



# ASOCIACIÓN ENTRE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

## Association between periodontal disease and cardiovascular disease

Gutiérrez Solano María Paula <sup>\*1</sup> - <https://orcid.org/0000-0002-2278-6660>

Centeno Dávila María del Cisne <sup>1</sup> - <https://orcid.org/0000-0001-5481-7073>

<sup>1</sup> Carrera de Odontología, Universidad Católica de Cuenca, 010101 Cuenca, Ecuador

\* [mpgutierrezs62@est.ucacue.edu.ec](mailto:mpgutierrezs62@est.ucacue.edu.ec)

### RESUMEN

La enfermedad periodontal y los trastornos sistémicos continúan siendo un problema de salud pública a nivel mundial. En los últimos años, varios estudios han evidenciado una asociación entre la periodontitis y las enfermedades cardiovasculares (ECV). Por lo tanto, el objetivo de la presente revisión bibliográfica es determinar la asociación entre la enfermedad periodontal y la ECV. Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura en el idioma inglés para recopilar las publicaciones de los últimos 12 años, utilizando las bases de datos Wiley Online Library, Google Académico, Dialnet, PubMed Central (PMC), Virtual Health Library (BVS) y Medline, empleando las siguientes palabras clave: enfermedades periodontales, enfermedades cardiovasculares y periodontitis. Se seleccionaron solamente las publicaciones más relevantes, consiguiendo un total de 56 artículos. La asociación entre la periodontitis y las ECV se podría explicar por la inflamación sistémica crónica y la influencia de factores de riesgo que comparten ambas patologías, sin embargo, se necesitan de futuros estudios clínicos para poder establecer una relación concreta entre las dos enfermedades.

**Palabras clave:** Enfermedades Periodontales, Enfermedades Cardiovasculares, Periodontitis.

### ABSTRACT

Periodontal disease and systemic disorders continue to be a worldwide public health problem. In recent years, several studies have shown an association between periodontitis and cardiovascular diseases (CVD). Thus, this literature review aims to determine the association between periodontal disease and CVD. An exhaustive review of the literature in English was conducted to compile the publications of the last 12 years, utilizing the databases Wiley Online Library, PubMed, Google Scholar, Dialnet, PubMed Central (PMC), Virtual Health Library (BVS) and Medline, using the following keywords: periodontal diseases, cardiovascular diseases and periodontitis. Only the most relevant publications were selected, obtaining a total of 56 articles. The association between periodontitis and CVD could be explained by chronic systemic inflammation and the influence of risk factors shared by both pathologies; nevertheless, future clinical studies are needed to establish a concrete relationship between the two diseases.

**Key words:** Periodontal Diseases, Cardiovascular Diseases, Periodontitis.

## INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera a la enfermedad cardiovascular (ECV) como una de las principales causas de muerte a nivel mundial, representa alrededor de 18 millones de decesos al año, especialmente en los países del primer mundo; no obstante, su tasa de mortalidad y morbilidad ha disminuido en los últimos años. Las ECV son una agrupación de trastornos de carácter crónico progresivo que ocasionan diferentes afecciones a nivel del corazón y de los vasos sanguíneos, y abarcan principalmente la enfermedad coronaria, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica.<sup>1-4</sup>

Los factores de riesgo asociados a la patogenia de la ECV son diversos tales como: el tabaquismo, el sobrepeso y la obesidad, el sedentarismo, la diabetes, la ingesta elevada de sodio y la dislipidemia. En el mundo actual, estos factores son frecuentes en la población y el tratamiento en la mayoría de los casos resulta deficiente; por lo tanto, en los últimos años, se ha evidenciado un incremento en la incidencia de las ECV.<sup>5,6</sup>

Estudios recientes publicados han demostrado una relación causal de las infecciones agudas o crónicas en las ECV y se piensa que podrían apresurar la inflamación vascular e inducir el desarrollo de trombos en los vasos sanguíneos. Entre estas infecciones, se encuentra la enfermedad periodontal y específicamente, la periodontitis como una causa común.<sup>5</sup>

La OMS define a la enfermedad periodontal como una enfermedad no transmisible, de índole inmunológico, inflamatorio, crónico y multifactorial, ocasionada por diferentes microorganismos. Se presenta en función de la edad y el estado periodontal, afectando globalmente al 10% de la población, principalmente a mayores de 65 años de edad con una prevalencia del 39% al 50% y en un menor porcentaje a aquellos que cursen entre la segunda y tercera década de vida. La enfermedad periodontal ha sido considerada como un agente de riesgo de las enfermedades sistémicas; sin embargo, su asociación con la ECV aún no está esclarecida.<sup>7-10</sup>

La nueva clasificación de las enfermedades y afecciones periodontales y periimplantarias, agrupa a las enfermedades periodontales en tres categorías: salud periodontal y enfermedades gingivales; periodontitis; y otras condiciones que afectan al periodonto. A su vez, la periodontitis se clasifica en enfermedades

periodontales necrotizantes; periodontitis; y periodontitis como una manifestación de enfermedades sistémicas. La academia estadounidense de periodoncia define a la periodontitis como una enfermedad inflamatoria de origen bacteriano que ocasiona daños en el tejido conectivo y el hueso alveolar. Los datos a nivel global informan que la periodontitis tiene una prevalencia del 45% al 50%, su forma grave afecta aproximadamente al 9% de las personas y ocupa el décimo lugar de las enfermedades no transmisibles más frecuentes.<sup>1,2,11,12-14</sup>

En los últimos años, varias investigaciones epidemiológicas han centrado su atención en la posible asociación existente entre la enfermedad periodontal y las ECV. En el 2013, la federación europea de periodoncia y la academia estadounidense de periodoncia en su taller acerca del presente tema, evidenciaron la existencia de dicha asociación y también enfatizaron la presencia de una mejoría en la salud de pacientes con ECV al ser sometidos a un tratamiento periodontal.<sup>1,14</sup>

Diversos estudios mencionan que el posible vínculo biológico existente entre ambas patologías es la entrada al torrente sanguíneo de los patógenos periodontales, producida durante la masticación, el cepillado dental y el raspado y alisado radicular, produciendo una bacteriemia y, por lo tanto, la liberación de mediadores inflamatorios.<sup>15-17</sup>

Por otro lado, la Asamblea Mundial de la Salud en el año 2007 resaltó la importancia de los programas de prevención y promoción de la salud bucodental, especialmente para la prevención y el tratamiento de enfermedades crónicas transmisibles y no transmisibles.<sup>9</sup>

Es de suma importancia que los odontólogos y los profesionales de la salud en general, posean un conocimiento actualizado sobre la relación existente entre la enfermedad periodontal y las ECV, hasta el momento, en el Ecuador aún no se ha establecido un protocolo odontológico adecuado para la atención periodontal de pacientes cardiovasculares, así mismo, permite al médico especialista realizar una intervención oportuna del paciente. Por lo tanto, el objetivo de la presente revisión bibliográfica es determinar la asociación entre la enfermedad periodontal y la ECV.

