

## Enfermedad periodontal como factor de riesgo de Aterosclerosis

*Periodontal disease as a risk factor of atherosclerosis*

**Est. Glenda Boucourt Herrera<sup>1</sup>, Est. Adrián Rodríguez Hernández <sup>2</sup>, Dr. Omar Boucourt Águila<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> *Estudiante de 3er. Año de Estomatología. Alumna Ayudante de Estomatología General Integral*

<sup>2</sup> *Estudiante de 6to. Año de Medicina. Profesor Instructor no graduado en la especialidad de Medicina Interna*

<sup>3</sup> *Especialista en 1er. Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Especialista en 1er. y 2do. Grados en Medicina General Integral. Máster en Urgencias Médicas. Diplomado en Medicina Física y Rehabilitación. Profesor Auxiliar*

### **RESUMEN**

La aterosclerosis es una enfermedad arterial que según la Organización Mundial de la Salud constituye la epidemia más grande en el mundo y en la actualidad se acepta que determinadas infecciones, como la Enfermedad Periodontal, intervienen en la patogénesis de dicha entidad. Por tanto, la presente revisión tiene como objetivo describir la asociación entre Enfermedad Periodontal y Aterosclerosis. Para ello se utilizaron diferentes métodos de búsqueda de la información mediante las páginas electrónicas, documentos, libros y artículos científicos. Se concluyó que la Enfermedad Periodontal constituye un factor de riesgo de Aterosclerosis lo cual está sustentado por investigaciones realizadas a nivel mundial y el nexo entre ambas entidades está debido a los efectos sistémicos producidos por las bacterias y sus productos presentes en el foco de infección periodontal capaces de desencadenar procesos inmuno-inflamatorios en el endotelio vascular y produciendo eventos característicos del proceso aterogénico.

**Palabras clave:** periodontitis, aterosclerosis, factor de riesgo

## **SUMMARY**

Atherosclerosis is an arterial disease which according to the World Health Association it constitutes the biggest epidemic in the world; and at present it's accepted that some infections, such as Periodontal Disease, intervene in the pathogenesis of the aforementioned disease. Therefore, the objective of this revision is to describe the association between Periodontal Disease and Atherosclerosis. They were employed different methods of data search through electronic pages, documents, books and scientific articles. It was concluded that Periodontal Disease constitutes a risk factor of Atherosclerosis which is supported by investigations accomplished worldwide and linkage between both entities is due to the systemic effects produced by bacteria and its products in the infectious focus of Periodontal Disease which activate immuno-inflammatory processes in the vascular endothelium and producing characteristic events of atherogenesis.

**Keywords:** periodontitis, atherosclerosis, risk factor

## **INTRODUCCIÓN**

La aterosclerosis es una enfermedad arterial que está caracterizada por la formación de placas fibrosas en la íntima, llamadas ateromas o placas fibroadiposas, que a menudo tienen un núcleo central rico en lípidos dispuestos en grumos y sobresalen en la luz del vaso, debilitan la media subyacente y sufren una serie de complicaciones.<sup>1,2</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido que la aterosclerosis constituye la epidemia más grande en el mundo, ya que sus manifestaciones relacionadas con la cardiopatía isquémica y las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, constituyen la primera causa de muerte e incapacidad.<sup>3</sup>

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 las cardiopatías isquémicas, es una de las principales causas de muerte a partir de los 40 años en los hombres y de los 64 años en las mujeres. Se presenta en 4 de cada 1.000 hombres entre los 35 y 44 años, en 10 de cada 1.000 entre los 45 y 54 años y en 20 personas de cada 1.000 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 de

Norteamérica, 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.<sup>4</sup>

Las enfermedades del corazón constituyeron en Cuba en los años 2013 y 2014 la segunda causa de muerte con tasas de 204.5 y 211.6 x 100 000 habitantes respectivamente. En la Isla de la Juventud las enfermedades del corazón y las cerebrovasculares constituyeron en ese periodo la segunda y tercera causa de muerte respectivamente.<sup>5</sup>

