



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

Departamento de Estomatología

**Trabajo fin de Máster Oficial en Odontología Médico-Quirúrgica e Integral**

***RELACIÓN ENTRE LA ENFERMEDAD  
PERIODONTAL Y LA ENFERMEDAD  
CARDIOVASCULAR-RELATION BETWEEN  
PERIODONTAL DISEASE AND  
CARDIOVASCULAR DISEASE***

**FDO. ESTEFANÍA GÓMEZ MAYA**

**2020**

**TUTOR:** Pedro Bullón Fernández

**CO-TUTORA:** Beatriz Bullón de la Fuente



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

*PEDRO BULLÓN FERNÁNDEZ*, CATEDRÁTICO DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA Y *BEATRIZ BULLÓN DE LA FUENTE* PSI ADSCRITOS AL DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA, COMO DIRECTORES DEL TRABAJO FIN DE MÁSTER OFICIAL

**HACEN CONSTAR:**

QUE EL PRESENTE TRABAJO TITULADO **RELACIÓN ENTRE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR** HA SIDO REALIZADO POR **DOÑA ESTEFANÍA GÓMEZ MAYA** BAJO NUESTRA DIRECCIÓN Y CUMPLE A NUESTRO JUICIO, TODOS LOS REQUISITOS NECESARIOS PARA SER PRESENTADO Y DEFENDIDO COMO TRABAJO DE FIN DE MÁSTER.

Y PARA QUE ASÍ CONSTE Y A LOS EFECTOS OPORTUNOS, FIRMAMOS EL PRESENTE CERTIFICADO. EN SEVILLA A DÍA 26 DE MAYO DE 2020

**BULLON FERNANDEZ PEDRO - 28551008G**  
Firmado digitalmente por BULLON FERNANDEZ PEDRO - 28551008G  
Fecha: 2020.05.28 13:44:21 +02'00'

**BULLON DE LA FUENTE BEATRIZ - 28834632S**  
Firmado digitalmente por BULLON DE LA FUENTE BEATRIZ - 28834632S  
Fecha: 2020.05.28 17:15:39 +02'00'

PROF DR. P. BULLÓN FERNÁNDEZ    PROF BEATRIZ BULLON DE LAFUENTE

DOÑA ESTEFANÍA GÓMEZ MAYA hago constar que el presente trabajo se ha realizado siguiendo las normas de derechos de autor y no se ha realizado la copia literal de ninguna fuente

DOÑA ESTEFANÍA GÓMEZ MAYA



Facultad de Odontología



D/Dña. (Apellidos y Nombre)

ESTEFANÍA GÓMEZ MAYA

con DNI... 45996083Q ..... alumno/a del Máster Oficial

EN ODONTOLOGÍA MÉDICO-QUIRÚRGICO E INTEGRAL

de la Facultad de Odontología (Universidad de Sevilla), autor/a del Trabajo Fin de Máster titulado:

.....RELACIÓN ENTRE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y LA ENFERMEDAD.....  
CARDIOVASCULAR.....

**DECLARO:**

Que el contenido de mi trabajo, presentado para su evaluación en el Curso ..... 2019/2020 ....., es original, de elaboración propia, y en su caso, la inclusión de fragmentos de obras ajenas de naturaleza escrita, sonora o audiovisual, así como de carácter plástico o fotográfico figurativo, de obras ya divulgadas, se han realizado a título de cita o para su análisis, comentario o juicio crítico, incorporando e indicando la fuente y el nombre del autor de la obra utilizada (Art. 32 de la Ley 2/2019 por la que se modifica el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, BOE núm. 53 de 2 de Marzo de 2019)

**APERCIBIMIENTO:**

Quedo advertido/a de que la inexactitud o falsedad de los datos aportados determinará la calificación de **NO APTO** y que **asumo las consecuencias legales** que pudieran derivarse de dicha actuación.

Sevilla... 27 ..... de MAYO ..... de 20.....<sup>20</sup>

(Firma del interesado)

Fdo.:

45996083Q

## AGRADECIMIENTOS

Ante tantas adversidades y complicaciones sufridas para poder finalizar dicha enseñanza de manera satisfactoria y completa provocada por el situación de pandemia por el Covid-19, un evento inolvidable para todos aquellos que lo recordaremos de manera inquietante, es de agradecer como el apoyo familiar, entre amigos y compañeros de máster se hacían notar entre pantallas y kilómetros de distancia.

La era de la tecnología, la del apoyo sanitario y como no la del cambio. Dificiles tiempos para todo aquel que ha vivido de cerca dichoso virus, el cuál es de agradecer que en mi caso ha sabido respetar mi salud y la de todos mis seres queridos.

Como no agradecer la implicación del profesorado ya que no han cesado su actividad académica para poder solventar todos aquellos errores o dudas que nos surgieran. Sinónimo de profesionalidad, implicación académica y siempre con mucha humanidad.

Estas palabras van dirigidas en concreto a Don Pedro Bullón Fernández, al cuál me gustaría agradecer su disponibilidad absoluta a la hora de atenderme y así hacer que este trabajo obtuviera buenos frutos; y de igual modo, a Doña Beatriz Bullón de la Fuente por su capacidad de motivación y de perfeccionar cada detalle si cabe más.

Finalmente, agradecer personalmente a mi familia que en época de cuarentena a sabido sobrellevar mis mayores agobios y desánimos por no poder ejercer esta profesión que me surgió por vocación.

## RESUMEN

- **Introducción:** Cada vez son más los estudios que relacionan a la enfermedad periodontal (EP) con diferentes enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus, la artritis reumatoides y los eventos cardiovasculares. Aunque bien se sabe su relación con las dos primeras entidades, su relación con los eventos cardiovasculares (ECV) es aún objeto de estudio actualmente en la literatura. Ambas enfermedades son de origen multifactorial y mientras los eventos ECV representan el 30% de defunciones a nivel mundial, la EP es una de las dos grandes patologías orales que se presenta con una alta prevalencia. El objetivo de este estudio es realizar una revisión bibliográfica de la literatura sobre la posible relación entre la periodontitis y los eventos cardiovasculares.
  
- **Material y métodos:** Se ha llevado a cabo mediante una búsqueda bibliográfica basada en la máxima evidencia científica en las bases de datos como Pubmed, Scopus y Cochrane desde 2010 hasta la actualidad. Tras la aplicación de criterios de inclusión y exclusión y la aplicación de diferentes estrategias de búsqueda, obtuvimos un total de 47 artículos, de los cuales solo 12 fueron seleccionados para desarrollar determinada revisión bibliográfica.
  
- **Conclusión:** Aunque existe evidencia científica que asocie ambas patologías, el gran dilema erradica en el origen de su relación causal ya que llega a verse comprometida al tratarse de entidades multifactoriales y poligenéticas. A pesar de ello, parece ser que la difusión de patógenos orales en el torrente sanguíneo podría ser el principal mecanismo de patogénesis. La existencia de factores de riesgo comunes nos implanta la necesidad de conocer como la terapia periodontal podría influir en la prevención, manejo y reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con patologías periodontales. Finalmente, el avance a determinado la existencia de biomarcadores que asocian ambas patologías en aquellos pacientes que no presenten dichos factores de riesgos. Se es necesario más estudio a largo plazo que afiancen todos estos conocimientos y le avalen de una evidencia científica contrastada y segura.

**Palabras claves:** Enfermedades cardiovasculares, enfermedades periodontales, periodontitis, cardiología.

## ABSTRACT

- **Introduction:** More and more studies are linking periodontal disease (PD) with different systemic diseases such as diabetes mellitus, rheumatoid arthritis and cardiovascular events. Although its relationship with the first two entities is well known, its relationship with cardiovascular events (CVD) is still under study in the literature. Both diseases are multifactorial in origin and while CVD events represent 30% of deaths worldwide, PD is one of the two major oral pathologies that present with a high prevalence. The objective of this study is to perform a bibliographic review of the literature on the possible relationship between periodontitis and cardiovascular events.
- **Material and Methods:** It has been carried out using a bibliographic search based on the maximum scientific evidence in databases such as Pubmed, Scopus and Cochrane from 2010 to the present. After applying inclusion and exclusion criteria and applying different search strategies, we obtained a total of 47 articles, of which only 12 were selected to carry out a certain bibliographic review.
- **Conclusion:** Although there is scientific evidence that associates both pathologies, the great dilemma eradicates at the origin of their causal relationship since it becomes compromised because they are multifactorial and polygenetic entities. Despite this, it seems that the diffusion of oral pathogens in the bloodstream could be the main mechanism of pathogenesis. The existence of common risk factors implants the need to know how periodontal therapy could influence the prevention, management and reduction of cardiovascular events in patients with periodontal pathologies. Finally, the advance to determined the existence of biomarkers that associate both pathologies in those patients who do not present said risk factors. More long-term study is needed to strengthen all this knowledge and endorse it with proven and reliable scientific evidence.

**Keywords:** Cardiovascular diseases, Periodontal diseases, Periodontitis, Cardiology.

## ÍNDICE

1.	Introducción	1 - 8
1.1.	Enfermedad periodontal	1 - 5
1.1.1.	Definición	1
1.1.2.	Clasificación	1
1.1.3.	Epidemiología	3
1.1.4.	Etiopatogenia	3
1.2.	Enfermedades cardiovasculares	5 - 8
1.2.1.	Definición	5
1.2.2.	Epidemiología	6
1.2.3.	Etiopatogenia	6
1.3.	Inflamación, Enfermedad Cardiovascular y Enfermedad Periodontal	7
2.	Planteamiento del problema	8
3.	Objetivos	9
4.	Material y Métodos	9
5.	Resultados de la revisión y Discusión	11
5.1.	Implicación de la microbiota periodontopatógena en enfermedades cardiovasculares	17
5.2.	Implicación de la inflamación en la asociación entre periodontitis y enfermedades cardiovasculares	18
5.3.	Biomarcadores de riesgo	21
5.4.	La influencia de la susceptibilidad genética para determinar dicha asociación	23
6.	Conclusiones	24
7.	Referencias Bibliográficas	25

## 1. Introducción

### 1.1. Enfermedad periodontal

#### 1.1.1. Definición

Actualmente sabemos que no existe un consenso unánime debido a que los criterios de diagnósticos no son uniformes como para determinar una definición válida y exacta de la enfermedad periodontal. Durante muchos años, diferentes autores han intentado definirla con la mayor exactitud posible sin llegar a un acuerdo entre ellos tras largos años de investigación. A pesar de ello, esta puede ser definida como un proceso infeccioso causado por microorganismos tras una disbiosis (*Hill y Artis 2010*) <sup>(1)</sup> que colonizan las superficies dentarias a nivel del margen gingival o por debajo de él produciendo un proceso inflamatorio y destructivo de los tejidos duros y blandos periodontales/periimplantarios <sup>(2)</sup>.