## ESTADO DEL ARTE

La enfermedad periodontal es una enfermedad no

transmisible, de índole inmunológico, inflamatorio, crónico y multifactorial. Se caracteriza por la pérdida de tejidos de soporte del diente y la reabsorción del hueso alveolar, dando lugar a la aparición de bolsas periodontales, la pérdida del nivel de inserción clínica y si no se diagnostica y se trata a tiempo, la pérdida dentaria. Aparece como una respuesta local del huésped frente a un desequilibrio de la microflora oral y la sintomatología que se puede presentar abarca eritema, edema, inflamación y hemorragia gingival. Durante los tratamientos odontológicos invasivos, el cepillado dental o la masticación, los microorganismos orales pueden ingresar al torrente sanguíneo y dar lugar a una inflamación sistémica o bacteriemia; sin embargo, en pacientes con periodontitis, este riesgo es mayor y se relaciona de forma directa con el grado de inflamación gingival que presenten.<sup>1,8,9,16,17</sup>

### Clasificación de la enfermedad periodontal

Durante los últimos años, la clasificación de la enfermedad periodontal ha sido modificada constantemente con el fin de adaptarse a las nuevas condiciones clínicas que surgen en la práctica odontológica, así mismo, permitir al odontólogo realizar un adecuado diagnóstico y plan de tratamiento. Por lo tanto, la nueva clasificación de las enfermedades y condiciones periodontales y periimplantarias se divide en

enfermedades y condiciones periodontales, y en enfermedades y condiciones periimplantarias. Las enfermedades y condiciones periodontales se clasifican a su vez tres categorías: salud periodontal, enfermedades y afecciones gingivales; periodontitis; y otras condiciones que afectan al periodonto. Sin embargo, en el presente contexto, la evidencia científica sugiere que la periodontitis es la principal enfermedad periodontal asociada con las ECV.<sup>10,18,19</sup>

### Clasificación de la periodontitis

La clasificación de la periodontitis comprende tres presentaciones clínicas: periodontitis necrosante; periodontitis como manifestación de enfermedad sistémica; y periodontitis. La periodontitis necrosante se caracteriza por la destrucción del tejido gingival a causa de la necrosis y del deterioro gradual del hueso alveolar que conlleva a la movilidad dentaria. Por otro lado, la periodontitis propiamente dicha se subdivide en 4 etapas según la pérdida del nivel de inserción clínica, el porcentaje de reabsorción ósea, la profundidad de sondaje, la existencia y tamaño de defectos óseos angulares y/o afectación de furca, la movilidad dentaria y la pérdida de dientes; y también en tres fases de progresión de la enfermedad periodontal de acuerdo a la tasa de riesgo que presenta la misma (Tabla 1).<sup>10,11,19</sup>

Tabla 1. Clasificación de la periodontitis.

Enfermedades periodontales necrotizantes	-Gingivitis necrotizante -Periodontitis necrosante -Estomatitis necrosante
Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas	Según los códigos de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados (CIE).
Periodontitis	<p><b>a. Etapas:</b></p> <p>-Etapa I: periodontitis inicial</p> <p>-Etapa II: periodontitis moderada</p> <p>-Etapa III: periodontitis severa con potencial de pérdida adicional de dientes</p> <p>-Etapa IV: periodontitis severa con potencial de pérdida de la dentición</p> <p><b>b. Extensión y distribución:</b> localizado; generalizado; distribución molar-incisivo.</p> <p><b>c. Grados:</b> evidencia o riesgo de progresión rápida, respuesta al tratamiento anticipada.</p> <p>-Grado A: velocidad de progresión lenta</p> <p>-Grado B: velocidad de progresión moderada</p> <p>-Grado C: velocidad de progresión rápida</p>

### Etiopatogenia de la periodontitis

La periodontitis es una lesión inflamatoria polimicrobiana ocasionada por el desequilibrio en el microbioma oral o también denominado “disbiosis”. Su etiología está asociada con una interacción dinámica alterada entre microorganismos subgingivales específicos, respuestas inmunitarias del huésped, exposición ambiental peligrosa y factores genéticos que producen una reacción inflamatoria de los tejidos de soporte y culmina en la destrucción del hueso alveolar y pérdida de inserción gingival. Existen alrededor de 800 especies de bacterias en la cavidad bucal; sin embargo, solo un número reducido de ellas están relacionadas con el desarrollo de la enfermedad periodontal, tales como *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Agregatibacter actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus*, *Eubacterium timidum*, *Parvimonas micra* y *Porphyromonas gingivalis*.<sup>9,20-25</sup>

La aparición de bolsas periodontales y úlceras proporcionan un entorno que beneficia a estos patógenos periodontales, los cuales participan en el transcurso de la inflamación y promueven a nivel celular y molecular, la proliferación de citocinas proinflamatorias como la interleucina 1b (IL-1b), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleucina-6 (IL-6) y prostaglandinas E2 (PGE2), que se encargarán de la destrucción de los tejidos de soporte del diente.<sup>8,13,21,25</sup>

Normalmente, la inflamación inicia con la acción fagocitaria de los neutrófilos y macrófagos que migran al lugar de la lesión a través de los vasos sanguíneos dilatados. Estas células presentan en su membrana plasmática receptores específicos tipo Toll que identifican y se adhieren a moléculas de superficie bacteriana. Simultáneamente, las proteínas plasmáticas se accionan creando una mayor vulnerabilidad de estos patógenos frente a la fagocitosis. Como resultado de este proceso se produce la muerte bacteriana.<sup>21</sup>

En un sistema inmunológico sano, la respuesta inflamatoria es mínima o nula y eliminar el agente etiológico no implica mayores dificultades, no obstante, en una persona inmunosuprimida, la inflamación progresa y pasa a un estado crónico, dando lugar a mediadores adicionales como las células T y los monocitos, los cuales van a estimular la reabsorción del hueso alveolar por medio de la acción osteoclástica y la degeneración de las fibras

del ligamento a cargo de las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP), así mismo, se produce la proliferación de tejido de granulación.<sup>21</sup>

### Enfermedades cardiovasculares

Las ECV comprenden un conjunto de alteraciones del corazón y de los vasos sanguíneos, como son la enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial, enfermedad de las arterias periféricas, enfermedad cardíaca reumática, enfermedad cardíaca congénita e insuficiencia cardíaca. Su progresión depende del sistema inmunitario innato y adaptativo, y la principal causa es la aterosclerosis, definida como un trastorno multifactorial que se caracteriza por la acumulación sucesiva de placa aterosclerótica en las paredes arteriales, ocasionando una disminución de su calibre y finalmente la obstrucción de las mismas. El componente genético, las condiciones anatómicas, fisiológicas y comportamentales, las alteraciones en el perfil lipídico, la hipertensión, el tabaquismo, la diabetes, la obesidad, el sedentarismo, la edad y el sexo del paciente son los factores de riesgo que contribuyen a la aparición de la enfermedad aterosclerótica.<sup>8,17,23,26-28</sup>