En la actualidad se acepta que la inflamación tiene un papel fundamental en la patogenia de la aterosclerosis, siendo el monocito una de las células fundamentales de este proceso. Fruto de este conocimiento nace el interés de considerar que determinadas infecciones pudieran actuar de forma sinérgica con los factores de riesgo vascular promoviendo la formación y el desarrollo de las placas de ateroma.<sup>6</sup>

El papel patogénico de la inflamación está aceptado en el momento actual; sin embargo, aún queda por clarificar el mecanismo responsable del proceso inflamatorio. Sí se ha comprobado que niveles altos de proteínas reactivas en fase aguda como la proteína C reactiva son marcadores de riesgo para la aterosclerosis, y esta es una respuesta a un proceso infeccioso como pudiera ser la enfermedad periodontal.<sup>7</sup>

La enfermedad periodontal es un proceso inflamatorio dirigido fundamentalmente por bacterias gram negativas anaeróbicas localizadas en los tejidos que rodean el diente (ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar) y que puede establecerse hasta hacerse crónico si no se establece el tratamiento adecuado.<sup>8</sup> El término periodontitis se refiere a la pérdida del ligamento periodontal como resultado de la infección bacteriana y la respuesta del hospedador a los patógenos.<sup>9</sup> Esta se encuentra presente en el 15% de los adultos entre los 21 y 50 años y en más del 30% de los pacientes mayores de 50 años de edad. En los Estados Unidos de Norteamérica, el 40% de los adultos mayores de 50 años presentan edentulismo parcial o total por periodontitis.<sup>4</sup>

En la actualidad y tras numerosos estudios epidemiológicos la enfermedad periodontal se asocia con alteraciones sistémicas como: resultados adversos del embarazo, enfermedades cardiovasculares, respiratorias y Diabetes

Mellitus; por la gran cantidad de superficie de epitelio ulcerado de las bolsas que permite a través de diferentes mecanismos el paso de bacterias y sus productos al organismo.<sup>10</sup>

La asociación entre Enfermedad Periodontal y Aterosclerosis es un tema poco difundido en nuestro medio y permite además a los médicos y estomatólogos tratar al paciente con una visión interdisciplinaria. Lo anteriormente expuesto motivó a los autores a realizar el presente artículo de revisión, que tiene como objetivo describir la asociación entre Enfermedad Periodontal y Aterosclerosis.

## **MÉTODOS**

Para la búsqueda de la información se revisaron diferentes revistas electrónicas, documentos, libros, artículos científicos, etc. Se consultaron además las revistas disponibles en la base de datos PubMed y otras de la literatura internacional. Fue empleado el motor de búsqueda Google y las palabras clave periodontitis, enfermedad periodontal, aterosclerosis, factor de riesgo en la búsqueda realizada en Internet. Para la selección de los artículos se tuvo en cuenta como criterio de inicial que estos abordaran el tema de la enfermedad periodontal como factor de riesgo de Aterosclerosis, independientemente de la existencia o no de la interrelación entre ellos. Toda esta información fue organizada según los criterios de los autores para ser utilizada posteriormente en el análisis final.

## **ANÁLISIS**

La asociación entre enfermedad periodontal y la aterosclerosis ha sido sustentada gracias a varios postulados en los cuales el proceso inflamatorio característico de ambas entidades pudiera ser el nexo que explique dicha interrelación.

En condiciones normales una fina película de glicoproteínas derivada de la saliva cubre la superficie dentaria y gingival.<sup>9</sup> Las bacterias aeróbicas gram positivas en la saliva se adhieren a esta película y colonizan la superficie externa del diente y la encía. Si las medidas de cuidado general no son adecuadas, en pocos días, bacterias gram negativas anaeróbicas como la *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* y *Actinobacillus actinomycete-*

mocomitans colonizan el tejido gingival mediante la unión a un receptor específico situado en la superficie de las bacterias gram positivas facultativas, es decir, que las bacterias no patógenas le sirven de sostén a las patógenas, las cuales son responsables de la génesis de la enfermedad periodontal.<sup>11, 12</sup> Esta placa bacteriana se desarrolla progresivamente en el margen gingival extendiéndose hacia el espacio sub-gingival que provoca inflamación aguda y desprendimiento de células epiteliales, que si se prolonga por tiempo suficiente genera un proceso crónico contra las bacterias y sus endotoxinas, en especial, si se toma en cuenta que la biopelícula mucopolisacárida salival constituye una carga enorme y continua de bacterias. Este proceso puede concluir en ulceración gingival con edema y sangrado,<sup>8</sup> las cuales son condiciones que permiten el paso de bacterias y sus productos al organismo a través de 3 mecanismos.<sup>13</sup>