#### 1.1.2. Clasificación

Hasta ahora se han venido utilizando para clasificar las enfermedades periodontales la establecida en 1999 en el “International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases” <sup>(3,4)</sup>, la cual se divide en:

- Enfermedades gingivales.
- Periodontitis crónica.
- Periodontitis agresiva.
- Periodontitis como manifestación de enfermedad sistémica.
- Enfermedades periodontales necrotizantes.
- Abscesos del periodonto.
- Periodontitis asociadas a lesiones endodónticas.
- Condiciones y deformidades adquiridas o del desarrollo.

Seguidamente de dicha clasificación en 1999, surgió de nuevo por parte de la “International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases” la clasificación de 2017 <sup>(5)</sup>. Esta permitió una división en estadios y grados de dicha enfermedad. La

clasificación por estadios está basada en la gravedad y la extensión de la periodontitis en el momento inicial, conjuntamente a la complejidad del tratamiento del paciente individual; mientras que el grado supone calcular el futuro riesgo de progresión de la periodontitis y la probable respuesta a los principios terapéuticos habituales<sup>(6)</sup>. A continuación, se ilustrarán en la tabla 1 y 2 <sup>(7)</sup> un cuadro clasificatorio de la periodontitis en estadio y grados y los parámetros en sí a tener en cuenta según dicha nueva clasificación.

**Tabla 1.** Clasificación de periodontitis por estadios, según la gravedad del diagnóstico inicial y la complejidad, sobre la base de factores locales. Adaptado de Tonetti y cols.(2018) <sup>(7)</sup>

		Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
<b>Gravedad</b>	CAL interdental en zona con la mayor pérdida	1-2 mm	3-4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Pérdida ósea radiográfica	Tercio coronal (< 15 %)	Tercio coronal (15-33 %)	Extensión a tercio medio o apical de la raíz	Extensión a tercio medio o apical de la raíz
	Pérdida dentaria	Sin pérdida dentaria por razones periodontales		≤ 4 pérdidas dentarias por razones periodontales	≥ 5 pérdidas dentarias por razones periodontales
<b>Complejidad</b>	Local	Profundidad de sondaje máxima ≤ 4 mm	Profundidad de sondaje máxima ≤ 5 mm	Profundidad de sondaje ≥ 6 mm	Profundidad de sondaje ≥ 6 mm
		Pérdida ósea principalmente horizontal	Pérdida ósea principalmente horizontal	Además de complejidad Estadio II:	Además de complejidad Estadio III:
				Pérdida ósea vertical ≥ 3 mm Afectación de furca grado II o III Defecto de cresta moderado	Necesidad de rehabilitación compleja, debido a: Disfunción masticatoria Trauma oclusal secundario (movilidad dentaria ≥ 2) Defecto alveolar avanzado Colapso de mordida, abanicamiento dental, migraciones dentarias Menos de 20 dientes residuales (10 parejas con contacto oclusal)
<b>Extensión y distribución</b>	Añadir a estadio como descriptor	En cada estadio, describir extensión como localizada (< 30 % de dientes implicados), generalizada, o patrón molar/incisivo			

\* CAL: Nivel de inserción

**Tabla 2.** Clasificación de periodontitis por grados, basada en evidencia directa, evidencia indirecta y factores modificadores. Adaptado de Tonetti y cols.(2018) <sup>(7)</sup>

		Grado A	Grado B	Grado C
Evidencia directa	Radiografías o evaluación periodontal en los 5 años anteriores	No evidencia de pérdida de hueso/inserción	Pérdida < 2 mm	Pérdida ≥ 2 mm
	Pérdida ósea vs. edad	< 0,25	0,25-1,0	> 1,0
Evidencia indirecta	Fenotipo	Grandes depósitos de <i>biofilm</i> con niveles bajos de destrucción	Destrucción proporcional a los depósitos de <i>biofilm</i>	El grado de destrucción supera las expectativas teniendo en cuenta los depósitos de <i>biofilm</i> ; patrones clínicos específicos que sugieren periodos de progresión rápida y/o patología de aparición temprana... Por ejemplo, patrón molar-incisivo; falta de respuesta prevista a tratamientos de control bacteriano habituales
Factores modificadores	Tabaquismo	No fumador	< 10 cig./día	≥ 10 cig./día
	Diabetes	Normal con/sin diabetes	HbA1c < 7 con diabetes	HbA1c > 7 con diabetes

\* HbA1c: Hemoglobina glicosilada

### 1.1.3. Epidemiología

Nuevamente sabemos que las incongruencias en las definiciones, surgidas a lo largo de la historia para describir y aportar un concepto unánime con respecto a la enfermedad periodontal, pueden llegar a afectar a los datos que describen la distribución de la enfermedad; como ya vienen siendo descritos por autores como *Demmer y Papapanou*<sup>(8)</sup> en 2010 y *Kingman y Albandar*<sup>(9)</sup> en 2002.

En este caso, nos centraremos según la clasificación aportada en 1999 en las diferentes formas de periodontitis. Teniendo en cuenta esto, se sabe que la periodontitis crónica es la forma más “común” por lo que la periodontitis agresiva es menos frecuente <sup>(4)</sup>.

La periodontitis crónica es una entidad médica que afecta a la salud bucodental mundial en la mayoría de la población adulta, una vez superado los 35-40 años de edad, comenzando comúnmente como una gingivitis a edad temprana que evoluciona sin tratamiento en un porcentaje alto de casos a una periodontitis destructiva progresiva, que varía en cuanto a severidad explicándose esto último por factores generales como la edad, la higiene, etc.<sup>(4)</sup>

Respecto a la periodontitis agresiva afecta principalmente a persona jóvenes y sanas, aunque este no es un factor indicativo y exclusivo; avanza con rapidez y produce una pérdida de tejido periodontal que puede llegar a ser desproporcionada en referencia a los factores locales presentes, teniendo gran importancia en dicho punto la agrupación familiar de determinada entidad <sup>(4)</sup>.

Según la situación Europea en 2010, se estima que el 50% de la población adulta presenta alguna forma de enfermedad periodontal y que entre el 10-15% tienen periodontitis severa <sup>(10)</sup>.

### 1.1.4. Etiopatogenia

Como ya hemos definido previamente la enfermedad periodontal es un proceso infeccioso e inflamatoria que afecta a los tejidos periodontales que soportan el diente. Este proceso inflamatorio surge de la presencia de una biopelícula, que se forma sobre estructuras

dentales a nivel del margen gingival o bajo este, provocando una interacción entre los mecanismos de defensa del huésped y esta biopelícula<sup>(11)</sup>. Esta biopelícula contiene entre ellos microorganismos como *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella Forsythia* y *Treponema denticola*, principales bacterias pertenecientes al complejo rojo según determinaron autores como *Socransky y cols.* en 1998<sup>(12)</sup>.

En un estado no patológico, el surco gingival que circunscribe a la superficie del diente presenta una profundidad de máximo 3 mm, lo que nos orienta del estado saludable de los tejidos periodontales. Sin embargo, la presencia de estos microorganismos y una disbiosis de ellos podrían generar dicho proceso inflamatorio provocando un aumento de la profundidad del surco conocida como bolsa periodontal<sup>(13)</sup>.

Existen diferentes entidades como forma de presentación de la enfermedad periodontal. Mientras que en la gingivitis sabemos que se produce una reacción inmunológica bien controlada que conlleva a la inflamación de las encías, en la periodontitis se produce un proceso inflamatorio local provocando además de dicha inflamación gingival una pérdida de tejido conjuntivo y hueso con la consecuente migración hacia apical del epitelio de unión y destrucción de los tejidos de soporte<sup>(14,11)</sup>.

Esto es debido a que en la patogénesis de la periodontitis además de la interacción huésped-bacteria se ven implicados factores ambientales modificables, como el tabaquismo, la higiene bucal, la nutrición y el estrés; y la susceptibilidad genética innata de cada individuo. Con respecto a la histopatología y desarrollo de las enfermedades periodontales estas se pueden dividir en 4 fases que procederemos a describir<sup>(15, 11)</sup>:

1. Lesión inicial: Se produce entre 2 y 4 días tras el acumulo de placa bacteriana, conllevando la formación de edema, una acumulación de neutrófilos polimorfos nucleares (PMN) y pérdida de tejido conjuntivo. La naturaleza del líquido del surco gingival es de líquido intersticial. No se presenta manifestación clínica.
2. Lesión temprana: Continúa entre los días 4 y 7 tras la acumulación de placa, donde se produce un aumento de linfocitos y macrófagos predisponentes, aumento de la permeabilidad vascular debido a cambios vasculares acentuados y aparecen infiltrados inflamatorios perivasculares. La naturaleza del líquido del surco gingival es principalmente de un exudado inflamatorio (El 70% está compuesto por linfocitos, con predominio de Linfocitos T y un cociente de Linfocitos CD4:CD8 de 2:1; células presentadoras de antígenos dendríticas y macrófagos fagocíticos

infiltrantes). Estos infiltrados inflamatorios crecen, coalescen y fusionan hasta tener manifestación clínica. La etapa final de la gingivitis, es decir la gingivitis establecida, donde predominan linfocitos B y plasmocitos; puede ser considerada como una lesión de transición entre gingivitis y periodontitis.

