

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Posgrados

Efecto del tratamiento periodontal sobre las alteraciones cardiovasculares.

(Revisión Bibliográfica)

William Enrique Lozada Castillo

Mauricio Tinajero C., MSc.

Director de Trabajo de Titulación

Trabajo de titulación de posgrado presentado como requisito para la obtención del título de

Especialista en Periodoncia

Quito, 10 de noviembre de 2017

Universidad San Francisco de Quito

Colegio de Posgrados

HOJA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE TITULACIÓN

COLEGIO DE POSTGRADOS

Efecto del tratamiento periodontal sobre las alteraciones cardiovasculares.

William Enrique Lozada Castillo

Firmas

Mauricio Tinajero, Dr, Msc. Esp.

Director del Trabajo de Titulación

Mónica Mancheno, Dra.

Miembro del Comité de Defensa

Francisco Andrade Marín, Dr.

Miembro del Comité de Defensa

Iván Bedoya, Dr.

Miembro del Comité de Defensa

Mauricio Tinajero, Dr, Msc. Esp.

Director del Programa de Especialidades

Odontológicas

Paulina Aliaga, Dra.

Decana de la Facultad de Odontología

Hugo Burgos, PhD.

Decano del Colegio de Posgrados

Quito, 10 de noviembre del 2017

©Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído la Política de Propiedad Intelectual de la Universidad San Francisco de Quito y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo de investigación quedan sujetos a lo dispuesto en la política.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo de investigación en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma: _____

Nombre: William Enrique Lozada Castillo

Código Estudiante: 00129115

C.I: 1803328275

Lugar: Quito, 10 de noviembre del 2017

DEDICATORIA

*A mi madre por ser el apoyo fundamental de mi vida y un ejemplo a seguir. Sin ella nada
hubiera sido posible.*

A mi hermano Juan Carlos por ser quien me alienta cada día para salir adelante.

AGRADECIMIENTOS

A cada uno de mis profesores de posgrado que, sin ningún egoísmo, me ayudaron a crecer personal y profesionalmente. De manera especial agradezco al Dr. Mauricio Tinajero, director de tesis, al Dr. Germán Moreno y al Dr. Iván Bedoya, quienes con su ejemplo y amistad me inspiraron e impulsaron a esforzarme para conseguir mis metas. A mis compañeros de posgrado que con su amistad y compañerismo hicieron que cada día sea más llevadero, convirtiéndose en mi familia; y a todas las personas que me apoyaron para terminar este trabajo de titulación.

RESUMEN

Las enfermedades periodontales y cardiovasculares son condiciones que tienen alta prevalencia dentro de la población a nivel mundial. La enfermedad periodontal es un proceso inflamatorio que produce la destrucción de los tejidos alrededor de las piezas dentarias. La enfermedad cardiovascular, por su parte, es un proceso inflamatorio que favorece la ruptura de placas ateromatosas, lo que significa que la acumulación de grasa en el revestimiento interno de las arterias provoca que éstas se estrechen y sean menos flexibles, el flujo de sangre y oxígeno que reciben los órganos vitales.

A través de esta revisión bibliográfica, se explican las diferentes relaciones que pueden existir entre ambas enfermedades. Varios estudios sustentan que existe un mayor riesgo de padecer problemas cardiovasculares en personas que padecen de enfermedad periodontal ya que la enfermedad periodontal es un proceso inflamatorio constante que promueve el aumento de macrófagos, leucocitos y plaquetas que conllevan a la disfunción endotelial. De igual forma en estudios recientes se demuestra que el tratamiento periodontal disminuye la presión arterial.

Palabras Clave: Enfermedades periodontales, enfermedades cardiovasculares, aterogénesis, triglicéridos, HDL, LDL.

ABSTRACT

Periodontal and cardiovascular diseases are conditions that have a high prevalence in the world population. Periodontal disease is an inflammatory process that causes destruction of the tissues around the teeth. Cardiovascular disease is an inflammatory process that favors the rupture of the atheromatous plaques, so atherogenesis is defined as a disease that affects the arteries, which is characterized by accumulation of fat in the lining of the arteries causing them to narrow and be less flexible. This reduces the amount of blood and oxygen that vital organs receive.

Through this bibliographic review, the different relationships that can exist between both diseases are explained. Several studies suggest that there is an increased risk of cardiovascular problems in people with periodontal disease, as periodontal disease is a constant inflammatory process leading to increased macrophages, leukocytes and platelets leading to endothelial dysfunction. Similarly, recent studies have shown that periodontal treatment lowers blood pressure.

Keywords: Periodontal diseases, cardiovascular diseases, atherogenesis, triglycerides, HDL, LDL.

TABLA DE CONTENIDO

Table of Contents

| | |
|--|-----------|
| DEDICATORIA..... | 5 |
| AGRADECIMIENTOS..... | 6 |
| RESUMEN..... | 7 |
| ABSTRACT..... | 8 |
| TABLA DE CONTENIDO..... | 9 |
| ÍNDICE DE FIGURAS..... | 11 |
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 12 |
| 2. MARCO TEÓRICO..... | 15 |
| 2.1. Reseña histórica..... | 15 |
| 2.2. Enfermedad Periodontal | 17 |
| 2.2.1. Concepto. | 17 |
| 2.2.2. Biofilm. | 19 |
| 2.2.3. Biofilm y diente. | 20 |
| 2.2.4. Microbiota..... | 24 |
| 2.2.5. Respuesta inmune y mediadores inflamatorios..... | 26 |
| 2.3. Factores de riesgo (no oral) | 28 |
| 2.4. Etiopatogénesis de enfermedad cardiovascular | 29 |
| 2.5. Hiperlipidemia..... | 32 |
| 2.6. Enfermedad Periodontal como factor de Riesgo de Enfermedades | |
| Cardiovasculares | 33 |
| 2.6.1. Relación con elevación de triglicéridos, HDL y LDL. | 36 |

| | |
|---|-----------|
| 2.6.2. Obesidad como factor de riesgo..... | 39 |
| 2.7. Efecto del tratamiento periodontal en la disminución del riesgo cardiovascular | |
| 42 | |
| 2.7.1. Aspectos Preventivos..... | 43 |
| 2.7.2. Aspectos fisiopatológicos de la asociación entre la enfermedad periodontal y los eventos cardiovasculares..... | 46 |
| 2.7.3. Resultados después de tratamiento periodontal..... | 47 |
| 3. OBJETIVOS..... | 50 |
| 3.1. Objetivo general..... | 50 |
| 3.2. Objetivos específicos..... | 50 |
| 4. MATERIALES Y MÉTODOS..... | 51 |
| 4.1. Justificación..... | 51 |
| 4.2. Criterios..... | 51 |
| 4.2.1. Criterios de Inclusión..... | 51 |
| 4.2.2. Criterios de Exclusión..... | 51 |
| 4.3. Diseño del Estudio..... | 51 |
| 5. DISCUSIONES..... | 53 |
| 6. CONCLUSIONES..... | 55 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA..... | 57 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|-----|
| Figura 1 - Evolución de la Enfermedad Periodontal. (Genco. 1993)..... | 17 |
| Figura 2 - Representación de la etiología multifactorial de la enfermedad periodontal. (Newman, Takei, Klokkevold & Carranza, 2014). | 19 |
| Figura 3 - Esquema de la asociación entre especies subgingivales (adaptado por Socransky y col. 1998). | 26 |
| Figura 4 - Fisiopatología de la asociación entre la enfermedad periodontal y los eventos cardiovasculares. | 467 |

1. INTRODUCCIÓN

El organismo humano es una sola unidad compuesta de un número aparentemente infinito de procesos biológicos tan entrelazados que las anomalías de casi cualquiera de sus partes o procesos tienen profundos efectos en múltiples otras áreas del cuerpo, ejemplificados en este documento por el tema común y complejo de la inflamación (Friedewald, Kornman y Beck, 2009), (Genco, Goldman y Cohen, 1993).

La enfermedad periodontal es un proceso inflamatorio que es fundamentalmente desencadenado por bacterias gram negativas anaeróbicas que se encuentran alrededor de los tejidos del diente (ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar) y que pueden prolongarse hasta convertirse en una condición crónica si no se establece un tratamiento adecuado. El término periodontitis se refiere a la pérdida de los tejidos de soporte de las piezas dentarias como resultado de la infección bacteriana y la respuesta del huésped a los patógenos. Alrededor del 15-20% de la población mayor de 18 años es afectada por las formas moderadas a severas de esta enfermedad. La enfermedad periodontal es una enfermedad de la cavidad oral que afecta aproximadamente a un 47,2% de la población adulta; a los 65 años la prevalencia aumenta al 70% en la población norteamericana (Lagunes, Hernández, Barrientos, Padilla y Torres, 2013), (Mosley, Offenbacher, Phillips, Granger, Wilder, 2014).

Mientras que las enfermedades cardiovasculares comprenden una variedad de problemas cardíacos y vasculares incluyendo: aterosclerosis, infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular. Las enfermedades cardiovasculares son las principales causas de

muerte en el mundo, siendo responsable del 16% de las muertes en países en vías de desarrollo y el 50% de las muertes en los países desarrollados. Más de 70 Millones de norteamericanos tienen enfermedades cardiovasculares, incluyendo 7 millones con cardiopatía coronaria y más de 5 millones sufren de un accidente cerebrovascular, con aterosclerosis (Kodovazenitis et al., 2014).

Existen estudios epidemiológicos longitudinales de la década anterior que han mostrado diversos grados de asociación entre la enfermedad periodontal y el riesgo cardiovascular en distintas poblaciones. La hiperlipidemia es una condición donde hay una elevación de los niveles séricos del total colesterol (TC) y los triglicéridos (TGL) debido a la alteración en el metabolismo de lípidos (Calle, Ángel, Duque y Giraldo, 2012).

La lipoproteína de baja densidad (LDL) es el compuesto que contiene lípidos y proteínas, que transportan el colesterol a los tejidos que no sean el hígado. La lipoproteína de alta densidad (HDL) es el compuesto que contiene lípidos y proteínas, que transportan el colesterol al hígado para su excreción en la bilis. Cuando una persona ingiere alimentos, los triglicéridos se combinan con una proteína que se encuentra en la sangre para formar lipoproteínas de alta y baja densidad, las cuales contienen colesterol. Para formar los triglicéridos el proceso es similar, el hígado toma los carbohidratos y las proteínas sobrantes de la comida y los transforma en grasa. Esta grasa se combina con proteína y colesterol para formar lipoproteínas de muy baja densidad, que son liberadas al torrente circulatorio (Penumarthy, Penmetsa y Mannem, 2013).

Actualmente hay evidencia que asocia la enfermedad periodontal como factor de riesgo de hipertensión y uno de los mayores factores de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares es la hipertensión, y de acuerdo a estudios recientes las personas con un bajo grado de inflamación crónica (como la enfermedad periodontal) tienen mayor posibilidad de aumentar la presión sanguínea y por ende sufrir problemas cardiovasculares (Zhou et al., 2017).

