



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE ODONTOLOGÍA**

“Enfermedad periodontal como factor de riesgo del aterosclerosis”

Trabajo de Titulación para optar al título de Odontóloga

Autora:

Orozco Yanza Katherin Alexandra

Tutor:

Dr. Xavier Guillermo Salazar Martínez

Riobamba, Ecuador. 2024

DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, Katherin Alexandra Orozco Yanza, con cédula de ciudadanía 0605325497, autora del trabajo de investigación titulado: "Enfermedad periodontal como factor de riesgo del aterosclerosis", certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 26 de Julio del 2024.



.....
Katherin Alexandra Orozco Yanza

C.I. 0605325497

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado del trabajo de investigación “Enfermedad periodontal como factor de riesgo del aterosclerosis”, presentado por Katherin Alexandra Orozco Yanza, con cédula de identidad número 0605325497, emitimos el DICTAMEN FAVORABLE, conducente a la APROBACIÓN de la titulación. Certificamos haber revisado y evaluado el trabajo de investigación y cumplida la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

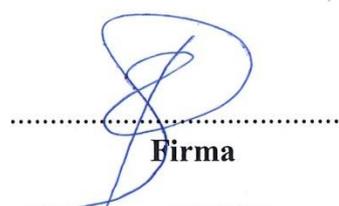
De conformidad a la normativa aplicable firmamos, el 26 de Julio del 2024 en la ciudad de Riobamba

Dr. Cristian David Guzmán Carrasco
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



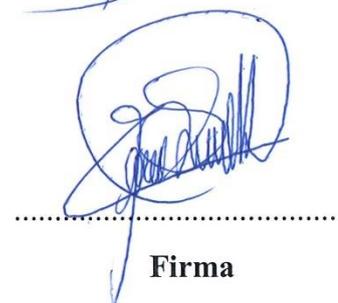
.....
Firma

Dr. Raciél Jorge Sánchez Sánchez
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



.....
Firma

Dr. Xavier Guillermo Salazar Martínez
TUTOR



.....
Firma

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación “Enfermedad periodontal como factor de riesgo del aterosclerosis” por Katherin Alexandra Orozco Yanza, con cédula de identidad número 0605325497, bajo la tutoría del Dr. Xavier Guillermo Salazar Martínez; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba el 26 de Julio del 2024.

Dra. Omarys Chang Calderin

PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



.....
Firma

Dr. Cristian David Guzmán Carrasco

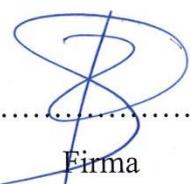
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



.....
Firma

Dr. Raciél Jorge Sánchez Sánchez

MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



.....
Firma



Dirección
Académica
VICERRECTORADO ACADÉMICO

en movimiento



UNACH-RGF-01-04-08.17
VERSIÓN 01: 06-09-2021

CERTIFICACIÓN

Que, **OROZCO YANZA KATHERIN ALEXANDRA** con CC: **0605325497**, estudiante de la Carrera de **ODONTOLOGÍA**, Facultad de **CIENCIAS DE LA SALUD**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado "**ENFERMEDAD PERIODONTAL COMO FACTOR DE RIESGO DEL ATEROSCLEROSIS**", cumple con el 8%, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **TURNITIN**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente, autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 08 de Julio de 2024

Dr. Xavier Guillermo Salazar Martínez
TUTOR

Dr. Xavier Salazar
PERIODONCIA-IMPLANTES
0603009101

DEDICATORIA

El presente trabajo lo dedico a Dios, gracias a él he logrado concluir mi carrera, por ser siempre quien ha guiado mi camino.

A mis padres por haberme forjado como la persona que soy actualmente por su amor y sacrificio, sus bendiciones a diario me protegen y me llevan por el camino del bien. A mis hermanos que son mi ejemplo, quienes me mostraron el amor y el servicio hacia las demás personas. Gracias por creer en mí desde el principio, por ser mi apoyo emocional y económico, gracias por ser parte de este largo viaje para lograr mi sueño de ser Odontóloga.

A mis docentes de la carrera de Odontología, su dedicación, conocimiento y pasión por la enseñanza han sido cruciales en mi formación académica y profesional. Su dedicación y apoyo en el proceso de aprendizaje han sido esenciales. Gracias por su invaluable contribución a la educación y por hacer una diferencia significativa en mi vida.

Por último, a mis amigos y amigas que siempre me apoyaron y me ayudaron. Las risas compartidas, horas de estudio han hecho esta experiencia universitaria mucho más agradable.

Katherin Alexandra Orozco Yanza

AGRADECIMIENTO

Mi agradecimiento especial a mi tutor académico Dr. Xavier Guillermo Salazar Martínez por ser mi guía en este proceso, quien, con su confianza y conocimiento me orientó en el desarrollo de este trabajo. A la Universidad Nacional de Chimborazo por darme la oportunidad de pertenecer a tan prestigiosa institución de la que me llevo la mejor experiencia estudiantil. A todos mis docentes quienes me compartieron sus conocimientos los que me han permitido desempeñarme de la mejor manera en esta vida universitaria y como ser humano.

Katherin Alexandra Orozco Yanza

ÍNDICE GENERAL

DECLARATORIA DE AUTORÍA	
DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR	
CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL	
CERTIFICADO ANTIPLAGIO	
DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTO	
ÍNDICE GENERAL	
ÍNDICE DE TABLAS	
ÍNDICE DE FIGURAS	
RESUMEN	
ABSTRACT	
CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN.....	14
CAPÍTULO II MARCO TEORICO	17
2.1 ENFERMEDAD PERIODONTAL.....	17
2.1.1 Epidemiología	17
2.1.2 Fisiopatología:	17
2.2 PATÓGENOS EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.....	19
2.2.1 Consecuencias	19
2.2.2 Clasificación.....	20
2.2.3 Tratamiento	24
2.3 ATEROSCLEROSIS.....	25
2.3.1 Epidemiología	25
2.3.2 Consecuencias del aterosclerosis.....	26
2.3.3 Fisiopatología.....	27
2.4 RELACIÓN DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y ATEROSCLEROSIS	30
CAPÍTULO III METODOLOGÍA.....	34
3.1 Pregunta pico.....	34
3.2 Criterios de selección	35
3.2.1 Criterios de inclusión.....	35
3.2.2 Criterios de exclusión	35

3.3	Tipo de estudio.....	35
3.4	Procedimiento de la recuperación de la información y fuentes documentales	36
CAPÍTULO IV VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE ESTUDIOS		39
4.1	Número de publicaciones por año.....	39
4.2	Publicaciones por factor de impacto y año de publicación.....	40
4.3	Número de publicaciones por promedio de conteo de citas	41
4.4	Publicaciones por cuartil.....	42
4.5	Publicaciones por área y base de datos.....	43
4.6	Publicaciones por tipo de estudio y área	44
4.7	Publicaciones por tipo de estudio y enfoque de investigación	45
4.8	Publicaciones por tipo de estudio y base de datos	46
4.9	Publicaciones por base de datos.....	47
4.10	Publicaciones por país	48
CAPITULO V RESULTADOS Y DISCUSIÓN.		49
5.1	RESULTADOS.....	49
5.1.1	Revisar la evidencia científica publicada acerca de la enfermedad periodontal y aterosclerosis para conocer la conexión patológica de ambas	49
5.1.2	Determinar los cambios de biomarcadores inflamatorios en pacientes afectados periodontalmente	53
5.1.3	Identificar las bacterias periodontopatógenas específicas y las alteraciones que produce en la aterosclerosis.	57
5.1.4	Conocer el efecto del tratamiento periodontal en el desarrollo y evolución del aterosclerosis.	64
6.	DISCUSIÓN.....	67
7.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.	71
	CONCLUSIONES.....	71
	RECOMENDACIONES.....	73

8. BIBLIOGRAFÍA.....	74
9. ANEXOS.....	81

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Categorización de la Periodontitis.....	22
Tabla 2. Grados de la Periodontitis.....	23
Tabla 3. Pregunta PICO	34

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Manifestaciones clínicas.....	19
Gráfico 2. Formas de Periodontitis	20
Gráfico 3. Factores de riesgo.....	26
Gráfico 4. Ecuaciones de búsqueda.	37
Gráfico 5. Algoritmo de búsqueda.....	38
Gráfico 6. Número de publicaciones por año.....	39
Gráfico 7. Publicaciones por factor de impacto y año de publicación.....	40
Gráfico 8. Número de publicaciones por promedio de conteo de citas	41
Gráfico 9. Publicaciones por cuartil.....	42
Gráfico 10. Publicaciones por área y base de datos.....	43
Gráfico 11. Publicaciones por tipo de estudio y área.....	44
Gráfico 12. Publicaciones por tipo de estudio y enfoque de investigación	45
Gráfico 13. Publicaciones por tipo de estudio y base de datos	46
Gráfico 14. Publicaciones por base de datos	47
Gráfico 15. Publicaciones por país	48
Gráfico 16. Cuadro Resumen	53
Gráfico 17. Cuadro Resumen	57
Gráfico 18. Cuadro Resumen	63
Gráfico 19. Cuadro Resumen	66

RESUMEN

La finalidad de este proyecto de investigación es revisar la evidencia científica publicada acerca de la enfermedad periodontal y aterosclerosis para conocer la conexión patológica de ambas. Elaborado a partir de una revisión de la literatura científica con base en las indicaciones de PRISMA (Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analysis). Además de determinar los cambios de biomarcadores inflamatorios en pacientes afectados periodontalmente, identificar las bacterias periodontopatógenas específicas y las alteraciones que produce en la aterosclerosis y conocer el efecto del tratamiento periodontal en el desarrollo y evolución del aterosclerosis. Para ello, se utilizaron artículos científicos indexados en revistas de alto impacto a través de bases de datos como PubMed, Dialnet, Redalyc, Elsevier, y Scielo en un periodo de 10 años es decir del 2014 al 2024, donde se seleccionó 69 publicaciones de excelencia para el proceso de revisión. Resultando que existe varios mecanismos por los cuales se relacionan estas dos patologías como son los factores de riesgo en común, la inflamación de ambas enfermedades, la diseminación de bacterias orales en el torrente sanguíneo. Así mismo existe cambios en los biomarcadores en pacientes con enfermedad periodontal como la piridinolina, prostaglandina E2, interleuquina 17, interleucina-1, proteína C reactiva (PCR), la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral alfa. Sumando a esto, las bacterias que mayormente se han encontrado en las placas ateroscleróticas son *Porphyromona gingivalis*, *Aggregatebacter actinomycetencomitans*, y en menor cantidad *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, éstas gracias a sus toxinas y a sus componentes provocan que se exacerbe la aterosclerosis y finalmente no existe mucha evidencia que corrobore que el tratamiento periodontal pueda disminuir el riesgo a padecer aterosclerosis, sin embargo, reduce los biomarcadores de la enfermedad aterosclerótica por lo que podría mejorar la función endotelial.

Palabras claves: aterosclerosis, enfermedad periodontal, mecanismo de acción, terapia periodontal, bacterias periodontopatógenas, biomarcadores

ABSTRACT

This research project aims to review the scientific evidence on the connection between periodontal disease and atherosclerosis. The study follows the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines, analyzing changes in inflammatory biomarkers in patients with periodontal disease, identifying specific periodontopathogenic bacteria, examining their impact on atherosclerosis, and evaluating the effects of periodontal treatment on the progression of atherosclerosis. High-impact scientific articles from databases such as PubMed, Dialnet, Redalyc, Elsevier, and Scielo, published between 2014 and 2024, were reviewed, with 69 publications selected for analysis.

The findings reveal several mechanisms linking these two pathologies, including shared risk factors, the inflammatory processes of both diseases and the spread of oral bacteria into the bloodstream. Notable changes in biomarkers in patients with periodontal disease include pyridoxine, prostaglandin E2, interleukin-17, interleukin-1, C-reactive protein (CRP), interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha. The bacteria predominantly found in atherosclerotic plaques are *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, with smaller quantities of *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, and *Fusobacterium nucleatum*. These bacteria, through their toxins and components, exacerbate atherosclerosis. Although there is limited evidence to confirm that periodontal treatment reduces the risk of atherosclerosis, it does lower biomarkers of atherosclerotic disease, potentially improving endothelial function.

Keywords: atherosclerosis, periodontal disease, mechanism of action, periodontal therapy, periodontopathogenic bacteria, biomarkers



Revisado electrónicamente por:
NELLY ESTELA
MOREANO OJEDA

Reviewed by:

Dra. Nelly Moreano

ENGLISH PROFESSOR

C.C. 1801807288

CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN.

Las arterias de gran y mediano calibre están afectadas por la enfermedad inflamatoria crónica conocida como aterosclerosis. Esta se considera una de las principales causas de enfermedad cardiovascular, involucra células, lípidos y tejido de desecho en la íntima vascular, restringiendo el flujo sanguíneo y provocando hipoxia tisular severa. (1)(2). Su frecuencia es de aproximadamente el 50% en individuos de 30 años y su incidencia está aumentando. En la mayoría de los países, incluido Ecuador, es una de las principales causas de muerte. (3)(4)

Los procesos inflamatorios-infecciosos afectan el organismo, y la enfermedad periodontal no es una excepción, dado que se considera una patología inflamatoria crónica multifactorial que se caracteriza por una destrucción progresiva del tejido periodontal. Se cree que esta infección puede actuar como colaborador de enfermedades tan graves como la aterosclerosis.(5)

La caries dental, cáncer bucal, periodontitis grave y pérdida de dientes son las enfermedades bucodentales más frecuentes, según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se estima que la periodontitis grave que afecta a mil millones de personas en todo el mundo y representa alrededor del 50 al 60 % de la población total, es una de las principales causas de pérdida de dientes. Además, es la sexta patología más común en todo el mundo.(6)

Otros estudios realizados muestran una alta prevalencia, en Europa, especialmente en Alemania con el 76% de la población mayor de 65 años. En Hong Kong, la incidencia es del 38,9 % en edades de 35 a 40 y del 44 % en personas de 65 a 74 años. La afección es por encima de los 30 años en Estados Unidos con el 47%, y esta cifra aumenta rápidamente al 70% para mayores de 65 años. (7)(8)

En Ecuador afecta del 20 y el 50% de la población, con una tasa de prevalencia del 70% en personas mayores de 65 años y en el grupo masculino con el 56,4%. Un estudio publicado por la Sociedad Ecuatoriana de Periodoncia en 2015 encontró que el 53% de la población padece esta enfermedad. En Cuenca en el año 2018 el 44,2%. Estos resultados sugieren que la enfermedad periodontal es una condición dental común en Ecuador. (9)

Existe evidencia clara de que ambas patologías están asociadas con una alta morbilidad y mortalidad en todo el mundo, sugiriendo que la inflamación oral crónica puede contribuir al proceso inflamatorio que ocurre en las arterias promoviendo la formación de placa de ateroma lo cual incide a la propia inflamación local a través de la liberación de mediadores químicos o por la diseminación de bacterias periodontopatógenas en la circulación, provocando la disfunción del endotelio de los vasos sanguíneos y dando paso a la etapa inicial de aterosclerosis. A pesar de esta conexión, aún no se ha llegado a una conclusión definitiva sobre una conexión directa entre ambas enfermedades.

En consecuencia, se puede suponer que las bacterias de la placa dental no sólo influyen localmente en la cavidad oral, sino que también pueden contribuir al desarrollo de algunas enfermedades y entre ellas la aterosclerosis, es por eso, que es indispensable conocer la conexión patológica de estas. Este problema es especialmente relevante dado que ambas patologías son condiciones que pueden ser prevenibles y tratables. Sin embargo, la falta de consenso científico sobre la relación entre ambas y la falta de conciencia pública acerca de la salud bucal en relación con la salud cardiovascular pueden llevar a un subdiagnóstico y un manejo inadecuado de estas afecciones.

Además, tiene una importancia social ya que, muchos pacientes pueden no estar informados sobre la relación entre ambas enfermedades, lo que puede llevar a una falta de motivación para mantener una buena higiene bucal y realizar visitas regulares al odontólogo. En este contexto, es crucial establecer un enfoque multidisciplinario en el abordaje de ambas. La colaboración entre médicos y odontólogos permitirá un diagnóstico y tratamiento temprano, lo que a su vez ayudará a reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares y mejorará la salud bucal.

El trabajo actual se llevó a cabo porque era viable y, sobre todo, respaldado por un profesional especialista en periodoncia que conoce y domina el tema. El acceso a una variedad de bases de datos científicas proporciona fuentes bibliográficas de alta calidad y garantiza un trabajo bien documentado para resolver la problemática planteada. Los beneficiarios directos son estudiantes, profesionales, odontólogos y público en general que necesitan información actualizada y relevante para resolver dudas sobre este tema.

Este estudio se realizó mediante una revisión sistemática de la literatura y un análisis detallado de artículos científicos de alta calidad dentro de los primeros 4 cuartiles (Q) y evaluados en índices de calidad como Scimago Journal Ranking (SJR). además, de los últimos 10 años (2014 - 2024) obtenido de diversas bases de datos científicas como fueron Scielo, PubMed, Dialnet, Elsevier y Redalyc.

El propósito de la investigación es revisar la evidencia científica publicada acerca de la enfermedad periodontal y aterosclerosis para conocer la conexión patológica de ambas, determinar los cambios de biomarcadores inflamatorios en pacientes afectados periodontalmente, identificar las bacterias periodontopatógenas específicas y las alteraciones que produce en la aterosclerosis y conocer el efecto del tratamiento periodontal en el desarrollo y evolución del aterosclerosis.