### Mediadores sistémicos inflamatorios

La periodontitis ocasiona un aumento o disminución de los valores normales de los mediadores sistémicos inflamatorios, lo cual se relaciona con un mayor riesgo cardiovascular; por lo tanto, esta alteración es considerada como uno de los vínculos primordiales entre la enfermedad periodontal y las ECV. Los principales mediadores sistémicos de la inflamación son la proteína C reactiva (PCR), las interleucinas, las metaloproteinasas de la matriz (MMP) y el óxido nítrico.<sup>21,29,30</sup>

**Proteína C reactiva:** la PCR es un reactante de fase aguda producida principalmente en el hígado como respuesta a la proliferación de citocinas inflamatorias, inducida por los microorganismos presentes en la periodontitis, mismos que producirán un aumento de los niveles séricos de PCR por encima de 3 mg/L. Existe una relación directamente proporcional entre el sangrado al sondaje y los valores sistémicos de PCR en pacientes con ECV, lo que significa que la enfermedad periodontal podría impulsar la inflamación sistémica y cooperar con la progresión de la aterosclerosis y ECV. Por otro lado, porphyromonas gingivalis es un patógeno periodontal subgingival considerado como un predictor del aumento de la PCR.<sup>9,13,31-33</sup>

Los valores normales de PCR oscilan los 0,8 mg/L y se estudian en el área de cardiología para conocer el riesgo cardiovascular de los pacientes. Sin embargo, aún no se dispone de suficiente evidencia científica que confirme el grado de infección local necesaria para producir alteraciones a nivel sistémico.<sup>34,35</sup>

**Interleucinas:** la enfermedad periodontal produce un aumento de las interleucinas, en especial, aquellas que se relacionan con otros trastornos inflamatorios sistémicos tales como las interleucinas 1, 4, 6, 8 y 18.<sup>13</sup>

La IL-6 es la principal citocina cuyos valores séricos normales varían entre 1 y 5 ug/ml y aumentan considerablemente en la enfermedad periodontal, alterando la función hipotalámica-pituitaria-suprarrenal y asociándose con trastornos como la obesidad, la hipertensión arterial, la diabetes y otros procesos del organismo como el metabolismo lipídico y funciones mitocondriales, neuroendocrinas y neuropsicológicas; de la misma forma, las enfermedades sistémicas también elevan estos valores. La IL-6 estimula la secreción de la PCR, incrementando el riesgo de sufrir un infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca congestiva, ya que los macrófagos y las células del músculo liso expresan IL-6 sobre las lesiones iniciales de ateromas en los vasos sanguíneos, participando en la rotura de la placa ateromatosa. Otros factores que inducen al aumento de la IL-6 son la hipertensión, dislipidemia, tabaquismo, diabetes, edad, sexo y el índice de masa corporal (IMC), presentándose con mayor frecuencia en las mujeres más jóvenes.<sup>1,13,26,31,34</sup>

**Metaloproteinasas de la matriz:** son enzimas inflamatorias que se encargan de la remodelación de la matriz extracelular (MEC) y de la destrucción ósea. La MEC es un conjunto de proteínas que conforman el andamio de los microorganismos multicelulares. Una anomalía en la unión de estas proteínas está asociada con ciertas patologías, entre ellas, las ECV.<sup>13,36</sup>

En las ECV, las MMP participan en la aterogénesis y en la erosión de la placa de ateroma; este proceso inicia con la destrucción de la matriz extracelular, que da lugar a la proliferación de células del músculo liso y a la deposición de colágeno en la capa íntima, lo cual permite la maduración del ateroma, que se identificará por una fibrosis y calcificación del mismo. La irrigación sanguínea compensatoria del ateroma maduro produce la liberación de células y

mediadores inflamatorios, así como la transformación de fibrinógeno en fibrina que dará lugar a la cascada de la coagulación, y la conversión de protrombina en trombina que promoverá la organización de un coágulo firme y estabilizado por la agregación plaquetaria. La trombina está relacionada con la rotura de la placa de ateroma, formando así trombos y ocasionando un posible accidente cerebrovascular o infarto de miocardio.<sup>1,13,33</sup>

En la periodontitis, las MMP dan lugar a la degradación de las fibras de colágeno en los tejidos periodontales y sus valores se encuentran aumentados tanto en el líquido gingival crevicular, como en la saliva y en el suero. Además, la presencia de *P. gingivalis* en el miocardio complica la recuperación de un infarto de miocardio y contribuye a la apoptosis o muerte celular programada y acción de las MMP, ocasionando la rotura progresiva de la placa de ateroma.<sup>9,13</sup>

**Óxido nítrico:** es un vasodilatador natural generado a partir de células endoteliales y plaquetas que cumple un papel de regulación de la función y vasodilatación endotelial. La inflamación sistémica produce una elevación del estrés oxidativo, reduciendo de forma directa la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO) en los tejidos; por lo tanto, este gasotransmisor va a inhibir la agregación plaquetaria, impedir la adhesión de leucocitos a las células endoteliales y limitar la expresión de moléculas de adhesión, lo cual culmina en la disfunción y vasodilatación endotelial y en ECV. Además, la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y la inflamación están relacionados con la progresión de la hipertensión arterial. Por lo tanto, se ha demostrado que una mejoría de la vía del NO, evitaría una futura hipertrofia ventricular izquierda.<sup>13,21,37</sup>

La producción de NO participa activamente en el desarrollo y progresión de la periodontitis debido a la alteración de la vasodilatación endotelial a nivel de la saliva y encía enferma como respuesta a los patógenos periodontales.<sup>29,37</sup>

### **Asociación entre periodontitis y enfermedades cardiovasculares**

La asociación biológica entre la periodontitis y las ECV se da por la entrada de las endotoxinas y exotoxinas al torrente sanguíneo, producida durante la masticación, el cepillado dental y el raspado y alisado radicular en pacientes con periodontitis. El lipopolisacárido (LPS) es una endotoxina que se halla en la

membrana superficial de gran parte de las bacterias Gram negativas y cuando viaja a través del torrente sanguíneo se denomina LPS circulante o endotoxemia produciendo una leve inflamación sistémica e incrementando el riesgo de enfermedad aterosclerótica y ECV. Además, es el principal causante del shock séptico. Como respuesta a este estímulo se produce la liberación de mediadores inflamatorios relacionados con la aterogénesis.<sup>14,38</sup>

