartados. El primero sería el de los efectos adversos a corto plazo, los clásicos síntomas desfavorables que pueden experimentar los pacientes que los toman. Estos efectos aparecen con intensidad y frecuencia diferentes entre los diversos grupos de calcioantagonistas. Otro grupo de efectos adversos son los que podríamos llamar a largo plazo, e incluyen pretendidos aumentos de complicaciones diversas con el tratamiento continuado. Estos efectos serían privativos del nifedipino y el resto de dihidropiridinas de acción corta. (6)

Efectos a corto plazo:

- Vasodilatación excesiva
- Alteraciones digestivas
- Alteraciones cardíacas



Efectos a largo plazo:

- Aumento de la morbimortalidad
- Carcinogénesis
- Hemorragia digestiva
- Suicidio

3.2.4. INTERACCIONES

Dada la utilización de los calcioantagonistas en múltiples procesos cardiovasculares, no debe extrañar la aparición de interacciones importantes con otros fármacos cardioactivos (6).

4. HIPERPLASIAS GINGIVALES

4.1. DEFINICIÓN

Las hiperplasias gingivales secundarias a la administración de fármacos se han convertido en una de las causas más frecuentes dentro de las alteraciones farmacológicas.

En 1939, Kimball describió por primera vez un cuadro de hiperplasia gingival tras la administración de hidantoínas (44). Posteriormente se han notificado algunos casos producidos por otros anticonvulsivantes tales como el valproato de sodio, la carbamacepina, la primidiona, la mefeitoína, y el fenobarbital.



En 1982 se realizaron las primeras descripciones de cuadros similares debidos a un fármaco inmunosupresor, la ciclosporina, y posteriormente, en 1984, comienzan a presentarse casos inducidos por antagonistas del calcio (45,46), fundamentalmente del grupo de las dihidropiridinas, con la nifedipina como principal representante, si bien otros antagonistas del calcio como el verapamilo y el diltiazem también se han visto involucrados en el desarrollo de este efecto adverso.

Con el creciente empleo de todos los fármacos mencionados es fácil hacerse una idea de la magnitud del problema que pueden suponer las hiperplasias gingivales inducidas por fármacos en la atención primaria. Más aún cuando en determinadas patologías se asocian varios de ellos, como sucede con la ciclosporina y la nifedipina en pacientes trasplantados (47).

4.2. CLASIFICACIÓN Y ETIOPATOGENIA

La hiperplasia gingival (HG) es un cuadro caracterizado por el aumento del tamaño de la encía acompañado o no de sintomatología subjetiva, que puede constituir la manifestación clínica de diferentes alteraciones de naturaleza local, sistémica o farmacológica.

En 1939 Faurbye y en 1959 Streaan sugirieron que la alcalinidad del PH podría ser la causa del crecimiento gingival (48,49). Clínicamente la papila interdental y la



encia marginal libre, incrementan su altura y grosor, cubriendo progresivamente la corona clínica del diente.

Actualmente el tratamiento del agrandamiento gingival conlleva un meticuloso control higiénico y recesión quirúrgica del tejido hiperplásico, si fuese necesario. Debido a la naturaleza progresiva e insidiosa de este agrandamiento gingival, a veces es preciso hacer la cirugía repetidamente en intervalos de frecuencia relativa. (50)

Histológicamente hay un infiltrado crónico inflamatorio y un incremento del tejido conectivo gingival dentro de los límites de la lámina propia. El epitelio es acantomatoso y las fibras están elongadas con una configuración tubular. (47)

Las etiologías por las cuales nos podemos encontrar con agrandamientos gingivales son múltiples, quizá debido a la fácil accesibilidad de la zona del periodonto, situada hacia el exterior, y susceptible de ser diana tanto de agentes exógenos microbiológicos (gingivoestomatitis estreptocócicas, herpéticas, sifilíticas, etc.), medicamentosos (ciclosporinas, hidantoínas, antagonistas del calcio), terapéuticos (implantes osteointegrados, si bien no sean causa per se de agrandamientos) e intoxicaciones (plomo, mercurio), como por situaciones endógenas derivadas de alteraciones propias del organismo como endocrinopatías (diabetes etc.) y otros como lupus sistémico, gingivitis de embarazo etc. (49)



TABLA Nº 4: Etiología de las hiperplasias gingivales.

Congénitas:	Hiperplasia gingival fibrosa idiopática
Inflamatorias:	Hiperplasias gingivales irritativas
Hormonales:	Embarazo Ciclo menstrual Anticonceptivos orales Pubertad Hipotiroidismo
Nutricionales:	Hipovitaminosis C
Neoplásicas:	Hiperplasias gingivales hematológicas Leucemias Plasmocitoma gingival difuso
Farmacoinducidas:	Hiperplasias gingivales yatrógenas Anticonvulsivantes Ciclosporina Antagonistas del calcio
Tras implantes osteointegrados	

TABLA Nº 5: Clasificación de los agrandamientos gingivales

Agrandamiento inflamatorio:	Agrandamiento inflamatorio crónico Agrandamiento inflamatorio agudo
Agrandamiento hiperplásico no inflamatorio:	Hiperplasia gingival relacionada con el tratamiento con fenitoína Agrandamiento hiperplásico familiar hereditario
Agrandamiento combinado	
Agrandamiento condicionado:	Agrandamiento en el embarazo Agrandamiento en la pubertad Agrandamiento condicionado inespecífico
Agrandamiento neoplásico	Benignos: Epulis Fibroma Nevos Hemangioma Papiloma Granuloma Malignos: Carcinoma Melanoma Sarcoma
Agrandamiento del desarrollo	



Existe un gran número de hipótesis que explican los mecanismos patogénicos de los agrandamientos gingivales. Si bien cada una de las hipótesis cuenta con sus defensores, también es verdad que cada una de ellas cuenta con sus detractores (51, 52, 53, 54, 55):

Placa bacteriana

Incremento de glucosaminoglucano sulfatado

Inmunoglobulinas

Fibroblastos gingivales

Factor de crecimiento epidérmico

Farmacocinética e histopatología

Activación de la colagenasa

Interrupción del flujo celular sodio/calcio en los fibroblastos

Folato.

Mediante la combinación de todas estas hipótesis, integrando cada una de ellas con visiones más parciales, llegamos a la "Hipótesis Combinada" más acorde con la realidad del paciente y con el funcionamiento del organismo. (56)

Así, encontramos que son necesarios tres elementos indispensables para que aparezcan los agrandamientos gingivales:



- Fármaco (fenitoína, ciclosporina, nifedipina etc.)
- Bacteria y placa bacteriana
- Dientes (epitelio del surco)

Los fármacos disminuyen el flujo de sodio lo cual causa una disminución del ácido fólico celular produciendo una deficiencia localizada de folato.

La placa bacteriana causa inflamación, lo cual produce un incremento de la producción de tejido conectivo gingival, que es una respuesta fisiológica normal. El agrandamiento gingival medicamentoso causa una disminución de folato intracelular. La activación de tripsinógeno a tripsina es también un proceso múltiple. Con una disminución del activador de colagenasa, solamente una cantidad limitada de colagenasa activa saturada está disponible. El resultado es una disminución en la eficacia del proceso catabólico del tejido conectivo gingival, lo cual se presenta clínicamente como agrandamiento gingival inducido por fármacos.

4.3. HIPERPLASIA GINGIVAL INDUCIDA POR FÁRMACOS

La prevalencia de hiperplasia gingival en sujetos tratados por fármacos resulta muy variable situándose alrededor del 40-50% para las hidantoínas, el 25-30% para las ciclosporinas y el 15-25% para la nifedipinas. (56). No se advierte relación con raza ni sexo. En cuanto a la edad, los pacientes tratados con hidantoínas y ciclosporina, la hiperplasia gingival es más frecuente en niños y adultos jóvenes. Sin



embargo, en los tratados con nifedipina suele aparecer más en los mayores de 40 años. Esta diferencia es debida a que los antagonistas del calcio se utilizan fundamentalmente en patologías que suelen aparecer en este grupo de edad.

En relación a la clínica cabe destacar que la hiperplasia gingival suele aparecer entre las primeras semanas y meses después de iniciar el tratamiento con cualquiera de los fármacos, alcanzando su máxima severidad entre los 4 y los 12 meses del comienzo de la administración. En la mayoría de los casos el primer signo del cuadro comienza con el aumento de tamaño de la encía interdental. Posteriormente los cambios gingivales se hacen más prominentes, adquiriendo la forma de lobulaciones coalescentes, que se extienden por la superficie gingival vestibular (externa), y con menor frecuencia por la lingual (interna), llegando en ocasiones a cubrir la corona dentaria completamente. (56,57)

La hiperplasia gingival se localiza fundamentalmente en los sectores anteriores de ambas arcadas dentarias. Generalmente sólo aparece en zonas de encía con dientes.

La encía hiperplásica tiene un color rosado, es dura, firme y elástica. Su superficie es lisa aunque puede ser también punteada y adquirir un aspecto granuloso. No suele sangrar con facilidad, aunque varía dependiendo de factores como la presencia de inflamación y la higiene oral.



La presencia de inflamación altera su aspecto, tornándose la encía roja oscura, edematosa, esponjosa y friable, incluso se ulcera y sangra con facilidad. Rara vez es dolorosa, salvo cuando por su tamaño interfiere con la masticación.