En la actualidad cada vez hay más evidencia científica que correlaciona a la enfermedad periodontal como un factor de riesgo para que se produzcan problemas cardiovasculares, al ser una enfermedad con alta incidencia a nivel mundial es un tema de gran interés en el área de salud pública. Como se menciona muchas veces, los estudios de detección oportuna son fundamentales en la medicina de primer contacto y se definen como la piedra angular de los programas de prevención para identificar los factores de riesgo asociados y poder intervenir en grupos poblacionales de alto riesgo en forma temprana (Lagunes et al., 2013).

Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo sacar a la luz la evidencia científica actual para determinar si la enfermedad periodontal es un factor de riesgo para el apareamiento de enfermedades cardiovasculares.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Reseña histórica

En la historia de la humanidad ha existido la creencia de que las enfermedades que afectan la boca, como la enfermedad periodontal, pueden tener efectos sobre el resto del organismo. En el transcurso de los siglos los antiguos egipcios, hebreos, asirios, griegos y romanos, por nombrar sólo algunos, escribieron sobre la importancia de la boca en la salud y el bienestar general. Por eso, el concepto que vincula la periodontitis con las enfermedades sistémicas puede rastrearse hasta comienzos de la historia escrita y de la medicina (O'Reilly y Claffey, 2000).

En cuanto al colesterol, su historia se desarrolla a través del tiempo, la experimentación y el ingenio. El fisiólogo y anatomista francés, Poulletier de la Salle, en 1769 aisló “una sustancia de carácter aceitoso” (según su propia definición) desde la vesícula biliar de cadáveres, y esta es la primera evidencia sobre la existencia del colesterol. Años más tarde, el químico francés Michel-Eugène Chevreul (1786-1889) redescubrió el colesterol y por ello se reconoce como el "padre" del conocimiento que se tiene sobre los lípidos, las grasas y aceites (Valenzuela y Morgado, 2006).

En 1824, Chevreul separó de la bilis humana una sustancia que la llamó "colesterina" (la que no era otra cosa que el colesterol), e identificó que esta sustancia era el principal componente de los cálculos biliares, lo que también ya había sido observado por Poulletie de la Salle. Sin embargo, debieron transcurrir muchos años para que la vinculación del colesterol

con la formación de los ateromas y con la aterosclerosis fuera aceptada por la comunidad científica y médica. (Valenzuela y Morgado, 2006).

En 1935, Leary utilizó el término “absceso” para describir las lesiones de la placa aterosclerótica, debido a la presencia en ella de un infiltrado leucocitario, que sugiere un proceso inflamatorio. En la actualidad, existe una amplia evidencia derivada de estudios experimentales y de observación que vinculan a la inflamación con la fisiopatología de la aterosclerosis y la trombosis (Ramírez, 2005). Pero es últimamente que se empieza a relacionar la enfermedad periodontal con riesgo de enfermedades cardíacas por lo tanto la hiperlipidemia es un estado de anormal perfil de lípidos, que se caracteriza por concentraciones sanguíneas elevadas de triglicéridos, niveles elevados de colesterol total y lipoproteína de baja densidad (LDL), y la disminución asociada con periodontitis, aunque el papel de la hiperlipidemia como un riesgo factor no ha sido establecida (Saito y Shimazaki, 2007).

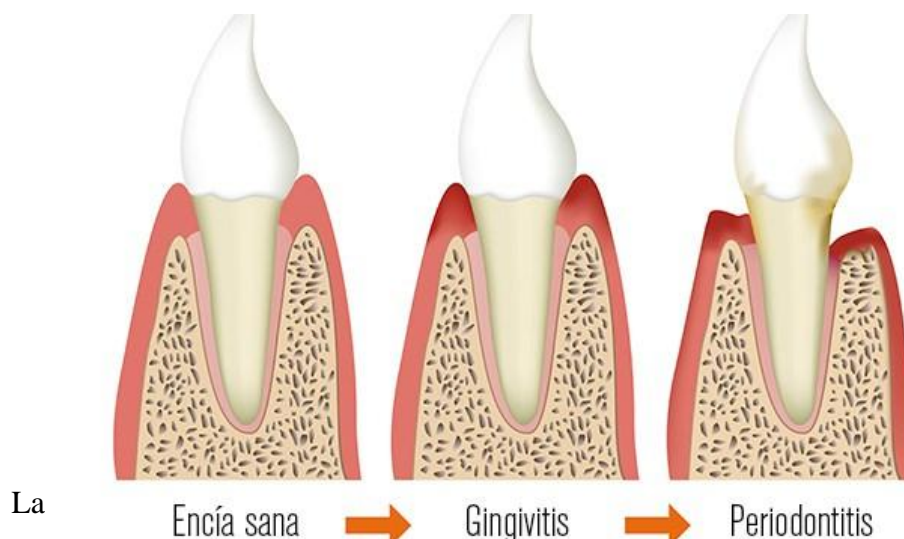
La asociación entre el perfil lipídico alterado y la periodontitis ha sido estudiada en varios estudios (Cutler et al., 1999; Lo Sche et al., 2000; Noack et al., 2000; Katz et al., 2001; Machado et al., 2005; Moeintaghavi et al., 2005; Vilkkuna-Rautiainen et al., 2006; Nibali et al., 2007). Los resultados de estos estudios, sin embargo, son algo inconsistentes. Por ejemplo, Katz et al. (2002) reportó una asociación de las puntuaciones en asociación entre la obesidad y la periodontitis niveles de colesterol total y LDL colesterol y los niveles bajos de HDL-colesterol. No encontraron asociación significativa entre los triglicéridos. Machado y Cols (2005) no encontraron diferencias significativas entre los niveles de lípidos en suero en casos de periodontitis.

2.2. Enfermedad Periodontal

2.2.1. Concepto.

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria multifactorial crónica causada por microorganismos y caracterizada por la destrucción progresiva del aparato de soporte del diente que conduce a la pérdida del diente. La periodontitis es un importante problema de salud pública debido a que reduce la calidad de vida, reduce la función masticatoria perjudica la estética que causa la pérdida de dientes, es responsable de edentulismo y disfunción masticatoria, y es una enfermedad crónica con posible impacto en la salud general de los pacientes. La periodontitis afecta desproporcionadamente a ciertos grupos: es más frecuente y grave en los grupos étnicos en desventaja social y específicos como los fumadores, las personas con diabetes y con obesidad (Tonetti, Van y Thomas, 2013).

Figura 1 - Evolución de la Enfermedad Periodontal. (Genco. 1993)



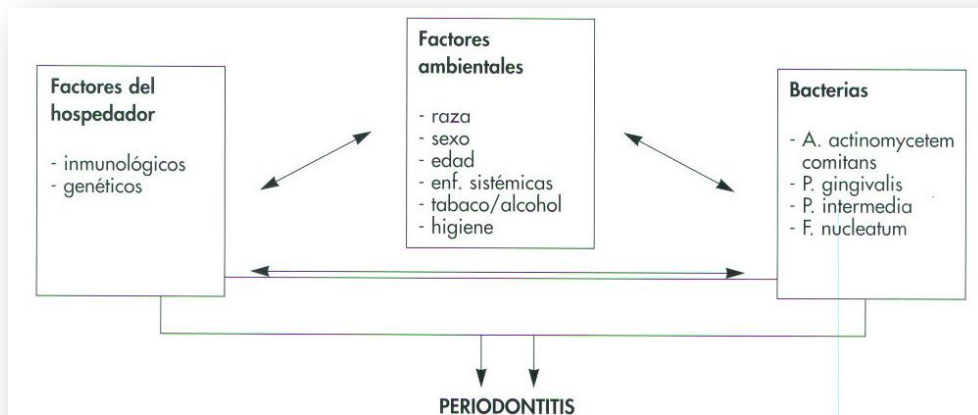
La enfermedad periodontal es el resultado de la respuesta de cada paciente a la microbiota,

especialmente a bacterias gram-negativas. La placa microbiana tiene una composición amplia, compleja y variable; que provoca la inflamación de los tejidos periodontales llegando a destruirlos. Este proceso destructivo inicia a causa de las bacterias y se propaga conforme sea la respuesta del huésped, mostrando síntomas como: inflamación gingival, sangrado al sondaje, bolsa periodontal, pérdida de la inserción clínica y de hueso alveolar, recesión gingival, compromiso de la bifurcación e incremento de la movilidad (Calle et al., 2012).

Existen factores de riesgo como: higiene oral deficiente con altos niveles de placa bacteriana, hábito de fumar, estrés, diabetes descontrolada, VIH-SIDA, entre otros, que llevan a una periodontitis crónica. Las mayores características patológicas de esta enfermedad son la acumulación de infiltrado inflamatorio en los tejidos adyacentes de la bolsa periodontal, daño de las fibras de tejido conectivo, disminución del hueso alveolar, migración apical del epitelio de unión, reabsorción de hueso alveolar y, por último, la pérdida de la pieza dental. (Calle et al., 2012).

Las moléculas que son liberadas por las bacterias, llamadas péptido quimiotácticos, aglutinan neutrófilos en la bolsa periodontal para que estos puedan fagocitar y digerir las bacterias, removiéndolas de la bolsa periodontal; sin embargo, por sí solos los neutrófilos no son suficientes para controlar la infección. Los linfocitos actúan en la respuesta inmune contra bacterias (Calle et al., 2012).

Figura 2 - Representación de la etiología multifactorial de la enfermedad periodontal. (Newman, Takei, Klokkevold & Carranza, 2014).



2.2.2. Biofilm.

Los estudios realizados sobre la placa dental están otorgando una contribución importante para el entendimiento de la etiología y posibilidades de control de la caries dental y la enfermedad periodontal. Las biopelículas, como la placa dental, tienen una fase de crecimiento distinto de las bacterias que se encuentran en estado planctónico, es decir, en suspensión. Durante el complejo proceso de adhesión, las células bacterianas alteran sus características fenotípicas como respuesta a la proximidad de una superficie (Pérez, 2005).

El principal factor que contribuye a las enfermedades bucales más comunes incluyendo caries, infecciones endodónticas y gingivitis/ periodontitis/ periimplantitis, es la placa dental que en la actualidad se define como un biofilm microbiológico. Por lo tanto, la placa dental muestra las características generales de biofilms. Además, alberga una diversidad de especies bacterianas y por lo tanto es extremadamente heterogénea. Las bacterias que se encuentran unidas en el entorno de las biopelículas ejercen una resistencia

sustancial contra antibióticos u otros compuestos antibacterianos. Los mecanismos subyacentes son complejos y multifactoriales (Arweiler et al., 2014).