En los últimos años, se ha asociado a la periodontitis con las ECV, especialmente con el infarto agudo de miocardio, la enfermedad arterial periférica, el accidente cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca.<sup>15,21,39,40</sup>

### Infarto agudo de miocardio

El infarto agudo de miocardio es una condición inflamatoria y obstructiva de perfusión sanguínea adecuada al tejido de miocardio, que produce la necrosis del músculo cardíaco o miocardio a causa de una situación isquémica inestable, es el principal responsable de la insuficiencia cardíaca y, junto al accidente cerebrovascular, representan el 80% de muertes por ECV. Una de las principales causas del infarto agudo de miocardio es la enfermedad vascular aterosclerótica; sin embargo, influyen otros factores de riesgo como el alcoholismo, la dislipidemia, la hipertensión arterial, la obesidad, los hábitos alimenticios, el ejercicio físico, las condiciones psicosociales, el tabaquismo, la diabetes y la inflamación, siendo estos tres últimos factores que también participan en la enfermedad periodontal.<sup>1,17,21,31,41</sup>

En un estudio de Sanz M y cols. 2019, acerca de la periodontitis y las ECV, se mencionó que la mala salud oral, las numerosas lesiones cariosas, la presencia de periodontitis y la pérdida dentaria incrementan el riesgo de padecer un infarto agudo de miocardio y viceversa, independientemente de los factores de riesgo cardiovasculares. Por lo tanto, se ha sugerido que el cepillado dental al menos una vez al día y la profilaxis dental de forma periódica en el consultorio odontológico, reducen el riesgo de desarrollar un evento cardiovascular, dando mejores resultados que recibir un tratamiento periodontal intensivo basado en el raspado y alisado radicular, una intervención quirúrgica a colgajo y/o la extracción dentaria. Sin embargo, este pronóstico puede variar dependiendo de otros factores como la extensión y la gravedad de la periodontitis, los cuales además fortalecen la

asociación entre ambas patologías.<sup>1,2,9,13,27,32,42</sup>

Por otro lado, el incremento de los anticuerpos séricos de inmunoglobulina A (IgA) para *P. gingivalis*, así como de los niveles plasmáticos de fibrinógeno y de glóbulos blancos, constituyen indicadores del infarto agudo de miocardio. En una observación de los trombos encontrados en intervenciones en las arterias coronarias de personas que han padecido un infarto de miocardio, se encontró un 19,7% de *A. actinomycetemcomitans*, un 3,4% de *P. gingivalis* y un 2,3% de *T. denticola*, asociándose con un mayor riesgo de sufrir un infarto de miocardio.<sup>9,16,32,33,43</sup>

### Enfermedad arterial periférica

La enfermedad arterial periférica se caracteriza por producir una isquemia crítica de las extremidades. Liccardo D, et al., manifestaron en su estudio que las personas que padecen de esta patología tienen un elevado riesgo de desarrollar periodontitis, incluida la pérdida dentaria, pérdida del nivel de inserción clínica y destrucción ósea. El microorganismo que predomina en la infección bacteriana periodontal es *P. gingivalis*, el cual incrementa los valores séricos de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), siendo un indicador de futuros eventos cardiovasculares, incluida la enfermedad arterial periférica.<sup>2,21,31,44</sup>

### Accidente cerebrovascular

El accidente cerebrovascular es un evento agudo de disfunción focal del cerebro, la retina o la médula espinal que afecta predominantemente a varones de edades más jóvenes, por lo general, se manifiesta inicialmente como un dolor de cabeza, su duración es mayor a 24 horas, se valora mediante una tomografía computarizada o una resonancia magnética y, si termina en el deceso del paciente, se evalúa por medio de una autopsia con infarto focal o hemorragia relevante a los síntomas. Una de las principales causas es la rotura de la placa ateromatosa y la fibrilación auricular, sin embargo, existen otros factores de riesgo como la cardiopatía preexistente, dislipidemia, diabetes, hipertensión, edad y el tabaquismo. Así mismo, el aumento de los niveles elevados de PCR es un indicador de un futuro accidente cerebrovascular.<sup>1,17,21,31,45,46</sup>

Por otro lado, el ataque isquémico transitorio es una disfunción focal que dura menos de 24 horas y presenta una pronta reposición de la circulación sanguínea al cerebro (generalmente en 10 minutos),

por lo tanto, no existen hallazgos de imagen de una zona de infarto, sin embargo, es considerado como un predictor del accidente cerebrovascular. Se diferencia del evento cerebrovascular hemorrágico por su sintomatología que puede abarcar debilidad, vértigo, alteración de la conciencia, aturdimiento, entumecimiento, trastorno de la marcha, disartria, afasia, ceguera y/o diplopía.<sup>1,46</sup>

Un incremento de 20mm Hg en la presión arterial sistólica o de 10 mm Hg en la presión arterial diastólica duplica el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular o isquemia, mientras que la disminución de 5 mm Hg en la presión arterial sistólica puede reducir en un 14% el riesgo de mortalidad por accidente cerebrovascular y en un 9% por ECV.<sup>1,47</sup>

El riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular aumenta durante la etapa aguda de una infección común como en la periodontitis, así mismo, la periodontitis eleva el riesgo de desarrollar una fibrilación auricular. Por otro lado, los procedimientos odontológicos invasivos también producen un incremento transitorio del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico.<sup>2,21,26,37</sup>

La terapia periodontal podría reducir el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular, especialmente en edades más jóvenes, sin embargo, esta información aún no está totalmente confirmada, por lo tanto, no se recomienda la terapia periodontal en pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular en los últimos 6 meses o que presentan una presión arterial sistólica mayor a 180 mm Hg y diastólica mayor a 110 mm Hg, así como una glucosa preprandial mayor a 7.0 mmol/L, hemoglobina glicosilada mayor a 7,5%, recuento plaquetario menor a 60 x 10<sup>9</sup>/L (trombocitopenia) o índice normalizado internacional (INR) mayor o igual a 1.5 – 2.0.<sup>1,5,48</sup>

### **Insuficiencia cardíaca**

La insuficiencia cardíaca es una de las principales ECV que conduce a la muerte, su etiología es multifactorial y se asocia frecuentemente con el daño miocárdico, consecuente a un infarto agudo de miocardio. Además, existen otros factores que contribuyen a su desarrollo, tales como la enfermedad renal, la diabetes, la fibrilación auricular, la hipertensión arterial, las valvulopatías, la miocarditis, e incluso, algunos mediadores sistémicos como la interleucina-6.<sup>31,41,49</sup>

Algunos estudios mencionan que la ingesta diaria de compuestos antioxidantes y antiinflamatorios presentes en ciertos alimentos como el tomate, que contiene licopeno y carotenoides, previene el desarrollo de una insuficiencia cardíaca.<sup>21</sup>

