



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA

Tesis Doctoral:

**Interrelación entre la Enfermedad
Periodontal y el Infarto Agudo de
Miocardio. Evaluación clínica.**

Carmen María Díaz Castro

Sevilla, 2017

Carmen María Díaz Castro

Sevilla, 2017

D. PEDRO BULLÓN FERNÁNDEZ, Doctor en Medicina y Cirugía, Catedrático del Departamento de Estomatología de la Universidad de Sevilla y director del Máster de Periodoncia e Implantes de la Universidad de Sevilla:

CERTIFICA

Que el trabajo titulado “Interrelación entre la Enfermedad Periodontal y el Infarto Agudo de Miocardio. Evaluación clínica.”, desarrollado por Dña. Carmen María Díaz Castro, para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Sevilla ha sido realizado bajo mi dirección, estando conforme con su presentación como Trabajo de Investigación.

Y para que así conste, firmo el presente documento en Sevilla a 30 de Mayo 2017.

Fdo.:

D. Pedro Bullón Fernández

A mis padres

Agradecimientos

Al Dr. Profesor Pedro Bullón, director de esta tesis, por haberme acogido en su grupo de investigación, por haberme dirigido y formado durante todos estos años, y por haberme transmitido la pasión por la investigación.

A todas las personas que han participado y han hecho posible que este trabajo se lleve a cabo : a Belén Pérez, Karina Flores y Beatriz Bullón por todo el esfuerzo y buenos momentos que compartimos durante el desarrollo de esta investigación.; a Patricia Fernández y Mario Cordero, por su colaboración en el procesamiento de las pruebas realizadas a los pacientes; a Ana Fernández Palacín, por su participación en el desarrollo estadístico de este trabajo; y al personal del Hospital Universitario Virgen Macarena por su colaboración desinteresada en la realización de este trabajo.

Al Dr. Mariano Herrero, referente para mí en esta profesión, por el apoyo y confianza depositados en mí. Por transmitirme la pasión y el respeto por esta profesión y por las cosas bien hechas. Por sus consejos y por las horas de escucha.

A todos las amistades que he ido encontrado en esta profesión: Reyes Jaramillo, Lucía Maestre, Rocío Rojano, Arancha Escribano, Mariano Requena, Fernando Paúl, Eva Bueno, Paula López y Paulo Ribeiro ya que gracias a su compañerismo, cariño y apoyo moral han aportado en un alto porcentaje a mis ganas de seguir adelante en mi carrera profesional.

A mis amigos, a los que no voy a enumerar para evitar dejarme a alguno injustamente en el tintero, por su confianza, ánimo y aliento..

Por último, aunque no menos importante, a mis padres y hermana, por apoyarme de manera incondicional en cada proyecto en que se me ocurre embarcarme, por hacer posible que vaya alcanzando mis metas.

Índice

ÍNDICE

• Enfermedad periodontal	Pág. 12
○ Definición	Pág. 12
○ Epidemiología	Pág. 13
○ Etiopatogenia	Pág. 13
○ Factores de riesgo	Pág. 22
○ Enfermedad periodontal y enfermedades sistémicas	Pág. 32
• Enfermedad cardiovascular	Pág. 42
○ Definición	Pág. 42
○ Epidemiología	Pág. 42
○ Etiopatogenia	Pág. 43
○ Factores de riesgo	Pág. 52
• Enfermedad periodontal y enfermedad cardiovascular	Pág. 58
○ Enfermedad periodontal, infección e inflamación	Pág. 64
○ Enfermedad periodontal y disfunción endotelial	Pág. 73
○ Enfermedad periodontal y la aterosclerosis de carótida ..	Pág. 78
○ Enfermedad periodontal y los eventos cardiovasculares ...	Pág. 80
○ Enfermedad cardiovascular y los patógenos periodontales .	Pág. 81
○ Estudios de polimorfismos	Pág. 88
• Planteamiento del problema	Pág. 92
○ Objetivos del estudio	Pág. 93

○ Aplicabilidad de los resultados	Pág. 94
• Material y método	Pág. 95
○ Comité de ética	Pág. 96
○ Ámbito del estudio	Pág. 96
○ Población de estudio	Pág. 96
○ Criterios de selección de los pacientes	Pág. 97
○ Método clínico	Pág. 98
○ Método estadístico	Pág. 101
○ Aspectos éticos y legal	Pág. 106
• Resultados	Pág. 108
○ Características de la población de estudio	Pág. 109
○ Características antropométricas	Pág. 112
○ Características bioquímicas	Pág. 114
○ Características periodontales	Pág. 115
○ Correlaciones	Pág. 119
○ Regresión logística	Pág. 141
• Discusión	Pág. 142
○ Nº de dientes perdidos	Pág. 146
○ Estudios pacientes con y sin periodontitis	Pág. 148
○ Estudios periodontitis - IAM	Pág. 150
• Conclusiones	Pág. 160

• Abreviaturas	Pág. 162
• Anexos	Pág. 166
• Resumen	Pág. 170
• Bibliografía	Pág. 174

Introducción

ENFERMEDAD PERIODONTAL

DEFINICIÓN

Las enfermedades periodontales constituyen un grupo de patologías caracterizadas por afectar a los tejidos periodontales. El periodonto, una unidad funcional y de desarrollo, está constituido por la encía (periodonto de revestimiento), ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar (periodonto de soporte). Su función es mantener el diente unido al alveolo, así como actuar de barrera o sellado entre el medio externo bucal y el medio interno. Dentro de las patologías periodontales, la más frecuente es la gingivitis que afecta a los tejidos de revestimiento (encías).

La **gingivitis** es un proceso inflamatorio restringido a la encía, sin afectación ni destrucción de los tejidos de soporte, por lo que es un proceso reversible.

La **periodontitis** es una enfermedad infecciosa que produce inflamación de los tejidos de soporte y pérdida o destrucción de los tejidos periodontales de soporte (ligamento periodontal, hueso alveolar y cemento), con pérdida de inserción clínica, pérdida de hueso alveolar y la formación de bolsas periodontales. Puede presentarse recesión, aumento de la encía, sangrado, movilidad aumentada o exfoliación del diente.

La encía sana es de color rosa, su contorno es festoneado, el margen es afilado, la textura es firme y presenta un punteado característico como en “piel de naranja”. Cuando la encía está inflamada todas estas características se pierden y la encía se vuelve roja, blanda, edematosa, aumentada de tamaño y sangra fácilmente por la presión o roce con una sonda periodontal.

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente el 15-35% de la población adulta de los países industrializados sufre enfermedad periodontal. (1) La periodontitis se encuentra presente en el 15% de los adultos de entre 21 y 50 años y en más del 30% de los pacientes mayores de 50 años. (2, 3) Se estima que la enfermedad periodontal leve-moderada afecta al 30-50% y la severa aparece en el 10-15% de la población. (4-6). La enfermedad periodontal avanzada afecta a un porcentaje relativamente pequeño de adultos y es más común en personas mayores. (7) En los EE.UU el 40% de los adultos mayores de 50 años presentan edentulismo parcial o total por periodontitis. (2)

ETIOPATOGENIA

En 1997, Page & Kornman propusieron el siguiente modelo de patogénesis de la enfermedad periodontal:

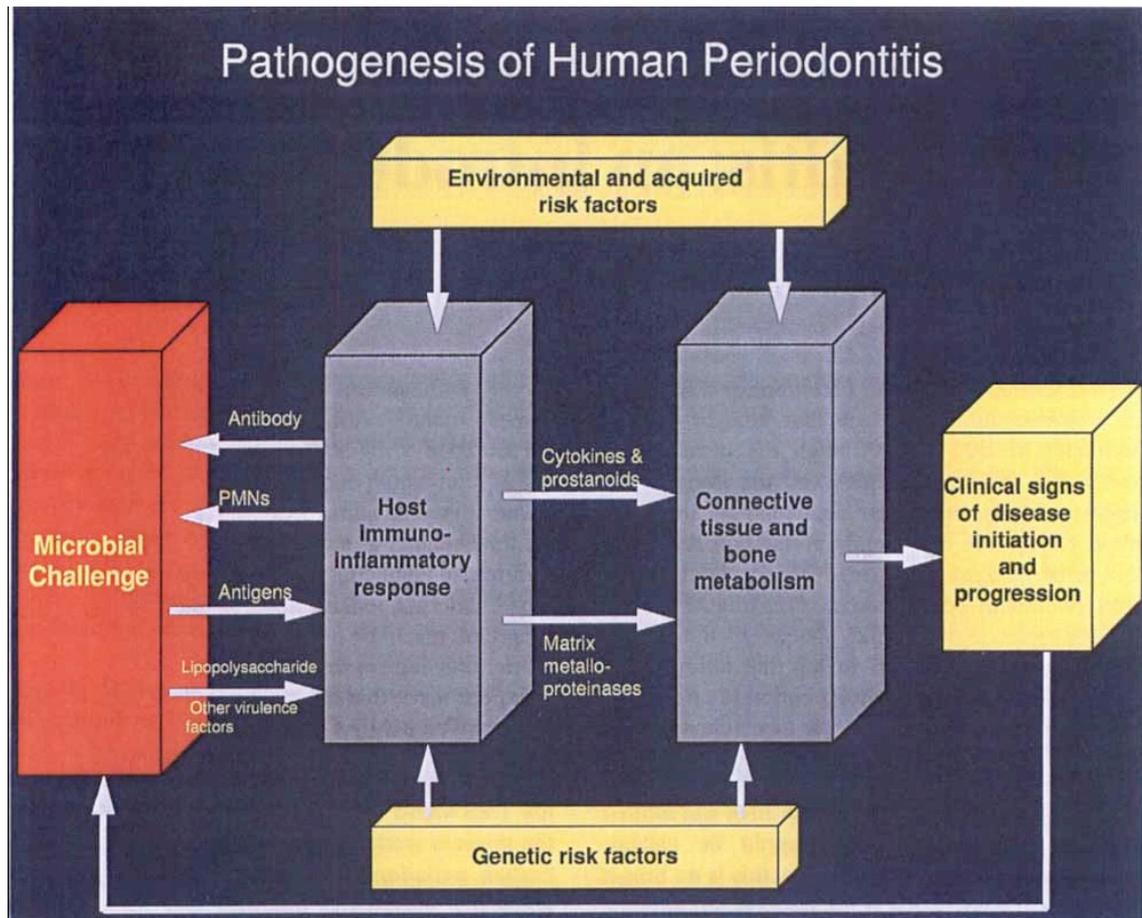


Fig. 1: Modelo de patogénesis propuesto por Page & Kornman. (Tomada de Page 1997)

La enfermedad periodontal se inicia y perpetúa por un pequeño grupo de, predominantemente, bacterias Gramnegativas, anaerobias o microaerófilas que colonizan el área subgingival. La mayoría de las periodontitis humanas están causadas por *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* y *Agregatibacter actinomycetemcomitans*. Aunque las bacterias son esenciales, son insuficientes para que la enfermedad ocurra. Factores del hospedador como la herencia, el tabaco y otros factores de riesgo pueden ser más responsables que las bacterias en la aparición de la enfermedad y su severidad.

Recientemente se ha investigado acerca de cómo estas bacterias producen las bolsas periodontales, la conversión del epitelio de unión en epitelio de la bolsa y destrucción del hueso alveolar, tejido conectivo y ligamento periodontal.

Las bacterias pueden causar esta destrucción de dos maneras:

- Directa: algunas sustancias producidas por las propias bacterias pueden dañar directamente las células y tejidos periodontales.

- Indirecta: componentes de estas bacterias pueden activar el sistema inflamatorio (innato) o el sistema inmunitario (específico) celular y humoral que serán los que realmente produzcan la lesión en el periodonto. La enfermedad puede ser más destructiva si aspectos específicos de los mecanismos de la defensa del huésped dentro de los tejidos son más exuberantes. Esto parece ocurrir, al menos en parte, debido a la hiperrespuesta de los factores del huésped (intrínsecos-genéticos-, e inducidos) o al incremento de las bacterias dentro de los tejidos como consecuencia de los mecanismos de control bacterianos en el surco gingival.

Antígenos, otros factores de virulencia y, en algunos casos, bacterias invasoras componen el desafío microbiano y el huésped responde con una respuesta inflamatoria e inmune inmediata. La respuesta del hospedador resulta en la producción de citoquinas, eicosanoides, otros mediadores inflamatorios como quininas, productos del sistema del complemento y metaloproteinasas de la matriz que perpetúan la respuesta y median la destrucción del tejido conectivo y del hueso. Todos estos eventos son influenciados por modificadores (genéticos y ambientales o adquiridos). El cuadro clínico observado es

consecuencia de la suma de estos eventos. La severidad y el grado de progresión de la enfermedad retroalimenta la naturaleza y magnitud el desafío microbiano. (8)

A continuación se describe como se inician y desarrollan las enfermedades periodontales y que mecanismos y mediadores de la inflamación participan:

1. PROCESOS DESTRUCTIVOS BACTERIANOS

Las bacterias pueden dañar las células y las estructuras periodontales por medio de dos mecanismos:

- Liberación de enzimas, toxinas y productos de desecho. Las lesiones se producen principalmente por este motivo. Las bacterias producen gran variedad de enzimas. Principalmente proteasas.
- Invasión de los tejidos blandos periodontales por parte de los microorganismos.

Proteasas

Son enzimas que degradan proteínas a través de hidrólisis de los enlaces peptídicos y pueden ser clasificadas en dos grandes grupos: endopeptidasas y exopeptidasas (según sea la localización de la actividad de la enzima sobre su sustrato).

La liberación de estas enzimas en los tejidos gingivales y el líquido gingival produce una reacción inflamatoria y daña el tejido conjuntivo a través de diferentes vías. En contraste, los inhibidores de la proteasas pueden amortiguar el proceso inflamatorio. (9)

Lipopolisacáridos

Los lipopolisacáridos son endotoxinas liberadas por los microorganismos. Aquellos LPS de los microorganismos gram-negativos son capaces de desencadenar tanto la

respuesta inflamatoria como la inmunitaria, al interaccionar con células del huésped. Muchas de las funciones atribuidas a los LPS se asocian con su capacidad de estimular la producción de citocinas y tienen un potente efecto sobre la coagulación sanguínea y la activación del sistema del complemento. Estos LPS causan la liberación de intermediarios químicos de la inflamación que producen un aumento de la permeabilidad vascular y, por su actividad quimiotáctica, estimulan el movimiento de las células inflamatorias y su acumulación en los tejidos gingivales. Además, estimulan a los leucocitos para que liberen agentes proinflamatorios y citocinas. (9)

2. RESPUESTA DEL HUÉSPED

Aunque las enzimas y productos del metabolismo bacteriano son capaces de producir el daño directo de los tejidos periodontales, su principal acción va a ser estimular a las células del huésped en la producción de mediadores que desencadenen la respuesta contra la infección, que será lo que verdaderamente causa la destrucción primero de los tejidos conectivos y posteriormente del tejido óseo periodontal.

A) RESPUESTA INFLAMATORIA:

Esta respuesta se desencadena sin necesidad de ningún contacto previo con los microorganismos causantes de la enfermedad periodontal.

Los productos de desecho, enzimas y componentes de la superficie de los microorganismos del biofilm subgingival provocan la irritación de los tejidos gingivales del huésped, estimulando a las células epiteliales para que produzcan citocinas proinflamatorias y otros mediadores de la inflamación que provocarán la migración de los neutrófilos o leucocitos polimorfonucleares hacia el surco gingival. También son atraídos a esta área monocitos, macrófagos y linfocitos.

Polimorfonucleares

Son los leucocitos predominantes en el surco y la bolsa. Los PMN son atraídos desde la circulación hacia el área afectada a través de estímulos quimiotácticos, tanto de origen bacteriano (LPS en bacterias Gramnegativas, FLMP en Grampositivas) como del propio huésped (quimioquinas como la IL-8, Leucotrieno B4 y moléculas derivadas del sistema del complemento) y de moléculas de adhesión (como el ICAM-1 y ELAM-1)

La elastasa, una proteasa de tipo serina, se encuentra almacenada en los gránulos primarios de los PMN y puede causar destrucción tisular. Se encuentra aumentada en los sitios de inflamación gingival. La lactoferrina está almacenada en los gránulos secundarios de los PMN y su liberación durante la migración de estas células se asocia con su activación. Se encontraron diferencias en las cantidades relativas de elastasa y lactoferrina en sitios periodontales con diferente grado de inflamación.

Los PMN constituyen la primera línea defensiva contra los patógenos periodontales. Una vez se encuentran en el surco gingival comienzan a fagocitar bacterias, ayudados por el sistema del complemento y por los anticuerpos que actúan agregando los microorganismos (opsonización).

Si no son capaces de detener o reducir el proceso de la enfermedad se desencadenará la respuesta inmunitaria.

Macrófagos

Se encargan de la limpieza, es decir, fagocitan en el surco a los PMN impidiendo así que estos liberen sus enzimas de forma descontrolada y puedan causar más daño e irritación a los tejidos.

Además los macrófagos presentan el antígeno a los linfocitos T y B para desencadenar la respuesta inmune. Esta función la llevan a cabo los macrófagos presentes en el tejido conectivo y no en el surco. (9, 10)

B) RESPUESTA INMUNITARIA O ESPECÍFICA:

Esta respuesta requiere un contacto previo con los microorganismos. Se desarrolla de la siguiente manera:

- El antígeno bacteriano penetra en el tejido conectivo.
- Macrófagos y células de Langerhans (ambas son células presentadoras de antígenos) reconocen y procesan al antígeno.
- Estas células migran hacia ganglios linfáticos.
- Presentan a los linfocitos los antígenos.
- Se produce la estimulación y proliferación de los linfocitos T y B.
- Los linfocitos migran al sitio de la exposición bacteriana.

Hay dos tipos de respuesta inmunitaria: la respuesta humoral (mediada por linfocitos B que liberan anticuerpos y se convierten en células plasmáticas) y la respuesta celular (mediada por linfocitos T). Los linfocitos TH se encargan de regular ambas respuestas por medio de la liberación de citocinas. Los TH1 promueven la respuesta celular mediante la liberación de IL-2, IFN- γ Y TNF- β . Los TH2 promueven la respuesta humoral mediante la liberación de IL-4, 5, 6, 10 y 13.

La acumulación de PMN, macrófagos y linfocitos en el surco y tejidos gingivales tiene como resultado la producción de numerosas enzimas que desencadenan efectos adversos tanto para los tejidos del huésped como para los microorganismos. El infiltrado inflamatorio para realizar su función requiere de un espacio físico, por lo que se producirá destrucción del tejido epitelial y conectivo. Esta destrucción es llevada a

cabo por enzimas proteolíticas liberadas por los PMN y fibroblastos. Estas enzimas se encargan de la degradación de colágeno y demás componentes de la matriz extracelular del tejido conectivo. Son fundamentalmente proteasas y MMP.

Al extenderse la infiltración, comienza a reabsorberse hueso con el fin de dejar más espacio para las células defensivas y se forma un tejido de granulación muy vascularizado y lleno de células plasmáticas productoras de anticuerpos. Este tejido de granulación requerirá aún de más espacio y muchas de sus células producirán enzimas y citocinas que de forma directa o indirecta degradarán aún más el tejido conectivo y el hueso. La destrucción del hueso se debe a dos mecanismos: inhibición de la acción y diferenciación de los osteoblastos y estimulación de la acción y diferenciación de los osteoclastos. Las moléculas que intervienen en la destrucción son: citocinas (IL-1, 6, TNF- α) y prostaglandinas (en especial la E2)

Citocinas

Las citocinas son proteínas solubles secretadas por las células que participan en la respuesta innata y adaptativa del huésped y actúan como moléculas mensajeras que transmiten señales de una célula a otra. Cumplen con diferentes funciones que incluyen la iniciación y el mantenimiento de las respuestas inmunitarias e inflamatoria, y la respuesta y regulación del crecimiento y diferenciación de las células.

De todo el extenso grupo de citocinas destacan las interleucinas, que actúan sobre todo en la interconexión celular entre leucocitos y otras células asociadas con la respuesta inflamatoria. La IL-1 α , la IL-1 β y el TNF- α estimulan la resorción ósea e inhiben la formación de hueso. (1, 8, 9)

Prostaglandinas

Las prostaglandinas son derivados del ácido araquidónico y mediadores importantes de la inflamación. Los macrófagos, pero también otras muchas células producen PG, en especial PGE₂. La PGE₂ es un potente vasodilatador e inductor de la producción de citocinas por diferentes tipos celulares. Además actúa sobre los fibroblastos y los osteoclastos para inducir la liberación de MPM.

Metaloproteinasas de la matriz

El periodonto está compuesto por elementos fibrosos como el colágeno, la elastina y glicoproteínas, minerales, lípidos, agua y factores de crecimiento. Además existe una gran variedad de componentes de la matriz extracelular. Todos estos componentes se encuentran en constante estado de renovación. Las MPM son responsables de la remodelación y degradación de los componentes matriciales.

La investigación ha sugerido que las MPM provenientes de los PMN (colagenasa de PMN) participarían en la destrucción tisular en la periodontitis.

Una característica de los tejidos conjuntivos, y en particular el ligamento periodontal, es el proceso de constante renovación de los que los componentes de la matriz extracelular en el que intervienen las MPM. Es evidente que la actividad de las MPM y sus inhibidores se asocia con el recambio tisular y también con la gingivitis, la periodontitis destructiva y con la cicatrización de los tejidos periodontales después del tratamiento. (9)

FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.

FACTORES DE FONDO NO MODIFICABLE:

a) EDAD:

La relación entre la edad y la periodontitis es compleja. Las primeras evidencias demuestran que tanto la prevalencia como la gravedad de la periodontitis aumentan con el envejecimiento, lo que sugiere que la edad podría ser un marcador de pérdida de tejido de sostén periodontal. No obstante, el concepto de la periodontitis como consecuencia inevitable del envejecimiento ha sido cuestionado y el efecto de la edad probablemente represente el efecto acumulativo de la exposición prolongada a factores de riesgo verdaderos.

La asociación entre edad y periodontitis parece diferente en cuanto a la profundidad de las bolsas y la pérdida de inserción. Si bien existe un efecto marcado de pérdida de inserción creciente con la edad, el efecto de la edad sobre la profundidad de las bolsas parece ser mínimo. El efecto de la edad sobre la pérdida de inserción se ve reducido después de realizar ajustes de covariables, como los niveles de higiene bucal o la accesibilidad a servicios odontológicos. Sin embargo, los estudios a menudo fracasaron en el intento de ajustar covariables importantes como la presencia de enfermedades sistémicas, el consumo de medicamentos múltiples y la comorbilidad relacionada con trastornos nutricionales en la población de más edad. Por consiguiente, en las personas mayores resulta difícil descartar la posibilidad de un aumento de la susceptibilidad a la periodontitis relacionado con la edad y no dependiente de la edad.

b) SEXO:

No existen diferencias intrínsecas establecidas entre varones y mujeres respecto de la susceptibilidad a la periodontitis, aunque se ha demostrado en muchos estudios de diferentes poblaciones que los varones muestran peor salud periodontal que las mujeres. Esta diferencia ha sido considerada tradicionalmente un reflejo de las mejores prácticas de higiene bucal o del mayor uso de servicios odontológicos por parte de las mujeres.

Por otra parte, la periodontitis es una infección bacteriana determinada en buena medida por la respuesta inmunoinflamatoria del huésped al desafío bacteriano. A pesar de que no se ha demostrado de forma inequívoca diferencias específicas por sexo en estas respuestas, desde el punto de vista biológico es factible que estas diferencias existan verdaderamente.

c) RAZA/ETNIA:

Se han demostrado diferencias en la prevalencia de la periodontitis entre distintos países y continentes, pero no se han documentados patrones conformes entre grupos raciales/étnicos cuando las diferencias se atribuyen a covariables como la edad y la higiene bucal. Algunos estudios estadounidenses muestran mayor prevalencia de la periodontitis en afroamericanos seguidos por los estadounidenses de origen mexicano y por los blancos no hispanos. Sin embargo, la raza/etnia suele ser una construcción social que determina un conjunto de oportunidades relacionadas con la accesibilidad a la atención profesional, el estatus y los recursos. Como consecuencia, la raza/etnia y la situación socioeconómica están fuertemente entrelazadas, lo que induce a pensar que el efecto racial/étnico puede ser en parte atribuido a factores de confusión por situación socioeconómica debido al significado desigual de los de esta situación en distintos grupos raciales/étnicos. En un estudio reciente que corrobora este concepto se halló que los afroamericanos mostraban menos beneficios sobre la salud periodontal derivados de

la educación y los ingresos económicos que sus padres estadounidenses de origen mexicano y blanco. Estos hallazgos confirman que los indicadores socioeconómicos en distintos grupos raciales/étnicos no son commensurables sino que probablemente reflejen las importantes implicaciones de la desigualdad histórica de oportunidades entre determinados grupos raciales. (9)

d) POLIMORFISMOS DE LOS GENES:

Las evidencias derivadas de los estudios clásicos con gemelos sugieren que los determinantes genéticos serían modificadores significativos del fenotipo de la periodontitis. Importante es el estudio de Korman de 1997 (11) que informaba sobre la asociación de un genotipo compuesto basado en polimorfismos específicos en el grupo génico de la IL-1 con periodontitis severa en no fumadores. Desde entonces numerosos estudios se han publicado sobre el polimorfismo de genes como marcadores de la gravedad de la periodontitis. Entre estos estudios figuran investigaciones sobre el polimorfismo del gen de la IL-1, del antagonista del receptor de IL-1, de la IL.6, de la IL-10, de la IL-4, de la IL-2, del TNF, del TGF- β 1, del factor Fc de la inmunoglobulina G, del receptor CD14, del receptor de la vitamina D, de la N-acetiltransferasa-2 y del las MPM 1 y 3.

La mayoría de los estudios transversales mencionados comunicaron asociaciones positivas entre los polimorfismos investigados y la severidad de la enfermedad periodontal. Sin embargo, los resultados no son inequívocos porque la potencia de las asociaciones no es constante en diferentes poblaciones, la frecuencia de esos polimorfismos parece variar ampliamente entre distintos grupos étnicos, las muestras de los sujetos involucrados por lo general son de tamaño reducido, las definiciones de periodontitis difieren en forma considerable y a menudo no se realizaron ajustes

adecuados para otros factores de riesgo y cofactores. Hay que resaltar que parecen existir diferencias en cuanto al impacto de estos polimorfismos sobre las formas de periodontitis de comienzo temprano en comparación con las formas de periodontitis del adulto. Por ejemplo, en el caso de los polimorfismos de la IL-1, mientras que su alelo más frecuente (el 2) ha sido vinculado con la forma severa de la enfermedad en el adulto, el alelo 1 fue hallado con una prevalencia mayor en sujetos con periodontitis de comienzo temprano.

Los estudios longitudinales relativamente escasos en los que se investigan polimorfismos génicos específicos como los mencionados también son conflictivos. Ehmke et al. en 1999 (12) informaron de la falta de influencia del polimorfismo génico de la IL-1 sobre el pronóstico de progresión de la enfermedad periodontal después del tratamiento no quirúrgico de ésta. Jepsen et al. en 2003 (13) no encontraron evidencia de que el genotipo de riesgo de la IL-1 se asociaba con un mayor volumen de líquido crevicular gingival y con mayor porcentaje de sangrado durante el sondaje en el periodo de desarrollo de una gingivitis experimental. Por el contrario, Lang et al. en el 2000 (14) llegaron a la conclusión de que los sujetos con genotipo IL-1 positivo tienen una respuesta hiperinflamatoria determinada genéticamente que en la clínica se expresa dentro de los tejidos periodontales con un aumento de la prevalencia e incidencia de sangrado durante el sondaje en el periodo de mantenimiento. Tres estudios terapéuticos examinaron el impacto de este polimorfismo particular en el tratamiento regenerativo. De Sanctis y Zucchelli en el 2000 (15) informaron de que el genotipo IL-1 positivo se asociaba con resultados inferiores a largo plazo del tratamiento regenerativo de defectos intraóseos. Por el contrario, Christgau et al. en el 2003 (16) y Weiss et al. en 2004 (17) no lograron documentar esta asociación en estudios similares. Por último, en un estudio prospectivo a 5 años de Cullinan et al. en 2001 (18) comunicaron la existencia de una

asociación entre el genotipo positivo, la edad, el tabaquismo y la colonización por *P. gingivalis*, llegando a la conclusión de que el genotipo positivo es un factor contribuyente pero no esencial para la progresión de la enfermedad periodontal.

En resumen, no existen evidencias epidemiológicas suficientes que establezcan de manera convincente alguno de los polimorfismos como factor de riesgo verdadero para la periodontitis.

FACTORES AMBIENTALES, AQUIRIDOS Y DE CONDUCTA:

a) MICROBIOTA ESPECÍFICA

La etiología microbiana de la gingivitis y periodontitis ha quedado establecida hace décadas. El *World Workshop in Periodontitis* de 1996 identificó tres especies: *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* y *Tanerella forsythia*, como factores etiológicos de la periodontitis. Sin embargo, en vista de que hasta el presente, sólo se ha reconocido el 50% de las bacterias de la cavidad bucal estas tres especies no pueden ser consideradas como los únicos patógenos causales sino como gérmenes respecto de los cuales se han acumulado datos suficientes.

En la última década surgieron datos interesantes acerca de la prevalencia de estas bacterias en diferentes poblaciones en estados de salud como de enfermedad periodontal. En estudios efectuados en niños se comprobó que una buena proporción de los sujetos estudiados presentaban *Pg*, *Tf* y *Aa* independientemente de la ausencia de inflamación gingival. En los estudios en los que se obtuvieron muestras de lactantes, niños, adolescentes y adultos con un buen estado periodontal se pudo documentar en todos una condición de portador elevada.

b) TABAQUISMO

La posibilidad biológica de que exista una asociación entre el hábito de fumar y la periodontitis se basa en los amplios efectos de muchas sustancias relacionadas con el tabaco sobre la estructura y función de las células. Se ha demostrado que el acto de fumar afecta la vasculatura, las respuestas inmunitarias humoral y celular, los procesos de señalización intercelular y la homeostasis tisular. Una cantidad sustancial de estudios establecieron la asociación entre el hábito de fumar y el mal estado periodontal. Es importante señalar que el peor estado periodontal de los fumadores no puede ser atribuido a un peor control de placa o a una gingivitis más grave. Si bien los informes anteriores sugerían una composición bastante similar de la microbiota subgingival en fumadores y no fumadores, los estudios recientes demuestran que en los fumadores las bolsas poco profundas están colonizadas en niveles más altos por patógenos periodontales como *Tf*, *Td* y *Pg*, y que estas diferencias están atenuadas en las bolsas profundas. Con la intención de cuantificar los efectos del tabaquismo sobre el estado periodontal, Haber et al. (19) sugirieron que la prevalencia de enfermedad periodontal en la población atribuida solamente al tabaquismo es mucho mayor que la debida a otras predisposiciones sistémicas como la diabetes. Los datos derivados del estudio NHANES III (20) sugieren que hasta el 42% de los casos de periodontitis en los EE.UU podrían atribuirse al hábito de fumar y otro 11% a haber fumado en el pasado. De manera similar, Susin et al. (21) informaron de que la fracción de pérdida de inserción clínica atribuible al hábito de fumar era del 37,7% y del 15,6% en grandes fumadores y fumadores moderados respectivamente. En estudios longitudinales se ha notado que, después de realizar el ajuste para otros cofactores, el tabaquismo confiere un aumento del riesgo de progresión de la periodontitis estadísticamente significativo.

Los estudios en los que se examinaron los efectos del tabaquismo sobre el resultado del tratamiento periodontal han demostrado que las respuestas al tratamiento son

modificables por el hábito de fumar y que los fumadores muestran peor respuesta que los no fumadores o los ex-fumadores. Estos estudios han confirmado los efectos negativos del tabaquismo sobre los diferentes tipos de tratamiento periodontal: no quirúrgico, quirúrgico, regenerativo.

Se demostró que el abandono del hábito del fumar es beneficioso para los tejidos periodontales. En un estudio longitudinal se comprobó que la velocidad del avance de la enfermedad periodontal era casi el doble en fumadores que en no fumadores. También se observó que los pacientes que dejaban de fumar en algún momento tuvieron una pérdida ósea más lenta. Bergström et al. en el 2000 (22) observaron un mayor número de sitios afectados por la enfermedad periodontal y pérdida ósea vertical en fumadores, comparado con los no fumadores o los ex-fumadores.

En conclusión, el tabaco es uno de los principales factores de riesgo para la periodontitis.

c) OBESIDAD

Se ha sugerido la posible relación entre la obesidad y la periodontitis y los autores de esta sugerencia mencionan que la obesidad implica la prevalencia de un estado hiperinflamatorio, de un metabolismo aberrante de los lípidos y resistencia a la insulina., factores que en conjunto podrían determinar un aumento de la destrucción del sostén periodontal. De hecho, varios estudios recientes apuntan a la existencia de una asociación positiva entre la obesidad (definida como un índice de masa corporal, IMC ≥ 30) y periodontitis.

Tres publicaciones distintas han documentado esta relación. En la primera publicación Al-Zahrani et al. en 2003 (23) comunicaron la existencia de una asociación significativa entre el IMC y la razón cintura-cadera y la periodontitis en adultos jóvenes,

aunque no hallaron esa asociación en de mediana edad o mayores. Wood et al. en 2003 (24) comunicaron que el IMC, la razón cintura-cadera, la grasa visceral y la masa libre de grasa se asociaban con periodontitis una vez ajustado para edad, sexo, antecedente de diabetes, el tabaco y la situación socioeconómica. Por último, Genco et al. en 2005 (25) informaron que las personas con sobrepeso en el cuartil superior del índice de resistencia a la insulina tenían 1'5 veces mayor probabilidad de padecer periodontitis que los sujetos con IMC alto pero con índice de resistencia a la insulina bajo.

d) OSTEOPENIA/OSTEOPOROSIS

Varios estudios transversales con tamaño de muestra limitado y dedicado al estudio de mujeres posmenopáusicas han sugerido que las mujeres con baja densidad de mineral en los huesos tendrían mayores probabilidades de padecer pérdida de inserción, retracción gingival o inflamación gingival muy pronunciada. Persson et al. en 2002 (26), en un estudio radiográfico, comunicaron la existencia de una asociación positiva entre osteoporosis y periodontitis. Sin embargo, hay estudios publicados que no han conseguido verificar esta asociación.