2.2.3. Biofilm y diente.

La formación del complejo microbiano llamado biopelícula en la cavidad oral es un viaje de varias etapas. La saliva proporciona la principal fuente de nutrientes a las bacterias. La película delgada que cubre el diente llamada: película adquirida, se deriva de proteínas de la saliva y cubre el esmalte en cuestión de segundos después del cepillado. Las proteínas y las glicoproteínas son las moléculas de unión a la superficie del diente, implantes, restauraciones, etc. Estas moléculas principalmente actúan para promover la adhesión y coagregación de las bacterias orales (Sangeeta, 2013).

La adhesión bacteriana a la película se ve facilitada por las moléculas de superficie especiales (adhesinas) lectinas principalmente presentes en la superficie celular bacteriana. Adicional a la adhesión bacteriana intercelular y la secreción de los polisacáridos extracelulares, por ejemplo: levanos, dextranos, forman capas múltiples con colonias suspendidas en la matriz polimérica. La agregación de las colonias bacterianas conduce a la formación de los grupos de células de capas múltiples en la matriz polimérica. La carga microbiana en la saliva se constituye aproximadamente de 10 bacterias por mililitro. Las células bacterianas colonizan la superficie dentaria en 4 horas formando el biofilm (Sangeeta, 2013).

2.2.3.1. Patogénesis de la Enfermedad Periodontal.

Las enfermedades periodontales son iniciadas por bacterias orales que estimulan las respuestas inmunes innatas y adaptativas. La inflamación, como paradigma de la respuesta inmunitaria innata, es perpetuada por la inmunidad adaptativa cuando el estímulo se vuelve crónico (Van y Thomas, 2008). La periodontitis comienza con una infección microbiana, seguida por una destrucción del tejido blando mediada por el huésped causada por los leucocitos hiperactivados y la producción de citoquinas, eicosanoides y matriz de metaloproteínasa que causan pérdida de tejido y destrucción ósea. Las acumulaciones bacterianas en los dientes son esenciales para la iniciación y progresión de la periodontitis. Las células que tienen una inmunidad como neutrófilos, juegan un papel importante en la respuesta del huésped contra microorganismos periodontopatógenos invasores (Friedewald et al., 2009).

Los avances recientes en la comprensión de los cambios hísticos y las interacciones bacterias huésped que ocurren en las enfermedades periodontales, nos conducen a proponer cuatro fases en la patogénesis de la enfermedad periodontal. Esta distribución nos ayuda a organizar la información acerca de la patogénesis de la enfermedad periodontal. Las fases de la patogénesis de la enfermedad periodontal en seres humanos son: 1. Colonización, 2. Invasión; 3. Destrucción y 4. Curación (Robert J. Genco; Henry M. Goldman; Walter, Cohen. 1993)

En 1976, Page y Schroeder realizaron experimentos con perros para identificar la patogénesis de la enfermedad periodontal, de los cuales se obtienen principios y conclusiones generales que en gran medida son aceptados hoy en día. En su investigación, Page y Schroeder consiguieron demostrar cómo se forma el surco

periodontal y detallar los hallazgos histológicos del proceso inflamatorio desde salud hasta enfermedad, en cada una de sus etapas de progresión. Los autores dividieron la etiopatogénesis de la enfermedad periodontal en estas 4 etapas: lesión inicial, lesión temprana, lesión establecida y lesión avanzada. “Estas etapas, detallan los cambios que se presentan en el periodonto, partiendo de un estado inflamatorio que sobrepasa los límites compatibles con salud, ya que hay una mayor acumulación de biopelícula que origina un aumento en la respuesta inflamatoria del huésped, en la cual se empieza a reconocer el papel fundamental de los polimorfonucleares en el daño a nivel periodontal, así como los cambios histológicos del tejido conectivo y hueso, resultantes de la activación de mecanismos destructores como las metaloproteinasas de matriz de tejido conectivo (MPM), la IL-1 β y las prostaglandinas. El aspecto más importante de este modelo es la interacción entre el papel que juega el reto bacteriano y la respuesta inmunoinflamatoria en el mecanismo de patogénesis de la enfermedad periodontal.” Teniendo en cuenta que la periodontitis se puede enfocar como una enfermedad infecciosa en la que las bacterias son necesarias pero no suficientes para el desarrollo de la misma, Kornman y Page en 1997 establecen las siguientes etapas:

- Etapa 1: El reto bacteriano; la respuesta vascular y epitelial.
- Etapa 2: Respuesta inflamatoria aguda: respuesta a señales tempranas.
- Etapa 3: Respuesta inmune local y sistémica.
- Etapa 4: Regulación y resolución.

La Etapa 1 se relaciona a un estado compatible con salud y en las siguientes etapas, los autores establecen el papel protagónico de las células del sistema inmune en cada una de ellas, el papel de las citoquinas y de todas las demás células y

moléculas que actúan en el tejido conectivo y en el endotelio vascular, que podemos resumir de la siguiente manera:

- Etapa 1: estado compatible con salud.
- Etapa 2: lesión inicial, donde se destaca la función de los polimorfonucleares y neutrófilos como las principales células de la fase aguda de la inflamación,
- Etapa 3: la lesión temprana, se destaca la función de los macrófagos los cuales son importantes por la producción de citoquinas para reclutar más neutrófilos, monocitos y especialmente linfocitos T (CD4 y CD8) y linfocitos B (células plasmáticas),
- Etapa 4: lesión establecida y avanzada, en la que predominan los linfocitos T y células plasmáticas que, junto con los macrófagos, favorecen la pérdida de colágeno y hueso. Esta etapa se define ya como periodontitis.

El aspecto trascendental del modelo, incorporado por Kornman y Page, es el énfasis expuesto relacionado a la respuesta individual de cada sujeto al reto bacteriano, destacando que esta respuesta es alterada por factores de riesgo ambientales y adquiridos como el fumar, la diabetes, factores de riesgo genéticos, superando el reto bacteriano como factor determinante de la enfermedad y la severidad de sus características clínicas inclusive. Esto quiere decir que la enfermedad puede ser más destructiva si existen factores adicionales que modifican la respuesta del huésped o si se incrementa el reto bacteriano a través de factores de virulencia, provocando una destrucción periodontal más severa. Se concluye que estos factores no producen por sí mismos la enfermedad, pues la presencia de bacterias patogénicas no conduce automáticamente a un patrón de respuesta del huésped y a una destrucción

severa, pero pueden potencializar la misma. Así mismo, sin la presencia de estos factores de riesgo modificantes, el huésped puede responder adecuadamente al reto bacteriano. Cada combinación de variaciones genéticas y factores ambientales podría definir un patrón específico de expresión de la enfermedad (Restrepo, Velasco y Franco, 2009).

2.2.4. Microbiota.

El concepto de microbiota se utiliza para identificar la presencia de diferentes especies de microorganismos; la microbiota subgingival está dividida en tres regiones de microorganismos bien organizados: los relacionados con la superficie dentaria, los asociados con la luz de la bolsa (especies laxas) y los adheridos a la pared blanda de la bolsa. La adherida a la superficie dentaria está compuesta por cocos como *Estreptococos* (*Estreptococos mitis*, *Estreptococos sanguis*), bacilos Gram positivos, especies de actinomices (*Actinomices naeslundii*, *Actinomices viscosus*) y especies de eubacterium y fusobacterium. La microbiota no adherida es menos organizada, de apariencia suelta y contiene primordialmente bacterias, cocos Gram negativos y gran número de filamentos unidos a la placa adherida entre las cuales están: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* y *Peptostreptococcus micros*, que tienen la capacidad de adherirse a las células epiteliales; se encuentran además de los anteriores, anaerobios estrictos como, *Fusobacterium nucleatum*, *Selenomonas noxia* y *Centipeda periodontii*, anaerobios facultativos, como *Campylobacter*, *Eikenella corrodens* y *Haemophilus* (Botero, 2012).

El mecanismo de invasión se ha explicado por la penetración de microorganismos a través de los espacios intercelulares, por ulceraciones en el epitelio de la bolsa y por

penetración directa a la célula epitelial, como la invasión por *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromona gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Capnocytophaga*. (Botero, 2012).

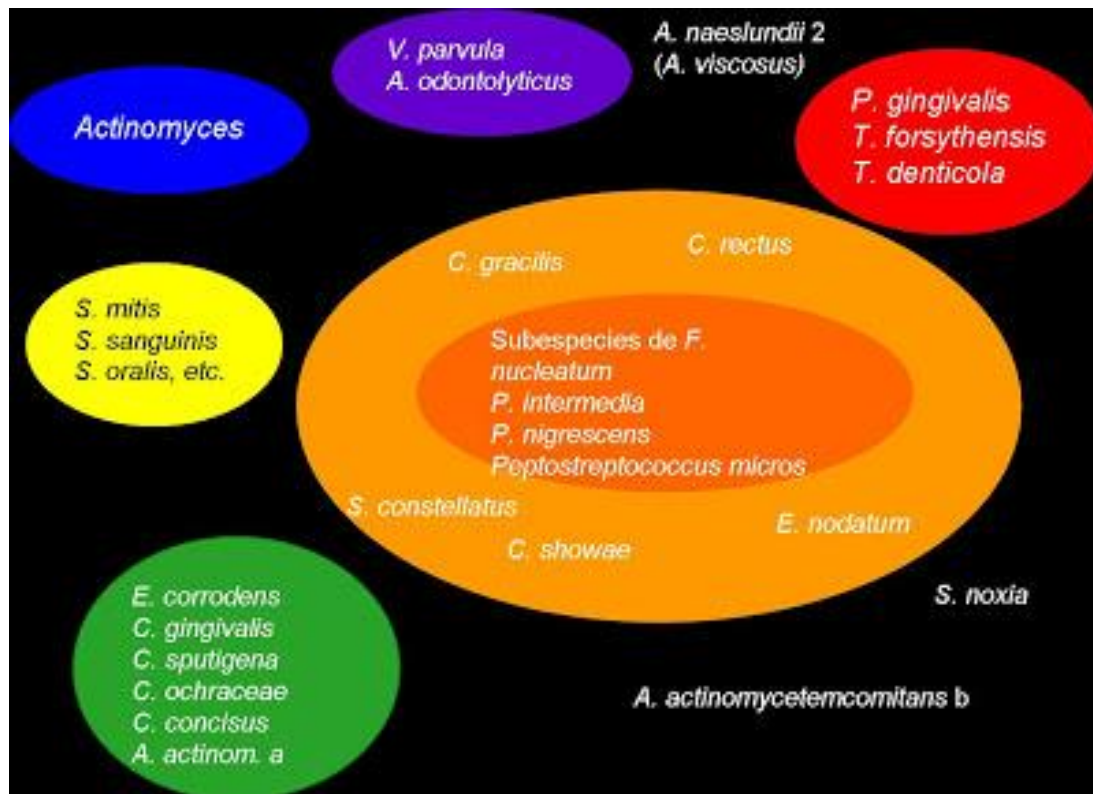
Se ha estimado que alrededor de 700 diferentes especies bacterianas están presentes en la cavidad oral humana (Paster y Cols, 2001).