El estudio microscópico muestra una serie de cambios inflamatorios poco específicos, tanto a nivel epitelial como conectivo. El primero presenta una pequeña hiperqueratosis con acantosis y papilomatosis. En el conjuntivo se observa aumento en el número de fibroblastos (inconstante) y de fibras colágenas. Proliferación vascular capilar a nivel del corion papilar, así como un discreto infiltrado inflamatorio formado por linfocitos y células plasmáticas. En la mayoría de los estudios histopatológicos no suele existir un aumento en el número de fibroblastos, por lo que el término de hiperplasia está siendo revisado; así, en publicaciones recientes podemos encontrar estos cuadros definidos como agrandamientos o sobrecrecimientos gingivales, términos más clínicos que histopatológicos. (58)

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Muchos de los pacientes afectados de hiperplasia gingival producida por medicamentos no reparan en ella; con frecuencia resulta un hallazgo exploratorio. El diagnóstico definitivo lo hará la biopsia gingival, pero aunque se trata de una técnica sencilla, no deja de ser un método cruento, y como se ha mencionado anteriormente los datos obtenidos resultan poco específicos. Si bien una exhaustiva historia clínica constituye la clave del diagnóstico.



En los casos más leves la repercusión de una encía hipertrofiada tras la administración de cualquiera de estos fármacos puede ser mínima (sangrado espontáneo y compromiso estético), pero en los casos más extensos o con gran tamaño gingival, además de dificultar la masticación, pueden aparecer abscesos periodontales por retención de placa y sarro, e incluso desarrollo de periodontitis, que sin tratamiento odontológico adecuado puede llevar a la pérdida dentaria.

Como se ha indicado anteriormente, la influencia de la placa bacteriana y la inflamación preexistente no está clara en el desarrollo de la placa gingival, pero se sabe que una buena higiene oral puede evitar la aparición de la misma o reducir su intensidad.

La extirpación de la encía hiperplásica (gingivectomía) consigue efectos espectaculares, pero el cuadro recidiva en el plazo de unos meses si la higiene oral no es buena. El único medio de erradicarla definitivamente consiste en la supresión del fármaco y la sustitución por otro, la hiperplasia gingival remitirá en unos meses. Pero no siempre es aconsejable ni posible la sustitución de un medicamento cuando está resultando efectivo en el control de una patología de base importante.



4.3.1. HIPERPLASIA GINGIVAL INDUCIDA POR ANTAGONISTAS DEL CALCIO

La nifedipina fue el primer fármaco antagonista que presentó un efecto colateral a nivel gingival.

Cuando se realiza un examen al microscopio óptico los resultados que se obtienen son los siguientes:

El epitelio gingival demuestra un aumento de espesor con características paraqueratósicas y acantósicas. Se observa un número mayor de anastomosis epitelio-conectivales. El corion contiene un infiltrado inflamatorio variable. Resulta evidente una presencia linfocitaria relativa, concentrados infiltrados plasmocelulares con la cromatina dispuesta en círculos radiales (57).

Los polimorfonucleados se presentan de manera no homogénea tanto en relación con las zonas de hipertrofia de los tejidos como con las zonas afectadas por el proceso inflamatorio.

En algunos componentes del tejido conectivo se pueden notar reacciones fibroblásticas más o menos destacadas. Por otra parte no se observan condiciones de displasia, metaplasia desórdenes citoarquitectónicos del epitelio de superficie. Se



nota un aumento modesto de la capa espinosa de rigen probablemente reactivo. La paraqueratosis superficial es homogénea y bien orientada.

Aunque es la nifedipina el fármaco antagonista del calcio que, por excelencia, tiene la potencialidad de producir fenómenos de hiperplasia, los mismos efectos también pueden ser producidos por el verapamil y el diltiazem.

Los antagonistas del calcio pueden provocar hipertrofia gingival en pocos meses (contados desde cuando se inicia a tomar el fármaco). Normalmente la resolución de la hiperplasia o la mejoría de los síntomas clínicos tiene lugar una o dos semanas después de haber suspendido el fármaco. (59)

Aunque las simples normas de higiene oral no logren llegar a prevenir la manifestación de la patología, una meticulosa eliminación de los factores irritantes locales puede disminuir tanto la severidad como la incidencia de la misma.

Hasta ahora está poco claro el mecanismo a través del cual los fármacos antagonistas del calcio provocan el estado de hiperplasia.

Por una parte se ha supuesto que la inhibición del flujo de los iones pueda representar la clave para encontrar la solución, mientras que otras investigaciones tratan de profundizar sobre los motivos que determinan la detección de un incremento del número de los fibroblastos.



Como se sabe, los antagonistas del calcio, alteran el metabolismo de esta sustancia suprimiendo tanto las contracciones miocárdicas como las contracciones de los músculos lisos de las arterias coronarias inducidas por el calcio, reduciendo el consumo de oxígeno del corazón y dilatando las mismas arterias.

Aunque todavía es oscura la patogénesis de los problemas inducidos por la difenilhidantoína, este fármaco interferiría con la actividad colagenásica y con los flujos de calcio. (44)

Por lo tanto, sobre la base de las informaciones e investigaciones parecería adquirir mayor valor una hipótesis que se basa en una cascada de acontecimientos bioquímicos. Para que se manifiesten las formas de hiperplasia gingival inducida por antagonistas del calcio es necesario que ocurran tres causas (como ya se dijo al principio):

1. El fármaco
2. Las bacterias y la placa
3. Los dientes (el surco epitelial)

El fármaco provoca una disminución del flujo sódico (directa o indirectamente debido a las modificaciones que tienen lugar a nivel del canal del calcio). A su vez



esta se traduce en una disminución de la absorción de ácido fólico celular causando una carencia localizada del mismo.

La placa bacteriana provoca claramente una situación de inflamación que está correlacionada con un incremento de la producción de tejido conectivo gingival.

Dada la carencia de folato in situ, se limita la producción de activadores proteicos, de precursores proteicos o de activadores secundarios.

Consecuentemente, dada la menor cantidad de activadores de las colagenosis, disminuye la eficiencia del proceso de catabolismo de los tejidos gingivales conectivales que clínicamente se manifiesta con fenómenos de hiperplasia gingival.

Los pacientes con hiperplasia gingival inducida por nifedipina a menudo necesitan terapia continuada con bloqueantes de los canales del calcio. Los cambios de nifedipina por diltiazem y verapamil han sido descritos ya por algunos autores; sin embargo, estos últimos fármacos son de una clase química diferente. (58)

En 1997 Westbrook y cols. publicaron un artículo donde se evaluaba el efecto que se producía en pacientes con hiperplasia gingival inducida por nifedipina cuando se le cambiaba el fármaco por otra dihidropiridina de bajo índice de hiperplasia gingival, la Isradipina. (60)



Clínicamente el 60% de los pacientes tratados con isradipina exhibieron una disminución de la hiperplasia, mientras que el 66% de los pacientes tratados con nifedipina demostraron un incremento en su hiperplasia, una diferencia significativa ($p < 0.05$). Los pacientes a los que se les cambió la nifedipina por isradipina mostraron un aumento del margen gingival de 0.74 desde el comienzo hasta la doceava semana del tratamiento (60).

Ninguno de los pacientes tratados con isradipina mostraron un incremento del crecimiento gingival. Todos los pacientes mostraron un adecuado control de la hipertensión. El estudio concluyó afirmando que los pacientes hipertensos con hiperplasia gingival inducida por nifedipina al cambiarles al fármaco antihipertensivo por isradipina, pueden dar lugar a una regresión de la hiperplasia gingival. Cuando esto lo unimos a un tratamiento de higiene oral exquisito, el fármaco puede resultar una opción razonable para aquellos pacientes que requieren tratamiento con dihidropiridinas. (60)

La incidencia de agrandamiento gingival asociado a nifedipina se presta a controversia. Con el incremento del uso de la nifedipina, la incidencia de hiperplasia gingival ha incrementado también. Los primeros síntomas del agrandamiento gingival, pueden aparecer tras el primer mes de la administración del fármaco y múltiples cambios pueden ocurrir a lo largo de los primeros 9 meses de terapia. La hiperplasia no parece estar directamente relacionada con la dosis del fármaco, concentración y duración de la terapia. (58)



II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA



Las enfermedades cardiovasculares representan un amplio y heterogéneo grupo de procesos nosológicos con una morbilidad y mortalidad muy elevada. Se especula acerca de la importancia que las diferentes enfermedades y sus tratamientos puedan tener sobre el periodonto y sobre las distintas formas de tratamiento periodontal. (61,62)

La relación entre enfermedad periodontal y enfermedad arterio-coronaria ha sido ampliamente estudiada en los últimos años y parece haber controversia con respecto a la interpretación de los datos obtenidos hasta el momento. (63)

Los pacientes con enfermedad periodontal parecen tener según algunos autores más predisposición que el resto de la población a padecer una enfermedad cardiovascular, y viceversa. (63,19).

Sin embargo otros autores no consideran que la periodontitis eleve el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular en aquellos individuos con antecedentes cardiovasculares previos. (64)

Por otro lado, algunos estudios sí encuentran una relación entre la muerte por enfermedad cardiovascular y la inflamación gingival severa y media pero no así entre la periodontitis y dicha cardiopatía. (65)



La muerte prematura en hombres está relacionada con las enfermedades cardiovasculares y muchos de los factores de riesgo de estas tales como el tabaco, edad o género, se mantienen para la enfermedad periodontal. (63,66)

Otros autores sugieren, sin embargo, que las enfermedades cardiovasculares pueden estar potenciadas por cuadros infecciosos como los periodontales, al favorecer estos la liberación de mediadores de la inflamación, que interaccionan no sólo en la boca, sino que sus efectos se difunden por todo el organismo. (67)

Se defiende en numerosos estudios que una higiene oral defectuosa puede jugar un papel importante en el desarrollo de la patología cardiovascular y otros fenómenos tromboembólicos. Así teniendo en cuenta que la isquemia del miocardio se deriva de la obstrucción de sus arterias por el proceso de aterosclerosis, es posible que sea a este nivel donde puedan actuar los productos derivados de la patología periodontal. (68).