Sobre la base de estos estudios, se ha formulado la hipótesis de que la pérdida de densidad ósea de causa sistémica en la osteoporosis puede formar, en combinación con la acción de hormonas, la herencia y otros factores del huésped, un sistema con creciente susceptibilidad a la destrucción infecciosa del tejido periodontal. No obstante, los resultados obtenidos en estudios longitudinales también son conflictivos. Reindhardt et al. en 1999 (27) informaron que no habían observado un impacto significativo de los niveles séricos de estradiol sobre la pérdida de inserción a lo largo de 2 años; un resultado que se opone a lo publicado por Payne et al. en 1999 y 2000 (28, 29) que informaron que las mujeres con osteoporosis muestran una mayor pérdida de hueso

alveolar que las mujeres con densidad ósea normal. En contra, Yoshihara et al. en 2004 (30) hallaron, después de realizar los ajustes correspondientes, una asociación significativa entre la densidad mineral de hueso y la pérdida de inserción.

e) INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (HIV)

Los primeros estudios publicados a finales de la década de los 80', que parecían indicar que la prevalencia y la intensidad de la periodontitis eran excepcionalmente altas en pacientes con SIDA. Trabajos posteriores mostraron un cuadro más atenuado. Es posible que esto se deba al control exitoso de la inmunodepresión de las personas VIH positivas por medio del tratamiento antirretroviral de alta actividad (HAART) y otros medicamentos en continua evolución y que ello haya influido en la incidencia de la progresión de la enfermedad periodontal en estos pacientes, cuyo resultado haya sido una manifestación periodontal menos grave de la infección por VIH. Un estudio reveló que, después de los ajustes por recuentos de CD4, las personas que recibían medicación antirretroviral tenían una probabilidad cinco veces menor de padecer periodontitis que los pacientes que no tomaban esa medicación, hecho que resalta la competencia inmunológica del huésped en este contexto.

No obstante, las publicaciones de la última década siguen generando resultados controvertidos. Así, mientras que algunos estudios indicaron una prevalencia más elevada y una gravedad mayor de la periodontitis en los sujetos VIH positivos en comparación con controles sanos, otros estudios no sustentan esta noción o indican que las diferencias en el estado periodontal entre sujetos VIH seropositivos y seronegativos son limitadas. Los estudios en los que se investigó la biopatología de la periodontitis en pacientes infectados por el VIH sugirieron que las respuestas específicas a bacterias

patógenas periodontales con subclase IgG habrían sido similares en sujetos VIH positivos y VIH negativos, mientras que no se halló correlación entre niveles del recuento de CD4 y la gravedad de la periodontitis.

Los escasos estudios longitudinales disponibles también son conflictivos. Dos publicaciones hallaron, en un estudio de seguimiento de corto plazo, una prevalencia y una incidencia bajas de pérdida de inserción. Los perfiles microbianos subgingivales de los sujetos seropositivos eran parecidos a los obtenidos en sujetos sin afección sistémica y no guardaban correlación con los recuentos de linfocitos CD4 y CD8. Hofer et al. (31) demostraron que los pacientes VIH positivos que cumplen con las indicaciones profesionales pueden tener un mantenimiento exitoso, al igual que los controles no infectados. Sin embargo, Barr et al. (32) revelaron una relación entre la incidencia de la pérdida de inserción y la inmunodepresión, expresada mediante el recuento de CD4 y sugirieron que la seropositividad en combinación con la edad avanzada presentaba un riesgo aumentado de pérdida de inserción. Lamster et al. (33) llegaron a la conclusión de que la periodontitis en presencia de infección por VIH depende de la competencia inmunológica del huésped y de la respuesta inflamatoria local a la microbiota subgingival típica y atípica.

f) FACTORES PSICOSOCIALES

Los mecanismos por los cuales el estrés psicosocial puede afectar la salud periodontal son complejos. Una de las vías aceptadas involucra a cambios de conducta que conducen al tabaquismo y a la mala higiene oral, los que a su vez pueden afectar la salud periodontal. En ausencia de una medida biológica de estrés, una cantidad limitada de estudios han utilizado mediciones representativas del estrés para estudiar su asociación con la periodontitis. Genco et al. en 1999 (34) informaron que los adultos

que se encontraban en situación de estrechez financiera y mostraban comportamientos deficientes para afrontarla, corrían mayor riesgo de padecer periodontitis grave que los sujetos con igual dificultad financiera que demostraban patrones de conducta adecuados o que los controles que no estaban expuestos al estrés financiero. Linden et al. en 1996 (35) evaluaron la vinculación entre el estrés laboral y la progresión de la periodontitis e informaron que la pérdida de inserción podía ser pronosticada de forma significativa por factores como la edad, el estatus socioeconómico bajo, la insatisfacción laboral y la personalidad tipo A (caracterizada por comportamiento agresivo, impaciencia e irritabilidad). Sin embargo, en un estudio realizado por Alekesejuniene et al. en 2002 (36) no se logró documentar una asociación entre estrés psicosocial y periodontitis, aunque si se relacionó la enfermedad con el estilo de vida. (9)

ENFERMEDAD PERIODONTAL Y ENFERMEDADES SISTÉMICAS.

Los patógenos periodontales, sus productos o la respuesta inmunoinflamatoria que desencadenan, pueden tener también influencias sobre otros problemas de salud y no sólo a nivel periodontal. La infección periodontal puede considerarse como una agresión patógena e inflamatoria continua a nivel sistémico.

Surge así el concepto de “Medicina Periodontal”, como una disciplina que se centra en la evaluación de las relaciones entre la enfermedad periodontal y las enfermedades sistémicas y su plausibilidad biológica en grupos humanos y modelos animales. (Offenbacher 1996).

Diversos estudios han señalado que la periodontitis puede conferir riesgo de manera independiente a diferentes patologías o situaciones: mortalidad total, osteoporosis, diabetes mellitus, infecciones pulmonares, nacimiento de prematuros de bajo peso, enfermedades cardiovasculares e infecciones en otros lugares del cuerpo.

A continuación vamos a describir las relaciones entre la enfermedad periodontal y las enfermedades más importantes.

ENFERMEDAD PERIODONTAL Y DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus es la enfermedad endocrina más frecuente. Es un síndrome caracterizado por un déficit en la secreción o utilización de la insulina, que produce una elevación en los niveles de glucosa en el suero en ayuno (hiperglucemia) de forma crónica y que suele acompañarse de otras alteraciones del metabolismo de hidratos de carbono, proteínas y lípidos. Los efectos tisulares de los estados hiperglucémicos son la base de las complicaciones tanto agudas como crónicas de la diabetes (microangiopatía, nefropatía, retinopatía, predisposición a infecciones...)

En coincidencia con el concepto de que las infecciones pueden contribuir a empeorar el control metabólico de la diabetes, diversos estudios de pacientes con diabetes tipo 1 indicaron que las infecciones periodontales también pueden ser nocivas en este contexto. Un estudio de seguimiento de 2 años de 90 pacientes con diabetes tipo 2 y control metabólico de bueno a moderado reveló que la periodontitis severa en el examen inicial se vinculaba con un aumento del riesgo de control deficiente de la glucemia.

La edad de comienzo de las manifestaciones relacionadas con la diabetes en los tejidos periodontales también ha sido encarada en estudios en los que se examinó a niños y adolescentes con diabetes tipo 1 y 2. Estos estudios documentaron una

inflamación gingival más intensa en los pacientes de 6-18 años con diabetes. El estudio de Lalla et al. en 2006 (37) con casos y controles informó además que la pérdida de inserción era más pronunciada en pacientes diabéticos jóvenes, después de efectuados los ajustes por edad, sexo, etnia, sangrado gingival y frecuencia de visitas a la consulta dental. En una publicación ulterior, estos mismos autores comunicaron un aumento estadístico de destrucción periodontal en los niños con diabetes bajo todas las definiciones de la enfermedad y en ambos subgrupos etarios, de 6-11 años y de 12-18 años.

Varios estudios sugieren una relación de doble vía entre la diabetes y la periodontitis, con una destrucción del tejido periodontal más intensa en las personas con diabetes, pero también un control metabólico más deficiente de la diabetes en los sujetos con periodontitis. Independientemente de la definición empleada, los sujetos con diabetes muestran mayor prevalencia, extensión y gravedad de la enfermedad periodontal. Estas observaciones son constantes tanto en la diabetes de tipo 1 como en la tipo 2. Además estos estudios suministran evidencias sobre una relación dosis-respuesta entre el control metabólico deficiente y la severidad y progresión de la periodontitis. Esta relación dosis-respuesta observada en el estado prediabético se ha visto ampliada por un estudio que indica que el nivel de intolerancia a la glucosa en las personas no diabéticas también se relaciona con la gravedad de la enfermedad periodontal. En concordancia con las observaciones precedentes se puede afirmar que el resultado del tratamiento periodontal en pacientes diabéticos bien controlados es similar al de los pacientes no diabéticos, mientras que los diabéticos mal controlados muestran un resultado peor.

Una cantidad limitada de estudios han examinado el efecto del tratamiento de la periodontitis sobre el control metabólico de la diabetes reflejado por los niveles de

hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) o de glucosa en plasma. Cabe señalar que ninguno de los estudios que incluyeron terapia periodontal mecánica logró revelar efectos positivos sobre el control metabólico de la diabetes., independientemente de la gravedad de la enfermedad periodontal, del nivel inicial de control metabólico y del tipo y la duración de la diabetes. Stewart et al. en 2001 (38) controlaron a 72 pacientes con diabetes de tipo 2 durante 18 meses; el informe indicó que tanto en el grupo con tratamiento periodontal como en el grupo no tratado se observó una disminución estadísticamente significativa del nivel de HbA1c. Sin embargo, los estudios que se incluyeron antibióticos como complemento del tratamiento mecánico, revelaron que se observaba una mejoría a corto plazo limitada del control metabólico. El estudio de Rodrigues et al. (39) informó de que los niveles de HbA1c se habían reducido en todos los pacientes, pero la reducción solo fue estadísticamente significativa en el grupo que recibió raspado y alisado (sin antibiótico como coadyuvante). Un metaanálisis reciente de 10 estudios intervencionistas que apuntaban a la cuantificación de los efectos del tratamiento periodontal sobre el nivel de HbA1c en pacientes diabéticos, reveló una reducción sin importancia estadística en los niveles reales de HbA1c.

ENFERMEDAD PERIODONTAL Y COMPLICACIONES EN EL EMBARAZO

Los niños prematuros nacen antes de que se completen las 37 semanas de gestación. Se estima que aproximadamente el 11% de los embarazos terminan en un nacimiento pretérmino (NPT) y esta proporción parece estar creciendo en los países desarrollados. Despiertan especial interés los niños muy prematuros, nacidos antes de las 32 semanas de gestación, que en la mayoría de los casos requieren cuidados intensivos neonatales

debido a su mayor tasa de mortalidad perinatal causada principalmente por el desarrollo y la función deficientes en los pulmones.

Los niños prematuros pesan menos al nacer (<2500g) y el bajo peso ha sido utilizado como sustituto del grado de prematuridad en los casos en los que es difícil calcular la edad gestacional exacta en el momento del nacimiento.

Se han identificado algunos factores de riesgo de nacimiento pretérmino. Entre ellos figuran corta edad materna, gestación múltiple, poco aumento de peso durante el embarazo, incompetencia cervical, tabaquismo, consumo de alcohol y drogas, raza negra y varias infecciones maternas (infecciones uterovaginales, vaginosis bacteriana, corioamnionitis).

A pesar del papel establecido de las infecciones genitourinarias en la biopatología del NPT, las mujeres de parto prematuro no siempre presentan cultivos positivos del líquido amniótico, hecho que dio origen a la hipótesis de que el NPT podría estar mediado de manera indirecta por infecciones distantes que generarían el transporte de bacterias, vesículas bacterianas o LPS en la circulación sistémica. Se plantea la posibilidad de que las infecciones periodontales puedan formar parte de esas infecciones maternas que influyen negativamente sobre el pronóstico del parto. En casos de inflamación gingival ocurren con frecuencia bacteriemias transitorias y es admisible que lleguen hasta los tejidos placentarios y así provean el impulso inflamatorio para la inducción del parto. Algunos autores han propuesto que las bacterias bucales pueden llegar hasta el líquido amniótico e influir sobre los tejidos materno-fetales por vía de la diseminación hemática. Numerosos estudios animales han demostrado que el inocular determinadas bacterias periodontales daba como resultado retardo del crecimiento intrauterino. Algunos estudios sugieren que la periodontitis tendría una relación más

fuerte con abortos tardíos, mortinatos y nacimiento pretérmino espontáneo que con los nacimientos pretérminos en general

Hay mucha evidencia disponible que afirman que hay una asociación positiva entre periodontitis y resultado adverso del embarazo, pero también se han publicado algunos trabajos en los que no se logró documentar esa asociación. (9)

ENFERMEDAD PERIODONTAL E INFECCIONES RESPIRATORIAS

Hay pruebas incipientes de que en ciertas poblaciones de riesgo la periodontitis y la higiene oral escasa pueden vincularse con afecciones respiratorias graves. Las enfermedades respiratorias contribuyen de manera considerable a la morbilidad y la mortalidad en las poblaciones humanas.

A comienzos de 1992, a raíz de un informe publicado por el grupo de Scannapieco (40), varios investigadores postulan la hipótesis de que la infección bucal o periodontal podría incrementar el riesgo de neumonía bacteriana o EPOC. Parece posible que la cavidad bucal desempeñe un papel decisivo en las infecciones respiratorias. Por ejemplo, las bacterias de la bolsa periodontal pueden ser aspiradas hacia los pulmones y causar neumonía por aspiración. Los dientes también sirven como reservorios para la colonización de patógenos respiratorios. Se ha comprobado que los patógenos respiratorios típicos colonizan la placa bacteriana de los pacientes internados en unidades de cuidados intensivos y en instituciones dedicadas al cuidado de enfermos crónicos. Una vez establecidos en la boca estos patógenos pueden ser aspirados hacia los pulmones y causar infección. Además, las enzimas asociadas con la enfermedad periodontal que se hallan en la saliva pueden modificar las superficies mucosas para promover la adhesión y colonización de los patógenos respiratorios, que luego son aspirados hacia los pulmones. Estas mismas enzimas también destruyen las películas

salivales que se hallan sobre las bacterias patógenas para entorpecer su desprendimiento de la superficie mucosa. Por último, las citocinas provenientes de los tejidos periodontales pueden alterar el epitelio respiratorio para que los patógenos respiratorios establezcan la infección.

Los datos reunidos en un estudio longitudinal de más de 1100 varones revelaron que la pérdida de hueso alveolar se asociaba con riesgo de EPOC. Durante un periodo de 25 años se diagnosticó EPOC en el 23% de los individuos del estudio. Los hombres que habían presentado una pérdida ósea más avanzada en el examen odontológico inicial tuvieron un riesgo mucho mayor de sufrir EPOC que los que habían presentado una pérdida ósea menor. Scannapieco et al. en 1998 (41) comprobaron que en los individuos con mala higiene bucal existía un mayor riesgo de enfermedades respiratorias crónicas como bronquitis y enfisema. Scannapieco y Ho en 2001 (42) informaron que los pacientes con antecedentes de EPOC presentaban una pérdida de inserción significativamente mayor que los individuos sin EPOC. Sin embargo dos revisiones actuales indican que en este momento no se dispone de evidencias suficientes para afirmar que hay una asociación entre la enfermedad periodontal y la EPOC. Hay evidencia nueva de una vinculación entre la neumonía intrahospitalaria y la enfermedad periodontal. Se considera que los patógenos respiratorios potenciales, por lo general provenientes del aparato gastrointestinal, pueden colonizar la cavidad bucal, donde a continuación son aspirados y generan neumonía. (9)

SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico, síndrome X o de resistencia a la insulina incluye un cúmulo de anormalidades metabólicas que incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular y de diabetes mellitus. Los criterios para calificarlo han evolucionado desde la definición original hecha en 1998 por la OMS. Los signos principales del síndrome incluyen obesidad abdominal, hipertrigliceremia, disminución del colesterol HDL, hiperglucemia e hipertensión. (10, 43, 44) Otros posibles componentes son un estado protrombótico y pro-inflamatorio, hiperuricemia, microalbuminuria, hígado graso no alcohólico, colelitiasis, gota, apnea obstructiva del sueño y ovario poliquístico. (43)

Se estima que aproximadamente un cuarto de la población adulta mundial está afectada por este síndrome. (44) La prevalencia del síndrome metabólico aumenta con el envejecimiento. La industrialización creciente a nivel mundial se acompaña de cifras cada vez mayores de obesidad, que aumenta extraordinariamente la prevalencia del síndrome metabólico, en particular cuando la población envejece. Además, la prevalencia y la intensidad cada vez mayores de la obesidad en niños constituyen signos preliminares del síndrome metabólico en poblaciones más jóvenes. (10)

Se acepta que el origen de todos estos desórdenes metabólicos es el estado “pro-inflamatorio” derivado de la excesiva ingesta de calorías y la sobrealimentación, y, quizás, otros estados inflamatorios. Esta hipótesis afirma que el estado pro-inflamatorio, caracterizado por el incremento de los marcadores inflamatorios como TNF- α , induce resistencia a la insulina, promoviendo aun más inflamación a través de un aumento de la concentración de ácidos grasos libres y resultando en una interferencia con efectos antiinflamatorios de la insulina. (44)

FACTORES DE RIESGO

Sobrepeso/obesidad. La adiposidad abdominal central es el signo patognomónico del síndrome y traduce el hecho de que la prevalencia del mismo depende de la relación íntima entre la circunferencia abdominal y la mayor adiposidad. Sin embargo, a pesar de la obesidad, algunas personas con peso normal también pueden mostrar resistencia a la insulina y tener el síndrome.

Vida sedentaria. La inactividad física es un factor predisponente de enfermedades cardiovasculares y de la mortalidad que conllevan. Muchos incrementos del síndrome se vinculan con la vida sedentaria, como sería el incremento del tejido adiposo (predominantemente abdominal), la disminución del colesterol HDL y una tendencia a la hipertrigliceremia, la mayor presión arterial y la hiperglucemia en personas genéticamente susceptibles.

Envejecimiento. El síndrome afecta a un 44% de la población estadounidense mayor de 50 años. Un porcentaje mayor de mujeres con más de 50 años tienen el síndrome en comparación con los varones.

Diabetes mellitus. Se ha estimado que la mayoría de pacientes con diabetes tipo 2 o con intolerancia a la glucosa tienen dicho síndrome. La presencia de esta entidad en las poblaciones mencionadas depende de una mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares, en comparación con personas con diabetes tipo 2 o con intolerancia a la glucosa diabetes tipo 2 o con intolerancia a la glucosa sin el síndrome.

Lipodistrofia. Los trastornos lipodistróficos, en términos generales, se vinculan con el síndrome metabólico. Las formas genéticas y adquiridas pueden originar enormes resistencias a la insulina y a muchos de los componentes del síndrome metabólico. (10)

CAUSAS

- Resistencia a la insulina. Es una condición en la que cantidades normales de insulina son inadecuadas para provocar una respuesta normal desde la grasa, el músculo y las células del hígado. Esto lleva a hiperglucemia, lo que conlleva efectos perjudiciales, que asientan principalmente sobre los vasos sanguíneos.
- Incremento de la circunferencia abdominal
- Dislipidemia
- Intolerancia a la glucosa
- Hipertensión
- Citocinas proinflamatorias

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

DEFINICIÓN

La patología cardiovascular engloba una gran variedad de patologías cardíacas y circulatorias tanto del sistema arterial como venoso, entre las que se encuentran las arritmias cardíacas, las lesiones valvulares, la patología isquémica y la insuficiencia cardíaca entre otras. De todas ellas la cardiopatía isquémica es la alteración más interesante en cuanto a su posible relación con la enfermedad periodontal.

La cardiopatía isquémica se define como la disminución en la perfusión miocárdica, lo que trae como consecuencia un menor aporte de oxígeno al corazón, así como una mayor acumulación de metabolitos que normalmente serían eliminados del organismo. La causa más frecuente de la cardiopatía isquémica es la obstrucción de las arterias coronarias, debido en la mayor parte de los casos, a la aterosclerosis.

La aterosclerosis es una enfermedad crónica que involucra a las arterias de mediano y gran calibre, tanto en su capa muscular como en la elástica. Cuando afecta a las arterias coronarias produce su estrechamiento u oclusión lo que da lugar a una irrigación deficiente del corazón, facilitando la aparición de la angina de pecho y/o el infarto de miocardio (2). Cuando afecta al sistema nervioso central se asocia sobre todo a isquemia cerebral transitoria e ictus. (10)

EPIDEMIOLOGÍA

Según la OMS, la enfermedad cardiovascular es la causa del 20% de las muertes de la población a nivel mundial. En lo que respecta a la cardiopatía isquémica, es una de

las principales causas de muerte a partir de los 40 años en los hombres y de los 64 en las mujeres. Se presenta en 4 de cada 1000 hombres entre los 35 y 44 años, en 10 de cada 1000 entre los 45 y 54 años y en 20 personas de cada 1000 entre los 55 y 64 años, y causa el 70% de los fallecimientos a partir de los 75 años de edad. En los Estados Unidos, la trombosis coronaria y el infarto de miocardio representan el 56.5% del total de las causas de muerte y generalmente son atribuidas a alguna complicación de la aterosclerosis. (2)

La cardiopatía isquémica es la enfermedad más común, grave, crónica y peligrosa en EE.UU, donde 13 millones de personas la padecen, más de 6 millones sufren angina de pecho y más de 7 millones han padecido un infarto de miocardio. La cardiopatía isquémica guarda relación con la dieta (grasas y carbohidratos), el tabaquismo y la vida sedentaria. En EE.UU y Europa occidental está aumentando entre los pobres, pero no entre los ricos (debido a que han adoptado un estilo de vida más saludable). (2, 10)

ETIOPATOGENIA

La aterosclerosis está presente en más del 90% de los casos de cardiopatía isquémica, por lo que se podría decir que es su principal factor etiológico, aunque puede observarse en arterias coronarias completamente normales o por causas obstructivas sin origen ateromatoso.

La reducción de la luz de las arterias coronarias en un grado moderado o severo, sin llegar a su oclusión, mantiene una irrigación insuficiente del miocardio, lo cual puede producir una angina de pecho (isquemia) o un infarto de miocardio (necrosis). Las

lesiones muy obstructivas causan la isquemia y/o necrosis del miocardio debido a que se pueden estrechar la luz arterial en un 75% de su calibre.

La aterosclerosis es una forma de arterioesclerosis (endurecimiento y engrosamiento de la pared arterial) que afecta principalmente a la capa íntima de la aorta torácica o abdominal y sus ramas, entre las que se encuentran las arterias coronarias, renales, cerebrales y de las extremidades inferiores (2). Las zonas más susceptibles son aquellas que presentan importantes alteraciones del flujo vascular como las bifurcaciones arteriales. (2, 10)

Los principales factores de riesgo de la aterosclerosis son: cifras altas de lipoproteína de baja densidad (LDL) en plasma, cifras reducidas de lipoproteína de alta densidad (HDL) en plasma, tabaquismo, hipertensión y diabetes mellitus, edad, sexo, sedentarismo y la infección crónica. (2, 10) Los cinco primeros factores alteran las funciones normales del endotelio vascular que son: control local del tono vascular, la conservación de una superficie antitrombótica y la disminución de la adherencia y diapedesis de las células de inflamación. Si se pierden estas defensas, la contracción, la formación luminal de coágulos y la interacción con los monocitos y plaquetas de la sangre serán anormales. La interacción con monocitos a la larga origina acumulación en la capa subíntima de grasas, células de músculo liso, fibroblastos y matriz intercelular, esto es: placas ateroscleróticas, que aparecen a una velocidad irregular en distintos segmentos del árbol coronario y con el tiempo ocasionan reducción segmentaria del área transversal. (10)

ATEROGÉNESIS

INICIO DE LA ATEROESCLEROSIS

La aterogénesis es un proceso que generalmente se extiende a lo largo de muchos años, en general varios decenios. Sin embargo, es posible que el crecimiento de las placas ateroscleróticas sea discontinuo, con periodos de inactividad relativa interrumpidos por episodios de larga evolución. Después de una fase “asintomática” habitualmente prolongada, la aterosclerosis puede hacerse manifiesta. Sus expresiones clínicas pueden ser crónicas, como sucede en la angina de pecho o en la claudicación intermitente; o agudas como ocurre en el infarto de miocardio, accidente vascular cerebral o muerte súbita de origen cardiaco. Algunas personas jamás sufren expresiones clínicas de la arteriopatía.

La lesión inicial de la aterosclerosis comienza como una estría grasa, amarillenta, ligeramente elevada formada por acumulaciones subendoteliales de células espumosas (macrófagos con su citoplasma lleno principalmente de colesterol). (2) Esta acumulación de las partículas lipoproteínicas en la capa íntima arterial durante la primera fase de la aterogénesis no se debe tan sólo a una mayor permeabilidad del endotelio suprayacente. Más bien sería su unión a los componentes de la matriz extracelular, que facilitaría su permanencia en la pared arterial, lo que favorecería el depósito de las lipoproteínas en la íntima arterial. Estas lipoproteínas se acompañan de moléculas de proteoglucanos de la matriz extracelular arterial, acción recíproca que facilita la retención de lipoproteínas al captarlas y obstaculizar su salida de la capa íntima.

La acumulación de leucocitos caracteriza a la formación de las lesiones arterioescleróticas incipientes. Por tanto, desde el comienzo la aterogénesis comprende

elementos de inflamación. Los tipos de células de inflamación que aparecen característicamente en el ateroma incluyen macrófagos derivados de monocitos y linfocitos. Es posible que participen en el reclutamiento de leucocito al ateroma incipiente diversas moléculas de adherencia del endotelio arterial así como citocinas (IL-1 y TNF- α). Una vez adheridos a la superficie de la célula endotelial, los monocitos y linfocitos penetran en la capa endotelial y establecen su residencia en la íntima. (10)

EVOLUCIÓN DEL ATEROMA Y COMPLICACIONES

La estría grasa suele anteceder a la placa aterosclerótica más avanzada, pero ninguna estría evoluciona hasta formar ateromas complejos. Por la ingestión de lípidos provenientes del espacio extracelular, los fagocitos mononucleares que poseen los receptores captadores pueden eliminar lipoproteínas de la lesión en desarrollo. Algunos macrófagos lipodóforos pueden abandonar la pared arterial y en tal proceso exportar lípidos. Surge la acumulación de lípidos, y con ello la propensión a la formación de ateroma si la cantidad de lípido que penetra en la pared arterial excede de la eliminada por fagocitos mononucleares o por otros mecanismos o vías.

La exportación por parte de fagocitos pudiera constituir una respuesta a la sobrecarga local de lípidos en la lesión en evolución. Otro mecanismo, el transporte inverso de colesterol mediado por HDL quizá constituya una vía independiente para la eliminación de lípidos desde el ateroma.

Algunas células espumosas dentro de la lesión expansiva de la íntima mueren como consecuencia de la apoptosis (muerte celular programada). Esta desaparición de los fagocitos mononucleares hace que se forme un centro con abundante lípido llamado centro necrótico, como en las placas de aterosclerosis establecidas. Los macrófagos cargados con lipoproteínas modificadas pueden elaborar citocinas y factores de

crecimiento que más adelante enviarán señales de algunos de los fenómenos celulares en complicaciones de la lesión. La acumulación de los macrófagos lipodóforos caracteriza a la estría grasa, en tanto que la cantidad de tejido graso formado por la matriz extracelular es el signo característico de la lesión aterosclerótica más avanzada. Las células del músculo liso de fibra sintetizan la mayor parte de la matriz extracelular de la lesión aterosclerótica compleja. Diversos factores de crecimiento o citocinas elaborados por fagocitos mononucleares estimulan la proliferación de células de músculo de fibra lisa y la producción de matriz extracelular. Las citocinas identificadas en la placa, que incluyen IL-1 o TNF- α , inducen la producción local de factores de crecimiento que comprenden formas del PDGF, los factores de crecimiento fibroblástico y otros más que a veces contribuyen a la evolución de la placa y a complicaciones. Otras citocinas, en particular el IFN- γ derivados de células T activadas intralesionales, limitan la síntesis de formas intersticiales de colágeno por parte de las células del músculo de fibra lisa.

La llegada de células de músculo de fibra lisa y la elaboración de matriz extracelular por parte de ellas quizá constituya una transición crítica con la cual surge una lesión fibrograsa en vez de la simple acumulación de células de espuma provenientes de macrófagos. Por ejemplo, PDGF elaborada por plaquetas, macrófagos y células endoteliales activadas, estimula la migración de células de músculo de fibra lisa que normalmente viven en la túnica media, y de ahí a la íntima. Los factores de crecimiento y las citocinas mencionados anteriormente, producidos de forma local, pueden estimular la proliferación de células de músculo liso residentes en íntima y también los que han migrado desde la media. Entre otros mediadores, el TGF- β puede estimular la producción de colágeno intersticial por parte de las células musculares lisas. Estos mediadores no sólo se originan en las células vasculares o leucocitos vecinos (vía

paracrina) sino también, en algunos casos, en la propia célula que responde al factor (vía autocrina). Estas alteraciones en las células del músculo liso, inducidas por los mediadores locales, aceleran la transformación de la estría grasa en una lesión fibrosa que contiene una mayor cantidad de células de músculo liso y matriz extracelular.

Además de los mediadores producidos localmente, los productos de la coagulación sanguínea y la trombosis contribuyen a la evolución del ateroma y las complicaciones. La formación de la estría grasa comienza por debajo del endotelio morfológicamente intacto. Sin embargo, en las estrías avanzadas se observan grietas microscópicas en la integridad del endotelio. En los sitios en los que hay desnudez del endotelio se pueden formar microtrombos con abundantes plaquetas por la exposición de la matriz extracelular trombógena, que está en la membrana basal subyacente. Las plaquetas activadas liberan innumerables factores que estimulan la respuesta fibrótica, entre ellos PDGF y TGF- β . La trombina no sólo genera fibrina durante la coagulación, sino que también lo hace a través receptores activados por proteasas que pueden enviar señales para la migración y proliferación de células de músculo liso y la producción de matriz extracelular. Muchos microtrombos de la pared de las arterias muestran resolución sin dejar signos clínicos, por un proceso de fibrinólisis, resorción y reparación endotelial locales, pero puede que la lesión evolucione al estimular las funciones profibróticas de las células de músculo de fibra lisa.

A medida que avanzan las lesiones ateroscleróticas se forman abundantes plexos microvasculares que pueden favorecer la complicación de la lesión por diversos mecanismos. Los vasos de estas redes ofrecen una generosa superficie para el tránsito de leucocitos y permiten su entrada y salida de los ateromas ya establecidos. Estos pequeños vasos también pueden constituir focos de hemorragia dentro de la placa. Dichos vasos son friables y tienden a romperse y a producir hemorragia local. Estas

extravasaciones provocan trombosis in situ y formación de trombina a partir de protrombina. Las placas ateroscleróticas suelen contener fibrina y hemosiderina, signo de que los episodios de hemorragia en el interior de la placa contribuyen a las complicaciones de tal estructura.

Los ateromas complejos suelen tener un carácter predominantemente fibroso y no tienen la hiper celularidad de las lesiones menos avanzadas. Esta escasez relativa de células de fibra lisa en ateromas avanzados puede ser consecuencia del predominio de mediadores citoestáticos como TGF- β o IFN- γ (que inhibe la proliferación de las células de músculo lisa) y también la apoptosis de dichas células. Algunas de las mismas citocinas proinflamatorias que activan las funciones aterógenas de las células de la pared vascular también las sensibilizan para que muestren apoptosis.

Durante la evolución de la placa aterosclerótica se establece un complejo equilibrio entre la entrada y salida de lipoproteínas y leucocitos, la proliferación y muerte de las células, producción y remodelación de la matriz extracelular, mientras que la calcificación y la neovascularización propician la lesión.

La remodelación arterial durante la formación del ateroma constituye un aspecto clínicamente importante en la evolución de la placa. En las fases iniciales del desarrollo del ateroma, la placa suele crecer alejándose de la luz (crecimiento abluminal). Los vasos afectados por la aterogénesis tienden a aumentar de diámetro, una especie de remodelación vascular conocida como agrandamiento compensador. Hasta que la placa no cubre casi hasta el 40% de la circunferencia de la lámina elástica interna, no comienza a estrecharse la luz de la arteria. Es por ello que durante gran parte de su evolución el ateroma no produce estenosis capaz de limitar el riego hístico.

En las fases más avanzadas de las placas suelen aparecer estenosis que dificultan el flujo. Muchas de estas placas se manifiestan a través de síndromes estables como la angina de pecho inducida por el esfuerzo o la claudicación intermitente de los miembros. En la circulación coronaria y en otros territorios, la oclusión producida por un ateroma no siempre provoca infarto. (10)

INESTABILIDAD Y ROTURA DE LA PLACA

En general, una erosión superficial del endotelio, una rotura manifiesta o fisura de la placa genera un trombo, que puede ocasionar una angina de pecho o, si causa una obstrucción lo bastante prolongada, un infarto agudo de miocardio. En el caso de ateroma carotideo, los síndromes inestables causantes de los accidentes isquémicos transitorios obedecen a ulceraciones más profundas que sirven de nicho para la formación de trombos plaquetarios.

La rotura de la cubierta fibrosa de la placa permite que los factores de coagulación de la sangre entren en contacto con un factor histico muy trombógeno, una proteína procoagulante expresada por las células espumosas macrófagas en el núcleo lipídico de la placa. Si este trombo no produce oclusión o solo produce una obstrucción transitoria, el episodio de rotura de la placa puede no causar ningún síntoma o tan solo síntomas de isquemia como la angina de reposo. Los trombos oclusivos permanentes suelen provocar un infarto agudo de miocardio, sobre todo en ausencia de una irrigación colateral bien desarrollada. Los episodios repetidos de rotura y cicatrización de la placa son uno de los mecanismos más probables por los que la estría grasa se transforma en una lesión fibrosa más compleja.

No todos los ateromas muestran la misma tendencia a la rotura. Estudios de las lesiones patógenas indican que en sitios de rotura de la placa predominan los

macrófagos y los linfocitos T, y que contienen relativamente pocas células de músculo de fibra lisa. Las fibras que se concentran en las zonas de rotura poseen marcadores de activación inflamatoria. La presencia del antígeno leucocítico humano de histocompatibilidad o de trasplante (HLA-DR) representa un indicador apropiado del grado de inflamación en las células de los ateromas. Las células en reposo de una arteria normal rara vez expresan este antígeno. Sin embargo, los macrófagos y las células musculares lisas situados en los lugares de rotura de una placa arterial coronaria sí lo hacen, lo que indicaría una respuesta inflamatoria activa en los lugares de rotura de la placa. Además, los individuos con aterosclerosis activa y síndromes coronarios agudos muestran signos de inflamación generalizada.