CAPÍTULO II MARCO TEORICO

2.1 ENFERMEDAD PERIODONTAL

Se considera una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial, la acumulación de biopelículas bacterianas en los dientes es la principal causa. La Organización Mundial de la Salud (OMS), lo considera uno de los principales problemas de salud bucal en todo el mundo. (5)

La contaminación y la destrucción de los tejidos de soporte del diente, como el epitelio, el tejido conectivo, el hueso alveolar, el ligamento periodontal y el cemento radicular, son el resultado de interacciones dinámicas complejas entre patógenos bacterianos específicos, respuestas inmunitarias destructivas del huésped y factores ambientales como el tabaquismo. (6)

2.1.1 Epidemiología

La enfermedad periodontal se encuentra en el 6° lugar de las patologías más recurrentes a nivel mundial, la tercera edad es la más vulnerable. Los datos epidemiológicos van a depender de los factores locales y de cada país.(6)

2.1.2 Fisiopatología:

En la placa subgingival, microscópicamente se puede observar bacterias y neutrófilos. Estos neutrófilos se sienten atraídos por moléculas secretadas por microorganismos conocidas como péptidos quimiotácticos hacia la bolsa periodontal o al surco gingival. Además, las bacterias también pueden dañar las células epiteliales, provocando que libere moléculas llamadas citoquinas, que atraen más glóbulos blancos (principalmente neutrófilos) al surco, estos pueden fagocitar y así eliminarlos. (10)

Si hay demasiadas bacterias en el neutrófilo, provoca un daño tisular por las enzimas tóxicas liberadas. Por lo tanto, los neutrófilos son tanto una ayuda como un daño potencial. En algunos casos, el papel protector de estos puede resultar beneficioso al reducir la carga bacteriana y prevenir el desarrollo de gingivitis. Sin embargo, si la placa se vuelve excesiva, los neutrófilos y las barreras de células epiteliales son insuficientes para controlar la

infección. En estos casos, el tejido de las encías se inflama significativamente y se produce una gingivitis clínica. Los síntomas aparecen después de 10 a 20 días. Se caracteriza por enrojecimiento, inflamación, dolor y sangrado después del sondaje. (11)

Si no se trata, las moléculas de la superficie bacteriana, como el lipopolisacárido (LPS), aumentan, estimulando la síntesis de citocinas y mediadores inflamatorios dando como resultado la liberación de las metaloproteinasas de la matriz (MMPs), que promueven la remodelación de la matriz extracelular y la destrucción ósea. (12)

Los fagocitos (neutrófilos y macrófagos) migran al lugar de la lesión para iniciar el proceso inflamatorio. El epitelio gingival es responsable de mediarlo, liberando mediadores químicos como la prostaglandina E2 (PGE2), la interleucina (IL) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), atrayendo a los neutrófilos. Las citocinas estimulan a los hepatocitos para que secreten proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva en la inflamación crónica sistémica, si la respuesta inflamatoria aguda no es suficiente.(13)

Estos fagocitos presentan receptores particulares en su membrana plasmática que identifican y se unen a las moléculas de superficie bacterianas. Algunos de estos receptores son los receptores tipo Toll-like (TLR). Los patógenos son más susceptibles a la acción de estos fagocitos porque hay proteínas similares en el sistema del complemento plasmático. Los microorganismos son asesinados después de que las células como monocitos y macrófagos eliminen los desechos (tejido necrótico y neutrófilos apoptóticos) de manera efectiva. (14)

Si el sistema inmunológico es eficaz, se van a eliminar las bacterias y no va a existir daños alrededor de los dientes. Sin embargo, la inflamación periodontal aguda se vuelve crónica y se liberan mediadores adicionales si la proliferación bacteriana continúa. Estos sucesos hacen que las células inmunitarias, como las células T y los monocitos, se desarrollen. Un proceso inflamatorio prolongado conduce a la resorción del hueso alveolar por parte de los osteoclastos, a la rotura de las fibras de los ligamentos por las MMP y a la formación de tejido de granulación. (15)

2.2 PATÓGENOS EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

No está claro qué patógenos inician la enfermedad, pero varias especies, incluidas *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia*, y *Prevotella intermedia* están asociados en la destrucción del periodonto. El consorcio de bacterias más fuertemente implicadas es *P. gingivalis*, *T. denticola* y *T. forsythia*, se encuentran habitualmente en la placa subgingival y comprenden un "complejo rojo". (16)

Gráfico 1. Manifestaciones clínicas



Elaborado por: Katherin Alexandra Orozco Yanza

2.2.1 Consecuencias

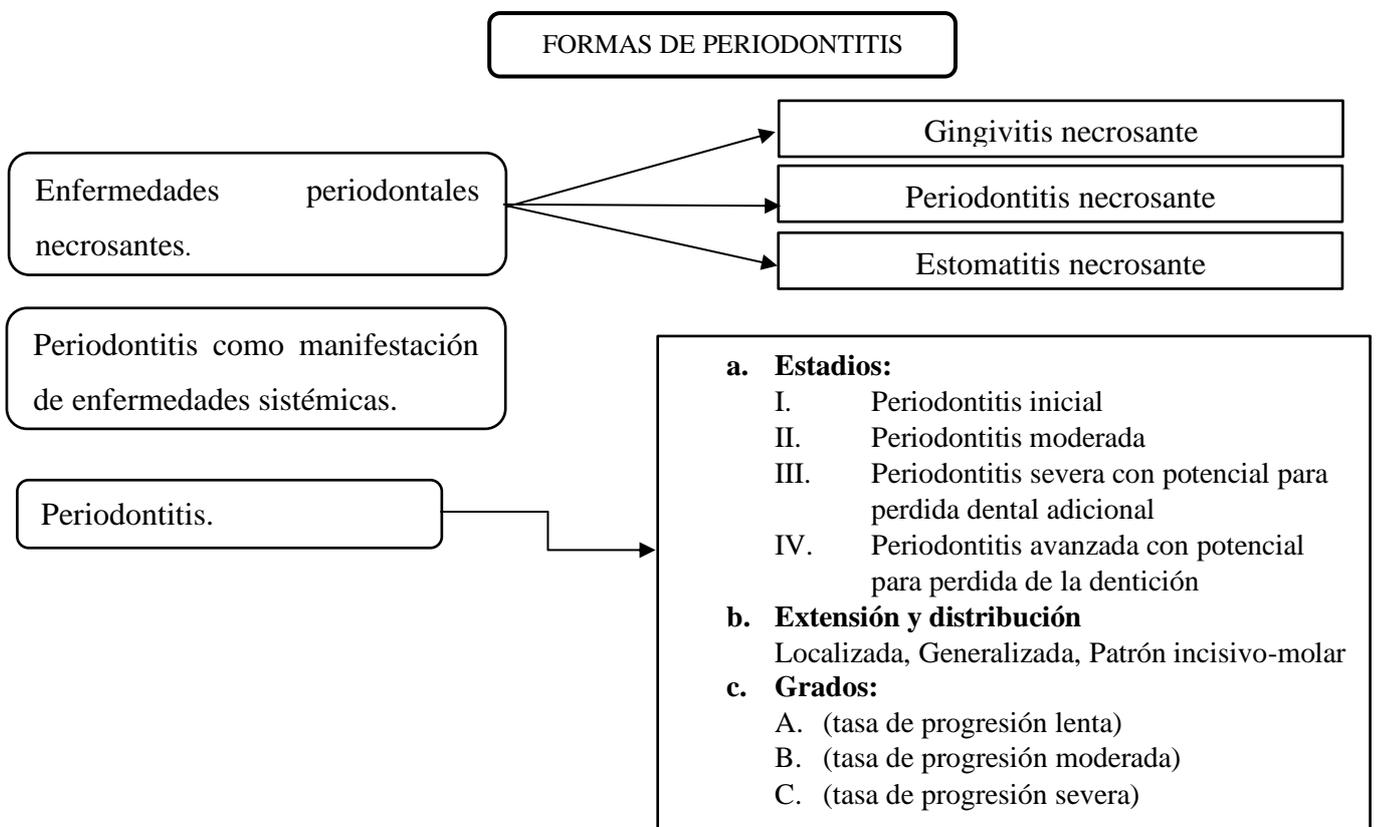
Algunos estudios demuestran que la enfermedad periodontal puede tener un impacto negativo en la calidad de vida de las personas. Los efectos que tiene esta enfermedad incluyen: agravamiento, dolor, función masticatoria limitada, problemas para hablar, halitosis, puede ser la causa de otras enfermedades sistémicas. También afecta la apariencia, autoestima y la salud mental del paciente.(17)

2.2.2 Clasificación

La clasificación periodontal de 1993 tuvo una vigencia de 18 años, pero tuvo sus inconvenientes. Entre ellos, la periodontitis crónica severa en comparación con la agresiva no había criterios claros en su diagnóstico. Además, aún no se han identificado características compatibles con la salud periodontal.(18) Durante este período, la investigación científica proporcionó nueva información sobre la influencia de factores de riesgo locales, genéticos, o sistémicos en la enfermedad periodontal, respuesta inmune inflamatoria, invasión microbiana y aparición de nuevas enfermedades como mucositis y periimplantitis. Para ello, reunieron a 120 expertos, 50 de cada asociación, es decir de la Academia Americana de Periodoncia (AAP) y la Federación Europea de Periodoncia (EFP) y 20 de otras partes del mundo en el año 2017 para actualizaciones y proponer una nueva clasificación basada en evidencia científica sólida. (19)

Categoriza tres formas de periodontitis:

Gráfico 2. Formas de Periodontitis



Elaborado por: Katherin Alexandra Orozco Yanza

2.2.2.1 1. Enfermedades periodontales necrosantes

La gingivitis y la periodontitis ulcerosa necrotizante se encuentran en este grupo ya que tienen tres características clínicas típicas: necrosis papilar interproximal, dolor y sangrado.(18)

- Gingivitis necrosante

Se trata de un proceso inflamatorio agudo del tejido gingival caracterizado por necrosis y ulceración de las papilas interdentes, dolor y sangrado de las encías. Otros signos asociados con esta afección pueden incluir sialorrea en niños, mal aliento, linfadenopatía regional, pseudomembranas y fiebre

- Periodontitis necrosante.

Patología inflamatoria en el tejido periodontal caracterizado por necrosis o ulceración de las papilas interdentes, dolor, sangrado gingival y pérdida ósea de manera rápida. Además, existe otros signos relacionados con esta afección que pueden ser mal aliento, pseudomembranas, inflamación de los ganglios linfáticos y fiebre.(18)

- Estomatitis necrosante.

Esta enfermedad ocurre más en pacientes comprometidos sistémicamente, es una patología inflamatoria grave del tejido periodontal y de la cavidad bucal. La necrosis de los tejidos blandos puede extenderse más de la encía por lo que el hueso queda expuesto a través de la mucosa alveolar, lo que provoca osteítis a gran escala y formación de sequestro óseo. (18)

2.2.2.2 2. Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas

Existen enfermedades que favorecen la aparición temprana de una periodontitis severa ya que pueden afectar los tejidos del periodonto, esto puede ser por:

- Influir en el comienzo o progresión de la enfermedad periodontal. (18)
- Afectar los tejidos de soporte del periodonto, y no se asocia con la inflamación causada por el biofilm. (18)

Entre estas enfermedades incluyen el síndrome de Papillon-Lefevre, diabetes mellitus, deficiencia de adhesión de leucocitos; trastornos genéticos como síndrome de Down, neutropenia severa; enfermedades que afectan la mucosa oral y el tejido gingival como epidermólisis bullosa distrófica; patologías que alteran a los tejidos conectivos como lupus eritematoso sistémico , angioedema; trastornos metabólicos y endócrinos como enfermedad

de Gaucher, obesidad; enfermedades de inmunodeficiencia adquirida como VIH, neutropenia adquirida y entre otras. (20)(21)

2.2.2.3 3. Periodontitis

Les clasifica por estadios (I, II, III y IV), y grados de progresión (A, B, C)

Tabla 1. Categorización de la Periodontitis

	Periodontitis	Etapa I	Etapa II	Etapa III	Etapa IV
Gravedad	Pérdida de inserción	1-2 mm	3-4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Pérdida ósea radiográfica	Tercio coronal <15%	Tercio coronal 15 – 33 %	Hasta el tercio medio o apical de la raíz	Se extiende al tercio medio o apical de la raíz
	Pérdida de dientes	Sin pérdida		≤ 4 dientes	≥ 5 dientes
Complejidad	Local	Sondaje: máximo 4 mm Pérdida ósea horizontal	Sondaje: máximo 5 mm Pérdida ósea horizontal	Sondaje: ≥6mm Pérdida ósea vertical ≥3 mm Compromiso de furca: Clase II o III Defecto moderado de reborde	Necesidad de rehabilitación compleja por: Trauma oclusal secundario Problemas masticatorios Movilidad II Defectos severos en el reborde, Menos de 20 dientes remanentes (10 pares antagonistas)

Extensión y distribución	Localizada (< 30% de los dientes involucrados) Generalizada (>30% de los dientes involucrados) Patrón molar/incisivo
--------------------------	--

Grados: es un indicador de la tasa de progresión o velocidad. Se categoriza en lenta (A), moderada (B) y rápida (C).

Tabla 2. Grados de la Periodontitis

	Grado		Progresión lenta: A	Progresión moderada: B	Progresión rápida: C
Criterio principal	Evidencia directa de progresión	Pérdida ósea radiográfica o PIC	Sin pérdida en más de 5 años	En más de 5 años Pérdida ósea: <2 mm	En más de 5 años Pérdida ósea: ≥ 2 mm
	Evidencia indirecta	% de pérdida ósea/años	< 0.25	0.25 – 1	>1
		Fenotipo	Niveles bajos de destrucción con cantidad grande de depósitos de biopelícula	Destrucción proporcional al depósito de biopelícula	Destrucción excede los depósitos de biopelícula; períodos de progresión rápida o enfermedad de inicio temprano (ejemplo, patrón molar/incisivo, falta de respuesta al tratamiento)
Criterios modificables	Factores de riesgo	Fumar	No	< 10 cigarrillos	≥ 10 cigarrillos al día
		Diabetes	Sin diagnóstico	HbA1c : <7.0% en pacientes con diabetes	HbA1c : ≥7.0% en pacientes con diabetes
Impacto como riesgo sistémico	Inflamación	proteína C reactiva	<1 mg/L	1 a 3 mg/L	> 3 mg/L

Elaborado por: Katherin Alexandra Orozco Yanza

2.2.3 Tratamiento

Tratamientos no quirúrgicos

- Raspado y alisado: se puede utilizar curetas o ultrasonido para eliminar las bacterias que se encuentran en la superficie de los dientes y debajo de las encías.(22)
- Antibióticos: los tópicos pueden incluir un enjuague bucal o uno que se coloca en las bolsas periodontales. Y los antibióticos orales para combatir las bacterias que causan la infección.(22)(23)
- Los mecanismos asociados con la administración oral de probióticos a nivel periodontal aún no están completamente dilucidados. Sin embargo, este tratamiento ha demostrado un efecto inhibitor de las bacterias presentes en las biopelículas periodontales, como las *Streptococcus mutans*, *Streptococcus gordonii*, *Tannerella forsythia* y *Actinomyces naeslundii*. (17)

Tratamientos quirúrgicos

Estos tipos de tratamiento se utilizan cuando la enfermedad periodontal avanza, por ejemplo:

- Cirugía de colgajo: conocida como cirugía de reducción de bolsas. El especialista, en este caso el periodoncista hace una incisión a nivel de la encía con el objetivo de exponer la raíz del diente, lo que se realiza un raspado y alisado a campo abierto. A menudo causa pérdida ósea la enfermedad periodontal por lo que es recomendable remodelar el hueso subyacente antes de cerrar el colgajo.(22)
- Injertos de tejidos blandos: al perder tejido gingival se expone parte de la raíz por lo que es necesario un injerto ya sea del tejido de la boca o de otro lugar y agregándolo al área afectada. Esto ayuda a que sea más estético ya que reduce la pérdida de tejido gingival y cubre las raíces. (24)
- Injerto óseo: se realiza cuando la enfermedad periodontal destruye el hueso alrededor de las raíces de los dientes con el objetivo de prevenir la pérdida de dientes,

esto se puede consistir en pequeños fragmentos del propio hueso, hueso sintético o de material donado. (25)

- **Regeneración tisular guiada:** Esto permite que los huesos destruidos por las bacterias se regeneren. Un método implica colocar una sustancia específica entre el hueso existente y el diente. Este material impide que el tejido no deseado se desarrolle en el área de curación y permite que el hueso vuelva a crecer. (26)
- **Proteína estimulante de tejidos:** se coloca un gel especial en la raíz. Este tiene la misma proteína que el esmalte de los dientes en desarrollo, lo que ayuda al crecimiento sano de tejidos y hueso.(27)

2.3 ATEROSCLEROSIS

Es una patología inflamatoria crónica en la cual se ve afectado las arterias grandes y medianas siendo una de las principales causas subyacentes de la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular. Alteran en especial tres funciones sustanciales del cuerpo como son: endotelio, respuesta inflamatoria y la formación de coágulos. (28)

2.3.1 Epidemiología

La prevalencia de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica es aproximadamente del 50% en personas de 30 años o más sin afecciones médicas conocidas.(11)

Gráfico 3. Factores de riesgo



Elaborado por: Katherin Alexandra Orozco Yanza

2.3.2 Consecuencias del aterosclerosis

Afecta a las arterias en las diferentes partes del cuerpo humano. Pueden ser las arterias que irrigan el corazón conocidas como arterias coronarias, en el cerebro (carótida, vertebral y cerebral) y extremidades inferiores (arterias ilíacas y femorales). (29).