3. Lesión establecida o progresiva: El predominio de plasmocitos en los tejidos conjuntivos periodontales provoca una lesión que progresa a la formación de la bolsa periodontal y a la destrucción del tejido conectivo que genera su pérdida de inserción con la consecuente migración a apical del epitelio de unión. De igual modo, se produce una proyección de papilas epiteliales al tejido conectivo, aumentando la permeabilidad, ingreso de productos microbianos y su consecuente aumento de citoquinas inflamatorias IL-1, factores de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y prostaglandinas E2 (PGE2); perpetuando por lo tanto un proceso inflamatorio y destructivo de los tejidos de soporte del diente.
4. Lesión avanzada: Su gran diferencia con la lesión establecida radica en la evidencia clínica e histológica de la pérdida de inserción. Se produce como respuesta a un proceso inmunitario donde los fibroblastos, tras ser estimulados por citoquinas inflamatorias, producen metaloproteinasas de la matriz (MMP) que se encargan de la degradación de la matriz extracelular. Se trata de un proceso progresivo con predominio de la destrucción de tejido conectivo y hueso alveolar.

## 1.2. Enfermedades cardiovasculares

### 1.2.1. Definición

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos. El término enfermedad cardiovascular se refiere a varias posibles formas clínicas, manifestaciones y síntomas que van desde cardiomiopatía (cardiopatía coronaria), enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, cardiopatía reumática, hipertensión hasta infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. <sup>(16)</sup>

Las dianas principales de las ECV son las arterias y arteriolas, los vasos sanguíneos de mayor y menor calibre que alimentan nuestro organismo. Con el tiempo, acaban por

lesionarlas favoreciendo su estrechamiento, pérdida de elasticidad y contribuyendo a su obstrucción. Este proceso puede afectar al sistema circulatorio de importantes órganos como pueden ser el corazón, el cerebro, etc.; denominando a este deterioro como arteriosclerosis. Igualmente la obstrucción en alguna parte de dicho sistema circulatorio produce lo que conocemos como el denominado accidente cardiovascular.

### **1.2.2. Epidemiología**

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en todo el mundo, registrándose en 2012 unos 17,5 millones de muertes. Estas representan el 30% de defunciones a nivel mundial, las cuales 7,4 millones se debieron a cardiopatías coronarias y 6,7 millones a accidentes cerebrovasculares <sup>(17)</sup>.

La cardiopatía isquémica es la forma más frecuente de enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas (ECVAS). La American Heart Association (AHA) en 2017 estimó que cada 40 segundos una persona sufriría un infarto agudo de miocardio (IAM). La enfermedad cerebrovascular es otra forma frecuente de ECVAS, que representa una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Según la AHA, cada año, 795,000 personas sufren un nuevo evento cerebrovascular (ECV). <sup>(18)</sup>

De aquí a 2030, la OMS prevé que casi 23,6 millones de personas morirán por alguna enfermedad cardiovascular, principalmente por cardiopatías y accidentes cerebrovasculares; y por lo tanto que sigan siendo la principal causa de muerte. <sup>(17)</sup>

### **1.2.3. Etiopatogenia**

Muchos de los eventos cardiovasculares clínicos tienen como causante principal de su desarrollo un evento arteriosclerótico previo. En la arteriosclerosis se produce un acúmulo de depósitos grasos, inflamación, células y tejido cicatricial dentro de las paredes de las arterias<sup>(19)</sup>.

Autores como *Gordon D.O. Lowe*<sup>(20)</sup> sugirieron que la alteración endotelial conjuntamente a un aumento en la renovación de la fibrina puede jugar un papel

en la enfermedad cardiovascular. Por lo que definitivamente, tanto los hemostáticos como las variables que afecta al flujo sanguíneo se asocian con enfermedades cardiovasculares prevalentes e incidentes. Estos pueden contribuir a ser mecanismos a través de los cuales factores de riesgo como fumar, hiperlipidemia e infecciones pueden causar eventos vasculares.

La mayoría de los factores de riesgo cardiovascular son modificables. Una dieta saludable, con frutas y verduras, puede disminuir el riesgo en un 30%. Además, es importante saber que <sup>(21)</sup>:

- La hipertensión triplica el riesgo en los varones y lo duplica en las mujeres.
- La obesidad abdominal duplica el riesgo.
- Una combinación inadecuada de niveles de colesterol bueno (HDL; lipoproteína de alta densidad) y malo (LDL; lipoproteína de baja densidad) puede cuadruplicar el riesgo.
- El estrés y la depresión duplican el riesgo.
- La falta de ejercicio aumenta el riesgo alrededor de un 20%.
- El hábito tabáquico duplica el riesgo.

Cierto es que estos se tratan de factores de riesgos convencionales y conocidos que nos orienta sobre la posibilidad de un individuo de padecer un evento cardiovascular de tipo IAM, pero a lo largo de diferentes estudios se ha observado como en pacientes con bajo riesgo de producción de determinado evento lo han desarrollado. Por lo cuál, diferentes estudios han intentado buscar nuevos biomarcadores que nos orienten sobre el riesgo de sufrirlo, entre los que nos encontramos como la existencia una mayor expresión de ARNm del gen de inflamósoma NLRP3 en pacientes post-IAM con puntajes de bajo riesgo puede ser considerado como un potente biomarcador de un evento cardiovascular <sup>(22)</sup>.

### **1.3. Inflamación, Enfermedad Cardiovascular y Enfermedad Periodontal.**

Como ya sabemos ambas enfermedades son patología de curso crónico y contienen un componente inflamatorio durante su etiopatogenia. De igual modo, la inflamación sistémica constituye un riesgo cardiovascular; por lo que el aumento de los niveles de proteínas C-reactivas (PCR), entre otro factores inflamatorios; desempeñan un papel importante en la patogenia y la progresión de la ECV <sup>(23)</sup>, y por lo tanto aumenta el riesgo de sufrir un IAM o ICTUS <sup>(24)</sup>.

En referencia a las enfermedades cardiovasculares, se ha demostrado que la presencia de inflamación a nivel de la placa de ateroma interfiere con la formación de una capa fibrosa y la producción de apoptosis y degradación de la matriz extracelular, provocando un aumento del riesgo de ruptura de la placa llegándose a producir un evento cardiovascular<sup>(25)</sup>.

Diferentes estudios demuestran la asociación entre los estados inflamatorios sistémicos y la enfermedad cardiovascular. Teniendo en cuenta este concepto, sabemos que la enfermedad periodontal genera un proceso inflamatorio crónico por lo cual no sería descabellado pensar la posible asociación de ambas enfermedades, lo cuál desarrollaremos durante determinada revisión bibliográfica.

## 2. Planteamiento del problema

Actualmente, el aumento de la esperanza de vida nos ha plateado el panorama de que las consultas dentales tengan en auge una cartera de pacientes donde predominen pacientes adultos. Esto conlleva a que la mayoría de ellos presentan conjuntamente la situación de tener, en un gran porcentaje de los casos, pluripatologías sistémicas y de las cuales se encuentran polimedicados para ello.

La conciencia de la sociedad sobre la importancia de mantener una correcta salud bucodental es otro factor que favorece el aumento del número de pacientes con dicha situación en nuestras consultas.

A lo largo de los años, se han venido estudiando como la implicación de diferentes patologías, como la diabetes o artritis reumatoide, entre otras; tienen una gran repercusión en la cavidad oral y de cualquier otro modo la implicación o sinergia de dichas patologías más concretamente con la enfermedad periodontal.

Por lo tanto, sabemos que tanto las enfermedades cardiovasculares como la patología periodontal tienen en común que ambos se tratan de procesos inflamatorios y que de igual modo pueden compartir cierta sinergia ya sea desde el mantenimiento de dichas enfermedades o el abandono del control de dichas patologías.

Ante esta situación es lógico plantearse si existe evidencia científica que nos avale la asociación entre las enfermedades cardiovasculares y la enfermedad periodontal, si existe sinergia entre ambas, y finalmente si el control de la enfermedad periodontal mediante terapias básicas o quirúrgicas pueden conllevar a la prevención de dichas patologías cardiovasculares o el control de estas si ya se encuentran presentes.

### 3. Objetivos

Principalmente, determinaremos una serie de objetivos entre los cuales encontraremos un objetivo principal y primordial que nos hará plantearnos los siguientes objetivos secundarios.

El **objetivo principal** de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica basándonos en la odontología según la máxima evidencia científica sobre “*La asociación entre las enfermedades cardiovasculares y la enfermedad periodontal*”.

Esto nos hace plantearnos una serie de objetivos secundarios como son:

1. Determinar la asociación epidemiológica entre ambas patologías.
2. Analizar la influencia de los procesos inflamatorios de ambas patologías.
3. Analizar la influencia de la proteína NLRP<sub>3</sub> inflamósoma como biomarcador de riesgo en la patología cardiovascular.
4. Analizar la influencia de la apolipoproteína E4 para el desarrollo de arteriosclerosis y su asociación con la enfermedad periodontal.

### 4. Material y Métodos

Para la realización de esta revisión bibliográfica nos basamos en la Odontología Basada en Evidencia científica (OBE). La OBE esencialmente se fundamenta en los principios de la epidemiología clínica. Esta surge como respuesta a la necesidad de basar las decisiones clínicas no exclusivamente en la experiencia profesional, sino respaldarla con la mejor evidencia disponible.<sup>(26)</sup>

Actualmente el odontólogo ejerce su profesión mediante el uso del conocimiento aprendido en sus largos años de formación y el uso de sus habilidades clínicas, es decir, las adquiridas a través de una larga y continua observación y experiencia, que además no puede ser transmitida completamente de forma escrita u oral.<sup>(26)</sup>

Finalmente se ha definido la OBE como el uso consciente, explícito y juicioso de la mejor evidencia disponible para tomar decisiones sobre el cuidado del paciente individual. La práctica de la OBE significa integrar la pericia clínica individual con la mejor evidencia clínica disponible procedente de la investigación sistemática.<sup>(26)</sup>

Las distintas clasificaciones existentes consideran que la evidencia más sólida vendrá proporcionada por los resultados de ensayos clínicos controlados y aleatorizados con una muestra amplia, de metaanálisis y de revisiones sistemáticas. <sup>(27)</sup>

Los métodos basados en la evidencia incluyen 5 pasos secuenciales <sup>(26)</sup>:

- Formulación de manera precisa de una pregunta a partir del problema clínico del paciente: ***“La asociación entre la enfermedad cardiovascular y la enfermedad periodontal”***.
- Localización de la evidencia disponible en la literatura.
- Evaluación crítica de la evidencia.
- Aplicación práctica de las conclusiones obtenidas (evidencia válida).
- Evaluación de los resultados obtenidos y/o replanteamiento del problema.