Algunos mediadores inflamatorios pueden alterar la síntesis colágeno necesaria para mantener y reparar la cubierta fibrosa e inducir la degradación de la macromoléculas de la matriz extracelular, procesos que debilitan la cubierta y favorecen su rotura. Las placas con una matriz extracelular densa y una cubierta fibrosa realmente gruesa, sin un núcleo lipídico considerable, parecen bastante resistentes a la rotura y no suelen provocar trombosis. (10)

FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

➤ EDAD

La cardiopatía isquémica es infrecuente antes de los 35 años, para aumentar paulatinamente hasta alcanzar su acmé pasado los 55. (43)

➤ SEXO MASCULINO/POSMENOPAUSIA

Los estudios observacionales efectuados durante decenios confirman el exceso de riesgo coronario de varones en comparación con las mujeres premenopáusicas. Sin embargo, tras la menopausia el riesgo coronario femenino se acelera. Al menos una parte de la aparente protección contra la cardiopatía isquémica de que goza la mujer premenopáusica se debe a que sus concentraciones de colesterol HDL son relativamente más elevadas que las de los varones. Tras la menopausia, estas concentraciones de HDL disminuyen al tiempo que aumenta el riesgo coronario. La administración de estrógeno reduce el colesterol LDL y eleva el HDL, modificaciones que reducen el riesgo coronario. (10)

➤ ANTECEDENTES FAMILIARES

La incidencia de cardiopatía isquémica en familiares de primer grado aumenta en la descendencia el riesgo de 2 a 11 veces. Los herederos de estos enfermos tienen un mayor riesgo de padecer la enfermedad y presentarla incluso antes que sus progenitores.

➤ TRASTORNO DE LOS LÍPIDOS

La relación causa-efecto entre la hipercolesterolemia y cardiopatía isquémica está ampliamente demostrada. Esta relación es continua, de manera que las cifras de

colesterol total implican un incremento paralelo del riesgo cardiovascular. Aunque la edad disminuye la importancia del colesterol como factor de riesgo especialmente en varones, a los 20 años la colesterolemia tiene un valor predictivo.

➤ HIPERTENSION

La hipertensión es un factor de riesgo coronario de primer orden. El valor predictivo no disminuye con la edad ni tampoco existe un umbral por debajo del cual desaparezca el riesgo, aunque este sea, obviamente, inferior para cifras más bajas. Patogénicamente es fundamental conocer la antigüedad de la hipertensión y las cifras medias mantenidas en el tiempo. El Framingham Heart Study demostró como los hipertensos tienen una incidencia doble de complicaciones vasculares, muerte súbita, enfermedad coronaria e infarto de miocardio respecto a la población normotensa; el riesgo de hemorragia cerebral es cuatro veces superior al de la población general.

➤ TABACO

Es uno de los tres principales factores junto a la hipercolesterolemia y la hipertensión. Se relaciona fundamentalmente con el infarto y la muerte súbita de manera proporcional al número de cigarrillos consumidos. El tabaco es responsable de más del 20% de la mortalidad por cardiopatía isquémica en varones de 65 años y de un 45% en menores de 45 años. Cuando se abandona el hábito, el riesgo de enfermedad coronaria desciende un 50% durante el primer año y se aproxima al de los no fumadores al cabo de unos 20 años. (43)

➤ DIABETES MELLITUS, RESISTENCIA INSULÍNICA Y SÍNDROME METABÓLICO

La mayoría de pacientes con diabetes mellitus mueren por aterosclerosis y sus complicaciones. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (no insulino dependiente) el perfil anormal de las lipoproteínas que acompaña a la resistencia insulínica, conocido como dislipidemia diabética, explica en parte el riesgo cardiovascular elevado. Si bien los diabéticos suelen tener una concentración de colesterol LDL casi promedio, las partículas de LDL tienden a ser más pequeñas y densas y, por lo tanto más aterógenas. Otra característica de la dislipidemia diabética son las HDL reducidos y los triglicéridos elevados. La obesidad, resistencia insulínica y dislipidemia suelen acompañarse de hipertensión. De hecho a este grupo de factores de riesgo se les conoce como “síndrome metabólico”. (10)

➤ OBESIDAD

Aunque la sinergia entre la obesidad y la enfermedad cardiovascular parece clara, especialmente antes de los 50 años de edad, se duda de que el exceso de peso constituya un factor de riesgo independiente. Es un factor de riesgo a considerar como parte integrante de síndrome metabólico. (43)

➤ ALTERACIÓN DE LA REGULACIÓN DE LA COAGULACIÓN O FIBRINÓLISIS

En último término, la trombosis es la causante de la complicación más grave de la aterosclerosis. La tendencia a formar trombos o a la lisis del coágulo una vez formados puede influir claramente en las manifestaciones de la aterosclerosis. El trombo provocado por el ateroma se rompe y la cicatrización posterior puede facilitar el crecimiento de la placa. Determinadas características individuales podrían influir en la trombosis o fibrinólisis. Por ejemplo, las concentraciones de fibrinógeno son proporcionales al riesgo coronario y proporcionan información sobre este último con

independencia del perfil de lípidos. Los mayores niveles de fibrinógeno podrían estimular la trombosis. Por ser un reactivo de fase aguda, también puede servir de marcador de inflamación.

El ácido acetilsalicílico reduce los episodios coronarios en varios contextos. Las directrices actuales de la American Heart Association (AHA) recomienda consumir ácido acetilsalicílico en baja dosis (75 a 100 mg/día) en el caso de mujeres con elevado riesgo cardiovascular ($\geq 20\%$ de riesgo decenal), en el caso de varones con un riesgo decenal de 10%, y en el caso de individuos que toleren ácido acetilsalicílico y que tienen enfermedad cardiovascular establecida pero sin contraindicaciones. (10)

➤ ALCOHOL

El consumo moderado de alcohol se ha relacionado con el riesgo disminuido de infarto y de mortalidad coronaria. La situación es inversa, sin embargo, para los grandes bebedores. El efecto beneficioso del alcohol se explicaría por el descenso de la fracción LDL e incremento de la HDL.

➤ SEDENTARISMO

Tradicionalmente se ha considerado como un factor indirecto de riesgo coronario al favorecer el desarrollo de la obesidad. El ejercicio físico regular disminuye la presión arterial y los triglicéridos, aumenta el HDL y mejora el rendimiento cardíaco.

➤ DIETA

Los factores dietéticos que pueden alterar la concentración de lípidos y proteínas séricas son: colesterol, grasas, hidratos de carbono, fibra, cárnicos y calorías de la dieta. Una dieta rica en grasas eleva, no sólo el colesterol plasmático, sino una de las lipoproteínas que lo transportan (LDL). Las grasas saturadas tienen un marcado efecto

hipercolesterolemia, por aumento de esta fracción lipídica, mientras que para las monoinsaturadas la acción es neutra sobre la colesterolemia; los ácidos grasos poliinsaturados la disminuyen.

➤ ANTICONCEPTIVOS ORALES

Los anticonceptivos orales constituyen un factor de riesgo por su acción hipertensiva, aumento de agregabilidad plaquetaria y modificación del perfil lipídico. El empleo en mujeres de 40 a 44 años aumenta 4,7 veces el riesgo de padecer cardiopatía isquémica, en ausencia de otros factores de riesgo. (43)

➤ HEMOCISTEÍNA

Existe cierta relación entre la hiperhomocisteinemia y los episodios coronarios. De hecho varias mutaciones en las enzimas que participan en el acúmulo de homocisteína se correlacionan con trombosis y, en algunos estudios, con riesgo coronario. La concentración de homocisteína se mide en individuos con aterosclerosis cuando son jóvenes o cuando esta es desproporcionada y la finalidad es establecer los factores de riesgo.

➤ INFLAMACIÓN

Cada vez hay más evidencia clínica de que los indicadores de inflamación se correlacionan con el riesgo coronario. Las variaciones en la concentración plásmatica de proteína C reactiva (CRP) pronostica de manera prospectiva el riesgo de infarto de miocardio. Asimismo, la concentración CRP se correlaciona con el desenlace de los pacientes con síndromes coronarios agudos. A diferencia de otros factores de riesgo, la CRP añade información de pronóstico a la que se deriva de los factores de riesgo

establecidos. La elevación de CRP en fase aguda refleja en ocasiones únicamente una inflamación sin intervenir directamente en un problema coronario.

Las elevaciones de los reactivos de la fase aguda como el fibrinógeno o CRP quizá reflejen la carga aterosclerótica global, inflamación extravascular o ambas que provocan la aterosclerosis o sus complicaciones. En pacientes con riesgo de episodios coronarios probablemente ambos factores contribuyen a la elevación de los indicadores inflamatorios. El tejido adiposo visceral libera citocinas proinflamatorias que estimulan la producción de CRP y podrían constituir un estímulo extravascular importante para el mayor nivel de marcadores inflamatorios en obesos y en personas con sobrepeso. Por esta razón los niveles de CRP aumentan con el IMC. Los agentes infecciosos también podrían generar estímulos inflamatorios vinculados con el riesgo cardiovascular. (10)

ESTUDIOS QUE RELACIONAN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL CON LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

En las últimas décadas ha aumentado el interés por el impacto que la salud oral tiene sobre la enfermedad cardiovascular y por las relaciones que puedan existir entre la enfermedad periodontal y la ésta.

Casi uno de cada dos ataques al corazón ocurren en pacientes sin los factores de riesgo clásicos (Framingham): aumento de los lípidos, hipertensión, diabetes y tabaco. Hoy se sabe que la aterosclerosis tiene lugar en respuesta a lesiones del endotelio vascular y que la naturaleza del proceso es inflamatoria. Una hipótesis importante en cardiología es que las infecciones crónicas pueden contribuir a la aterosclerosis. Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, bronquitis crónica, sinusitis crónica, infecciones del tracto urinario crónicas o recurrentes y otras enfermedades crónicas como la periodontitis están asociadas con probabilidad elevada de aterosclerosis de la carótida.(45, 46)

Un número creciente de estudios epidemiológicos han sugerido que los sujetos con periodontitis pueden tener alto riesgo de enfermedades cardiovasculares. Hay que tener en cuenta que ambas patologías comparten factores de riesgo. (45, 47-50).

A continuación se describen como los factores de riesgo cardiovascular tradicionales pueden asociarse con la enfermedad periodontal:

- **Edad.** Algunos estudios han evaluado la asociación entre periodontitis y enfermedad cardiovascular en pacientes ancianos. En un estudio realizado

por Persson et al. en 2002 (26), aproximadamente el 50% de los pacientes mayores de 60 años padecían periodontitis. Además el 55% tenía un diagnóstico de aterosclerosis o historia de infarto, tensión arterial elevada o síndrome agudo coronario. En otro estudio, la asociación entre edad y la condición dental en relación con el infarto también fue presentada.

- **Sexo.** El papel del sexo femenino como modificador en el riesgo de enfermedad cardiovascular no está claro. Esto puede deberse en parte a que las mujeres sobreviven menos a los ataques al corazón.
- **Factores socioeconómicos.** No hay estudios que específicamente hayan considerado la relación entre el estatus socioeconómico y periodontitis y el impacto de estos factores sobre las enfermedades coronarias, aterosclerosis o infarto.
- **Tabaco.** Estudios han demostrado que la asociación entre periodontitis y enfermedad cardiovascular se identifica independiente del posible efecto confusor del tabaco.
- **Factores metabólicos.** Periodontitis se ha asociado con enfermedad cardiovascular en mujeres, cuando se han hecho ajustes para el IMC. Se ha sugerido que existe una relación dosis dependiente entre los niveles séricos de los marcadores metabólicos (triglicéridos, colesterol total, LDL, HDL) y los niveles de glucosa en sangre con la enfermedad periodontal.
- **Hipertensión.** Evidencia reciente ha relacionado la periodontitis con la tensión arterial alta.
- **Estrés.** El hecho de que el estrés se haya identificado tanto en la enfermedad cardiovascular como en estudios dentales sugiere que el estrés puede ser un factor de riesgo para ambas condiciones y que el estrés puede provocar una

respuesta inflamatoria que se expresa independientemente en la periodontitis y en la enfermedad cardiovascular.

- **Bacteriemia.** Es uno de los mecanismos a través de los cuales la periodontitis puede estar asociada con la enfermedad cardiovascular. (51)

Esta posible asociación es muy controvertida. Numerosas investigaciones se están llevando a cabo para determinar si dicha asociación es:

1. Real o debida a factores de confusión como el tabaco.
2. Causal (por ejemplo, la periodontitis contribuye a la ruta causal que conduce a la aterosclerosis y/o eventos cardiovasculares. La diseminación de bacterias periodontopatógenas, LPS y mediadores proinflamatorios en el torrente sanguíneo pueden desencadenar la respuesta inflamatoria sistémica y así promover la aterosclerosis.) o casual (ambas enfermedades comparten factores de riesgo como la edad, el tabaco, la diabetes mellitus, el sexo masculino y polimorfismos genéticos). (45-47, 49, 50).

Autores como Scannapieco et al., concluyen que hay una asociación modesta e independiente entre periodontitis y enfermedad cardiovascular. (52) Otros autores como Beck et al. en 2005 concluyen, después de analizar los estudios publicados hasta entonces y realizar un estudio (de las relaciones entre organismos, anticuerpos, estado periodontal, medidas sistémicas de las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo), que la evidencia acumulada apoya pero no prueba una asociación causal entre la enfermedad periodontal y las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas. (53)

Numerosas revisiones y metaanálisis se han publicado en los últimos años para intentar esclarecer la relación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular:

- ❖ El metaanálisis y la revisión sistemática llevada a cabo por Mustapha et al., (4) en 2007, concluye que la enfermedad periodontal asociada con marcadores elevados de exposición bacteriana sistémica está relacionada con enfermedad cardiovascular con una mayor asociación que la enfermedad periodontal clínica. Esto sugiere que los marcadores de la exposición bacteriana sistémica son la exposición biológica pertinente en lo que respecta a la aterosclerosis y que mantiene la inflamación a distancia desempeñando un papel importante en la progresión de la aterosclerosis. La evidencia es consistente entre hombres dentados y enfermedad cardiovascular, menos fuerte para mujeres. No hay asociación consistente para el infarto, aunque la hay, en un grupo muy limitado de estudios, para la aterosclerosis de carótida temprana.
- ❖ También en 2007 Fardi & Papadimitriou (54), publican una revisión sistemática en la que llegan a la conclusión de que la evidencia acumulada hasta entonces sugiere que hay una significativa, pero modesta asociación entre la enfermedad periodontal y las enfermedades relacionadas con la aterosclerosis. Sin embargo, la evidencia disponible es insuficiente para estimar con precisión la fuerza de dicha asociación.
- ❖ Otro metaanálisis en 2007 fue diseñado por Bahekar et al. (55) para determinar la relación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular. Sus resultados indican que hay una asociación estadísticamente significativa entre la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular. La prevalencia y la incidencia de la enfermedad cardiovascular está incrementada en pacientes con enfermedad periodontal. Los niveles elevados de mediadores inflamatorios en pacientes con periodontitis sugieren su papel en la aterotrombogénesis que lleva a enfermedad cardiovascular.

- ❖ En 2008, Humphrey et al. realizan una revisión sistemática en la que se sugiere que la enfermedad periodontal es un factor de riesgo independiente, aunque relativamente débil para la enfermedad cardiovascular. (56)

Varias teorías se han desarrollado para explicar la asociación entre enfermedad periodontal y enfermedad cardiovascular: (5, 57, 58)

- **Teoría bacteriológica.** Diversos estudios han abordado la plausible asociación de las bacterias peridontales (principalmente *Pg* y *Aa*) en la progresión de la disfunción endotelial y aterosclerosis. *Pg* es un patógeno periodontal muy importante dentro del complejo biofilm dental, que muestra características invasivas necesarias para la progresión y patogénesis de la periodontitis con potenciales efectos sistémicos. *Pg* también parece provocar cambios ateroscleróticos en modelos animales, al invadir las células endoteliales, persistiendo en ellas. *Pg* y *Aa* han sido aisladas vivas, lo que demostraría una invasión directa y desarrollo de la lesión inflamatoria en la vasculatura endotelial. Por lo tanto, estos patógenos periodontales pueden penetrar y persistir en las células endoteliales, contribuyendo al proceso inflamatorio. Esto aumentaría la producción de mediadores de la inflamación y de moléculas de adhesión, aumentando la adhesión de los leucocitos a la pared vascular.
- **Teoría inflamatoria.** Propone la participación de productos inflamatorios (IL, TNF- α , CRP, MMPs y Pgs), producidos por las células gingivales y que son liberados a la circulación sistémica. El LPS de *Pg* activa, mediante la vía inflamatoria, la producción de MMP-2 en los aneurismas de la aorta abdominal de roedores y de CRP en humanos. Estos productos pro-inflamatorios estimulan a las células endoteliales para que produzcan otros

mediadores de la inflamación como MCP-1 (responsable del reclutamiento de monocitos), MCSF (transforma los monocitos en macrófagos), ICAM, VCAM, P-selectina-P y selectina-E. Los macrófagos se transforman en células espumosas, induciendo la producción de citoquinas pro-inflmatorias, lo que induce disfunción endotelial.

- **Teoría inmunitaria.** El huésped puede albergar un fenotipo hiperinflamatorio de monocitos. Este fenotipo resulta en la liberación de una gran cantidad de mediadores pro-inflamatorios cuando son desafiados por los LPS de las bacterias. Los individuos con este tipo de fenotipo tienen un mayor riesgo de desarrollar periodontitis y la sobreexpresión de mediadores pro-inflamatorios aumenta aún más el riesgo de disfunción endotelial. *Pg* puede activar las respuestas inmune del huésped relacionadas con la disfunción endotelial. Se ha observado que la respuesta inflamatoria a *Pg* podría agravar la inflamación vascular como resultado de la expresión de citocinas, provocado la disfunción endotelial.

Otra teoría inmunitaria propone una reacción autoinmune contra las proteínas de choque térmico (HSP). Las HSP son familias heterogéneas de proteínas, clasificadas según su peso molecular: HSPs, HSP10, HSP40, HSP60, HSP70, HSP90 y HSP110. Las células endoteliales producen HSPs para contrarrestar el daño infligido por el estrés hemodinámico y mantener la homeostasis de la pared del vaso. HSPs son de naturaleza protectora y también intervienen en el mantenimiento de la estructura y función de las proteínas en todos los tipos de células. Este es el paso anterior a la aterosclerosis. La HSP bacteriana (designada como GroEL) de algunas bacterias periodontopatógenas es homóloga a la HSP del huésped y presenta

una fuerte naturaleza inmunogénica. Por tanto, la homología entre la HSP60 del huésped expresadas por las células endoteliales y el GroEL bacteriano es irreconocible por las células T del huésped. Los anticuerpos dirigidos contra el GroEL bacteriano reaccionan de forma cruzada con HSP60 en las células endoteliales, dando como resultado respuestas autoinmunes que pueden darse en la disfunción endotelial. Esto activa además una cascada que culmina en el desarrollo de la aterosclerosis. Los estudios han destacado específicamente la participación de múltiples periodontopatógenos GroEL, como factores de riesgo en la inducción de la aterosclerosis.

A continuación se describen las posibles vías de asociación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular, en base a los parámetros que estudian las diferentes publicaciones:

ESTUDIOS QUE RELACIONAN ENFERMEDAD PERIODONTAL CON LOS MARCADORES DE INFECCIÓN E INFLAMACIÓN

Independientemente de los mecanismos por los que la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular se relacionan, la inflamación sistémica parece ser la explicación para esta asociación.

Se han descrito dos mecanismos en lo que concierne a la etiología de la asociación entre la periodontitis, enfermedad cardiovascular e inflamación. Uno se centra en la carga infecciosa crónica que la periodontitis representa como vía de acceso para los microorganismos y endotoxinas; el otro en que el periodonto enfermo sirve de fuente de mediadores inflamatorios. Sin embargo, hay que tener en cuenta que algunos factores de confusión, como el tabaco, pueden estar detrás de esta asociación.

Según un estudio prospectivo de Kiechl et al, en individuos sin aterosclerosis, la presencia de una infección crónica predecía el 40% de las nuevas aterosclerosis. Este riesgo era mayor en individuos que mostraban una respuesta inflamatoria mayor. (47)

Modelos patogénicos hipotéticos consideran crucial la carga crónica infecciosa de Gramnegativos (mediada presumiblemente por LPS) y la respuesta del huésped ante ella. La respuesta inflamatoria local, con la consecuente activación de citocinas inflamatorias (IL-1, TNF- α , IL-6), podría explicar no sólo el daño de los tejidos de soporte del diente sino también la reacción sistémica inflamatoria aguda. (47, 59)

Muchos estudios muestran que la periodontitis se asocia con niveles elevados de LDL, colesterol total y triglicéridos. (52, 59) Además, se ha demostrado que disminuye los niveles de la potencia anti-aterogénica de HDL y aumenta los niveles de citocinas y mediadores inflamatorios circulantes, como la CRP. (59)

HDL puede neutralizar LPS, inhibir células espumosas, inhibir la expresión inducida por citocinas de las moléculas de adhesión de las células endoteliales. Todos estos efectos explican como la disminución de sus niveles en infecciones crónicas como la periodontitis puede relacionarse con riesgo de enfermedades cardiovasculares. Se ha sugerido que 1mg/dl de incremento de HDL, está asociado con 2-3% de descenso de riesgo cardiovascular, independientemente de los niveles de LDL y triglicéridos. (48)

Se considera que la CRP es el marcador más sensible de la respuesta en fase aguda para la carga infecciosa y/o inflamación. Esta proteína describe el estado sistémico inflamatorio individual. Su producción hepática es consecuencia de un estímulo inflamatorio (infeccioso o no) y es mediado por una compleja red de citocinas (principalmente IL-1 e IL-6). Un incremento modesto de la concentración sérica de CRP tiene un papel significativo como predictor de futuros eventos coronarios en

poblaciones sanas. (45, 47, 60) Se ha sugerido que individuos con concentraciones de CRP menores de 1mg/l se consideran de bajo riesgo, concentraciones entre 1-3mg/l son asignadas a un riesgo medio y concentraciones mayores de 3mg/l se consideran de alto riesgo para padecer futuros eventos cardiovasculares. (61) Un metaanálisis reciente, realizado por Paraskevas et al., ha indicado que la periodontitis provoca una ligera respuesta en fase aguda con elevación de los niveles de CRP comparados con los controles sanos y que la terapia periodontal resulta en una disminución de estos niveles. (3)

La IL-6 es una citocina proinflamatoria secretada por las células T y los macrófagos para estimular la respuesta inmune. (51) La periodontitis también se asocia con elevados niveles de IL-6 en la sangre. Este aumento se correlacionó con la severidad de la enfermedad. Se ha demostrado que la circulación sanguínea de IL-6 parece ser predictiva de riesgo para futuros eventos cardiovasculares. Además la IL-6 afecta a la producción de triglicéridos e induce hipertrigliceremia. (59)

Sujetos que padecen enfermedades periodontales comparten polimorfismos comunes de genes específicos, considerados importantes en la regulación de la respuesta inflamatoria. Además de los citados niveles de CRP, IL-1, IL-6, también aparece hiperfibrinogenaemia, leucocitosis moderada, disminución del número de eritrocitos y de la concentración de hemoglobina, valores elevados de hepatoglobina y aumento del colesterol, LDL y glucosa. (47)

El recuento de glóbulos blancos es un crudo marcador de inflamación sistémica, y se correlaciona bien con una significativa predicción de futuros eventos cardiovasculares e intolerancia a la glucosa. (62)

Se ha sugerido un efecto beneficioso de la terapia antimicrobiana sobre los niveles séricos de los marcadores de la inflamación (reducción a los 6 meses) y mejora de la función endotelial en diferentes muestras de población. Además se ha demostrado que los antibióticos son también efectivos en la reducción del riesgo de nuevos eventos cardiovasculares. (47)

En 2004, D'Aiuto et al. (47), realizan un ensayo clínico longitudinal, prospectivo, a simple ciego, con 6 meses de seguimiento. Los 94 pacientes participantes fueron reclutados del departamento de Periodoncia del Eastman Dental Hospital. Se eligieron aquellos pacientes que presentaban una periodontitis severa generalizada (profundidad de sondaje mayor de 6mm y pérdida ósea mayor del 30% en, al menos, el 30% de la dentición) sin otra enfermedad sistémica. Los pacientes son examinados al inicio (historia médica, examen periodontal y muestras de sangre y microbiológicas) y reevaluados a los 2 y 6 meses postratamiento con los mismos parámetros. El tratamiento consiste en enseñanzas de higiene oral y raspado subgingival con anestesia e instrumento piezoeléctrico.

Este estudio muestra los resultados del efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico sobre los marcadores sistémicos de la inflamación. Demuestra que el control de la infección periodontal reduce los marcadores inflamatorios (CRP a los 6 meses, IL-6 a los 2 y 6 meses) en la población de estudio con enfermedad periodontal severa. Como la población es sistémicamente sana, concluyen que hay un enlace causal entre la periodontitis y el estado inflamatorio sistémico. Hay que destacar que los niveles de CRP y IL-6 detectados al inicio estaban más elevados que en los casos de infecciones agudas o enfermedades inflamatorias sistémicas, lo que podría indicar que este aumento en los niveles de CRP e IL-6 podrían ser predictivos de aterogénesis y eventos cardiovasculares. Más aún, se establece una correlación entre la severidad de la

periodontitis y la concentración sérica de CRP, lo que podría indicar que el efecto de la periodontitis en la inflamación sistémica parece ser dosis dependiente. Además, cuanto mejor eran los resultados del tratamiento, mayor era reducción de los niveles de los marcadores de inflamación.

Una de las limitaciones de este estudio es que las muestras de sangre no fueron tomadas a la misma hora, lo que podría afectar al análisis, sobre todo, de la IL-6. Además hay tener en cuenta que factores como dieta, estilo de vida, variabilidad biológica de la CPR pueden afectar a los resultados.

También D'Aiuto et al. en 2004 (61) realizaron un estudio que se centraba en el los cambios que la terapia periodontal producía en la CRP en pacientes sistémicamente sanos. Para ellos se seleccionaron pacientes con periodontitis generalizada severa que fueron examinados al inicio, 2 y 6 meses, y les fueron tomadas también muestras de sangre. La terapia periodontal consistía en instrucciones de higiene oral, extracción de dientes de pronóstico imposible y desbridamiento mecánico bajo anestesia local. El estudio indica que la terapia periodontal resulta en un significativo descenso de CRP-asociada a riesgo de enfermedad cardiovascular. Los individuos que respondieron mejor al tratamiento periodontal tenían más probabilidad (x4) de reducir este riesgo.

En 2006, D'Aiuto et al. (62), diseñaron un estudio piloto aleatorizado para comparar los efectos de la terapia periodontal intensiva (IPT) y estándar (SPT) sobre los marcadores de la inflamación, suero, lípidos y presión arterial. Todos los pacientes recibieron enseñanzas de higiene oral antes de ser asignados aleatoriamente al grupo de SPT (raspado y alisado radicular en una sesión, con un instrumento piezoeléctrico, bajo anestesia local) o al grupo de IPT (mismo desbridamiento que para SPT junto con microesferas de minociclina). Los pacientes fueron reevaluados a los 2 y 6 meses

postratamiento. Muestras de sangre se tomaron antes del tratamiento y al 1, 2 y 6 meses postratamiento.

Table II. Patient clinical characteristics

Parameter	Standard therapy				Intensive therapy			
	Baseline	2 mo	6 mo	P	Baseline	2 mo	6 mo	P
BMI, kg/m ²	25 ± 4 (24-28)	25 ± 4 (24-28)	25 ± 4 (24-28)	.8101	26 ± 4 (24-28)	25 ± 4 (23-27)	25 ± 5 (23-28)	.3682
Systolic BP, mm Hg	131 ± 16 (125-140)	128 ± 15 (121-136)	130 ± 17 (123-139)	.2379	135 ± 14 (129-143)	129 ± 17* (122-138)	135 ± 20 (127-146)	.0412
Diastolic BP, mm Hg	85 ± 11 (81-91)	84 ± 12 (80-91)	85 ± 9 (81-90)	.9862	86 ± 11 (82-91)	85 ± 12 (80-91)	86 ± 13 (81-93)	.8882
FMPS‡	55 ± 20 (50-69)	9 ± 15* (7-21)	11 ± 12* (10-21)	<.0001	43 ± 23 (41-63)	10 ± 14* (9-22)	10 ± 11* (9-19)	<.0001
FMBS‡	67 ± 16 (61-76)	24 ± 9* (21-29)	29 ± 12* (26-37)	<.0001	74 ± 29 (60-73)	18 ± 12* (16-24)	22 ± 12* (20-31)	<.0001
PPK§	74 ± 29 (65-93)	16 ± 12* (13-24)	18 ± 12* (16-28)	<.0001	77 ± 25 (68-91)	17 ± 11* (15-15)	14 ± 9* (12-20)	<.0001

* P < .01 compared to baseline in the same group, Bonferroni post hoc ANOVA.

‡ Average full-mouth supragingival plaque scores.

‡ Average full-mouth gingival bleeding scores.

§ Average full-mouth number of periodontal lesions.

Tabla 1: Parámetros clínicos médicos y periodontales al inicio y fin del estudio. Tomada de D’Aiuto 2006.

Table III. Changes in inflammatory and lipid markers

Parameter geometric mean ± SD (95% CI)	Standard therapy					Intensive therapy				
	Baseline	1 mo	2 mo	6 mo	P	Baseline	1 mo	2 mo	6 mo	P
WBC, 10 ⁹ /L	6.6 ± 1.6 (6.0-7.5)	5.6 ± 1.6* (5.0-6.6)	5.8 ± 2.0 (5.2-7.1)	6.0 ± 1.8 (5.4-7.1)	.0209	7.3 ± 2.2 (6.6-8.6)	6.2 ± 1.3‡ (5.4-7.5)	6.2 ± 1.9‡ (5.5-7.4)	6.5 ± 2.0‡ (5.9-7.7)	.0137
CRP, mg/L	2.2 ± 2.2 (1.8-3.9)	2.4 ± 2.6 (2.1-4.6)	2.1 ± 2.4 (1.7-4.0)	2.5 ± 1.4 (1.4-3.7)	.0039	1.8 ± 1.1 (1.6-2.7)	1.9 ± 3.0* (1.1-3.9)	1.6 ± 2.0* (1.1-2.9)	1.1 ± 1.4* (0.8-2.2)	.0009
IL-6, ng/L	1.5 ± 1.0 (1.4-2.3)	1.8 ± 1.0 (1.6-2.6)	1.6 ± 1.1 (1.4-2.4)	1.0 ± 0.9 (0.9-1.8)	.0755	1.3 ± 0.9 (1.1-1.9)	1.0 ± 0.8‡ (0.9-1.6)	0.8 ± 0.6‡ (0.8-1.3)	0.8 ± 0.6* (0.7-1.2)	.0021
TC, mg/dL	209 ± 23 (197-221)	209 ± 31 (194-225)	209 ± 31 (197-225)	201 ± 23 (194-217)	.2756	209 ± 27 (197-224)	201 ± 31* (190-217)	201 ± 23‡ (198-213)	197 ± 23‡ (186-209)	.0384
LDL-C, mg/dL	128 ± 23 (116-139)	132 ± 27 (120-147)	128 ± 27 (116-143)	120 ± 27 (108-136)	.3352	132 ± 23 (120-143)	120 ± 27* (112-136)	124 ± 19* (116-132)	116 ± 19‡ (108-124)	.0082
HDL-C, mg/dL	50 ± 16 (46-62)	50 ± 16 (46-62)	50 ± 19 (46-62)	54 ± 16‡ (50-66)	.0245	54 ± 16 (46-62)	54 ± 16 (46-62)	50 ± 16 (46-62)	54 ± 16 (50-62)	.6723
Triglycerides, mg/dL	142 ± 98 (98-186)	133 ± 53 (98-142)	142 ± 80 (98-168)	133 ± 71 (87-160)	.7097	124 ± 98 (80-168)	115 ± 87 (80-160)	124 ± 71 (87-151)	124 ± 71 (87-160)	.8401

* P < .05 compared to baseline in the same group, Bonferroni post hoc ANOVA.

‡ P < .01 compared to baseline in the same group, Bonferroni post hoc ANOVA.

Tabla 2: Cambios en los marcadores inflamatorios y lipídicos después del tratamiento. Tomada de D’Aiuto 2006.

Los resultados del estudio indican que la periodontitis severa generalizada causa una respuesta inflamatoria sistémica y cambios en el colesterol y en la presión arterial sistólica de estos pacientes. Además, muestran que la IPT produce reducciones significativas de los marcadores de la inflamación (IL-6, CRP), presión arterial sistólica y marcadores lipídicos (LDL) en todas las visitas del estudio (ya desde el segundo mes se ven mejoras), pero no se observaron cambios en el grupo SPT hasta los 6 meses. Los autores concluyen que sí existe relación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular puesto que todos los cambios descritos se dan sobre factores de riesgo cardiovascular.

Ellis et al. (63), en 2007, realizaron un estudio observacional para testar la hipótesis de que la eliminación de la enfermedad periodontal mediante la extracción de los dientes remanentes disminuiría los niveles séricos de CPR. Para ello se eligieron 39 (edad media de 51 años) pacientes con periodontitis avanzadas, sin otras enfermedades inflamatorias sistémicas. Los pacientes fueron restaurados con prótesis completas y se les tomaron muestras de sangre antes de las extracciones y 12 semanas después. Los valores de CPR se usaron para categorizar los pacientes en grupos de alto, medio y bajo riesgo para futuros eventos coronarios. El estudio confirma que se produce una disminución de los niveles de CPR después de las extracciones dentarias en paciente con periodontitis avanzadas. Este estudio apoya los hallazgos de estudios observacionales e intervencionistas previos que sugieren que la inflamación periodontal afecta al estado sistémico inflamatorio y que reducir la carga inflamatoria mediante la eliminación de la enfermedad periodontal puede tener un impacto en los marcadores inflamatorios. Además, los resultados sugieren que las extracciones dan lugar a un cambio en los grupos de riesgo, al disminuir los niveles de CPR. Este estudio no fue diseñado con control de los factores de confusión.