Dependiendo del lecho vascular afectado, las manifestaciones clínicas incluyen:

En el cerebro cursa clínicamente como:

- Accidente cerebrovascular agudo (ACVA) (29)
- Accidente isquémico transitorio (AIT)(29)
- Episodios repetidos pueden desembocar en una demencia multiinfarto. (29)

En las arterias coronarias:

- Aparición de síndrome coronario agudo. (29)
- Infarto agudo de miocardio (IAM) o muerte súbita. (29)

En las arterias periféricas:

- Claudicación intermitente. (29)
- Isquemia aguda de los miembros inferiores.(29)

2.3.3 Fisiopatología

2.3.3.1 La acumulación de LDL inicia la inflamación vascular

Este proceso comienza con la acumulación de lipoproteínas plasmáticas en el espacio subendotelial en áreas de alteración del flujo sanguíneo y disfunción endotelial. Cuando hay hipercolesterolemia, se promueve la entrada continua de lípidos, la retención de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la sangre, lo que es uno de los primeros sucesos asociados al desarrollo de lesiones ateroscleróticas. (30)

Puede penetrar la pared arterial, depositarse y acumularse entre las células, liberar radicales libres, provocar la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad y liberar partículas proinflamatorias, como resultado, las arterias se engrosan naturalmente como resultado del estrés hemodinámico.(31)

Las células endoteliales comienzan a liberar moléculas de adhesión, como células del músculo liso quimionas y la molécula de adhesión vascular tipo 112, que atraen neutrófilos, monocitos y linfocitos. En la pared arterial, se producen proteoglicanos, colágeno y fibras elásticas en la matriz extracelular, y los monocitos dentro del tejido vascular se convierten en macrófagos, que fagocitan los lípidos convirtiéndose en células espumosas. Microscópicamente, los macrófagos ricos en colesterol son "células espumosas" que desencadenan una cascada inflamatoria para formar fibroadenomas en etapa temprana que se desarrollan durante los primeros 10 a 30 años de vida.(32) (33)

Para la progresión de la lesión es esencial la proliferación de macrófagos ya que intensifica la respuesta inflamatoria al estimular otras células endoteliales e inflamatorias, promoviendo la liberación de proteoglicanos y la muerte celular, además, forma reservas de lípidos con centros necróticos y tejido fibrótico en la periferia, pero por debajo del endotelio, con lo que se consolida la lesión conocida como placa fibrosa, que persiste durante la vida.(34)

Alrededor de los 55 años o más ocurre la formación progresiva del ateroma que se caracteriza por un adelgazamiento específico de la capa fibrosa debido a la actividad enzimática haciéndola susceptible a romperse (de ahí el nombre clínico placa vulnerable); si esto ocurre puede causar obstrucción aguda del vaso debido a que quedan expuestas sustancias trombogénicas en la sangre o puede no desencadenar una respuesta de tal magnitud pero esto no elimina el riesgo de una nueva ruptura en la lesión.(35)

Hoy en día, el endotelio vascular se considera un órgano que se sabe que mantiene la función cardiovascular al secretar vasodilatadores, agentes fibrinolíticos y agentes antitrombóticos en respuesta a una lesión externa, pero cuando este se ve afectado, las funciones también, por lo que se liberan factores protrombóticos siendo favorable para la agregación plaquetaria, atracción de monocitos y oxidación de LDL dando lugar a la aparición de placas ateroscleróticas. (36)

La propagación y aparición de las lesiones ateroscleróticas están influenciadas por la interacción de los mecanismos inmunológicos y los factores metabólicos. Se han identificado varias afecciones que causan daño y disfunción endotelial, como el hipercolesterolemia, la diabetes mellitus, la hipertensión y el tabaquismo, aunque no se conoce completamente qué desencadena el proceso. (37)

El depósito de glóbulos blancos (principalmente macrófagos) es característico del aterosclerosis. La acumulación de lípidos en los macrófagos provoca inflamación, favoreciendo y potenciando el desarrollo de esta enfermedad. Esto significa que la inflamación y el desarrollo de lesiones ateroscleróticas forman un circuito de retroalimentación positiva.(16)

2.3.3.2 Diagnóstico

La ecografía Doppler, resonancia magnética, la tomografía computarizada (TC), pruebas de medicina nuclear, las pruebas de disfunción endotelial, la TC de haz de electrones son exámenes que consiguen proporcionar información sobre la carga del aterosclerosis.(38)

2.3.3.3 Biomarcadores

En la sangre existe sustancias que enuncian inflamación lo que es valioso porque podrían ayudar a detectar incidentes cardiovasculares anticipadamente, entre los que destacan:

- **Fibrinógeno:** es una proteína, se produce en el hígado, se encuentra aumentada en las infecciones crónicas. Según la literatura, los valores normales oscilan entre 200 y 400 mg/Dl. Las concentraciones elevadas se asocian con enfermedad coronaria. Al alterar el mecanismo de agregación plaquetaria, aumenta la formación y acumulación de fibrina, que se asocia con la formación de placas ateroscleróticas, y mayor viscosidad en la sangre se asocia con el riesgo de trombosis.(39)(40)

- **Interleucina:** es producida en diversos tejidos, pero especialmente en células endoteliales, fibroblastos y monocitos activados.(41)

IL-1 es la primera citocina producida durante la aterosclerosis y secretada por monocitos y macrófagos. Promueve la formación de células espumosas y de la estría grasa la IL-1 α , al igual que la IL-1 β , al estimular la adhesión y migración de leucocitos, contribuyendo así a la formación de lesiones ateroscleróticas.(42)

Un regulador importante de la síntesis de proteínas en el hígado es la interleucina-6, esta induce el crecimiento de linfocitos T y la diferenciación citotóxica. Estudios anteriores han encontrado un vínculo con el riesgo cardiovascular.(43) Su rango de valores plasmáticos normales es de 0,0 a 4,1 pg/L. (44)

- **Factor de necrosis tumoral alfa:** producido en linfocitos, macrófagos y monocitos. Las endotoxinas bacterianas, los antígenos fúngicos y virales y otras citocinas, como la interleucina-1, son responsables de su producción. Contribuye a la disfunción endotelial al aumentar la expresión de moléculas de adhesión de leucocitos y citocinas proinflamatorias mediadas por interferón gamma y disminuir la disponibilidad de óxido nítrico.(45)

En particular, es un indicador fuerte de efectos inflamatorios sistémicos como hipotensión, taquicardia y fiebre. (45)

- **Proteína C reactiva:** pertenece a la familia de las pentraxinas, proteínas plasmáticas que se unen a ligandos dependientes de calcio, este se encuentra en el plasma y es producida por la estimulación de IL-6, IL-1 β y TNF α en el hígado. (46)

Cuando el tejido se daña, los macrófagos se acumulan y liberan grandes cantidades de IL-6 y TNF α , lo que hace que el hígado sintetice grandes cantidades de PCR y active el sistema de respuesta inflamatoria. Esta proteína no se encuentra en las paredes de los vasos sanos, pero puede detectarse en las primeras etapas de la aterogénesis y se acumula durante la progresión de la enfermedad. Se entiende que su concentración aumenta debido a una lesión, infección o inflamación.(47) (48)

Los niveles de proteína C reactiva en individuos sanos son aproximadamente <0,3 mg/l, y se ha descubierto que aumentan >100 mg/l en presencia de una infección sistémica. (43)

2.3.3.4 Tratamiento

Se puede tratar realizando cambios en el estilo de vida, como hacer ejercicio, tener una dieta saludable. Pero a veces es posible que se necesiten medicamentos o cirugía. (49)

Algunos medicamentos pueden reducir o incluso prevenir los efectos de esta, entre estos son: medicamentos para tratar el colesterol, estatinas, aspirina, medicamentos para la presión arterial y otros medicamentos ya que se pueden recetar para controlar otras afecciones que aumentan el riesgo de aterosclerosis, como la diabetes. También se pueden usar medicamentos para tratar síntomas específicos, como dolor en las piernas durante el ejercicio.(50)

En ocasiones, se requiere un tratamiento más agresivo. Si presenta síntomas graves o incluso una obstrucción, es posible que se requiera procedimientos quirúrgicos, que incluyen: endarterectomía, terapia fibrinolítica, angioplastia y colocación de un estentendarterectomía, cirugía de injerto de baipás de la arteria coronaria.(51)

2.4 RELACIÓN DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y ATEROSCLEROSIS

Ambas son patologías crónicas, multifactoriales y pueden compartir características y etiología comunes, por lo que pueden coexistir como un complejo o síndrome. Nueva terminología de diagnóstico para esta condición es conocida como “Síndrome Periodontitis-

Aterosclerosis (PAS). Paciente con alto riesgo cardiovascular en relación a magnitud periodontal sería aquel con niveles de pérdida de inserción mayor a 3 mm en más del 60%.(52)

Se han propuesto varios mecanismos específicos para esta relación, entre los que destacan los siguientes:

- Los patógenos periodontales provocan una mayor agregación plaquetaria, lo que puede provocar la formación de trombos en las placas de ateroma.(53)

Estos microorganismos por medio de la expresión de factores de virulencia llamados proteínas asociadas a la agregación plaquetaria tipo colágeno. Estas fomentan la formación de células espumosas y la acumulación de colesterol en la capa íntima arterial, lo que provoca la formación de trombos y la progresión de ateromas y la promoción de eventos isquémicos.(54) (55)

- Algunas bacterias asociadas con la periodontitis tienen la capacidad de invadir las células endoteliales, donde activan diversos mecanismos que promueven la invasión y ruptura de la placa aterosclerótica. (56)

Las bolsas periodontales y tejidos afectados con biopelícula gramnegativa pueden entrar al sistema circulatorio durante la masticación, el cepillado, el uso de hilo y los procedimientos dentales por lo que pueden llevar los subproductos bacterianos como el LPS y las citoquinas inflamatorias a cualquier parte del cuerpo afectando partes y órganos distantes. Entre los microorganismos que componen este grupo podemos mencionar *Porphyromonas gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia* y *T. denticola*. (57)(58)

- Reacción autoinmune: las células vasculares desarrollarán una reacción inmune contra algunas de las bacterias presentes en la periodontitis, y esta reacción contribuirá al desarrollo del aterosclerosis.(59)

Por reacción cruzada con las proteínas de choque térmico, los lipopolisacáridos bacterianos pueden desencadenar una respuesta de tipo autoinmune. El desarrollo de aterosclerosis y

enfermedad coronaria está favorecido por la respuesta inflamatoria sistémica. Por lo tanto, un elevado de anticuerpos anti-HSP 65/60 está fuertemente relacionado con el desarrollo de aterosclerosis. (60)

El epitelio no solo actúa como una barrera fisiológica, sino que también participa en una respuesta inmunitaria innata que produce péptidos antimicrobianos, son los componentes clave de la inmunidad innata en los sitios de contacto con microorganismos; las más importantes son las defensinas y las catelicidinas. Estos péptidos antibacterianos matan varios microorganismos y algunos de ellos son quimiotácticos. (61)

Las defensinas, la calprotectina y la histatina son cruciales para la defensa de la cavidad bucal. Los fagocitos, el epitelio y las glándulas salivales producen catelicidina. Estas se unen al LPS, neutraliza la actividad de las endotoxinas, actúa quimiotácticamente sobre neutrófilos, monocitos, linfocitos T y mastocitos, y exhibe actividad bactericida. Debido a la migración de neutrófilos, su presencia en gran cantidad en el epitelio de unión es crucial para la defensa de la cavidad bucal. Los defectos funcionales de los neutrófilos son un factor de riesgo para el desarrollo de periodontitis agresiva. (62)(63)

Otro signo de un sistema inmunológico innato activado es un nivel elevado de neopterinina en el suero del paciente. Una alta concentración corresponde a un alto grado de activación de la reacción inmune en el síndrome coronario agudo.(64)

- Efectos de los mediadores proinflamatorios: La periodontitis provoca una respuesta inflamatoria que aumenta la presencia de estos en la sangre. Algunos participan en reacciones que contribuyen al desarrollo del aterosclerosis. (65)

Entre los marcadores del desarrollo de inflamación se encuentran niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) en suero, importante para la reacción inmune innata. Esta se une a células apoptóticas, lipoproteínas de baja densidad oxidadas (ox-LDL) y fosfolípidos oxidados, pero no se une a las lipoproteínas de baja densidad nativas. Se piensa que la PCR participa en la modulación del desarrollo del aterosclerosis, porque la PCR y el LDL-ox están presentes en las lesiones ateroscleróticas. Concentraciones ligeramente elevadas de PCR pueden predecir la enfermedad coronaria. (66)(67)

Además, la producción de citocinas proinflamatorias como interleucina 1, factor de necrosis tumoral alfa y prostaglandina E2 se produce cuando la inflamación y el daño tisular en los tejidos periodontales alteran la homeostasis vascular. Se observa en pacientes la proteína C-reactiva y el fibrinógeno aumentados en pacientes con periodontitis crónica provocando eventos como adhesiones intercelulares por la expresión de moléculas ICAM-1 y VCAM-1. (68)

Debido a que tiene propiedades reguladoras, secretoras, metabólicas, inmunológicas y sintetizadoras, el endotelio vascular es como un órgano heterogéneo y dinámico. Un desequilibrio de estas propiedades está relacionado con la aparición de disfunción endotelial y aterogénesis, y con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Ubicado en la interfaz entre la sangre y los tejidos, el endotelio vascular desempeña un papel importante en el sistema cardiovascular, incluida la regulación del tono vascular (músculo liso), la síntesis y secreción de moléculas y el control del homeostasis, la coagulación y las respuestas inflamatorias y aterogénicas. (24)

En el endotelio intacto, las células resisten la adhesión y agregación de los leucocitos, además de promover la fibrinólisis. Sin embargo, cuando se asocian con factores inflamatorios, como la enfermedad periodontal, los factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, obesidad, sedentarismo, dislipidemia, diabetes) promueven cambios en la permeabilidad endotelial y, por tanto, en la función endotelial. (24)

En esta etapa inicial, las células endoteliales expresan moléculas de adhesión que reclutan selectivamente varias clases de leucocitos en la túnica íntima. Los monocitos maduran hasta convertirse en macrófagos, formando células espumosas que liberan citocinas y factores que afectan las CE. Este proceso induce la migración de células del músculo liso desde la media a la íntima y afecta el metabolismo de la matriz extracelular arterial (metaloproteinasa), la síntesis y liberación de factores procoagulantes y la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO). El NO juega un papel fundamental en la función endotelial, favoreciendo la relajación del músculo liso y en consecuencia la vasodilatación. Además, el NO favorece la inhibición de la agregación plaquetaria, la proliferación de células del músculo liso y el mantenimiento del efecto antiesclerótico. (24)

CAPÍTULO III METODOLOGÍA.

La presente investigación se desarrolló considerando la metodología PRISMA (Prerrefered Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analysis).(69) La pregunta pico (población, intervención, comparación, outcomes) empleada fue: ¿la enfermedad periodontal es un factor de riesgo para presentar aterosclerosis? Los elementos de esta pregunta incluyeron: “P” (población): pacientes con enfermedad periodontal, “I” (intervención): mecanismo de acción, “C” (comparación): aterosclerosis “O” (outcomes): conocer si es un factor de riesgo presentar enfermedad periodontal para desencadenar aterosclerosis.

Además, este trabajo se realizó mediante la revisión del contenido bibliográfico de artículos científicos en el campo de la salud, especialmente odontología, publicados en las principales revistas indexadas. Estas se lograron obtener por medio de bases de datos científicas como PubMed, Dialnet, Redalyc, Elsevier, y Scielo. Se han publicado en los últimos 10 años, están diseñados de manera organizada para abordar la variable dependiente (aterosclerosis) y variable independiente (enfermedad periodontal). Se recopiló un total de 69 artículos científicos, distribuidos en 11 del idioma español y 58 en inglés.

3.1 Pregunta pico

Pregunta: ¿La enfermedad periodontal es un factor de riesgo para presentar aterosclerosis?

Tabla 3. Pregunta PICO

	Componente 1	Componente 2
P	Población	Pacientes con enfermedad periodontal
I	Intervención	Mecanismo de acción
C	Comparación	Aterosclerosis
O	Outcomes (Resultados)	Conocer si es un factor de riesgo presentar enfermedad periodontal para desencadenar aterosclerosis

3.2 Criterios de selección

3.2.1 Criterios de inclusión

- Publicaciones relacionadas con la enfermedad periodontal y aterosclerosis.
- Artículos científicos de estudios aleatorizados, revisiones sistemáticas, intervenciones clínicas, estudios de casos y metaanálisis de los últimos 10 años (2014-2024)
- Artículos científicos cuyo factor de impacto SJR (Scimago Journal Ranking) y promedio de conteo de citas ACC (Average Count Citation) sean superados del mínimo establecido, valores que legalizan la calidad narrada en su literatura
- Artículos científicos de libre acceso tanto en el idioma inglés como español

3.2.2 Criterios de exclusión

- Estudios que sobrepasan el tiempo de antigüedad establecido.
- Artículos que no admitan texto completo
- Documentos que carezcan de rigor científico

3.3 Tipo de estudio

Al ser un trabajo de revisión bibliográfica, este es un estudio descriptivo debido a que detalla la enfermedad periodontal como factor de riesgo de aterosclerosis, mediante la organización, selección, y análisis de la información encontrada en los artículos científicos por medio de la aplicación de herramientas para seleccionar, organizar y comparar toda la información y datos obtenidos. También, es un estudio transversal al inspeccionar y analizar toda aquella

información obtenida en artículos previamente avalados en un periodo de tiempo señalado que nos permite determinar la relación entre ambas patologías. Por último, es un estudio de carácter retrospectivo debido a su análisis, lo cual se anexó la información destacada de los últimos 10 años

3.4 Procedimiento de la recuperación de la información y fuentes documentales

Para realizar la búsqueda inicial en las diferentes bases de datos científicas mencionadas anteriormente, se utilizaron los operadores “AND”, “OR”, NOT” para crear el trabajo de investigación. Dichos booleanos se combinaron con palabras clave como: aterosclerosis, enfermedad periodontal, mecanismo de acción, terapia periodontal, bacterias periodonto patógenas, biomarcadores.

Con el fin de garantizar la calidad y excelencia de la literatura en esta investigación, se verificaron los valores SJR (Scimago Journal Ranking) y ACC (Average Number of Citations) para la selección final de artículos que cumplan con los criterios de selección mencionados en el trabajo.

Se obtuvieron 4705 resultados preliminares y luego se emplearon criterios de selección preespecificados con la finalidad de reducir el número de artículos relevantes para el tema propuesto, lo que dio como resultado 264 estudios, seguido de una búsqueda y análisis completos de los resúmenes y la literatura de cada estudio.

Como se mencionó anteriormente, se verificarán los valores SJR y ACC para cada artículo científico. Es importante mencionar que el valor SJR determina el factor de impacto de cada revista en la que se publican los estudios. El cuartil 1 (Q1) tiene el factor de impacto más alto y el cuartil 4 (Q4) tiene el factor de impacto más bajo. Por otro lado, ACC, es el número promedio de citas por artículo científico y el año en que se publicó por lo que se entiende que un artículo con más citas de varios autores es más relevante académicamente. Por tanto, todos estos valores aseguran que la literatura que se utilizó para el trabajo de investigación actual es de alta calidad.

Por último, después de aplicar todos los criterios y filtros mencionados, se redujo el número de estudios de 264 a 69 artículos científicos para la realización de este trabajo de investigación. Se destaca que se utilizaron otras fuentes como referencias bibliográficas como parte complementaria de la creación del trabajo, pero siempre como pilares los artículos científicos validados.

Gráfico 4. Ecuaciones de búsqueda.