Para poder desarrollar una estrategia de búsqueda lo más eficazmente posible es indispensable que se cumplan los siguientes requisitos <sup>(27)</sup>:

- Identificar los conceptos claves
- Determinar los términos alternativos relevantes
- Introducir criterios de inclusión que limitarán los resultados de la búsqueda

En determinada revisión sistemática nos hemos centrado en realizar las búsquedas bibliográficas en la base de datos electrónica *Pubmed*, *Scopus* y *Cochrane*. Para organizar y acceder fácilmente a todos los documentos; y realizar por tanto nuestra referencia bibliográfica hemos recurrido a la utilización del gestor Mendeley.

Para la búsqueda bibliográfica, hemos determinado como palabras claves: "Cardiovascular diseases", "Periodontal diseases", "periodontitis" y "Cardiology".

Con estas palabras claves realizamos las siguientes estrategias de búsqueda combinada con diferentes operados booleanos:

- "Periodontal diseases" AND "Cardiovascular diseases"
- "Cardiovascular diseases" AND "Periodontitis"
- "Periodontal diseases" AND Cardiology

Una vez realizada la búsqueda, los límites que se establecen son:

-En la base de datos **PubMed**, **Scopus** y **Cochrane** fueron los siguientes:

1. Revisión.
2. Revisiones sistemáticas.
3. Metaanálisis.
4. Estudio en humanos.

5. Los 10 últimos años.
6. Inglés.
7. Español.

Una vez realizada las búsquedas estratégicas en PubMed, Scopus y Cochrane, nos ceñimos a unos determinados criterios de inclusión y exclusión que nos determinará que artículos fueron utilizados para determinada revisión bibliográfica:

➤ Criterios de inclusión:

1. Idioma: inglés y español.
2. Publicados entre el año 2010 y 2020 (últimos 10 años).
3. Los pertenecientes al campo de la odontología.
4. Artículos realizados en humanos.
5. Artículos de alta evidencia científica como revisiones, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

➤ Criterios de exclusión:

1. Idiomas diferentes a inglés y español.
2. Duplicados.
3. Aquellos artículos cuyo abstract no estén relacionados con la patología cardiovascular o la enfermedad periodontal.
4. Artículos publicados antes del 2010.
5. Aquellos que han sido realizados en animales.
6. Artículos no disponibles gratuitamente.
7. Artículos que no es posible descargar o adquirir.

## 5. Resultados de la revisión y discusión

Detalles de las búsquedas realizadas:

1. Se realizaron una serie de búsquedas en **PubMed** con unas determinadas estrategias de búsquedas: "Cardiovascular diseases" AND "Periodontitis" y "Periodontal diseases" AND "Cardiovascular diseases". La búsqueda se realizó el Sábado día 11 de Enero a la 9:05 a.m.
2. Se realizó un búsqueda bibliográfica en **Cochrane** con la estrategia de búsqueda : Periodontal diseases AND Cardiovascular diseases. La búsqueda se realizó el Lunes día 16 de Diciembre a la 12:39 a.m.
3. Se realizó un búsqueda bibliográfica en **Scopus** con la estrategia de búsqueda "Periodontal diseases" AND Cardiology. La búsqueda se realizó el Lunes día 11 de Enero a la 11:17 a.m.
4. Una vez realizado las determinadas búsquedas bibliográficas observadas anteriormente se procedió a aplicar los criterios de inclusión y exclusión obteniendo

los siguientes resultado observados en al Tabla 1. Posteriormente, esto nos determinó que tras aplicar principalmente criterios de exclusión centrados en el tipo de texto y su título y "abstract" obtuviéramos la selección final de un total 67 de artículos basados en la máxima evidencia científica. *Estos se encuentran ilustrados en al "Diagrama 1 de selección de artículos"*. Seguidamente, aplicamos nuevos criterios de exclusión como son duplicados, obteniendo un total de 47 , por lo que eran 20 duplicaciones. Se añadió un artículo. Finalmente realizamos un gran criterio de selección centrados en aquellos artículos que se ceñían a ilustrarnos datos sobre nuestros objetivos primarios y secundarios ya redactados con anterioridad, obteniendo como resultado un total de 12 artículos (*Diagrama 1*) que nos ayudará a desarrollar determinada revisión bibliográfica. Los artículos seleccionados se encuentran desarrollados de manera precisa en la Tabla 2.

Tabla 1: Resultados de la búsqueda en Pubmed, Cochrane y Scopus. Artículos totales tras aplicación de criterios de inclusión.

<i>Resultados</i>	<i>Estrategias</i>	"Periodontal diseases" AND "Cardiovascular diseases"	"Cardiovascular diseases" AND "Periodontitis"	Periodontal diseases AND Cardiovascular diseases	"Periodontal diseases" AND Cardiology
<b>TOTAL:</b>		166	312	1	47
<b>Tipos de artículos</b>		Meta-análisis: 5 Revisiones: 68 Revisiones sistemáticas: 4	Meta-análisis: 6 Revisiones: 95 Revisiones sistemáticas: 12	Meta-análisis: 0 Revisiones: 0 Revisiones sistemáticas: 1	Meta-análisis: 1 Revisiones: 4 Revisiones sistemáticas: 1

*Diagrama 1 de selección de artículo*

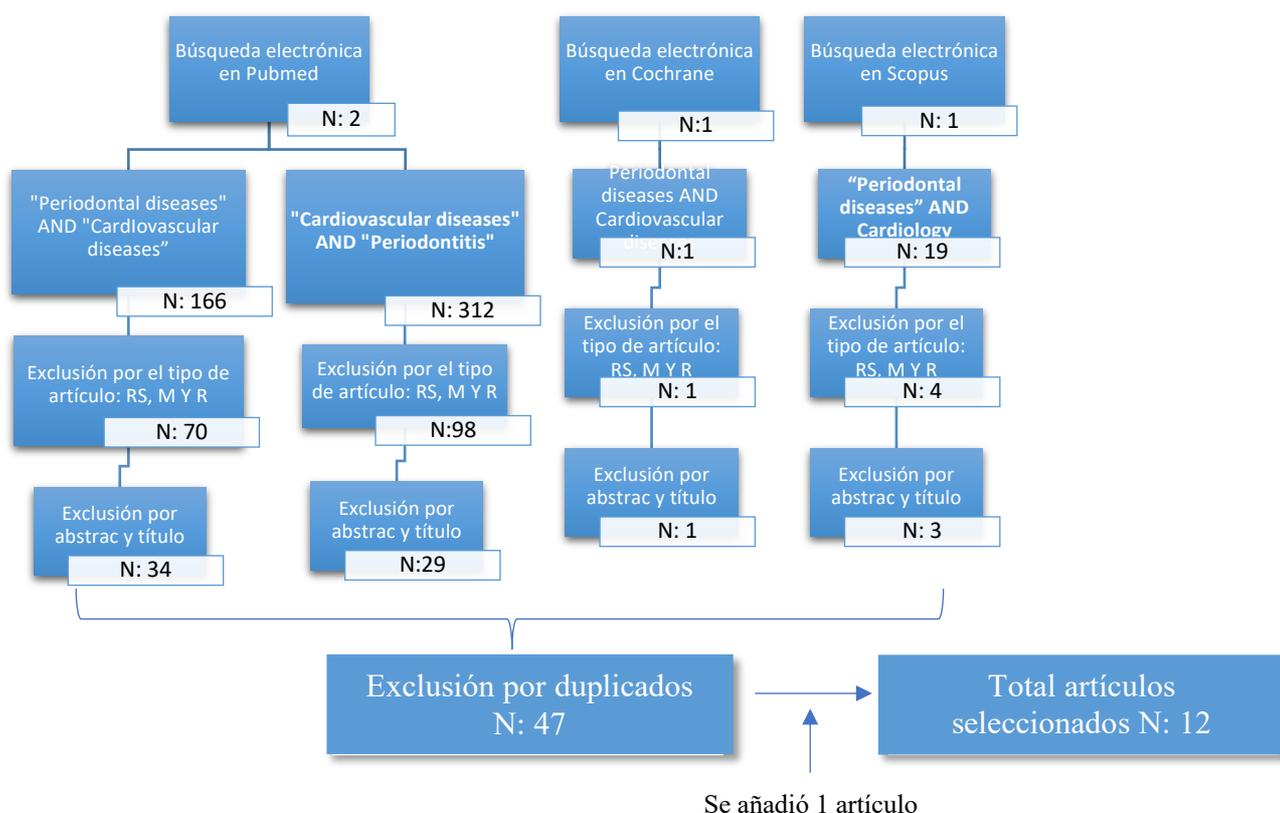


Tabla 2. Resumen de los artículos seleccionados y utilizados en la discusión. R: Revisión; RS: Revisión sistemática; M: Metaanálisis; AEO: Análisis de Estudios Observacionales; IC: Investigación Clínica.