También en 2007, Tüter et al. (48), llevaron a cabo un estudio aleatorizado a doble ciego para evaluar los efectos de la terapia periodontal (con o sin la administración de doxiciclina) sobre parámetros clínicos y marcadores inflamatorios. Participaron 36 pacientes con enfermedad coronaria arterial, CAD, (quedando excluidos aquellos individuos con diabetes, CAD inestable, fallo cardiaco congestivo o disfunción ventricular izquierda marcada, que hubieran sido sometidos a angiografía 4 semanas antes, fumadores o mayores de 70 años). Los pacientes fueron sometidos a exploración periodontal, tratados con raspado y alisado radicular y asignados aleatoriamente en el grupo I (al que se administraba placebo) o grupo II (al que se administraba doxiciclina 20mg). Se tomaron muestras del fluido crevicular gingival (GCF) y de sangre antes del tratamiento y después del tratamiento, al igual que la exploración periodontal. Los resultados obtenidos se muestran en las siguientes tablas:

Table 2. Comparison of clinical parameters and GCF volumes for groups I and II, pre- and post-treatment, and comparison of clinical parameters and GCF volumes, pre- and post-treatment, between groups I and II

	Group I (placebo) (n = 18)			Group II (SDD) (n = 18)			p*	
	Median (quarters)			Median (quarters)				
	pre-treatment	post-treatment	p [†]	pre-treatment	post-treatment	p [†]	pre-treatment	post-treatment
Plaque index	2.0 (1.75–2.16) [‡]	0.75 (0.23–0.92)	<0.001	2.0 (1.5–2.21)	0.55 (0.17–1.0)	<0.001	0.673	0.696
Gingival index	1.90 (1.83–2.08)	1.27 (0.97–1.52)	0.001	1.99 (1.86–2.21)	1.0 (0.77–1.16)	<0.001	0.214	0.027
Pocket depth (mm)	4.59 (4.18–4.72)	3.78 (3.52–4.2)	0.001	4.44 (4.19–4.8)	3.45 (3.24–3.69)	<0.001	0.839	0.034
Clinical attachment loss	4.26 (3.95–4.72)	4.0 (3.66–4.46)	0.001	4.08 (4.0–4.39)	3.97 (3.75–4.10)	<0.001	0.673	0.521
GCF volume (μl)	2.53 (2.17–3.2)	1.95 (1.68–2.21)	<0.001	2.37 (1.95–2.76)	1.85 (1.41–2.28)	0.001	0.226	0.323

*Comparison between groups (Mann–Whitney U-test).

[†]Change between pre- and post-treatment within a group (Wilcoxon's signed-rank test).

[‡]The numbers in parentheses are the 25th and 75th percentiles of the raw data.

GCF, gingival crevicular fluid; SDD, sub-antimicrobial dose doxycycline.

Tabla 3. Parámetros clínicos pre y post tratamiento. Tomada de Tüter 2007.

Table 3. Blood lipid and lipoprotein levels in both groups before and after treatment and comparison between the two groups

	Group I (placebo) (n = 18)			Group II (SDD) (n = 18)			p*	
	Median (quarters)		p [†]	Median (quarters)		p [†]	pre-	post-
	pre-treatment	post-treatment		pre-treatment	post-treatment		treatment	treatment
Total cholesterol (mg/dl)	153.5 (137.2–165.0) [‡]	151.0 (126.0–159.0)	0.337	163.5 (152.7–177.7)	156.0 (153.5–181.5)	0.492	0.068	0.068
LDL cholesterol (mg/dl)	85.1 (77.6–105.3)	77.1 (67.3–95.1)	0.084	91.6 (79.5–105.8)	84.8 (77.1–95.9)	0.338	0.389	0.406
HDL cholesterol (mg/dl)	38.0 (32.0–42.0)	38.0 (35.0–46.0)	0.024	40.5 (38.5–43.2)	44.0 (39.7–50.5)	0.003	0.161	0.047
VLDL cholesterol (mg/dl)	25.4 (17.7–35.0)	24.5 (21.2–32.8)	0.306	29.8 (18.2–43.5)	22.0 (17.3–45.8)	0.862	0.355	0.864
Triglyceride (mg/dl)	127.0 (88.7–175.2)	122.5 (106.0–164.2)	0.306	149.0 (91.0–217.5)	110.0 (86.7–229.0)	0.862	0.355	0.864
Lipoprotein-a (mg/dl)	42.0 (15–51.2)	14.0 (9.7–38.5)	0.003	25.5 (11.5–39.5)	11.0 (9.0–17.0)	0.002	0.323	0.406
Apolipoprotein-A (mg/dl)	102.5 (98.0–117.7)	110.0 (103.7–134.0)	0.033	119.0 (104.7–133.2)	128.5 (116.2–140.7)	0.031	0.064	0.006
Apolipoprotein-B (mg/dl)	78.0 (60.0–95.5)	85.0 (68.5–103.2)	0.102	94.0 (80.0–108.0)	87.5 (76.0–98.0)	0.183	0.068	0.673

*Comparison between groups (Mann–Whitney *U*-test).

[†]Change between pre- and post-treatment within a group (Wilcoxon's signed-rank test).

[‡]The numbers in parentheses are the 25th and 75th percentiles of the raw data.

SDD, sub-antimicrobial dose doxycycline; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; VLDL, very low-density lipoprotein.

Tabla 4: Niveles de lípidos y lipoproteínas antes y después del tratamiento. Tomada de Tuter 2007.

Los niveles de CRP disminuyeron significativamente en ambos grupos a las 6 semanas del tratamiento, pero las diferencias entre ellos no eran significativas. Brown et al., si obtuvieron diferencias significativas en un estudio similar, pero a los 6 meses. Otros autores no observan cambios significativos en estos marcadores después de la terapia periodontal consistente en raspado y alisado radicular. Los niveles de MPM del GCF disminuyeron significativamente después del tratamiento en los dos grupos, pero las diferencias tampoco fueron significativas entre los dos grupos. Después del tratamiento, los niveles de HDL aumentaron significativamente, pero más en el grupo al que se le administró doxiciclina, por lo que los autores concluyen que el tratamiento combinado (raspado y alisado radicular + doxiciclina) podría reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular.

En 2009, Buhlin et al. (60), realizaron un estudio para el que seleccionaron 68 pacientes con enfermedad periodontal severa, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular y 48 pacientes sanos que servían de control. A los pacientes se les tomaron muestras de sangre y los resultados fueron analizados. El estudio muestra

relación entre los niveles de los tres factores de riesgo más destacados de la enfermedad periodontal (HDL, hiperglucemia y CRP) y la periodontitis. Los resultados muestran un aumento significativo de los niveles de glucosa, CRP y IL-18 y un descenso también significativo del HDL en el grupo de periodontitis. Sin embargo, no se encontraron elevados los niveles de IL-1 β y TNF- α .

En 2010, Ramírez- Tortosa et al. (64), publicaron un estudio sobre la posible relación entre la periodontitis y el perfil de ácidos grasos (un establecido factor de riesgo cardiovascular). Algunos estudios han asociado la periodontitis severa con un modesto descenso de HDL y LDL y un aumento de triglicéridos y sugieren que la terapia periodontal reduce los niveles de LDL. Los resultados de estos autores, tras comparar un grupo de pacientes con periodontitis y otro sin la enfermedad, indican que existe una asociación entre la periodontitis y el perfil en plasma de los lípidos, con diferencias significativas en colesterol total, triglicéridos y VLDL. Estos parámetros muestran valores mayores en los sujetos con periodontitis. Sin embargo no encuentran diferencias significativas para LDL y HDL.

ESTUDIOS QUE RELACIONAN ENFERMEDAD PERIODONTAL Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL.

La disfunción endotelial se define como la reducción de la capacidad de dilatación de los vasos sanguíneos periféricos y se evalúa midiendo la diferencia en el diámetro de una arteria periférica antes y después de una hiperemia reactiva inducida mediante oclusión del flujo de sangre. (9)

Numerosos estudios apuntan que la disfunción endotelial es el primer cambio inflamatorio del endotelio vascular que puede llevar a aterosclerosis. Cada vez hay más

evidencia basada en numerosos ensayos clínicos de que la mejora de la disfunción endotelial se traduce en una disminución de las tasas de eventos cardiovasculares. (65) Y de que la enfermedad periodontal puede promover la disfunción endotelial. (51)

Se sugiere que la modificación de los factores de riesgo cardiovascular produce una mejora de la función endotelial. También que los daños producidos en la dilatación mediada por el flujo de la arteria braquial es predictor de eventos cardiovasculares adversos. (66)

La inflamación vascular afecta a la función endotelial y la falta de óxido nítrico (NO) se ha demostrado que aumenta la inflamación vascular y causa disfunción endotelial. En un endotelio sano, la respuesta para cortar el estrés es la vasodilatación; sin embargo, en un endotelio dañado o en un paciente con aterosclerosis, la respuesta es vasoconstricción o vasodilatación restringida. (57, 67)

El estudio de Seinost et al. (65), en 2005 pretende probar si el tratamiento periodontal puede mejorar la disfunción endotelial. Eligieron pacientes sistémicamente sanos con periodontitis crónica como test y pacientes sin ella como controles. Los pacientes fueron examinados periodontalmente al inicio y tres meses postratamiento. El tratamiento de los test consistía en extensa explicación de la enfermedad e instrucciones de higiene oral con numerosas sesiones de limpieza supragingival. Cuando se alcanzaba un índice de higiene satisfactorio, los parámetros clínicos fueron recogidos y se realizaba la instrumentación subgingival normalmente en 2 sesiones. Los pacientes se enjuagaban con clorhexidina al 0.1% durante 14 días y tomaban antibióticos durante 7 (amoxicilina + ácido clavulánico y metronidazol). Al inicio y tres meses postratamiento también se hacían mediciones de la arteria braquial (dilatación mediada por flujo). Los resultados de este estudio muestran que la periodontitis severa genera una reacción

inflamatoria asociada con la disfunción endotelial en el conducto de la arteria braquial. La disfunción endotelial mejora significativamente tras el tratamiento periodontal y retorna a unos valores comparables con los del grupo control. Por lo tanto, según los autores, los resultados indican que hay una relación causal entre la enfermedad periodontal y la disfunción endotelial. Además los marcadores de inflamación sistémica estaban elevados en los pacientes con enfermedad periodontal y disminuían después del tratamiento (entre ellos CPR).

Elter et al. (66), en 2006 llevaron a cabo un estudio piloto en el que se hicieron mediciones de parámetros de la arteria braquial, de los marcadores de inflamación sistémica (CPR e IL-6) antes y después de la terapia periodontal. El tratamiento consistía en una desinfección de boca completa en 1 ó 2 visitas con raspado y alisado radicular, cirugía periodontal cuando estaba indicada y extracción de los dientes de pronóstico imposible. Este estudio aporta evidencia importante de que la eliminación de la infección periodontal mediante su tratamiento local mejora la función endotelial y disminuye los niveles de los mediadores de la fase aguda de la inflamación.

Blum et al. (67) en 2007 realizaron un estudio en el que 12 pacientes con periodontitis crónica pero sanos sistémicamente fueron sometidos, tras la exploración periodontal, a tratamiento que incluía mejora de la higiene oral avanzada seguida de 2 a 4 sesiones de raspado y alisado radicular. A todos los pacientes se les sometió a tratamiento antibiótico (amoxicilina 500mg + metronidazol 250mg) durante la primera semana. Se reevaluaron a los 6 meses. 10 individuos sanos sirvieron de grupo control. Los autores llegaron a la conclusión de que los pacientes con periodontitis tienen una severa disfunción endotelial. La periodontitis puede ser una causa insidiosa de la disfunción endotelial y de los futuros eventos cardiovasculares. El tratamiento de

periodontitis puede mejorar la función endotelial, revertirla en pacientes con periodontitis severa y prevenir la futura enfermedad cardiovascular.

En 2007, Tonetti et al. (68) diseñan un estudio prospectivo aleatorizado de casos y controles para evaluar el efecto de la terapia periodontal sobre la función endotelial a los 6 meses mediante mediciones sobre la arteria braquial (dilatación mediada por flujo, FMD). Los pacientes, con periodontitis severa generalizada y sistémicamente sanos, fueron asignados aleatoriamente a los dos grupos que se formaron: grupo control, que fue sometido a instrucciones de higiene oral y detartraje supragingival seguido de pulido; y el grupo test, que fue sometido a un tratamiento intensivo que consistía en raspado y alisado radicular de toda la boca, bajo anestesia local, extracción de dientes de pronóstico imposible y microesferas de minociclina en las bolsas periodontales. No se observaron cambios en FMD en un periodo de 6 meses sobre los controles, sin embargo, en el grupo de tratamiento intensivo, hubo un cambio bifásico en FMD: en los días siguientes al tratamiento se apreciaba un empeoramiento del estado sistémico, seguido de una mejora comparado con el principio y con el grupo control. Al final del estudio, FMD en el grupo test era significativamente mayor que al comienzo, lo que indica que la terapia periodontal mejora la disfunción endotelial. El efecto del tratamiento era dosis dependiente, hay una correlación significativa entre la reducción en el número de bolsas periodontales y el sangrado al sondaje y la mejora de la función endotelial. Además demostraron que en el grupo test se producía una elevación a corto plazo de la IL-6 y CRP tras el tratamiento.

En la revisión de 2013 de D'Aiuto et al. (69) sugieren que, 1-2 meses tras el tratamiento periodontal, hay una reducción/mejora progresiva de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales (marcadores lipídicos) y nuevos (CRP, IL-6, fibrinógeno, selectina-sE). Encuentran evidencia moderada del efecto positivo de la terapia

periodontal en la reducción de los niveles de CRP y mejora la disfunción endotelial a los 6 meses.

En 2014, Gurav (57) publica una revisión sobre la implicación de la periodontitis en la disfunción endotelial. Incluyen artículos en inglés, desde 1989 hasta 2012. La disfunción endotelial y la inflamación de bajo grado están íntimamente relacionadas y la enfermedad periodontal crónica provoca un estado de inflamación sistémica de bajo grado. La cronificación de la inflamación sistémica provocada por la periodontitis puede culminar en disfunción endotelial, como consecuencia de uno o múltiples mecanismos. Entre ellos se encuentran la disminución de la biodisponibilidad de NO, la disminución de la producción de NO o la inactivación aumentada del NO. La disfunción endotelial promueve la inflamación de la pared vascular. Esto provoca que la pared del vaso exprese las moléculas de adhesión y citoquinas. Los mediadores pro-inflamatorios tales como TNF- α e IL-6, expresados en periodontitis, reducen la producción endotelial de eNOS (sintasa endotelial de óxido nitroso). Se ha observado que el TNF- α disminuye la vida media del mRNA de eNOS en las células endoteliales. Del mismo modo, el aumento de los niveles de la CRP en pacientes con periodontitis también conduce a la reducción de eNOS mRNA en las células endoteliales de la aorta. Una característica importante en el inicio de las lesiones ateroscleróticas tempranas es la captación de colesterol por los macrófagos. Estos macrófagos forman células espumosas con acumulación de lípidos concomitante en los espacios subendoteliales. Las células espumosas estimulan además la expresión de citoquinas pro-inflamatorias. Las bacterias periodontales putativas están asociadas con la iniciación y progresión de la aterosclerosis. Es posible que estas bacterias periodontales se adhieran a las células endoteliales vasculares lesionadas. La colonización de estas bacterias puede desencadenar una respuesta inflamatoria, contribuyendo a la patogénesis de la

aterosclerosis y a aumentar su progresión. La periodontitis es un precursor del estrés oxidativo. La periodontitis provoca una atenuación de la capacidad antioxidante total del plasma, resultante de la inflamación sistémica de bajo grado. Los pacientes con periodontitis severa parecen presentar niveles más altos de estrés oxidativo y biomarcadores de inflamación, en comparación con sujetos sanos controlados periodontalmente. En cuanto al tratamiento de la enfermedad periodontal, esta revisión parece concluir que dicho tratamiento parece disminuir los mediadores inflamatorios, lo que conduce a una mejora de la función endotelial.

ESTUDIOS QUE RELACIONAN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL CON LA ATEROESCLEROSIS DE CARÓTIDA.

Entre los parámetros de la aterosclerosis que pueden medirse fácilmente, la aterosclerosis de la carótida se mide frecuentemente como el aumento del grosor de la IMT de la pared arterial. La medida de este parámetro ha recibido una atención considerable por su alta correlación con la enfermedad de las arterias coronarias y cerebrales y, por lo tanto, es un buen predictor de los eventos isquémicos cardiovasculares y cerebrovasculares. (45)

En un estudio realizado en 2001 por Beck et al., los sujetos con periodontitis severa generalizada tenían mayores probabilidades de tener IMT de la carótida mayor de 1mm, después de corregir para otros factores conocidos. Además, el estudio sugiere que los pacientes con periodontitis severa generalizada tienen más riesgo que aquellos con la enfermedad menos severa, lo que indica la posibilidad de un efecto dosis dependiente de la exposición. (45)

En 2005, Beck et al., demostraron que los niveles anticuerpo IgG contra *P. gingivalis* tenían una fuerte asociación con la IMT de la carótida, más que los parámetros clínicos. (4)

En 2009, Söder et al. (1) realizaron un estudio para abordar la cuestión de la enfermedad periodontal como factor de riesgo para la aterosclerosis mediante la evaluación de la relación entre la enfermedad periodontal, la aparición de cambios tempranos en las arterias carótidas y los niveles plasmáticos de MPM-9 y su inhibidor (TIMP-1) en pacientes sin ningún síntoma de aterosclerosis patente en el inicio del estudio, 16 años antes. El estudio identifica claramente a la enfermedad periodontal como un predictor principal e independiente para la aterosclerosis y para los niveles aumentados de MPM-9. Todos los pacientes del estudio con enfermedad periodontal desarrollaron signos tempranos de aterosclerosis; todos tenían valores elevados de IMT, comparados con los sujetos sanos. Las concentraciones de MPM-9 y TIMP-1 eran significativamente mayores en los pacientes con enfermedad periodontal, lo que podría provocar que las células de la pared arterial fueran susceptibles a daños, con el consecuente desarrollo de aterosclerosis.

Un reciente estudio piloto realizado por Piconi et al., en 2009, investigó los efectos de la terapia periodontal en la IMT de la carótida. Un grupo de individuos sanos con periodontitis de moderada a severa fueron tratados con raspado y alisado radicular. A los 6 y 12 meses después, la IMT estaba significativamente disminuida en diferentes localizaciones de la carótida. (45)

Recientemente, la revisión sistemática de Orlandi et al. (2014) indica que la periodontitis está asociada con un mayor grosor de la IMT de carótida y un mayor daño de la FMD, y que el tratamiento periodontal mejora la función endotelial. Con el

análisis de 5452 pacientes demuestran que los pacientes con periodontitis tienen, de media, una mayor IMT (0,08mm) comparados con los que no padecen periodontitis. A pesar de la pequeña diferencia, la evidencia actual sugiere que en la población general la media de progresión de la IMT es de 0,001 a 0,030mm al año y que por cada 0,1mm de aumento de la IMT, el riesgo relativo de futuro IAM aumenta 1,15 veces (70).

ESTUDIOS QUE RELACIONAN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL CON LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES.

Ensayos intervencionistas destinados a evaluar si la terapia periodontal disminuye o no el riesgo de enfermedades cardiovasculares plantean enormes desafíos en términos de tamaño del estudio, duración de seguimiento, comorbilidad, medicación concomitante, efectividad del tratamiento y terapia periodontal de apoyo. Para determinar estas cuestiones se diseñó el estudio PAVE (Periodontitis and Vascular Events). (45)

El estudio PAVE (71) fue diseñado para testar la hipótesis de que el tratamiento periodontal reducía la incidencia de eventos cardiovasculares secundarios. Los autores constataron que el tamaño de la muestra no era adecuado para esta hipótesis, pero sí lo era para la hipótesis de que el tratamiento periodontal podía mejorar el estado periodontal, disminuir los niveles de IL-1 β (en el fluido crevicular gingival) y reducir los niveles de CRP en plasma a los 6 meses postratamiento. Se analizaron pacientes con enfermedad periodontal que habían sufrido recientemente eventos cardiovasculares. Los pacientes, de una manera aleatoria, fueron distribuidos en dos grupos: grupo de atención comunitaria (instrucciones de higiene oral y una carta para ser referidos para recibir cuidados periodontales) y grupo de tratamiento intensivo (instrucciones de higiene oral

y raspado y alisado radicular con instrumento piezoeléctrico bajo anestesia). Los resultados sugieren que la terapia periodontal puede reducir los niveles de CRP entre los pacientes cardiovasculares no obesos, si sus niveles iniciales son mayores de 3mg/l y puede prevenir que los niveles de CRP sobrepasen los 3mg/l en aquellos que se encuentran en el rango intermedio (de 1 a 3 mg/l). No parece que la terapia periodontal disminuya los niveles de CRP entre individuos con valores menores de 3mg/l en esta población de estudio. La carga crónica de la enfermedad cardiovascular como proceso inflamatorio solo puede servir para mantener una elevación leve de la CRP, independientemente de la carga adicional de la enfermedad periodontal. La obesidad incrementa los niveles de la CRP y la posibilidad de anular cualquier efecto del tratamiento periodontal sobre los niveles de CRP. Todos estos datos indican que hay mejoras clínicas significativas en la salud periodontal a los 6 meses del tratamiento en el grupo de tratamiento intensivo.

ESTUDIOS QUE RELACIONAN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR CON PATÓGENOS PERIODONTALES.

Muchos estudios sustentan la asociación entre infecciones específicas y eventos cardiovasculares. Se ha observado implicación de *C. pneumoniae*, *H. pilory*, *cytomegalovirus* e infecciones orales/dentales.(45, 48) La teoría está basada en el presumible efecto nocivo que estos patógenos pueden tener de manera directa (sobre los vasos) o indirecta (actuando como una fuente de inflamación sistémica que a su vez pone en marcha el proceso de aterosclerosis) (45, 49, 50), produciendo efectos procoagulantes, disminución de la fibrinólisis, incremento de la adhesión leucocitaria y

de la producción de citocinas, y, como consecuencia, aumento de los depósitos de LDL y colesterol en la pared de la arteria. (47)

Se ha observado que patógenos periodontales son capaces de invadir los tejidos gingivales y, desde allí, ganar acceso a la circulación sistémica. Está bien establecido que los patógenos periodontales pueden causar infecciones como abscesos cerebrales, infecciones pulmonares, infecciones cardíacas así como infecciones endovasculares o de prótesis ortopédicas. Estas infecciones ocurren como resultado de la difusión (hemática o respiratoria) de los patógenos periodontales en localizaciones remotas de la cavidad oral. (45)

En los años 90, numerosos microorganismos fueron aislados de la estructura de la placa aterosclerótica. Se identificaron: virus del herpes simple, *Cytomegalovirus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Helicobacter pylori* y *Chlamydia pneumoniae*.(49, 72, 73)

Patógenos periodontales y/o su ADN se han identificado en las placas de ateroma de la arteria carótida. (45, 61, 74, 75) En estudios de cultivos celulares, *Porphyromonas gingivalis* ha demostrado habilidad para invadir células endoteliales. Se ha demostrado que el daño de las células endoteliales es promovido por la habilidad de *Pg* de adherirse, invadir y proliferar en las células endoteliales coronarias. Modelos animales experimentales han demostrado también que la inoculación de *Pg*s incrementa los perfiles lipídicos, mejorando la formación de la placa y produciendo su calcificación. (47, 49, 72) Dada la habilidad de la *Pg* para multiplicarse en el epitelio, penetrar en el torrente sanguíneo, la incidencia de anticuerpos *Pg*-estimulados y su papel en la agregación de trombocitos a través de la presencia de PAAP en su superficie, parece que juega un papel muy significativo en el inicio de de los procesos patológicos de los

vasos coronarios.(49, 72) *Pg* también induce la producción de la agregación plaquetaria y de MPM. (49)

Se ha sugerido que *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* contribuye a la patogénesis de la enfermedad coronaria. Los niveles séricos de este anticuerpo frente a este patógeno se ha considerado indicador del riesgo de para dicha enfermedad. (67) Se sugiere también que la presencia de *Aa* en las bolsas periodontales puede ser un factor de riesgo más importante para la enfermedad cardiovascular que los parámetros clínicos que evalúan la severidad de la enfermedad periodontal. (55)

¿Cómo los estudios intentan explicar esta asociación?

- Las bacterias Gramnegativas pueden migrar desde la placa dental patógena al torrente sanguíneo, pasando por el epitelio dañado e inflamado. El epitelio de revestimiento de la bolsa periodontal, que a menudo está adelgazado y ulcerado en la periodontitis, puede servir de punto de entrada para las bacterias subgingivales, permitiendo el acceso a los tejidos subyacentes y, finalmente, a la vasculatura. Las bacterias se difunden con la sangre y pueden afectar a las células inflamatorias presentes en las placas ateroscleróticas y estimular una cascada de procesos que llevan a la desestabilización de dichas placas. (72)
- Los patógenos pueden mantener una respuesta inflamatoria leve en la placa aterosclerótica (mediada por macrófagos, células endoteliales...). La infección intravascular puede inducir una lesión endotelial y activar la respuesta inflamatoria local. En este círculo vicioso, la activación de las células inflamatorias y la producción de citocinas inflamatorias y moléculas de adhesión puede incrementar el riesgo de formación de trombos. Los

valores elevados de los marcadores de inflamación sistémicos pueden, por lo tanto, ser un indicador de la progresión de la aterosclerosis (daño endotelial) más que el efecto de una infección a distancia. Sin embargo, un estudio prospectivo (Rotterdam Study) indicó que los individuos sin aterosclerosis con infecciones leves tenían una progresión acelerada de la aterosclerosis, sugiriendo que habría una consistencia cronológica, la infección precede al desarrollo de la aterosclerosis. (47)

En 2005, Dogan et al. (76), estudian muestras microbiológicas subgingivales obtenidas de dos grupos, uno formado por pacientes con infarto agudo de miocardio y periodontitis crónica generalizada (IAM-PCG) y el otro formado por pacientes sistémicamente sanos y con periodontitis crónica generalizada (nonIAM-PCG). Observaron que dos de las especies periodontales más importantes, *Pg* y *Tf*, aparecían en proporciones menores de manera significativa en la flora de los pacientes de IAM-PCG, incluso en fumadores. Los autores justifican estos resultados debido al menor número de dientes y al menor número de dientes afectados severamente en los pacientes de ese grupo. También observaron que *Aa* y *M. micros* eran hasta nueve veces mayor en las muestras de IAM-PCG.

El estudio de Renvert et al. (74), en 2006, apoya la hipótesis de que las infecciones periodontales pueden ser la explicación para el Síndrome Coronario Agudo (ACS), al menos en parte. Además, la presencia de bacterias específicas y la combinación de las mismas en las bolsas periodontales parecen ser más importantes que otras supuestas bacterias periodontales. Bacterias importantes como *S. Intermedius*, *S. sanguis*, *Tf*, *Td* y *Pg*. El estudio también demuestra que la carga bacteriana periodontal ocasiona una respuesta inflamatoria que se observa como elevación de los glóbulos blancos y de CPR.

Padilla et al. (73) en 2006 diseñan un estudio para detectar la presencia de bacterias periodontopatógenas en las bolsas periodontales de los pacientes con enfermedad periodontal y relacionar estos hallazgos con microorganismos periodontales de las placas de ateroma de los mismos pacientes. Seleccionan 12 pacientes con periodontitis crónica y diagnóstico clínico de obliteración de las extremidades inferiores o estenosis de la arteria carótida. Debido a la pequeña muestra no les fue posible encontrar resultados estadísticamente significativos. Sin embargo, concluyen que la presencia de *Aa* tanto en las muestras periodontales como en las placas apoya el papel de esta bacteria en algún momento de la aterogénesis o como contributaria de los diferentes mecanismos que empeoran la enfermedad.

Zaremba et al. (72), en 2007 realizan un estudio de 20 pacientes (edad media 57 años) con periodontitis generalizada severa y que se encuentran hospitalizados por obliteración de los vasos para ser sometidos a procedimientos de bypass. Recogieron muestras con puntas de papel estériles tanto de la bolsa periodontal como de la placa aterosclerótica (durante el bypass). Los resultados obtenidos se muestran en las siguientes tablas:

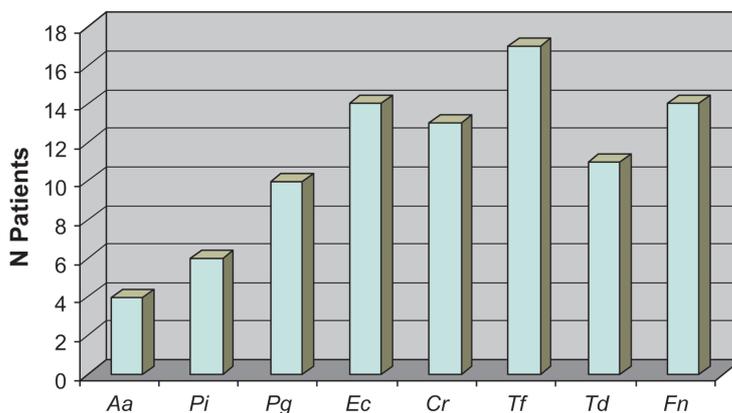


Tabla 5. Frecuencia de las bacterias en las bolsas periodontales. Tomada de Zaremba 2007.

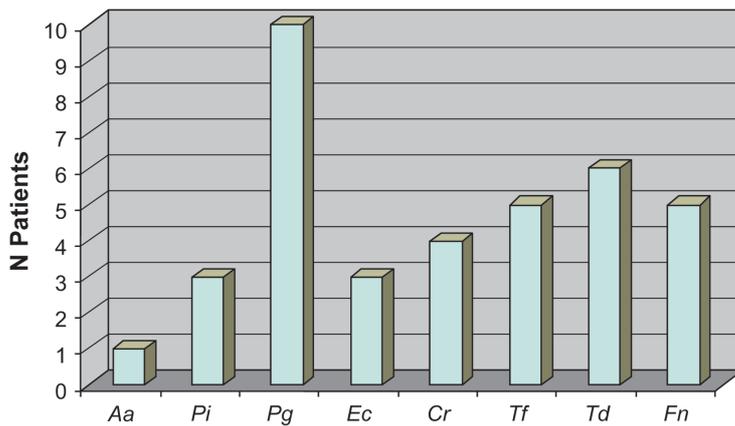


Tabla 6. Frecuencia de las bacterias en las placas de arteriales. Tomada de Zaremba 2007

Este estudio sugiere que las bacterias estudiadas son menos frecuentes en los ateromas que en la placa dental y que no existe correlación entre la cantidad de bacterias en la bolsa subgingival y en los vasos coronarios. Pero no excluye la teoría de que las bacterias puedan llegar a las placas ateroscleróticas, porque *Pg*, *Tf* y *Td* (bacterias muy relacionadas con la periodontitis) fueron encontradas en los vasos coronarios. En los pacientes con patógenos periodontales en la placa aterosclerótica, la incidencia de bolsas periodontales $\geq 4\text{mm}$ fue mayor comparada con el grupo sin estos patógenos, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. En el mismo grupo, observaron una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al índice de sangrado.

Pucar et al. (49), en 2007, diseñaron un estudio en el que analizaron muestras de arterias coronarias y mamarias internas para detectar la presencia de bacterias periodontopatógenas comunes (*Pg*, *Pi*, *Aa* y *Tf*). Se incluyeron en el estudio 15 pacientes con diagnóstico de enfermedad aguda coronaria (CAD). Se estudiaron 15 muestras de las arterias coronarias y 15 de las arterias mamarias (usadas como injerto de bypass). Detectaron la presencia de ADN de bacterias periodontopatógenas comunes en un 60% de las muestras de las arterias coronarias (las arterias mamarias no contenían la

presencia de estas bacterias, ya que se considera que estos vasos están protegidos frente a la aterosclerosis). *Pg* fue la bacteria que más frecuentemente se encontró.

En 2007 también, Aimetti et al. (50), diseñaron un estudio para investigar y comparar la presencia de ADN de patógenos periodontales en las bolsas periodontales y en los ateromas de carótida de los mismos pacientes. Las muestras fueron recogidas de 33 pacientes (57-68 años). Los resultados confirman que es común encontrar ADN de bacterias en la placa aterosclerótica. Sin embargo, ninguno de los ARN de las bacterias (*Pg*, *Tf*, *Td*, *Pi* y *Aa*) de las muestras reaccionó en ensayos para los microorganismos estudiados.

Padilla et al. (77), en 2007, aíslan bacterias periodontopatógenas desde hemocultivos (antes de un detartraje y 10 minutos después de este), bolsas periodontales y ateromas de pacientes con aterosclerosis y periodontitis y las comparan con las aisladas de pacientes que sólo tenían periodontitis. El estudio confirma que el detartraje supragingival es capaz de inducir una bacteriemia. Esto podría explicar la posterior llegada de diversas especies periodontopatógenas (en el presente estudio *Aa* y *Pg*) al ateroma.

Elkaim et al. (75), en 2008, realizan un estudio para analizar la presencia de patógenos periodontales en vasos sanguíneos sanos y con aterosclerosis y relacionarla con el estado periodontal clínico y bacteriológico. Los pacientes participantes van a ser sometidos a una cirugía de bypass con injertos arteriales. A los pacientes se les somete a un examen periodontal (donde se les divide en dos grupos: periodontitis generalizada moderada y periodontitis generalizada severa) y se les toman muestras bacteriológicas de las bolsas periodontales. Durante la cirugía se recogen muestras de las placas ateroscleróticas y de vasos sanguíneos (arterias mamarias internas y venas safenas).

Los autores encontraron que, en los vasos sanguíneos, los patógenos periodontales eran más frecuentes en los casos de periodontitis severa, pero las diferencias sólo eran significativas para la vena safena. Los autores sugieren que sus resultados favorecen la hipótesis de que los patógenos periodontales que se detectan con una mayor prevalencia en la enfermedad periodontal lo hacen también en las muestras vasculares. El estudio muestra, además, que la prevalencia de las bacterias subgingivales y su biomasa era mayor en pacientes con periodontitis severa. Lo que es más, la prevalencia de los patógenos periodontales detectados en las muestras de los vasos sanguíneos también era mayor en dicho grupo. Estos datos sugieren que cuanto más abundantes son los patógenos periodontales en la flora subgingival, mayor es el número de bacterias que pueden entrar en el torrente sanguíneo y participar en la aterogénesis. Sin embargo, como los patógenos periodontales en la arteria mamaria y vena safena muestran una mayor prevalencia que en las placas de ateroma en el grupo de periodontitis severa, los autores sugieren que el papel de la invasión directa del endotelio vascular por los patógenos periodontales, en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis, es todavía cuestionable.

ESTUDIOS DE POLIMORFISMOS.

Polimorfismos de genes que codifican para mediadores pro y anti-inflamatorios pueden explicar las diferencias individuales de la susceptibilidad para las enfermedades cardiovasculares y la periodontitis y, por lo tanto, la asociación entre dichas enfermedades. Factores del huésped que regulan la respuesta inflamatoria han sido identificados en las dos enfermedades. (46)

Las variaciones de la respuesta inflamatoria de los patógenos periodontales están directamente relacionadas con los antecedentes genéticos individuales. Estas variaciones genéticas pueden producir un desequilibrio entre los mediadores inflamatorios agonistas y la influencia de la respuesta individual a los patógenos así como al tratamiento.