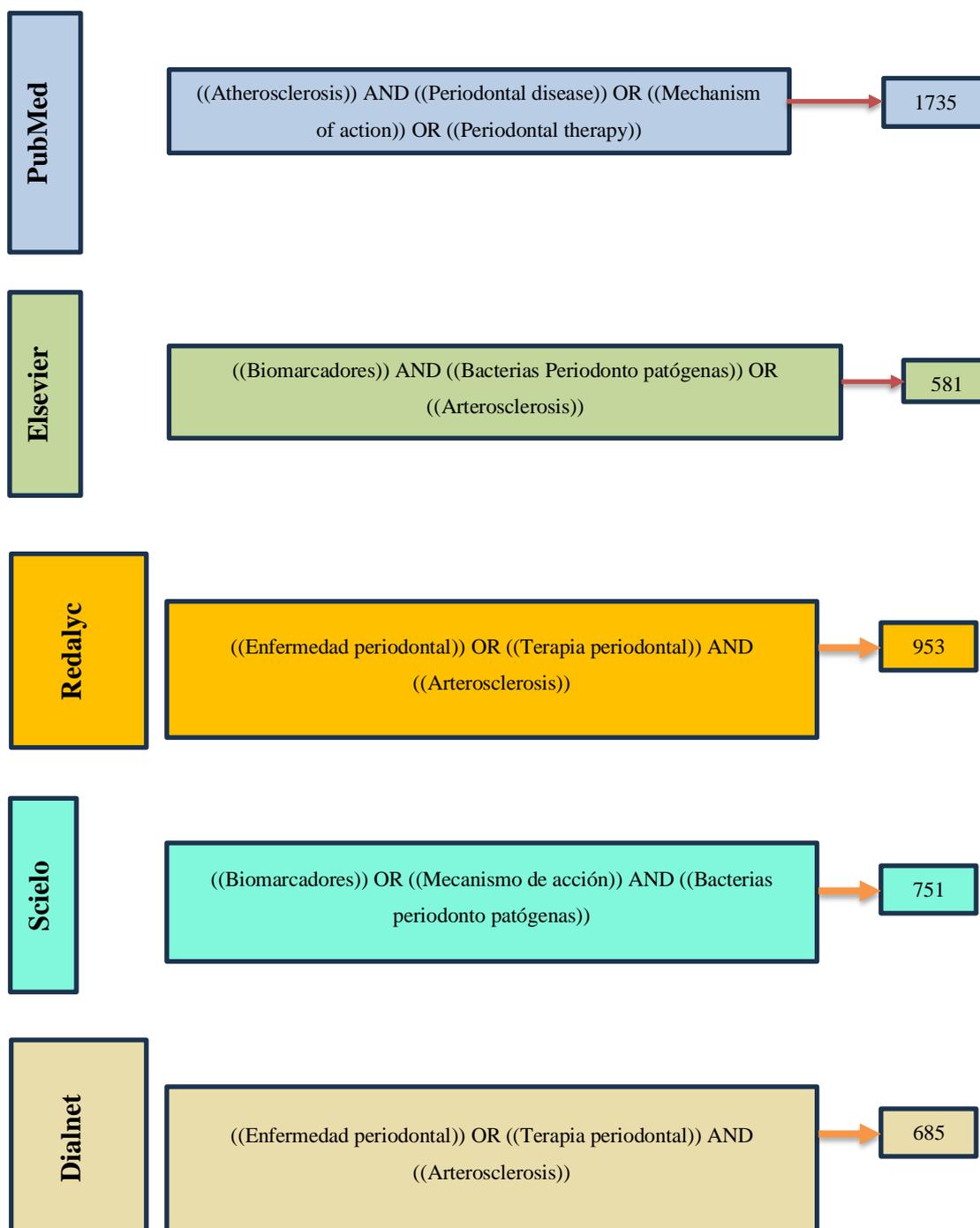
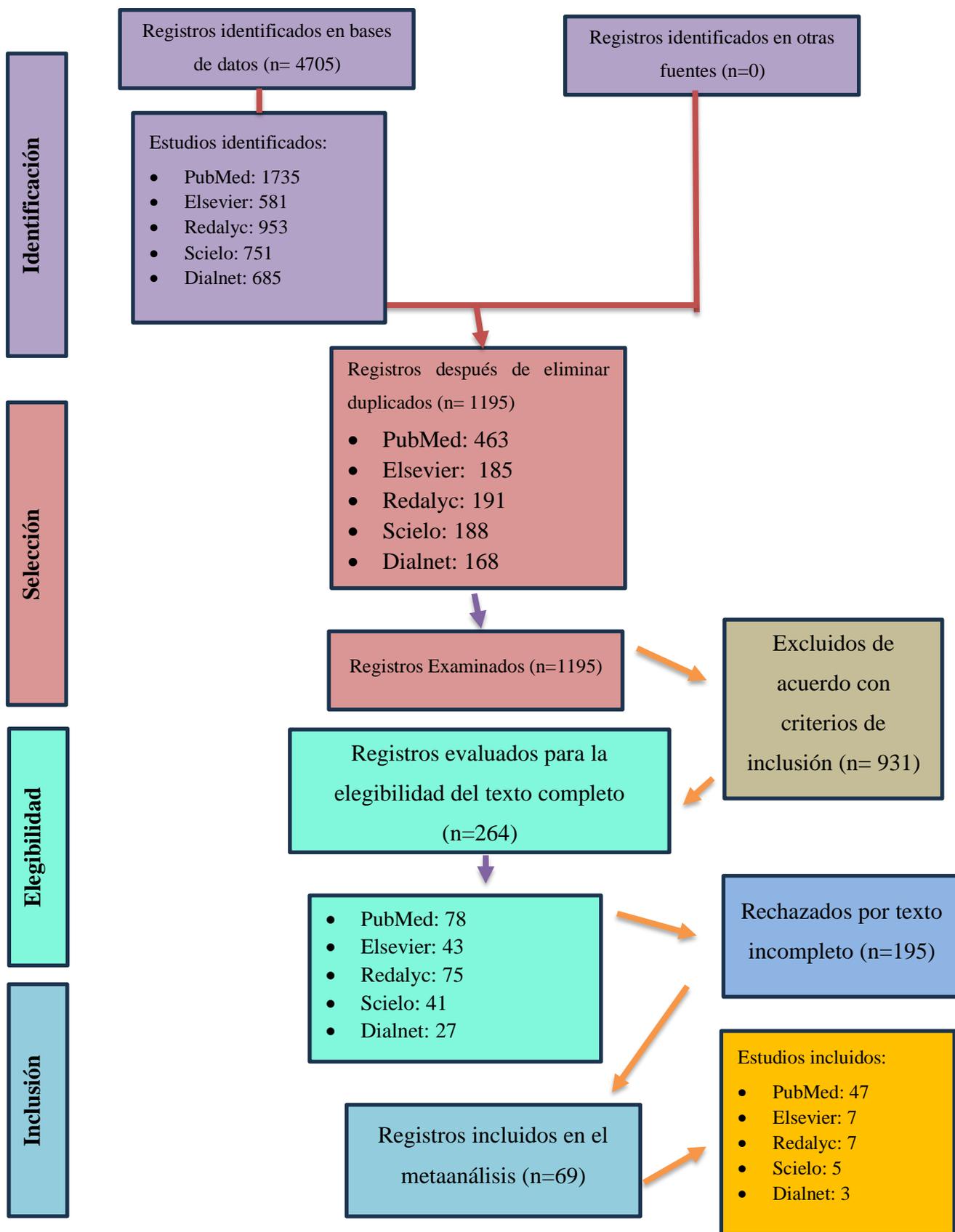


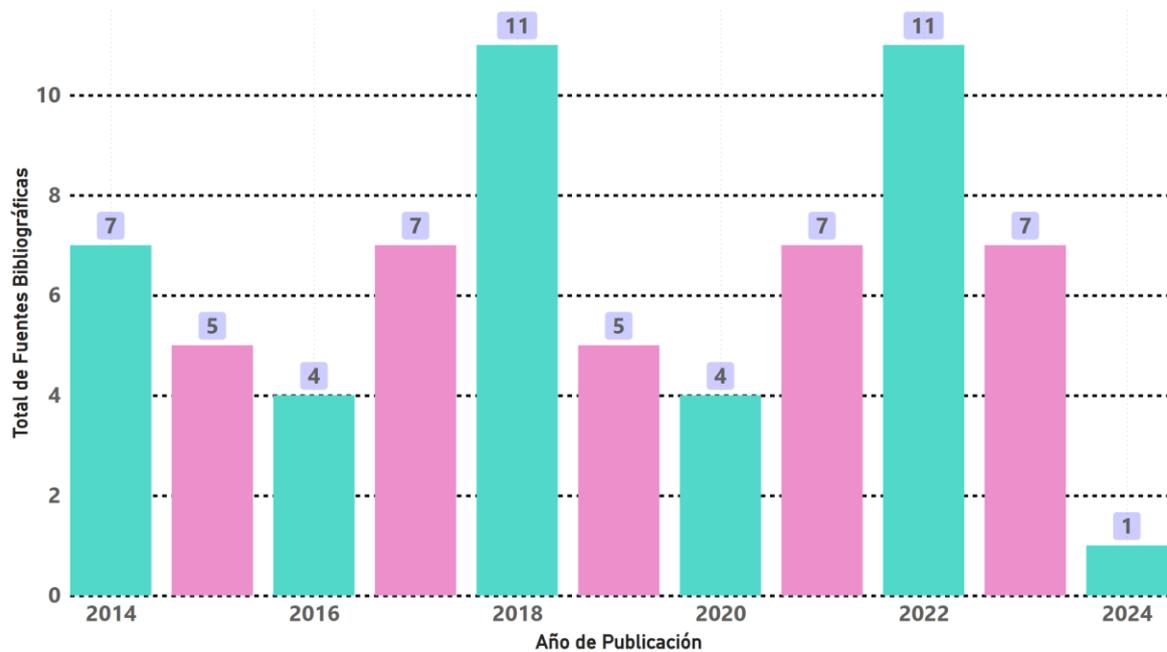
Gráfico 5. Algoritmo de búsqueda



CAPÍTULO IV VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE ESTUDIOS

4.1 Número de publicaciones por año

Gráfico 6. Número de publicaciones por año



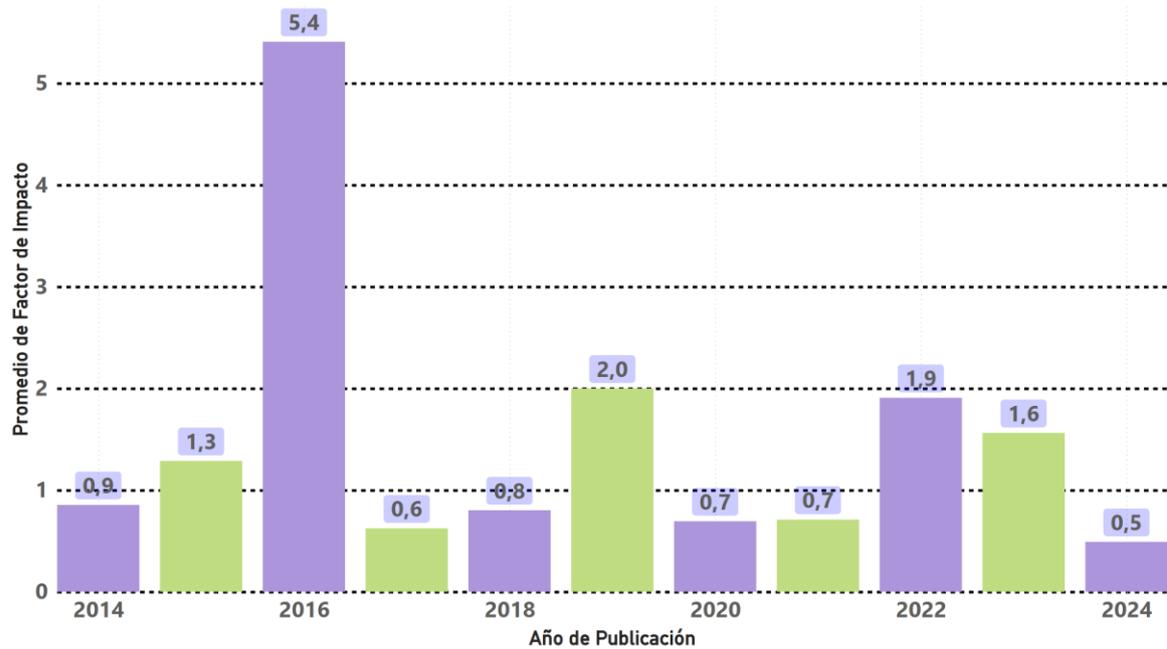
Creado por: Katherin Alexandra Orozco Yanza
Herramienta: Microsoft Power BI 2023

Análisis:

La gráfica señala la cantidad de fuentes bibliográficas logradas en base a cada año establecido para el rango de la investigación, pues se contó con un total de 69 artículos, distribuidos respectivamente como se muestra en el gráfico. Además, se obtiene un equilibrio casi similar en la publicación de estas, evidenciando el interés de crear fuentes documentales con información referente al tema de este trabajo

4.2 Publicaciones por factor de impacto y año de publicación

Gráfico 7. Publicaciones por factor de impacto y año de publicación



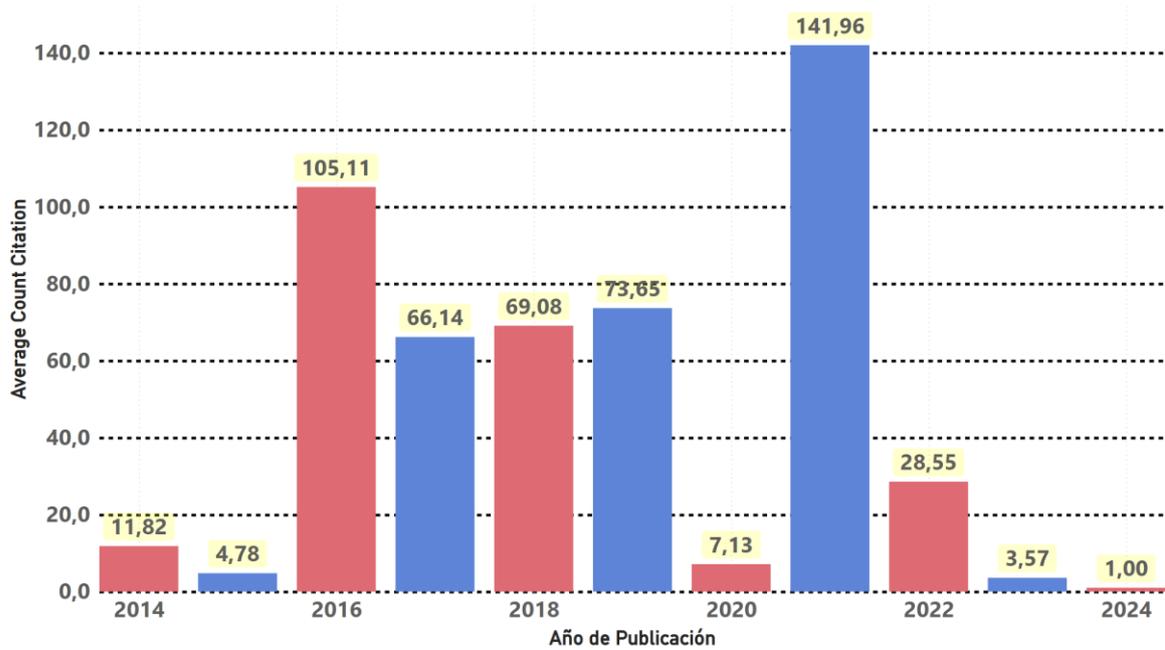
Creado por: Katherin Alexandra Orozco Yanza
Herramienta: Microsoft Power BI 2023

Análisis:

La ilustración nos señala la media de factor de impacto resultante en dependencia del año de publicación de las fuentes, y en este caso se ha confirmado que en todas las variables se superó la media mínima aceptado de 0.5, que avala la calidad de información contenida en los artículos científicos usados. Con un claro relate del año 2016.

4.3 Número de publicaciones por promedio de conteo de citas

Gráfico 8. Número de publicaciones por promedio de conteo de citas



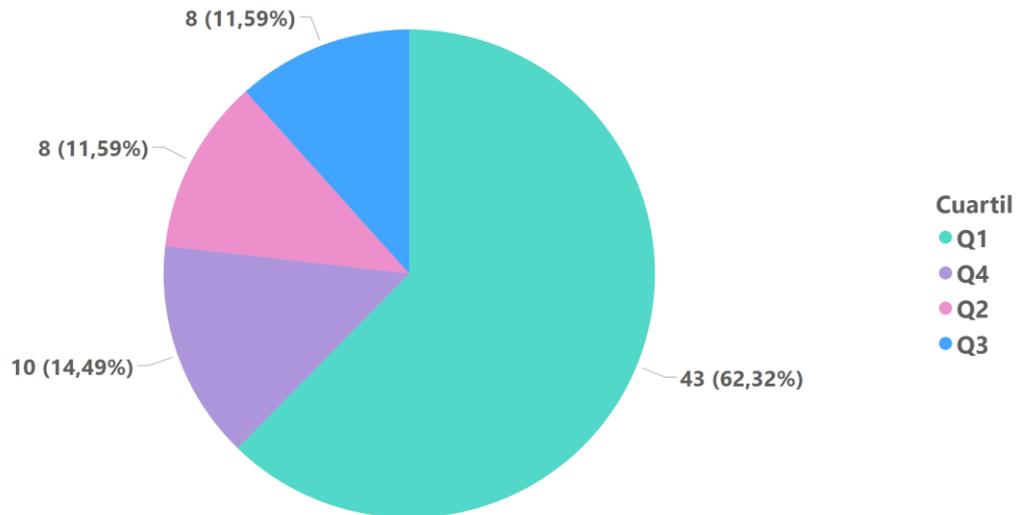
Creado por: Katherin Alexandra Orozco Yanza
Herramienta: Microsoft Power BI 2023

Análisis:

Se observa la media de conteo de citas que resulto del análisis por cada año de publicación de las fuentes, en este caso se toma en cuenta el promedio anual de citas de los artículos, en donde el 2021 es el máximo representante. También es importante entender que este índice avala la calidad de información que se encuentra en las fuentes de literatura con las que se desarrolló este trabajo.

4.4 Publicaciones por cuartil

Gráfico 9. Publicaciones por cuartil



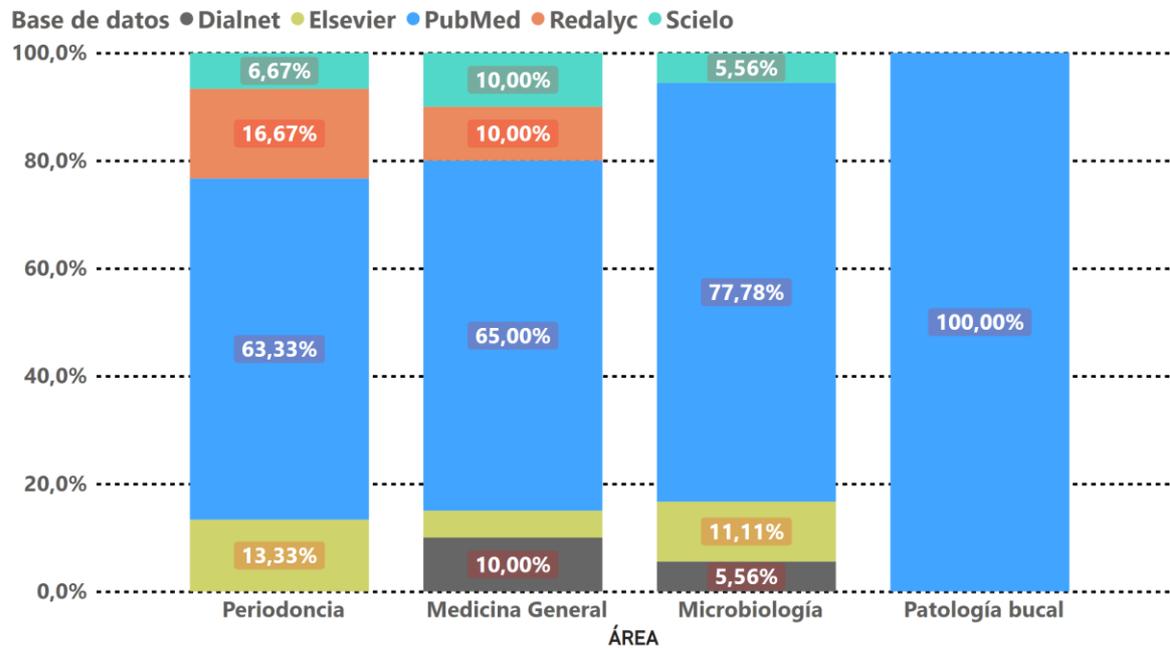
Creado por: Katherin Alexandra Orozco Yanza
Herramienta: Microsoft Power BI 2023

Análisis:

El gráfico representa la cantidad total de artículos científicos que participaron, y su ubicación en los cuartiles respectivos. Donde se entiende que la calificación de cuartiles avala la calidad literaria de los artículos, pues esta los clasifica de mayor a menor impacto, desde el cuartil 1 (Q1) al cuartil 4 (Q4) respectivamente donde se puede observar más publicaciones que corresponden al cuartil 1 (Q1).