Socransky y Cols en 1998 estudiaron la asociación entre bacterias orales y la enfermedad periodontal, quien estudió el complejo bacteriano subgingival. Los resultados identificaron la presencia de 40 bacterias diferentes en la placa subgingival y sugirió que 3 especies bacterianas: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, y *Treponema denticola*, son las principales bacterias patógenas periodontales, los cuales se nombraron bacterias del complejo rojo, incluyendo *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella nigrescens*, y *Prevotella intermedia* (Park et al., 2015).

Porphyromona gingivalis es un anaerobio gram-negativo que constituye parte de la biopelícula subgingival madura, hace parte del llamado complejo rojo y es un colonizador exitoso de los tejidos orales. Se ha estudiado notablemente por su patogenicidad en una gran cantidad de estudios que involucran muchos tipos de células del huésped. Además de ser un factor de riesgo para enfermedades sistémicas inflamatorias, este microorganismo se ha identificado también como factor de riesgo para infecciones pulmonares, parto pretérmino y bajo peso al nacer. Una gran cantidad de publicaciones proponen que *Porphyromona gingivalis* produce varios factores de virulencia incluyendo proteasas extracelulares que pueden ocasionar modulación de la respuesta inmune, y adhesión/degradación de las proteínas celulares del huésped y receptores de superficie; un lipopolisacárido único que

interfiere con la respuesta inflamatoria del huésped vía inmunidad innata y adquirida. (Medina y Lafaurie, 2010).

Figura 3 - Esquema de la asociación entre especies subgingivales (adaptado por Socransky y col. 1998).



2.2.5. Respuesta inmune y mediadores inflamatorios.

Si la lesión temprana persiste sin resolución, se presentan los antígenos que son procesados y presentados por los linfocitos, macrófagos y células dendríticas. En términos generales, dos subconjuntos diferentes de linfocitos han evolucionado para reconocer patógenos extracelulares e intracelulares después de haber sido presentado con antígenos por las células de la inmunidad innata: linfocitos T y linfocitos B. Los linfocitos B tienen moléculas de inmunoglobulina en su superficie que funcionan como receptores de antígenos-anticuerpo, que es una forma soluble de la inmunoglobulina, y es secretada después de la

activación de los linfocitos B para unirse a patógenos y material extraño en el espacio extracelular (inmunidad humoral). Las células T son los efectores de la inmunidad mediada por células (hipersensibilidad retardada). El receptor de antígeno de células T es una molécula, similar a la inmunoglobulina, que reconoce fragmentos de péptidos de patógenos. La activación del receptor de células T requiere la mayor histocompatibilidad del complejo, que es también un miembro de la familia de las inmunoglobulinas. Varios subgrupos de células T matan a las células infectadas y activan macrófagos, células B y otras células T. Por lo tanto, las células T son esenciales para la regulación de la actividad humoral y respuestas mediadas por células (Cekici et al., 2014).

Clásicamente, los linfocitos T se han clasificado en subconjuntos basados en la expresión de la superficie celular de moléculas CD4 o CD8. Las células T CD4 + células T auxiliares inicialmente se subdividieron en dos subconjuntos, designado T-helper 1 y T-helper 2, sobre la base de su patrón de la producción de citoquinas. Las células T-helper 1 secretan interleucina-2 e interferón gamma, mientras que las Células T-helper 2 producen interleucinas 4, 5, 6, 10 y 13. Ambos tipos de células producen interleucina-3, factor de necrosis tumoral alfa y granulocitos-macrófagos, factor estimulante de colonias. El papel principal de la T-helper 1, citosinas, interleucina-2 e interferón gamma es para mejorar las respuestas mediadas por células. T-helper 2, interleucina 4, suprimen las respuestas mediadas por células. Las T-helper 1 secretan IgG2 mientras las T-helper 2 secretan IgG1. Las células T CD8 (células T citotóxicas) son células efectoras inmunes que también secretan citoquinas que son característicos de cualquiera de T-helper 1 o células T-helper 2. Los macrófagos son presentadores de los antígenos. Los macrófagos son células de amplia distribución que

desempeñan un indispensable papel en la homeostasis y la defensa. El macrófago es activado por el interferón gamma y los lipopolisacáridos (Cekici et al., 2014).

2.2.5.1. Determinantes de la susceptibilidad e inmunidad adaptativa.

La periodontitis comienza como una lesión inmunitaria innata dominada por fagocitos neutrófilos y mononucleares, y madura hacia una lesión inmunitaria. Se ha demostrado que los linfocitos B y las células plasmáticas predominan en las lesiones establecidas y avanzadas de la periodontitis, así como aquellas en progresión. Si bien se consideran generalmente que los linfocitos T son reguladores en una lesión inmunitaria, parece claro que los linfocitos B realizan diversas actividades y no solo la simple secreción de anticuerpos a demanda. También los linfocitos B pueden degradar directamente el tejido conjuntivo en la periodontitis y en otras enfermedades inflamatorias crónicas. Es evidente que la periodontitis inflamatoria implica respuestas innatas y adaptativas a todos los niveles, y que la cronicidad de la lesión es un aspecto clave (Van y Thomas, 2008).

2.3. Factores de riesgo (no oral)

Los siguientes factores de riesgo no orales se asocian fuertemente con mayor riesgo de periodontitis y gravedad de la enfermedad: El tabaquismo, la diabetes mellitus, la genética, la ansiedad mental, depresión, obesidad e inactividad física. Las personas que fuman (cigarrillos y pipas) poseen seis a siete veces más pérdida de hueso alveolar que los no fumadores. Los patógenos periodontales, aumentaron con el consumo de tabaco los niveles de citoquinas circulantes proinflamatorias tales como factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a), 10 y alteración del metabolismo del colágeno y cicatrización de heridas. La enfermedad

periodontal es más grave y prevalente en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2. Un estudio epidemiológico longitudinal a gran escala en indios Pima informó que la incidencia de nuevos casos de periodontitis en pacientes con diabetes tipo 2 en esta población étnica fue 2,5 veces mayor que en sujetos no diabéticos. Los pacientes de Diabetes mellitus tipo 2 también tienen una tasa de pérdida de hueso alveolar periodontal que aquellos sin diabetes. La enfermedad periodontal afecta negativamente al control glucémico. Se ha sugerido que la inflamación puede ser un vínculo mecanicista entre las dos enfermedades. El tratamiento de la enfermedad periodontal, especialmente en pacientes con hemoglobina glicosilada elevada, mejora el control glucémico (Friedewald et al., 2009).

2.4. Etiopatogénesis de enfermedad cardiovascular

La inflamación desempeña un papel central y continuo en la patogenia de la arterosclerosis, desde su inicio hasta la aparición de complicaciones clínicas. Normalmente, las células endoteliales, que forman la superficie más interna de la pared de las arterias, resisten la adhesión de leucocitos circulantes. Varias exposiciones o factores de riesgo de arterosclerosis alteran esta hemostasia. Factores como el tabaquismo, la hipertensión, una dieta con abundantes grasas saturadas, la hiperglucemia por obesidad y la resistencia a la insulina favorecen la expresión de células endoteliales de las moléculas de adhesión que permiten la unión de leucocitos a la pared de las arterias, un efecto fundamental en la inflamación (Paquette, Brodala y Nichols, 2008).

Las arterias se encargan de distribuir la sangre desde el corazón hacia todo el organismo, transportando el oxígeno, excepto en las arterias pulmonares. La estructura muscular de sus paredes les permite contraerse y dilatarse para controlar la cantidad de sangre que llega a los

órganos y tienen tres capas: íntima, media y externa o adventicia. La capa íntima está constituida por el endotelio, la lámina basal y la capa sub-endotelial que está presente tanto en arterias como en venas. La capa media está compuesta por fibras musculares lisas, fibras elásticas y de colágeno, según el tipo de arteria. La capa externa está formada por tejido conectivo laxo con fibroblastos y colágeno. El endotelio es capaz de detectar moléculas y actividad de células como polimorfonucleares, monocitos y plaquetas, produciendo una respuesta de vasodilatación, vasoconstricción y/o proliferación sobre el músculo liso (Calle et al., 2012).

La causa principal de la enfermedad coronaria es la aterosclerosis. En 1904 Marchand introdujo este término definiéndolo como degeneración arterial por grasa. Esto quiere decir que la acumulación de grasa en el revestimiento interno de las arterias provoca que se estrechen y sean menos flexibles, reduciendo la cantidad de sangre y oxígeno que se entrega a los órganos. En los últimos años se ha sugerido que una de las fuentes de inflamación más comunes en el cuerpo es la enfermedad periodontal; y la inflamación ha sido mostrada como factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular, encontrándose en la patogénesis de la aterosclerosis y en las complicaciones de la misma. El papel de la inflamación en la aterosclerosis ha sido mostrado a través de estudios realizados sobre los niveles de colesterol en animales y en células cultivadas (Calle et al., 2012).

El LDL, conocido como colesterol malo, está compuesto de moléculas grasas y proteínas, que se encuentran en aumento en la aterogénesis. Las células endoteliales son resistentes a la adhesión de leucocitos circulantes, pero factores de riesgo como fumar, hipertensión, obesidad, pueden dañar la homeóstasis provocando cambios inflamatorios celulares y

vasculares que inician la aterogénesis “Estos factores promueven la expresión de moléculas de adhesión por las células endoteliales generando disfunción endotelial. El exceso de LDL genera cambios químicos que estimulan la liberación de moléculas de adhesión por las células endoteliales. Estos cambios atraen monocitos circulantes y células T.10. Posteriormente ocurre la formación de estrías lipídicas. Durante esta etapa se presentan los siguientes fenómenos: penetración de monocitos por diapédesis en la capa íntima, maduración del monocito en macrófagos, fagocitosis del colesterol y acumulación en su citoplasma hasta transformarse en células espumosas. Luego se da una progresión del ateroma a una placa compleja y las células del músculo liso de la capa media migran a la capa íntima, produciendo un tejido fibroso. En el estado más avanzado las células espumosas secretan sustancias inflamatorias que rompen esta placa digiriendo moléculas de matriz y dañando las células de músculo liso; además se puede romper por trauma o extremo adelgazamiento de la capa íntima, llevando a la formación de un trombo en el sitio” (Calle et al., 2012).

Las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas son un grupo de enfermedades que incluyen las lesiones mortales y no mortales como enfermedad coronaria (angina de pecho, miocardio, infarto) enfermedad cerebrovascular isquémica (accidente cerebrovascular) y enfermedad arterial periférica (Tonetti y Van, 2013). Una reciente declaración científica de la Asociación sobre infecciones periodontales y enfermedad vascular aterosclerótica concluyó que "Las intervenciones periodontales resultan en una reducción de la Inflamación" (Demmer, Trinquart, Zuk, Fu y Blomkvist, 2013).