Los datos sugieren que polimorfismos específicos de citocinas están asociados con los niveles de CRP. Los marcadores del gen de la IL-1 son predictores de niveles séricos de mediadores específicos de la inflamación así como de la severidad de la enfermedad periodontal. La IL-1 tiene un papel predominante en la respuesta inflamatoria en las lesiones periodontales y aterosclerosis (47). La IL-1 α y -1 β regulan la PGE₂ y las MPM y, junto con ellas promueven la pérdida de tejido conectivo y hueso en las lesiones periodontales. En las lesiones arteriales, la IL-1 estimula las células del músculo liso arterial por el TGF- β y la expresión de las moléculas de adhesión por las células endoteliales, promoviendo la coagulación y la trombosis. La IL-1 β , induce la síntesis de CRP y otros mediadores involucrados en la formación de la placa aterosclerótica. Se han descrito asociaciones con polimorfismos de genes que regulan la IL-1, tanto para la periodontitis como para la enfermedad arterial coronaria. Los genotipos IL-1A-889 y IL-1B- 3954 han sido relacionados con la periodontitis severa, mientras que otro polimorfismo en el gen que codifica para el receptor antagonista de la IL-1 (IL-1RN) se ha descrito para la aterosclerosis (46).

En el estudio ya mencionado de D'Aiuto en 2004 (47), el genotipo IL-1A-889 muestra una asociación significativa con los niveles séricos de CPR mientras que las diferencias para el genotipo IL-1B- 3954 no fueron significativas. Además este estudio detecta una asociación significativa entre el polimorfismo de IL-6(-174G/C) y los valores pre y pos tratamiento de la CRP. Los niveles de CRP e IL-6 iniciales han sido

asociados con este genotipo. También encuentran asociación significativa entre el polimorfismo 511 IL-1B y los niveles séricos de la IL-6.

En 2008, Goteiner et al. (78), diseñaron un estudio para determinar si los pacientes con IAM o angina tienen una mayor prevalencia del polimorfismo de la IL-1 comparados con pacientes con periodontitis a los que se les realizó el test de susceptibilidad para la IL-1. Los autores concluyen que la producción de citocinas en individuos positivos para la IL-1 con pérdida de hueso radiográfica puede asociarse con eventos coronarios agudos. Para pacientes mayores de 60 años, hay diferencias estadísticamente significativas entre eventos coronarios agudos/angina y el polimorfismo de la IL-1. Además, sugieren que pacientes con eventos coronarios agudos/angina son más propensos a mostrar un polimorfismo de IL-1 positivo y periodontitis severa.

Stein et al. (46), en 2009 realizaron un estudio sobre el genotipo de la IL-1. Un total de 104 sujetos, de entre 35 y 61 años, participaron en un este estudio de casos-controles. El grupo test estaba formado por 54 pacientes con IAM (fueron excluidos aquellos pacientes que presentaban diabetes, IMC mayor de 35 Kg/m², menos de 14 dientes o tratamiento periodontal en los 6 meses anteriores al IAM y los que habían tomado antibióticos en los 2 meses anteriores o estaban embarazadas). El grupo control consistía en 50 pacientes sanos sin enfermedad cardiovascular (revisados por un cardiólogo y que cumplían los mismos criterios de exclusión). El genotipado de la IL-1 se llevó a cabo con una muestra de la mucosa de mejilla tomada con un hisopo, que después fue analizada. Los resultados de su estudio muestran una peor salud periodontal en pacientes con IAM comparados con los controles sanos. Después de ajustar para tabaco, sexo y edad sus resultados también sugieren que la periodontitis puede ser un

indicador de riesgo para la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, no encuentran asociación estadísticamente significativa entre IAM y IL-1A-889 o IL-1B- 3954.

Planteamiento del problema

El papel de la periodontitis en la etiología de las enfermedades cardiovasculares es un tema controvertido. Como ya se ha revisado, existen numerosos estudios que tratan este tema, pero no todos llegan a las mismas conclusiones. Esto puede deberse a que no todos estudian los mismos parámetros, ni utilizan los mismos medios para medir esos parámetros. Las limitaciones de algunos estudios podrían ser:

- muestras muy pequeñas
- periodos cortos de seguimiento
- algunos trabajos no hacen los ajustes necesarios para los factores de confusión, lo que podría enmascarar una asociación casual y no causal.

Además cada estudio define la enfermedad periodontal de manera diferente. Lo mismo ocurre con la enfermedad cardiovascular (unos estudios se centran en pacientes con aterosclerosis, otros en pacientes con infarto o angina, otros estudian la disfunción endotelial). Por todo ello se hace muy complicado comparar los estudios entre autores.

Precisamente, el objetivo de esta tesis es desarrollar una base sólida de investigación para analizar la relación entre la periodontitis y uno de los problemas cardiovasculares más importantes, el infarto agudo de miocardio (IAM).

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El objetivo de este estudio es evaluar el estado periodontal y las variables antropométricas y bioquímicas de los pacientes con IAM y compararlos con los de los pacientes que no han sufrido IAM. Además se pretende determinar qué factores de riesgo cardiovascular se relacionan con estas patologías.

APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS

La utilidad clínica del estudio que se plantea radica en la importancia de adoptar medidas preventivas en los pacientes que presentan periodontitis, con el fin de evitar el desarrollo de complicaciones cardiovasculares y establecer un protocolo de actuación ante los pacientes con factores de riesgo cardiovascular y enfermedad periodontal.

En caso de observarse que los pacientes periodontales, presentan mayor probabilidad de desarrollar problemas cardiovasculares, obtendríamos una herramienta diagnóstica más en el gabinete odontológico, no sólo de problemas relacionados con la cavidad oral, sino también a nivel sistémico.

Así destacaremos la importancia de la actitud preventiva en el gabinete odontológico, estableciendo medidas adecuadas de higiene oral que impidan el desarrollo de entidades inflamatorias orales, destrucción de los tejidos de soporte dentario y/o la consecuente pérdida de dientes. El diagnóstico precoz a nivel oral impedirá el desarrollo o progresión de futuras complicaciones cardiovasculares con lo que podrían establecerse protocolos de actuación específicos.

Material y método

COMITÉ DE ÉTICA

El protocolo ha sido aprobado por el Comité Ético de Experimentación de la Universidad de Sevilla, certificando que cumple con los requisitos exigidos para experimentación en sujetos humanos y que se ajusta a las normativas vigentes en España y en la Unión Europea (Anexo 1).

ÁMBITO DEL ESTUDIO

El estudio se ha realizado en la unidad Cardiovascular junto con el departamento de Bioquímica del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, y en la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla, donde se llevaron a cabo la recogida de datos, la exploración y el diagnóstico. Todo ello en colaboración con el departamento de Periodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla. El número de pacientes se calculó por medio del análisis de trabajos publicados y fue de 75 pacientes en cada grupo. El periodo para reclutar los pacientes ha sido de 36 meses, y comenzó en septiembre del 2010.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional descriptivo en el que participan 2 grupos de pacientes:

- Grupo test: pacientes que han sufrido infarto agudo de miocardio (IAM), que acudieron al Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla y que siguen su rehabilitación en la unidad de Rehabilitación Cardiovascular de dicho hospital. Este grupo se divide en 2 subgrupos: pacientes con enfermedad periodontal y pacientes sin enfermedad periodontal, según los criterios de Machtei, 1992 (79).

- Grupo control: pacientes, sin IAM, que acuden a la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla. Este grupo se divide en 2 subgrupos: pacientes con enfermedad periodontal y pacientes sin enfermedad periodontal, según los criterios de Machtei, 1992 (79).

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

Los pacientes leen, entienden y firman el correspondiente consentimiento informado (lo firman antes de la realización de la exploración oral) (Anexo 2 y 3). También se les explica que pueden abandonar el estudio en cualquier momento sin ningún perjuicio.

Los pacientes son seleccionados por los investigadores en base a los siguientes criterios:

Criterios de inclusión del grupo test:

- ✓ Pacientes que hayan sufrido infarto entre 2 y 6 meses anteriores al momento del estudio.
- ✓ Firma del consentimiento informado del estudio.

Criterios de inclusión del grupo B:

- ✓ Pacientes que no hayan sufrido IAM.
- ✓ Firma del consentimiento informado del estudio.

Criterios de exclusión:

- ✓ Sujetos que hayan tomado tratamiento antibiótico 6 meses antes del estudio.
- ✓ Sujetos que hayan recibido tratamiento periodontal reciente.

MÉTODO CLÍNICO

Diseño del estudio

El registro de los datos (datos de filiación, historia médica y cardiovascular), la firma del consentimiento informado, la exploración intraoral y la extracción sanguínea se llevará a cabo en la unidad Cardiovascular del Hospital Universitario Virgen Macarena para el grupo test y en la Facultad de odontología de la Universidad de Sevilla para el grupo control.

Es necesaria una evaluación previa del paciente en la que se compruebe si cumple o no los criterios de inclusión. Esta evaluación incluye una anamnesis e historia médica adecuadas.

Una vez se reciba al paciente y se le explique en que consiste el estudio se le entregará el consentimiento informado para que lo firme. (Anexos 2 y 3, para los pacientes del Hospital Virgen Macarena y de la Facultad de Odontología respectivamente).

La visita incluye:

Registro de los datos:

- Medicación previa (en caso de IAM, la medicación previa a este).
- Antecedentes médicos.
- Medicación actual.
- En caso del grupo control, diagnóstico emitido en el hospital cuando acudió con el problema.
- Peso.
- Talla.

- BMI.
- Tensión arterial.
- Frecuencia cardiaca.
- Bioquímica de la analítica realizada al paciente, que incluyen:
 - Glucosa.
 - Colesterol.
 - Triglicéridos.
 - HDL.
 - LDL.
 - VLDL.
 - Colesterol/HDL.

Exploración intraoral del paciente:

Consiste en una exploración periodontal del paciente mediante espejo y sonda periodontal PCP11. Todas los registros son realizados por un único operador. Las valoraciones de los 10 primeros paciente para realizar la calibración de la reproducibilidad. Se obtiene un índice de correlación intra-individual del 92% para la PS.

Se registra:

- ✓ Número de dientes presentes.
- ✓ Profundidad de sondaje (profundidad de bolsa): medido manualmente, con la sonda, desde el margen gingival libre hasta el fondo de la bolsa periodontal.
- ✓ Distancia del margen gingival libre a la línea amelocementaria (o margen de la preparación). Puede ser “0”: a nivel del LAC, “-”: por debajo del LAC o “+”: por encima del LAC.

- ✓ Nivel de inserción clínico periodontal: es la distancia desde el LAC o margen de la preparación al fondo de la bolsa periodontal. Para calcularlo hacemos la suma algebraica de la profundidad de sondaje y la recesión en caso de que exista esta última, o bien la sustracción de la profundidad de bolsa y la distancia del margen gingival al LAC, si existe hiperplasia gingival.
- ✓ Índice de sangrado de Van der Velden (1979) (80): presencia (1) o ausencia (2) de sangrado en los primeros veinte segundos tras la inserción de la sonda periodontal hasta el fondo de la bolsa.

La profundidad de sondaje, el nivel de inserción clínica y el sangrado al sondaje se miden en seis localizaciones por diente (mesiovestibular, mediovestibular, distovestibular, mesiopalatino/lingual, mediopalatino/lingual, distopalatino/lingual).

Exploración antropométrica

Se registran una serie de mediciones sobre el cuerpo del paciente:

- ✓ Circunferencia de la cintura.
- ✓ Circunferencia de la cadera.
- ✓ Circunferencia del codo.
- ✓ Circunferencia de la muñeca.

Estas medidas se toman con cinta métrica y se registran en cm, aproximando a un decimal.

- ✓ Pliegue bicipital.
- ✓ Pliegue tricipital.
- ✓ Pliegue supriliaco.
- ✓ Pliegue subescapular.

Con la medición de los pliegues cutáneos se valora la cantidad de tejido adiposo subcutáneo. Se mide una doble capa de piel y tejido adiposo subyacente, evitando incluir el músculo. Las mediciones se realizan con el plicómetro, que ha de colocarse perpendicular al pliegue, a los 2 segundos de haberlo tomado y se registran en mm.

Información al paciente del problema periodontal en su caso

Damos a conocer al paciente su estado periodontal. En el caso de que el paciente sea diagnosticado de enfermedad periodontal le informamos del carácter crónico de dicha patología y del grado de avance de dicha enfermedad en su boca. Le informamos de que la periodontitis es una enfermedad infecciosa provocada por bacterias, que evoluciona por brotes, alternando periodos de actividad e inactividad y que necesita inicialmente un tratamiento y posteriormente un mantenimiento de por vida. Le indicamos donde y cuando puede tratarse dicha enfermedad.

MÉTODO ESTADÍSTICO

Base de datos

Una vez tomados todos los datos personales, médicos, periodontales y antropométricos se procedió a la introducción de los mismos en una base de datos confeccionada en el programa Microsoft Excel (versión Microsoft Office 2010).

La base de datos se estructura por pacientes, numerados de forma consecutiva y se divide en 5 hojas en las que se registran las siguientes datos:

A. Base de datos sobre el historial clínico del paciente.

En cada registro se identificaron las siguientes variables:

1. Paciente: identificados por numeración consecutiva.
2. Edad.

3. Sexo.

0- Hombre.

1- Mujer.

4. Antecedentes médicos de diabetes e hipertensión.

a. Diabetes:

0- No

1- Sí

b. Hipertensión.

0- No

1- Sí

5. Medicación previa.

a. Diabetes

0- No

1- Sí

b. Hipercolesterolemia

0- No

1- Sí

c. Hipertensión

0- No

1- Sí

6. Tabaco previo.

0- No.

1- Si.

2- Exfumador.

7. Talla: medida en cm.

8. Peso: medido en Kg.
9. IMC: en %.
10. Frecuencia cardiaca
11. Tensión sistólica: medido en mmHg.
12. Tensión diastólica: medido en mmHg.

B. Base de datos de periodontograma e índice de placa.

En cada registro se identificaron las siguientes variables:

1. Paciente: identificado por numeración consecutiva.
2. Diente: los dientes se enumeran según la FDI.
3. Profundidad de sondaje distovestibular.
4. Profundidad de sondaje mediovestibular.
5. Profundidad de sondaje mesiovestibular.
6. Profundidad de sondaje distopalatino/lingual.
7. Profundidad de sondaje mediopalatino/lingual.
8. Profundidad de sondaje mesiopalatino/lingual.
9. Nivel del margen gingival distovestibular.
10. Nivel del margen gingival mediovestibular.
11. Nivel del margen gingival mesiovestibular.
12. Nivel del margen gingival distopalatino/lingual.
13. Nivel del margen gingival mediopalatino/lingual.
14. Nivel del margen gingival mesiopalatino/lingual.
15. Sangrado al sondaje distovestibular.
16. Sangrado al sondaje mediovestibular.
17. Sangrado al sondaje mesiovestibular.

18. Sangrado al distopalatino/lingual.
19. Sangrado al mediopalatino/lingual.
20. Sangrado al mesiopalatino/lingual.

El sangrado al sondaje estaba codificado según los siguientes valores:

- 0- Ausencia de sangrado al sondaje.
- 1- Sangrado al sondaje.

C. Base de datos de bioquímica.

En cada registro se identificaron las siguientes variables:

1. Paciente: identificados por numeración consecutiva.
2. Glucosa.
3. Colesterol.
4. Triglicéridos.
5. HDL.
6. LDL.
7. VLDL.
8. Colesterol/HDL.

D. Base de datos de medidas antropométricas.

1. Paciente: identificados por numeración consecutiva.
2. Circunferencia de la cintura: en cm.
3. Circunferencia de la cadera: en cm.
4. Circunferencia del codo: en cm.
5. Circunferencia de la muñeca: en cm.

6. Pliegue bicipital: en mm.
7. Pliegue tricipital: en mm.
8. Pliegue suprailíaco: en mm.
9. Pliegue subescapular: en mm.

Análisis descriptivo

En primer lugar se realizará una depuración de los datos, procediéndose después a la descripción de los mismos. Las variables cuantitativas se resumirán con medias y desviaciones típicas, o bien con medianas y percentiles P25 y P75, en caso de distribuciones asimétricas. Las variables cualitativas se resumirán con frecuencias y porcentajes. Estas medidas se determinarán globalmente y para los grupos (control – no periodontitis, control – periosontitis, test – no periodontitis, test – periodontitis).

Análisis inferencial

Para la comparación de las variables numéricas entre dos grupos se realizarán pruebas t de Student para muestras independientes en caso de verificarse el supuesto de normalidad (prueba de Shapiro- Wilk) y homocedasticidad de varianzas (test de Levene) o pruebas t de Student con la corrección de Welch (varianzas desiguales), o pruebas U de Mann-Whitney en caso de no normalidad. Si se obtuviesen diferencias significativas, se hallarán intervalos de confianza al 95% para diferencias de medias o intervalos de confianza al 95% para la diferencia entre las medianas (Hodges-Lehman).

Análogamente, para comparar variables numéricas en tres o más grupos se realizarán pruebas de ANOVA (análisis de la varianza), una vez comprobados los supuestos de independencia de las observaciones, homocedasticidad de varianzas y normalidad de las distribuciones, o en su defecto ANOVA con corrección de Welch

o test de Kruskal-Wallis. En el caso de resultar significativas se realizarán test de comparaciones múltiples de Bonferroni o test T2 de Tamhane.

Por otro lado, para analizar las relaciones entre las variables cualitativas se construirán tablas de contingencia y se harán pruebas Chi-Cuadrado o bien, los métodos no asintóticos de Montecarlo y prueba Exacta. La interpretación de las tablas se efectuará mediante los residuos tipificados corregidos de Haberman.

Para medir la asociación lineal entre pares de variables numéricas (normalmente distribuidas) se calcularán coeficientes de correlación de Pearson y se aplicará el test de correlación o independencia para ver la significación de la asociación.

Este análisis se realizará tanto en la muestra global como en los subgrupos definidos anteriormente.

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El estudio se lleva a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki, sus enmiendas de Tokio y Venecia, el Real Decreto Español del 16 de Abril de 1993 y las buenas Prácticas Clínicas vigentes en la Unión Europea (BCP de julio de 1990).

Antes de comenzar el estudio, los pacientes son correctamente informados de todo por escrito, garantizando en todo momento:

1. Finalidades estrictamente científicas y no comerciales del estudio.
2. Que se pueden negar a participar en el estudio y que, en caso de aceptación, pueden dejarlo en cualquier momento.

3. Que los datos obtenidos son estrictamente confidenciales y que se adoptarán medidas especiales para que no se vulnere el derecho a la intimidad de los participantes.
4. Que en ningún caso se divulgarán, facilitarán o publicarán resultados individuales, sino exclusivamente resultados agrupados en tablas o gráficos que no permitan la identificación de los participantes.
5. Que en caso de duda pueden consultar con los médicos responsables de su asistencia o con los investigadores del proyecto.

Resultados

1) Características de la población de estudio.

En el estudio se incluyen 306 pacientes; 142 pertenecen al grupo control y 164 pacientes pertenecientes al grupo de IAM (grupo test o grupo caso, en adelante). Según los criterios de Machtei (79), 75 pacientes del grupo control son pacientes que presentan periodontitis y 67 no la presentan; y 98 pacientes del grupo test padecen periodontitis y 66 no.

- Edad: La edad media (tabla 7) de los pacientes del grupo control es de $52,61 \pm 12,25$ años y del grupo test es de $56,07,25 \pm 10,25$. No se encuentran DES entre el grupo control y grupo test, con respecto a esta variable. Tampoco se encuentran DES cuando analizamos el dato edad en función de la condición periodontal, mediante el test de Kruskal Wallis, excepto para la comparación grupo control no periodontitis – grupo test si periodontitis (sig. 0,003).

	Pacientes Control		Pacientes IAM	
	EP	No EP	EP	No EP
Edad	$55,86 \pm 11,63$	$49,80 \pm 12,19^*$	$56,81 \pm 9,56^*$	$54,84 \pm 11,28$
	$52,61 \pm 12,25$		$56,07,25 \pm 10,25$	

Tabla 7: Edad media, medida en años. * DES entre grupos.

- Sexo: la distribución por sexo puede verse en la tabla 8.

	Pacientes Control		Pacientes IAM	
	EP	No EP	EP	No EP
Hombre	63,9%	85,5%	90,8%	87,9%
Mujer	36,1%	14,5%	9,2%	12,1%

Tabla 8: Sexo, en porcentajes.

- Los antecedentes de los pacientes incluidos en este estudio se muestran en la tabla 9. La distribución de estos pacientes según su condición periodontal puede observarse en la tabla 10.

Tras analizar los datos mediante la prueba Chi-cuadrado, se encuentran DES, entre pacientes del grupo control y pacientes que han sufrido IAM, para las variables de fumador (significación 0,000), antecedentes de HTA (significación 0,000) y de DM (significación 0,018) y tratamiento para colesterol (significación 0,000).

	Pacientes Control	Pacientes IAM
Fumador	45 (52,9%)*	21 (13,6%)*
No fumador	26 (30,6%)*	76 (49,4%)*
Exfumador	14 (16,5%)*	57 (37%)*
Antecedentes de HTA	25 (27,5%)*	86 (55,8%)*
Tratamiento para HTA	22 (24,2%)	64 (41,6%)
Tratamiento para colesterol	6 (6,7%)*	40 (26,1%)*
Antecedentes de DM	10 (11%)*	36 (23,4%)*
Tratamiento para DM	10 (11,1%)	25 (16,7%)

Tabla 9: Características de la población de estudio (frecuencia/porcentaje). * DES entre grupo control y grupo test.

Cuando analizamos los antecedentes en función de la condición periodontal mediante el test de Chi-Cuadrado, se encuentran DES para antecedentes de HTA

(significación de 0,000), tratamiento para HTA (significación de 0,007), tratamiento para colesterol (significación de 0,002), y para los grupos de fumador, no fumador y exfumador. (significación de 0,000).

	Pacientes Control		Pacientes IAM	
	EP	No EP	EP	No EP
Fumador	21 (31,8%)	24 (36,4%)	12 (18,2%)	9 (13,6%)
No fumador	11 (10,8%)	15 (14,7%)	54 (52,9%)	22 (21,6%)
Exfumador	8 (11,3%)	6 (8,5%)	30 (42,3%)	27 (38%)
Antecedentes de HTA	16 (14,4%)	9 (8,1%)	46 (41,4%)	40 (36%)
Tratamiento para HTA	15 (17,4%)	7 (8,1%)	38 (44,2%)	26 (30,2%)
Tratamiento para colesterol	1 (2,2%)	5 (10,9%)	25 (54,3%)	15 (32,6%)
Antecedentes de DM	5 (10,9%)	5 (10,9%)	22 (47,8%)	14 (30,4%)
Tratamiento para DM	5 (14,3%)	5 (14,3 %)	14 (14,9%)	14 (40%)

Tabla 10: Antecedentes de la población de estudio (frecuencia/porcentaje), según si son pacientes periodontales o no.

- Las tensión arterial y la frecuencia cardiaca de los participantes en este estudio puede observarse en la tabla 11. Para analizar las diferencias entre el grupo test y control se aplica la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney. Se encuentran DES para todas las variables (significación 0,000).

Cuando se analizan las variables según la condición periodontal, se aplica la y prueba no paramétrica de Kruskal Wallis se encuentran DES para las tres variables.

	Pacientes Control		Pacientes IAM	
	EP	No EP	EP	No EP
Tensión sistólica	151,20±23,47 mmHg ^{b, d}	136,03±21,19 mmHg ^{a, c}	117,02±16,26 mmHg ^{a, b}	117,82±16,91 mmHg ^{c, d}
	144,79± 23,62 mmHg*		117,35±16,46 mmHg*	
Tensión diastólica	84,80±11,08 mmHg ^{f, h}	82,17±12,59 mmHg ^{e, g}	72,06±9,14 mmHg ^{g, h}	71,45±9,01 mmHg ^{e, f}
	83,69±11,72 mmHg*		71,83±9,05 mmHg*	
Pulso	66,02±9,49 ppm ^{k, l}	65,33±10,09 ppm ^{i, j}	74,57±13,56 ppm ^{i, k}	76,29±13,93 ppm ^{j, l}
	65,73±9,68 ppm*		75,21±13,80 ppm*	

Tabla 11: Tensión arterial y frecuencia cardíaca. * DES entre grupo control y grupo test. Los grupos con la misma letra tienen DES, $p < 0,05$

2) Características antropométricas.

En la tabla 12 se pueden observar las características antropométricas de los pacientes del presente estudio. Para altura se hace prueba de t de Student y para el resto de variables se aplica la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney. Se encuentran DES, entre pacientes del grupo control y pacientes que han sufrido IAM, para las variables de BMI, circunferencia de la cintura y pliegue suprailíaco.

	Pacientes Control	Pacientes IAM
Peso	85,95±14,28 Kg	86,06±14,19 Kg
Altura	174,54±8,85 cm	168,97±6,39 cm
BMI p= 0,001	28,14±4,09% *	30,118±4,53% *
Cintura p=0,006	100,68±11,96 cm *	107,10±13,26 cm *
Cadera	105,61±8,09 cm	106,90±8,21 cm

Codo	27,37±2,26 cm	27,23±2,28 cm
Muñeca	17,72±1,85 cm	17,57±1,24 cm
Bicipital	12,29±10,14 mm	11,18±5,03 mm
Tricipital	13,28±5,90 mm	12,96±5,88 mm
Subescapular	23,62±8,07 mm	25,30±7,52 mm
Suprailiaco p=0,020	21,47±7,49 mm *	19,37±7,16 mm *

Tabla 12: Características antropométricas.* DES entre grupo control y grupo test.

En la tabla 13 se muestran dichas características en función de si el paciente es periodontal o no.. Cuando se analizan los datos en función de si los pacientes son periodontales o no se aplica el test de ANOVA para la variable altura.; y la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis para el resto de variables. Se encuentran DES para altura, BMI, circunferencia de la cintura y pliegue suprailiaco.

	Pacientes Control		Pacientes IAM	
	EP	No EP	EP	No EP
Peso	87,49±16,87 Kg	84,58±11,54 Kg	84,90±14,38 Kg	88,49±15,39 Kg
Altura	174,00±6,24 cm ^{c, d}	175,00±7,34 cm ^{a, b}	166,32±19,30 cm ^{a, d}	166,42±22,85 cm ^{b, c}
BMI	28,65±4,44 %	27,72±3,77 % ^{e, f}	29,71±4,34 % ^e	30,78±4,78 % ^f
Cintura	104,83±12,71 cm	100,68±11,04 cm ^g	106,29±14,01 cm	108,46±11,89 cm ^g
Cadera	106,59±8,47	104,76±7,73 cm	106,29±8,19 cm	107,94±8,21 cm
Codo	27,53±2,15 cm	27,24±2,37 cm	27,13±2,32 cm	27,38±2,23 cm
Muñeca	17,93±2,51 cm	17,53±0,97 cm	17,57±1,08 cm	17,57±1,48 cm
Bicipital	13,17±13,62 mm	11,53±5,70 mm	11,11±5,06 mm	11,30±5,02 mm
Tricipital	13,61±6,37 mm	13,01±5,51 mmm	12,86±5,73 mm	13,12±6,17 mm

Subescapular	24,01±8,14 mm	23,29±8,06 mm	24,83±7,66 mm	26,07±7,29 mm
Suprailiaco	20,25±8,66 mm	22,52±6,20 mm ^h	18,94±6,72 mm ^h	20,13±7,85 mm

Tabla 13: Características antropométricas en función de la condición periodontal. Los grupos con la misma letra tienen DES, $p < 0,05$.

3) Características bioquímicas:

En la tabla 14 y 15 se muestran los parámetros bioquímicos por grupos y por condición periodontal respectivamente..

Para analizar las diferencias entre el grupo test y control se aplica la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney. Se encuentran DES para glucosa, colesterol, HDL, LDL y colesterol/HDL.

	Pacientes Control	Pacientes IAM
Glucosa (70-100) $p = 0,004$	98,31±23,64*	114,57±49,38*
Colesterol (150-220)	195,48±36,66*	150,57±42,08*
Triglicéridos (70-170) $p = 0,000$	143,80±114,37	134,74±116,00
HDL (35) $p = 0,000$	47,39±13,09*	40,21±10,19*
LDL (-150) $p = 0,000$	117,54±36,51*	88,36±30,89*
VLDL (-40)	28,09±19,54	27,25±27,67
Colesterol/HDL $p = 0,016$	4,46±1,60*	3,98±1,11*

Tabla 14: Parámetros bioquímicos. * DES entre grupo control y test.

Para analizar los datos en función de la condición periodontal, se aplica la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis. Se encuentran DES para glucosa, colesterol, HDL, LDL y colesterol/HDL.

	Pacientes Control		Pacientes IAM	
	EP	No EP	EP	No EP
Glucosa (70-100)	100,96±23,00	95,82±24,19 ^a	118,99±56,06 ^a	107,23±34,88
Colesterol (150-220)	195,20±38,93 ^{b, d}	195,72 ±34,95 ^{c, e}	150,02±41,84 ^{b, c}	151,49±42,85 ^{d, e}
Triglicéridos (70-170)	121,45±76,36	163,02±136,80	132,46±118,56	138,58±112,48
HDL (35)	49,92±13,30 ^{f, h}	45,23±12,63 ^g	40,11±9,10 ^{g, h}	40,37±11,86 ^f
LDL (-150)	116,44±39,37 ^{i, k}	118,51±34,16 ^{j, l}	88,50±29,60 ^{k, l}	88,13±33,25 ^{i, j}
VLDL (-40)	23,17±12,99	32,29±23,05	29,20±34,58	24,26±10,07
Colesterol/HDL	4,13±1,24	4,75±1,81 ^m	4,02±1,16	3,90±1,04 ^m

Tabla 15: Parámetros bioquímicos en función de la condición periodontal. Los grupos con la misma letra tienen DES, $p < 0,05$.

4) Características periodontales:

El 45,3% de los pacientes control y el 24 % de los pacientes test, no presentan periodontitis según Machtei et al. (79). En la tabla 16, se muestra la distribución de los pacientes en función de la severidad de la periodontitis que presentan.

	Pacientes Control	Pacientes IAM
No periodontitis	45,3%	24%

Periodontitis leve	41,5%	67,5%
Periodontitis moderada	10,4%	3,9%
Periodontitis avanzada	2,8%	4,5%

Tabla 16: Pacientes con y sin periodontitis.

Los pacientes que no han sufrido IAM tienen una media de $22,05 \pm 5,15$ dientes y los que sí lo han sufrido tienen una media de $18,37 \pm 7,58$ dientes. La PS media y el NI medio pueden observarse en la tabla 17. Se analizan las diferencias entre el grupo test y control y se aplica la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney. Se encuentran DES para el nº de dientes (con un nivel de significancia de 0,000), no así para la PS o el NI (aunque tienen valores mayores para el grupo de IAM).

	Pacientes Control	Pacientes IAM
Nº Dientes $p=0,000$	$22,05 \pm 5,15^*$	$18,37 \pm 7,58^*$
PS	$2,85 \pm 0,77$ mm	$2,90 \pm 0,54$ mm
NI	$3,81 \pm 1,54$ mm	$3,91 \pm 1,37$ mm

Tabla 17: Características periodontales medias. * DES entre grupo control y test.

- El nº de dientes según la condición periodontal se muestra en la tabla 18. El grupo que más dientes presenta es el grupo control sin enfermedad periodontal y el que menos dientes presenta, el grupo test con enfermedad periodontal. Se encuentran DES, entre el nº de dientes de los pacientes no periodontales del grupo control y los pacientes periodontales del grupo test., analizados mediante la prueba de Kruskal-Wallis, con una significación de 0,000. Entre el resto de grupos no se encuentran DES.

	Pacientes Control		Pacientes IAM	
	EP	No EP	EP	No EP
Nº dientes	21,31±4,44	22,58±5,65*	17,19±8,27*	20,33±5,84

Tabla 18: Nº de dientes según condición periodontal. * DES entre grupos.

En la tabla 19, 20, 21 y 22 se presenta la profundidad de sondaje, la recesión, el nivel de inserción y el sangrado al sondaje de la población estudiada en función de la localización y de la condición periodontal, respectivamente

- Profundidad de sondaje: tras la aplicación de la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis se encuentran DES para la profundidad de sondaje en todas las localizaciones con un nivel de significancia de $p < 0,05$.

	Pacientes Control		Pacientes IAM	
	EP	No EP	EP	No EP
PS MV	3,80±1,67mm ^{c, e, f}	2,61±0,63 mm ^{a, b, c}	3,40±1,16mm ^{b, d, f}	2,80±0,75 mm ^{a, d, e}
PS CV	2,57±1,32 mm ^{h, j}	1,74±0,56 ^{g, h, i}	2,43±0,80 mm ^{i, j, k}	2,09±0,59 mm ^{g, k}
PS DV	3,86±1,65 mm ^{n, p, q}	2,64±0,64 mm ^{l, m, n}	3,40±1,16mm ^{m, o, q}	2,82±0,77 mm ^{l, o, p}
PS ML	3,80±1,52 mm ^{s, u, v}	2,62±0,63 mm ^{r, s}	3,24±1,09 mm ^{r, t, u, v}	2,68±0,74 mm ^t
PS CL	2,92±1,38 mm ^{v, A, B}	1,77±0,57 mm ^{w, x, y}	2,55±0,91 mm ^{x, z, B}	2,06±0,57 mmm ^{w, z, A}
PS DL	3,81±1,57 mm ^{E, G, H}	2,64±0,62 mm ^{C, D, E}	3,31±1,10 mm ^{D, F, H}	2,74±0,77mm ^{C, F, G}

Tabla 19: Profundidad de sondaje. Los grupos con la misma letra tienen DES, $p < 0,05$.

- Recesión: tras la aplicación de la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis se encuentran DES para la recesión en todas las localizaciones $p < 0,05$.