<b><u>AUTOR Y AÑO</u></b>	<b><u>TIPO DE ESTUDIO</u></b>	<b><u>OBJETIVOS</u></b>	<b><u>MATERIAL Y MÉTODOS</u></b>	<b><u>RESULTADOS</u></b>	<b><u>CONCLUSIONES</u></b>
<b><i>Schenkein HA y cols.</i></b> <sup>(47)</sup>  2013	<u>R</u>	Revisar los mecanismos inflamatorios que vinculan las enfermedades periodontales con las enfermedades cardiovasculares.	Este artículo es una revisión de la literatura.	Se ha observado una serie de posibles mecanismos que podrían ser responsables del aumento de las respuestas inflamatorias en las lesiones ateromatosas debido a infecciones periodontales.	Faltan estudios que prueben que el aumento de la inflamación sistémica atribuible a la periodontitis afecta las respuestas inflamatorias durante el desarrollo del ateroma, eventos trombóticos o infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.
<b><i>Jain H y cols.</i></b> <sup>(53)</sup>  2014	<u>RS</u>	Analizar el papel de la leptina como biomarcador que vincula la periodontitis con la obesidad, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes.	Realizaron una búsqueda bibliográfica de 2000 a 2013. Se realizó una búsqueda sistemática de la Biblioteca Cochrane y Medline a través de PubMed.	Se obtuvieron un total de 23 estudios y solo un estudio asoció enfermedades cardiovasculares y periodontitis a través de la leptina.	Se encontró una asociación positiva entre la concentración sérica de leptina, periodontitis y enfermedades sistémicas a excepción de la diabetes tipo II.
<b><i>Ahmed U y cols.</i></b> <sup>(13)</sup>  2015	<u>R</u>	Realizar una revisión de la literatura reciente disponible sobre la asociación de las enfermedades periodontales y cardiovasculares (ECV) y el papel de la enfermedad periodontal como factor de riesgo.	Se realizó una búsqueda en las bases de datos PUBMED y MEDLINE sobre determinada asociación. Se seleccionó artículos de revisión, estudios observacionales y de casos y controles, así como ensayos de control aleatorios de los últimos 12 años.	Existe una creciente evidencia de la asociación de enfermedades periodontales y ECV, según lo revisado por los estudios epidemiológicos.	Algunos ensayos de intervención han demostrado que el tratamiento periodontal puede disminuir los marcadores de inflamación sistémica. La relación entre las enfermedades periodontales y las enfermedades cardiovasculares merece más investigación debido a sus consecuencias para la salud pública

<u>AUTOR Y AÑO</u>	<u>TIPO DE ESTUDIO</u>	<u>OBJETIVOS</u>	<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	<u>RESULTADOS</u>	<u>CONCLUSIONES</u>
<b>Bullón P y cols.</b> <sup>(22)</sup>  2017	<u>IC</u>	El objetivo de dicha investigación fue evaluar el complejo NLRP3-inflamasoma como un posible biomarcador de riesgo cardiovascular (CVR) en hombres sanos y pacientes post-IAM y comparar ambos grupos por factores de riesgo cardiovascular conocidos.	Se seleccionaron 109 hombres sin antecedentes de enfermedad cardiovascular (controles) y 150 pacientes que padecieron IAM (casos).	Los pacientes que padecieron un IAM tuvieron una mayor expresión de ARNm del gen de inflamasoma NLRP3 y una menor expresión del gen de autofagia MAP-LC3.	Se aceptó la hipótesis de que la expresión de NLRP3- inflamasoma y la liberación de IL-1 $\beta$ asociada tienen potencial como biomarcadores de CVR, particularmente en pacientes post-IAM con un puntaje de bajo riesgo cardiovascular.
<b>Xu S y cols.</b> <sup>(30)</sup>  2017	<u>AEO</u>	Evaluar la asociación entre la enfermedad periodontal y el infarto de miocardio(IM) mediante el meta-análisis de estudios observacionales.	Se realizaron búsquedas en PubMed, EMBASE y la Biblioteca Cochrane hasta julio de 2016 de estudios observacionales que incluyen estudios de cohortes, transversales y de casos y controles.	La enfermedad periodontal (EP) se asoció significativamente con un riesgo elevado de infarto de miocardio.	La EP está asociada con un mayor riesgo de infarto de miocardio futuro. Sin embargo, la relación causal entre la EP y el IM sigue sin establecerse necesitándose por lo tanto más estudios futuros.
<b>Aarabi G y cols.</b> <sup>(56)</sup>  2017	<u>R</u>	El objetivo consiste en realizar un revisión que muestre el progreso reciente en la identificación de marcadores genéticos y variantes asociadas con la EP, presentamos su superposición con la enfermedad de arterias coronarias y la discusión de aspectos funcionales.	Se realizó una revisión crítica de la literatura presente actual de la asociación genética de ambas entidades clínicas.	Actualmente sólo se han identificado variaciones en solo 4 genes que muestran asociaciones significativas con periodontitis agresiva y / o periodontitis crónica. Por lo que se sugiere una participación de mecanismos patógenos comunes.	La enfermedad periodontal y la enfermedad de las arterias coronarias tienen un grado similar en su poder hereditario y se comparte una fracción significativa de los factores genéticos que explican esta heredabilidad.

<b><u>AUTOR Y AÑO</u></b>	<b><u>TIPO DE ESTUDIO</u></b>	<b><u>OBJETIVOS</u></b>	<b><u>MATERIAL Y MÉTODOS</u></b>	<b><u>RESULTADOS</u></b>	<b><u>CONCLUSIONES</u></b>
<b><i>Bui FQ y cols.</i></b> <sup>(28)</sup>  2018	<u>R</u>	Analizar mediante una revisión la hipótesis planteada por un creciente cuerpo de la literatura que sugiere que existe un vínculo entre la periodontitis y las enfermedades sistémicas.	Realizaron una revisión de la bibliografía presente.	Aún no se ha establecido una relación de causa y efecto para la mayoría de las enfermedades, y los mediadores de la asociación aún se están identificando.	Estudios recientes respaldan la relación entre bacteriemia o inflamación debida a enfermedad periodontal y enfermedades sistémicas. El manejo de estas puede impactar positivamente en la morbilidad y mortalidad de enfermedades sistémicas.
<b><i>Carrizales-Sepúlveda EF y cols.</i></b> <sup>(24)</sup>  2018	<u>R</u>	Realizar un revisión de la evidencia disponible que respalda la asociación y los posibles mecanismos involucrados entre la enfermedad cardiovascular y periodontal y sus procesos inflamatorios.	Realizaron una revisión de la bibliografía presente observando estudios observacionales y sólo algunos de ellos tenían en cuenta marcadores preclínicos de la enfermedad cardiovascular en pacientes con EP.	La enfermedad periodontal y las enfermedades cardiovasculares son enfermedades de naturaleza multifactorial y comparten una cantidad importante de factores de riesgo. La inflamación juega un papel importante en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, y la EP está asociada con un estado inflamatorio sistémico.	La evidencia sugiere que una fuerte asociación entre ambas enfermedades y la inflamación parece ser una de las conexiones principales. Por lo que esta asociación podría explicar la aparición del eventos CV sin la presencia de factores de riesgo comunes y los estudios deberían centrarse en el uso de nuevas técnicas de imágenes para detectar etapas tempranas de la enfermedad.
<b><i>Pereira LC y cols.</i></b> <sup>(50)</sup>  2019	<u>R</u>	El objetivo fue investigar los posibles mecanismos relacionados con APOE4 que podrían aumentar el riesgo de enfermedad periodontal y seguidamente aterosclerosis.	Se realizó una búsqueda de la bibliografía presente y solo hubo unos pocos estudios que abordaran los polimorfismos de apoE en pacientes con periodontitis crónica y ninguno ha evaluado cómo ApoE4 afecta a la enfermedad aterosclerótica en pacientes con periodontitis crónica.	Los estudios experimentales han documentado constantemente la presencia de patógenos periodontales en las placas ateroscleróticas de ratones con deficiencia de ApoE.	La APOE4 podría ser potencialmente protector para las enfermedad periodontales pero los individuos se vuelven más propensos a enfermedades cardiovasculares. La APOE4 podría ser un marcador para los resultados de enfermedades sistémicas dentales y crónicas. Por lo tanto, se requieren más estudios clínicos y de laboratorio para investigar estos efectos.

<b><u>AUTOR Y AÑO</u></b>	<b><u>TIPO DE ESTUDIO</u></b>	<b><u>OBJETIVOS</u></b>	<b><u>MATERIAL Y MÉTODOS</u></b>	<b><u>RESULTADOS</u></b>	<b><u>CONCLUSIONES</u></b>
<b><i>Muñoz AE y cols.</i></b> <sup>(29)</sup>  2019	<u>RS y M</u>	Evaluar críticamente la evidencia que vincula la periodontitis (EP) y la hipertensión.	Se realizó una búsqueda sistemática de estudios publicados hasta diciembre de 2018. De 81 estudios seleccionados, 40 fueron incluidos en un meta-análisis cuantitativo.	La EP se asocia con mayores probabilidades de hipertensión y niveles más altos de presión arterial sistólica y diastólica. La evidencia que sugiere que la terapia periodontal podría reducir la presión arterial no es concluyente.	La evaluación de la salud oral y el manejo de la EP podrían mejorar la salud oral / general y la calidad de vida, además de que serían relevantes en el manejo de pacientes con hipertensión. Sin embargo, se necesitan estudios a largo plazo que determinen si el tratamiento periodontal beneficia a los pacientes y, reduce la morbilidad y la mortalidad.
<b><i>Liccardo D y cols.</i></b> <sup>(31)</sup>  2019	<u>R</u>	Analizar la existencia de un vínculo bidireccional entre la salud periodontal y patologías sistémicas como la diabetes o la enfermedad cardiovascular.	Se procedió realizar un revisión de la literatura sobre determinadas entidades patológicas y los estudios preclínicos más recientes y la evidencia epidemiológica.	Se observó la posible asociación entre la enfermedad periodontal y las ECV y como una política de salud eficaz debe centrarse en la periodontitis como un factor de riesgo relacionado con las ECV.	La prevención de las intervenciones periodontales debería ser incluidas en un programa integral de salud dirigido a prevenir o controlar de manera más eficaz las ECV.
<b><i>Mesa F y cols.</i></b> <sup>(32)</sup>  2019	<u>R</u>	Proporcionar información nueva y reciente sobre la relación entre periodontitis y riesgo cardiometabólico. Se destacan los comentarios sobre objetivos terapéuticos potenciales compartidos, como el papel del péptido 1 similar al glucagón.	Se procedió realizar un revisión de la literatura centrándose en al evidencia más reciente.	La asociación entre periodontitis y ECV ha sido confirmada por evidencia reciente. Sin embargo, aún se necesitan estudios longitudinales para obtener un conocimiento más profundo sobre la hipótesis de tesis y los vínculos entre ellas, así como su relación causal. También han surgido nuevas terapias como los nuevos agonistas del receptor GLP-1.	Una mejor y actualizada comprensión del vínculo existente entre ambas enfermedades pueden integrar el tratamiento periodontal como otro método de prevención y mantenimiento de enfermedades cardiovasculares.

## Discusión

Con respecto a lo que nos atañe en esta revisión bibliográfica realizada es determinar el objetivo principal de nuestro trabajo, más concretamente determinar si existe suficiente evidencia científica que apoye “*La asociación entre la enfermedad cardiovascular y la enfermedad periodontal*” basándonos en la máxima evidencia científica.