4.5 Publicaciones por área y base de datos

Gráfico 10. Publicaciones por área y base de datos



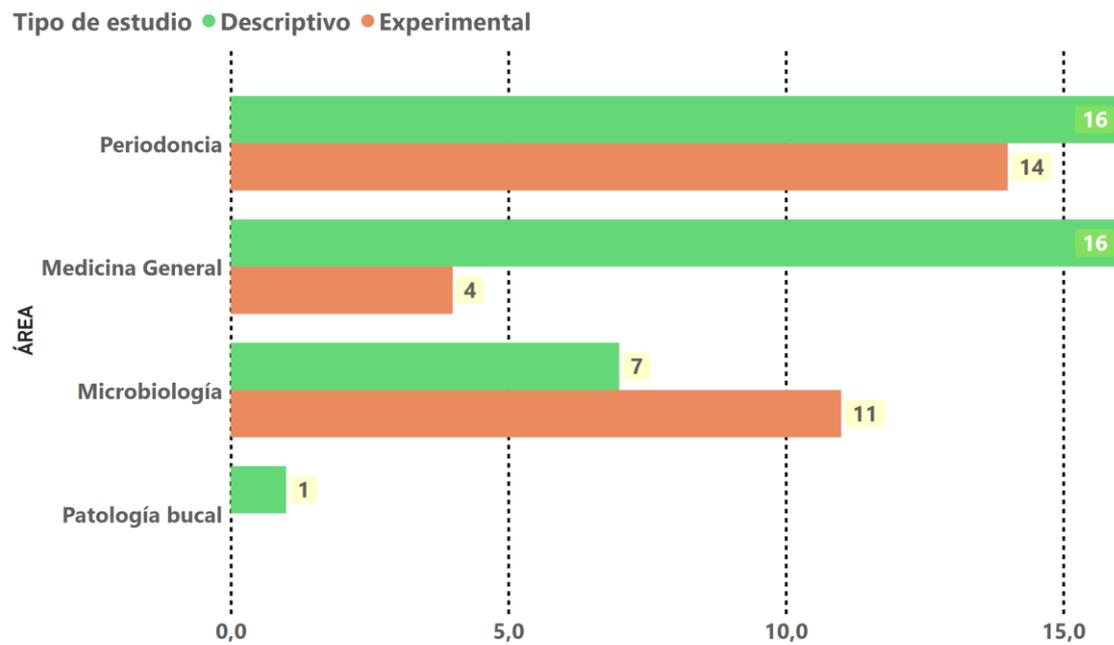
Creado por: Katherin Alexandra Orozco Yanza
Herramienta: Microsoft Power BI 2023

Análisis:

Se pudo identificar las áreas de la salud participantes y la distribución de las bases de datos científicas que brindaron fuentes literarias. Para mejor entendimiento ejemplificamos a el área de Periodoncia, donde el 13,33% de documentos provienen de Elsevier, el 63,33% de PubMed, el 16,67% de Redalyc y 6,67% de Scielo. Pudiéndose aplicar la misma metodología para las otras áreas.

4.6 Publicaciones por tipo de estudio y área

Gráfico 11. Publicaciones por tipo de estudio y área



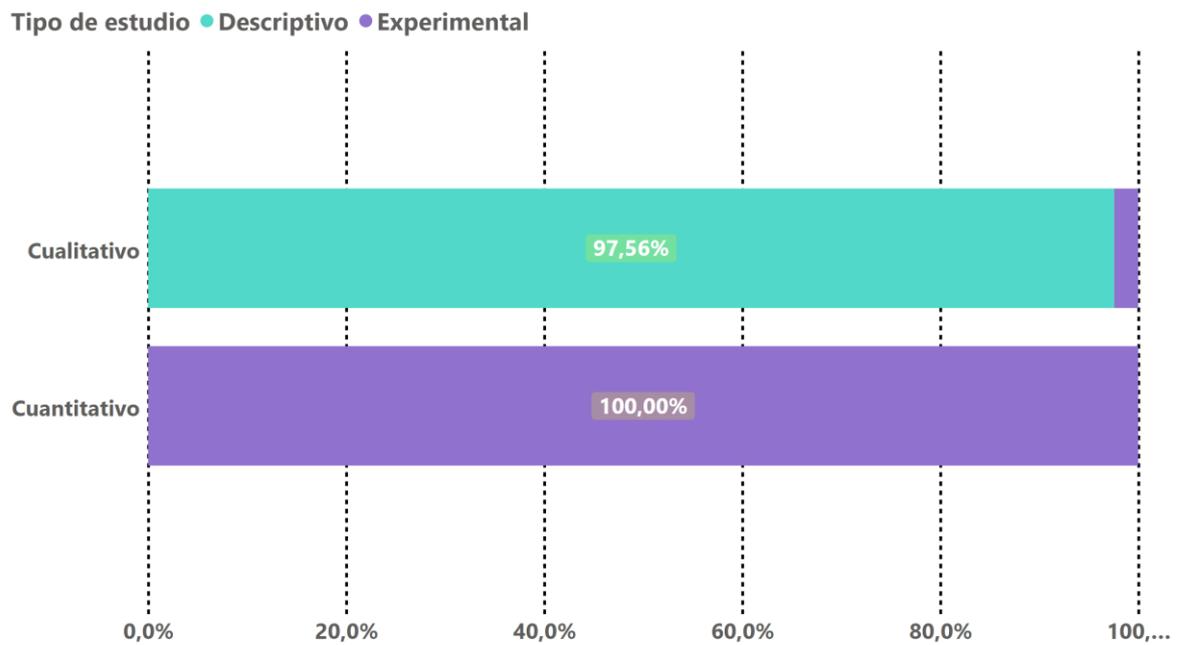
Creado por: Katherin Alexandra Orozco Yanza
Herramienta: Microsoft Power BI 2023

Análisis:

Con el gráfico estudiado se entiende que es posible identificar el tipo de estudio que se encontró en los artículos científicos de acuerdo con el área de la salud que estos representan. Tal es el caso de Periodoncia, pues del total de 30 fuentes, 16 de estas son descriptivas, y los 14 restantes son experimentales. El ejemplo sirve para las otras variables.

4.7 Publicaciones por tipo de estudio y enfoque de investigación

Gráfico 12. Publicaciones por tipo de estudio y enfoque de investigación



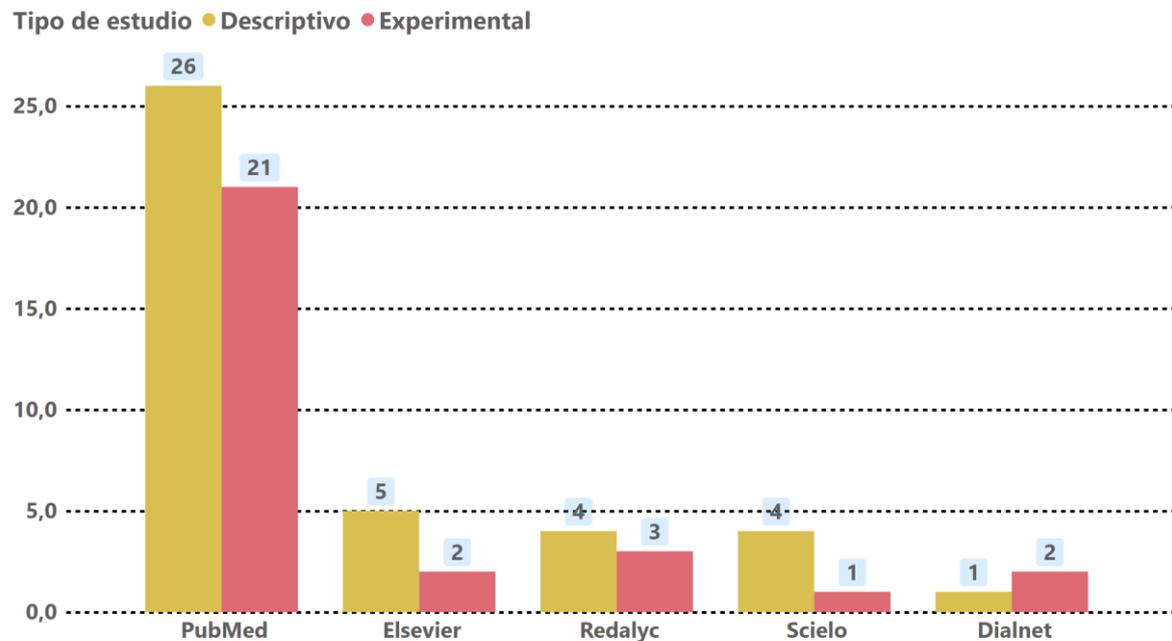
Creado por: Katherin Alexandra Orozco Yanza
Herramienta: Microsoft Power BI 2023

Análisis:

Se ha podido determinar el porcentaje de fuentes de literatura en relación con el tipo de estudio y el enfoque de investigación, es decir, del 100% de publicaciones cualitativas, el 97,56% son de tipo descriptiva, mientras el restante 2,44% son estudios experimentales

4.8 Publicaciones por tipo de estudio y base de datos

Gráfico 13. Publicaciones por tipo de estudio y base de datos



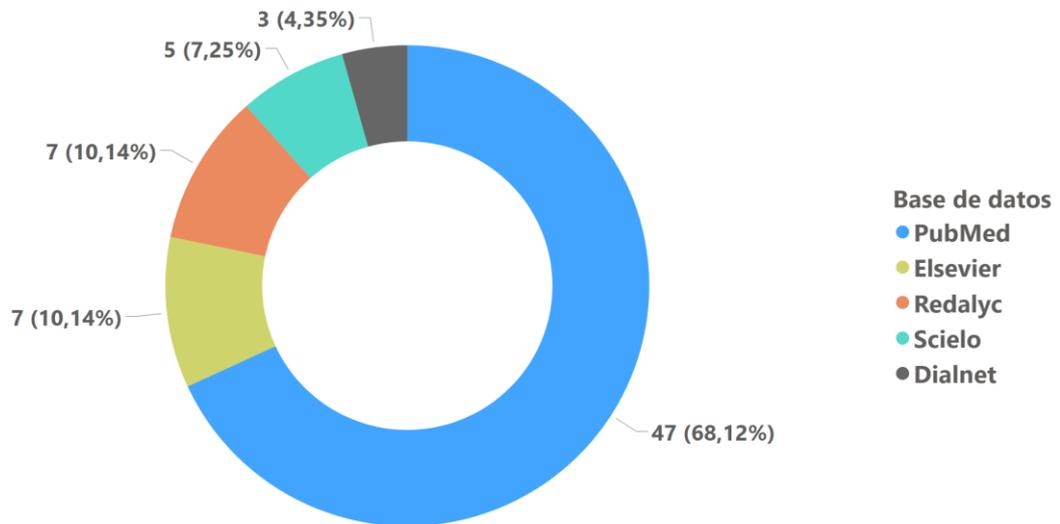
Creado por: Katherin Alexandra Orozco Yanza
Herramienta: Microsoft Power BI 2023

Análisis:

Por medio del gráfico se señala la cantidad de estudios captados en cada base de datos, y la distribución en sus respectivos tipos de estudios. De una forma más clara y de ejemplo, si tomamos a PubMed, se entiende que, del total de 37 investigaciones, 26 de ellas son descriptivas y los 21 restantes son experimentales.

4.9 Publicaciones por base de datos

Gráfico 14. Publicaciones por base de datos



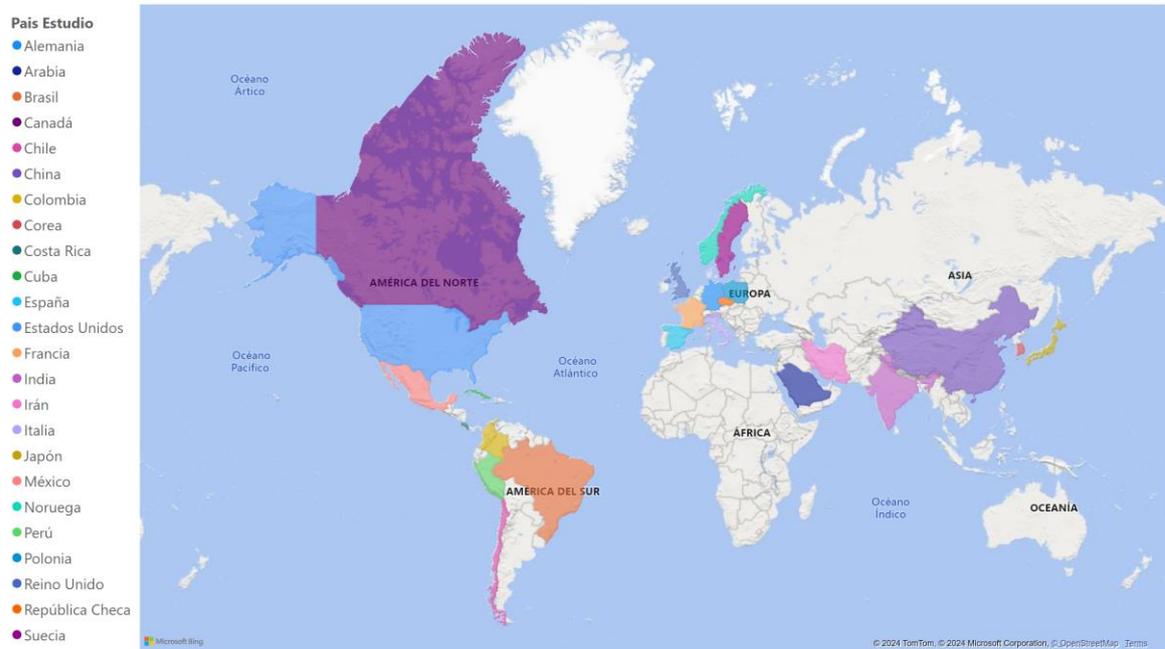
Creado por: Katherin Alexandra Orozco Yanza
Herramienta: Microsoft Power BI 2023

Análisis:

Se observa la distribución numérica y porcentual de las fuentes de literatura y las bases de datos de donde se los recolectó. Con la notoria supremacía de PubMed como base de datos principal en aportación de artículos científicos ya que tiene el 68,12% seguido de Elsevier y Redalyc von el 10,14%.

4.10 Publicaciones por país

Gráfico 15. Publicaciones por país



Creado por: Katherin Alexandra Orozco Yanza
Herramienta: Microsoft Power BI 2023

Análisis:

Es posible identificar el país con mayor aportación en cantidad de fuentes literarias para desarrollar la investigación en este caso fue Alemania, seguido de Arabia, Brasil y Canadá los restantes países identificados. Además, si observamos la distribución en el mapamundi, se identifica un relativo equilibrio, denotando el interés que se mantiene en publicar investigaciones con temas similares al de este trabajo.

CAPITULO V RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

5.1 RESULTADOS

5.1.1 Revisar la evidencia científica publicada acerca de la enfermedad periodontal y aterosclerosis para conocer la conexión patológica de ambas

La aterosclerosis y la enfermedad periodontal son patologías inflamatorias multifactoriales muy comunes en nuestro medio, es por esto por lo que existe varios mecanismos que vinculan a estas dos enfermedades, se han propuesto varias teorías como:

- Propagación bacteriana: Las bacterias asociadas con la enfermedad periodontal pueden ingresar al torrente sanguíneo por medio del tejido inflamado de las encías y potencialmente contribuir a la formación de placas arteriales. (26)
- Inflamación: se caracteriza la periodontitis por una inflamación crónica, que puede provocar la liberación de marcadores inflamatorios en el torrente sanguíneo. Estos marcadores pueden contribuir al desarrollo y progresión de la aterosclerosis.(26)
- Inflamación sistémica: la inflamación crónica en el cuerpo, incluida la causada por la periodontitis, puede tener efectos sistémicos que afectan varios órganos y sistemas, incluido el sistema cardiovascular.(26) (19)
- Factores de riesgo compartidos: la diabetes, estrés, tabaquismo, obesidad, niveles económicos bajos y la presencia de factores genéticos predisposición. (26) (66)(49)

Respecto al primer mecanismo, la vía oral es una vía clave para la entrada de bacterias al cuerpo humano, estas pueden ingresar al torrente sanguíneo a través de diversas actividades, como comer, usar hilo dental, cepillarse los dientes y los procedimientos dentales, lo que provoca bacteriemia llevando a una liberación exagerada de agentes inflamatorios (50) (56) Esta agresión bacteriana sistémica transitoria y recurrente puede contribuir potencialmente a la lesión vascular y la inflamación que inicia la aterogénesis (16)

Por lo que la microbiota salival podría servir como marcador de enfermedades ateroscleróticas ya que se observa varias bacterias que interactúan para acelerar el proceso de aterosclerosis. (35). La diseminación hematogena directa de bacterias orales y la invasión de células endoteliales y del músculo liso se consideran los principales mecanismos de asociación entre periodontitis y enfermedades cardiovasculares. Además, las bacterias orales

también pueden llegar a las paredes arteriales invadiendo células fagocíticas.(32) Estos resultados respaldan la hipótesis de que el patógeno periodontal exacerba la formación de lesiones de aterosclerosis en conjunto con la hiperlipidemia por lo que no es un factor de riesgo independiente.(65) (29)

Por esto se cree que la liberación de cisteína proteasas tóxicas (gingipaínas) por parte de las bacterias irrita las células endoteliales, promueve la aterosclerosis a través de la inflamación de las células endoteliales y la deposición de lípidos. Los patógenos periodontales contienen numerosos patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), como lipopolisacáridos, ADN CpG y peptidoglicano, que inician la respuesta inflamatoria de la inmunidad innata dependiendo del reconocimiento de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) de las células huésped. (33)

La respuesta inmuno inflamatoria y la destrucción del tejido periodontal producirán una gran cantidad de patrones moleculares asociados al daño (DAMP), como las trampas extracelulares de neutrófilos (NET), proteínas de alta movilidad (HMGB1), las alarminas (proteína S100) lo que puede afectar aún más la progresión del aterosclerosis.(62). Hay que entender que los PAMP son estructuras moleculares patógenas conservadas compartidas por microorganismos patógenos, mientras que los DAMP son sustancias liberadas en el espacio intercelular o en la circulación sanguínea tras la estimulación de tejidos o células. Estas sustancias cierran la brecha entre la periodontitis y la aterosclerosis, lo que nos permite comprender mejor la relación entre las enfermedades orales y sistémicas.(14)

Es así que la presencia de bacterias metabólicamente activas dentro de las lesiones ateroscleróticas apunta a un efecto directo, que puede comenzar con una disfunción endotelial inducida por infección como resultado de una producción alterada de óxido nítrico (NO), que también tiene un papel importante en la vasodilatación, inmunidad, trombosis e inflamación.(30) (49)

En la periodontitis, la interacción huésped-patógeno inicia una respuesta inflamatoria destructiva, exponiendo finalmente las bacterias al torrente sanguíneo como resultado de la ulceración del epitelio gingival. El estrés oxidativo, como la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la expresión de enzimas proteolíticas (derivadas de bacterias

y del huésped) desempeñan papeles cruciales en las reacciones inflamatorias crónicas de la periodontitis y la aterosclerosis.(57)

En este contexto de la cadena de inflamación se ha demostrado en base a estudios que el aumento en el número de informes que afirman que el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), la PCR sérica y la IL-6 son marcadores de riesgo de aterosclerosis, y además están elevados en pacientes con enfermedad periodontal. Se ha descubierto que la PCR activa el sistema del complemento. La producción de PCR es activada por la interleucina-6, que es una citoquina clave en la inflamación y la modulación inmune. Por lo tanto, los niveles elevados de PCR e interleucina-6 sugieren que existe un mecanismo biológico subyacente que asocia periodontitis y enfermedades cardiovasculares.(43).