	Pacientes Control		Pacientes IAM	
	EP	No EP	EP	No EP
Recesión MV	$-1,07 \pm 1,62 \text{ mm}^{a, b, c}$	$-0,22 \pm 0,80 \text{ mm}^{c, e}$	$0,78 \pm 1,45 \text{ mm}^{a, d, e}$	$-0,32 \pm 0,95 \text{ mm}^{b, d}$
Recesión CV	$-1,59 \pm 1,75 \text{ mm}^{f, g, h}$	$-0,52 \pm 1,13 \text{ mm}^{h, j}$	$-1,32 \pm 1,71 \text{ mm}^{f, i, j}$	$-0,63 \pm 1,22 \text{ mm}^{g, i}$
Recesión DV	$-1,13 \pm 1,70 \text{ mm}^{k, l, m}$	$-0,24 \pm 0,89 \text{ mm}^{m, o, p}$	$-0,82 \pm 1,47 \text{ mm}^{k, n, o}$	$-0,39 \pm 1,08 \text{ mm}^{l, n, p}$
Recesión DL	$-1,38 \pm 1,93 \text{ mm}^{q, r, s}$	$-0,33 \pm 1,05 \text{ mm}^{s, u}$	$-1,04 \pm 1,75 \text{ mm}^{q, t, u}$	$-0,41 \pm 1,15 \text{ mm}^{r, t}$
Recesión CL	$-1,64 \pm 1,92 \text{ mm}^{v, w, x}$	$-0,47 \pm 1,12 \text{ mm}^{x, z}$	$-1,25 \pm 1,77 \text{ mm}^{v, y, z}$	$-0,54 \pm 1,19 \text{ mm}^{w, y}$
Recesión ML	$-1,24 \pm 1,83 \text{ mm}^{A, B, C}$	$-0,30 \pm 0,99 \text{ mm}^{C, E}$	$-0,97 \pm 1,75 \text{ mm}^{A, D, E}$	$-0,38 \pm 1,11 \text{ mm}^{B, D}$

Tabla 20: Recesión. Los grupos con la misma letra tienen DES:

- NI: Tras la aplicación de la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis se encuentran DES para el nivel de inserción en todas las localizaciones con un nivel de significancia de $<0,05$.

	Pacientes Control		Pacientes IAM	
	EP	No EP	EP	No EP
NI MV	$4,89 \pm 2,21 \text{ mm}^{c, e, f}$	$2,83 \pm 0,95 \text{ mm}^{a, b, c}$	$4,19 \pm 1,86 \text{ mm}^{b, d, f}$	$3,12 \pm 1,16 \text{ mm}^{a, d, e}$
NI CV	$4,16 \pm 2,27 \text{ mm}^{i, k, l}$	$2,26 \pm 1,37 \text{ mm}^{B, h, i}$	$3,75 \pm 1,92 \text{ mm}^{h, j, l}$	$2,72 \pm 1,40 \text{ mm}^{B, j, k}$
NI DV	$5,01 \pm 2,22 \text{ mm}^{o, q, r}$	$2,89 \pm 1,01 \text{ mm}^{m, n, o}$	$4,22 \pm 1,80 \text{ mm}^{n, p, r}$	$3,22 \pm 1,25 \text{ mm}^{m, p, q}$
NI ML	$5,08 \pm 2,12 \text{ mm}^{u, w, y}$	$2,93 \pm 1,07 \text{ mm}^{s, t, u}$	$4,22 \pm 1,93 \text{ mm}^{t, v, y}$	$3,06 \pm 1,22 \text{ mm}^{s, v, w}$
NI CL	$4,58 \pm 2,38 \text{ mm}^{B, D, E}$	$2,24 \pm 1,35 \text{ mm}^{z, A, B}$	$3,80 \pm 2,01 \text{ mm}^{A, C, E}$	$2,60 \pm 1,35 \text{ mm}^{z, C, D}$
NI DL	$5,22 \pm 2,22 \text{ mm}^{H, J, K}$	$2,98 \pm 1,10 \text{ mm}^{F, G, H}$	$4,35 \pm 1,90 \text{ mm}^{G, I, K}$	$3,15 \pm 1,25 \text{ mm}^{F, I, J}$

Tabla 21: N° de dientes según condición periodontal. * DES entre grupos.

- Sangrado al sondaje: se encuentran DES entre los pacientes que presentan SS y los que no para el grupo control y test, tanto en los pacientes que presentan periodontitis como los que no la presentan, tras analizar los datos mediante la prueba de la Chi-cuadrado. La significación que se encuentra en todos los casos es de 0,000.

	Pacientes Control				Pacientes IAM			
	EP		No EP		EP		No EP	
	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
SS MV	45,3%	54,7%	15%	85%	38,1%	61,9%	26,6%	74,3%
SS CV	29,4%	70,6%	3,7%	96,3%	16,6%	83,4%	8,7%	91,3%
SS DV	43%	57%	12,8%	87,2%	34,8%	65,2%	22,9%	77,1%
SS DL	48,3%	51,7%	15,8%	84,2%	38,5%	61,5%	21,7%	78,3%
SS CL	38%	62%	6,3%	93,7%	24,9%	75,1%	11,4%	88,6%
SS DL	46,8%	53,2%	12,7%	87,3%	38,9%	61,1%	20%	80%

Tabla 22: N° de dientes según condición periodontal. * DES entre grupos, $p < 0,05$.

5) Correlaciones

a. Relación variables antropométricas – variables periodontales.

En el grupo control se encuentra relación positiva entre la PS y la circunferencia de la cintura y de la muñeca. Se encuentra relación negativa entre el NI y el pliegue suprailiaco y entre el n° de dientes y la circunferencia de la cintura.

En el grupo test solo se encuentra relación positiva entre la PS y la circunferencia de la cintura.

CONTROL	Índice PS		Índice NI		Nº Dientes	
	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.
Peso	0,102	0,30	0,019	0,85	-0,073	0,46
Altura	0,029	0,78	-0,139	0,17	0,189	0,06
BMI	0,096	0,34	0,105	0,30	-0,1630	0,16
Cintura	0,200	0,04	0,228	0,20	-0,247	0,01
Cadera	0,121	0,22	0,127	0,20	-0,131	0,18
Codo	-0,010	0,92	-0,087	0,38	-0,020	0,84
Muñeca	0,280	0,00	0,040	0,69	-0,050	0,61
Bicipital	0,036	0,72	-0,031	0,75	-0,064	0,52
Tricipital	0,042	0,67	-0,032	0,75	0,001	0,99
Subescapular	0,003	0,98	0,006	0,96	-0,023	0,82
Suprailiaco	-0,147	0,13	-0,216	0,03	0,020	0,84

Tabla 23: Correlación variables antropométricas – variables periodontales en el grupo que no ha sufrido IAM.

CASO	Índice PS		Índice NI		Nº Dientes	
	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.
Peso	0,109	0,19	-0,150	0,07	0,090	0,27
Altura	0,066	0,43	-0,151	0,07	0,137	0,09
BMI	0,079	0,34	-0,089	0,29	0,028	0,73
Cintura	0,048	0,57	0,004	0,97	-0,026	0,75
Cadera	0,116	0,17	-0,060	0,48	-0,014	0,86
Codo	0,120	0,15	-0,113	0,18	0,107	0,19
Muñeca	0,201	0,02	0,051	0,55	-0,082	0,32
Bicipital	0,166	0,47	-0,034	0,69	0,037	0,65
Tricipital	0,124	0,14	-0,101	0,23	0,049	0,55
Subescapular	0,030	0,72	-0,044	0,22	0,009	0,91
Suprailiaco	-0,060	0,48	-0,100	0,24	-0,073	0,38

Tabla 24: Correlación variables antropométricas – variables periodontales en el grupo que ha sufrido IAM.

Cuando se analiza la correlación en función de la condición periodontal se observan las siguientes relaciones:

- ✓ Grupo control:

- Relación positiva entre la PS y la circunferencia de la cintura para los pacientes que presentan periodontitis.
 - Relación negativa entre el nº de dientes y circunferencia de la muñeca en aquellos pacientes que no padecen periodontitis.
 - Relación negativa entre sangrado y pliegue suprailiaco en pacientes con periodontitis.
- ✓ Grupo test:
- Relación positiva entre PS y peso, BMI, circunferencia de la cintura, circunferencia de la cadera y circunferencia de la muñeca para pacientes con periodontitis.
 - Relación positiva entre PS y circunferencia de la muñeca para pacientes que no padecen periodontitis.
 - Relación positiva entre el nº de dientes y el pliegue tricipital para pacientes sin periodontitis.
 - Relación positiva entre sangrado y peso, BMI, circunferencia de la cintura, circunferencia de la cadera, circunferencia de la muñeca y pliegue bicipital para pacientes con periodontitis.
 - Relación positiva entre sangrado y circunferencia de la muñeca para pacientes que no presentan periodontitis.

CONTROL	Índice PS				Índice NI			
	EP		No EP		EP		No EP	
	C. Pearson	Sig.						
Peso	0,002	0,99	0,137	0,31	-0,177	0,23	0,102	0,46
Altura	0,260	0,09	-0,41	0,77	-0,045	0,77	-0,209	0,13

BMI	-0,061	0,69	0,159	0,25	-0,122	0,42	0,234	0,09
Cintura	0,087	0,56	0,172	0,20	0,014	0,92	0,310	0,20
Cadera	0,075	0,61	0,016	0,91	0,011	0,94	0,104	0,45
Muñeca	0,350	0,02	-0,021	0,88	-0,090	0,54	0,060	0,66
Codo	-0,100	0,50	-0,101	0,46	-0,343	0,18	-0,056	0,68
Bicipital	-0,038	0,80	-0,035	0,78	-0,214	0,15	0,091	0,50
Tricipital	0,094	0,53	-0,221	0,10	-0,164	0,27	-0,059	0,67
Subescapular	-0,067	0,65	-0,032	0,82	-0,155	0,29	0,063	0,64
Suprailiaco	0,036	0,81	-0,308	0,02	-0,185	0,21	-0,132	0,33

Tabla 25: Correlación variables antropométricas – PS y NI en el grupo que no ha sufrido IAM, en función de la condición periodontal.

CASO	Índice PS				Índice NI			
	EP		No EP		EP		No EP	
	C. Pearson	Sig.						
Peso	0,244	0,02	0,112	0,41	-0,154	0,15	-0,018	0,89
Altura	0,071	0,51	0,131	0,36	-0,151	0,16	-0,224	0,09
BMI	0,245	0,02	0,048	0,72	-0,096	0,37	0,099	0,46
Cintura	0,214	0,05	-0,140	0,30	0,043	0,69	0,120	0,38
Cadera	0,276	0,01	0,079	0,56	-0,070	0,52	0,181	0,18
Muñeca	0,256	0,02	0,260	0,05	0,025	0,82	0,149	0,27
Codo	0,179	0,10	0,166	0,22	-0,159	0,14	0,027	0,85
Bicipital	0,262	0,10	0,108	0,43	-0,060	0,58	0,059	0,66

Tricipital	0,235	0,03	0,102	0,46	-0,082	0,45	-0,111	0,42
Subescapular	0,154	0,15	-0,041	0,76	0,008	0,95	-0,011	0,94
Suprailiaco	0,111	0,31	-0,264	0,05	-0,014	0,90	-0,194	0,15

Tabla 26: Correlación variables antropométricas – PS y NI en el grupo que ha sufrido IAM, en función de la condición periodontal.

CONTROL	Nº Dientes				Sangrado			
	EP		No EP		EP		No EP	
	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.
Peso	-0,059	0,69	-0,049	0,72	0,087	0,56	-0,030	0,83
Altura	0,073	0,64	0,238	0,08	0,073	0,64	-0,070	0,61
BMI	-0,092	0,55	-0,182	0,18	0,093	0,55	-0,004	0,98
Cintura	-0,174	0,24	-0,284	0,03	0,102	0,49	-0,086	0,52
Cadera	-0,165	0,26	-0,083	0,54	0,193	0,19	-0,060	0,61
Muñeca	0,100	0,50	-0,278	0,04	-0,187	0,20	-0,074	0,59
Codo	0,016	0,92	-0,016	0,90	-0,011	0,94	-0,046	0,74
Bicipital	-0,027	0,85	-0,110	0,42	0,064	0,66	0,022	0,87
Tricipital	0,121	0,41	-0,060	0,66	0,206	0,16	-0,033	0,81
Subescapular	0,019	0,90	-0,030	0,83	0,152	0,30	-0,104	0,44
Suprailiaco	-0,047	0,75	-0,51	0,71	0,281	0,05	-0,160	0,23

Tabla 27: Correlación variables antropométricas – nº de dientes y sangrado al sondaje en el grupo que no ha sufrido IAM, en función de la condición periodontal.

CASO	Nº Dientes				Sangrado			
	EP		No EP		EP		No EP	
	C. Pearson	Sig.						
Peso	0,094	0,37	0,017	0,90	0,311	0,00	0,168	0,21
Altura	0,147	0,16	0,110	0,41	0,072	0,51	-0,034	0,80
BMI	0,029	0,78	-0,046	0,73	0,318	0,00	0,189	0,16
Cintura	-0,035	0,74	-0,078	0,57	0,222	0,04	0,025	0,86
Cadera	-0,020	0,85	-0,082	0,55	0,290	0,01	0,056	0,68
Muñeca	-0,086	0,41	-0,095	0,49	0,261	0,02	0,318	0,02
Codo	0,116	0,26	0,052	0,70	0,179	0,10	0,265	0,05
Bicipital	0,036	0,73	0,028	0,84	0,267	0,01	0,031	0,82
Tricipital	-0,56	0,59	0,282	0,04	0,181	0,09	0,197	0,15
Subescapular	-0,058	0,58	0,117	0,39	0,124	0,25	0,219	0,11
Suprailiaco	-0,093	0,38	-0,106	0,44	0,206	0,06	-0,023	0,87

Tabla 28: Correlación variables antropométricas – nº de dientes y sangrado al sondaje en el grupo que ha sufrido IAM, en función de la condición periodontal.

b. Relación variables bioquímicas – variables periodontales.

En el grupo control se encuentra relación positiva entre la glucosa y el NI y nº de dientes y entre el HDL y el NI. Además, se encuentra una relación negativa entre el cociente colesterol/HDL y el NI.

En el grupo de pacientes que han sufrido IAM se observa una relación positiva entre la glucosa y el NI.

CONTROL	Índice PS		Índice NI		Nº Dientes	
	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.
Glucosa	0,093	0,37	0,296	0,00	-0,251	0,01
Colesterol	0,050	0,61	-0,074	0,46	0,049	0,62
TG	-0,079	0,42	-0,094	0,34	-0,005	0,96
HDL	0,175	0,08	0,216	0,03	0,010	0,92
LDL	0,014	0,89	-0,109	0,28	0,030	0,77
VLDL	-0,118	0,24	-0,107	0,29	-0,040	0,69
Colesterol/HDL	-0,139	0,16	-0,198	0,05	0,035	0,72

Tabla 29: Correlación variables bioquímicas – variables periodontales en el grupo que no ha sufrido IAM.

CASO	Índice PS		Índice NI		Nº Dientes	
	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.
Glucosa	0,148	0,08	0,167	0,05	-0,072	0,38
Colesterol	-0,082	0,33	-0,023	0,78	-0,014	0,86
TG	-0,060	0,47	-0,049	0,55	0,054	0,51
HDL	-0,036	0,71	0,019	0,84	0,082	0,38
LDL	-0,167	0,08	-0,101	0,29	-0,016	0,86
VLDL	-0,028	0,79	-0,039	0,71	0,038	0,71
Colesterol/HDL	-0,099	0,29	-0,060	0,52	-0,047	0,61

Tabla 30: Correlación variables bioquímicas – variables periodontales en el grupo que ha sufrido IAM.

Cuando se analiza la correlación en función de la condición periodontal se observan las siguientes relaciones:

- ✓ Grupo control:
 - Relación positiva entre la glucosa y el NI en pacientes sin periodontitis.

✓ Grupo test:

- Relación negativa entre el colesterol y el NI en pacientes sin periodontitis .
- Relación negativa entre el LDL y el NI en pacientes sin periodontitis.
- Relación negativa entre el cociente colesterol/HDL y la PS en pacientes sin periodontitis.

CONTROL	Índice PS				Índice NI			
	EP		No EP		EP		No EP	
	C. Pearson	Sig.						
Glucosa	-0,023	0,88	0,120	0,41	0,237	0,12	0,385	0,01
Colesterol	0,090	0,54	0,084	0,53	-0,120	0,42	-0,028	0,84
TG	0,122	0,41	0,057	0,67	-0,032	0,83	0,091	0,50
HDL	0,083	0,58	0,021	0,88	0,270	0,07	-0,075	0,59
LDL	0,104	0,49	-0,028	0,84	-0,142	0,34	-0,046	0,74
VLDL	0,063	0,68	0,119	0,39	-0,028	0,86	0,158	0,26
Colesterol/HDL	0,008	0,96	0,016	0,91	-0,241	0,10	0,049	0,72

Tabla 31: Correlación variables bioquímicas – PS y NI en el grupo control, en función de la condición periodontal.

CASO	Índice PS				Índice NI			
	EP		No EP		EP		No EP	
	C. Pearson	Sig.						
Glucosa	0,090	0,41	0,122	0,37	0,153	0,16	0,001	0,99

Colesterol	-0,039	0,72	-0,191	0,17	0,107	0,32	-0,319	0,02
TG	-0,035	0,75	-0,098	0,47	-0,010	0,93	-0,127	0,35
HDL	-0,161	0,18	0,153	0,31	0,071	0,56	-0,051	0,74
LDL	-0,208	0,09	-0,212	0,16	0,005	0,96	-0,392	0,01
VLDL	-0,111	0,42	-0,040	0,81	-0,109	0,43	-0,064	0,70
Colesterol/HDL	-0,069	0,57	-0,344	0,02	-0,029	0,81	-0,280	0,60

Tabla 32: Correlación variables bioquímicas – PS y NI en el grupo test, en función de la condición periodontal.

c. Relación tensión arterial y frecuencia cardiaca – variables periodontales.

En el grupo control se encuentra correlación positiva entre la tensión sistólica y la PS y el NI; y una correlación negativa entre la tensión sistólica el nº de dientes y la tensión diastólica y el nº de dientes.

En el grupo test no se encuentra ninguna relación.

CONTROL	Índice PS		Índice NI		Nº Dientes	
	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.
Tensión sistólica	0,238	0,05	0,349	0,00	-0,366	0,00
Tensión diastólica	0,184	0,13	0,115	0,35	-0,244	0,04
Pulso	0,106	0,38	0,131	0,28	-0,254	0,32

Tabla 33: Correlación entre tensión arterial y frecuencia cardiaca – variables periodontales en el grupo control.

CASO	Índice PS		Índice NI		Nº Dientes	
	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.
Tensión sistólica	0,041	0,63	0,104	0,22	-0,151	0,07
Tensión diastólica	0,084	0,33	-0,035	0,60	0,008	0,92
Pulso	0,010	0,91	0,054	0,53	-0,138	0,09

Tabla 34: Correlación entre tensión arterial y frecuencia cardiaca – variables periodontales en el grupo test.

Cuando se analiza la correlación en función de la condición periodontal se observan las siguientes relaciones:

✓ Grupo control:

- Relación positiva entre la frecuencia cardiaca y la PS en pacientes sin periodontitis.
- Relación positiva entre la tensión sistólica y el NI en pacientes que no sufren periodontitis.
- Relación positiva entre frecuencia cardiaca y NI en pacientes sin periodontitis.
- Relación negativa entre tensión sistólica y nº de dientes en pacientes sin periodontitis.
- Relación negativa entre frecuencia cardiaca y nº de dientes en pacientes que no padecen periodontitis.

✓ Grupo test:

- Relación negativa entre la frecuencia cardiaca y el nº de dientes en pacientes con periodontitis.

- Relación negativa entre la tensión sistólica y el nº de dientes en pacientes sin periodontitis.

CONTROL	Índice PS				Índice NI			
	EP		No EP		EP		No EP	
	C. Pearson	Sig.						
Tensión sistólica	-0,070	0,67	0,293	0,17	0,044	0,79	0,431	0,02
Tensión diastólica	0,086	0,60	0,330	0,08	-0,054	0,74	0,234	0,22
Pulso	0,003	0,99	0,402	0,03	-0,062	0,70	0,465	0,01

Tabla 35: Correlación tensión arterial y frecuencia cardiaca – PS y NI en el grupo control, en función de la condición periodontal.

CASO	Índice PS				Índice NI			
	EP		No EP		EP		No EP	
	C. Pearson	Sig.						
Tensión sistólica	0,094	0,40	0,019	0,89	0,168	0,13	0,082	0,55
Tensión diastólica	0,085	0,44	0,043	0,75	-0,005	0,96	-0,233	0,09
Pulso	0,112	0,30	-0,064	0,64	0,191	0,08	-0,155	0,41

Tabla 36: Correlación tensión arterial y frecuencia cardiaca – PS y NI en el grupo test, en función de la condición periodontal.

CONTROL	Nº Dientes				Sangrado			
	EP		No EP		EP		No EP	
	C. Pearson	Sig.						
Tensión sistólica	-0,189	0,24	-0,432	0,02	0,144	0,37	0,134	0,48
Tensión diastólica	-0,211	0,19	-0,227	0,23	-0,129	0,43	-0,019	0,92
Pulso	-0,061	0,71	-0,433	0,02	-0,171	0,29	0,180	0,34

Tabla 37: Correlación tensión arterial y frecuencia cardíaca – nº de dientes y sangrado al sondaje en el grupo control, en función de la condición periodontal.

CASO	Nº dientes				Sangrado			
	EP		No EP		EP		No EP	
	C. Pearson	Sig.						
Tensión sistólica	-0,187	0,08	-0,105	0,44	-0,046	0,68	-0,103	0,45
Tensión diastólica	0,028	0,80	-0,013	0,04	0,034	0,76	-0,059	0,67
Pulso	-0,226	0,03	0,012	0,93	0,084	0,44	-0,087	0,53

Tabla 38: Correlación tensión arterial y frecuencia cardíaca – nº de dientes y sangrado al sondaje en el grupo test, en función de la condición periodontal.

d. Relación variables antropométricas – variables bioquímicas.

En el grupo control se observan las siguientes correlaciones:

- ✓ Relación positiva del colesterol con peso, circunferencia de la cintura, circunferencia de la cadera, circunferencia del codo y pliegue suprailiaco.
- ✓ Relación positiva entre TG y circunferencia de la cintura, circunferencia de la cadera y pliegue subescapular.

- ✓ Relación negativa de HDL con peso, BMI, circunferencia de la cintura y pliegue subescapular.
- ✓ Relación positiva de LDL con pliegue suprailíaco.
- ✓ Relación positiva entre VLDL y circunferencia de la cintura, circunferencia de la cadera y pliegue subescapular.
- ✓ Relación positiva entre el cociente colesterol/HDL y peso, BMI, circunferencia de la cintura, circunferencia de la cadera, pliegue subescapular y pliegue suprailíaco.

En el grupo test se observan las siguientes correlaciones:

- ✓ Relación negativa entre glucosa y pliegue tricúspital.
- ✓ Relación positiva entre TG y circunferencia de la cintura y pliegue subescapular.
- ✓ Relación negativa entre HDL y circunferencia de la cintura.
- ✓ Relación positiva entre cociente colesterol/HDL y peso, circunferencia de la cintura y circunferencia de la cadera.

CONTROL	Glucosa		Colesterol		TG		HDL		LDL		VLDL		Colesterol/HDL	
	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.										
Peso	0,062	0,55	0,185	0,05	0,129	0,19	-0,202	0,04	0,113	0,26	0,161	0,11	0,248	0,01
Altura	0,06	0,96	0,078	0,44	-0,028	0,78	0,085	0,40	0,015	0,88	-0,034	0,74	0,016	0,87
BMI	0,07	0,51	0,156	0,12	0,176	0,08	-0,273	0,01	0,097	0,34	0,219	0,30	0,267	0,01
Cintura	0,17	0,99	0,209	0,03	0,210	0,03	-0,205	0,04	0,104	0,29	0,235	0,02	0,263	0,01
Cadera	0,063	0,55	0,222	0,02	0,228	0,02	-0,177	0,07	0,134	0,18	0,232	0,02	0,294	0,00
Codo	-0,076	0,47	0,229	0,02	0,106	0,28	-0,080	0,42	0,180	0,07	0,124	0,22	0,168	0,09
Muñeca	-0,017	0,87	0,106	0,28	0,096	0,33	-0,118	0,23	0,055	0,58	0,104	0,29	0,140	0,16
Bicipital	0,050	0,63	0,016	0,87	0,096	0,33	-0,114	0,25	0,029	0,77	0,109	0,28	0,103	0,29
Tricúspital	-0,131	0,19	0,162	0,09	0,131	0,18	-0,143	0,15	0,181	0,07	0,132	0,19	0,177	0,07
Subescapular	0,129	0,21	-0,011	0,91	0,216	0,03	-0,348	0,00	-0,075	0,45	0,240	0,02	0,281	0,00
Suprailíaco	-0,219	0,33	0,191	0,05	0,139	0,15	-0,114	0,25	0,209	0,03	0,148	0,14	0,191	0,05

Tabla 39: Correlación variables antropométricas – variables bioquímicas en el grupo que no ha sufrido que no ha sufrido IAM.

CASO	Glucosa		Colesterol		TG		HDL		LDL		VLDL		Colesterol/HDL	
	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.										
Peso	-0,027	0,74	0,043	0,60	0,082	0,32	-0,122	0,19	0,081	0,38	0,061	0,55	0,191	0,04
Altura	-0,099	0,23	-0,001	0,99	0,057	0,49	0,013	0,89	0,049	0,60	0,067	0,52	0,113	0,22
BMI	0,030	0,72	0,042	0,61	0,069	0,40	-0,148	0,11	0,056	0,54	0,033	0,75	0,148	0,11
Cintura	-0,052	0,54	0,088	0,29	0,205	0,01	-0,182	0,05	0,173	0,07	0,156	0,13	0,269	0,00
Cadera	0,097	0,25	0,020	0,81	0,156	0,06	-0,130	0,16	0,101	0,28	0,088	0,39	0,191	0,04
Codo	-0,072	0,39	0,046	0,58	0,090	0,27	-0,110	0,24	0,082	0,39	0,047	0,65	0,169	0,07
Muñeca	-0,079	0,35	0,057	0,49	0,048	0,56	0,047	0,62	0,079	0,40	-0,001	0,99	0,062	0,51
Bicipital	-0,054	0,52	0,007	0,94	0,142	0,08	-0,163	0,08	0,048	0,61	0,043	0,68	0,137	0,14
Tricipital	-0,160	0,05	0,049	0,55	0,147	0,07	-0,109	0,25	0,057	0,55	0,137	0,18	0,152	0,10
Subescapular	-0,068	0,42	0,011	0,84	0,170	0,04	-0,172	0,07	0,067	0,48	0,077	0,46	0,145	0,12
Suprailiaco	-0,108	0,20	0,158	0,06	0,150	0,07	-0,096	0,31	0,223	0,02	0,113	0,27	0,215	0,20

Tabla 40: Correlación variables antropométricas – variables bioquímicas en el grupo que ha sufrido que no ha sufrido IAM.

e. Relación tensión arterial y frecuencia cardíaca – variables antropométricas.

En el grupo control se encuentra correlación positiva entre la tensión sistólica y el BMI, circunferencia de la cintura, circunferencia de la cadera y pliegue subescapular. También se encuentra correlación positiva entre tensión diastólica y peso, BMI, circunferencia de la cintura, circunferencia de la cadera y pliegue subescapular. No se encuentra ninguna correlación entre frecuencia cardíaca y las variables antropométricas.

En el grupo test se encuentra correlación positiva entre tensión diastólica y peso y altura. No se encuentra ninguna correlación, sin embargo, entre tensión sistólica o pulso con ninguna de las variables antropométricas.

CONTROL	Tensión sistólica		Tensión diastólica		Pulso	
	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.
Peso	0,227	0,59	0,376	0,01	0,40	0,75
Altura	-0,080	0,53	0,111	0,38	-0,052	0,68
BMI	0,301	0,01	0,333	0,01	0,013	0,92

Cintura	0,468	0,00	0,475	0,00	0,092	0,44
Cadera	0,282	0,02	0,261	0,03	-0,044	0,72
Codo	-0,085	0,48	0,44	0,72	0,024	0,84
Muñeca	0,075	0,54	0,165	0,17	0,101	0,40
Bicipital	0,082	0,50	0,224	0,061	0,065	0,59
Tricipital	0,055	0,65	0,128	0,29	0,109	0,37
Subescapular	0,278	0,02	0,280	0,02	0,098	0,42
Suprailiaco	-0,042	0,73	0,096	0,43	0,085	0,48

Tabla 41: Correlación tensión arterial y frecuencia cardiaca - variables antropométricas en el grupo que no ha sufrido que no ha sufrido IAM.

CASO	Tensión sistólica		Tensión diastólica		Pulso	
	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.
Peso	-0,029	0,73	0,227	0,01	-0,017	0,84
Altura	-0,152	0,07	0,239	0,00	0,015	0,86
BMI	0,049	0,56	0,124	0,14	-0,027	0,74
Cintura	0,024	0,78	0,056	0,51	-0,034	0,68
Cadera	0,006	0,94	0,143	0,09	-0,026	0,77
Codo	-0,096	0,26	0,081	0,34	0,001	0,99
Muñeca	-0,140	0,10	-0,041	0,63	-0,068	0,42
Bicipital	-0,060	0,48	0,084	0,32	0,016	0,85
Tricipital	-0,072	0,40	0,022	0,73	-0,031	0,71
Subescapular	0,027	0,75	0,204	0,02	0,060	0,47
Suprailiaco	0,040	0,64	0,162	0,05	-0,024	0,78

Tabla 42: Correlación tensión arterial y frecuencia cardiaca - variables antropométricas en el grupo que ha sufrido que no ha sufrido IAM

f. Relación tensión arterial y frecuencia cardíaca – variables bioquímicas.

En el grupo control se encuentra correlación negativa entre el HDL y la frecuencia cardíaca. No se encuentran correlaciones entre el resto de variables, así como tampoco en el grupo test.

CONTROL	Glucosa		Colesterol		TG		HDL		LDL		VLDL		Colesterol/HDL	
	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.										
Tensión sistólica	0,113	0,37	0,025	0,84	0,060	0,62	-0,026	0,83	-0,084	0,49	0,117	0,14	-0,023	0,85
Tensión diastólica	0,166	0,19	0,083	0,49	0,087	0,47	-0,068	0,85	-0,050	0,69	0,155	0,21	0,063	0,60
Pulso	0,256	0,40	-0,67	0,58	0,018	0,88	-0,351	0,00	0,007	0,95	0,102	0,41	0,221	0,07

Tabla 43: Correlación tensión arterial y frecuencia cardíaca - variables bioquímicas en el grupo control.

CASO	Glucosa		Colesterol		TG		HDL		LDL		VLDL		Colesterol/HDL	
	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.										
Tensión sistólica	0,114	0,18	-0,006	0,94	-0,062	0,46	0,034	0,72	0,037	0,70	-0,095	0,37	-0,005	0,96
Tensión diastólica	-0,004	0,97	0,006	0,94	0,003	0,97	0,071	0,46	0,122	0,20	-0,084	0,43	0,052	0,59
Pulso	-0,062	0,46	0,104	0,21	0,077	0,36	0,012	0,90	0,052	0,58	0,069	0,51	0,008	0,93

Tabla 44: Correlación tensión arterial y frecuencia cardíaca - variables bioquímicas en el grupo test.

g. Relación tensión arterial y frecuencia cardíaca.

Tanto en el grupo test como en el control se encuentran correlaciones positivas entre la tensión sistólica y la tensión diastólica.

CONTROL	Tensión sistólica		Tensión diastólica		Pulso	
	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.
Tensión sistólica	1		0,696	0,00	0,060	0,62
Tensión diastólica	0,696	0,00	1		0,142	0,24
Pulso	0,060	0,62	0,142	0,24	1	

Tabla 45: Correlación tensión arterial y frecuencia cardíaca en el grupo control.

CASO	Tensión sistólica		Tensión diastólica		Pulso	
	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.
Tensión sistólica	1		0,606	0,00	-0,066	0,43
Tensión diastólica	0,606	0,00	1		0,020	0,81
Pulso	-0,066	0,43	0,020	0,81	1	

Tabla 46: Correlación tensión arterial y frecuencia cardiaca en el grupo test.

h. Relación variables antropométrica.

En el grupo control se observan las siguientes correlaciones:

- ✓ Peso, circunferencia de la cadera, y circunferencia del codo: relación positiva con todas las variables antropométricas.
- ✓ Altura: relación positiva con peso, circunferencia de la cadera y circunferencia del codo.
- ✓ BMI, circunferencia de la cintura, pliegue bicipital, pliegue tricpital, pliegue subescapular y pliegue suprailiaco: relación positiva con todas las variables antropométricas menos con altura.
- ✓ Muñeca: relación positiva con peso, BMI, circunferencia de la cintura y circunferencia del codo.

En el grupo test se observan las siguientes correlaciones:

- ✓ Peso, circunferencia de la cadera, circunferencia del codo: relación positiva con todas las variables antropométricas.

- ✓ Altura: relación positiva con peso, circunferencia de la cintura y circunferencia del codo.
- ✓ BMI, circunferencia de la muñeca, circunferencia de la cintura, pliegue bicipital, pliegue tricipital, pliegue subescapular y pliegue suprailiaco: relación positiva con todas las variables antropométricas excepto con altura.

CONTROL	Peso		Altura		BMI		Cintura		Cadera		Codo	
	C. Pearson	Sig.										
Peso	1		0,453	0,00	0,872	0,00	0,813	0,00	0,857	0,00	0,656	0,00
Altura	0,453	0,00	1		-0,037	0,72	0,137	0,17	0,276	0,01	0,256	0,00
BMI	0,872	0,00	-0,037	0,71	1		0,833	0,00	0,816	0,00	0,587	0,00
Cintura	0,813	0,00	0,137	0,17	0,833	0,00	1		0,791	0,00	0,429	0,00
Cadera	0,857	0,00	0,276	0,01	0,816	0,00	0,791	0,00	1		0,577	0,00
Codo	0,656	0,00	0,256	0,01	0,587	0,00	0,429	0,00	0,577	0,00	1	
Muñeca	0,402	0,00	0,180	0,72	0,349	0,00	0,333	0,00	0,346	0,00	0,364	0,00
Bicipital	0,498	0,00	0,124	0,22	0,477	0,00	0,483	0,00	0,403	0,00	0,351	0,00
Tricipital	0,518	0,00	0,103	0,30	0,533	0,00	0,419	0,00	0,511	0,00	0,483	0,00
Subescapular	0,670	0,00	0,059	0,56	0,721	0,00	0,682	0,00	0,609	0,00	0,482	0,00
Suprailiaco	0,429	0,00	0,099	0,32	0,413	0,00	0,340	0,00	0,416	0,00	0,347	0,00

CONTROL	Muñeca		Bicipital		Tricipital		Subescapular		Suprailiaco	
	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.
Peso	0,402	0,00	0,498	0,00	0,518	0,00	0,670	0,00	0,429	0,00
Altura	0,180	0,07	0,124	0,28	0,103	0,30	0,059	0,56	0,099	0,32
BMI	0,349	0,00	0,477	0,00	0,533	0,00	0,721	0,00	0,413	0,00
Cintura	0,333	0,00	0,483	0,00	0,419	0,00	0,682	0,00	0,340	0,00
Cadera	0,346	0,00	0,403	0,00	0,511	0,00	0,602	0,00	0,416	0,00
Codo	0,364	0,00	0,351	0,00	0,483	0,00	0,482	0,00	0,347	0,00
Muñeca	1		0,173	0,00	0,136	0,00	0,178	0,00	0,155	0,00
Bicipital	0,173	0,08	1		0,355	0,00	0,381	0,00	0,332	0,00
Tricipital	0,138	0,16	0,355	0,00	1		0,539	0,00	0,513	0,00
Subescapular	0,178	0,7	0,381	0,00	0,539	0,00	1		0,490	0,00
Suprailiaco	0,155	0,11	0,332	0,00	0,513	0,00	0,490	0,00	1	

Tabla 47: Correlación variables antropométricas en el grupo control.