- Daño metastásico: por las endotoxinas y lipopolisacáridos liberados por las bacterias desde el sitio de infección periodontal al torrente sanguíneo.<sup>13</sup>
- Infección metastásica o bacteriemia: en el cual los microorganismos son los que ingresan a la circulación y se diseminan.<sup>13</sup>
- Inflamación metastásica: por las reacciones antígeno-anticuerpo y la liberación de mediadores químicos.<sup>13</sup>

Los lipopolisacáridos (LPS) bacterianos liberados en el sitio de inflamación periodontal, viajan a sitios remotos por vía circulatoria y se depositan en el sub-endotelio vascular al anclarse a las moléculas de sulfato de heparán de la íntima media. Una vez ocurrido esto, los LPS son capaces de producir una respuesta temprana conocida como activación de las células endoteliales, la cual se caracteriza por una sobreexpresión de moléculas de adherencia como las ICAM (Moléculas de Adhesión Intercelular), las cuales a su vez fomentan la unión de los monocitos circulantes al endotelio y su posterior rodamiento y paso a la íntima media. Una vez dentro del sub-endotelio los LPS se unen a los receptores CD-14 ubicados en la superficie de los monocitos lo cual estimula la liberación de mediadores químicos tales como: Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ) y Prostaglandina E2 (PGE2). La IL-1 $\beta$  y el TNF inducen aun más la síntesis de moléculas de adherencia formando un asa de retroalimentación positiva caracterizada por una mayor entrada de monocitos a la íntima.<sup>14, 15, 16</sup> Otros factores que pueden coadyuvar en este

proceso es la activación del sistema de coagulación y del complemento vía LPS bacterianos.<sup>17</sup>

Finalmente, la posterior diferenciación de los monocitos a macrófagos estimulada por los LPS los convierte en células aptas para englobar lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas y convertirse posteriormente en las células espumosas y por otra parte el estímulo crónico representado por el TNF e IL-1 promueve la migración y transformación de células musculares lisas.<sup>18</sup>

De esta manera las bacterias presentes en la cavidad oral a nivel del tejido afectado por la Enfermedad Periodontal, así como sus productos (lipopolisacáridos (LPS), peptidoglucanos y exotoxinas) pueden alcanzar la circulación general y así ubicarse en la íntima media y la superficie endotelial pudiendo ocasionar disfunción endotelial, infiltración leucocitaria, presencia de células espumosas que engloban LDL oxidadas y proliferación de células musculares lisas, todos elementos característicos del fenómeno aterogénico.<sup>19</sup>

En adición a lo anteriormente expuesto, los LPS bacterianos son capaces de disparar una respuesta de tipo autoinmune por reacción cruzada con las proteínas de choque térmico (PCT) debido a que algunos antígenos bacterianos tienen el dominio CpG homólogo al de las PCT.<sup>20, 21</sup> La respuesta inflamatoria sistémica contra estos antígenos bacterianos favorece el desarrollo de aterosclerosis y enfermedad coronaria. Así, un título elevado de anticuerpos anti-hps65/60 se correlaciona fuertemente con el desarrollo de aterosclerosis.<sup>21</sup> Por tanto, la asociación propuesta entre la enfermedad periodontal y la aterosclerosis está ligada a los efectos sistémicos de los productos bacterianos liberados en el sitio de inflamación periodontal, especialmente, los lipopolisacáridos bacterianos.<sup>20, 21</sup>