La hipertensión es uno de los factores más importantes de riesgo para sufrir una enfermedad cardiovascular y tiende a volverse en un contribuyente de salud global. Se ha informado que la pre hipertensión (presión arterial de 120 a 139/80 a 89 mm Hg) afecta 25% a 50% de adultos en todo el mundo. Comparado con personas con presión arterial normal, los pacientes con pre-hipertensión tienen el doble de riesgo de desarrollar hipertensión y enfermedad vascular arterioesclerótica. Por consiguiente, el tratamiento primario debería ir encaminado a reducir la cantidad de hipertensos. Los factores de riesgo actuales de la pre-hipertensión están del todo claros. Recientemente se ha descrito que un bajo grado de inflamación crónica puede producir elevación de la presión arterial, incluso pre- hipertensión. Es generalmente aceptado que la periodontitis es un sitio de inflamación crónica, epidemiológicamente existen datos que asocian la periodontitis con un mayor predominio de hipertensión arterial (Zhou y Qian-Bing, 2017).

2.5. Hiperlipidemia

La hiperlipidemia es un estado de perfil lipídico anormal, que se caracteriza por elevadas concentraciones en la sangre de triglicéridos, niveles elevados de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad - colesterol (LDL), y disminuidos niveles de lipoproteína de alta densidad - colesterol (HDL). Se ha sugerido que la hiperlipidemia podría estar asociada con periodontitis, aunque el papel de la hiperlipidemia como un factor de riesgo no se ha establecido (*Saxlin et al, 2008*).

La hiperlipidemia es una condición donde hay una elevación de los niveles séricos de colesterol total y los triglicéridos debido a la alteración en el metabolismo de lípidos, con un aumento de la litogénesis hepática y la lipólisis en los adipocitos. Los triglicéridos son el

glicerol esterificado en cada uno de sus tres grupos hidroxilo por un ácido graso y lípidos son más abundantes que comprenden 85-90% de lípidos del cuerpo. El colesterol es el esteroide más abundante en los tejidos animales, especialmente comida rica en grasas animales; circula en el plasma acompañado con proteínas de varias densidades y desempeña un papel importante en la patogénesis de la formación de ateroma en las arterias; un precursor de las hormonas esteroideas. La lipoproteína de baja densidad (LDL) es el compuesto que contiene tanto los lípidos y proteínas, que transportan el colesterol a los tejidos que no sean el hígado. La lipoproteína de alta densidad (HDL) es el compuesto que contiene tanto los lípidos y proteínas, que transportan el colesterol al hígado para su excreción en la bilis (Penumarthy et al, 2013).

Sin embargo, se necesitan más estudios para aclarar la relación entre la periodontitis y los niveles de lípidos séricos y determinar si la salud oral tiene el potencial de reducir los niveles de lípidos séricos en individuos por lo demás sanos sistémicamente. (Penumarthy et al., 2013). Aunque la relación de causalidad entre la periodontitis y la enfermedad cardiovascular con el apoyo de algunas investigaciones y parece biológicamente posible, sigue siendo un tema controvertido. Ahora la evidencia sugiere que la periodontitis, una vez establecidos, ofrece una carga biológica de endotoxinas y citoquinas inflamatorias, que sirven para iniciar y agravar la aterogénesis y eventos tromboembólicos (Banihashemrad, Moeintaghavi y Rafighdoost, 2008).

2.6. Enfermedad Periodontal como factor de Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares

Varios estudios han indicado que los sujetos con enfermedad periodontal pueden tener un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, se puede especular que la enfermedad periodontal como una infección crónica puede estar relacionada con la enfermedad cardiovascular a través de mediadores relacionados con la infección, hiperactividad de las células blancas de la sangre, y altera el metabolismo de lípidos que conduce a la hiperlipidemia. Infecciones sistémicas agudas crónicas locales y se han demostrado para inducir cambios profundos en las concentraciones plasmáticas de citoquinas que conducen a un estado catabólico caracterizado por el metabolismo lipídico alterado. Las principales características de esta alteración del metabolismo son la hipertrigliceridemia y la oxidación de los lípidos (Penumarthy et al., 2013).

La asociación entre periodontitis y aterosclerosis ha recibido una atención considerable. Los hallazgos de estos estudios sin embargo han variado en gran medida, desde determinaciones de ninguna relación causal entre periodontitis y arterioesclerosis a fuertes conexiones causales entre las dos condiciones. Las razones de las discrepancias en los resultados de estos estudios incluyen variaciones en las poblaciones de estudio, incluyendo grupos de edad diferentes, etnias, ubicaciones geográficas, diferencias en medidas y definiciones de periodontitis, con algunos estudios basados únicamente en medidas clínicas (es decir, profundidad de sondaje, sangrado al sondeo, nivel fijación de dientes) y otros estudios, en los que la relación apareció más fuerte, sobre la base de medidas no clínicas, tales como la respuesta de anticuerpos sistémicos o hallazgos radiográficos para evidenciar la pérdida de hueso alveolar. El aumento de la arteria carótida en el espesor intimal-medial medido por ultrasonido que se asocia con un mayor riesgo para infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular en sujetos sin antecedentes de arterioesclerosis, ocurre a menudo

en pacientes con periodontitis, lo que sugiere que la aterosclerosis subclínica está presente en muchos pacientes con periodontitis (Friedewald et al., 2009).

En algunos trabajos se observa una asociación entre periodontitis e infarto de miocardio la cual fue consistente en diferentes mediciones o definiciones de periodontitis. La magnitud de la asociación varía en función de las medidas o los criterios utilizados para definir periodontitis. La periodontitis podría ser un indicador de riesgo para la enfermedad aterosclerótica. (Kodovazenitis, Pitsavos, Papadimitriou, Vrotsos, Stefanadis, Madianos. 2014).

Por lo tanto, en la actualidad, la obesidad ha sido el principal problema de salud pública. Grossi, Genco y Kopelman, comprobaron que la grasa localizada en la zona abdominal es un factor de riesgo significativo para varias enfermedades crónicas, como la Diabetes tipo 2, hipertensión, dislipidemia, varios tipos de cáncer, infartos cerebrovascular y cardiovascular, la aterosclerosis la cardiopatía isquémica y enfermedad periodontal (Rico, Santos y Camargo, 2014).

Desafortunadamente, la evidencia que existe entre periodontitis y el aumento de presión se ha derivado en pequeños estudios y estudios transversales, en los que no se puede establecer ninguna relación causal. Uno de los mayores inconvenientes es que en los pacientes diagnosticados con pre-hipertensión y periodontitis crónica generalizada, se ha informado de que, junto con la gestión de un antihipertensivo, el tratamiento periodontal puede reducir los niveles de presión sanguínea. Sin embargo, algunos estudios podrían no encontrar el beneficio del tratamiento periodontal en la reducción de los niveles de presión

arterial. Se ha demostrado que la disfunción endotelial es el contraste de una lesión vascular pre hipertensiva y desempeña un papel importante en la iniciación y progresión de la hipertensión. Los datos sobre la alteración de endotelio vascular asociada con la periodontitis se han reportado consistentemente y los estudios también han demostrado que la terapia periodontal puede mejorar la función endotelial. Las micropartículas endoteliales son liberadas por las células endoteliales cuando ellas se activan, o están en apoptosis, y éstas llevan propiedades antigénicas de las células endoteliales. La evidencia actual demuestra que la medición de micropartículas endoteliales circulantes es un nuevo biomarcador para la evaluación clínica de la función endotelial (Zhou y Qian-Bing, 2017).

2.6.1. Relación con elevación de triglicéridos, HDL y LDL.

La enfermedad periodontal es una infección microbiana causada por bacterias gram-negativas. Las infecciones agudas son conocidas por interferir con el metabolismo de lípidos, y se ha observado la elevación de los triglicéridos en plasma, especialmente en la infección con bacterias gram-negativas. Se cree que estos cambios están mediados por citoquinas tales como IL1 y TNF, que pueden ser producidos en los tejidos periodontales inflamados en altas cantidades. Estas moléculas de señalización biológica de la inflamación local en la circulación tienen una cantidad de efectos fisiológicos que promueven una mayor lipogénesis, aumento de la lipólisis y la reducción del aclaramiento de lípidos. El resultado final es la hiperlipidemia, o una acumulación de ácidos grasos séricos libres (FFA), LDL y TG. Por otra parte, un posible papel para la hiperlipidemia en el desarrollo de periodontitis también es obvio a partir de varios estudios. La hiperlipidemia se sabe que causa la hiperactividad de las células blancas de la sangre. La hiperactividad de las células blancas de, por ejemplo,

aumento de la producción de radicales de oxígeno, se ha demostrado que se asocia con frecuencia con periodontitis progresiva en adultos (Banihashemrad et al., 2008).

En un estudio realizado para investigar la asociación entre los lípidos séricos y la infección periodontal y el papel de los lípidos séricos en la asociación entre el peso corporal y la infección periodontal, se concluyó que en una población de sujetos no diabéticos 30-49 años de edad, que nunca habían fumado, se encontró una asociación débil e inconsistente de los niveles séricos de triglicéridos y HDL-colesterol, pero no del colesterol LDL, con el número de dientes que tienen bolsas periodontales mayor o igual a 4 mm. En el análisis estratificado, ninguna asociación clara fue encontrada entre los sujetos de peso normal, mientras que, entre los sujetos obesos, se encontraron un nivel de triglicéridos séricos elevados y bajos niveles de HDL-colesterol asociado con los dientes después de haber profundizado las bolsas periodontales. Esto sugiere que los triglicéridos séricos, colesterol HDL o colesterol LDL por separado no son factores de riesgo para la infección periodontal entre los sujetos de peso normal, mientras que existe la posibilidad de que los sujetos obesos con un nivel de triglicéridos séricos elevados y/o de bajo nivel de colesterol HDL podrían correr un mayor riesgo de desarrollar una infección periodontal (Saxlin y Tuomas. 2008).

Los resultados de otro estudio realizado para evaluar la relación entre los lípidos plasmáticos, los niveles de glucosa y el estado periodontal mostraron una asociación entre la periodontitis y la hiperlipidemia. Sin embargo, no está claro todavía si los cambios observados en el metabolismo de los lípidos son la causa o la consecuencia de la enfermedad periodontal. Se necesitan más estudios para determinar el papel exacto de la hiperlipidemia y la enfermedad periodontal y su relación entre sí (Banihashemrad et al., 2008).

Otro estudio realizado con el objetivo de evaluar el efecto de la infección periodontal en los niveles séricos de triglicéridos (TGL), colesterol total (CT), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL), indica que la infección periodontal tiene un papel definido en la alteración del metabolismo lipídico que apoya la hipótesis de que existe una relación entre la periodontitis crónica y la hiperlipidemia. En base a los resultados de este estudio, se concluyó que pacientes con periodontitis tienen un aumento significativo en TGL, TC, y los niveles de LDL y disminución en los niveles de HDL en comparación al grupo de personas periodontalmente sanas y el grupo de personas con gingivitis (Penumarthy et al., 2013).