CASO	Peso		Altura		BMI		Cintura		Cadera		Codo	
	C. Pearson	Sig.										
Peso	1		0,422	0,00	0,885	0,00	0,643	0,00	0,826	0,00	0,768	0,00
Altura	0,422	0,00	1		-0,042	0,61	0,080	0,33	0,203	0,01	0,280	0,00
BMI	0,885	0,00	-0,042	0,61	1		0,678	0,00	0,823	0,00	0,707	0,00
Cintura	0,643	0,00	0,080	0,33	0,678	0,00	1		0,636	0,00	0,549	0,00
Cadera	0,826	0,00	0,203	0,01	0,823	0,00	0,636	0,00	1		0,639	0,00
Codo	0,768	0,00	0,280	0,00	0,707	0,00	0,549	0,00	0,639	0,00	1	0,00
Muñeca	0,544	0,00	0,153	0,06	0,526	0,00	0,394	0,00	0,496	0,00	0,592	0,00
Bicipital	0,562	0,00	0,122	0,14	0,562	0,00	0,575	0,00	0,563	0,00	0,536	0,00
Tricipital	0,473	0,00	0,11	0,18	0,471	0,00	0,430	0,00	0,409	0,00	0,446	0,00
Subescapular	0,571	0,00	0,068	0,41	0,603	0,00	0,457	0,00	0,502	0,00	0,452	0,00
Suprailiaco	0,495	0,00	-0,026	0,75	0,567	0,00	0,446	0,00	0,503	0,00	0,480	0,00

CASO	Muñeca		Bicipital		Tricipital		Subescapular		Suprailiaco	
	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.
Peso	0,544	0,00	0,562	0,00	0,473	0,00	0,571	0,00	0,495	0,00
Altura	0,153	0,06	0,122	0,14	0,111	0,18	0,068	0,41	-0,026	0,75
BMI	0,526	0,00	0,562	0,00	0,471	0,00	0,603	0,00	0,567	0,00
Cintura	0,394	0,00	0,575	0,00	0,430	0,00	0,457	0,00	0,446	0,00
Cadera	0,496	0,00	0,563	0,00	0,409	0,00	0,502	0,00	0,503	0,00
Codo	0,592	0,00	0,536	0,00	0,446	0,00	0,267	0,00	0,480	0,00
Muñeca	1		0,298	0,00	0,239	0,00	0,491	0,00	0,271	0,00
Bicipital	0,298	0,00	1		0,652	0,00	0,452	0,00	0,557	0,00
Tricipital	0,239	0,00	0,652	0,00	1		0,441	0,00	0,474	0,00
Subescapular	0,267	0,00	0,491	0,00	0,441	0,00	1		0,442	0,00
Suprailiaco	0,271	0,00	0,557	0,00	0,474	0,00	0,442	0,00	1	

Tabla 48: Correlación variables antropométricas en el grupo test.

i. Relaciones variables periodontales.

En el grupo control se observa correlación positiva entre el NI y la PS y correlación negativa entre el nº de dientes y el NI.

En el grupo test se encuentra correlación positiva entre el NI y PS y correlación negativa entre el nº de dientes y PS y NI.

CONTROL	Nº dientes		Índice PS		Índice NI	
	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.
Nº dientes	1		-0,080	0,42	-0,492	0,00
Índice PS	-0,080	0,42	1		0,749	0,00
Índice NI	-0,492	0,00	0,749	0,00	1	

Tabla 49: Correlación variables periodontales en el grupo control.

CASO	Nº dientes		Índice PS		Índice NI	
	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.	C. Pearson	Sig.
Nº dientes	1		-0,317	0,00	-0,612	0,00
Índice PS	-0,317	0,00	1		0,637	0,00
Índice NI	-0,612	0,00	0,637	0,00	1	

Tabla 50: Correlación variables periodontales en el grupo test.

Cuando se analiza la correlación en función de la condición periodontal se observan las siguientes relaciones:

- ✓ Grupo control:
 - Relación positiva entre PS y NI en pacientes con y sin periodontitis.
 - Relación positiva entre PS y sangrado en pacientes sin periodontitis.
 - Relación negativa entre NI y nº de dientes en pacientes con y sin periodontitis.

- Relación positiva entre sangrado y nº de dientes en pacientes con periodontitis.
- ✓ Grupo test:
 - Relación positiva entre PS y NI y sangrado en pacientes con y sin periodontitis.
 - Relación negativa entre PS y nº de dientes en pacientes con periodontitis.
 - Relación positiva entre PS y sangrado en pacientes con y sin periodontitis.
 - Relación negativa entre NI y nº de dientes en pacientes con y sin periodontitis.

CONTROL	Índice PS				Índice NI			
	EP		No EP		EP		No EP	
	C. Pearson	Sig.						
Índice PS	1		1		0,518	0,00	0,560	0,00
Índice NI	0,518	0,00	0,560	0,00	1		1	
Nº Dientes	0,137	0,35	-0,167	0,21	-0,410	0,00	-0,745	0,00
Sangrado	0,098	0,51	0,450	0,00	-0,117	0,43	0,191	0,16

CONTROL	Nº Dientes				Sangrado			
	EP		No EP		EP		No EP	
	C. Pearson	Sig.						
Índice PS	0,137	0,35	-0,167	0,21	0,098	0,51	0,450	0,00
Índice NI	-0,410	0,00	-0,745	0,00	-0,117	0,43	0,191	0,16
Nº Dientes	1		1		0,319	0,03	-0,023	0,87
Sangrado	0,319	0,03	-0,023	0,87	1		1	

Tabla 51: Correlación variables periodontales en el grupo control, en función de la condición periodontal.

CASO	Índice PS				Índice NI			
	EP		No EP		EP		No EP	
	C. Pearson	Sig.						
Índice PS	1		1		0,534	0,00	0,347	0,01
Índice NI	0,534	0,00	0,347	0,01	1		1	
Nº Dientes	-0,425	0,00	0,039	0,77	-0,742	0,00	-0,354	0,01
Sangrado	0,382	0,00	0,532	0,00	0,163	0,13	0,203	0,13

CASO	Nº Dientes				Sangrado			
	EP		No EP		EP		No EP	
	C. Pearson	Sig.						
Índice PS	-0,425	0,00	0,039	0,77	0,382	0,00	0,532	0,00
Índice NI	-0,742	0,00	-0,354	0,01	0,163	0,12	0,203	0,13
Nº Dientes	1		1		-0,102	0,34	0,159	0,23
Sangrado	-0,102	0,34	0,159	0,23	1		1	

Tabla 52: Correlación variables periodontales en el grupo test, en función de la condición periodontal.

6) Regresión logística

El análisis de regresión logística identifica una relación estadísticamente significativa entre la enfermedad cardiovascular y el tabaco (OR=9,25; IC95%: (4,02-21,27)). Las variables de edad, nº de dientes y la extensión de la enfermedad periodontal no están asociadas estadísticamente con la enfermedad cardiovascular. La C estadística de Harrel es de 0,89 (IC95% 0,85 to 0,93), obtenido como un área por debajo de la curva ROC de la probabilidad predicha por el modelo. El test de Hosmer-Lemeshow no fue estadísticamente significativo (p=0,20).

Discusión

De acuerdo con la Sociedad Europea de Cardiología y Otras Sociedades sobre la Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica (ESC), la periodontitis puede ser considerada un indicador de riesgo para un estado de salud cardiovascular deprimido. De manera similar, la Academia Americana del Corazón (AHA), la Federación Europea de Periodoncia (EFP) y la Academia Americana de Periodoncia (AAP) concluyen que la periodontitis podría aumentar el riesgo de futuras enfermedades cardiovasculares. (81)

Hay factores de riesgo que son comunes al IAM y a la enfermedad periodontal, como son edad, sexo, estrés, tabaco, diabetes, HTA, obesidad, anormalidad lipídica. (82, 83). Algunos autores subrayan que la presencia de al menos 3 de 5 factores (obesidad abdominal, aumento de TG, disminución de HDL, HTA y glucosa aumentada) incrementan el riesgo de complicaciones cardiovasculares (82).

Los resultados de numerosos estudios observacionales sugieren una asociación entre la periodontitis y la enfermedad cardiovascular. Aunque la mayoría encuentran que esta asociación es moderada, la gran cantidad de estudios existentes y la consistencia en los resultados en diferentes áreas geográficas y diversas poblaciones sugieren que las diferencias observadas no se deben solamente a factores de confusión. Así, los estudios epidemiológicos han eliminado la contribución de algunos factores de confusión como tabaco, alcohol y nivel socioeconómico y cultural. Los estudios de laboratorio aportan resultados que apoyan explicaciones biológicas plausibles a la relación enfermedad cardiovascular - periodontitis. La identificación de ADN bacteriano en placas ateroscleróticas apoya que los patógenos periodontales pueden estar involucrados en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares. Como la periodontitis resulta en un aumento significativo de los marcadores de la inflamación sistémica, como el fibrinógeno y la CRP, es posible que la enfermedad periodontal pueda iniciar, así como

agravar, la aterosclerosis; debido, al menos en parte, al incremento de la carga inflamatoria. Los estudios intervencionistas han demostrado que el tratamiento de la periodontitis puede resultar en una mejora, a largo plazo, de los marcadores clínicos de las enfermedades cardiovasculares. Todos estos resultados defienden la causalidad en la asociación entre la periodontitis y la enfermedad cardiovascular. (84)

A pesar de que en la literatura se encuentran numerosos estudios que pretenden investigar el link entre las enfermedades orales y cardiovasculares, sólo unos pocos trabajos analizan el enlace entre la enfermedad periodontal y el IAM (85).

La primera asociación potencial entre las infecciones dentales y la enfermedad cardiovascular fue publicada por Mattila et al. (86) en 1989, encontrando una alta asociación positiva entre una pobre salud oral y el IAM. Esta asociación era independiente de los factores de riesgo tradicionales para las enfermedades del corazón. Tras esta publicación, la búsqueda del enlace entre la infección oral y las enfermedades cardiovasculares se centró en la relación entre la periodontitis y el IAM.

Por otro lado, varios estudios, llevados a cabo en diferentes poblaciones, han sugerido que la aterosclerosis y el IAM podrían estar relacionados con la periodontitis (87-90). El estudio de Ajawani et al. en 2003 (91) muestra una relación significativa entre la salud oral y el IAM, incluso tras ajustar para edad, clase social, HTA, concentraciones séricas de lípidos y lipoproteínas, tabaco, diabetes y concentración sérica del péptido P. Además, varios estudios de casos y controles (92-94) también proporcionan evidencia de la asociación entre periodontitis e IAM, tras ajustar para factores de riesgo bien establecidos para el IAM, como el tabaco y el sexo. Recientemente, en el Workshop sobre periodontitis y enfermedades sistémicas de la APP y EFP se ha llegado a la conclusión de que hay una fuerte y consistente evidencia

epidemiológica de que la periodontitis aumenta el riesgo de futuros eventos cardiovasculares. Además, sugiere que el impacto de la periodontitis sobre los eventos cardiovasculares es biológicamente plausible: la microbiota oral circulante puede inducir directa o indirectamente una inflamación sistémica que afecte la patogénesis de la aterotrombogénesis (95).

Sin embargo, otra serie de estudio y meta-análisis no han encontrado ninguna asociación entre estas dos condiciones (56, 96-102). Después de ajustar para factores comunes a periodontitis y enfermedades cardiovasculares, estos estudios no encuentran asociación significativa entre enfermedades periodontales y cardiovasculares, incluyendo el IAM. Muchos investigadores han evaluado a fondo la posibilidad de asociación entre periodontitis e IAM, independientemente del efecto mutuo de los factores de riesgo (por ejemplo diabetes, BMI, tabaco, hábitos dietéticos, consumo de alcohol y nivel socioeconómico), y sugieren que la asociación encontrada entre las dos patologías estudiadas se debe a los factores de riesgo confundentes, por ejemplo tabaco, (89, 98, 103). No solo los estudios transversales no encuentran dicha asociación, tampoco los estudios longitudinales o de seguimiento la encuentran.

Así, la literatura, hasta el momento, presenta resultados ambiguos y no concluyentes. Una revisión en 2009, dirigida por Bokhari et al. (99), sugiere que los estudios llevados a cabo hasta ahora no son capaces de demostrar una relación causal entre la periodontitis y el IAM y muestra que existe falta de control sobre los variables de confusión.

Los resultados de esta investigación, revelan que los pacientes del grupo control sin periodontitis tienen un BMI menor que los pacientes del grupo test, tanto con periodontitis como sin ella. Además, los parámetros periodontales PS, NI, SS y el nº de

dientes son significativamente menores en el grupo control sin periodontitis que en el grupo test con periodontitis. Además, se demuestra la influencia del tabaco en la predicción del riesgo de IAM.

Nº de dientes perdidos.

En algunos estudios prospectivos, la pérdida de dientes (considerado un marcador de enfermedad periodontal pasada) se asocia de manera independiente con enfermedades cardiovasculares (fatales y no fatales) (5, 104). Parece que la pérdida avanzada de dientes refleja una acumulación de inflamación oral pasada y que la ausencia de dientes puede ser un factor contribuyente en la determinación del riesgo cardiovascular. La periodontitis parece ser una de las causas más comunes para la extracción dental en los sujetos >40 años. La ausencia dentaria se ha propuesto como un marcador subrogado para la periodontitis y es una información más accesible que el diagnóstico de periodontitis, que necesita de exploraciones clínicas y radiológicas más complejas. (105)

En el estudio que se presenta en este trabajo, solo se encuentran DES entre el nº de dientes del grupo sano y el grupo que ha padecido IAM (que presenta menos dientes de manera estadísticamente significativa). Al estudiar las correlaciones entre el nº de dientes y resto de variables en el grupo test con periodontitis, sólo encontramos correlación negativa, estadísticamente significativa, con la frecuencia cardiaca.

Los resultados del estudio de Khosravi Samani (6), en 2010, sugieren que los pacientes que han perdido más de 10 dientes tienen más riesgo de padecer IAM (OR=2,73). En la revisión de Polzer et al. en 2012 (106), y en los estudios prospectivos de cohortes de Watt et al. en 2012 (107) y Schwahn et al. en 2013 (108) se sugiere que causalidad entre la falta de dientes y mortalidad cardiovascular. Recientemente, Wiener

y Sambamoorthi (109) encuentran una significativa asociación independiente entre la pérdida de dientes y la enfermedad cardiovascular.

Liljestrand et al. en 2015 (105), en un trabajo basado en Estudio Nacional FINRISK (Finlandia), encuentran que el nº de dientes perdidos se asocia directamente con mayores niveles de los factores de riesgo cardiovasculares establecidos: edad, nivel educacional (relación inversa), BMI, HDL (relación inversa), TG, sexo masculino, diabetes mellitus y muerte. Sin embargo, no encuentran asociación ni con la presión arterial ni con el colesterol.

También en 2015, Vedin et al. (110) encuentran que el nº de dientes (reportado por los propios pacientes, sin ser explorados por profesionales) en pacientes (15533) que han sufrido enfermedades cardiovasculares (principalmente IAM) está asociado con factores de riesgo cardiovasculares y socioeconómicos. Aproximadamente, el 40% de los participantes señalan que le faltan más de la mitad de los dientes, con diferencias sustanciales en cuanto a regiones geográficas y etnia. Se observa que la pérdida de dientes se correlaciona negativamente, de manera estadísticamente significativa, con glucosa, LDL, circunferencia de la cintura y tensión arterial sistólica. En el presente trabajo no se encuentran dichas correlaciones. Las diferencias entre los dos estudios pueden deberse al tamaño muestral (mucho mayor en el de Vadin et al.), al diferente origen geográfico de los participantes, a la no exploración por parte de profesionales de la salud oral y a que se incluyen pacientes con enfermedades cardiovasculares en general (no sólo IAM).

En 2016, Gorski et al. (111) encuentran una relación entre el nº de dientes y el AIM. El OR de IAM en pacientes con más de 10 dientes extraídos es de 4,2, y continúa siendo significativo después de ajustar para edad, tabaco, sexo, HTA y diabetes (OR=2,7).

Estudios que analizan pacientes con periodontitis y pacientes sin periodontitis.

Existen en la literatura numerosos artículos que pretenden dilucidar sobre si hay diferencias entre las características antropométricas y bioquímicas (que son, a su vez, factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares) de los pacientes que presentan periodontitis y los que no. Los resultados de estos estudios, a veces, son contradictorios.

En 2012, Gita et al. (112), evalúan los niveles lipídicos de pacientes con y sin periodontitis, en la población del sur de la India. Incluyen 30 pacientes con periodontitis (PS ≥ 5 mm) y 30 pacientes sin periodontitis; todos con un BMI de entre 18,5 y 24,99%. Estos autores encuentran valores mayores en pacientes con periodontitis para circunferencia de la cintura, colesterol, TG, LDL y colesterol/HDL, y menores para BMI, HDL y VLDL. Por lo tanto, los resultados sugieren que no hay evidencia de que los pacientes con periodontitis tengan mayores niveles lipídicos que los que no la padecen. Es más, el estudio de regresión logística que presentan sugiere que esto sigue siendo cierto aunque se eliminen los factores de confusión. Los resultados del presente trabajo tampoco encuentran DES entre los niveles lipídicos entre pacientes con y sin periodontitis, dentro del grupo que no ha sufrido IAM. Sin embargo, encontramos mayores niveles de BMI, circunferencia de la cintura, HDL, y menores niveles de TG, LDL, VLDL y colesterol/HDL en pacientes con con periodontitis, mientras que el colesterol total es similar en los dos grupos de pacientes (tablas 13 y 15). Las diferencias entre los dos estudios pueden deberse a las diferencia de etnia: el estudio de Gita et al. es en hindúes y el nuestro en caucásicos. Además, Gita et al., sólo eligen pacientes con un BMI entre 18,5 y 24,99%, mientras que en nuestro trabajo no se limita la participación de sujetos por el BMI.

En 2014, Ramírez et al. (113) publican un estudio en el que comparan biomarcadores serológicos de la enfermedad cardiovascular, entre pacientes con y sin enfermedad periodontal. Incluyen 22 pacientes con periodontitis (10 localizaciones con PS \geq 5mm y pérdida ósea en radiografías periapicales) y 22 pacientes sin periodontitis. Estos autores encuentran que todos los parámetros periodontales (PS, NI, SS,) son significativamente mayores en el grupo de pacientes que presentan periodontitis. Dichos resultados concuerdan con los de nuestro estudio (tablas 19, 20, 21) . Tanto en el presente estudio como en el de Ramírez et al., el nº de dientes del grupo con enfermedad periodontal es menor que el de los pacientes que no sufren periodontitis, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa en ninguno de los dos estudios. Con respecto a las características antropométricas y bioquímicas y tensión arterial, Ramírez et al., observan que los valores son mayores en el grupo con periodontitis para BMI, circunferencia de la cintura, TG y tensión arterial y sistémica, aunque sin encontrar DES con el grupo sin periodontitis. Además, encuentran que los valores para colesterol total, LDL y HDL son menores para el grupo con periodontitis, encontrando únicamente DES para el HDL. Cuando comparamos estos resultados con los del presente trabajo, encontramos la misma tendencias, aunque sin encontrar que ningún resultado sea estadísticamente significativo.

También en 2014, El-Beshbishy et al. (114) realizan un estudio para analizar diferentes alteraciones bioquímicas entre los pacientes que padecen periodontitis. Incluyen 60 pacientes: 30 control (25 sin periodontitis y 5 con periodontitis) y 30 que han sufrido IAM (13 con periodontitis y 17 sin periodontitis). No hay DES para la edad, porcentaje de fumadores, colesterol total y LDL entre los pacientes que han sufrido IAM y los que no. Sin embargo, dentro del grupo que ha sufrido IAM, se encuentran DES entre pacientes con y sin periodontitis para la HTA, diabetes, colesterol total y

LDL, siendo todos los parámetros mayores en el grupo de pacientes que padecen periodontitis. Estos resultados difieren de los que hemos obtenido en este trabajo. Cuando comparamos entre grupo test y control encontramos DES para la el porcentaje de fumadores, HTA, diabetes, colesterol total y LDL. Al analizar los pacientes del grupo test, no encontramos DES entre los pacientes que presentan periodontitis y los que no; salvo para el porcentaje de fumadores y para la HTA (tablas 9, 10, 14 y 15). Las diferencias encontradas respecto al estudio de El-Beshbishy et al. pueden deberse a la diferencia del tamaño muestral, ya que incluyen 60 pacientes (22 con periodontitis) frente a los 306 (173 con periodontitis) de nuestro trabajo. Tanto El-Beshbishy como nosotros encontramos mayor prevalencia de HTA entre pacientes con periodontitis e IAM, lo que concuerda con lo publicado en muchos estudios epidemiológicos.

Una posible explicación para la diferencia en la tendencia de los niveles lipídicos entre nuestro estudio y otros estudios publicados, puede deberse a que en nuestro estudio los pacientes con IAM que se analizan han sufrido el IAM de 2 a 6 meses antes, por lo que llevan ese periodo de tiempo en tratamiento, tanto con medicinas, como con dietas o cambios de hábitos, lo que podría explicar que no se encontrasen esos valores lipídicos alterados. Valores alterados que sí se encuentran en algunos estudios, y que analizan a los pacientes en los primeros días tras sufrir el infarto, cuando se encuentran hospitalizados.

Estudios que analizan la relación periodontitis - IAM.

Otras muchas publicaciones pretenden buscar la posible asociación entre la periodontitis y el IAM. En 2009, Stein et al. (115), sugirieron que la periodontitis era más frecuente en pacientes con IAM; y Blaizot et al. (96), encuentran, en un metaanálisis de 29 estudios observacionales, la misma asociación.

Khosravi Samani et al., en 2013 (6), pretenden encontrar la relación entre la periodontitis y el IAM a través del nº de dientes perdidos y del NI de pacientes que han sufrido IAM (grupo test, n=60) y pacientes que no lo han sufrido (grupo control, n=63). Estos autores encuentran que la edad media de los participantes es de $54,97 \pm 9,68$ para el grupo test y de $55,89 \pm 11,9$ para el grupo control. La media de dientes perdidos para el grupo test es de $13,08 \pm 4,58$ y $11,65 \pm 5,82$ para el grupo control; encontrándose DES entre ambos grupos. La media del NI es de $3,89 \pm 1,32$ mm y $2,60 \pm 0,75$ mm para los grupos test y control, respectivamente, encontrándose también DES. Estos resultados concuerdan y son parecidos a los mostrados en este trabajo (tablas 7 y 17). La edad de los participantes que mostramos es similar a la del estudio de Khosravi Samani, sin encontrar DES entre la edad de los pacientes de ambos grupos. Tampoco encontramos DES entre el NI de los pacientes que han sufrido IAM y los que no, pero sí entre el nº de dientes de los pacientes de uno y otro grupo, mostrando que los pacientes del grupo test presentan menos nº de dientes que los del grupo control.

Además, los resultados del estudio de Khosravi Samani (6) sugieren que los pacientes que han perdido más de 10 dientes tienen más riesgo de padecer IAM (OR=2,73) y que hay una relación estadísticamente significativa entre el NI y AIM (NI >3mm, OR=4).

Estos resultados están en concordancia con otros publicados como el de Holmlund et al. en 2010 (116), en el que se describe que la mortalidad causada por enfermedades cardiovasculares es 7 veces mayor si se tienen 10 o menos dientes que si se tienen 25 o más. La relación entre el NI y el IAM, también se observa en otros estudios como el de Moghaddas (117), en el que se muestra que una asociación entre un NI de 4mm y 2-3 enfermedades vasculares.

También en 2013, Wozakowska-Kaplon et al. (82) pretenden evaluar el estado de la cavidad oral y testar la asociación con determinados parámetros de IAM. Encuentran que el grupo test (aquellos que han sufrido IAM) presenta mayor prevalencia, estadísticamente significativa, de HTA y BMI. El grupo control (aquellos que han sufrido angina de pecho estable) se caracterizan por una mayor cantidad estadísticamente significativa de colesterol y TG. Con respecto al estado oral, se observan DES entre los dos grupos con respecto al NI, PS, SS (mayores en grupo de IAM) y nº de desdentados totales (30% en test y 10% en control). Estos autores encuentran, además, que las personas con PS aumentada, tienen un mayor riesgo estadísticamente significativo de padecer IAM (OR=4,22). Los resultados del presente trabajo, aunque encuentra la misma tendencia con respecto a la PS y al NI, no pueden compararse a los de Wozakowska-Kaplon et al. ya que los grupos control son diferentes. El grupo control de Wozakowska-Kaplon et al. nos son pacientes sanos desde el punto de vista cardiovascular, ya que han sufrido angina de pecho. Además los pacientes se analizan en el segundo día de hospitalización tras el evento cardiovascular, frente a los, al menos, 2 meses del presente trabajo.

Pakar et al. (83), en 2013, realizaron un estudio longitudinal para determinar el estado periodontal de los pacientes con IAM, en que incluyeron dos grupos de 30 pacientes: test (pacientes que han sufrido IAM) y control (no han sufrido IAM y son familiares de los anteriores. Las exploraciones se hacen a los 4 días de haber sufrido el IAM, en el mismo hospital en que el que están ingresados. Los autores no encuentran DES entre los parámetros clínicos y los factores de riesgo (edad, sexo, tabaco y alcohol) de IAM. Los varones son más propensos a padecer periodontitis, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas. Solo encuentran DES para el BMI. En relación a los parámetros clínicos, se observa que la PS, el NI y el SS son mayores en el grupo test

que en el control. Tendencias similares se encuentran en el presente estudio, aunque el estudio de Pakar et al. podrían existir errores de estimación de la periodontitis, ya que emplea registros parciales (no de todas las localizaciones de todos los dientes). Tras el análisis de regresión logística observan que la pobre higiene oral (OR=0,13) y el estatus periodontal (OR= 0,79) incrementan el riesgo de IAM.

En 2016, Gorski et al.(81), evalúan la asociación entre el estado periodontal y los lípidos en pacientes polacos que ha sufrido IAM. Incluyen 134 pacientes, con una edad media de $54,3 \pm 8,1$ años, sin que ninguno sea desdentado total. Este estudio muestra relación positiva entre PS y LDL y entre el nº de localizaciones que sangran con colesterol total, LDL y HDL. Tras el análisis multivariable, encuentran relación entre LDL y PS, y entre LDL y el nº de localizaciones que presentan SS, cuando otros factores como edad, sexo, tabaco, HTA, diabetes mellitus, desórdenes de masa corporal, antecedentes familiares de aterosclerosis, nivel de ingresos y nivel educacional son incluidos. Estos resultados no concuerdan con los obtenidos en el trabajo que se presenta, donde no se encuentra ninguna correlación (tabla 32) entre las variables periodontales y bioquímicas para el grupo test con periodontitis. Estas diferencias pueden deberse a que Gorski et al. toman las muestras bioquímicas dos días después de sufrir el IAM y en nuestro estudio se toman tiempo después (de 2 a 6 meses después de haber sufrido el IAM) y a que los parámetros periodontales los miden en 4 localizaciones por diente (frente a las 6 localizaciones por diente que medimos en el presente estudio), lo que puede llevar a la infraestimación de la periodontitis. Además estos autores no encuentran ningún paciente con periodonto sano y la mayoría de los participantes son hombres (ya que el IAM es más frecuente en varones, de <70 años que en mujeres).

También Gorski et al. en 2016 (111) pretenden analizar si la extensión y severidad de la enfermedad periodontal es un factor independiente y significativo para IAM en la población polaca adulta, <70 años. Comparan con el grupo test del anterior estudio, un grupo control de 155 sujetos sanos. En este estudio, los autores encuentran que hay un mayor riesgo de IAM en: sujetos mayores de 50 años, varones, con menores niveles educacional y adquisitivo, fumadores, HTA, diabetes y sobrepeso u obesidad. También observan DES en el estado periodontal y para todas las variables periodontales entre pacientes test y controles. Los pacientes del grupo test presentan peores índices periodontales y mayor nº de dientes perdidos. Estos resultados concuerdan con los del trabajo que se está presentado. Solo la presencia de periodontitis severa se asoció con el peso corporal. Los autores concluyen que la extensión y severidad de la periodontitis se asocia positivamente con el el IAM, pero que esta relación es mayor para la extensión que para la severidad. Tras ajustar para edad, sexo, tabaco, HTA, diabetes, BMI, educación e ingresos, la influencia de la periodontitis sobre el IAM es menos pronunciada pero sigue siendo estadísticamente significativo para el caso de la extensión, pero no de la severidad.

Kodovazenitis et al. (118) publican en 2016 un estudio de casos y controles en pacientes sin diabetes, para excluir el principal factor de confusión. Incluyen 204 pacientes en el grupo test (pacientes que han sufrido IAM) y 102 en el grupo control (pacientes sin enfermedades cardiovasculares, confirmado tras una angiografía). En el grupo test es más frecuente que los pacientes sean varones, que fumen y que tengan niveles más bajos de HDL que en grupo control (DES). Además los pacientes que han sufrido IAM tienen peores condiciones periodontales y han perdido más dientes que los que no. Todos estos resultados están en concordancia con los del trabajo que estamos presentado. Kodovazenitis et al. también encuentran que la asociación entre

periodontitis e IAM es fuerte y significativa en modelos de regresión logística multivariados, ajustando incluso para tabaco, sexo y HDL. Esta asociación era más fuerte aún cuanto más restrictiva era la definición de periodontitis empleada, igual que ocurre en otros estudios (119, 120).

Algunos trabajos en la literatura han establecido que el link entre la periodontitis y las enfermedades cardiovasculares es el síndrome metabólico. Debido a que los dos estados comparten una característica común del síndrome metabólico, que es la inflamación, se han establecido numerosos postulados para explicar este enlace (comentados en la introducción). Sin embargo, no está claro en qué medida, si hay, existe una relación entre las dos enfermedades (cardiovascular y periodontitis) (114, 121). Un meta-análisis reciente, publicado por Nibali et al. en 2013 (122), revela una clara asociación entre el síndrome metabólico y la periodontitis: los sujetos que padecen síndrome metabólico tienen el doble de probabilidades de desarrollar periodontitis que el resto de la población.

La revisión de Carramolino-Cuéllar (123) sugiere que la obesidad y la diabetes mellitus (dos de las características fundamentales de dicho síndrome), podrían estar relacionadas con la susceptibilidad a la periodontitis. Estudios recientes han sugerido la asociación obesidad – periodontitis. La relación causal entre las dos no se ha establecido claramente aún, aunque se sabe que el tejido adiposo secreta gran cantidad de hormonas y citocinas que contribuyen a la inflamación sistémica y la resistencia a la insulina, sugiriendo que hay similitudes fisiopatológicas entre la obesidad y la periodontitis, que podrían llevar al desarrollo de diabetes tipo 2 y de enfermedades cardiovasculares.

Está de sobra probado, que la periodontitis es tratable. Multitud de trabajos han demostrado que el tratamiento periodontal mejora la función endotelial, reduce los marcadores de enfermedad cardiovascular y lleva a un menor perfil lipídico aterogénico, especialmente en pacientes que padecen enfermedades cardiovasculares y/o diabetes (124). Además, resultados de otros estudios han demostrado que el tratamiento con estatinas tiene efectos beneficiosos, no solo sobre las enfermedades cardiovasculares, sino también sobre la periodontitis. Aunque aún no se ha aclarado si el efecto de las estatinas sobre la periodontitis se debe a la disminución del LDL o al efecto antiinflamatorio (125).

La prevención precoz y el tratamiento de la periodontitis a edades tempranas puede parar el desarrollo de la inflamación crónica de bajo grado. Esto en combinación con la prevención adecuada de los factores de riesgo ateroscleróticos puede contribuir a la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares (5, 81). En el Workshop sobre periodontitis y enfermedades sistémicas de la APP y EFP se hicieron las siguientes recomendaciones (95):

1. Los clínicos deben ser conscientes de la fuerte evidencia emergente que señala que la periodontitis es un factor para el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. Así mismo, deben avisar al paciente de dicho riesgo.
2. El razonamiento para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la periodontitis sigue siendo la preservación de la dentición y el evitar el avance de la pérdida de hueso alveolar inducida por periodontitis y la pérdida de dientes.
3. Basándose en el peso de la evidencia, los pacientes con periodontitis y con otros factores de riesgo cardiovascular, como la HTA, el sobrepeso/obesidad,

el tabaquismo, etc. que no han visitado a un médico en el último año, deben ser referidos para un examen físico.

4. El estilo de vida asociado a factores de riesgo para periodontitis y enfermedades cardiovasculares debe ser abordado en el consultorio dental y en el contexto de la terapia periodontal integral. Es decir, deben implementarse programas para el abandono del tabaco y asesoramiento sobre las modificaciones del estilo de vida (dieta y ejercicio). Esto puede lograrse mejor en colaboración con especialistas apropiados y puede traer beneficios para la salud más allá de la cavidad oral.
5. El tratamiento de la periodontitis en sujetos con antecedentes de eventos cardiovasculares debe seguir las pautas de AHA (American Heart Association) para los procedimientos electivos.

Como se ha revisado, los estudios analizados son muy heterogéneos y los resultados sobre la relación enfermedad periodontal – enfermedad cardiovascular son muy ambiguos. Los desacuerdos encontrados y mostrados entre los diferentes estudios pueden deberse a:

- El gran nº de variables de confusión involucradas: dieta, actividad física, hábitos, condiciones socioeconómicas, obesidad, edad, estrés y localización geográfica.
- El rango de edad de los participantes en los estudios son muy diferentes.
- Hay mucha variabilidad en los tamaños muestrales de los estudios publicados (desde 30 a 12000 pacientes).
- Las poblaciones en las que se llevan a cabo los estudios son muy diferentes (en cuanto a la localización geográfica y en cuanto a las características médicas y periodontales).