### **Síndrome Periodontitis-Aterosclerosis (PAS)**

Ambas son enfermedades crónicas, multifactoriales y posiblemente compartan características y factores etiológicos en común, por lo que podrían coexistir como un complejo o síndrome.<sup>4</sup> Recientemente se ha enunciado el término PAS, el síndrome PAS se propone como un nuevo término de diagnóstico para describir esta condición. Un individuo PAS de alto riesgo cardiovascular en

relación a magnitud periodontal sería el que tuviera niveles de pérdida de inserción de más de 3 mm en más del 60%.<sup>22</sup>

### **Estudios epidemiológicos que sustentan la relación entre la enfermedad periodontal y la aterosclerosis**

Los estudios publicados que han sido diseñados para la investigación de la relación entre infecciones crónicas en la cavidad oral y enfermedad coronaria han sido difíciles de validar debido a:

- Dificultades en el diseño de los estudios al momento de controlar la interacción con otros factores de riesgo.
- Dificultades en la adquisición de datos confiables y estandarizados para infecciones dentarias (especialmente periodontales) para análisis y posterior seguimiento.

A pesar de estos detalles epidemiológicos, un buen número de estudios apoyan la relación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad coronaria.<sup>23</sup>

López y colaboradores describieron que los pacientes con periodontitis tenían niveles significativamente mayores de triglicéridos que los sin periodontitis. En la periodontitis puede que exista una secreción anormal de citoquinas, lo que puede presentar un alto riesgo de presentar cardiopatía isquémica.<sup>24</sup>

Demmer y colaboradores, encontraron que las bacterias *Aggregatibacter actinomycete mcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythia* no sólo tienen el potencial para desarrollar la gingivitis y la periodontitis también pueden iniciar procesos patológicos que pueden tener efectos sistémicos.<sup>25</sup>

En un estudio realizado por Koren, este halló que las bacterias que producen la enfermedad periodontal y las que producen la aterosclerosis, son en un 90% iguales.<sup>26</sup>

A pesar de todas estas evidencias, hay numerosos autores que no han encontrado ninguna relación entre estas dos patologías y así Miyaki y colaboradores evaluaron los efectos de la enfermedad periodontal en la aterosclerosis. En el que concluyeron que no existe asociación entre ambas patologías y si la hay es muy leve, ya que los factores de riesgo de ambas

patologías se superponen, y por lo tanto, la periodontitis puede ser un fenómeno que ocurre paralelamente a la patología isquémica cardiovascular.<sup>27</sup>

### **Estudios caso/control**

Numerosos estudios caso control han demostrado una asociación significativa entre varios índices de salud dental y Enfermedad Coronaria.<sup>24</sup>

Por ejemplo, Maward y colaboradores evaluaron la asociación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad coronaria en el ámbito del Third National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) y encontraron que el Odds ratio (O.R) de aquellos individuos que tenían historia de cardiopatía isquémica tipo Infarto del Miocardio se incrementaba según la severidad de la enfermedad periodontal. El grupo con la forma más severa de enfermedad periodontal se asoció con un O.R de 3,8 (95% de intervalo de confianza) comparado con aquellos sin enfermedad periodontal, después de practicar ajustes para edad, sexo, raza, estado socioeconómico, hábito tabáquico, diabetes, Hipertensión arterial, índice de masa corporal y nivel de colesterol sérico.<sup>28</sup>

Genco y colaboradores<sup>29</sup> determinaron la asociación entre el tipo de microorganismo sub-gingival periodontal e Infarto del Miocardio. Estos investigadores compararon 97 sujetos con infarto no fatal con 233 sujetos controles ante un grupo de 9 bacterias sub-gingivales. Los sujetos infectados con una o más de estas bacterias se compararon con los sujetos no infectados, encontrándose que los sujetos con infarto de miocardio estaban más frecuentemente infectados con una o más de estas bacterias, en especial, *Bacteroides forsythus* (O.R = 2,99) y *Porphyromonas gingivalis* (O.R = 2,52) dos bacterias patógenas periodontales.

Asimismo en otro estudio Genco y colaboradores<sup>30</sup> concluyeron que un nivel elevado de patógenos periodontales, específicamente *B. forsythus*, *P. gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* y *Eikenella corrodens* se asocian de forma independiente con los accidentes cerebrovasculares después de los respectivos ajustes de otros factores de riesgo como la edad, género, hipertensión, hábitos tabáquico y alcohólico e historia de enfermedad coronaria y cerebrovascular.