De cualquier forma, a pesar de todos los datos anteriormente relacionados, no existe una uniformidad de criterio acerca del impacto que la patología periodontal pueda tener sobre las enfermedades cardiovasculares. Frente a estudios de cohortes, relativamente recientes, llevados a cabo en gran número de pacientes que asocian enfermedad periodontal y muerte por enfermedades cardiovasculares (69), o enfermedad periodontal y alto riesgo de padecimiento de accidentes vasculares cerebrales (70), existe otros estudios de cohortes igualmente importantes y



numerosos que afirman justamente lo contrario (71, 72, 64). A pesar de la relación encontrada en los pacientes con periodontitis activa, en los que se ha descrito un aumento de la íntima de los vasos y un mayor índice de ateromatosis que en los pacientes que no la padecen (73), y la aparición de periodontopatógenos en los cultivos de ateromas obtenidos de endarterectomías por patología carotídea (74), a juicio de los autores de esta publicación, es quizás un poco prematuro establecer esta relación como algo fuera de toda duda, llegando incluso a publicarse un supuesto "síndrome PAS" ("periodontitis-atherosclerosis syndrome" , o lo que es lo mismo, "síndrome de periodontitis-arterioesclerosis") (69). Debe esperarse al desarrollo de un mayor número de estudios para aclarar en qué sentido debe considerarse las numerosas y muy dispares discrepancias existentes en la actualidad.

A la vista de los datos expuestos anteriormente y para esclarecer el papel que el estado periodontal pueda tener sobre el desarrollo de la cardiopatía y viceversa, se ha desarrollado el presente estudio con los siguientes **objetivos**:

1.- Valorar la relación existente entre el deterioro periodontal a lo largo de diez años y el progreso de la enfermedad cardiovascular de un grupo de pacientes que había padecido enfermedades coronarias (infarto agudo de miocardio y angor), en comparación con un grupo de control sano en base a los siguientes parámetros:

Nivel gingival

Índice de placa



Hemorragia al sondaje periodontal

Profundidad de sondaje

Nivel de inserción clínica

2.-Considerar el valor pronóstico de la enfermedad periodontal con respecto a la enfermedad coronaria evaluando la tasa de incidencia de la enfermedad y el análisis de supervivencia de los pacientes.



III. MATERIAL Y METODOS



1. POBLACION DE ESTUDIO

De los 55 pacientes de ambos sexos que comenzaron el estudio (1ª visita), 11 no acudieron a la segunda visita por diferentes motivos, con lo que quedaron 44 pacientes (2ª visita). De estos 44 pacientes, 31 terminaron el estudio a los 10 años, ya que 8 fallecieron a lo largo del mismo y 5 quedaron desdentados. Se establecieron los siguientes grupos:

Control Sano: Todos ellos padecían una periodontitis moderada con al menos 2 bolsas, con profundidad de sondaje entre 3 y 5,5 mm. Los pacientes de este grupo fueron seleccionados entre los que solicitaron 1ª visita en la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla y fueron revisados en el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla para constatar la no existencia de enfermedad cardiovascular.

Grupo Cardiópata: Todos ellos padecían una periodontitis moderada con al menos 2 bolsas, con profundidad de sondaje entre 3 y 5,5 mm. Los pacientes de este grupo habían sido tratados en el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, y fueron seleccionados de entre los que solicitaron primera visita en la Facultad de Odontología de Sevilla. Dentro de este grupo se establecieron los siguientes subgrupos:



Grupo HTA: Todos los pacientes de este grupo padecían como enfermedad cardiológica más grave Hipertensión Arterial. Todos ellos padecían una periodontitis moderada con al menos dos bolsas, con profundidad de sondaje entre 3 y 5,5mm.

Grupo Angor Pectoris: Todos los pacientes de este grupo padecían como enfermedad cardiológica más grave al menos un episodio de Angor Pectoris. Todos ellos padecían una periodontitis moderada con al menos dos bolsas, con profundidad de sondaje entre 3 y 5,5mm.

Grupo Infarto Agudo de Miocardio: Todos los pacientes de este grupo padecían como enfermedad cardiológica más grave al menos un episodio de Infarto Agudo de Miocardio. Todos ellos padecían una periodontitis moderada con al menos dos bolsas, con profundidad de sondaje entre 3 y 5,5mm.

Grupo Exitus: Todos los pacientes de este grupo fallecieron a lo largo de todo el estudio y se consideró la muerte como criterio máximo de enfermedad cardiológica.

Es importante destacar que los ocho pacientes que fallecieron a lo largo de 10 años (entre la 2ª y la 3ª visita) fueron por Infarto Agudo de Miocardio. Este grupo de pacientes fallecidos también está incluido en la tasa de incidencia de la enfermedad más grave.



2. EXAMEN CLINICO

A cada paciente se le sometió al siguiente protocolo de estudio en cada una de las tres visitas (primera visita, al año y a los diez años):

NIVEL DE INSERCIÓN CLÍNICA Y PROFUNDIDAD DEL SONDAJE

Todos los participantes fueron evaluados por el mismo examinador. Se recogieron el número de dientes presentes excluyendo los terceros molares.

Se tomaron seis medidas para cada diente, tres en vestibular (distal, vestibular, mesial) y otras tres en palatino/lingual. De esta forma se obtuvieron dos lecturas en cada localización:

- Desde la línea de unión cemento-adamantina a la zona más apical donde penetra la sonda (nivel de inserción clínica).
- Desde el margen gingival libre a la zona más apical de penetración de la sonda (profundidad del sondaje).



INDICE DE PLACA Y HEMORRAGIA AL SONDAJE

La presencia o ausencia de placa fue recogida siguiendo el índice O'Leary tomándose en las cuatro caras del diente (75). La ausencia de placa se registró como cero (0), y la presencia como uno (1).

En el índice de hemorragia al sondaje se registra la ausencia de (ausencia= 0) o presencia (presencia = 1) de sangrado en el momento del sondaje, siguiendo el índice sugerido por Van Der Velden, con la misma sonda electrónica de presión controlada. (76).

NIVEL GINGIVAL

Se mide la distancia desde la unión cemento-adamantina hasta el margen gingival.

Todas estas medidas fueron registradas en la primera visita, a los doce meses y los diez años por el mismo examinador, a doble ciego, que había sido calibrado con anterioridad para medir la reproducibilidad del estudio.

En la primera visita todos los pacientes fueron instruidos para la realización de la higiene oral. Así mismo, se llevó a cabo un raspado y alisado radicular y un pulido dental bajo anestesia local, en cuatro sesiones, usando curetas periodontales



universales (Columbia 13-14). En la segunda visita, al año, se volvió a revisar a los pacientes y se volvieron a registrar todas las medidas anteriores. Igualmente se hizo en la tercera visita a los diez años.

Los análisis se centran en estas cinco variables de cada visita (tamaño gingival, índice de placa, hemorragia al sondaje, nivel de inserción clínica y profundidad del sondaje) y las variables diferencia entre primera y tercera visita (visita basal y a los diez años) y entre segunda y tercera visita (al año y a los diez años).

Como variables de estudio se emplearon:

- Género de los pacientes.
- Grupo, con varias posibilidades:
 - Control Sano y Cardíaco.
 - Sano, HTA, Angor, IAM y Exitus.
 - HTA.
 - Angor.
 - IAM.
 - Muerte.



- Tipo de Periodontitis:

Se considera **Periodontitis Establecida** cuando se miden 4-5mm de bolsa periodontal en 4 o más dientes con uno o más sitios con bolsa de 4-5mm y pérdida de inserción clínica de 3-4mm (75).

Se considera **Periodontitis Avanzada** cuando se mide más de 5mm de bolsa periodontal en 4 o más dientes con uno o más sitios con bolsa mayor de 5 mm y pérdida de inserción clínica mayor de 4mm (75).

3. ANALISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó una estadística descriptiva de las mediciones (Media y Desviación Estándar), calculada para cada variable en cada visita.

El ajuste de la comparación entre grupos, se llevó a cabo entre la medición basal (1ª) y los datos de la segunda y tercera visita (al año y a los diez años).

Se utilizó el ANOVA de una vía respecto a todas las variables de corte. El ANOVA de Medidas Repetidas con Bonferroni de cada una de las cinco variables (nivel de encía, bolsa, pérdida de inserción, placa y sangrado), en conjunto y tomando como variable independiente el grupo en sus cinco modalidades (sano, angor, infarto, muerte, todos).



Se aplicó el Test de Friedman para detectar diferencias en los distintos grupos con respecto al estado periodontal en cada una de las tres visitas.

En el análisis de supervivencia se ha partido de la fecha de muerte de los pacientes y se han indicado los años que ha vivido cada paciente, considerando el punto de inicio 1990. Se ha trabajado con los 44 pacientes que alcanzaron la segunda visita.

Este análisis parte de un grupo de sujetos y analiza el tiempo transcurrido hasta que se produce el evento, en este caso la muerte. Evento que no se puede medir en todos los sujetos (es una variable que no se tiene para todos los pacientes). Lo que permite este análisis es una estimación de la media de supervivencia y, segmentando la población, su comparación estadística por varios métodos.

Se han establecido diversos análisis de supervivencia teniendo en cuenta como factor las siguientes variables:

Grupos establecidos inicialmente (Control Sano, HTA, Angor, IAM y Exitus).

Desglose anterior agrupando Sanos y Cardiacos.

Estado Periodontal inicial.

Sexo de los pacientes.



El test de supervivencia empleado es el descrito por Tarone-Ware. Se trata de una prueba estadística que permite determinar la significación estadística de un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. Dicho análisis parte de una variable numérica que determina el tiempo que transcurre (años) hasta que ocurre el evento (muerte), y permite su segmentación en función de los niveles de una variable determinada (sexo, enfermedad periodontal, enfermedad cardíaca,...). Esta prueba permite varios estadísticos de comparación. El nivel de significación de estos test es el habitual en todos los análisis ($p < 0.05$).