Cierto es que la revisión realizada en este trabajo permite actualmente confirmar como diferentes estudios refuerzan y afirmar la asociación existente entre la enfermedad periodontal y los eventos cardiovasculares, sea cuales fueren estos. Todos ellos hablan de la existencia de una asociación entre ellas pero existe una gran duda sobre la relación causal que las asocia <sup>(13,24, 28,29,30,31,32)</sup>.

Centrándonos en ello, se han realizado diferentes estudios y revisiones con el propósito de explicar dicha relación causal entre ambas entidades, explicando el motivo que interconecta o provoca determinada relación. No se ha llegado a determinar un concepto totalmente claro, por lo que iremos desarrollando las diferentes hipótesis planteadas según las revisiones de la literatura más reciente.

### **5.1. Implicación de la microbiota periodontopatógena en enfermedades cardiovasculares**

Muchos estudios han determinado como la interacción existente entre la respuesta de del huésped y la carga bacteriana a nivel del surco gingival sería uno de los mecanismos biológicos más elogiado entre la periodontitis y algunas enfermedades sistémicas crónicas, más concretamente como nos atañe en este caso, a las enfermedades cardiovasculares <sup>(8, 28,33)</sup>.

Más concretamente algunos informes indican la implicación de los efectos directos de la microbiota oral durante una bacteriemia relacionada a la disfunción vascular y su implicación en patologías como la hipertensión<sup>(29)</sup>.

De igual modo, estudios experimentales en animales indican que una respuesta inmune a un patógeno periodontal como la *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*) genera una elevación de la presión arterial (PA), inflamación vascular y disfunción endotelial <sup>(34)</sup>.

La carga de patógenos periodontales y sus derivados contribuyen tanto al desarrollo de aterosclerosis como a la ruptura de sus placas y por lo tanto a la aparición de infarto agudo de miocardio (IAM) en pacientes que presentan enfermedad periodontal, ya que diferente literatura ha demostrado como estos patógenos pueden ser localizados en determinadas placas de ateromas <sup>(30)</sup>. Ya autores como, Ohki T y cols.<sup>(35)</sup> observaron

como tres bacterias periodontopatógenas, más concretamente un 19.7% de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, 3.4% de *Porphyromonas gingivalis*, y un 2.3% de *Treponema denticola* estaban presentes en los trombos de los pacientes con IAM. Este concepto se refuerza por la existencia de estudios previos que confirmaban la presencia de especies de ADN bacteriano en 42 placas de ateroma donde entre las especies bacterianas más comúnmente encontradas fueron *P. gingivalis*, seguido de *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum* y *Campylobacter rectus*<sup>(36)</sup>. Esto nos confirma como las bacterias pueden pasar de un ámbito local como es la cavidad oral a sitios más distantes del organismo.

Estudios como el de *Imamura y cols.*<sup>(37)</sup> en 2003 determinaron como las *P. gingivalis* generar proteasas capaces de estimular la producción de matriz de metaloproteinasas (MMPs) y procesar las MMPs latentes para que se activen. Las MMPs forman parte de un papel primordial en la destrucción periodontal y por lo tanto en las enfermedades CV debido a su capacidad de ruptura de las placas de ateroma<sup>(38)</sup>. Esto nos refuerza más la hipótesis de asociación de periodontitis con ECV mediante determinada vía.

Contradictorio a esto, en un estudio realizado por *Kuula y cols.*<sup>(39)</sup> en 2009 sobre ratones donde se implantó *P. gingivalis* para generar pérdida ósea se observó como, después de la infección oral; el tamaño de partículas de HDL y LDL aumentaban en situaciones de deficiencia de MMP-8, lo que implicaría como las MMP-8 podrían tener un papel antiinflamatorio protector con respecto a los perfiles lipídicos sistémicos en la infección por *P. gingivalis*.

Finalmente con respecto a su papel a nivel inflamatorio, las bacterias periodontopatógenas y los lipopolisacáridos provenientes de ellos podrían liberar factores inflamatorios, tales como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  e interleucinas, cuyas funciones están bien establecidos en la aterogénesis; así como tener la capacidad de desarrollar la agregación plaquetaria y eventos tromboembólicos<sup>(40)</sup>.

En conclusión, la difusión de patógenos orales en el torrente sanguíneo parece ser el principal mecanismo que explica dicha relación.

## **5.2. Implicación de la inflamación en la asociación entre periodontitis y enfermedades cardiovasculares**

Tanto la enfermedad periodontal como los eventos cardiovasculares (CV) son dos entidades patológicas que tienen en común que se tratan de procesos inflamatorios crónicos y comparten un importante número de factores de riesgo, por lo que muchos

estudios se han planteado como estos procesos inflamatorios son los que interconectan ambas patologías.

En el caso de la periodontitis, el proceso inflamatorio comienza concretamente con la migración de células fagocitarias que migran al lugar de la lesión debido a que el epitelio gingival libera mediadores químicos que incluyen interleucinas (IL), prostaglandina E2 (PGE2), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), promoviendo dicha quimiotaxis<sup>(31)</sup>. Finalmente, se procede mediante la ayuda de proteínas plasmáticas de complemento y las células fagocíticas a la destrucción de bacterias y restos apoptóticos resultantes.

El gran paradigma surge cuando existe un sistema inmune insuficiente o las especies microbianas continúan creciendo, ya que se promueve la cronicidad de dicho sistema inflamatorio agudo produciéndose mediadores adicionales<sup>(41)</sup>.

Dicha cronicidad sostenida puede conllevar a eventos nocivos que podría vincular la enfermedad periodontal con la enfermedad cardiovascular<sup>(31)</sup>.

A nivel cardiovascular, uno de los grande predictores de este evento y capaz de preceder a fenómenos arterioescleróticos es la disfunción endotelial, la cual está provocada generalmente por la biodisponibilidad reducida óxido nitrico endógeno. Este provoca una restricción de la agregación plaquetaria, inhibe la unión de los leucocitos a las células endoteliales y evita la expresión de moléculas de adhesión<sup>(42)</sup>.

Debido a esto diferentes estudios han asociado un vínculo entre la periodontitis y dicha disfunción endotelial. Para ello, estudios como el de Higashi y cols. demostraron que, en sujetos afectados por periodontitis, la disfunción endotelial sin factores de riesgo cardiovascular o con hipertensión, se debió a una reducción en la biodisponibilidad del óxido nitroso y a la inflamación sistémica<sup>(43)</sup>.

A nivel de la asociación entre inflamación, patología cardiovascular y periodontitis, sabemos como niveles altos de proteínas reactivas C circulantes (PCR) se asocian a un mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares como el IAM o ICTUS y en pacientes con periodontitis el nivel de este proteína se ve elevada<sup>(44)</sup>. Motivo por el cual nos orientaría como ambos procesos inflamatorios comparte una asociación mediante la elevación de determinada proteína.

De igual modo, se observó que entidades como la insuficiencia cardiaca conllevan en si un proceso inflamatorio crónico que produce el daño del miocardio con la consiguiente disfunción y como el estrés oxidativo se ha descrito como un factor favorecedor a su desarrollo<sup>(45)</sup>. Para ello, solo dos estudios han determinado la asociación entra ambas

entidades, como fueron el de, primariamente, *Wood and Johnson* en 2004 o posteriormente *Fröhlich* en 2016.

Las lesiones aterogénicas son una de las principales causas de eventos cardiovasculares. El inicio y la propagación de estas pueden verse potenciadas por la periodontitis. Este fenómeno se explica ya que los microorganismo o sus efectos inflamatorios como el inicio o propagación de la respuesta de las células inmunitarias T provocan una disfunción endotelial, , modificación en LDL, atracción y maduración de monocitos, captación de lípidos o atracción y promoción de subconjuntos de células T Th1<sup>(46)</sup>.

Posteriormente, de igual modo dicha inflamación periodontal y la infección que la genera, según autores como *Schenkein y cols.*; podrían afectar a las etapas más avanzadas de la aterogénesis promoviendo la ruptura de las lesiones y la formación de trombos. Dicho suceso se generaría debido a los efectos que se produce en la migración de las células musculares lisas hacia la capa más íntima mediante la acción de las MMP y otras proteasas, la promoción de respuestas Th1, la generación de trombina y los efectos sobre la producción y degradación de colágeno<sup>(47)</sup>.

De nuevo, autores como *Schenkein y cols.* <sup>(47)</sup> propusieron 4 opciones de manifestación que reforzaran el vínculo entre la inflamación debida a los patógenos microbianos periodontales y las respuestas inflamatorias que afectan a las enfermedades cardiovasculares. Estas serian:

1. La presencia de marcadores y mediadores inflamatorios se encuentran elevadas en la concentración plasmática en paciente que presentan periodontitis. Dicho fenómeno puede deberse a que estas citoquinas y mediadores inflamatorios son producidos en la lesión periodontal; la cuál es una razón poco fuertemente reforzada por la evidencia literaria presente actualmente; o debido a que las bacterias, o sus componentes proinflamatorios, pueden estimular respuestas inflamatorias sistémicas.
2. La existencia de anticuerpos que pueden afectar a las respuestas inflamatorias patogénicas en la aterosclerosis. Se produce una estimulación del sistema inmune innato y adaptativo: generación de células Th autorreactivas y auto-antígeno de reacción cruzada debido a la mimetización molecular debido a patógenos periodontales.

3. La generación de un estado pro-trombótico por un aumento de marcadores trombóticos y hemostáticos de productos sistémicos y hepáticos en pacientes con periodontitis.
4. Se aumentan los niveles de síntesis de colesterol en el hígado que generan una dislipidemia y una modificación de los lípidos séricos inducidos por bacterias.

En conclusión, como hemos ido desarrollando a lo largo de este sub-apartado, existe diferente literatura y, más concretamente, mecanismos potenciales que explican la asociación entre ambas entidades y su correlación mediante mecanismos inflamatorios.