La mala salud oral, la periodontitis, las lesiones cariosas y la pérdida dentaria son alteraciones que aumentan el riesgo de padecer una insuficiencia cardíaca, sin embargo, la extensión y severidad de la periodontitis no influye en el desarrollo y gravedad de la sintomatología de la insuficiencia cardíaca, por lo tanto, esta asociación aún no se conoce por completo, pero se la relaciona con la participación de factores locales y sistémicos, y los mediadores inflamatorios y las citoquinas.<sup>2,21,37,41</sup>

El tratamiento odontológico a realizar previo a las intervenciones cardiovasculares debe ser proporcional al estado clínico del paciente, por lo tanto, en aquellos que presenten una insuficiencia cardíaca grave, no se aconseja realizar un tratamiento riguroso y prolongado.<sup>50</sup>

### **Tratamiento de la enfermedad cardiovascular**

El tratamiento de las ECV representa un desafío para los profesionales de la salud y se basa en la intervención de distintos factores de riesgo que influyen en la aparición y desarrollo de las ECV, entre ellos se encuentra el estilo de vida, que, en conjunto con el tratamiento hipolipemiante, antiplaquetario, anticoagulante y antihipertensivo, permiten alcanzar los objetivos terapéuticos cardiovasculares.<sup>1</sup>

### **Cambios en el estilo de vida**

En el año 2013, la Asociación Americana del Corazón y el Colegio Americano de Cardiología establecieron algunas recomendaciones enfocadas en modificar el estilo de vida, con el objetivo de disminuir el riesgo de desarrollar ECV y la periodontitis, entre ellas se encuentra el abandono del consumo de cigarrillo y de alcohol, el realizar ejercicio físico al menos 30 minutos al día para mantener un peso adecuado; y la mejora de la dieta alimentaria reduciendo el consumo de sal, grasas saturadas y carbohidratos, y aumentando la ingesta de agentes antioxidantes, especialmente en varones, quienes presentan una mayor predisposición a desarrollar obesidad y otros trastornos metabólicos.<sup>1,2,26</sup>

### Terapia hipolipemiente

Las estatinas son utilizadas en la terapia hipolipemiente, principalmente para mejorar el perfil lipídico, en especial en pacientes diabéticos, mediante la reducción del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) entre un 27% y 60%, y de esta forma, disminuir el riesgo de sufrir futuros eventos cardiovasculares. Así mismo, disminuyen los niveles de triglicéridos entre un 11% y 40% y actúan sobre las lipoproteínas de alta densidad (HDL) aumentando sus valores entre un 5% y 10%, además, reducen el grosor de la íntima-media carotídea, conocido como un marcador no invasivo que permite evaluar el riesgo cardiovascular.<sup>1,2,26,51</sup>

Entre las principales estatinas se encuentran la simvastatina y la rosuvastatina; la primera disminuye la mortalidad y morbilidad en un 12% por todas las causas y en un 19% por ECV, aun cuando existen niveles normales de colesterol LDL, así mismo, tiene la capacidad de incrementar las concentraciones plasmáticas de osteoprotegerina, lo cual evita la destrucción ósea y la pérdida de inserción periodontal. Por otro lado, la rosuvastatina reduce el riesgo cardiovascular en un 44% en pacientes con elevados niveles de PCR durante el primer año de tratamiento.<sup>1,52,53</sup>

Las estatinas poseen un efecto antiinflamatorio ya que se ha demostrado que su uso a largo plazo disminuye la inflamación periodontal y su sintomatología, así como la pérdida dentaria en pacientes con factores de riesgo cardiovascular. Este beneficio se explica por la reducción de los depósitos de colesterol que se encuentran alrededor del hueso perióstico. Por otro lado, poseen propiedades antimicrobianas sobre los patógenos periodontales como *P. gingivalis* y *A. actinomycetem-comitans*. Además, las estatinas también poseen otras aplicaciones clínicas, como minimizar los niveles del sangrado al sondaje y profundidad al sondaje en pacientes con dislipidemia y conseguir la inhibición de la secreción de las MMP.<sup>2,5,43,53</sup>

### Terapia antiplaquetaria

El objetivo de la terapia antiplaquetaria es la disminución del desarrollo de trombos y de la inflamación vascular. El ácido acetilsalicílico es utilizado para la prevención secundaria en individuos con enfermedad vascular aterosclerótica establecida, y en conjunto con las estatinas, consiguen una reducción de la mortalidad y morbilidad.<sup>1</sup>

En la actualidad, existen otros antiagregantes plaquetarios utilizados en el tratamiento de la enfermedad aterosclerótica que están mostrando buenos resultados, entre ellos se encuentra el clopidogrel, prasugrel y ticagrelor. La administración de aspirina más clopidogrel tiende a desarrollar eventos hemorrágicos postoperatorios que pueden ser controlados con intervenciones hemostáticas locales, por lo tanto, no se recomienda necesario suspender la terapia antiplaquetaria antes de los procedimientos odontológicos. Las ventajas de la aspirina y las estatinas a nivel bucal se enfocan en la disminución de la inflamación periodontal.<sup>1,2,26</sup>

### Terapia anticoagulante

Clásicamente, en la terapia anticoagulante se utilizan los antagonistas de la vitamina K como la Warfarina, sin embargo, en la actualidad se han introducido nuevos medicamentos en la práctica clínica, entre ellos, los inhibidores directos de la trombina como Dabigatrán; y los inhibidores del factor Xa como Rivaroxaban o Apixaban. También son muy utilizadas las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) como la Tinzaparina, Dalteparina, Enoxaparina, Nadroparina, Clivarina, Ardeparina, Certroparin y Parnaparin. El uso de estos fármacos corresponde a una gran parte de los ingresos a la sala de emergencias de los hospitales debido a las complicaciones hemorrágicas que conlleva su uso.<sup>1,54</sup>

### Terapia antihipertensiva

La hipertensión arterial es una patología multifactorial compleja considerada como un primordial factor de riesgo modificable de las ECV. En la mayoría de los casos, está relacionada con la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y la inflamación, sin embargo, el principal mecanismo que favorece su progresión se ve reflejado por la alteración de las moléculas que constituyen el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), definido como un proceso hormonal fundamental que regula el equilibrio hemodinámico por medio del control de la presión arterial, la cantidad de líquido y el balance de sodio-potasio.<sup>1,47,55</sup>

Los antihipertensivos como los betabloqueantes de los canales de calcio se utilizan en el tratamiento de la hipertensión, además, tienen la capacidad de disminuir el riesgo de desarrollar ateromas, de una recurrencia de infarto agudo de miocardio y de muerte cardíaca súbita. Este beneficio se da por la



reducción de la frecuencia cardíaca y la velocidad sanguínea y, por ende, una disminución de la turbulencia del flujo y del estrés de la pared vascular. La manifestación oral más frecuente de estos medicamentos es el agrandamiento gingival, que no debe ser confundido con una periodontitis.<sup>1,47</sup>