En la tabla 14 detalla en las primeras cuatro columnas el total de sujetos en cada grupo, las personas que no han muerto, las que no han fallecido y su porcentaje frente al total. A continuación se describe la media y la desviación típica de cada grupo y en la última columna figura la significación estadística correspondiente al test de Tarone-Ware.



IV. RESULTADOS



De los 44 pacientes que concluyeron el estudio, 9 (20.45%) pertenecían al grupo de control sano y 35 (79.55%) padecían alguna cardiopatía. De estos últimos, ninguno tenía como criterio de enfermedad más prevalente la hipertensión, 5 (11.36%) de ellos padecían angor de diferente consideración como padecimiento más grave, 22 (50%) habían sufrido en alguna ocasión un IAM y 8 (18.18%) fallecieron a lo largo del estudio como consecuencia de sus problemas cardiológicos (Tabla 7).

Tabla nº 7

Tase de incidencia de la Enfermedad más grave	Todos	
	Nº	%
Sano	9	20,45
Hipertensión	0	0,00
ANGOR	5	11,36
Infarto	22	50,00
Muerte	8	18,18
Total	44	100,00

En la Tabla 6 puede observarse la evolución periodontal de los individuos del estudio con respecto a la gravedad de la misma, y a su clasificación dentro de cada uno de los estadios previamente establecidos de gravedad, con respecto a su estado cardiológico. Aunque los dos registros iniciales comprenden a los 44 sujetos estudiados, debe tenerse en cuenta que en la tercera visita faltan los 8 individuos que fallecieron como consecuencia de su enfermedad cardiológica a lo largo del estudio, por lo que las celdillas de la tabla correspondientes a esos sujetos se encuentran vacías, y no han podido ser considerados para el estudio estadístico. En



la mencionada tabla se expresan el número de pacientes de cada grupo numéricamente y entre paréntesis el porcentaje.

Tabla nº 6. Evolución Periodontal en relación a la gravedad de la enfermedad.

Estado periodontal (44 sujetos)		Grupos				
		Todos (%)	Sano (%)	ANGOR (%)	Infarto(%)	Muerte (%)
1ª visita	Sano	0	0	0	0	0
	Per. Establecida	5 (11,36%)	2 (4,54%)	0	0	3 (6,81%)
	Per. Avanzada	39 (88,63%)	7 (15,9%)	5 (11,36%)	22 (50%)	5 (11,36%)
	Desdentados	0	0	0	0	0
2ª visita	Sano	2 (4,54%)	0	0	0	2 (4,54%)
	Per. Establecida	4 (9,09%)	3 (6,82%)	0	1 (2,27%)	0
	Per. Avanzada	38 (86,36%)	6 (13,63%)	5 (11,36%)	21 (47,72%)	6 (13,63%)
	Desdentados	0	0	0	0	0
3ª visita (36 pac.)	Sano	1 (2,77%)	0	0	1 (2,77%)	
	Per. Establecida	5 (13,88%)	1 (2,77%)	0	4 (11,11%)	
	Per. Avanzada	25 (69,44%)	8 (22,22%)	2 (5,55%)	15 (41,66%)	
	Desdentados	5 (13,88%)	0	3 (8,33%)	2 (5,55%)	

Cabe destacar que se detecta una mejoría del estado periodontal inicial a lo largo de las tres visitas, si bien esta mejoría también se manifiesta significativamente en el grupo cuyo desenlace final fue la muerte ($p < 0.01153$), debiendo considerarse también que la supuesta mejoría en la tercera visita es cuestionable, puesto que se incrementa el número de pacientes desdentados.



Aplicado el test de Friedman se detecta una diferencia significativa en el grupo de ANGOR ($p < 0,0498$), que ve como la evolución de la periodontitis avanzada en este grupo se convierte en desdentación en las visitas siguientes.

En la Tabla 8 se observan los valores de la significación estadística obtenida tras la aplicación de un test de ANOVA-MR. Se observa un comportamiento diferente entre los grupos (nunca entre visitas) si no se tienen en cuenta los pacientes fallecidos, este comportamiento proviene de un mejor estado periodontal del grupo sano ($p < 0,017$).

Tabla 8: Valores de la significación estadística

	Significación	
	Visitas	Grupos
Considerando los cuatro grupos	0,244	0,884
Excluyendo a los muertos (1ª y 2ª)	0,075	0,017

En la Tabla 9 pueden observarse los resultados obtenidos con el test ANOVA de una vía al valorar los parámetros periodontales estudiados (nivel gingival, bolsa, pérdida de inserción periodontal, placa y hemorragia al sondaje) con respecto a pertenecer al grupo de control sano, al grupo de estudio con cardiopatía (en azul en la tabla). También se compara el estado del grupo de control frente a la subdivisión en distintas patologías del grupo de estudio (los que padecerían angor, infarto o morirían como estado más avanzado de la evolución de la enfermedad cardiológica)



considerándose tan sólo las dos primeras visitas del estudio (la inicial, y la revisión al año). Puede observarse como las diferencias significativas entre los dos grupos de estudio se establecen en la profundidad de bolsa ($p < 0.0334$), de manera que el grupo que padecía enfermedades cardiológicas tenía una mayor profundidad de sondaje. También se establecieron diferencias significativas con respecto al acumulo de placa ($p < 0.0058$), de tal manera que los individuos que padecían cardiopatías acumulaban más placa que el grupo de control sano. Al valorar por separado cada una de las gradaciones de la patología cardiológica, sólo aparecen diferencias estadísticamente significativas con respecto al nivel de placa en la segunda visita ($p < 0.035$), de tal manera que el grupo de control sano es el que menos placa acumula frente, sobre todo, al grupo que padeció angor o IAM.

En la mencionada Tabla 9 se expresan en negro los resultados al comparar el grupo de control sano con cada uno de los subgrupos de estudio, y en azul la comparación entre el grupo de control sano y todo el bloque de individuos con cardiopatías.



Tabla nº 9. Parámetros periodontales respecto a la gravedad de la enfermedad.

ANOVA		Medias según enfermedad actual						Sign.	
		Sano	ANGOR	Infarto	Muerte	Cardió-pata	Total	Todos los grupos	Sano-Card.
1ª visita	Nivel de Encía	-0,61±0,67	-0,81±0,89	-0,97±1,38	-2,00±2,14	-1,18±1,56	-1,06±1,43	0,2046	0,2864
	Bolsa	3,37±1,21	3,67±1,11	3,76±1,15	2,96±0,78	3,57±1,09	3,53±1,11	0,3502	0,6425
	Pérdida de Inserción	3,98±1,78	4,48±1,39	4,73±1,57	4,97±1,84	4,75±1,57	4,59±1,57	0,6091	0,2075
	Placa	81,91±13,0	89,47±17,87	88,68±14,42	85,66±19,76	88,10±15,76	86,83±15,30	0,7088	0,2843
	Sangrado	50,07±16,34	54,99±27,72	41,85±14,10	51,39±32,92	45,91±21,59	46,76±20,52	0,4518	0,5929
2ª visita	Nivel de Encía	-0,53±0,91	-1,44±1,50	-1,32±1,17	0,18±3,39	-1,00±1,98	-0,90±1,81	0,1818	0,4944
	Bolsa	2,97±1,33	4,75±2,08	3,95±1,34	4,58±1,78	4,21±1,54	3,96±1,57	0,1049	0,0334
	Pérdida de Inserción	3,50±1,57	6,19±3,43	5,28±2,36	4,40±2,94	5,21±2,63	4,86±2,53	0,1844	0,0708
	Placa	46,54±25,80	79,18±22,52	71,14±20,53	65,08±24,85	70,90±21,57	65,92±24,30	0,0350 (*)	0,0058
	Sangrado	23,14±13,13	39,97±26,89	26,62±11,97	27,75±19,75	28,79±16,6	27,63±15,98	0,2921	0,3501

(*) A pesar de la significación estadística, no hay ningún grupo que marque la diferencia.

En la Tabla 10 pueden observarse las significaciones estadísticas obtenidas al aplicar a los valores anteriores un test ANOVA-MR. Puede observarse como existe significación estadística en cuanto a la evolución del índice de placa entre la primera y la segunda visita de estudio ($p < 0.0001$), de manera que en esta última visita se observa una importante reducción de la misma. Asimismo, la hemorragia al sondaje sigue un comportamiento similar al de la placa ($p < 0.0001$), reduciéndose también en esa segunda visita de manera evidente. Por otro lado, la evolución de la profundidad de sondaje parece depender tanto del paso del tiempo, ya que aumenta significativamente ($p < 0.006$) a pesar del tratamiento causal, como de la gravedad de la enfermedad cardiológica ($p < 0.008$), de manera que sobre todo en la segunda



visita ésta se encuentra mucho más incrementada en el grupo que padeció angor o el que desencadenó "exitus letalis" finalmente.

Tabla nº 10. ANOVA de Medidas Repetidas de las dos primeras visitas.