“Las citoquinas liberadas interleuquina 1(IL-1), interleuquina 6 (IL-6), y factor de necrosis tumoral (FNT), por monocitos, linfocitos o células endoteliales, tienen un papel importante en la regulación de la inflamación, pero al mismo tiempo pueden aumentar el riesgo de las enfermedades cardiovasculares. Logran activar tres elementos de la inflamación:

1. Aumento de las moléculas de adhesión celular (ICAM -1 y VCAM-1) y selectinas, que facilitan el reclutamiento de leucocitos y plaquetas que conllevan a la disfunción endotelial y migración de células del músculo liso de la capa media.
2. Liberación de leucocitos y plaquetas por la médula ósea estimulada por la IL-6 especialmente.
3. Incremento en la síntesis y liberación de proteínas plasmáticas en el hígado como la proteína C reactiva (CRP), el amiloide A y algunos factores de la hemostasia como el factor VIII / von Willebrand. La activación de estos tres elementos lleva a la formación del ateroma o directamente a la trombosis” (Calle et al., 2012).

2.6.2. Obesidad como factor de riesgo.

La obesidad es uno de los riesgos de salud más importantes de la sociedad moderna, y ahora es reconocida como una de las principales preocupaciones de salud tanto en los países desarrollados y en desarrollo. Ahora es el sexto factor de riesgo más importante que contribuye a las enfermedades en todo el mundo y el aumento de los niveles de obesidad puede resultar en disminución de la esperanza de vida en el futuro. La obesidad es una enfermedad multi-sistémica asociada con un riesgo elevado de enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 y algunos tipos de cáncer. Estudios recientes documentan la importancia del papel del estado nutricional en la enfermedad periodontal y mostraron que la obesidad podría ser un factor de riesgo potencial para la enfermedad periodontal. A través de su impacto en los parámetros metabólicos e inmunológicos, la obesidad puede aumentar la susceptibilidad del huésped a la enfermedad periodontal (Singh et al., 2013).

Los artículos de revisión (Reyes et al., 2013; Schenkein & Loos, 2013) alcanzó resultados en los que llegaron a la conclusión de que la periodontitis crónica conduce a la entrada de bacterias al torrente sanguíneo. Las bacterias activan la respuesta inflamatoria del huésped por múltiples mecanismos. La respuesta inmune del huésped favorece la formación del ateroma (Tonetti y Van, 2013).

Debido a la complejidad para el diagnóstico de la aterosclerosis ya que presenta etiología multifactorial, las condiciones orgánicas, medioambientales y de comportamiento son las posibles predictores de riesgo cardiovascular. Evidencias sugieren que los cambios en uno o más factores de riesgo, como fumar, hipertensión, perfil lipídico (colesterol total, HDL,

LDL, Triglicéridos) y la glucemia. Los sedentarios tienen el doble de probabilidades de desarrollar arteriosclerosis en comparación con los físicamente activos (Rico et al., 2014).

En un estudio realizado para evaluar la relación entre la obesidad y la periodontitis y el papel de los lípidos séricos como posibles mediadores entre el peso y la periodontitis, se concluyó que, dentro del alcance y limitaciones del estudio, se encontró una correlación significativa entre la obesidad y la periodontitis. Los sujetos obesos con triglicéridos altos y LDL podrían estar en mayor riesgo de periodontitis; sin embargo, se necesitan más estudios prospectivos con mayor tamaño de la muestra para determinar esta correlación. (Singh, 2013).

La periodontitis crónica es una de las enfermedades inflamatorias más comunes que conducen a la destrucción de los ligamentos periodontales y la pérdida del hueso y los dientes adyacentes. Con la progresión de la periodontitis, las bacterias y sus endotoxinas (lipopolisacáridos) y otros productos entran en el tejido periodontal y la circulación sanguínea provocando reacciones inflamatorias sistémicas o locales en el huésped. Además, la enfermedad periodontal provoca reacción de TH1 y libera citoquinas tales como factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y la interleucina-1 β (IL-1 β), que puede aumentar el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (Golpasan et al., 2014).

Fentoglu y Cols. Informaron que los niveles en suero y fluido crevicular de TNF- α , IL-1 β y IL-6 parecen ser factores que relacionan la enfermedad periodontal y los niveles de lípidos séricos elevados. Varios estudios han demostrado que existe una relación entre la periodontitis y los niveles de lípidos séricos elevados, mientras que otros estudios no han

encontrado tal relación. Losche y Cols, Cutler y Cols, y Moeintaghavi y Cols. Concluyeron que los niveles plasmáticos de lípidos en individuos con periodontitis fueron significativamente mayores que los sujetos periodontalmente sanos. Hamissi y Cols. Por otro lado, informó que no hubo diferencia significativa entre los niveles de colesterol total (CHL), triglicéridos (TG), lipoproteína de alta densidad (HDL) y lipoproteína de baja densidad (LDL) colesterol en sujetos con periodontitis en comparación con los controles (Golpasand, 2014).

De acuerdo con la controversia entre diferentes estudios, se realizó un estudio para determinar la relación entre la periodontitis crónica y los niveles de lípidos en suero sanguíneo. Este estudio indica que la hiperlipidemia puede estar asociada con la enfermedad periodontal en individuos sanos; sin embargo, para determinar si la periodontitis provoca un aumento en los niveles de lípidos en plasma o si la hiperlipidemia es un factor de riesgo para la infección periodontal y la enfermedad cardiovascular, se necesitan más investigaciones (Golpasand, 2014).

La periodontitis se ha asociado a la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia, sin embargo, estos efectos sobre el metabolismo lipídico plantean controversia. Por lo tanto, se necesitan más investigaciones de laboratorio, junto con los estudios de intervención clínica el tratamiento de enfermedades periodontales para revelar los mecanismos exactos que se relacionan la periodontitis con dislipidemia y aterosclerosis. La evidencia hasta ahora sugiere que las enfermedades periodontales y la higiene bucal se asocian a alteraciones en el metabolismo de los lípidos. Por ejemplo, un estudio con sujetos adultos que participaron en

Japón encontró que aquellos que tienen un mejor hábito de cepillado tenían menores niveles de triglicéridos (Jaramillo, 2013).

La periodontitis es una inflamación crónica de los tejidos de soporte de los dientes. Forma grave de la enfermedad está presente en 10% a 15% de los casos e incluso en 30% de la población. La periodontitis puede estar asociada con el desarrollo de la aterosclerosis, un cambio patológico de la enfermedad cardíaca coronaria. Una fuente intraoral de infección como la periodontitis puede crear una respuesta inmune inflamatoria, que ponga a un individuo aparentemente sano en un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. La enfermedad periodontal puede ser tratada y de ese modo, el riesgo de enfermedad cardiovascular puede ser reducido. (Sandi, 2014).

2.7. Efecto del tratamiento periodontal en la disminución del riesgo cardiovascular

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

durante el periodo sin tratamiento. Tonetti et al en el 2007 evaluaron el efecto de la terapia periodontal sobre la función endotelial, evaluando tratamiento periodontal intensivo y el cuidado periodontal basado en las necesidades de la comunidad. Después de 24 horas de realizar el tratamiento la dilatación mediada por flujo fue significativamente más baja en el grupo de tratamiento periodontal intensivo. Con una diferencia de 1,4% (IC de 95% de 0,5 a 2,3; P = 0,002) la selectina fue más baja en el grupo de tratamiento periodontal intensivo. La conclusión del estudio fue que el tratamiento periodontal intensivo resultó en una inflamación sistémica y disfunción endotelial” (Calle, 2012).

2.7.1. Aspectos Preventivos.

En una reciente publicación conjunta los editores de The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology se manifestaron respecto a un consenso entre la periodontitis y la aterosclerosis cardiovascular, enfatizando sobre las interrelaciones y ofreciendo varios protocolos de manejo cuando existan antecedentes de alguna enfermedad cardiovascular o susceptibilidad a ella y periodontitis, simultáneamente. Yendo de general a lo particular, son abundantes y variadas las medidas que se pueden tomar para la mejora del bienestar (apariencia-salud) de los pacientes susceptibles o que padecen alguna ECV. La alimentación alta en carbohidratos y grasas lleva a obesidad, lipidemia e hiperglucemia, lo que los expone a riesgo vascular, cardiaco, síndrome metabólico y diabetes. Localmente los carbohidratos favorecen la aparición y maduración de placa dentobacteriana periodontopatógena y sistémicamente, secundario a alteraciones vasculares (estructurales e inflamatorias) y metabólicas; los procesos destructivos periodontales se aceleren y la respuesta reparativa de calidad inferior, provocando así, retardo y deficiencias regenerativas o

reparativas, induciendo con ello, una susceptibilidad incrementada a infección secundaria. El tabaquismo reduce las funciones asociadas al consumo de oxígeno causando alteraciones funcionales celulares y orgánicas que aumentan el riesgo a hipertensión y a hipo oxigenación, con todas las consecuencias locales y sistémicas cardiovasculares que esto implica; en la boca, el tabaquismo produce manchas y está asociado a una incidencia mayor de recesión gingival (Castellanos y Díaz, 2013).

El estrés emocional ha sido asociado a ambos grupos de padecimientos, las catecolaminas secretadas influyen aumentando la constricción vascular, lo que contribuye a la resistencia periférica que puede influir en la eficiencia de la irrigación sanguínea, pudiendo asociarse a hipertensión y a enfermedades isquémicas. Los aspectos reparativos locales pueden afectarse por ese efecto, así como agravarse por apretamiento y bruxismo asociados a irritabilidad emocional. Los fármacos que frecuentemente son utilizados en el control de ECV influyen en más de un sentido; de un lado, causan lesiones bucales y dentales y de otro, pueden interferir o modificar el manejo odontológico. Los bloqueadores de calcio y de los β -receptores causan crecimiento gingival en tejidos periodontales previamente inflamados y la hiposalivación puede afectar a la estructura adamantina, aumentando el riesgo carioso (Castellanos y Díaz, 2013).

El uso, a veces indiscriminado de anticoagulantes cumarínicos y en dosis bajas de ácido acetilsalicílico, usado en el control de ECV, interfiere con la toma de decisiones quirúrgicas bucales, habiendo una discrepancia entre la suspensión y modificación de la dosis, o la conservación del anticoagulante, ya que se asume que su suspensión expone a mayor riesgo de alteraciones tromboembólicas, lo que significa un evento quirúrgico con un

sangrado prolongado. Asalta la duda de si los procedimientos de raspado y alisado radicular y los procedimientos quirúrgico periodontales causantes de bacteremia, endotoxemia así como un aumento de elementos inflamatorios y proinflamatorios, provenientes del tejido periodontal infectado e inflamado, pudieran significar alguna inconveniencia trascendente para el paciente con antecedentes de ECV, que hiciera necesario utilizar algún manejo profiláctico antibacteriano o antiinflamatorio. A largo plazo, varios estudios indican que la reducción infecto-inflamatoria periodontal derivada de acciones quirúrgicas y no quirúrgicas, provoca una disminución de marcadores inflamatorios, alguno de ellos como la proteína c-reactiva, la cual es considerada como un predictor de riesgo para ECV. Sin embargo, aún en fechas recientes no se cuenta con la información respecto a la disminución de los diversos marcadores inflamatorios para ECV y su efecto sobre el control, cura o prevención de estos padecimientos, por lo que un área de oportunidad en investigación queda abierta (Castellanos y Díaz, 2013).