Por otro lado, se menciona que el tratamiento periodontal intensivo disminuye la profundidad de sondaje, reduce la presión arterial y mejora de la función endotelial en personas diagnosticadas con prehipertensión y periodontitis, independientemente si se encuentran o no bajo tratamiento antihipertensivo. Así mismo, se ha observado que reduce la inflamación sistémica en personas normotensas e hipertensas.<sup>29,56</sup>

## DISCUSIÓN

Está claro que existe una asociación significativa entre la periodontitis y las ECV, sin embargo, los numerosos factores de riesgo que comparten ambas patologías representan un obstáculo para poder interpretar el mecanismo específico que las vincula. La mayor parte de las investigaciones realizadas hasta la fecha apoyan la teoría que se sustenta en la bacteriemia e inflamación sistémica de bajo grado producida por la proliferación de los microorganismos periodontales en el torrente sanguíneo después de los procedimientos odontológicos, especialmente en pacientes con periodontitis. Se conoce que estas bacterias viajan hacia los tejidos ateromatosos y penetran en el endotelio de la pared vascular, provocando un incremento de los mediadores inflamatorios sistémicos y a su vez, una proliferación de células inmunocompetentes, células espumosas y células del músculo liso, y una reducción del grosor la capa fibrosa o ateroma, provocando la rotura de la misma, dando lugar al desarrollo de trombos y finalmente, al desarrollo de ECV. Este proceso se podría definir como el principal mecanismo que vincula la periodontitis con las ECV, sin embargo, aún no está claro cuál es el verdadero efecto de la periodontitis a nivel cardiovascular o si la bacteriemia influye en el desarrollo y progresión de la enfermedad aterosclerótica.<sup>1,13,16,31</sup>

Existen autores que vinculan claramente las dos alteraciones, Holmlund A y cols. 2017, mencionaron en su estudio de cohorte prospectivo que, un estado bucal deficiente, el edentulismo total o parcial ocasionado por la infección persistente de la enfermedad

periodontal y un gran porcentaje de bolsas periodontales, son considerados como predictores de una futura asociación entre la salud oral y las ECV, aumentando el riesgo de desarrollar un infarto de miocardio o una insuficiencia cardíaca, más no de un accidente cerebrovascular. Esta relación se debe a la inflamación crónica sistémica de bajo grado producida por la enfermedad periodontal. Aunque existe un gran número de investigaciones que apoyan esta premisa, aún no se conoce si la asociación es de naturaleza causal.<sup>41,49</sup>

Lo mencionado antes concuerda con otros estudios que refuerzan el gran impacto de los microorganismos implicados en la periodontitis sobre las ECV, ya que se han encontrado muestras de bacterias periodontales en las placas ateroscleróticas humanas, entre ellas, las más relevantes son *P. gingivalis* y *A. actinomycetemcomitans*, que, al ingresar al torrente sanguíneo, producen un incremento del proceso inflamatorio y contribuyen a la formación de la placa ateromatosa. Además, podrían ser indicadores de futuros eventos cardiovasculares como la enfermedad coronaria o el infarto agudo de miocardio.<sup>16,41,49</sup> Asimismo, existen ensayos clínicos que apoyan una relación entre la periodontitis y la hipertensión arterial, demostrando que podrían incrementar el riesgo de sufrir un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.<sup>47,48</sup>

A pesar de que existen diversas teorías que apoyan esta asociación, en contraste, existen investigaciones que demuestran lo contrario, mencionando que la periodontitis no se considera como una causa independiente en el inicio y desarrollo de la aterosclerosis; además, varios autores concuerdan en que la enfermedad periodontal no está considerada como una causa de muerte cardiovascular.<sup>1,30</sup>

En relación al impacto del tratamiento periodontal no quirúrgico sobre el riesgo cardiovascular y la mortalidad por ECV, la mayoría de los autores infieren que no se dispone de suficiente evidencia científica que apoye un efecto positivo del mismo, así mismo, se ha evidenciado que los resultados de esta terapia sobre el perfil lipídico en pacientes con dislipidemia son mínimos, especialmente en aquellos que se encuentran bajo tratamiento conductual y consumen estatinas.<sup>21,34</sup>

Sin embargo, existen estudios que sí han logrado demostrar las ventajas de la terapia periodontal no quirúrgica, mejorando los niveles séricos de los mediadores inflamatorios cardiovasculares o regulan-

do la presión arterial sistólica y diastólica de los pacientes, esto se explica por la reducción de los posibles factores de riesgo modificables asociados a la periodontitis y la disminución de la carga bacteriana, lo cual representaría una nueva terapia no farmacológica de prevención y control de la hipertensión arterial. Además, las investigaciones recientes han sugerido que esta terapia tiene la capacidad de disminuir la velocidad de la onda del pulso, lo que representaría una mejora en la función endotelial, especialmente en individuos con periodontitis severa. Adicionalmente, se ha demostrado que la terapia periodontal en conjunto con la administración de estatinas reduce los niveles de la PCR. Por lo manifestado con anterioridad, se sugiere que el tratamiento periodontal no quirúrgico, el mantenimiento de un periodonto sano y el control periodontal a los tres meses, podrían influir de manera positiva sobre los factores de riesgo cardiovasculares.<sup>29,21,39,47</sup>

La Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHIT) propone que los pacientes que van a someterse a un trasplante cardiovascular deben realizarse una revisión odontológica anual, así como el tratamiento de todo tipo de afecciones periodontales y abscesos, por lo tanto, advierten a los especialistas de la salud que la terapia periodontal debe ser realizada de forma previa a la cirugía cardíaca y debe ser de forma proporcional al estado clínico del paciente.<sup>50</sup>

## CONCLUSIONES

La enfermedad periodontal y las ECV constituyen un problema de salud pública a nivel mundial, lo cual debe ser comprendido por el médico especialista y por los profesionales de la salud bucodental, para poder prevenir, diagnosticar y tratar de forma oportuna al paciente en la práctica clínica diaria. Por lo tanto, se concluye que la asociación entre la periodontitis y las ECV se podría explicar por la inflamación sistémica crónica y el impacto de varios factores de riesgo que comparten ambas enfermedades, sin embargo, se necesitan de futuros estudios clínicos aleatorizados para poder establecer un vínculo concreto entre las dos patologías.