Por lo que la evidencia, de acuerdo a un meta-análisis, ha observado que los factores de riesgo de la ECV pueden reducirse con un tratamiento periodontal adecuada ya que se mejora la concentración plasmática de productos inflamatorios (PCR, IL-6, TNF- $\alpha$ ), trombóticos (fibrinógeno), marcadores metabólicos (triglicéridos, colesterol total, lipoproteína de alta densidad (HDL), hemoglobina glicosilada (HbA1c)) y se produce una mejora de la función endotelial<sup>(48)</sup>. Contradictoriamente, otro meta-análisis considera estas mejoras como limitadas y por lo tanto se hace necesario más estudios sobre el efecto a largo plazo del tratamiento periodontal en las enfermedades cardiovasculares.

### **5.3. Biomarcadores de riesgo**

Tanto las patologías cardiovasculares como la enfermedad periodontal, en cada una de sus formas, comparten factores de riesgo entre los que se encuentra presente, el hábito tabáquico, la diabetes, hábitos alimenticios y de vida poco saludables, etc; entre otros. Ciertamente es que en algunas situaciones esto nos puede explicar dicha asociación pero existe un cierto grupo de pacientes que presentan eventos cardiovasculares y de los cuales no se tiene constancia de determinados factores de riesgo. Para ello, la literatura ha abogado por la búsqueda de nuevos biomarcadores de riesgo que expresen el riesgo de determinados eventos cardiovasculares y la asociación con enfermedades de la cavidad oral como son las periodontales.

Para ello, tenemos estudios mediante investigación clínica como el de *Bullón y cols.*<sup>(27)</sup> que evaluaron el complejo **NLRP3-inflamasoma** como un posible biomarcador de riesgo cardiovascular (CVR) en hombres sanos y pacientes post-IAM. Se concluyó que los pacientes que padecieron un IAM y estuvieron en protocolos de asistencia de rehabilitación cardíaca expresaban niveles más elevados de ARNm del gen de NLRP3-inflamasoma y una menor expresión del gen de autofagia MAP-LC3, por lo que tanto

dicho complejo como la liberación de IL-1 $\beta$  asociada a este tienen potencial como biomarcadores de riesgo de eventos cardiovasculares.

Otro de los biomarcadores estudiados es la **apolipoproteína E4** (APOE4) y su influencia para el desarrollo de arteriosclerosis y su asociación con la enfermedad periodontal.

Exactamente, esta apolipoproteína E<sup>(49)</sup> se trata de una glicoproteína cuya función es la de estabilizar el metabolismo lipídico, más concretamente destinada a la realización de funciones de mantenimiento para sustentar la integridad de la estructura de la lipoproteína y actuar como interconector para receptores de lipoproteínas. El gen APOE es polimórfico y uno de sus alelos más comunes es el épsilon E4. El ApoE codificado con alelo E4 se caracteriza por la presencia de arginina en la posición 112 y 158. Esta modificación genera cambios a nivel de las interacciones de las lipoproteínas por lo que se afectan los niveles de lípidos, ya que el alelo ApoE4 está más asociado con un aumento del colesterol total y aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares<sup>(50)</sup>. Este fenómeno ya fue descrito primariamente por autores como *Kesaniemi y cols*<sup>(51)</sup> en 1987 anotando como la ApoE4 está asociado con una mayor absorción intestinal de colesterol.

Como ya sabemos, este aumento de los niveles de colesterol pueden conllevar a una serie de respuestas inflamatorias propensas a la formación de eventos aterosclerótico que se puede ver acelerado por la presencia de una enfermedad inflamatoria adyacente, como la EP. Por ello se plantea el paradigma de si existe asociación entre la presencia de ApoE4, enfermedad periodontal y patología cardiovascular.

A nivel periodontal, sabemos que la ApoE4 produce un aumento de los niveles de Vitamina D, la cuál es un factor inmunomodulador importante, que regula las respuestas inmunes en el epitelio gingival e influye en el grado de respuestas del huésped a *P. gingivalis*<sup>(52)</sup>. Por lo que podríamos pensar que dicho alelo podría proteger contra enfermedades periodontales en áreas endémicas deficientes en vitamina D.

En conclusión, la aparición de ApoE4 podría ser un ejemplo de pleiotropía antagónica, ya que este gen puede proteger frente a infecciones, por ejemplo las periodontales, de manera temprana pero con el desarrollo de la vida llegan a ser perjudiciales por su potencial de generar eventos cardiovasculares<sup>(50)</sup>. La existencia de pocos estudios de cohorte a largo plazo nos hace plantearnos la posible asociación causal entre APOE4, la enfermedad periodontal y la aterosclerosis, especialmente cuando se

considera la biopelícula periodontal y sus posibles efectos aterogénicos. Se es necesario estudios a largo plazo y esto podría llegar a generar nuevas vías de investigación.

Finalmente, otro de los biomarcadores a remarcar es la conocida como **leptina**. La leptina es una hormona polipeptídica derivada principalmente del tejido adiposo blanco. El nivel de leptina presente en el cuerpo es proporcional a la grasa presente acumulada en el cuerpo, por lo que principalmente se encuentra elevada en pacientes con un IMC que indique sobrepeso<sup>(53)</sup>. Este fenómeno es uno de los factores de riesgo comunes que podría asociar las enfermedades cardiovasculares y la periodontitis.

De manera individual, en las enfermedades cardiovasculares determinada hormona polipéptida ha sido relacionada con su actividad en la regulación del flujo sanguíneo miocárdico y actúa como una sustancia vasoactiva así como su asociación con los niveles de PCR el cuál como ya sabemos se trata de marcador de la inflamación crónica y un fuerte indicador de enfermedades cardiovasculares<sup>(54)</sup>. En las enfermedades periodontales, la leptina disminuye la formación de hueso a través de las vías nerviosas centrales, y estimula la formación de hueso a través de sus efectos periféricos directos sobre las células ósea. Dichos niveles de leptina se pueden ver afectados, concretamente disminuyendo, tras la inflamación provocada por la enfermedad periodontal y el desarrollo de esta patología.

Para relacionar ambas patologías mediante dicho biomarcador, autores como *Karthikeyan y Pradeep* <sup>(55)</sup> determinaron que durante la progresión de la enfermedad periodontal y la destrucción periodontal se producía un aumento de leptina sérica, disminuyendo por lo tanto los niveles de esta a nivel gingival. Por lo que dicho aumento generaría una asociación con los niveles de PCR, que se encuentra elevados en la enfermedad periodontales y como hemos visto a lo largo de dicha revisión es un indicador de enfermedad cardiovascular. Finalmente, se concluye la existencia de un estudio que relaciona la presencia leptina, la periodontitis y las enfermedades cardiovasculares.

#### **5.4. La influencia de la susceptibilidad genética para determinar dicha asociación**

Diferentes autores han planteado la hipótesis de como la susceptibilidad genética puede influenciar en determinada asociación patológica. Esto nos orientaría sobre la existencia de un fenotipo genéticamente determinado que predispone tanto a la aterosclerosis como a la hiperrespuesta inmunitaria del huésped a los patógenos, aunque tratándose de enfermedades poligénicas esto genera un gran desafío para la ciencia.

Actualmente, los estudios de genes candidatos a gran escala han relacionado la periodontitis significativamente con la variación en solo cuatro genes. Tres de los loci también se han asociado con el riesgo de eventos cardiovasculares coronarios, y el que se responde con mayor frecuencia es la variación observada en el locus 9p21.3<sup>(56)</sup>.

Finalmente, queda remarcar como, además de dichas variaciones genéticas interindividual, los mecanismos de respuesta individual del huésped también se ven afectados por diferencias específicas de la población, como por ejemplo, el origen étnico, los hábitos alimenticios y las disponibilidades nutricionales y factores de estilo de vida<sup>(47)</sup>. Estas consideraciones dificultan generar el vínculo causal entre periodontitis y ECV.

## 6. Conclusiones

Tras un repaso de la literatura presente hemos llegado a concluir según nuestros objetivos planteados que:

1. Existe evidencia científica que afirmar la asociación existente entre la enfermedad periodontal y los eventos cardiovasculares; y como la enfermedad periodontal llega a ser un factor de riesgo para este.
2. La relación causal de dicha asociación no ha sido reforzada científicamente según la literatura, existiendo por lo tanto muchas vías posibles que explicarían dicha asociación pero no las relacionarían con un agente causal único.
3. Tanto la enfermedad periodontal como los eventos cardiovasculares son patologías multifactoriales lo que nos dificulta determinar dicha relación causal.
4. La difusión de patógenos orales en el torrente sanguíneo parece ser el principal mecanismo que explica dicha relación reforzando un proceso inflamatorio sistémico desfavorable para la generación de eventos cardiovasculares.
5. Los factores de riesgo de la ECV pueden reducirse con un tratamiento periodontal adecuado ya que se mejoraría lo niveles en la concentración plasmática de productos inflamatorios, trombóticos, marcadores metabólicos y una mejoría en la función endotelial. A pesar de ello, los datos obtenidos llegan a ser insuficientes y se necesitan estudios clínicos a largo plazo.
6. El complejo NLRP3-inflamasoma y el aumento del nivel de leptina sérico pueden ser considerados como biomarcadores de riesgo de la enfermedades

cardiovasculares. Para reforzar estos estudios se necesitan estudios más a largo plazo.

7. La apolipoproteína E4 juega un papel de pleiotropía antagónica, ya que de manera temprana juega un papel protector en las enfermedades periodontales pero, de manera tardía, podría ser un factor de riesgo potenciador de eventos cardiovasculares.
8. Ambas enfermedades se tratan de patologías poligenéticas, lo que nos dificulta determinar su asociación debido a la susceptibilidad genética individualizada de cada persona y los mecanismos de respuesta individualizados de cada huésped.