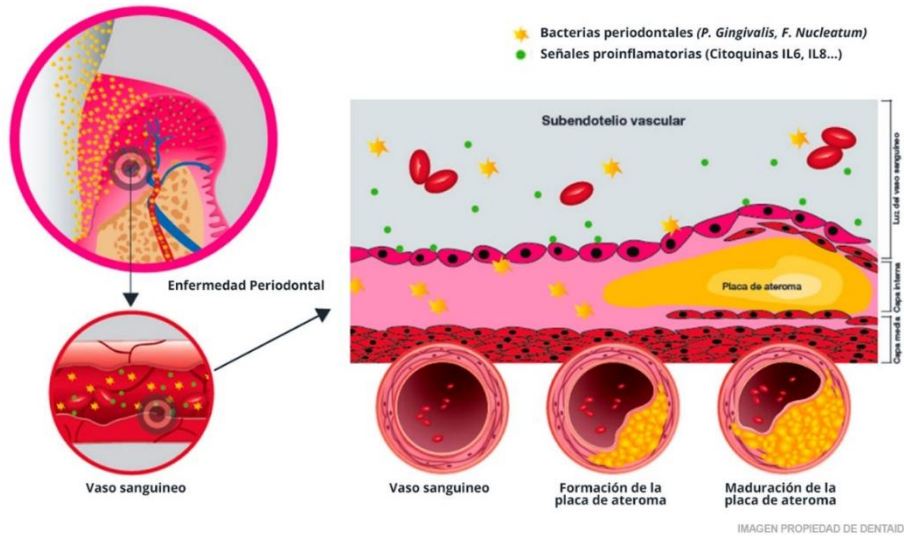
Estudios recientes han informado sobre el efecto del tratamiento de la periodontitis en los marcadores sistémicos incluyendo disminución en las citocinas inflamatorias, proteasas plasmáticas y agentes protrombóticos, el colesterol y sus fracciones, marcadores hematológicos, y las medidas de disfunción endotelial. La erradicación de la periodontitis por *fullmouth therapy* (terapia periodontal integral) y extracción de piezas comprometidas se han encontrado que mejora los niveles de biomarcadores de la inflamación y de riesgo. Sin embargo, el efecto es inconsistente entre ensayos que emplearon modalidades de tratamiento menos radicales, tales como el raspado y alisado radicular sin antibióticos sistémicos como minociclina, amoxicilina con ácido clavulánico y metronidazol (Taylor et al., 2010).

El argumento de la temporalidad no está bien establecido para la enfermedad periodontal anterior a la enfermedad cardiovascular. La mayoría de los estudios que buscan esto son transversales, para demostrar una correlación significativa, pero no puede establecer una relación pre / post temporal. Esto debilita el argumento para una relación causa-efecto, y ha llevado a la mayoría para que se presente una confusión (Niederman y Weyant, 2012).

2.7.2. Aspectos fisiopatológicos de la asociación entre la enfermedad periodontal y los eventos cardiovasculares.

La enfermedad periodontal comparte con la enfermedad cardiovascular algunos factores de riesgo: ambas incrementan su frecuencia con la edad, son más prevalentes en hombres, más frecuentes en nivel socio-educativo bajo, y aumentan exponencialmente con el consumo de cigarrillo. También existe evidencia de que la enfermedad periodontal puede aumentar o modificar algunos factores de riesgo ya identificados de enfermedad cardiovascular. Durante la enfermedad periodontal se produce una inflamación sostenida por un desequilibrio de la respuesta inmune local. Se ha encontrado hipersecreción de citoquinas IL-1, IL-6, IL-8, prostaglandina E2, PCR y fibrinógeno. Esta hipersecreción puede estar ligada a polimorfismos genéticos que regulan la respuesta inflamatoria. Hay dos vías principales para la explicación biológica de la relación entre enfermedad periodontal y enfermedad cardiovascular (Colonia, Duque, 2011).

Figura 4 - Fisiopatología de la asociación entre la enfermedad periodontal y los eventos cardiovasculares.



2.7.3. Resultados después de tratamiento periodontal.

Los niveles totales de colesterol fueron incrementados significativamente después del tratamiento periodontal en comparación con el grupo control, y dentro del grupo de intervención se incrementó el nivel de colesterol después del tratamiento. Esto está de acuerdo con anteriores observaciones. Los niveles circulantes de colesterol total, HDL y lipoproteínas de baja densidad LDL se sabe que disminuyen durante la infección en los seres humanos (que está en contraste a la respuesta en roedores). Este efecto puede resultar de niveles elevados de lipopolisacárido y mediadores pro-inflamatorios como el factor de necrosis tumoral, la interleucina- 2 (IL- 2), granulocitos–macrófagos mientras que la IL – 1 no debería tener ningún efecto en pacientes con varios tipos de infecciones crónicas el aumento de los niveles de endotoxina en sangre, y periodontitis se asocia con un aumento de los niveles plasmáticos del factor de necrosis tumoral. Por lo tanto, en este estudio se puede haber reducido el nivel de lipopolisacáridos y de ese modo los niveles de los mediadores pro-

inflamatorios. Esto puede explicar aumento en el colesterol total después del tratamiento (Taylor et al., 2010).

La evidencia de una asociación entre las enfermedades cardiovasculares y la periodontitis es la siguiente:

- ✓ Plausibilidad. La periodontitis conduce a la entrada de bacterias en el torrente sanguíneo (metástasis microbiana). Las bacterias activan la respuesta inflamatoria inmune del huésped por varios mecanismos. Varios modelos animales han demostrado que la respuesta inflamatoria del huésped favorece la formación de ateromas, su maduración y exacerbación.
- ✓ Datos epidemiológicos. Existe evidencia epidemiológica de que la periodontitis representa un mayor riesgo en las enfermedades cardiovasculares, independientemente de otros factores de confusión.
- ✓ Estudios de intervención. Hay pruebas moderadas de que el tratamiento periodontal reduce la inflamación sistémica, como se evidencia por la reducción de la proteína C-reactiva (CRP) y el estrés oxidativo. Y la terapia periodontal conduce a una mejora en las medidas clínicas y bioquímicas de la función endotelial (Zerón, 2013).

2.7.3.1. Disminución de la presión Arterial después del tratamiento periodontal.

En un estudio aleatorio nos demuestra que el tratamiento periodontal intensivo conduce a una disminución de los niveles de presión arterial y micropartículas endoteliales en pacientes con pre hipertensión y un grado moderado a severo de

periodontitis, en paralela con una disminución en la proteína C reactiva e interleuquina 6. La importancia radica en que por primera vez se encontró la disminución de la presión arterial y mejora de la función endotelial sin ningún tratamiento antihipertensivo solo con el tratamiento mecánico. Y a pesar de que entre el 30% y el 45% de la población general en todo el mundo son afectadas por hipertensión, y los factores de riesgo como poseer un sitio de inflamación crónica (enfermedad periodontal) solo últimamente se encuentra una relación directa (Zhou y Qian-Bing 2017).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Realizar una revisión bibliográfica sobre la relación entre la enfermedad periodontal y el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular.

3.2. Objetivos específicos

- Conocer la relación entre la alteración del nivel de triglicéridos y la enfermedad periodontal.
- Revisar la bibliografía sobre los resultados que se obtiene después de tratamiento periodontal en los diferentes biomarcadores
- Describir si existe relación entre la terapia periodontal y la disminución de problemas cardiovasculares.
- Analizar los resultados obtenidos en diferentes estudios después del tratamiento periodontal en pacientes con hiperlipidemia.
- Determinar la relación entre el tratamiento periodontal y la disminución de la presión arterial.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Justificación

La importancia de esta revisión bibliográfica radica en que varios estudios en estos últimos años han mostrado asociación entre la enfermedad periodontal y el riesgo cardiovascular en distintas poblaciones. (Calle, Claudia; Ángel, María; Duque, Andrés. 2012). Es de gran importancia que en nuestro país se empiece a tomar en cuenta la parte periodontal como una línea de prevención no solo de salud bucal sino como una parte de salud pública y tener en realidad un tratamiento multidisciplinario con el área de medicina.

4.2. Criterios

Se realizó una revisión bibliográfica teniendo como parámetros los objetivos planteados.

4.2.1. Criterios de Inclusión.

Estudios con diseño de investigación tipo: Meta análisis, revisiones sistémicas, ensayos controlados randomizados, estudios tipo cohorte, estudios caso control, relato de series de casos clínicos.

4.2.2. Criterios de Exclusión.

Se excluyeron todos los estudios de menor relevancia científica como opiniones personales o casos clínicos.

4.3. Diseño del Estudio

El presente estudio es una recopilación bibliográfica de literaturas sobre la relación entre enfermedad periodontal y los niveles lipídicos, a través de los diferentes buscadores como EBSCO HOST, Google, PubMed, Medline, de una revisión de alrededor de 150 artículos se seleccionaron 40 artículos indexados. La búsqueda se restringió a artículos en inglés, portugués y español publicados mínimo en el año 2006, a excepción de artículos de importancia previos. Las palabras claves utilizadas fueron: Enfermedad periodontal (Periodontal disease), hipertensión (hypertension), arterosclerosis (atherosclerosis), biomarcadores enfermedad periodontal (periodontal disease biomarker), tratamiento periodontal (periodontal treatment).

5. DISCUSIONES

- Penumarth en el 2013 manifiesta que de acuerdo a varios estudios han indicado que los sujetos con enfermedad periodontal pueden tener un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular mientras que Banihashemrad en el 2008 nos dice que no está claro todavía si los cambios observados en el metabolismo de los lípidos son como consecuencia de la enfermedad periodontal. Se necesitan más estudios para determinar el papel exacto de la hiperlipidemia y la enfermedad periodontal y su relación entre sí.
- Según Saxlin Tuomas en el 2008 nos dice que los triglicéridos séricos, colesterol HDL o colesterol LDL no tienen relación con la enfermedad periodontal entre los sujetos de peso normal mientras que Panumarth en el 2013 que existe una relación directa entre la infección periodontal y los niveles séricos de triglicéridos, colesterol total, lipoproteínas de alta densidad y lipoproteínas de baja densidad.
- The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology en el 2013 se manifestaron respecto a un consenso entre la periodontitis y la aterosclerosis cardiovascular, enfatizando sobre las interrelaciones y ofreciendo varios protocolos de manejo cuando existan antecedentes de alguna enfermedad cardiovascular o susceptibilidad a ella y periodontitis, simultáneamente de igual forma y Jaramillo en el 2013 nos dice que la periodontitis se ha asociado a la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia, sin embargo, estos efectos sobre el metabolismo lipídico

plantean controversia. Por lo tanto, se necesitan más estudios intervención clínica del efecto del tratamiento periodontal en los indicadores inflamatorios.