También, los efectos del estrés oxidativo (OS) han llamado la atención. La OS es un factor importante que causa la disfunción endotelial. La acumulación excesiva de ROS interfiere con la vía de señalización del óxido nítrico (NO), lo que reduce la biodisponibilidad del NO, causa disfunción endotelial y reduce la relajación dependiente del endotelio. La enfermedad periodontal está fuertemente asociada con una mayor síntesis de ROS en el endotelio y una disminución de la biodisponibilidad de NO. (31)

Alternativamente, la liberación de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias puede causar una respuesta inmune posterior, donde los anticuerpos resultantes reaccionan con las células endoteliales y las lipoproteínas de baja densidad, promoviendo los cambios ateroscleróticos.(54). Los mecanismos potenciales incluyen inflamación, inmunidad, oxidación de lipoproteínas y disfunción endotelial. Por lo tanto, la microbiota periodontal patógena ejerce un papel crítico a través de la vía de señalización TLR 2/4-NF-κB.(12)

Además, la respuesta inflamatoria en la periodontitis puede contribuir indirectamente a la promoción del aterosclerosis al afectar los niveles elevados de lípidos, a los mediadores inflamatorios sistémicos, y al sistema inmunológico.(31)(49). Cuando la PCR se junta a los fosfolípidos expresados en la superficie celular, puede estimular las células endoteliales del músculo liso y las inflamatorias. La proliferación de estas células del músculo liso puede provocar un engrosamiento de los vasos sanguíneos y el aumento de la actividad de los macrófagos puede provocar la formación de células espumosas. (61)(63) La señalización a

través de TLR-2 y TLR-4 es crítica para el desarrollo de periodontitis, así como para la progresión de la placa aterosclerótica. (17)

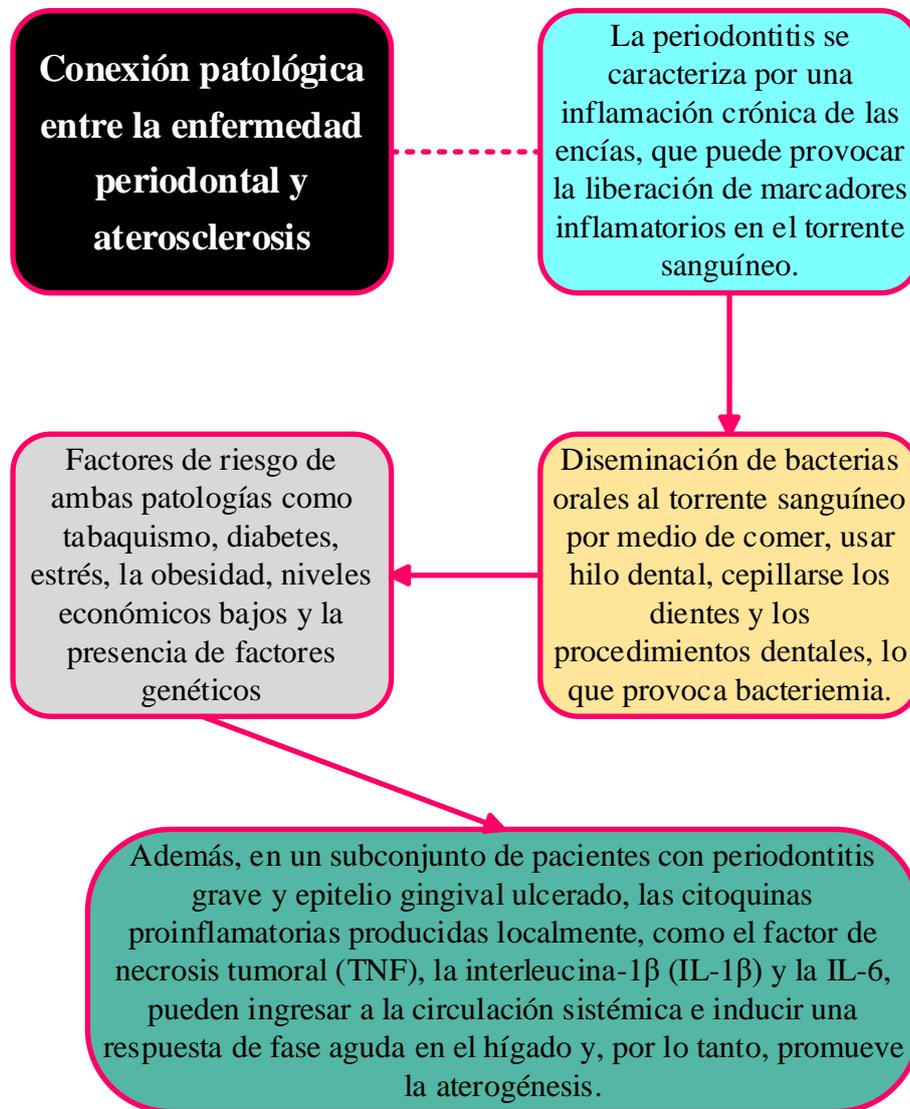
Otro mecanismo propuesto incluye niveles crecientes de mediadores inflamatorios, como lipopolisacáridos y otros productos de la degradación celular de los periopatógenos que pueden estimular las citoquinas inflamatorias, regular positivamente las moléculas de adhesión endotelial e inducir un ambiente protrombótico, aumentando el riesgo de aterosclerosis.(52)

En el estudio actual, se ha proporcionado evidencia de que la periodontitis activa los monocitos/macrófagos, que posteriormente circulan en la sangre y se adhieren a las células endoteliales vasculares induciendo una respuesta inflamatoria en la pared vascular. Los resultados indican que la periodontitis desencadena la patogénesis inicial de la aterosclerosis, la inflamación de la vasculatura, mediante la sensibilización de los monocitos/macrófagos circulantes.(20)

Con todo lo analizado anteriormente, al menos dos mecanismos biológicamente plausibles pueden explicar un vínculo causal entre periodontitis y aterosclerosis. Primero, ulceración gingival en las bolsas permite la translocación de microorganismos a la circulación sistémica. Las citoquinas proinflamatorias producidas localmente, como el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina-1 β y la IL-6, pueden ingresar a la circulación sistémica e inducir una respuesta en el hígado de fase aguda (que incluye PCR elevada, fibrinógeno y amiloide A sérico) y, por lo tanto, promueve la aterogénesis.(27)

Hablando del último mecanismo, se identificaron proteínas citrulinadas, especialmente fibrinógeno, lo que sugiere que la pared del vaso aterosclerótico podría ser un objetivo para la autoinmunidad mediada por un conjunto específico anticuerpos antipeptidos citrulinados (ACPA) inducida por inflamaciones periodontales. (10). Además, la inflamación sistémica desencadenada por la periodontitis podría conducir a adaptaciones en las células madre y progenitoras hematopoyéticas (HSPC), lo que resultaría en una granulopoyesis en la médula ósea, aumentando así la producción de neutrófilos e impulsando la hiperreactividad de estas abundantes células inmunes innatas. Estas alteraciones pueden contribuir a la aparición, progresión y complicaciones de la aterosclerosis.(55)

Gráfico 16. Cuadro Resumen



Creado por: Katherin Alexandra Orozco Yanza
Herramienta: Microsoft Visio 2023

5.1.2 Determinar los cambios de biomarcadores inflamatorios en pacientes afectados periodontalmente

Los biomarcadores son moléculas que se pueden medir y evaluar de manera objetiva para indicar procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas farmacológicas a intervenciones terapéuticas. La saliva y el líquido crevicular gingival son fáciles de

recolectar y contienen marcadores sistémicos y locales de la periodontitis. Existen algunos cambios en los biomarcadores, entre estos tenemos: (34).

5.1.2.1 PIRIDINOLINA (ICTP)

Un 90 % del colágeno tipo I se encuentra en la matriz orgánica del hueso; estos son moléculas que degradan el colágeno, como piridinolinas, desoxipiridinolinas, N-telopéptidos y C-telopéptidos. Después del proceso de reabsorción del hueso y la degradación de la matriz de colágeno, se liberan a la circulación por lo que esto hace que no pasen a las vías anabólicas, lo cual son reutilizadas durante la síntesis de colágeno es por esto que se considera un biomarcador de reabsorción ósea. Aquellos con enfermedad periodontal tienen niveles de ICTP más altos. Los niveles se relacionan con algunos patógenos periodontales como *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* y *Treponema denticola*. (34)

5.1.2.2 PROSTAGLANDINA E2

Es uno de los mediadores bioquímicos de inflamación más fuertes y es esencial para el desarrollo de las enfermedades periodontales. Se sintetiza a partir de fosfolípidos en la membrana celular por medio de la ciclooxigenasa, que se produce durante el metabolismo del ácido araquidónico. La PGE2 tiene efectos proinflamatorios, como aumentar la vasodilatación, atraer células inflamatorias, producir colagenasa y activar osteoclastos. Las concentraciones están elevadas en los estados patológicos y aumentan gradualmente a medida que avanza la enfermedad. (34)

5.1.2.3 INTERLEUQUINA 17

Es una citoquina proinflamatoria producida por células T CD4, pero también se ha demostrado que los neutrófilos pueden secretarla. Se encontró que los niveles de IL-17 eran altos en los sitios de progresión de la enfermedad periodontal y disminuyeron después del

tratamiento periodontal no quirúrgico. Estos hallazgos sugieren que la IL-17 puede ser un buen biomarcador de la pérdida de inserción y la destrucción del hueso alveolar. (34)

5.1.2.4 ASPARTATO AMINOTRANSFERASA (AST)

Enzima citoplasmática que se encuentra en algunos tejidos del cuerpo, como el hígado, corazón y el músculo esquelético. La determinación y medición del volumen del fluido crevicular puede ser un buen cuantificador del estado de la enfermedad periodontal y una contribución valiosa al diagnóstico, ya que la liberación extracelular de AST se asocia con daño y muerte celular. (34)

También observaron un aumento significativo en pacientes con enfermedad periodontal, lo que sugiere que la enzima citosólica se libera en FGC cuando se daña el tejido periodontal. El fluido crevicular es fácil de recopilar, y sería muy útil contar con pruebas para uso profesional que pudieran ayudarnos a identificar pacientes con riesgo de enfermedad periodontal o evaluar los resultados del tratamiento periodontal. (34)

Además de las citoquinas liberadas por los macrófagos activados, hay una gran cantidad de mediadores inflamatorios, incluidos la prostaglandina E-2, la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral α . Las citocinas destruyen el tejido conectivo periodontal y el hueso alveolar.(43)

5.1.2.5 La proteína C reactiva (PCR)

Se mide de forma rutinaria, una citoquina circulante proinflamatoria y un indicador ampliamente aceptado de inflamación sistémica. Se encuentra en el plasma, donde sus concentraciones aumentan en respuesta a una lesión, infección o inflamación, (39) Es una proteína ubicada en el plasma que actúa en respuestas de fase aguda, mayormente se sintetiza y secreta en el hígado. Y esta producción aumenta proporcionalmente al aumento de interleucinas, por lo tanto, se modifica durante la periodontitis. (47)(66)

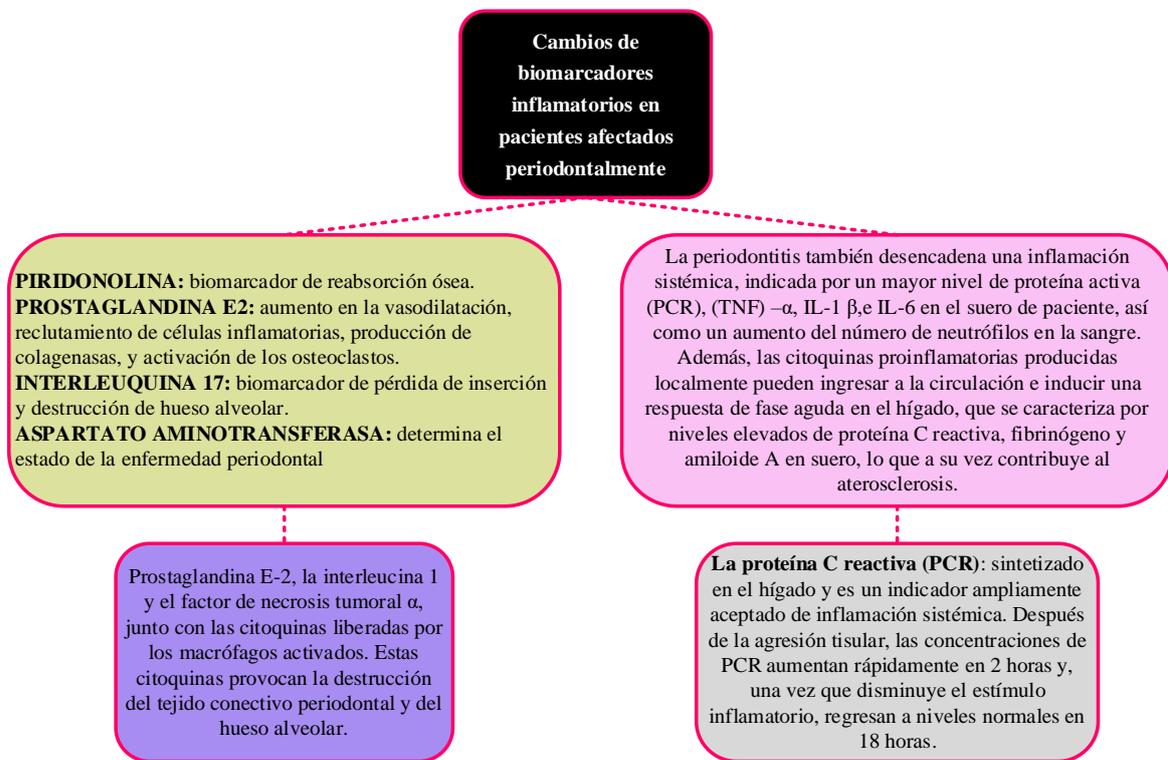
Después de la agresión tisular, las concentraciones de PCR aumentan rápidamente en 2 horas y, una vez que disminuye el estímulo inflamatorio, regresan a niveles normales en 18 horas. Las concentraciones de PCR son más altas en pacientes con procesos inflamatorios como periodontitis, y generalmente superan los 2,1 mg/L.(63) Es así que las principales proteínas de fase aguda incluyen la proteína C reactiva, el amiloide A sérico, el fibrinógeno y la haptoglobina, cuya concentración aumenta con la inflamación, mientras que la concentración de albúmina y transferrina disminuye con la inflamación..(43)(54)

El reconocimiento inmunológico de los patógenos periodontales da como resultado una inflamación progresiva que consiste en un infiltrado de células inmunes, como monocitos y células B, T, y además mediadores inflamatorios. Al mismo tiempo que, la inflamación progresa, la lesión se compone de un infiltrado celular predominantemente monocítico. Estos se convierten en macrófagos activados, que aceleran aún más la resorción ósea mediante la diferenciación en osteoclastos y la producción de citoquinas proinflamatorias que dañan tejidos. (53)

Se ha sugerido que la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) es responsable de activar y atraer células inflamatorias e inmunitarias durante la periodontitis. Además, se han encontrado mediadores proinflamatorios adicionales, como IL-8 y IL-1b, en la encía de pacientes con enfermedad periodontal.(53)

Sin embargo, la periodontitis también provoca inflamación sistémica, como lo demuestra un aumento en los niveles de proteína activa (PCR), (TNF) $-\alpha$, IL-1 $-\alpha$ e IL-6 en el suero del paciente, así como un aumento en los neutrófilos en la sangre. (15)(55). Además, las citoquinas proinflamatorias producidas localmente pueden ingresar a la circulación sistémica e inducir una respuesta de fase aguda en el hígado, que se caracteriza por niveles elevados de proteína C reactiva, fibrinógeno y amiloide A en suero, lo que a su vez contribuye al aterosclerosis. (27).