Variables	Significación del ANOVA-MR					
	Considerando cada grupo (dif. entre visitas)				Todos los grupos	
	Sano	ANGOR	Infarto	Muerte	Dif. entre visitas	Dif. entre grupos
Nivel de Encía	0,825	0,167	0,309	0,223	0,464	0,065
Bolsa	0,023	0,147	0,389	0,063	0,006	0,008
Pérdida de Inserción	0,123	0,148	0,143	0,633	0,380	0,138
Placa	0,000	0,253	0,004	0,078	0,000	0,205
Sangrado	0,000	0,009	0,000	0,039	0,000	0,168

En la Tabla 11 pueden observarse los resultados obtenidos con el test ANOVA de una vía al valorar los parámetros periodontales estudiados (nivel gingival, bolsa, pérdida de inserción periodontal, placa y hemorragia al sondaje) con respecto a pertenecer al grupo de control sano frente al grupo de estudio con cardiopatías. Asimismo, puede observarse en la misma tabla los resultados al comparar el grupo de control sano con a cualquiera de los grupos de estudio salvo la condición de "muerte", puesto que como en la mencionada tabla se pretenden valorar los resultados de la tercera visita (a los 10 años), no se registran los datos de los individuos que habían fallecido a lo largo del estudio por motivos obvios. Al comparar el grupo de control con el de cardiopatas se detectan diferencias significativas con respecto a la pérdida de inserción, de tal manera que los cardiopatas pierden más



inserción a lo largo del estudio que el grupo de control ($p < 0.0385$), con respecto a la profundidad de bolsa ($p < 0.049$) y con respecto al índice de placa ($p < 0.0041$) en el mismo sentido. Al subdividir las enfermedades cardiológicas según su gravedad, y compara con el grupo de control sano, puede observarse como tan sólo aparecen diferencias estadísticamente significativas con respecto al nivel de placa en la segunda visita ($p < 0.0132$), de tal manera que el grupo de control sano es el que menos placa acumula frente, sobre todo, al grupo que padeció angor o IAM.

En la mencionada Tabla 11 se expresan en negro los resultados al comparar el grupo de control sano con cada uno de los subgrupos de estudio, y en azul la comparación entre el grupo de control sano y todo el bloque de individuos con cardiopatías.



Tabla nº 11 Parámetros periodontales según enfermedad en las tres visitas.

ANOVA		Medias según enfermedad actual					Sign.	
		Sano	ANGOR	Infarto	Cardiópata	Total	Todos los grupos	Sano-Card.
1ª visita	Nivel de Encía	-0,61±0,67	-0,81±0,89	-0,97±1,38	-0,94±1,29	-0,86±3,46	0,7391	0,4645
	Bolsa	3,37±1,21	3,67±1,11	3,76±1,15	3,75±1,12	3,65±2,13	0,6967	0,4001
	Pérdida de Inserción	3,98±1,78	4,48±1,39	4,73±1,57	4,69±1,52	4,51±2,19	0,4992	0,2531
	Placa	81,91±13,00	89,47±17,87	88,68±14,42	88,82±14,74	87,10±35,8	0,4725	0,2191
	Sangrado	50,07±16,34	54,99±27,72	41,85±14,10	44,28±17,48	45,73±16,7	0,2101	0,3885
2ª visita	Nivel de Encía	-0,53±0,91	-1,44±1,50	-1,32±1,17	-1,35±1,21	-1,14±3,94	0,1997	0,0722
	Bolsa	2,97±1,33	4,75±2,08	3,95±1,34	4,10±1,49	3,82±1,68	0,0841	0,0514
	Pérdida de Inserción	3,50±1,57	6,19±3,43	5,28±2,36	5,45±2,54	4,96±1,71	0,0898	0,0385
	Placa	46,54±25,80	79,18±25,80	71,14±20,53	72,63±20,7	66,10±3,30	0,0132 (*)	0,0041
	Sangrado	23,14±13,13	39,97±26,89	26,62±11,97	29,09±15,97	27,61±8,70	0,1280	0,3203
3ª visita	Nivel de Encía	-1,02±0,89	-0,61±0,57	-1,68±1,35	-1,59±1,33	-1,42±4,17	0,2648	0,2563
	Bolsa	2,70±1,01	2,68±0,60	3,72±1,48	3,62±1,44	3,35±1,80	0,1437	0,0914
	Pérdida de Inserción	3,74±1,55	3,28±1,17	5,35±2,46	5,16±2,43	4,75±1,80	0,1355	0,1157
	Placa	65,52±20,93	70,46±39,54	80,54±24,03	79,62±24,61	75,52±21,1	0,2965	0,1427
	Sangrado	33,45±18,90	36,23±20,60	40,32±25,52	39,95±24,72	38,06±0,00	0,7669	0,4861

(*) Diferencia significativa entre Infarto y ANGOR respecto a Sanos.

En la Tabla 12 pueden observarse las significaciones estadísticas obtenidas al aplicar a los valores anteriores un test ANOVA-MR. Al comparar el grupo de control sano con el grupo de cardiopatas en bloque, se detectan diferencias significativas de la evolución de los índices de placa y hemorragia entre las tres visitas ($p < 0.0001$) en ambos casos. No hay diferencias significativas cuando esta comparación se efectúa



entre los grupos de estudio. Al considerar la comparación entre el grupo de control sano y la subdivisión del grupo de estudio según su patología, puede observarse como existe significación estadística en cuanto a la evolución del índice de placa entre las tres visitas del estudio ($p < 0.002$), de manera que se observa una importante reducción de la misma entre la primera y la segunda visita, incrementándose los valores de la misma a los 10 años, aunque sin llegar a alcanzar los valores iniciales del estudio. Asimismo, la hemorragia al sondaje sigue un comportamiento similar al de la placa ($p < 0.006$), reduciéndose también en esa segunda visita de manera evidente, para incrementarse en la tercera, pero también por debajo de los valores iniciales. Por otro lado, no parece que ninguno de los parámetros periodontales tenga una influencia significativa sobre los distintos grados de enfermedad cardiológica establecidos. Dentro de cada uno de los grupos de estudio, es el que padeció patologías cardiológicas más graves (infarto) el que ve significativamente alterados los índices de placa ($p < 0.016$) y hemorragia ($p < 0.006$) al compararse entre la primera y la segunda visita.

Tablanº12.

Variables	Desglose según grupo							
	Considerando cada grupo (dif. entre visitas)				Todos los grupos			
	Sano (1)	ANGOR	Infarto	Cardio-pata (5)	Dif. entre visitas	Dif. entre grupos	Dif. entre visitas (1-5)	Dif. entre grupos (1-5)
Nivel de Encía	0,247	0,018	0,088	0,076	0,356	0,937	0,074	0,724
Bolsa	0,050	0,388	0,705	0,341	0,269	0,618	0,255	0,377
Pérdida de Inserción	0,398	0,346	0,272	0,294	0,959	0,491	0,883	0,271
Placa	0,000 A-B-C	0,436	0,016 A	0,007 A	0,002 A-B-C	0,578	0,000 A-B-C	0,239
Sangrado	0,000 A-B-C	0,853	0,006 A	0,004 A	0,006 A-B-C	0,336	0,000 A-B-C	0,122



En la Tabla 13 pueden observarse las significaciones estadísticas obtenidas al aplicar a los valores anteriores un test ANOVA-MR, considerando tan sólo las dos primeras visitas. Al comparar el grupo de control sano con el grupo de cardiópatas en bloque, se detectan diferencias significativas de la evolución de la profundidad de bolsa y de los índices de placa y hemorragia entre las tres visitas. Con respecto a la profundidad de bolsa se detectan diferencias significativas al comparar entre ambos grupos ($p < 0.041$), aunque no así entre visitas. Con respecto al índice de placa se detectan diferencias significativas al comparar tanto entre visitas ($p < 0.0001$), como entre ambos grupos ($p < 0.043$). Al compara el índice de hemorragia al sondaje se detectaron diferencias significativas al comparar entre visitas ($p < 0.0001$), aunque no así entre grupos.

En la misma Tabla 13 puede observarse como al compararse el grupo de control sano con las distintas subdivisiones en que se subdivide el grupos de pacientes con cardiopatía (angor, infarto, muerte) se establecen diferencias significativas con respecto a la profundidad de bolsa, tanto entre visitas ($p < 0.006$), como entre grupos ($p < 0.008$). De la misma manera, tanto los índices de placa como de hemorragia mostraron diferencias significativas entre las distintas visitas ($p < 0.0001$).

En la mencionada Tabla 13 se expresan en negro los resultados al comparar el grupo de control sano con cada uno de los subgrupos de estudio, y en azul la



comparación entre el grupo de control sano y todo el bloque de individuos con cardiopatías.

Tabla nº 13. Post-hoc Bonferroni: * IAM > Sanos; # Cardiopatas > Sanos; § Cardiopatas > Sanos.

Variables (sólo 2ª y 3ª visitas)	Significación del ANOVA-MR								
	Considerando cada grupo (dif. entre visitas)					Todos los grupos			
	Sano (1)	ANGOR (2)	Infarto (3)	Muerte (4)	Cardio-pata (5)	Dif. (1-2-3-4)		Dif. (1-5)	
						Entre visitas	Entre grupos	Entre visitas	Entre grupos
Nivel de Encía	0,825	0,167	0,309	0,223	0,686	0,464	0,065	0,776	0,907
Bolsa	0,023	0,147	0,389	0,063	0,013	0,006	0,008*	0,623	0,041[#]
Pérdida de Inserción	0,123	0,148	0,143	0,633	0,229	0,380	0,138	0,980	0,223
Placa	0,000	0,253	0,004	0,078	0,000	0,000	0,205	0,000	0,043[§]
Sangrado	0,000	0,009	0,000	0,039	0,000	0,000	0,168	0,000	0,079

Se llevó a cabo un "análisis de supervivencia" de los pacientes para valorar que factores periodontales podrían participar en el fallecimiento, o no, de los pacientes del estudio.

Partiendo de la fecha de muerte de los pacientes, se han indicado los años que vivió cada paciente, considerando el punto de inicio 1990 (año del inicio del estudio). Se ha trabajado con los 44 pacientes que alcanzaron la segunda visita.