- Demmer en el 2013 nos dice que de acuerdo a una reciente declaración científica de la Asociación Americana de Periodoncia sobre infecciones periodontales y Enfermedad vascular aterosclerótica concluyó que "Las intervenciones periodontales resultan en una reducción de la inflamación pero Taylor Barbara en el 2010 manifiesta que el efecto es inconsistente entre ensayos que emplearon modalidades de tratamiento menos radicales, tales como el raspado y alisado radicular sin antibióticos.
- Niederman 2012 aclara que la mayoría de los estudios que buscan esto son transversales, para demostrar una correlación significativa, pero no puede establecer una relación pre / post temporal. Esto debilita el argumento para una relación causa-efecto, y ha llevado a la mayoría para que se presente una confusión de si existe una relación entre el tratamiento periodontal y los problemas cardiovasculares mientras que Zhou 2017 nos dice que el tratamiento periodontal intensivo conduce a una disminución de los niveles de presión arterial y micropartículas endoteliales en pacientes con pre hipertensión y un grado moderado a severo de periodontitis, en paralela con un disminución en la proteína C reactiva y interleuquina 6. Lo que demuestra que existe una relación directa como medida preventiva de problemas cardiovasculares.

6. CONCLUSIONES

- La enfermedad periodontal se considera un factor de riesgo para desarrollar un problema cardiovascular ya que produce una exposición bacteriana al medio sistémico.
- No se encuentra en muchos estudios una relación directa entre la enfermedad periodontal y los triglicéridos por el contrario la mayoría de los estudios coinciden en que se encuentra directamente relacionado con la elevación de LDL y HDL.
- La enfermedad periodontal al ser un sitio de inflamación constante produce una elevación de citoquinas interleuquina 1(IL-1), interleuquina 6 (IL-6), y factor de necrosis tumoral (FNT) lo que a su vez sería un factor de riesgo para producir hipertensión y por ende en un futuro desarrollar problemas cardiovasculares.
- Se debe realizar estudios de intervención que nos van a permitir establecer si la enfermedad periodontal realmente es un factor de riesgo para padecer de una enfermedad cardiovascular.
- La terapia básica periodontal nos ayuda a controlar la presión arterial porque mejora la función endotelial sin ningún tratamiento hipertensivo en pacientes con pre hipertensión.

- La importancia de la periodoncia radica como medida de prevención por lo que un paciente con problemas cardiovasculares debería ser remitido para un diagnóstico periodontal y así mantener un control multidisciplinario.
- Las políticas de prevención y tratamiento de la enfermedad periodontal deberían ser políticas de salud a nivel nacional para control de enfermedades sistémicas como las enfermedades cardiovasculares a pesar de que todavía hacen falta muchos estudios para saber el mecanismo de asociación entre estas dos patologías.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Ali, C., Alpdogan, K., Hatice, H., Thomas, E. y Van, D. (2014). Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology*, 64, 57–80.
- Arweiler, N., Netuschil, L., Beier, D., Grunert, S., Heumann, C. y Altenburger, M. (2014). Action of food preservatives on 14-days dental biofilm formation, biofilm vitality and biofilm-derived enamel demineralisation in situ. *Clin Oral Invest*; 18: 829–838.
- Banihashemrad, S., Moeintaghavi, A. y Rafighdoost, A. (2008, febrero). Relationship Between Cholesterol and Triglyceride Blood Values and Periodontal Parameters in Patients of Mashhad Health Center. *NYSDJ*: 65-66.
- Botero, L., Botero, A., Bedoya, J. y Guzmán, I. (2012). Terapia periodontal no quirúrgica. *Rev Fac Odontol Univ Antioq*, 23(2): 334-342.
- Calle, C., Ángel, M., Duque, A. y Giraldo, A. (20120). Enfermedad periodontal y su relación con las enfermedades cardiovasculares. *Revista CES Odontología*, 25(1) 82-91.
- Castellanos, J. y Díaz, L. (2013). Prevención de enfermedades bucales en pacientes con trastornos sistémicos. Parte I: Enfermedades cardiovasculares. *Revista ADM*; 70 (3): 116-125.
- Colonia, A. y Duque, A. (2011). Eficacia del tratamiento de la enfermedad periodontal sobre marcadores de riesgo cardiovascular. *Rev Ces Med*, 25(2):181-192.
- Demmer, R., Trinquart, L., Zuk, A., Fu, B. y Blomkvist, J. (2013). The Influence of Anti-Infective Periodontal Treatment on C-Reactive Protein: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. 8(10): e77441. doi:10.1371/journal.pone.0077441. 2013.

- Friedewald, V., Kornman, K. y Beck, J. (2009, July). The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors Consensus: Periodontitis *and Atherosclerotic Cardiovascular Disease*. *Journal of Periodontology*; 80. 7. 1021-1032
- Genco, R., Goldman, H. y Cohen., W. (1993). *Periodoncia*. McGraw Hill. p.193-203.
- Geoffrey, T., Morel-Kopp, M, Torren, E., Villata, C. y Ward, C. (2010). The effect of initial treatment of periodontitis on systemic markers of inflammation and cardiovascular risk: a randomized controlled trial. *Euro Journal of Oral Sciences*; 118: 350–356.
- Goldberg, J., Eckel, R, y McPherson, R. (2011). Triglycerides and Heart Disease: Still a Hypothesis? Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. *Journal of the American Heart Association*; 31: 1716-1725.
- Golpasand, H., Zakavi, F., Hajizadeh, F. y Saleki, M. (2014, diciembre). The Association Between Hyperlipidemia and Periodontal Infection. *Iran Red Crescent Medical Journal*; 16(12): e6577.
- Jaramillo,A., Lafaurie, G., Millán, L., Ardila, C., Duque, A., Novoa, C., López, D. y Contreras, A. (2013). Association between periodontal disease and plasma levels of cholesterol and triglycerides. *Colombia Médica*; 44(2): 80-86.
- Kodovazenitis, G., Pitsavos, C., Papadimitriou, L., Vrotsos, A., Stefanadis, C. y Madianos, P. (2014). Association between periodontitis and acute myocardial infarction: a case–control study of a nondiabetic population. *J Periodont Res*. 49: 246 252.
- Kornman, K., Page, R. y Tonetti, M. (1997). The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000*; 14: 33-53.
- Lagunes, M., Hernández, T., Barrietos, G., Padilla, C. y Torres, B. (2012). Factores de riesgo asociados de alarma de enfermedad periodontal y SICA. *Oral*; 40: 819-821

- Medina y Lafaurie. (2010). Asociación entre porphyromona gingivalis y proteína C reactiva en enfermedades sistémicas inflamatorias. *Av Periodon Implantol*, 22, 1: 45-53.
- Mosley, M., Offenbacher, S., Phillips, C., Granger, C. y Wilder, R. (2014, octubre). North Carolina Cardiologists' Knowledge, Opinions and Practice Behaviors Regarding the Relationship between Periodontal Disease and Cardiovascular Disease. *The Journal of Dental Hygiene*; 88(5).
- Newman, M., Takei, H., Klokkevold, P. y Carranza, F. (2014). *Periodontología Clínica de Carranza*. New York: Amolca.
- Niederman, R. y Weyant, R. (2012). *Periodontal Disease, Cardiovascular Disease, the American Heart Association, the American Academy of Periodontology, and the Rooster Syndrome*. Editorial Macmillan Publishers Limited. 13(2).
- O'Reilly, P. y Claffey, N. (2008). A history of oral sepsis as a cause of disease. *Periodontol 2000*.
- Paquette, D., Brodala, N. y Nichols, T. (2008). Enfermedad Cardiovascular, inflamación e infección periodontal. *Journal of Clinical Periodontology*; 18: 78-85.
- Penumarthi, S., Penmetsa, G. y Mannem, S. (2013, febrero). Assessment of serum levels of triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol in periodontitis patients. *Journal of Indian Society of Periodontology*; 17(1): 30-35.
- Perez, A. (2005). La Biopelícula: una nueva visión de la placa dental. *Rev Estomatol Herediana*; 15(1): 82 – 85.
- Qian-Bing, Z. et al. (2017, Junio). Effect of Intensive Periodontal Therapy on Blood Pressure and Endothelial Microparticles in Patients With Prehypertension and Periodontitis: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Periodontology*.

- Ramírez, J. (2005). ¿Es la enfermedad periodontal un factor de riesgo cardiovascular? *Revista Estomatológica*. 13(2).
- Restrepo, A., Velasco, S. y Franco, L. (2009). Evolución de los modelos que explican la Etiopatogénesis de la Enfermedad Periodontal. *Rev. Estomat*; 17(2): 52-59.
- Rico, J., Pinheiro dos Santos, I., Camargo, F. (2014, febrero). Framingham cardiovascular risk inpatients with obesity and periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*; 18(1).
- Sandi, R., Pol, K., Basavaraj, P., Khuller, N. y Singh, S. (2014, junio). Association of Serum Cholesterol, Triglyceride, High and Low Density Lipoprotein (HDL and LDL) Levels in Chronic Periodontitis Subjects with Risk for Cardiovascular Disease (CVD): A Cross Sectional Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 8(1): 214-216.
- Sangeeta, D. (2013, enero). Biofilm and dental implant: The microbial link. *Journal of Indian Society of Periodontology*; 17(1).
- Saxlin, T., Suominen-Taipale, L., Kattainen, A., Marniemi, J., Knuuttila, M. y Ylostalo, P. (2008). Association between serum lipid levels and periodontal infection. *Journal of Clinical Periodontology*; 35: 1040–1047.
- Singh, M., Chopra, R., Bansal, P. y Dhuria, S. (2013, junio). Association Between Obesity & Periodontitis - A Clinical & Biochemical Study. *Indian Journal of Dental Sciences*. 2(5): 006-008.
- Tonetti, M., Van, D. y Thomas, E. (2013). Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Clinical Periodontology*; 40(14): S24–S29.
- Valenzuela, A. y Morgado, N. (2006, agosto). Breve historia de la relación entre el colesterol y las enfermedades cardiovasculares. *Rev Chil Nutr*; 33(2): 130-134.

Van, T. (2008). Determinantes celulares y moleculares de la susceptibilidad a la periodontitis.

Journal of Clinical Periodontology; 20: 10-12.

Zerón, A. (2013). Consenso 9no Taller Europeo-Enfermedades periodontales y Enfermedades

sistémicas. *Revista ADM*; 70(4): 213-223.

Zhao, Y., Yin, Y., Tao, L., Nie, P., Tang, y Zhu, M. (2014). YAG laser versus scaling and

root planing as alternative or adjuvant for chronic periodontitis treatment: a systematic

review. *J Clin Periodontol*; 41: 1069–1079.