Gráfico 17. Cuadro Resumen



Creado por: Katherin Alexandra Orozco Yanza
 Herramienta: Microsoft Visio 2023

5.1.3 Identificar las bacterias periodontopatógenas específicas y las alteraciones que produce en la aterosclerosis.

La región de la cavidad bucal proporciona un ambiente óptimo para el crecimiento de microorganismos con una temperatura promedio de 37 °C y un pH de la saliva constantemente entre 6,5 y 7,5. Además, la saliva sirve como fuente de hidratación para los microorganismos y funciona como medio de transporte de nutrientes a los microorganismos. (50). Se han encontrado en algunos estudios bacterias en los vasos ateroscleróticos como *Porphyromonas gingivalis*; *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; *Prevotella intermedia*; *Fusobacterium nucleatum*; *Tannerella forsythia*; *Treponema denticola*. (19)(26)(32)(52)(60)(63). Además en menores cantidad se encuentra *Eikenella Corrodens*, *Rothia dentocariosa* (66)(35)

Cabe mencionar que los patógenos periodontales en las placas ateroscleróticas se han detectado mediante técnicas de PCR, hibridación de ADN, ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas, inmunohistoquímica y microscopía electrónica de transmisión o barrido. También, electroforesis en gel con gradiente desnaturizante (DGGE) es un ensayo utilizado para identificar bacterias no cultivables lo cual ha servido actualmente. (36) (59)

Tiene una variedad de factores de virulencia, como lipopolisacárido (LPS) en la membrana externa, que puede activar la vía de señalización del receptor de reconocimiento de patrones relacionado con patógenos, provocar una respuesta inflamatoria y la secreción de citoquinas. (33) Las gingipaínas son cisteína proteasas que pueden escindir laminina, fibronectina y colágeno, activar las vías del complemento e inducir la desregulación de la coagulación y las vías fibrinolíticas. (41). Las gingipaínas específicas de lisina (Kgp) y de arginina (Rgp), que actúan como enzimas proteolíticas, fueron responsables de la peroxidación lipídica y del consumo de antioxidantes, contribuyendo al aumento del estrés oxidativo.(12)

Además, posee fimbrias, cápsulas, vesículas de la membrana externa, ácido lipoteicoico, hemaglutinina y proteínas de la membrana externa. Estos componentes facilitan para colonizar e invadir células, destruir tejidos, así como escapar de la vigilancia inmune, inhibir la respuesta inmune y prolongar su tiempo de supervivencia. La lesión del endotelio provoca la posterior quimiotaxis y agregación de monocitos al subendotelio, esta bacteria regula positivamente la expresión de MCP-1, ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina en las CE, y la expresión del receptor de quimiocina CC 2 (CCR2) y la integrina α M β 2 en monocitos, promueve la adhesión y agregación de monocitos al endotelio. (41)

Se ha demostrado que afecta a los tejidos a través de receptores tipo Toll (TLR) y metaloproteinasas de matriz (MMP).(66).Es una de las bacterias patógenas más importantes debido a la producción de una proteasa que rompe y desactiva la IL-1beta. También contiene una cisteína proteasa llamada gingipaína que se descompone específicamente por la molécula CD14, un receptor de LPS. Esta enzima permite a las bacterias suprimir la reacción inmune contra el LPS. Las bacterias de la placa dental pueden iniciar o empeorar los procesos ateroscleróticos de varias maneras, incluida la activación de la inmunidad innata, la bacteriemia, la participación directa de mediadores activados por antígenos de la placa dental

en los procesos de ateroma y la participación de citoquinas y proteínas de choque térmico de las bacterias de la placa dental.(9)

En el contexto anterior, el primer tipo importante de receptor de reconocimiento de patrones con *P. gingivalis*, es la familia TLR, monitorean el ambiente extracelular y reconocen patrones moleculares, incluidos lipopolisacáridos, flagelos, ADN, lipopéptidos, proteínas endógenas como la proteína de choque térmico 60 y lipoproteína. Más específicamente, la activación de TLR-2, reconoce elementos de los componentes de la pared celular de las bacterias gramnegativas, conduce al aumento de la respuesta proinflamatoria. (64)

Receptores tipo NOD complementan la defensa del huésped proporcionando una segunda capa intracelular. Las NOD son proteínas citosólicas solubles que reconocen fragmentos de pared celular de bacterias gramnegativas y grampositivas. NOD1 reconoce un fragmento de peptidoglicano específico que contiene ácido diaminopimélico, mientras que NOD2 reconoce un fragmento de peptidoglicano muramil dipéptido (MDP). Recientemente, descubrió que incluso sin actividad TLR, los NOD detectaban a *P. gingivalis* por lo que aumenta la respuesta proinflamatoria, demostrando que los NOD son un mecanismo eficaz para desencadenar una respuesta inmune contra *P. gingivalis* (64)

Este patógeno ingresa a las células dendríticas e interrumpe su función fagocítica. Además, tiene una supervivencia dentro de los macrófagos ya que se ha detectado en células dendríticas circulantes en pacientes con enfermedad periodontal crónica y enfermedad cardiovascular grave, lo que sugiere un papel de las células dendríticas mieloides sanguíneas en el alojamiento y la diseminación de patógenos desde la mucosa oral hasta la placa aterosclerótica. (27)(53) .

Además, es esencial para la formación de células espumosas de macrófagos. Para que suceda esto una vía importante son los receptores Scavenger (RSs). Los receptores depuradores de macrófagos se unen a las lipoproteínas modificadas y mejoran la acumulación celular de colesterol. En este sentido, se ha demostrado que CD36 aumenta en los macrófagos después de la exposición con *P. gingivalis*. Han demostrado que cuanto mayor se encuentre esta bacteria, mayor tasa de formación de células espumosas.(29)

Con base en la evidencia reunida, *P. gingivalis* afecta el entorno de los macrófagos, sus patrones de expresión genética y los mecanismos celulares a través de los cuales mejoran su absorción de lípidos y se transforman en células espumosas. Los cambios en el medio ambiente incluyen el efecto de *P. gingivalis* sobre las células endoteliales para reunir más monocitos en el sitio y cambios en las propiedades mecánicas y biológicas. (33)

También, los cambios en los patrones de expresión genética en los macrófagos pueden compensar el equilibrio del transporte de lípidos generando más entrada y menos salida de lípidos. Además, esta bacteria lidera el proceso de formación de células espumosas a través de diversos mecanismos celulares, incluida la secreción de citocinas proinflamatorias, la modificación de LDL y HDL, la ignición de diversas vías de señalización celular y actividades de los receptores celulares.(29)

En este contexto, se puede decir que *P. gingivalis* podría inducir la oxidación de HDL, estimula cambios cualitativos en el perfil lipídico al inducir la oxidación de LDL y HDL, altera la función antioxidante. También es importante confirmar que cuando el HDL se oxida, no sólo tiene una capacidad antioxidante reducida, sino que también ejerce propiedades proaterogénicas y estimula los efectos proaterogénicos, a través de respuestas proinflamatorias a través de su interacción con monocitos/macrófagos. (13)

Existe otro receptor que es el receptor-1 (LOX-1), este es esencial en la migración y adhesión de *P.gingivalis* inducida por macrófagos a células endoteliales vasculares. (31) Algo importante es que esta bacteria indujo a los macrófagos a secretar matriz metalopeptidasa 9 que condujo a la fragmentación del colágeno vascular tipo IV. Este mecanismo es importante en la patogénesis de la rotura de la placa aterosclerótica. Además, se ha establecido que un desequilibrio en la producción de óxido nítrico (NO) podría provocar estrés oxidativo y enfermedades vasculares periféricas, incluida la aterosclerosis.(30)(36)

Es así como, *P. gingivalis* puede estimular la respuesta inmune del huésped a través de factores de virulencia, incluidos sus componentes estructurales (fimbrias, LPS, etc.) y componentes secretores (gingipaínas y OMV) Las OMV son vesículas de la membrana externa que contienen múltiples factores de virulencia que pueden circular ampliamente por todo el cuerpo y acceder a áreas de tejido que no son accesibles para las bacterias completas,

desencadenando así una respuesta inflamatoria. *P. gingivalis* aumenta la acumulación de lípidos intracelulares al interferir con los procesos metabólicos de los lípidos en los macrófagos y promueve la conversión de macrófagos en "células espumosas". (14) (58)

Se ha demostrado que *P. gingivalis* es capaz de activar estos receptores de membrana a nivel endotelial desencadenando la secreción de citocinas como TNF- α , IL-1, IL-18 y M-CSF contribuyendo así a una inflamación persistente.(17).También puede conducir al desequilibrio de las células T reguladoras (Tregs) y las células T auxiliares (Th), promoviendo en última instancia la aparición y desarrollo del aterosclerosis. (42) .

Las OMV pueden provocar modificación de LDL, al actuar sobre múltiples células, y puede transportarse fácilmente a los macrófagos para formar células espumosas. Las OMV estimularon a los macrófagos para que produjeran metaloproteinasas de matriz (MMP), y algunos tipos de ellas fueron capaces de cortar la apolipoproteína B-100 (apoB-100) de las partículas de LDL y luego conducir a la agregación y modificación de las LDL.(48) (21)(57)

Otra bacteria que se encuentra en grandes cantidades es *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*) es un cocobacilo gramnegativo anaeróbico facultativo, en un estudio se observó que los niveles de anticuerpos IgA salivales aumentó en pacientes con profundidades de sondaje de 4 a 5 mm, lo que puede sugerir que la activación cruzada del sistema inmunológico humoral puede potencialmente mediar la asociación entre la EP y los trastornos sistémicos. (41)(50). El microorganismo puede inducir la hipercitrulinación de una gran cantidad de proteínas en los neutrófilos del huésped y la exportación de proteínas hipercitrulinadas de los neutrófilos, que pueden actuar como proteínas citrulinadas autoantígenos, favoreciendo la formación de artritis reumatoide y aterosclerosis.(10)

En otros estudios se encuentra *Fusobacterium nucleatum* es una bacteria anaeróbica gramnegativa. Actúa como bacteria puente, facilitando la adherencia de otras bacterias para formar comunidades que degradan la inmunoglobulina, inhiben el sistema del complemento, producen componentes tóxicos como lipopolisacáridos (endotoxinas), moléculas secretadas (exotoxinas) y la liberación de productos bacterianos. (65). Se ha sugerido que activa la vía de la proteína quinasa 1 asociada a Rho/Rho y promueve la disfunción mitocondrial a través de la fisión mitocondrial dependiente de la proteína 1 relacionada con dinamina (Drp1) en

las células endoteliales, exacerbando aterosclerosis. Se ha informado que la proteína de unión a D-galactosa (Gbp) induce la formación de espuma en los macrófagos. (31)

Exhibe varios factores de virulencia que contribuyen a su patogenicidad, incluidas adhesinas como la adhesina FadA y Fap2, proteínas de la membrana externa como las proteínas radiales D, hemaglutininas, toxinas secretadas como el ácido butírico, LPS y algunas proteasas. (41)

Tannerella forsythia es otra bacteria que se ha encontrado en esta investigación, es una bacteria gramnegativa que pertenece a la familia de las espiroquetas. Se descubrió que contribuyó al agrandamiento de las placas arteriales, al aumento de los niveles séricos de VLDL y ox-LDL y a la disminución de los niveles séricos de óxido nítrico (NO). Aumentan los niveles séricos de PCR y LDL, mientras que el nivel de HDL y la expresión del receptor X hepático (LXR) α , LXR β y ABCA1 en el tejido hepático disminuyen. También, está relacionado con la hemorragia intraplaca y desempeña un papel potencial en la activación de los neutrófilos dentro de las placas carotideas hemorrágicas, lo que en última instancia exagera la vulnerabilidad de la placa. (16) (41)

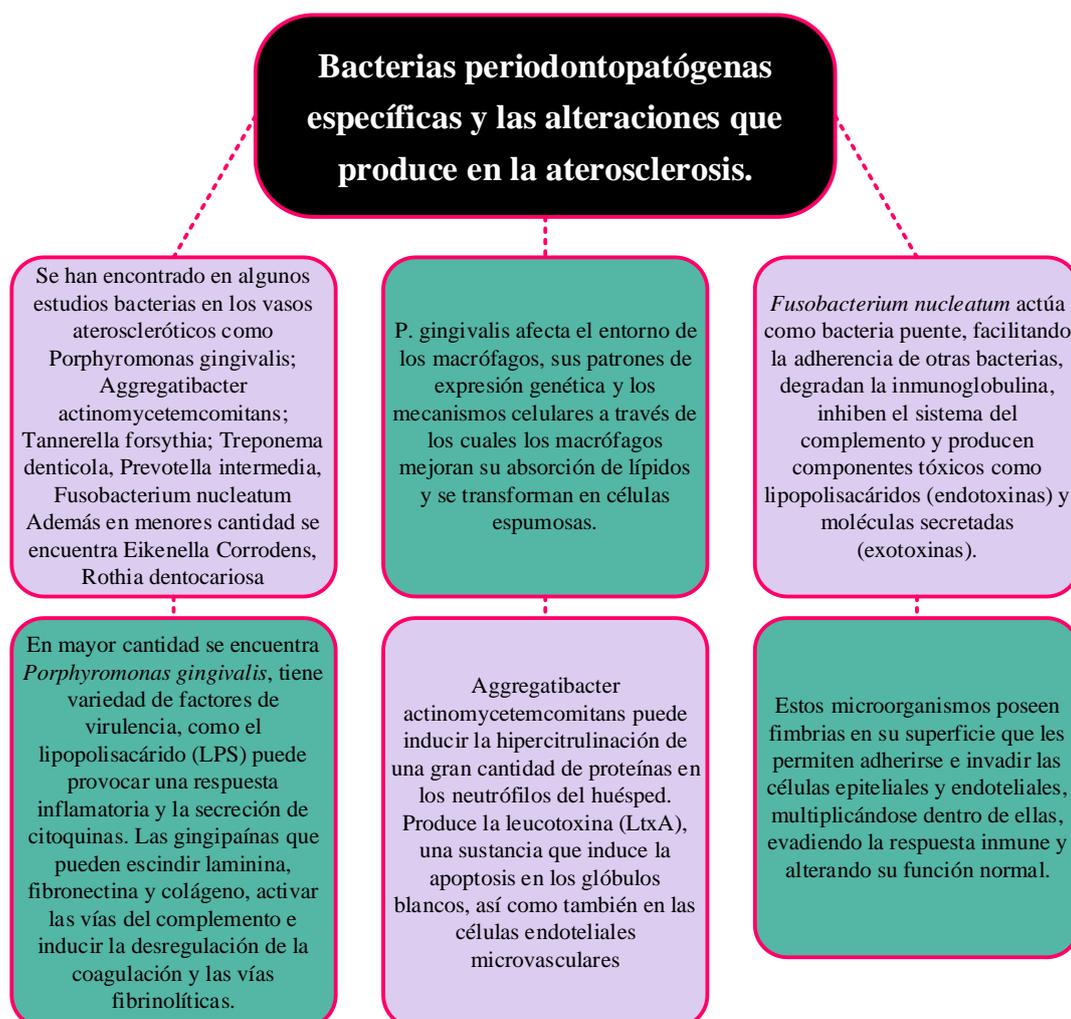
Con esta bacteria, se mostraron niveles medios más altos de TC. Tiene un factor de virulencia de superficie que es su proteína de membrana externa BspA que aumentó la progresión de la lesión aterosclerótica. Se encontraron asociaciones sólidas entre la presencia de T. Forsitia y niveles medios elevados de LDL y TC en sujetos con periodontitis. Estos resultados son muy significativos ya que la LDL es la principal lipoproteína aterogénica y la CT es un sustituto crudo de la LDL en la evaluación de riesgos o en la estimación de la respuesta temprana al tratamiento(46)(67)

Por otro lado, existe bacterias que se encuentran en la cavidad oral pero no es un patógeno de la enfermedad periodontal como es el caso de *Chlamydia pneumoniae* se ha demostrado que induce disfunción endotelial y oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo que conduce a la absorción acelerada de colesterol por parte de los macrófagos y posterior formación de células espumosas, consideradas como el sello distintivo de las lesiones ateroscleróticas tempranas. También se ha sugerido albergar en la cavidad bucal, ya que se

ha demostrado que infecta los fibroblastos gingivales, células residentes del periodonto, y aumenta el estado inflamatorio subyacente a la periodontitis crónica.(37) (49)

De manera similar, *Streptococcus sanguis* la proteína de unión a CD-14 también da como resultado la secreción de citocinas del huésped IL-6 e IL-8. (56). En cantidades menores, encontramos a *Streptococcus salivarius* lo que demuestran que tienen un LDL promedio bajo y normal, mientras que las personas que no tienen esta bacteria en la boca tienen un LDL alto. Según nuestro resultado y varios estudios, estas bacterias o sus productos probablemente causaron la disminución de FBS, colesterol, BUN, etc, que se debe a una condición favorable para el crecimiento de bacterias de la cavidad bucal. (59)

Gráfico 18. Cuadro Resumen



Creado por: Katherin Alexandra Orozco Yanza

Herramienta: Microsoft Visio 2023

5.1.4 Conocer el efecto del tratamiento periodontal en el desarrollo y evolución del aterosclerosis.

El tratamiento implica una limpieza dental profesional de las bolsas alrededor de los dientes, de esta manera la carga bacteriana mejora, lo que conduce a una disminución de la inflamación local, lo que sugiere la posibilidad de que la enfermedad periodontal tenga un efecto sobre los niveles de proteína C reactiva.(43). De tal modo, la terapia provoca una respuesta inflamatoria a corto plazo, que luego conduce a una disminución gradual y constante de la inflamación sistémica y a una mejora de la función endotelial. (20) (31)(45)

Si bien el tratamiento de la EP provoca un aumento transitorio de los niveles de citocinas proinflamatorias, que probablemente esté relacionado con la manipulación de los tejidos inflamados y la bacteriemia transitoria, la actividad inflamatoria se normaliza en 24 a 48 horas y, a largo plazo, si la EP responde al tratamiento, las concentraciones de estas citocinas se reducirán.(63)

Es así como, la terapia periodontal puede limpiar las fuentes infecciosas y controlar la aceleración de la periodontitis. Algunos estudios ya han confirmado que la presión arterial alta se puede reducir y marcadores inflamatorios séricos, como la interleucina-6 y la proteína C reactiva, se pueden reducir significativamente. Además, indicaron que la terapia periodontal con una dosis subantimicrobiana de doxiciclina podría aumentar los niveles séricos de apolipoproteína A y lipoproteína de alta densidad, reducir los niveles de colesterol total y disminuir aún más el riesgo de eventos cardiovasculares.(68)(15)

Sin embargo, hay un estudio que no respaldan una relación causal entre la periodontitis y la aterosclerosis y, por lo tanto, proporcionan pocos fundamentos para priorizar el tratamiento de la periodontitis para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y enfermedad de las arterias coronarias.(54). Sin embargo, los demás estudios clínicos de intervención indican que el tratamiento reduce la inflamación sistémica y tiene efectos favorables sobre los marcadores subclínicos de aterosclerosis, incluida la mejora de la función endotelial determinada por la dilatación mediada por el flujo.(27)