Se recomienda a los odontólogos y a los especialistas de la salud que continúen actualizándose sobre el

presente tema, ya que, hasta el momento, en el Ecuador aún no se ha instaurado un protocolo odontológico adecuado para la atención periodontal de pacientes con riesgo cardiovascular. Por lo tanto, el manejo odontológico integral del paciente cardiovascular en conjunto con la dieta, la actividad física y el abandono del tabaquismo y demás factores de riesgo, permite prevenir y tratar de forma eficaz las ECV.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al tema de estudio.

**Financiamiento:** El estudio fue autofinanciado

**Contribuciones de los autores:** Gutiérrez Solano María Paula y Centeno Dávila María del Cisne elaboración del contenido intelectual del presente manuscrito original, aportaron su contribución en la revisión crítica del contenido intelectual del presente manuscrito original y análisis de resultados hasta la aprobación final.

## Referencias Bibliográficas

1. Orlandi M, Graziani F, D' Aiuto F. Periodontal therapy and cardiovascular risk. *Periodontology* 2000. 2020; 83(1): 107-124. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/prd.12299>
2. Sanz M, Marco del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez J, D' Aiuto F, Bouchard P, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol*. 2020; 47(3): 268-288. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13189>
3. Cruz M, Cárdenas S, Moreno F, Moreno S. Enfermedad periodontal y enfermedad cardiovascular: una interacción extrema. *Universitas Médica*. 2015; 56(4): 491-508. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231044020011>
4. Pineda L, Toledo B, Veitia F. Enfermedad periodontal inflamatoria crónica y enfermedades cardiovasculares. *Medicent Electrón*. 2020; 24(2): 337-359. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mdc/v24n2/1029-3043-mdc-24-02-337.pdf>
5. Li C, Lv Z, Shi Z, Zhu Y, Wu Y, Li L, et al. Periodontal therapy for the management of cardiovas-

- cular disease in patients with chronic periodontitis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; 11: 1-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009197.pub3>
6. Berlin Y, Febbraio M, Levin L. Association between apical periodontitis and cardiovascular diseases: a systematic review of the literature. *International Endodontic Journal*. 2017; 50(9): 847-859. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/iej.12710>
  7. Rodrigues T, de Figueiredo J, Figueiredo A, Lopes M, de Almeida A. Association between Chronic Apical Periodontitis and Coronary Artery Disease. *J Endod*. 2014; 40(2): 164-167. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2013.10.026>
  8. Belstrøm D, Damgaard C, Nielsen C, Holmstrøm P. Does a causal relation between cardiovascular disease and periodontitis exist? *Microbes and Infection*. 2012; 14(5): 411-418. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2011.12.004>
  9. Bourgeois D, Inquimbert C, Ottolenghi L, Carrouel F. Periodontal Pathogens as Risk Factors of Cardiovascular Diseases, Diabetes, Rheumatoid Arthritis, Cancer, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease – Is There Cause for Consideration? *Microorganisms*. 2019; 7(10): 1-17. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/microorganisms7100424>
  10. Sarmiento L, Velosa J, Arango D, Villegas M, Latorre C, Escobar F. Relación entre la presencia de enfermedad periodontal y el infarto agudo al miocardio por medio de la proteína C reactiva ultrasensible. Primera parte. *Universitas Odontológica*. 2015; 34(73): 21-30. Disponible en: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.uo34-73.rpep>
  11. Caton J, Armitage G, Berglundh T, Chapple I, Jepsen S, Kornman K, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. 2018; 45(20): S1–S8. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12935>
  12. Van T, Starr J. Unraveling the Link Between Periodontitis and Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2(6): 1-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000657>
  13. Herrera D, Molina A, Buhlin K, Klinge B. Periodontal diseases and association with atherosclerotic disease. *Periodontology* 2000. 2020; 83(1): 66–89. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/prd.12302>
  14. Khumaedi A, Purnamasari D, Wijaya I, Soerose Y. The relationship of diabetes, periodontitis and cardiovascular disease. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019; 13(2): 1675-1678. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.03.023>
  15. Cotti E, Mercurio G. Apical periodontitis and cardiovascular diseases: previous findings and ongoing research. *International Endodontic Journal*. 2015; 48(10): 926–932. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/iej.12506>
  16. Schulz S, Schlitt A, Hofmann B, Schaller H, Reichert S. Periodontal pathogens and their role in cardiovascular outcome. *J Clin Periodontol*. 2020; 47(2): 173–181. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13224>
  17. Martínez M, Camejo L, Sánchez R. Relación entre la enfermedad periodontal y la cardiopatía isquémica. *Correo Científico Médico (CCM)*. 2019; 23(4): 2101-2121. Disponible en: <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/coemed/article/view/3345/1473>
  18. Aarabi G, Zeller T, Seedorf H, Reissmann D, Heydecke G, Schaefer A, et al. Genetic Susceptibility Contributing to Periodontal and Cardiovascular Disease. *Journal of Dental Research*. 2017; 96(6): 610-617. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0022034517699786>
  19. Albandar J, Susin C, Hughes F. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *J Periodontol*. 2018; 89(1): S183–S203. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/JPER.16-0480>
  20. Herrera D, Retamal B, Alonso B, Feres M. Acute periodontal lesions (periodontal abscesses and necrotizing periodontal diseases) and endo-periodontal lesions. *J Clin Periodontol*. 2018; 45(20): S78–S94. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12941>
  21. Liccardo D, Cannavo A, Spagnuolo G, Ferrara N, Cittadini A, Rengo C, et al. Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2019; 20(6): 2-14.