Este análisis parte del grupo de sujetos iniciales y analiza el tiempo transcurrido hasta que se produce la muerte. Esta circunstancia no se puede medir en todos los sujetos, ya que es una variable que no se tiene para todos los pacientes, puesto que la mayoría no fallecieron. Sin embargo, este análisis permite una estimación de la media de supervivencia y, segmentando la población, su comparación estadística por varios métodos.





En la tabla 14 se detalla en las primeras 4 columnas el total de sujetos en cada grupo, las personas que no han muerto y su porcentaje frente al total. A continuación se describe la media y la desviación típica de cada grupo y en la última columna figura la significación estadística correspondiente al test de Tarone-Ware.

Se han establecido diversos análisis de supervivencia teniendo en cuenta como factor las siguientes variables:

- Grupos establecidos inicialmente (Control Sano, angor, IAM, hipertensión o muerte).
- Estado Periodontal inicial.
- Sexo.

Tabla nº 14

Pacientes	Sujetos				Media	D.T.	Sign.
	Total	Muertos	No fallecidos				
			Nº	%			
Per. Establecida 1ª v.	5	3	2	40,00	10,60	1,43	0,0041
Per. Avanzada 1ª v.	39	5	34	87,18	13,28	0,35	
Mujer	8	3	5	62,50	11,38	1,45	0,0842
Varón	36	5	31	86,11	13,33	0,29	
Total	44	8	36	81,82	12,98	0,37	

En la mencionada Tabla 14 pueden observarse las significaciones estadísticas obtenidas al aplicar a los valores anteriores el test de Tarone-Ware. Puede observarse como existe significación estadística en cuanto a la evolución del análisis de supervivencia con respecto a la gravedad de la enfermedad periodontal, de tal manera que los que padecían periodontitis avanzada presentaban una tasa de fallecimientos significativamente superior ($p < 0.0041$).



V. DISCUSIÓN



La posible asociación entre enfermedad periodontal y enfermedad cardiovascular es un concepto que sobre el que se viene debatiendo desde hace algún tiempo. Esto es así porque ciertamente se trataría, en caso de comprobarse la asociación, de una relación controvertida que podría hacer tambalearse ciertos principios básicos, sobre todo en lo que se refiere a la prevención de las enfermedades cardiovasculares por los sistemas públicos de salud. No debe olvidarse que estas enfermedades constituyen la primera causa de muerte en determinados grupos erarios en los países industrializados, entre los que se encuentra España, y que por otro lado, el sistema nacional de salud no presta atención subvencionada a los cuidados periodontales de la hipotética población de riesgo para el padecimiento de dichas enfermedades. Por ello, todas las aportaciones que en estos momentos puedan hacerse, contribuyendo a rebatir o apoyar la asociación entre ambas patologías debe tener hoy día una importancia trascendental.

Hay un elevado número de estudios epidemiológicos que demuestran inequívocamente la relación entre enfermedad periodontal y enfermedad coronaria, y con menos intensidad con el accidente vascular cerebral (76). De cualquier forma, a pesar de todos los datos anteriormente relacionados, no existe una uniformidad de criterio acerca del impacto que la patología periodontal pueda tener sobre las enfermedades cardiovasculares. Frente a estudios de cohortes, relativamente recientes, llevados a cabo en gran número de pacientes que asocian enfermedad periodontal y muerte por enfermedades cardiovasculares (19), o enfermedad periodontal y alto riesgo de padecimiento de accidentes vasculares cerebrales (20,



77), existe otros estudios de cohortes igualmente importantes y numerosos que afirman justamente lo contrario (70, 72, 73).

Existen varios estudios prospectivos, con un elevado número de individuos en cada uno de ellos (entre 100 y 44.000) que analizan esta asociación siendo los resultados de ellos absolutamente dispares, mientras que Mattila (1993, en 100 pacientes) (14), Destefano (1993 en 9760 pacientes) (78), Mattila (1995, en 214 pacientes) (79), Beck (1996, en 1147 pacientes) (19), Wu (2000, en 10146 pacientes) (70) y Jansson (2001, en 1393 pacientes) (63) descubren una clarísima asociación entre aspectos tales como el padecimiento de algún tipo de enfermedad cardiovascular o la muerte por las mencionadas enfermedades y el padecimiento de alguna afección periodontal. Por otro lado, autores como Josshipura (1996, en 44119 pacientes) (20), Hujoel (2000, en 8032 pacientes) (71) utilizando un tipo de estudio similar comunican resultados absolutamente contrarios. Podría ser que el tipo de poblaciones seleccionadas, o la forma de valorar el padecimiento periodontal puedan estar influyendo en la presentación de resultados tan dispares. Por ello, es posible que sea necesaria una homogeneización de estos estudios para poder extraer conclusiones claras. Otro tipo de estudios, quizás llevados a cabo en un menor número de pacientes, pero randomizados, de casos-control, delimitando de manera objetiva el tipo de enfermedad periodontal que va a verse asociada con la enfermedad cardiovascular, y haciendo un seguimiento a lo largo de muchos años quedarían más que justificados.



En el presente estudio se ha valorado una población de pacientes cardiopatas, que si bien parece suficiente en el punto de inicio del estudio, muestra la pérdida de sujetos que el paso del largo tiempo empleado en el mismo (10 años) pone como cortapisa a este tipo de trabajos. Sin embargo, estudios de corte similar llevados a cabo por otros autores y en un periodo de tiempo mucho más corto (6 meses), llegan a tener bajas entre los sujetos que conforman el estudio mayores o similares (80). De todas formas, el análisis estricto de las variables periodontales y la categorización de las enfermedades cardiovasculares en relación a su gravedad (valorándose incluso el "exitus letalis") hacen que este tipo de trabajos puedan aportar una valiosa información. La mayor parte de los estudios de casos-control de metodología adecuada a los que se ha tenido acceso, hacen referencia a una asociación evidente entre ambos tipos de patología. (81, 11, 80)

Es de destacar que de los pacientes del grupo que padecía cardiopatías que concluyeron el estudio, todos habían tenido como mínimo un episodio de angina y la mayoría un infarto agudo de miocardio, lo que hace que la muestra pueda considerarse especialmente representativa del problema que ocupa al presente trabajo. Todos estos pacientes consumían tratamientos similares, lo que hace aún más homogéneo al grupo. Para poder valorar de una manera más objetiva la incidencia que el estado cardiológico podía tener sobre el periodontal y viceversa, se categorizaron los padecimientos periodontales en periodontitis establecida y avanzada, siguiendo los criterios de Bullón y cols (59,75) en otros estudios en poblaciones similares. La mayor parte de los asistentes al presente estudio (88.63%)



padecían periodontitis avanzada en la 1ª visita, reduciéndose este porcentaje al 69.44% en la última, a los 10 años, sobre todo por el incremento de individuos desdentados. Este incremento de individuos desdentados y de la afectación periodontal avanzada era significativamente menos evidente en el grupo de control sano que en el resto. Se trata de un primer indicador que podría indicar una probable relación entre ambos procesos nosológicos.

Al analizar de forma separada cada una de las variables periodontales, puede observarse como el índice de placa es el único factor que marca la diferencia entre las dos primeras visitas, de tal manera que el grupo de control sano parece tener un mejor control de placa que los que padecían alguna enfermedad cardiovascular, o los que formarían el grupo de fallecidos en la tercera visita. De cualquier forma, tras el tratamiento causal que se estableció entre la 1ª y la 2ª visita, pudo observarse como mejoraron los índices de placa y hemorragia, pero no así la profundidad de sondaje, que continuó avanzando de manera proporcional a la gravedad de la enfermedad cardiológico, presentando las profundidades de sondaje más altas los individuos que en la 3ª visita alcanzaron el "exitus letalis". Estos datos vienen a corroborar lo publicado por autores como Renvert S, Mattila K o Czerniuk MR (82, 79, 83).

Cuando se intentan analizar los valores de las tres visitas en conjunto, valorando los casos que concluyeron en el fallecimiento de los pacientes, pueden observarse diferencias significativas sólo relativas a una reducción de placa y hemorragia al sondaje tras el tratamiento causal practicado después de la primera visita, y un



incremento al cabo de 10 años, sin que exista relación con las enfermedades cardiovasculares. El incremento del deterioro periodontal después de un largo periodo sin mantenimiento reglado es un hecho ampliamente demostrado en la literatura (15, 19, 21), de tal manera que sería muy cuestionable, en este caso, atribuir los efectos de este deterioro a la situación periodontal de los pacientes. Sin embargo, al aplicar estudios estadísticos basados en tasas de supervivencia puede observarse como el número de fallecimientos debidos directamente a los problemas cardiovasculares que padecían estos pacientes estaban directamente relacionados con el padecimiento y gravedad de la enfermedad periodontal. Esto corrobora lo publicado por Seymour RA (7, 61, 62), de tal manera que se establece como el padecimiento de una periodontitis puede ser un importante factor de riesgo a la hora de valorar el padecimiento de una cardiopatía, de tal manera que como se comprueba en el presente estudio los que padecen el sumatorio de ambos padecimientos, presentan un riesgo más elevado de que los problemas cardiovasculares evolucionen de manera adversa. En este sentido, quedaría plenamente justificado las aseveraciones vertidas por autores como López R, Jansson (84,63), que exponen como las periodontitis en estos pacientes deben ser manejadas de manera precoz y efectiva en este tipo de pacientes, puesto que las consecuencias para la salud general pueden ser muy importantes.



VI. CONCLUSIONES



1.- Los pacientes cardiopatas estudiados presentaban un incremento en el acumulo de placa bacteriana y en los índices de hemorragia a los 10 años del inicio del estudio en relación al grupo de control sano.

2.- Dentro del grupo de pacientes cardiopatas, los pacientes que habían padecido infarto agudo de miocardio evolucionaban peor que los sanos al cabo de diez años, incrementándose la hemorragia el sondaje y los índices de placa progresivamente en cada visita.