## 7. Referencias bibliográficas.

1. Hill, D.A. & Artis D. *Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. Annu Rev Immunol.* 2010;28:623-667.
2. Saini R, Marawar PP, Shete S, Saini S. *Periodontitis, a true infection. J Glob Infect Dis.* 2009 Jul;1(2):149-50.
3. Bascones Martínez A., Figuro Ruiz E.. *Las enfermedades periodontales como infecciones bacterianas. Avances en Periodoncia.* 2005 Dic; 17(3):147-156.
4. Papapanou, P., Lindhe J. *Epidemiología de las enfermedades periodontales. En: Niklaus P. Lang, Jan Lindhe, directores. Periodontología clínica e implantología odontológica. 6ª edición. Madrid: Editorial médica panamericana; 2017. p. 125-166.*
5. Caton, J, Armitage, G, Berglundh, T, et al. *A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. J Clin Periodontol.* 2018; 45( Suppl 20): S1– S8.
6. Sanz M., Papapanou, P. *Nueva clasificación de las enfermedades periodontales y periimplantarias. Rev. Perio. y Osteo. Periodoncia clínica, 2015;Vol. 15.*
7. Herrera D, Figuro E, Shapira L, Jin L, Sanz M. *La nueva clasificación de las enfermedades periodontales y periimplantarias. Revista científica de la Sociedad Española de Periodoncia.* 2018; 11(1): p. 94-110.
8. Demmer, R.T. and Papapanou, P.N., *Epidemiologic patterns of chronic and aggressive periodontitis. Periodontology 2000, 2010;53:28-44.*
9. Kingman, A. and Albandar, J.M., *Methodological aspects of epidemiological studies of periodontal diseases. Periodontology 2000,2002;29:11-30.*
10. König J, Holtfreter B, Kocher T. *Periodontal health in Europe: future trends based on treatment needs and the provision of periodontal services. Eur J Dent Educ.* 2010, Suppl 1:4-24.
11. Seymour G.J., Berglundh T., Trombelli L. *Patogenia de la periodontitis. En: Niklaus P. Lang, Jan Lindhe, directores. Periodontología clínica e implantología odontológica. 6ª edición. Madrid: Editorial médica panamericana; 2017. p. 256-269.*

12. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, et al. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 134-44.
13. Ahmed U, Tanwir F. Association of periodontal pathogenesis and cardiovascular diseases: A literature review. *Oral Heal Prev Dent*. 2015;13(1):21-7.
14. Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Jambon JJ. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein levels. *J Periodontol* 2001;72:1221-1227
15. Seymour G.J., Trombelli L, Berglundh T. Patogenia de la gingivitis. En: Niklaus P. Lang, Jan Lindhe, directores. *Periodontología clínica e implantología odontológica*. 6ª edición. Madrid: Editorial médica panamericana; 2017. p. 241-255.
16. Han YW, Houcken W, Loos BG, Schenkein HA, Tezal M. Periodontal disease, atherosclerosis, adverse pregnancy outcomes, and head-and-neck cancer. *Adv Dent Res*. 2014;26(1):47-55.
17. World Health Organization. *Global status report on noncommunicable diseases 2014*. Disponible en:  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148114/9789241564854\\_eng.pdf;jsessionid=4607F5223D2DB02DC74777A41B6DBF96?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148114/9789241564854_eng.pdf;jsessionid=4607F5223D2DB02DC74777A41B6DBF96?sequence=1).
18. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e146-603.
19. AHA Scientific Statement. American Heart Association guide for improving cardiovascular health at the community level, 2013 Update. *Circulation* 2013;127:1730-1753.
20. Lowe GD. Etiopathogenesis of cardiovascular disease: hemostasis, thrombosis, and vascular medicine. *Ann Periodontol*. 1998 Jul;3(1):121-6.
21. Torrades S. Enfermedades cardiovasculares. *Offarm*. 2007;26(6):102-4.
22. Bullón P, Cano-García FJ, Alcocer-Gómez E, Varela-López A, Roman-Malo L, Ruiz-Salmerón RJ, et al. Could NLRP3-Inflammasome Be a Cardiovascular Risk Biomarker in Acute Myocardial Infarction Patients? *Antioxidants Redox Signal*. 2017;27(5):269-75.
23. D.E. Ford, T.P. Erlinger. Depression and C-reactive protein in US adults: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*, 2004;164(9):1010-1014
24. Carrizales-Sepúlveda EF, Ordaz-Farías A, Vera-Pineda R, Flores-Ramírez R. Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. *Hear Lung Circ*. 2018;27(11):1327-34.
25. Golia E, Limongelli G, Natale F, Fimiani F, Maddaloni V, Pariggiano I, et al. Inflammation and cardiovascular disease: from pathogenesis to therapeutic target. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:435.
26. Ríos Santos J, Ridao Sacie C, S MG, Bullón P. Odontología basada en la evidencia (I): Formulación de una pregunta a partir del problema clínico del paciente. *Arch Odontoestomatol*. 2003;19(1):577-84
27. Ridao Sacie C, Mora Gragera S, Martín López P, Ríos Santos J. Odontología basada en la evidencia (II): Estrategia de búsqueda. *Arch Odontoestomatol*. 2004;20(II):9-16.

28. Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J, et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J.* 2019;42(1):27–35.
29. Muñoz Aguilera E, Suvan J, Buti J, Czesnikiewicz-Guzik M, Barbosa Ribeiro A, Orlandi M, et al. Periodontitis is associated with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Res.* 2020;116(1):28–39.
30. Xu S, Song M, Xiong Y, Liu X, He Y, Qin Z. The association between periodontal disease and the risk of myocardial infarction: a pooled analysis of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017 Feb;17(1):50.
31. Liccardo D, Cannavo A, Spagnuolo G, Ferrara N, Cittadini A, Rengo C, et al. Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6).
32. Mesa F, Magan-Fernandez A, Castellino G, Chianetta R, Nibali L, Rizzo M. Periodontitis and mechanisms of cardiometabolic risk: Novel insights and future perspectives. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2019;1865(2):476–84.
33. Tonetti MS, Dyke TE. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol* 2013;40:S24.
34. Czesnikiewicz-Guzik M, Nosalski R, Mikolajczyk TP, Vidler F, Dohnal T, Dembowska E, Graham D, Harrison DG, Guzik TJ. Th1-type immune responses to *Porphyromonas gingivalis* antigens exacerbate angiotensin II-dependent hypertension and vascular dysfunction. *Br J Pharmacol* 2019;176:1922–1931.
35. Ohki T, Itabashi Y, Kohno T, Yoshizawa A, Nishikubo S, Watanabe S, et al. Detection of periodontal bacteria in thrombi of patients with acute myocardial infarction by polymerase chain reaction. *Am Heart J.* 2012;163(2):164–7.
36. Figuera E, Sanchez-Beltran M, Cuesta-Frechoso S, Tejerina JM, del Castro JA, Gutierrez JM, et al. Detection of periodontal bacteria in atheromatous plaque by nested polymerase chain reaction. *J Periodontol* 2011;82(10):1469-77.
37. Imamura, T., Travis, J. & Potempa, J. The biphasic virulence activities of gingipains: activation and inactivation of host proteins. *Current Protein & Peptide Science*, 2003; 4, 443–450.
38. Hajishengallis, G., Sharma, A., Russell, M. W. & Genco, R. J. Interactions of oral pathogens with toll-like receptors: possible role in atherosclerosis. *Ann Periodontol.* 2002;7(1):72–78.
39. Kuula, H., Salo, T., Pirila, E., Tuomainen, A. M., Jauhiainen, M., Uitto, V. J., Tjaderhane, L., Pussinen, P. J. & Sorsa, T. Local and systemic responses in matrix metalloproteinase 8-deficient mice during *Porphyromonas gingivalis*-induced periodontitis. *Infection and Immunity.* 2009;77(2): 850–859.
40. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32(9):2045–51.
41. Hasturk, H.; Kantarci, A. Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. *Periodontol* 2000. 2015; 69: 255–273
42. Radomski, M.W.; Palmer, R.M.; Moncada, S. Comparative pharmacology of endothelium-derived relaxing factor, nitric oxide and prostacyclin in platelets. *Br. J.*

- Pharmacol.* 1987; 92(1):181-7.
43. Higashi, Y.; Goto, C.; Jitsuiki, D.; Umemura, T.; Nishioka, K.; Hidaka, T.; Takemoto, H.; Nakamura, S.; Soga, J.; Chayama, K.; et al. Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension* 2008; 51(2):446–453.
  44. Gomes-Filho IS, Freitas Coelho JM, da Cruz SS, Passos JS, Teixeira de Freitas CO, Aragao Farias NS, et al. Chronic periodontitis and C-reactive protein levels. *J Periodontol* 2011;82(7):969–78.
  45. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301:H2181–90.
  46. Andersson, J., Libby, P. & Hansson, G. K. (2010) Adaptive immunity and atherosclerosis. *Clinical Immunology* 134, 33–46.
  47. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol.* 2013;40 Suppl 1:S51-69.
  48. Teeuw WJ, Slot DE, Susanto H, Gerdes VE, Abbas F, D’Aiuto F, Kastelein JJ, Loos BG. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2014;41(1):70–79
  49. Mahley, R. W. Apolipoprotein E: From cardiovascular disease to neurodegenerative disorders. *Journal of Molecular Medicine*,2016; 94(7), 739–746.
  50. Pereira LC, Nascimento JCR, Rêgo JMC, Canuto KM, Crespo-Lopez ME, Alvarez-Leite JI, et al. Apolipoprotein E, periodontal disease and the risk for atherosclerosis: a review. *Arch Oral Biol.* 2019;98:204–12.
  51. Kesaniemi, Y. A., Ehnholm, C., & Miettinen, T. A. Intestinal cholesterol absorption efficiency in man is related to apoprotein E phenotype. *The Journal of Clinical Investigation*,1987; 80(2):578–581.
  52. De, F. A., Fiorentino, M., Guida, L., Annunziata, M., Nastri, L., & Rizzo, A. Vitamin D reduces the inflammatory response by *Porphyromonas gingivalis* infection by modulating human beta-defensin-3 in human gingival epithelium and periodontal ligament cells. *International Immunopharmacology*, 2017;47: 106–117.
  53. Jain H, Mulay S. Relationship between periodontitis and systemic diseases: leptin, a new biomarker? *Indian J Dent Res.* 2014;25(5):657–61.
  54. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study. *Circulation* 2001;104:3052-6.
  55. Karthikeyan BV, Pradeep AR. Gingival crevicular fluid and serum leptin: Their relationship to periodontal health and disease. *J Clin Periodontol* 2007;34:467-72.
  56. Aarabi G, Zeller T, Sedorf H, Reissmann DR, Heydecke G, Schaefer AS, et al. Genetic Susceptibility Contributing to Periodontal and Cardiovascular Disease. *J Dent Res.* 2017;96(6):610–7.