## **Estudios longitudinales**

Otros estudios analizaron la información proveniente del NHANES I durante 15 años de seguimiento epidemiológico y encontraron que en 9.760 hombres y mujeres la enfermedad periodontal fue un predictor significativo del padecimiento posterior de enfermedad coronaria. Esta asociación fue independiente de otros factores como la edad, sexo, raza, educación, estado socioeconómico, estado civil, presión arterial, colesterol total, y consumo de alcohol.<sup>31</sup>

Beck y colaboradores<sup>18</sup> estudiaron 921 hombres (edades entre 21-80 años) que no presentaban enfermedad periodontal para ser seguidos por un período de 18 años. Estos encontraron que la pérdida de hueso alveolar (un método usado para evaluar la evolución de la enfermedad periodontal) fue un buen predictor para el desarrollo posterior de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular trombótico (O.R = 1,5 para Enfermedad Coronaria, O.R = 1,9 para Enfermedad Coronaria fatal y O.R = 2,8 para Accidente cerebrovascular). Este hallazgo fue independiente de otros factores de riesgo cardiovascular.

El estudio de Joshipura y colaboradores<sup>32</sup> fue el primer estudio en no encontrar una relación significativa entre la historia de enfermedad periodontal y la incidencia de Enfermedad Coronaria. La mayoría de los estudios sobre Enfermedad Periodontal y Enfermedad Coronaria han encontrado asociación entre "la gravedad de la enfermedad periodontal" y la Enfermedad Coronaria, pero los individuos en el estudio de Joshipura no fueron directamente examinados sino que respondieron sí o no a un cuestionario que investigaba si padecían enfermedad periodontal, por lo que fue imposible cuantificar la extensión y gravedad de la enfermedad. Además de esto, es importante considerar la influencia del juicio de un individuo no experto en el diagnóstico de enfermedad periodontal. Sin embargo, este estudio aporta un dato importante: Cuando se analizaron los datos obtenidos de la pregunta sobre la pérdida espontánea de piezas dentarias (un índice de enfermedad periodontal grave) se encontró correlación con la presencia de Enfermedad Periodontal cuando se realizaron los ajustes estadísticos para la presencia de otros factores de riesgo.

En un estudio longitudinal realizado por Hujoel<sup>33</sup> tampoco pudo demostrar una asociación entre la enfermedad periodontal y la aparición de Enfermedad Coronaria. Estos autores analizaron el NHANES I y sus 21 años de duración. Se debe recordar a esta altura que el estudio de DeStefano utilizó parte de esta base de datos y consiguió asociación entre Enfermedad Periodontal y Enfermedad Coronaria. El estudio de Hujoel<sup>33</sup> ajustó de forma estricta los posibles factores capaces de alterar las posibles asociaciones. De hecho, se ha planteado que estos autores han podido sobre ajustar ciertos factores que pudieron estar íntimamente relacionados con factores infecciosos como la enfermedad periodontal. También es posible que haya habido una clasificación errónea del estado periodontal de los pacientes a lo largo del tiempo, ya que los pacientes sanos al inicio del estudio no fueron considerados para seguimiento, obviando la posibilidad de que una buena parte de estos individuos han podido desarrollar posteriormente enfermedad periodontal.

Howell y colaboradores<sup>34</sup> publicaron un estudio longitudinal basado en el estudio de salud de los médicos (Physician's Health Study) hecho en 22.071 médicos del sexo masculino. La investigación sobre enfermedad periodontal consistió en un cuestionario que preguntó "¿Tiene usted historia personal de algunas de las siguientes patologías?", donde una de las opciones era la enfermedad periodontal. Los cuestionarios posteriores de evaluación anual preguntaban si habían aparecido nuevas condiciones desde el año anterior, y nuevamente, una de las opciones era la enfermedad periodontal. El criterio de salida del estudio era el diagnóstico de infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular y muerte por infarto de miocardio. Los resultados incluyeron los datos hasta Octubre de 1995 (12,3 años) y en los cuales no se encontró asociación entre Enfermedad Periodontal y Enfermedad Coronaria.