3.- La evolución adversa de un índice periodontal que más se identifica que un empeoramiento de las enfermedades cardiovasculares es la profundidad de sondaje, siendo el único índice significativamente valorable entre los individuos que habían padecido angor, infarto agudo de miocardio e incluso que habían llegado al cabo de diez años al "exitus letalis".

4.- Los pacientes que presentaban problemas cardiovasculares y enfermedad periodontal avanzada tenían un riesgo más elevado de fallecimientos que los del grupo de control sano, por lo que debe evaluarse la posibilidad de que el estado periodontal pueda ser valorado como un factor pronóstico de la enfermedad cardiovascular.



VII. RESUMEN



ANTECEDENTES: Para esclarecer el papel que el estado periodontal pueda tener sobre el desarrollo de la cardiopatía y viceversa se ha desarrollado el presente estudio longitudinal en un período de diez años para valorar la relación existente entre un grupo de pacientes con enfermedades cardiovasculares coronarias y un grupo de control sano en base a los siguientes parámetros periodontales: Nivel gingival, índice de placa, hemorragia al sondaje, profundidad de sondaje y nivel de inserción clínica. Además se intenta establecer el valor pronóstico de la enfermedad periodontal con respecto a la patología coronaria evaluando la tasa de incidencia de la enfermedad periodontal en relación con la evolución de la enfermedad coronaria y con el análisis de supervivencia de los pacientes. MATERIAL Y MÉTODO: Se estudiaron 55 pacientes, 44 de ellos terminaron el estudio, pudiendo ser valorados al cabo de 10 años de los cuales 9 (20,45%) pertenecían al grupo control sano y 35(79.55%) al grupo cardiópata. Dentro de este grupo, 5(11.36%) tenían como enfermedad más grave el angor; 22(50%) el IAM y 8 (18.18%) fallecieron a lo largo del estudio debido a su cardiopatía. Se compararon los distintos grupos (Control Sano y Cardiópata) y los subgrupos (Angor, IAM y Exitus). Además como variable de estudio se consideró el tipo de Periodontitis ("Establecida" o "Avanzada"). Los pacientes fueron revisados en cada una de las tres visitas: Primera visita, al año y a los diez años. RESULTADOS: El grupo de control sano es el que presenta un mejor estado periodontal en las tres visitas. El grupo de pacientes Cardiópatas presenta una mayor profundidad de sondaje ($p < 0.0334$) y un mayor acumulo de placa ($p < 0,0058$) al compararlo con el grupo de Control Sano en las dos primeras visitas.



Cuando se compara el grupo Control Sano con los subgrupos Cardiopatías (Angor, IAM y Exitus) se observa como el grupo Control Sano es el que menos placa acumula en la segunda visita ($p < 0,035$). La periodontitis avanzada que presenta el grupo Angor en la primera visita se convierte en desdentación en la tercera visita ($p < 0,0489$). En general, en la segunda visita hay una reducción del índice de placa ($p < 0,0001$) y de hemorragia al sondaje ($p < 0,0001$) sin embargo en esta misma visita hay un incremento de la profundidad de bolsa ($p < 0,006$) sobre todo en el grupo Angor y Exitus ($p < 0,008$). Al valorar las tres visitas observamos que el grupo de pacientes cardiopatías tienen mayor pérdida de inserción clínica ($p < 0,0385$) mayor profundidad de bolsa ($p < 0,049$) y mayor acumulo de placa ($p < 0,0041$) que el grupo de control sano. Al comparar los grupos Control Sano y Cardiopata a lo largo de las tres visitas, se observa que tanto el índice de placa ($p < 0,002$) como la hemorragia al sondaje ($p < 0,006$) disminuyen entre la primera y la segunda visita para luego aumentar en la tercera sin llegar a los valores iniciales. Los pacientes que padecían una periodontitis avanzada en la primera visita presentan una tasa de fallecimiento significativamente superior ($p < 0,0041$) que el resto. La mayor parte de los pacientes que comenzaron este estudio presentaban en la primera visita una Periodontitis Avanzada 88,63%, reduciéndose a 69,44% en la tercera visita debido sobre todo al incremento en el número de pacientes desdentados. Tanto los pacientes con Periodontitis Avanzada de la primera visita como los desdentados de la tercera visita pertenecían al grupo de Cardiopatías y ninguno al de Control Sano. CONCLUSIONES:

- 1.- Los pacientes cardiopatías estudiados presentaban un incremento en el acumulo de placa bacteriana y en los índices de hemorragia a los 10 años del inicio del



estudio en relación al grupo de control sano. 2.- Dentro del grupo de pacientes cardiopatas, los pacientes que habían padecido infarto agudo de miocardio evolucionaban peor que los sanos al cabo de diez años, incrementándose la hemorragia el sondaje y los índices de placa progresivamente en cada visita. 3.- La evolución adversa de un índice periodontal que más se identifica que un empeoramiento de las enfermedades cardiovasculares es la profundidad de sondaje, siendo el único índice significativamente valorable entre los individuos que habían padecido angor, infarto agudo de miocardio e incluso que habían llegado al cabo de diez años al "exitus letalis". 4.- Los pacientes que presentaban problemas cardiovasculares y enfermedad periodontal avanzada tenían un riesgo más elevado de fallecimientos que los del grupo de control sano, por lo que debe evaluarse la posibilidad de que el estado periodontal pueda ser valorado como un factor pronóstico de la enfermedad cardiovascular.



VIII. BIBLIOGRAFIA



- 1.- Guadalajara Boo JF, eds. *Cardiología*. Mendez Editores; 1996.p.341-62.
- 2.- Remy H, Blanchaert Jr. Ischemic Heart Disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 87: 281-3.
- 3.- Navarro F, de Teresa E, López-Sendon J.L, Castro A. Guías del diagnóstico, clasificación y tratamiento de la insuficiencia cardiaca y del shock cardiogénico. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 1-54.
- 4.- Hakin A, Curb JD, Petrovitch H, y cols. Effects of walking on coronary heart disease in elderly men. *Circulation* 1999; 100: 9-13.
- 5.- Lombera F, Barrios V, Soria F, Placer L, Cruz JM, Tomas L y cols. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 66-90.
- 6.- Lüscher TF, Consentino F. Clasificación y selección de los antagonistas del calcio en el tratamiento de la hipertensión. *Drugs* 1998; 55: 509-517.
- 7.- Seymour RA, Steele JG. Is there a link between periodontal disease and coronary heart disease? *Br Dent J* 1998; 184: 33-38.
- 8.- Shapira L, Sos Kolne WA, Sela MN, Offenbacher S, Barak V. The secretion of PGE₂, IL-1, onset periodontitis patients. *J Periodontol* 1994; 65: 139-146.
- 9.- Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiology of destructive periodontal disease. An overview. *Periodontology* 2000 1994; 5:78-111.
- 10.- Ebersole JL. Systemic humoral immune responses in periodontal diseases. *Crit Rev Oral Biol Med* 1990; 1: 283-331.



- 11.- Kweider M, Lowe CD, Murrav GD, Kinare DF, Mc Gowan DA. Dental disease, fibrinogen and white cell count, links with myocardial infarction? Scot Med J 1993; 38: 73-74.
- 12.- Marcus AJ, Hajar DR. Vascular transcellular Signalling. J Lipid Res 1993; 34: 2017-2031.
- 13.- Offenbacher S, Heasman PA, Collins JG. Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. J Periodontal 1993; 64: 432-444.
- 14.- Mattila KJ, Valle MS, Nieminem MS, Valtonen W, Hietaniemi KL. Dental infections and coronary atherosclerosis. Atherosclerosis 1993; 103: 205-211.
- 15.- Hernichel-Gorbach E, Kornman KS, Hole SC y cols. Host responses in patients with generalized refractory periodontitis. J Periodontal 1994; 65: 8-16.
- 16.- Herzberg MC, Meyer MW. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. J Periodontal 1996; 67: 138-1142.
- 17.- Kornman KS, Crane A, Wang H-Y y cols. The interlenkin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. J Clin Periodontol 1997; 24: 72-77.
- 18.- Korman KS, Pankow J, Offenbacher S, Beck J, di Giovine F. Interleukin-1 genotypes and the association between periodontitis and cardiovascular disease. J Periodontol Res. 1999; 34: 353-357.
- 19.- Beck JD, Offenbacher S. Oral health and systemic disease: periodontitis and cardiovascular disease. J Dent Educa. 1996; 62: 859-870.
- 20.- Joshipura KJ, Douglass CW, Willet WC. Possible explanations for the tooth loss and cardiovascular disease relationship. J Periodontol 1996; 67: 1103-1113.



- 21.- Castro Lara J, Ibero Sagastibelza I, Bascones Martinez A. ¿Es la enfermedad periodontal un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares? (II) Modelo biológico. *AV Periodon Implantol* 2001; 13:34-44.
- 22.- Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med* 1999; 341: 1447-1457.
- 23.- Freher M, Challanpalli S, Pinto JV, Schwartz JB, Bonov RO, Gheorghide M. Current status of calcium channel blockers in patients with cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol* 199; 24: 236-240.
- 24.- Nayler Wg, Dillon GS. Calcium antagonists and their mode of action: an historical overview. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21: 975-1075.
- 25.- Kato T, Ozaki T, Tamura K, Suzuki Y, Akima M, Ohi N. Novel calcium antagonist with both calcium overload inhibition and antioxidant activity. 2 Structure-activity relationship of thiazolidinone derivatives. *J Med Chem* 1999; 42: 3134-3146.
- 26.- Triggle DJ, Flaim SF, Zelis R. *Farmacología, bioquímica de los bloqueantes del calcio, mecanismos de acción y aplicaciones clínicas.* Ene Ediciones, Madrid. 1985:121-134.
- 27.- Opie LH, Frishman Wh, Thadani V. Calcium channel antagonists. *Drugs for the heart*, 4th ed. Philadelphia Saunders 1995; 18: 50-83.
- 28.- Katz AM. Pharmacologic and mechanisms of action of calcium channel blockers. *J Clin Hypertens* 1986; 3: 285-375.
- 29.- Vogt M, Straner BE. Response of hypertensive left ventricular hypertrophy and coronary microvascular disease to calcium antagonists. *Am J Cardiol* 1995; 76:24-30.