- Disponibile en: <https://doi.org/10.3390/ijms20061414>
22. Yu Y-H, Chasman D, Buring J, Rose L, Ridker P. Cardiovascular risks associated with incident and prevalent periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2014; 42(1): 21-28. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12335>
  23. Slocum C, Kramer C, Genco C. Immune dysregulation mediated by the oral microbiome: potential link to chronic inflammation and atherosclerosis (Review). *J Intern Med*. 2016; 280(1): 114–128. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/joim.12476>
  24. Suzuki J-i, Imai Y, Aoki M, Fujita D, Aoyama N, Tada Y, et al. Periodontitis in Cardiovascular Disease Patients with or without Marfan Syndrome -A Possible Role of Prevotella intermedia-. *PLoS ONE*. 2014; 9(4): 1-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095521>
  25. Tonetti M, Van T and on behalf of working group 1 of the joint EFP/ AAP workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*. 2013; 84(4): S24-S29. Disponible en: <https://doi.org/10.1902/jop.2013.1340019>
  26. Falcao A, Bullón P. A review of the influence of periodontal treatment in systemic diseases. *Periodontology* 2000. 2019; 79(1): 117–128. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/prd.12249>
  27. Pizzicannella J, Diomedede F, Merciaro I, Caputi S, Tartaro A, Guarnieri S, et al. Endothelial committed oral stem cells as modelling in the relationship between periodontal and cardiovascular disease. *J Cell Physiol*. 2018; 233(10): 6734–6747. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jcp.26515>
  28. Vidal F, Cordovil I, Figueredo C, Fischer R. Non-surgical periodontal treatment reduces cardiovascular risk in refractory hypertensive patients: a pilot study. *J Clin Periodontol*. 2013; 40(7): 681-687. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12110>
  29. Qi J, Zihang Z, Zhang J, Park Y, Shrestha D, Jianling B, et al. Periodontal Antibodies and All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality. *Journal of Dental Research*. 2019; 99(1): 51-59. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0022034519884012>
  30. Delange N, Lindsay S, Lemus H, Finlayson T, Kelley S, Gottlieb R. Periodontal disease and its connection to systemic biomarkers of cardiovascular disease in young American Indian/Alaskan natives. *J Periodontol*. 2018; 89(2): 219–227. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0319>
  31. Reichert S, Schulz S, Benten A, Lutze A, Seifert T, Schlitt M, et al. Periodontal conditions and incidence of new cardiovascular events among patients with coronary vascular disease. *J Clin Periodontol*. 2016; 43(11): 918-925. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12611>
  32. Schenkein H, Loos B. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol*. 2013; 40(14): S51–S69. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12060>
  33. Montenegro M, Ribeiro I, Kampits C, Saffi M, Furtado M, Polanczyk C, et al. Randomized controlled trial of the effect of periodontal treatment on cardiovascular risk biomarkers in patients with stable coronary artery disease: Preliminary findings of 3 months. *J Clin Periodontol*. 2019; 46(3): 321–331. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13085>
  34. Sproston N, Ashworth J. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018; 9: 754-765. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>
  35. Isola G, Alibrandi A, Currò M, Matarese M, Ricca S, Matarese G, et al. Evaluation of salivary and serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in patients with periodontal and cardiovascular disease as subclinical marker of cardiovascular risk. 2020; 91(8): 1076-1084. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0446>
  36. Taha I, Naba A. Exploring the extracellular matrix in health and disease using proteomics. *Essays Biochem*. 2019; 63(3): 417-432. Disponible en: <https://doi.org/10.1042/EBC20190001>
  37. Liljestrand J, Paju S, Buhlin K, Rutger G, Sarna S, Nieminen M, et al. Lipopolysaccharide, a possible molecular mediator between periodontitis and coronary artery disease. *J Clin Periodontol*. 2017; 44(8): 784-792. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12751>
  38. Schmitt A, Carra M, Boutouyrie P, Bouchard P.

- Periodontitis and arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2015; 42(11): 977–987. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12467>
39. Romandini M, Lafori A, Romandini P, Baima G, Cordano M. Periodontitis and platelet count: A new potential link with cardiovascular and other systemic inflammatory diseases. *J Clin Periodontol.* 2018; 45(11): 1299–1310. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13004>
  40. Alshihayb T, Kaye E, Zhao Y, Leone C, Heaton B. The impact of periodontitis exposure misclassification bias from partial-mouth measurements on association with diabetes and cardiovascular disease. *J Clin Periodontol.* 2020; 47(12): 1457-1465. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13376>
  41. Holmlund A, Lampa E, Lind L. Oral health and cardiovascular disease risk in a cohort of periodontitis patients. *Atherosclerosis.* 2017; 262: 101-106. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.009>
  42. Naderi S, Merchant A. The Association Between Periodontitis and Cardiovascular Disease: an Update. *Curr Atheroscler Rep.* 2020; 22(52): 1-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00878-0>
  43. Stewart R, West M. Increasing Evidence for an Association Between Periodontitis and Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2016; 133: 549-551. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020869>
  44. Dietrich T, Sharma P, Walter C, Weston P, Beck J. The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *J Clin Periodontol.* 2013; 40(14): S70–S84. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12062>
  45. Caúla A, Lira R, Barretto E, Guimaraes F. The effect of periodontal therapy on cardiovascular risk markers: a 6-month randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2014; 41(9): 875–882. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12290>
  46. McElveen W, Alway D. Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack – Acute Evaluation and Management. En: Alway D, editor. *Stroke Essentials for Primary Care: A Practical Guide.* 1a ed. Bradenton: Springer; 2009. p. 9-33. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-1-59745-433-9\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-59745-433-9_2)
  47. Muñoz E, Suvan J, Buti J, Czesnikiewicz M, Barbosa A, Orlandi M, et al. *Cardiovascular Research.* 2020; 116(1): 28-39. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz201>
  48. LaMonte M, Genco R, Hovey K, Wallace R, Freudenheim J, Michaud D, et al. History of Periodontitis Diagnosis and Edentulism as Predictors of Cardiovascular Disease, Stroke, and Mortality in Postmenopausal Women. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(4): 1-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004518>
  49. Holmlund A, Lampa E, Lind L. Poor Response to Periodontal Treatment May Predict Future Cardiovascular Disease. *Journal of Dental Research.* 2017; 96(7): 768-773. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0022034517701901>
  50. Cotti E, Arrica M, Di Lenarda A, Serri S, Bassaero P, Padeletti L, et al. The perioperative dental screening and management of patients undergoing cardiothoracic, vascular surgery and other cardiovascular invasive procedures: A systematic review. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2017; 24(4): 409-425. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/2047487316682348>
  51. Ferreira J, Girerd N, Bozec E, Machu J, Boivin J, London G, et al. Intima–Media Thickness Is Linearly and Continuously Associated With Systolic Blood Pressure in a Population-Based Cohort (STANISLAS Cohort Study). *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(6). Disponible en: <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003529>
  52. Liu W, Cao Y, Dong L, Zhu Y, Wu Y, Lv Z. Periodontal therapy for primary or secondary prevention of cardiovascular disease in people with periodontitis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019; 12: 1-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009197.pub4>
  53. Garde S, Akhter R, Anh M, Chow C, Eberhard J. Periodontal Therapy for Improving Lipid Profiles in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(15): 1-13. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms20153826>
  54. Patriota Y, Chaves L, Gocke E, Severino P, Soares M, Soares J, et al. Applied Nanotechnologies in Anticoagulant Therapy: From Anticoagulants to

Coagulation Test Performance of Drug Delivery Systems. *Appl. Nano.* 2021; 2(2): 98–117. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/applnano2020009>

55. Muñoz N, Fuentes C, Castillo A, González L, Vecchiola A, Fardella C, et al. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System beyond Blood Pressure Regulation: Molecular and Cellular Mechanisms Involved in End-Organ Damage during Arterial Hypertension. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(7); 1-17. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms17070797>
56. Beck J, Papapanou P, Philips K, Offenbacher S. Periodontal Medicine: 100 Years of Progress. *Journal of Dental Research.* 2019; 98(10): 1053–1062. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0022034519846113>

**Recibido:** 16 julio 2021

**Aceptado:** 23 diciembre 2022