Se puede concluir de todos estos estudios de corte epidemiológico que la mayoría de la evidencia de estudios longitudinales y casos/control apunta a una relación moderada entre esas dos patologías.

A pesar de que se observa la relación entre las dos entidades no parece haber suficiente evidencia para considerar por sí sola la periodontitis como causa de la enfermedad cardiaca, y entraría dentro del campo de factores de riesgo.<sup>23</sup>

Recientemente, en el noveno Taller Europeo de Enfermedades periodontales y Enfermedades sistémicas que tuvo lugar en España el 2013, los especialistas expertos europeos y norteamericanos se reunieron para buscar un consenso científico internacional que confirme la interrelación entre las enfermedades periodontales y las enfermedades sistémicas. En este se determinó que existe evidencia epidemiológica de que la periodontitis representa un mayor riesgo en las enfermedades cardiovasculares, independientemente de otros factores de confusión; por lo que una de las recomendaciones emitidas en el consenso al respecto fue que los profesionales deben estar al tanto de las nuevas evidencias y pruebas que fortalecen la periodontitis como un factor de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular aterosclerótica e informar a los pacientes sobre el riesgo que implica la inflamación periodontal en la salud oral, así como la salud en general. Además, basadas en las evidencias científicas hasta el momento conocidas, las nuevas normas indican que en el tratamiento del paciente con periodontitis y con antecedentes de eventos cardiovasculares se deben seguir las recomendaciones de la Asociación Americana del Corazón para los procedimientos electivos.<sup>35</sup>

## **CONCLUSIONES**

La Enfermedad Periodontal constituye un factor de riesgo de Aterosclerosis lo cual está sustentado por investigaciones realizadas a nivel mundial. El nexo entre ambas entidades está debido a los efectos sistémicos producidos por las bacterias y sus productos presentes en el foco de infección periodontal capaces de desencadenar procesos inmuno-inflamatorios en el endotelio vascular produciendo eventos característicos del proceso aterogénico.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Ascaso JF, Carmena R. Importancia de la dislipidemia en la enfermedad cardiovascular: un punto de vista Clin Invest Arterioscl[Internet]. 2015[Citado Ene 06 2016];27(6):301-8. Disponible en <http://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-articulo-importancia-dislipidemia-enfermedad-cardiovascular-un-S0214916815001114>
2. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Patología estructural y funcional. 6ta. ed. Madrid: Editorial McGraw-Hill Interamericana. 2000.

3. Martínez Abreu J, Villegas Rojas I, González González MJ. Manifestaciones clínicas bucales y análisis microbiológico en paciente con aterosclerosis. Presentación de caso. Rev. Med. Electrón. [Internet]. 2014 Abr [citado 2016 Jul 10] ; 36( 2 ): 195-203. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242014000200008&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242014000200008&lng=es).
4. Luis Delgado O, Echeverría García JJ, Berini Aytés L, Gay Escoda C. La periodontitis como factor de riesgo en los pacientes con cardiopatía isquémica. Med Oral [Internet]. 2004 ; [citado 2016 Jul 10]9:125-37. Disponible en: <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/105782/1/521062.pdf>
5. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2014 [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública: Dirección de Registros médicos y Estadísticas de Salud; 2015. [citado 2016 Jul 10] Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2015/04/anuario-estadistico-de-salud-2014.pdf>
6. Tejerina Lobo JM<sup>a</sup>, Cuesta Frechoso S, Menéndez Collar M, Sicilia Felechosa A. ¿Existe relación entre enfermedad cardiovascular y periodontitis?. Avances en Periodoncia [Internet]. 2003 Dic [citado 2016 Jul 13] ; 15( 3 ): 113-119. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-65852003000300002&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852003000300002&lng=es).
7. Lowe GD. Etiopathogenesis of cardiovascular disease: hemostasis, thrombosis, and vascular medicine. Ann Periodontol [Internet]. 1998 Jul [citado 2016 Jul 10];3(1):121-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9722696>
8. Bascones Martínez A, Figuero Ruiz E. Las enfermedades periodontales como infecciones bacterianas. Av Periodon Implantol [Internet]. 2005 [citado 2016 Jul 10];17(3): 147-156. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/peri/v17n3/147enfermedades.pdf>
9. Khalili J. Periodontal disease: an overview for medical practitioners. Lik Sprava [Internet]. 2008 Apr-Jun [citado 2016 Jun 28];(3-4):10-21. Diponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19145815>
10. Pretel Tinoco C, Chávez Reátegui B. Enfermedad periodontal como factor de riesgo de condiciones sistémicas. Rev. Estomatol Herediana [Internet]. 2013 Oct-Dic [citado 2016 Jun 28];23(4):223-9 Disponible en:

<http://www.upch.edu.pe/vrinve/dugic/revistas/index.php/REH/article/viewFile/18/11>

11. Ngeh J, Gupta S. Inflammation, infection and antimicrobial therapy in coronary heart disease-where do we currently stand?. *Fundam Clin Pharmacol*[Internet]. 2001 [citado 2016 Jun 28]; 15(2): 85-93. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1472-8206.2001.00021.x/abstract>

12. Page RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res* [Internet]. 1991 May [citado 2016 Jun 28];26(3 Pt 2):230-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1679130>

13. Newman MG, Takei HH, Carranza FA. *Periodontología clínica*. 9na. Ed. México DF: Mc Graw Hill-Interamericana; 2004.

14. Zhang X, Kohli M, Zhou Q, Graves DT, Amar S. Short- and Long-Term Effects of IL-1 and TNF Antagonists on Periodontal Wound Healing *J Immunol* [Internet]. 2004 September 1 [citado 2016 Jun 28];173(5):3514-23. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/content/173/5/3514>

15. Belibasakis GN, Guggenheim B. Induction of prostaglandin E2 and interleukin-6 in gingival fibroblasts by oral biofilms. *Immunology & Medical Microbiology* [Internet]. 2011 Oct 4 [citado 2016 Jun 28];63(3):381-6. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1574-695X.2011.00863.x/pdf>

16. Chong PH, Kazele B. Periodontal disease and CAD: Confounding effects or epiphenomenon? *Pharmacotherapy* [Internet]. 2000 [citado 2016 Jun 28];20(7):805-18. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1592/phco.20.9.805.35189/pdf>

17. Kanaparthi R, Kanaparthi A, Singh S. Increased serum interleukin-1 $\beta$  level in chronic periodontal disease as a risk factor for cardio-vascular diseases. *Journal of Research in Medical and Dental Science* [Internet]. 2015 Octubre-Diciembre [citado 2016 Jun 28] ; 3(4):260-5. Disponible en: <https://www.jrmds.in/index.php/JRMDS/article/view/151>

18. Beck JD, Offenbacher S, Williams R, Gibbs P, Garcia R. Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease? *Ann Periodontol*[Internet]. 1998 Jul [citado 2016 Jun 28];3(1):127-41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9722697>