30.- Ferrari R. Major differences among the three classes of calcium antagonist . Eur Heart J 1997; 18: 56-70.

31.- Epstein M. Calcium antagonists and renal protection emerging perspectives. J Hypertens 1998; 16: 17-25.

32.- Tamargo J. Mecanismo de acción del lacidipino. Hipertens 1996; 13: 22-27.

33.- Guidelines subcomité. World Health Organization-International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-183.

34.- Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SC, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. N Engl J Med 1998; 338: 645-652.

35.- Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leuw Pw, Mancia G, Rosenthal T y cols. Morbidity and mortality in patients randomised to double – blind treatment with a long-acting calcium channel blockers or diuretic in the International Nifedipine Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Int J Cardiol 1994; 5: 195-204.

36.- Coutinho J. Treating diastolic heart failure: the role of calcium antagonists. Rev Port Cardiol 1999; 18: 111-116.

37.- HINT Research Group (Holand Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial). Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomized double-blind placebo-controlled comparison of recurrent ischemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. Br Heart J 1996; 56: 400-413.



- 38.- Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-1331.
- 39.- The Israeli SPRINT Group. Secondary prevention reinfarction Israeli nifedipine trial. A randomized intervention trial of nifedipine in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1998; 9: 352-364.
- 40.- Di Marco JP, Miles W, Akhtar M, Milstein S y cols. Adenosine for paroxysmal supraventricular tachycardia: dose ranging and comparison with verapamil. Assessment in placebo-controlled multicenter trials. The Adenosine for PSVT Study Group. *Ann Intern Med* 1990; 113: 104-110.
- 41.- Sturgill MG, Seibold Jr. Rational use of calcium channel antagonists in Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10: 584-588.
- 42.- Tulenko TN, Brown J, Laury-Kleintop L, Khan M, Walter MF, Mason RP. Atheroprotection with amlodipine: cells to lesion and the prevent trial. Prospective randomized evaluation of the vascular effects of Norvasc Trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 17-22.
- 43.- Trust Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nimodipine in acute stroke. *Lancet* 1990; 336: 1205-1211.
- 44.- Kimball OP. The treatment of epilepsy with sodium diphenylhydantoin. *J Amer Med Assoc* 1999; 112: 1244-1245.
- 45.- Ramón Y, Behar S, Kishon Y. Gingival hyperplasia caused by nifedipine, a preliminary report. *Int J Cardiol* 1994; 5: 195-204.
- 46.- Lederman D, Lumerman H, Reuben S, Freedman PD. Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy. Report of a case. *Oral Surg* 1984; 57: 620-622.



- 47.- González EA. Hiperplasias gingivales farmacoinducidas. Atención Primaria 1995; vol 16. Num 6: 101-106.
- 48.- Faurbye A. Handling of epilepsy med diphenylhydantoin. Ugeskr Laef. 1939; 101:1350-1354.
- 49.- Stream LR, Leoni E. Dilantin gingival hyperplasia. Newer concepts related to etiology and treatment. NY St Dent J 1959; 25: 339-347.
- 50.- O'Neil T, Figures K. The effects of clorhexidine and mechanical methods of plaque control on recurrence of gingival hyperplasia in young patients takings phenytoin. Br Dent J 1982; 3: 130-152.
- 51.- Dahllof G. Proteoglycans and glycosaminoglycans in phenytoin-induced gingival overgrowth. J Periodontol Res 1986; 21:13-21.
- 52.- Hassell TM. Evidence for production of an inactive collagenase by fibroblast from phenytoin-enlarged human gingival. J Oral Pathol 1992; 11: 310-317.
- 53.- Fuji A, Kobayashi S. Nifedipine inhibits calcium uptake of nifedipine sensitive gingival fibroblast. J Dent Res 1990; 67: 330-332.
- 54.- Vogel R. Relationship of folic acid to phenytoin-induced gingival overgrowth. New York Raven Press 1980; 15: 163-178.
- 55.- Modeer T, Brunius G, Mendez C. Influence of phenytoin on cytoplasmic free Ca^{2+} level in human gingival fibroblasts. Scand J Dent Res 1991; 99: 310-315.
- 56.- López AF, González EA, Hernández G, Lucas M. Agrandamientos gingivales. Avances periodon 1994; 6: 73-98.
- 57.- Lucas R, Howell LP, Woll BA. Nifedipine induced gingival hyperplasia. J Periodontol 1985; 56: 24-25.



- 58.- Brown RS, Beaver WT, Bottomley WK. On the mechanism of the drug-induced gingival hyperplasia. *J Oral Pathol and Med* 1991; 20: 201-209.
- 59.- Bullón P, Machuca G, Martínez-Sahuquillo A, Rios JV, Rojas J, Lacalle JR. Clinical assessment of gingival hyperplasia in patients treated with nifedipine. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 256-259.
- 60.- WestBrook P, Edward M. Regression of nifedipine-induced gingival hyperplasia following switch to a same class calcium channel blockers, Isradipine. *J Periodontol* 1997; 68: 645-650.
- 61.- Seymour RA, Preshaw PM, Thomason JM, Ellis JS, Steele JG. Cardiovascular disease and periodontology. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 279-292.
- 62.- Seymour RA, Preshaw PM. Synopsis of studies that have investigated a link between periodontal disease, coronary heart disease and other tromboembolic events. *J Clin Periodontol* 2002; 22: 136-152.
- 63.- Janson L, Lavstedt S, Frithiof L, Theobald H. Relationship between oral health and mortality in cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 762-768.
- 64.- Hujoel P, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen T. Pre-existing cardiovascular disease and periodontitis: a follow-up study. *J Dent Res* 2002; 81: 186-191.
- 65.- Buhlin K, Gustafsson A, Hakansson J, Klinge B. Oral health and cardiovascular diseases in Sweden. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 254-259.
- 66.- Katz J, Chaushu G, Sharabi Y. On the association between hypercholesterolemia, cardiovascular disease and severe periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 865-868.



- 67.- Castro Lara J, Ibero Sagastibelza I, Bascones Martinez A. ¿Es la enfermedad periodontal un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares?. *Avances Periodon Implantol* 2001; 13:33-44.
- 68.- Carasol M, Estany J, Alandez FJ, Herrera JI. Las enfermedades periodontales y su posible relación con la patología coronaria. *Periodoncia* 1999; 9: 59-68.
- 69.- Offenbacher S, Madianos PN, Champagne CM, Southerland JH, Paquete DW, Williams RC y cols. Periodontitis atherosclerosis syndrome: an expanded model of pathogenesis. *J Periodonal Res* 1999; 34: 346-352.
- 70.- Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Falkner KL, Sempos CT. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first nacional health and nutrition examination survey and its follow-up study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2749-2755.
- 71.- Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA* 2000; 284: 1406-1410.
- 72.- Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, De Rouen TA. Examining the link between coronary heart disease and the elimination of chronic dental infections. *J Am Dent Assoc* 2001; 132: 883-889.
- 73.- Beck JD, Elter JR, Heiss G, Couper D, Mauriello SM, Offenbacher S. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: The artherosclerosis risk in communities study. *Atheroscler Trhomb Vasc Biol* 2001; 21: 1816-1822.
- 74.- Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeip M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 2000; 71: 1554-1560.



- 75.- Bullón P, Machuca G, Martínez-Sahuquillo A, Rios JV, Velasco E, Rojas J y cols. Evaluation of gingival and periodontal condition following causal periodontal treatment in patients treated with nifedipine and diltiazem. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 649-657.
- 76.- Dörfer CE, Becher H, Ziegler CM, Kaiser C, Lutz R, JörB D y cols. The association of gingivitis and periodontitis with ischemic stroke. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 396-401.
- 77.- Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, Lichy C, Buggle F, Kaiser C. Periodontal disease as a risk factor for ischemic strokes. *Stroke* 2004; 35:496-501.
- 78.- DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993; 306: 688-691.
- 79.- Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen M, Huttunen JK. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 588-592.
- 80.- Emingil G, Buduneli E, Aliyev A, Akilli A, Atilla G. Association between periodontal disease and acute myocardial infarction. *J Periodontol* 2000; 71: 1882-1886.
- 81.- Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL y cols. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 1989; 298: 779-781.
- 82.- Renvert S, Ohisson O, Person S, Lang N, Person R. Analysis of periodontal profiles in adults with or without a history of myocardial infarction. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 19-24.



83.- Czerniuk MR, Gorska R, Filipiak KJ, Opolski G. Inflammatory response to acute coronary syndrome in patients with coexistent periodontal disease. *J Periodontol* 2004; 75: 1020-1026.

84.- López R, Oyarzun M, Naranjo C, Cumsille S, Ortíz M, Baelum V. Coronary heart disease and periodontitis-a case control study in Chilean adults. *J Clin Periodontal* 2002; 29: 468-473.

DR. GEMA MARIA JIMENEZ BEATO.
ESTADO PERIODONTAL DE PACIENTES CARDIOPATAS:
ESTUDIO LONGITUDINAL A LOS 10 AÑOS

SOBRESALIENTE CON LAUDE
POR UNANIMIDAD.
2005

22

Julio

~~Aranda~~
El Presidente,

García

M. V. C.
M. J.

~~Aranda~~