- Dificultades en establecer un consenso adecuado sobre cómo definir periodontitis, que se pone de manifiesto al encontrar gran variedad de definiciones de periodontitis, lo que complica la comparación y la interpretación entre los diferentes estudios.
- Los diferentes estudios emplean una amplia variedad de mediciones para evaluar la periodontitis. Muchas publicaciones no usan evaluaciones completas de todas las localizaciones mediante PS, NI y SS, sino que emplean otros métodos, que van desde sondajes de localizaciones de ciertas partes de la cavidad oral, a índices que evalúan la necesidad de tratamiento periodontal de la comunidad (CPITN), índices basados en evaluaciones sin sondaje (Índice Russell) o cuestionarios. Estas últimas valoraciones para el diagnóstico de la enfermedad periodontal infraestiman la verdadera extensión y severidad de la periodontitis.
- El empleo de marcadores subrogados de enfermedad cardiovascular como la aterosclerosis, en vez de eventos cardiovasculares como el IAM. Se sugiere, en algunos trabajos, que el empleo de marcadores subrogados no explica los eventos reales de la enfermedad.
- Los pacientes que mueren a causa de IAM no se incluyen en los estudios, por lo tanto, la relación causa-efecto entre el IAM y la periodontitis puede estar infraestimada.
- El doble ciego no puede hacerse en la mayoría de estudios revisados, ya que muchos exámenes de los pacientes de IAM se hacen en el periodo de hospitalización.
- Los artículos están publicados en años diferentes, con criterios de inclusión/exclusión muy variados.

-
- Algunos autores señalan que la asociación entre la periodontitis y el IAM podría estar influenciado por la respuesta inmunológica individual de cada paciente, que determina el comienzo y progresión de la periodontitis.

Conclusiones

Los resultados de este trabajo sugieren que:

- Los pacientes que han padecido IAM muestran un mayor BMI, circunferencia de la cintura y niveles de glucosa. Así mismo, presentan un menor nº de dientes, pliegue suprailíaco y niveles de colesterol total, HDL y LDL.
- Los pacientes periodontales que han sufrido IAM tienen menor nº de dientes y peor condición periodontal (valorada mediante PS, SS y NI) que los que no han padecido IAM.
- En los pacientes que han sufrido IAM se observa una correlación positiva entre el BMI y la PS, glucosa y NI, TG y circunferencia de la cintura y pliegue subescapular y entre el NI y la PS. Así mismo, se encuentra una correlación negativa entre HDL y la circunferencia de la cintura y entre el nº de dientes y la PS y NI.
- El tabaco es un predictor del riesgo de IAM.
- En la literatura hay evidencia científica suficiente para considerar que existe una relación entre la periodontitis y la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, las diferencias obtenidas entre los diferentes estudios, ponen de manifiesto la necesidad de realizar nuevos estudios bien controlados y aleatorizados para determinar cuál es el mecanismo o mecanismos por los que esta asociación se produce y si esta es causal o casual.

Abreviaturas

ABREVIATURAS

Aa: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

ADN: ácido desoxirribonucleico

ARN: ácido ribonucleico

cm: centímetros

CRP: proteína C reactiva

DES: diferencias estadísticamente significativas

DM: diabetes mellitus.

EE.UU: Estados Unidos

eNOS: sintasa endotelial de óxido nitroso

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FDI: federación dental internacional

FMD: dilatación mediada por flujo

GCF: fluido crevicular gingival

IAM: infarto agudo de miocardio

IL: interleucina

IMC, BMI: índice de masa corporal

IMT: grosor de la capa íntima de la carótida

INF- γ : interferón gamma

HDL: lipoproteína de alta densidad

HTA: hipertensión arterial.

LAC: línea amelocementaria

Linfocitos TH: linfocitos T helper

LDL: lipoproteína de baja densidad

LPS: lipopolisacáridos

mm: milímetros

mmHg: milímetros de mercurio

MPM: metaloproteinasas de la matriz

NI: nivel de inserción

NO: óxido nitroso.

NPT: nacimiento pretérmino

PAVE: periodontitis and vascular events

PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas

PG: prostaglandinas

Pg: *Porphyromonas gingivalis*

Pi: *Prevotella intermedia*

PMN: polimorfonucleares

PS: profundidad de sondaje

Td: *Treponema denticola*

Tf: *Tannerella forsythia*

TG: triglicéridos

TGF- β : factor transformador del crecimiento

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa

TNF- β : factor de necrosis tumoral beta

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VLDL: lipoproteína de muy baja densidad.

Anexos

Anexo 1



A quien pueda interesar:

El Comité Ético de Experimentación de la Universidad de Sevilla, habiendo examinado el Proyecto “Estudio de la salud oral y de parámetros de disfunción mitocondrial en los pacientes en rehabilitación tras un episodio de infarto de miocardio” presentado por D. Pedro Bullón Fernández emite el siguiente informe,

El proyecto cumple los requisitos exigidos para experimentación en sujetos humanos y en animales, y se ajusta a las normativas vigentes en España y en la Unión Europea.

Sevilla, a 03 de febrero de 2011.

EL PRESIDENTE DEL COMITE,



Fdo.: Prof. Dr. Fernando Rodríguez Fernández.

Anexo 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES

ESTUDIO: **Estudio de la influencia de la salud oral en el mantenimiento del paciente cardiovascular**

Sevilla a de de

El paciente:

Con DNI:

Nº S.S.:

Mayor de edad, fecha de nacimiento:

Domicilio:

Ha sido informado de que:

Para conseguir unos buenos resultados en el mantenimiento de mi problema cardiovascular es preciso tener una buena salud oral. Con ese fin autorizo a que me sea explorada la cavidad oral con el fin de conocer el estado de salud oral, sobretodo a nivel de las encías y de la posibilidad de periodontitis, a que se me realice una analítica sanguínea, se tomen algunos parámetros antropométricos y se haga un análisis de la dieta y de hábitos. Sé que se me informará del tratamiento o mantenimiento de la patología oral que sea necesario llevar a cabo, el cual puedo elegir donde pueda realizarlo.

Doy mi consentimiento a que los datos aportados puedan ser utilizados para su análisis y publicación con el fin de conseguir una mejor asistencia a otros pacientes. La confidencialidad de los datos aportados se hará de acuerdo a lo establecido en la legislación vigente. Se que puedo abandonar la participación en el estudio cuando lo desee.

Firmado:

Anexo 3

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES

ESTUDIO: Estudio de relación de periodontitis con arterioesclerosis

El paciente:
Con DNI:
Nº S.S.:
Mayor de edad, fecha de nacimiento:

Ha sido informado de:

Se le invita a participar en un estudio sobre la relación entre periodontitis y arterioesclerosis. Para ello se tomará la tensión arterial, se le realizará una analítica, se tomarán unas medidas antropométricas y se hará un análisis de la dieta y de sus hábitos. Por otra parte, se hará la exploración de la boca y el tratamiento periodontal habitual que requiera su estado de salud oral, no existiendo ninguna variación con respecto al que se le hace a cualquier otra persona con su mismo problema. La confidencialidad de los datos aportados se hará de acuerdo a lo establecido en la legislación vigente.

Usted puede abandonar la participación en el estudio cuando lo desee, sin que ello suponga una interrupción en el tratamiento o una modificación del mismo.

Sevilla, de de 200

Firma

Resumen

INTRODUCCIÓN:

La periodontitis es el resultado de la respuesta crónica inflamatoria a la acumulación del biofilm en las superficies dentarias, lo que provoca inflamación gingival, sangrado y la destrucción del hueso alveolar y del tejido conectivo, que podría desencadenar en la pérdida de dientes. La infección prolongada por las bacterias del complejo rojo (*Pg*, *Tf* y *Td*) y la subsecuente respuesta inmune son considerados los mayores factores etiopatogénicos en la periodontitis. Sujetos con diabetes, HIV positivos, fumadores, inmunodeprimidos y genéticamente susceptibles (polimorfismos del gen IL-1) son más propensos a desarrollar enfermedades periodontales destructivas.

En las últimas décadas ha aumentado el interés por el impacto que la salud oral tiene sobre la enfermedad cardiovascular y por las relaciones que puedan existir entre la enfermedad periodontal y ésta.

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en los países desarrollados. El desarrollo de la enfermedad cardiovascular puede ser el resultado de factores de riesgo genéticos y ambientales (elevación de LDL, HTA, tabaco, sexo masculino y bajo nivel socioeconómico). Se ha demostrado que estos factores, de manera independiente o asociados, están involucrados en el IAM y en la aterosclerosis.

Estudios recientes han demostrado que los microorganismos involucrados en la enfermedad periodontal pueden participar en la formación de las placas de ateroma. Los principios biológicos que relacionan la enfermedad periodontal con el IAM incluyen el efecto directo de las bacterias, el efecto indirecto de los mediadores del huésped, el efecto de los LPS o endotoxinas de bacterias y el efecto de la activación de los PMN.

La HDL tiene muchas propiedades aterógenas, entre ellas promueve la salida del colesterol de las células, funcionando así como un antioxidante, ya que inhibe las LDL y retarda la actividad inflamatoria.

OBJETIVO: evaluar el estado periodontal y las variables antropométricas y bioquímicas de los pacientes con IAM y compararlos con los de los pacientes que no han sufrido IAM. Además se pretende determinar qué factores de riesgo cardiovascular se relacionan con estas patologías.

MATERIAL Y MÉTODO:

Se trata de un estudio observacional descriptivo en el que participan 2 grupos de pacientes:

- Grupo test: pacientes que han sufrido infarto agudo de miocardio (IAM). Este grupo se divide en 2 subgrupos: pacientes con enfermedad periodontal y pacientes sin enfermedad periodontal, según los criterios de Machtei, 1992.

- Grupo control: pacientes, sin IAM, que acuden a la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla. Este grupo se divide en 2 subgrupos: pacientes con enfermedad periodontal y pacientes sin enfermedad periodontal, según los criterios de Machtei, 1992.

Criterios de exclusión: sujetos que hayan tomado tratamiento antibiótico 6 meses antes del estudio y/o que hayan recibido tratamiento periodontal reciente.

Criterios de inclusión: pacientes hayan firmado el consentimiento del estudio y que hayan sufrido infarto entre 2 y 6 meses anteriores al momento del estudio para el grupo test y que no hayan sufrido IAM, para el grupo control.

A todas los pacientes se les realizó una historia médica y social. El examen periodontal lo llevó a cabo un solo explorador. Se realizó un periodontograma (con una sonda periodontal manual tipo PCP 11/ Michigan con una presión de 20-25gr/cm²) en el que se registró la profundidad de sondaje, recesión, nivel de inserción y el sangrado al sondaje en 6 localizaciones de cada diente. Además se registró la edad, sexo, antecedentes médicos, peso, altura y una serie de variables antropométricas y bioquímicas (obtenidas mediante analítica)

RESULTADOS:

Los resultados de esta investigación, revelan que los pacientes del grupo control sin periodontitis tienen un BMI menor que los pacientes del grupo test, tanto con periodontitis como sin ella. Además, los parámetros periodontales PS, NI, SS y el nº de dientes son significativamente menores en el grupo control sin periodontitis que en el grupo test con periodontitis. Además, se demuestra la influencia del tabaco en la predicción del riesgo de IAM.

CONCLUSIONES:

Los pacientes que han padecido IAM muestran un mayor BMI, circunferencia de la cintura y niveles de glucosa. Así mismo, presentan un menor nº de dientes, pliegue suprailíaco y niveles de colesterol total, HDL y LDL. El tabaco es un predictor del riesgo de IAM.

Se necesitan realizar nuevos estudio bien controlados y aleatorizados para determinan cual es el mecanismo o mecanismos por los que esta asociación se produce y si esta es causal o casual.

Bibliografía

1. Soder PO, Meurman JH, Jogestrand T, Nowak J, Soder B. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in blood as markers for early atherosclerosis in subjects with chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* 2009;44(4):452-8.
2. Luis-Delgado O, Echevarria-Garcia JJ, Berini-Aytes L, Gay-Escoda C. Periodontitis as a risk factor in patients with ischemic heart disease. *Med Oral.* 2004;9(2):131-7, 25-31.
3. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *Journal of clinical periodontology.* 2008;35(4):277-90.
4. Mustapha IZ, Debrey S, Oladubu M, Ugarte R. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontology.* 2007;78(12):2289-302.
5. Sfyroeras GS, Roussas N, Saleptsis VG, Argyriou C, Giannoukas AD. Association between periodontal disease and stroke. *J Vasc Surg.* 2012;55(4):1178-84.
6. Khosravi Samani M, Jalali F, Seyyed Ahadi SM, Hoseini SR, Dabbagh Sattari F. The relationship between acute myocardial infarction and periodontitis. *Caspian J Intern Med.* 2013;4(2):667-71.
7. Sheiham A, Netuveli GS. Periodontal diseases in Europe. *Periodontol 2000.* 2002;29:104-21.
8. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000.* 1997;14:9-11.

9. Lindhe J, Lang NP, Berglundh T, Giannobile WV, Sanz M. Clinical periodontology and implant dentistry. Sixth edition. ed. Chichester, West Sussex ; Ames, Iowa: John Wiley and Sons, Inc.; 2015. p. p.
10. Fauci AS. Harrison's principles of internal medicine / editors, Anthony S. Fauci ... [et al.]. 17th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008. v. <1-2 > p.
11. Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. Journal of clinical periodontology. 1997;24(1):72-7.
12. Ehmke B, Kress W, Karch H, Grimm T, Klaiber B, Flemmig TF. Interleukin-1 haplotype and periodontal disease progression following therapy. Journal of clinical periodontology. 1999;26(12):810-3.
13. Jepsen S, Eberhard J, Fricke D, Hedderich J, Siebert R, Acil Y. Interleukin-1 gene polymorphisms and experimental gingivitis. Journal of clinical periodontology. 2003;30(2):102-6.
14. Lang NP, Tonetti MS, Suter J, Sorrell J, Duff GW, Kornman KS. Effect of interleukin-1 gene polymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population. J Periodontal Res. 2000;35(2):102-7.
15. De Sanctis M, Zucchelli G. Interleukin-1 gene polymorphisms and long-term stability following guided tissue regeneration therapy. Journal of periodontology. 2000;71(4):606-13.
16. Christgau M, Aslanidis C, Felden A, Hiller KA, Schmitz G, Schmalz G. Influence of interleukin-1 gene polymorphism on periodontal regeneration in intrabony defects. J Periodontal Res. 2003;38(1):20-7.

17. Weiss OI, Caton J, Blieden T, Fisher SG, Trafton S, Hart TC. Effect of the interleukin-1 genotype on outcomes of regenerative periodontal therapy with bone replacement grafts. *Journal of periodontology*. 2004;75(10):1335-42.
18. Cullinan MP, Westerman B, Hamlet SM, Palmer JE, Faddy MJ, Lang NP, et al. A longitudinal study of interleukin-1 gene polymorphisms and periodontal disease in a general adult population. *Journal of clinical periodontology*. 2001;28(12):1137-44.
19. Haber J, Wattles J, Crowley M, Mandell R, Joshipura K, Kent RL. Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *Journal of periodontology*. 1993;64(1):16-23.
20. Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of periodontology*. 2000;71(5):743-51.
21. Susin C, Oppermann RV, Haugejorden O, Albandar JM. Periodontal attachment loss attributable to cigarette smoking in an urban Brazilian population. *Journal of clinical periodontology*. 2004;31(11):951-8.
22. Bergstrom J, Eliasson S, Dock J. A 10-year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. *Journal of periodontology*. 2000;71(8):1338-47.
23. Al-Zahrani MS, Kayal RA, Bissada NF. Periodontitis and cardiovascular disease: a review of shared risk factors and new findings supporting a causality hypothesis. *Quintessence Int*. 2006;37(1):11-8.
24. Wood N, Johnson RB, Streckfus CF. Comparison of body composition and periodontal disease using nutritional assessment techniques: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Journal of clinical periodontology*. 2003;30(4):321-7.

25. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *Journal of periodontology*. 2005;76(11 Suppl):2075-84.
26. Persson RE, Hollender LG, Powell LV, MacEntee MI, Wyatt CC, Kiyak HA, et al. Assessment of periodontal conditions and systemic disease in older subjects. I. Focus on osteoporosis. *Journal of clinical periodontology*. 2002;29(9):796-802.
27. Reinhardt RA, Payne JB, Maze CA, Patil KD, Gallagher SJ, Mattson JS. Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. *Journal of periodontology*. 1999;70(8):823-8.
28. Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil KD. Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. *Osteoporos Int*. 1999;10(1):34-40.
29. Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Dunning DG, Patil KD. The association of cigarette smoking with alveolar bone loss in postmenopausal females. *Journal of clinical periodontology*. 2000;27(9):658-64.
30. Yoshihara A, Seida Y, Hanada N, Miyazaki H. A longitudinal study of the relationship between periodontal disease and bone mineral density in community-dwelling older adults. *Journal of clinical periodontology*. 2004;31(8):680-4.
31. Hofer D, Hammerle CH, Grassi M, Lang NP. Long-term results of supportive periodontal therapy (SPT) in HIV-seropositive and HIV-seronegative patients. *Journal of clinical periodontology*. 2002;29(7):630-7.
32. Barr C, Lopez MR, Rua-Dobles A. Periodontal changes by HIV serostatus in a cohort of homosexual and bisexual men. *Journal of clinical periodontology*. 1992;19(10):794-801.

33. Lamster IB, Grbic JT, Bucklan RS, Mitchell-Lewis D, Reynolds HS, Zambon JJ. Epidemiology and diagnosis of HIV-associated periodontal diseases. *Oral Dis.* 1997;3 Suppl 1:S141-8.
34. Genco RJ, Ho AW, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Relationship of stress, distress and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *Journal of periodontology.* 1999;70(7):711-23.
35. Linden GJ, Mullally BH, Freeman R. Stress and the progression of periodontal disease. *Journal of clinical periodontology.* 1996;23(7):675-80.
36. Aleksejuniene J, Holst D, Eriksen HM, Gjermo P. Psychosocial stress, lifestyle and periodontal health. *Journal of clinical periodontology.* 2002;29(4):326-35.
37. Lalla E, Cheng B, Lal S, Tucker S, Greenberg E, Goland R, et al. Periodontal changes in children and adolescents with diabetes: a case-control study. *Diabetes Care.* 2006;29(2):295-9.
38. Stewart JE, Wager KA, Friedlander AH, Zadeh HH. The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of clinical periodontology.* 2001;28(4):306-10.
39. Rodrigues DC, Taba MJ, Novaes AB, Souza SL, Grisi MF. Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of periodontology.* 2003;74(9):1361-7.
40. Scannapieco FA. Role of oral bacteria in respiratory infection. *Journal of periodontology.* 1999;70(7):793-802.
41. Scannapieco FA, Papandonatos GD, Dunford RG. Associations between oral conditions and respiratory disease in a national sample survey population. *Ann Periodontol.* 1998;3(1):251-6.

42. Scannapieco FA, Ho AW. Potential associations between chronic respiratory disease and periodontal disease: analysis of National Health and Nutrition Examination Survey III. *Journal of periodontology*. 2001;72(1):50-6.
43. von Domarus A RC, Farreras Valentí Pedro. *Medicina interna*. 15ª ed. Madrid: Elsevier; 2004.
44. Bullon P, Morillo JM, Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Newman HN, Battino M. Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link? *J Dent Res*. 2009;88(6):503-18.
45. Tonetti MS. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials. *Journal of clinical periodontology*. 2009;36 Suppl 10:15-9.
46. Stein JM, Smeets R, Reichert S, Chrobot J, Fickl S, Stanzel S, et al. The role of the composite interleukin-1 genotype in the association between periodontitis and acute myocardial infarction. *Journal of periodontology*. 2009;80(7):1095-102.
47. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Brett PM, Ready D, Tonetti MS. Periodontitis and atherogenesis: causal association or simple coincidence? *Journal of clinical periodontology*. 2004;31(5):402-11.
48. Tuter G, Kurtis B, Serdar M, Aykan T, Okyay K, Yucel A, et al. Effects of scaling and root planing and sub-antimicrobial dose doxycycline on oral and systemic biomarkers of disease in patients with both chronic periodontitis and coronary artery disease. *Journal of clinical periodontology*. 2007;34(8):673-81.
49. Pucar A, Milasin J, Lekovic V, Vukadinovic M, Ristic M, Putnik S, et al. Correlation between atherosclerosis and periodontal putative pathogenic bacterial infections in coronary and internal mammary arteries. *Journal of periodontology*. 2007;78(4):677-82.

50. Aimetti M, Romano F, Nessi F. Microbiologic analysis of periodontal pockets and carotid atheromatous plaques in advanced chronic periodontitis patients. *Journal of periodontology*. 2007;78(9):1718-23.
51. Persson GR, Persson RE. Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk. *Journal of clinical periodontology*. 2008;35(8 Suppl):362-79.
52. Mattila KJ, Pussinen PJ, Paju S. Dental infections and cardiovascular diseases: a review. *Journal of periodontology*. 2005;76(11 Suppl):2085-8.
53. Beck JD, Offenbacher S. Systemic effects of periodontitis: epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. *Journal of periodontology*. 2005;76(11 Suppl):2089-100.
54. Fardi A, Papadimitriou D. Periodontal and atherosclerosis-induced diseases. *Int Angiol*. 2007;26(3):197-205.
55. Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2007;154(5):830-7.
56. Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2008;23(12):2079-86.
57. Gurav AN. The implication of periodontitis in vascular endothelial dysfunction. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(10):1000-9.
58. Jefftha A, Holmes H. Periodontitis and cardiovascular disease. *SADJ*. 2013;68(2):60, 2-3.
59. Monteiro AM, Jardim MA, Alves S, Giampaoli V, Aubin EC, Figueiredo Neto AM, et al. Cardiovascular disease parameters in periodontitis. *Journal of periodontology*. 2009;80(3):378-88.

60. Buhlin K, Hultin M, Norderyd O, Persson L, Pockley AG, Rabe P, et al. Risk factors for atherosclerosis in cases with severe periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2009;36(7):541-9.
61. D'Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodontal Res*. 2004;39(4):236-41.
62. D'Aiuto F, Parkar M, Nibali L, Suvan J, Lessem J, Tonetti MS. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J*. 2006;151(5):977-84.
63. Ellis JS, Averley PA, Preshaw PM, Steele JG, Seymour RA, Thomason JM. Change in cardiovascular risk status after dental clearance. *Br Dent J*. 2007;202(9):543-4.
64. Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Battino M, Granados S, Morillo JM, Bompadre S, et al. Periodontitis is associated with altered plasma fatty acids and cardiovascular risk markers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20(2):133-9.
65. Seinost G, Wimmer G, Skerget M, Thaller E, Brodmann M, Gasser R, et al. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *Am Heart J*. 2005;149(6):1050-4.
66. Elter JR, Hinderliter AL, Offenbacher S, Beck JD, Caughey M, Brodala N, et al. The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: a pilot trial. *Am Heart J*. 2006;151(1):47.
67. Blum A, Kryuger K, Mashiach Eizenberg M, Tatour S, Vigder F, Laster Z, et al. Periodontal care may improve endothelial function. *Eur J Intern Med*. 2007;18(4):295-8.
68. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med*. 2007;356(9):911-20.

69. D'Aiuto F, Orlandi M, Gunsolley JC. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. *Journal of clinical periodontology*. 2013;40:S85-S105.
70. Orlandi M, Suvan J, Petrie A, Donos N, Masi S, Hingorani A, et al. Association between periodontal disease and its treatment, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2014;236(1):39-46.
71. Offenbacher S, Beck JD, Moss K, Mendoza L, Paquette DW, Barrow DA, et al. Results from the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. *Journal of periodontology*. 2009;80(2):190-201.
72. Zaremba M, Gorska R, Suwalski P, Kowalski J. Evaluation of the incidence of periodontitis-associated bacteria in the atherosclerotic plaque of coronary blood vessels. *Journal of periodontology*. 2007;78(2):322-7.
73. Padilla C, Lobos O, Hubert E, Gonzalez C, Matus S, Pereira M, et al. Periodontal pathogens in atheromatous plaques isolated from patients with chronic periodontitis. *J Periodontal Res*. 2006;41(4):350-3.
74. Renvert S, Pettersson T, Ohlsson O, Persson GR. Bacterial profile and burden of periodontal infection in subjects with a diagnosis of acute coronary syndrome. *Journal of periodontology*. 2006;77(7):1110-9.
75. Elkaim R, Dahan M, Kocgozlu L, Werner S, Kanter D, Kretz JG, et al. Prevalence of periodontal pathogens in subgingival lesions, atherosclerotic plaques and healthy blood vessels: a preliminary study. *J Periodontal Res*. 2008;43(2):224-31.

76. Dogan B, Buduneli E, Emingil G, Atilla G, Akilli A, Antinheimo J, et al. Characteristics of periodontal microflora in acute myocardial infarction. *Journal of periodontology*. 2005;76(5):740-8.
77. Padilla EC, Lobos GO, Jure OG, Matus FS, Descouvieres CC, Hasbun AS, et al. [Isolation of periodontal bacteria from blood samples and atheromas in patients with atherosclerosis and periodontitis]. *Rev Med Chil*. 2007;135(9):1118-24.
78. Goteiner D, Ashmen R, Lehrman N, Janal MN, Eskin B. Presence and significance of interleukin-1 polymorphism in patients who present with acute coronary syndrome, angina, and chronic periodontitis: an epidemiologic pilot study. *Journal of periodontology*. 2008;79(1):138-43.
79. Machtei EE, Christersson LA, Grossi SG, Dunford R, Zambon JJ, Genco RJ. Clinical criteria for the definition of "established periodontitis". *Journal of periodontology*. 1992;63(3):206-14.
80. Van der Velden U, Abbas F, Van Steenbergen TJ, De Zoete OJ, Hesse M, De Ruyter C, et al. Prevalence of periodontal breakdown in adolescents and presence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in subjects with attachment loss. *Journal of periodontology*. 1989;60(11):604-10.
81. Gorski B, Nargiello E, Opolski G, Ganowicz E, Gorska R. The Association Between Dental Status and Systemic Lipid Profile and Inflammatory Mediators in Patients After Myocardial Infarction. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25(4):625-30.
82. Wozakowska-Kaplon B, Wlosowicz M, Gorczyca-Michta I, Gorska R. Oral health status and the occurrence and clinical course of myocardial infarction in hospital phase: a case-control study. *Cardiol J*. 2013;20(4):370-7.
83. Parkar SM, Modi GN, Jani J. Periodontitis as risk factor for acute myocardial infarction: A case control study. *Heart Views*. 2013;14(1):5-11.

84. Belstrom D, Damgaard C, Nielsen CH, Holmstrup P. Does a causal relation between cardiovascular disease and periodontitis exist? *Microbes Infect.* 2012;14(5):411-8.
85. Sidhu RK. Association between Acute Myocardial Infarction and Periodontitis: A Review of the Literature. *J Int Acad Periodontol.* 2016;18(1):23-33.
86. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ.* 1989;298(6676):779-81.
87. Arbes SJ, Jr., Slade GD, Beck JD. Association between extent of periodontal attachment loss and self-reported history of heart attack: an analysis of NHANES III data. *J Dent Res.* 1999;78(12):1777-82.
88. Buhlin K, Gustafsson A, Hakansson J, Klinge B. Oral health and cardiovascular disease in Sweden. *Journal of clinical periodontology.* 2002;29(3):254-9.
89. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA.* 2000;284(11):1406-10.
90. Rutger Persson G, Ohlsson O, Pettersson T, Renvert S. Chronic periodontitis, a significant relationship with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2003;24(23):2108-15.
91. Ajwani S, Mattila KJ, Narhi TO, Tilvis RS, Ainamo A. Oral health status, C-reactive protein and mortality--a 10 year follow-up study. *Gerodontology.* 2003;20(1):32-40.
92. Andriankaja OM, Genco RJ, Dorn J, Dmochowski J, Hovey K, Falkner KL, et al. Periodontal disease and risk of myocardial infarction: the role of gender and smoking. *Eur J Epidemiol.* 2007;22(10):699-705.

93. Lopez R, Oyarzun M, Naranjo C, Cumsille F, Ortiz M, Baelum V. Coronary heart disease and periodontitis -- a case control study in Chilean adults. *Journal of clinical periodontology*. 2002;29(5):468-73.
94. Cueto A, Mesa F, Bravo M, Ocana-Riola R. Periodontitis as risk factor for acute myocardial infarction. A case control study of Spanish adults. *J Periodontal Res*. 2005;40(1):36-42.
95. Tonetti MS, Van Dyke TE, working group 1 of the joint EFPAAPw. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of periodontology*. 2013;84(4 Suppl):S24-9.
96. Blaizot A, Vergnes JN, Nuwwareh S, Amar J, Sixou M. Periodontal diseases and cardiovascular events: meta-analysis of observational studies. *Int Dent J*. 2009;59(4):197-209.
97. Malthaner SC, Moore S, Mills M, Saad R, Sabatini R, Takacs V, et al. Investigation of the association between angiographically defined coronary artery disease and periodontal disease. *Journal of periodontology*. 2002;73(10):1169-76.
98. Tuominen R, Reunanen A, Paunio M, Paunio I, Aromaa A. Oral health indicators poorly predict coronary heart disease deaths. *J Dent Res*. 2003;82(9):713-8.
99. Bokhari SA, Khan AA, Azhar M, Shahbaz MQ. Uncompensated tooth loss in cardiac patients of Punjab Institute of Cardiology, Lahore. *J Pak Med Assoc*. 2009;59(1):3-5.
100. Bokhari SA, Khan AA, Khalil M, Abubakar MM, Mustahsen UR, Azhar M. Oral health status of CHD and non-CHD adults of Lahore, Pakistan. *J Indian Soc Periodontol*. 2011;15(1):51-4.

101. Renvert S, Ohlsson O, Pettersson T, Persson GR. Periodontitis: a future risk of acute coronary syndrome? A follow-up study over 3 years. *Journal of periodontology*. 2010;81(7):992-1000.
102. Rivas-Tumanyan S, Spiegelman D, Curhan GC, Forman JP, Joshipura KJ. Periodontal disease and incidence of hypertension in the health professionals follow-up study. *Am J Hypertens*. 2012;25(7):770-6.
103. Muller HP. Periodontitis and cardiovascular disease: an ecological fallacy? *Eur J Oral Sci*. 2001;109(4):286-7.
104. Hung HC, Joshipura KJ, Colditz G, Manson JE, Rimm EB, Speizer FE, et al. The association between tooth loss and coronary heart disease in men and women. *J Public Health Dent*. 2004;64(4):209-15.
105. Liljestrang JM, Havulinna AS, Paju S, Mannisto S, Salomaa V, Pussinen PJ. Missing Teeth Predict Incident Cardiovascular Events, Diabetes, and Death. *J Dent Res*. 2015;94(8):1055-62.
106. Polzer I, Schwahn C, Volzke H, Mundt T, Biffar R. The association of tooth loss with all-cause and circulatory mortality. Is there a benefit of replaced teeth? A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2012;16(2):333-51.
107. Watt RG, Tsakos G, de Oliveira C, Hamer M. Tooth loss and cardiovascular disease mortality risk--results from the Scottish Health Survey. *PLoS One*. 2012;7(2):e30797.
108. Schwahn C, Polzer I, Haring R, Dorr M, Wallaschofski H, Kocher T, et al. Missing, unreplaced teeth and risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Int J Cardiol*. 2013;167(4):1430-7.

109. Wiener RC, Sambamoorthi U. Cross-Sectional Association between the Number of Missing Teeth and Cardiovascular Disease among Adults Aged 50 or Older: BRFSS 2010. *Int J Vasc Med.* 2014;2014:421567.
110. Vedin O, Hagstrom E, Gallup D, Neely ML, Stewart R, Koenig W, et al. Periodontal disease in patients with chronic coronary heart disease: Prevalence and association with cardiovascular risk factors. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(6):771-8.
111. Gorski B, Nargiello E, Grabowska E, Opolski G, Gorska R. The Association Between Dental Status and Risk of Acute Myocardial Infarction Among Poles: Case-control Study. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25(5):861-70.
112. Gita B, Sajja C, Padmanabhan P. Are lipid profiles true surrogate biomarkers of coronary heart disease in periodontitis patients?: A case-control study in a south Indian population. *J Indian Soc Periodontol.* 2012;16(1):32-6.
113. Ramirez JH, Parra B, Gutierrez S, Arce RM, Jaramillo A, Ariza Y, et al. Biomarkers of cardiovascular disease are increased in untreated chronic periodontitis: a case control study. *Aust Dent J.* 2014;59(1):29-36.
114. El-Beshbishy HA, Maria RA, Bardi FA. Biochemical and C-reactive protein alterations in myocardial infarction periodontitis patients. *Am J Med Sci.* 2014;348(3):181-5.
115. Stein JM, Kuch B, Conrads G, Fickl S, Chrobot J, Schulz S, et al. Clinical periodontal and microbiologic parameters in patients with acute myocardial infarction. *Journal of periodontology.* 2009;80(10):1581-9.
116. Holmlund A, Holm G, Lind L. Number of teeth as a predictor of cardiovascular mortality in a cohort of 7,674 subjects followed for 12 years. *Journal of periodontology.* 2010;81(6):870-6.

117. Moghaddas H MA. Relationship between periodontitis and ischemic heart disease. *J Dent Sch.* 2003;21:126-33.
118. Kodovazenitis G, Pitsavos C, Papadimitriou L, Vrotsos IA, Stefanadis C, Madianos PN. Association between periodontitis and acute myocardial infarction: a case-control study of a nondiabetic population. *J Periodontal Res.* 2014;49(2):246-52.
119. Andriankaja OM, Genco RJ, Dorn J, Dmochowski J, Hovey K, Falkner KL, et al. The use of different measurements and definitions of periodontal disease in the study of the association between periodontal disease and risk of myocardial infarction. *Journal of periodontology.* 2006;77(6):1067-73.
120. Geismar K, Stoltze K, Sigurd B, Gyntelberg F, Holmstrup P. Periodontal disease and coronary heart disease. *Journal of periodontology.* 2006;77(9):1547-54.
121. Watanabe K, Cho YD. Periodontal disease and metabolic syndrome: a qualitative critical review of their association. *Arch Oral Biol.* 2014;59(8):855-70.
122. Nibali L, Tatarakis N, Needleman I, Tu YK, D'Aiuto F, Rizzo M, et al. Clinical review: Association between metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):913-20.
123. Carramolino-Cuellar E, Tomas I, Jimenez-Soriano Y. Relationship between the oral cavity and cardiovascular diseases and metabolic syndrome. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal.* 2014:e289-e94.
124. Teeuw WJ, Slot DE, Susanto H, Gerdes VE, Abbas F, D'Aiuto F, et al. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology.* 2014;41(1):70-9.
125. Aarabi G, Eberhard J, Reissmann DR, Heydecke G, Seedorf U. Interaction between periodontal disease and atherosclerotic vascular disease--Fact or fiction? *Atherosclerosis.* 2015;241(2):555-60.