19. Culebras C, Díaz J, Fuentes J, O'Shanahan G, Santana L, Nieto V. Bases moleculares del síndrome coronario agudo. Med Intensiva[Internet]. 2002 [citado 2016 Jun 28];26:152-4 - Vol. 26 Núm.4. Disponible en: <http://www.medintensiva.org/es/bases-moleculares-del-sindrome-coronario/articulo/13032063/>
20. Schett G, Metzler B, Kleindienst R, Moschèn I, Hattmannsdorfer R, Wolf H, et al. Salivary Anti-hsp65 Antibodies as a Diagnostic Marker for Gingivitis and a Possible Link to Atherosclerosis. Int Arch Allergy Immunol [Internet]. 1997[citado 2016 Jun 28];114:246–250. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/PDF/237675>
21. Oguri S, Motegi K, Iwakura Y, Endo Y. Primary Role of Interleukin-1 $\alpha$  and Interleukin-1 $\beta$  in Lipopolysaccharide-Induced Hypoglycemia in Mice. Clin Diagn Lab Immunol[Internet]. 2002 Nov[citado 2016 Jun 28]; 9(6): 1307–12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC130127/>
22. Offenbacher S, Madianos PN, Champagne CM, Southerland JH, Paquette DW, Williams RC, et al. Periodontitis-atherosclerosis syndrome: an expanded model of pathogenesis. J Periodontal Res [Internet]. 1999 Oct [citado 2016 Jun 28];34(7):346-52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10685359>
23. Herrera C, Arcos J. Rev. Relación entre la Enfermedad Periodontal (EP) y la Enfermedad Cardiovascular (ECV): Una revisión de tema. Rev. Estomat [Internet]. 2012 [citado 2016 Jul 13]; 20(2):45-52 Disponible en: <http://estomatologia.univalle.edu.co/index.php/estomatol/article%20viewFile/339/338>
24. López NJ, Chamorro A, Llancaqueo M. Aterosclerosis en sujetos con periodontitis. Rev. méd. Chile [Internet]. 2011 Jun [citado 2016 Jul 13]; 139(6):717-24. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003498872011000600004&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003498872011000600004&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872011000600004>.
25. Demmer RT, Papapanou PN, Jacobs DR Jr, Desvarieux M. Evaluating clinical periodontal measures as surrogates for bacterial exposure: The Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). BMC Med Res

- Methodol [Internet]. 2010 Jan 7 [citado 2016 Jul 13];10:2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2820485/>
26. Koren O, Spor A, Felin J, Fåk F, Stombaugh J, Tremaroli V. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Mar 15 [citado 2016 Jul 13];108 Suppl 1:4592-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3063583/>
27. Miyaki K, Masaki K, Naito M, Naito T, Hoshi K, Hara A. Periodontal disease and atherosclerosis from the viewpoint of the relationship between community periodontal index of treatment needs and brachial-ankle pulse wave velocity. BMC Public Health [Internet]. 2006 May 14 [citado 2016 Jul 13];6:131. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1524747/>
- 28.** Maward HH, Elbadawi LS, Sonis ST. Current understanding of the relationship between periodontal and systemic diseases. Saudi Medical Journal [Internet]. 2015 [citado 2016 Jul 13];36(2). Disponible en: <https://www.smj.org.sa/index.php/smj/article/view/9424/7131>
29. Genco R, Chadda S, Grossi S, and others. Periodontal disease is a predictor of cardiovascular disease in a native American population (abstract). J Dent Res. 1997; 76(Spec Iss):408.
30. Genco R, Offenbacher S, Beck J. Periodontal disease and cardiovascular disease: Epidemiology and possible mechanisms. JADA [Internet]. 2002 June [citado 2016 Jul 13];133, (Supplement 1):14S–22S. Disponible en: <http://jada.ada.org/article/S0002-8177%2814%2965294-6/fulltext>
31. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental Disease And Risk Of Coronary Heart Disease And Mortality. BMJ [Internet]. 1993 Mar 13 [citado 2016 Jul 13]; 306(6879):688-91. Disponible en: [https://www.jstor.org/stable/29718878?seq=1#page\\_scan\\_tab\\_contents](https://www.jstor.org/stable/29718878?seq=1#page_scan_tab_contents)
32. Joshipura KJ, Rimm EB, Douglass CW, Trichopoulos D, Ascherio A, Willett WC. Poor oral health and coronary heart disease. J Dent Res [Internet]. 1996 [citado 2016 Jul 13]; 75(9): 1631-6. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/00220345960750090301>
33. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. JAMA [Internet]. 2000 [citado 2016 Jul 13];284(11):1406-10. Disponible en: <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/193088>

34. Howell TH, Ridker PM, Ajani UA, Hennekens CH, Christen WG. Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. male physicians. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2001 [citado 2016 Jul 13]; 37(2): 445-50. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510970001130X>
35. Zerón. A. Consenso. 9no Taller Europeo-Enfermedades periodontales y Enfermedades Sistémicas. *Revista ADM*. 2013 [citado 2016 Jul 13];70(4):213-23. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2013/od134j.pdf>