En los trabajos analizados, se puede deducir que el desbridamiento mecánico reduce los niveles séricos de esta proteína soluble (PCR), fibrinógeno, TNF- α , IL-6. Pero, las mejoras en los niveles de triglicéridos y colesterol total no parecen estar relacionadas con este desbridamiento. Sin embargo, podría estar relacionado con los niveles de LDL, VLDL, HDL oxidada (oxHDL) y LDL oxidada, ya que estos valores disminuyeron significativamente. Si estos parámetros pueden mejorarse mediante el tratamiento periodontal, esto podría constituir un medio valioso para la prevención de aterosclerosis ya que son algunos de los componentes principales de la placa de ateroma. (25) (36)

En este contexto, respalda el tratamiento periodontal como estrategia terapéutica no farmacológica en la hipertensión. La IL-1 β y los niveles sanguíneos del factor de crecimiento endotelial vascular se redujeron significativamente entre 4 y 5 semanas luego del tratamiento periodontal. (14)(26). Se sugiere que el tratamiento periodontal reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular al mejorar los niveles plasmáticos de marcadores inflamatorios (PCR, TNF-a,IL), marcadores trombóticos (fibrinógeno) y moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1, P-selectina). (24)

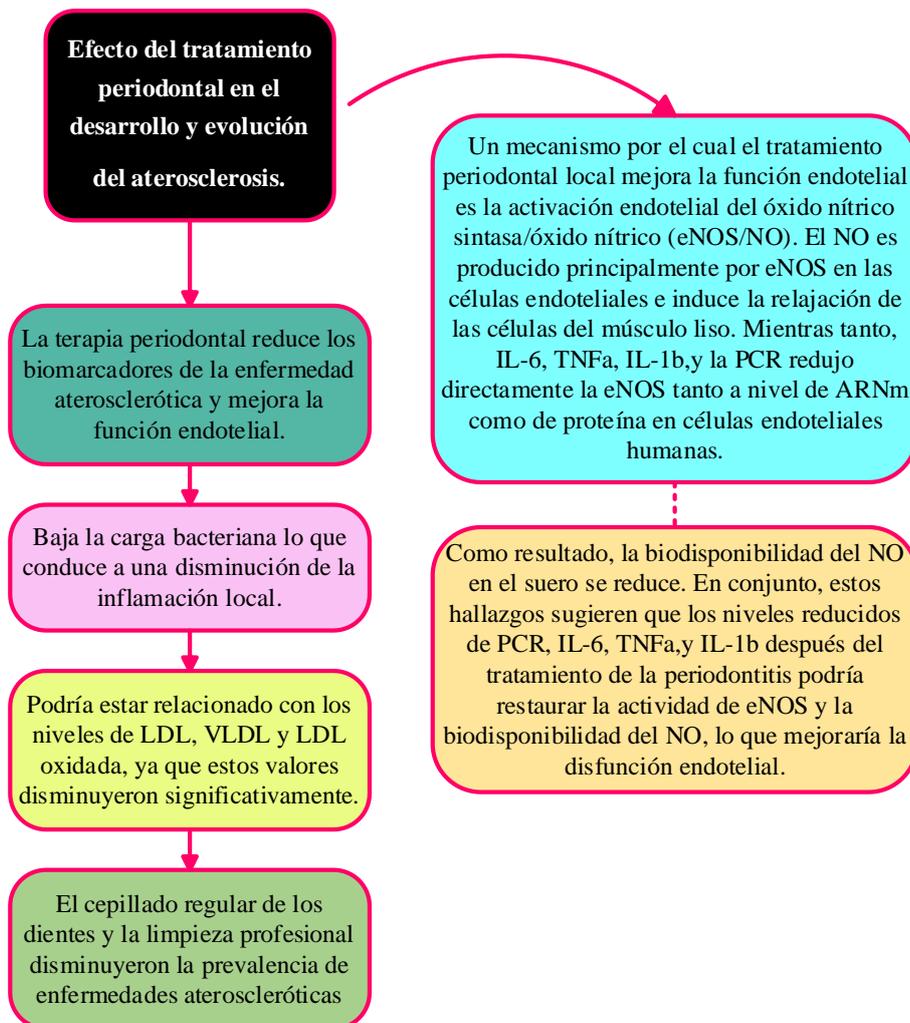
Para añadir, teniendo en cuenta la disminución en los niveles de leucocitos después del tratamiento periodontal, creemos que la inflamación sistémica disminuye como resultado de la reducción de la inflamación local. Por lo tanto, puede tener un efecto positivo en el pronóstico del aterosclerosis. Cuando se trata de perfiles de lípidos, la reducción de niveles de LDL y el aumento de los niveles de HDL se consideran un menor riesgo de enfermedad desde el punto de vista de las enfermedades cardiovasculares. (23)

Un posible mecanismo por el cual el tratamiento periodontal local mejora la función endotelial en pacientes con periodontitis es la activación endotelial del óxido nítrico sintasa/óxido nítrico (eNOS/NO). El NO es producido principalmente por eNOS en las células endoteliales e induce la relajación de las células del músculo liso. Mientras tanto, IL-6, TNFa, IL-1b, y la PCR redujo directamente la eNOS tanto a nivel de ARNm como de proteína en células endoteliales. Como resultado, la biodisponibilidad del NO en el suero se reduce, lo que lleva a disfunción endotelial. En conjunto, estos hallazgos sugieren que los niveles reducidos de PCR, IL-6, TNFa,y IL-1b después del tratamiento de la periodontitis

podría restaurar la actividad de eNOS y la biodisponibilidad del NO, lo que mejoraría la disfunción endotelial. (55)

Al mismo tiempo, un estudio demostró que el cepillado regular de los dientes y la limpieza profesional disminuyeron la prevalencia de enfermedades ateroscleróticas en un 9% y un 14%. Los estudios actuales sobre el tratamiento antiinfeccioso son limitados. En modelos animales, el tratamiento con antibióticos (es decir, metronidazol y amoxicilina) sólo podría aliviar temporalmente la periodontitis, disminuir los niveles de citoquinas inflamatorias y metaloproteasas y reducir la carga de placa aterosclerótica.(12) (51)

Gráfico 19. Cuadro Resumen



Creado por: Katherin Alexandra Orozco Yanza
 Herramienta: Microsoft Visio 2023

DISCUSIÓN.

La aterosclerosis y la periodontitis son enfermedades inflamatorias que tienen factores de riesgo en común, como diabetes, obesidad, tabaco, estrés, y bajo nivel socioeconómico.(4)(26). Además, un estudio confirma que estas son patologías multifactoriales que inician en la primera infancia, aunque los primeros síntomas pueden aparecer en la edad adulta.(31). Los autores (49)(52)(66) mencionan que existe algunos mecanismos por lo que la enfermedad periodontal pueda exacerbar la aterosclerosis entre estos influencia directa de bacterias de la placa subgingival en la formación de placas ateroscleróticas, influencia indirecta del proceso inflamatorio, presencia de factores genéticos predisponentes.

Sin embargo, un autor (9) menciona que se han encontrado células espumosas en la primera infancia y tiras lipídicas en niños de 10 años , por lo que no creen que en estos casos la periodontitis sea la causa de cambios en los vasos sanguíneos. Sin embargo, autores (1)(29)(30)(16) no corroboran con esto ya que ellos manifiestan que el daño endotelial por la formación de franjas lipídicas en la primera infancia puede llevar a la captura de bacterias originadas en la placa dental que penetran en la circulación sanguínea después de los procedimientos de tratamiento en la cavidad bucal de niños, así como de pacientes con periodontitis agresiva o crónica. De igual manera, el autor (38) detalla que el preateroma y el ateroma generalmente se diagnostican en pacientes de 20 a 30 años lo cual es una edad similar a la que se diagnostica la periodontitis agresiva (periodontitis de aparición temprana). De igual forma, el fibroateroma está presente en pacientes de 40 años o más, en el mismo grupo de edad donde la periodontitis se diagnostica en más del 50% de los pacientes.

La periodontitis puede alterar ciertos marcadores de la inflamación, investigadores como (39)(5) piensan que durante muchos años, el diagnóstico de esta patología se ha basado en métodos clínicos y radiológicos. Pero hay otras técnicas que tienen como objetivo estudiar la respuesta inflamatoria del huésped. Por tanto, los mediadores de la infección pueden identificarse mediante métodos inmunológicos o bioquímicos. Por lo tanto autores, (43)(45)(47) señalan que se puede recolectar en la saliva y el fluido gingival crevicular entre estos se encuentra la piridonolina que se considera un biomarcador específicos de reabsorción ósea. Otro biomarcador es la prostaglandina E2 este ha mostrado tener efectos proinflamatorios como aumento de la vasodilatación, existe producción de colagenasas,

reclutamiento de células inflamatorias, y activación de los osteoclastos. Lo cual concuerda los autores (15)(50) añadiendo a la interleucina 17 que podría ser un buen biomarcador de destrucción de hueso alveolar y pérdida de inserción, además le añaden al aspartato aminotransferasa que está asociada con daño y muerte celular sugiriendo que la determinación enzimática y medición del volumen permite decretar el estado de la periodontitis, lo cual es valioso para el diagnóstico clínico.

También los autores,(36)(41)(44)(55)(67) mencionan en sus estudios hay muchos mediadores inflamatorios como interleucina 1, prostaglandina E-2, y factor de necrosis tumoral alfa, y citocinas liberadas por macrófagos activados. Estas citocinas provocan la destrucción del tejido conectivo periodontal y del hueso alveolar. Las principales proteínas de fase aguda son amiloide A sérico, proteína C reactiva, fibrinógeno y haptoglobina, donde sus concentraciones aumentan con la inflamación, mientras que las concentraciones de albúmina y transferrina disminuyen. Se ha demostrado que la PCR, la interleucina-6 y el TNF- α son potentes marcadores de inflamación en infecciones periodontales crónicas y otras enfermedades sistémicas. Además, corrobora (10)(11) que estos mediadores pueden promover la formación e inestabilidad de placas ateroscleróticas, que son la principal causa de accidente cerebrovascular, enfermedad arterial coronaria y enfermedad arterial periférica.

Por otro lado, investigadores (18) (32) (37) revelan que en los sitios con enfermedad periodontal, la barrera epitelial está ulcerada y discontinua lo que permite la diseminación de bacterias orales hacia el tejido conectivo y los capilares subyacentes y, finalmente, hacia la circulación sistémica. Además, el autor (4) menciona que existe microorganismos como *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythia* que comprenden un "complejo rojo" las cuales se han encontrado en placas ateroscleróticas. Lo que concuerda (42) (46) que *Porphyromonas gingivalis* es capaz de transmitir una respuesta proaterogénica en las células endoteliales vasculares y añade otra bacteria conocida como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* que tiene una toxina que afecta a los leucocitos matándolos y activando una respuesta proinflamatoria.

Así mismo, autores como (37)(10)(24)(17) aseveran la detección de ADN genómico de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* y otras especies que utilizan análisis de PCR de ARNr 16S bacteriano lo que en esta investigación llegan a la conclusión que P.

gingivalis se aloja en las células dentríticas además, que libera a la circulación productos bacterianos, como vesículas de la membrana externa, gingipaínas y otras sustancias de las bacterias que llegan a la circulación y puede haber un desequilibrio en la producción de óxido nítrico (NO), lo que podría provocar estrés oxidativo y enfermedades vasculares periféricas, incluida la aterosclerosis. De igual forma, los investigadores,(13)(19) concuerdan que *P. gingivalis* es crucial en la formación de células espumosas de macrófagos. Su primera vía sugerida son los receptores Scavenger (RSs). Estos se unen a las lipoproteínas modificadas y mejoran la acumulación celular de colesterol. En este sentido, se ha demostrado que CD36 aumenta en los macrófagos después de la exposición con esta bacteria lo que han demostrado que cuanto mayor se encuentre este microorganismo, mayor tasa de formación de células espumosas.

Hay que tener en cuenta que la aterosclerosis comienza con un endotelio disfuncional, lo que lleva al reclutamiento de una gran cantidad de células inmunitarias, como macrófagos y células T. La inflamación en las lesiones progresa cuando las células inmunes son activadas por ligandos presentes en los vasos sanguíneos, lo que desencadena una cascada de mediadores proinflamatorios que propagan aún más la inflamación. (1)(2)(3)(20)(28) Por lo dicho en esta investigación, los autores (6)(7) mencionan que el surco gingival es la principal fuente para bacterias orales lo que podría suceder una bacteriemia lo que produce un daño crónico a la vasculatura contribuyendo a la lesión y la inflamación. Ya que como menciona en los estudios (8)(51)(65) cuando el endotelio no está en buenas condiciones la producción de moléculas antiinflamatorias disminuye, pero las proinflamatorias y protrombóticas aumentaría. Por lo tanto autores como (12)(14)(21) relacionan la periodontitis y la disfunción endotelial con tres teorías que es la bacteriología, inmunología y la inflamación.

Respecto al tratamiento periodontal como ayudante a disminuir los efectos del aterosclerosis hay poca evidencia sin embargo en una revisión por (42) se ha sugerido que el tratamiento periodontal puede reducir los biomarcadores del aterosclerosis por lo que mejoraría la función endotelial. Lo cual está de acuerdo el investigador (68) ya que esta terapia puede limpiar las fuentes infecciosas y controlar la aceleración de la periodontitis. Además, ya han confirmado que la presión arterial alta se puede reducir y sus marcadores inflamatorios séricos, como la interleucina-6 (IL-6) y la proteína C reactiva (PCR), se pueden reducir significativamente después de dicho tratamiento. Lo que además el autor (25) asevera que

además de la terapia periodontal se puede incluir una dosis subantimicrobiana de doxiciclina lo que aumentaría los niveles séricos de apolipoproteína A y lipoproteína de alta densidad reduciendo los niveles de colesterol total y disminuyendo aún más el riesgo de eventos cardiovasculares.

Sin embargo, existe estudios como (33) que señala que el tratamiento periodontal no afectó la función endotelial durante 3 meses, pero si se encontró una mejora en la función endotelial en 6 meses. Lo que concuerda con el autor (54) que en conjunto con sus datos no respaldan una relación causal entre la periodontitis y la enfermedad cardiovascular, por lo tanto, proporcionan pocos fundamentos para priorizar el tratamiento de la periodontitis para reducir el riesgo de padecer algún enfermedad cardiovascular. Pero, en una investigación por los autores (10)(49)(50) mencionan que si se encontró que el tratamiento de las enfermedades periodontales reduce significativamente la cantidad de CD34+ (un marcador de células madre hematopoyéticas primitivas), así como la ganancia de marcadores sanguíneos vasodilatadores después del tratamiento periodontal no quirúrgico.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

CONCLUSIONES

Luego de realizar el trabajo de investigación se puede concluir que existe una relación entre la enfermedad periodontal y la aterosclerosis, esto se da porque las dos son patologías inflamatorias que comparten factores de riesgo en común como la diabetes, tabaco, estrés, obesidad, bajo nivel socioeconómico. Otro mecanismo es la diseminación hematogénea directa de bacterias orales al torrente sanguíneo esto sucede durante la masticación, uso del hilo dental, cepillado e incluso procedimientos dentales, lo que lleva a una liberación exagerada de agentes inflamatorios como lipopolisacáridos y otros productos de la degradación celular de los periopatógenos que pueden estimular las citoquinas inflamatorias, regular positivamente las moléculas de adhesión endotelial e inducir un ambiente protrombótico, aumentando el riesgo de aterosclerosis.

Después de revisar la literatura de manera profunda existe cambios en los biomarcadores en la enfermedad periodontal, entre estos la piridinolina considerándose biomarcador específico de reabsorción ósea; prostaglandina E2 tiene efectos proinflamatorios que incluyen aumento en la vasodilatación, reclutamiento de células inflamatorias; interleucina 17 biomarcador de pérdida de inserción y destrucción de hueso alveolar, aspartato aminotransferasa que se relaciona con el daño y muerte celular. Los niveles elevados de ciertos mediadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) pueden promover la formación e inestabilidad de placas ateroscleróticas

En este estudio se ha identificado la presencia de periodontopatógenos en placas ateroscleróticas especialmente bacterias del complejo rojo como *Porphyromona gingivalis*, este afecta el entorno de los macrófagos, sus patrones de expresión genética y los mecanismos celulares a través de los cuales los macrófagos mejoran su absorción de lípidos y se transforman en células espumosas. El *Aggregatebacter actinomycetencomitans* es otra bacteria muy común que produce una toxina que solo afecta a los leucocitos. Esta toxina no solo mata a los leucocitos, sino que también inicia una respuesta proinflamatoria significativa en estas células. Además, produce la leucotoxina (LtxA), una sustancia que provoca la muerte de los glóbulos blancos induciendo a respuestas proaterogénicas en las

células endoteliales. También se han encontrado otras bacterias orales, pero en menor cantidad como *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, entre otras.

Finalmente, se llega a la conclusión de que no hay mucha evidencia que corrobore que el tratamiento periodontal pueda reducir el riesgo de padecer aterosclerosis. Sin embargo, hay algunos estudios que confirman que reduce los biomarcadores de la enfermedad aterosclerótica, lo que podría mejorar la función endotelial ya que la carga bacteriana disminuye después de un tratamiento periodontal exitoso por lo tanto reduce la inflamación y esto lleva a la disminución de la inflamación local sugiriendo la posibilidad de que la enfermedad periodontal tenga un efecto sobre los niveles de proteína C reactiva y de otros biomarcadores, sin embargo esta terapia sería como ayuda o un tratamiento más para la aterosclerosis.

RECOMENDACIONES

Después de la realización de la investigación se recomienda mantener una buena higiene oral para esto es necesario visitar al odontólogo al menos dos veces al año con el fin de detectar temprano algunas patologías presentes en la cavidad oral para que de esta manera contribuya a reducir el riesgo a padecer patologías sistémicas multifactoriales como la aterosclerosis.

Al entender el mecanismo de acción por la que la enfermedad periodontal pueda llegar a ser un factor de riesgo de aterosclerosis se recomienda realizar campañas que incentiven a la comunidad a tener consciencia de la importancia que es acudir al odontólogo, de igual forma trabajar interdisciplinariamente con el médico llegando a un consenso que facilite el manejo integral de estos pacientes debido a que estas dos patologías son muy comunes en nuestro medio.

Finalmente, se recomienda que exista más estudios actuales donde se conozca la importancia de un tratamiento periodontal en una enfermedad sistémica como es la aterosclerosis para poder disminuir el riesgo de padecer ambas patologías que tienen un alto nivel de prevalencia en nuestro medio.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Ana María Ruiz-León , María Lapuente RE and RC. Clinical advances in immunonutrition and atherosclerosis: A review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;10(APR).
2. Kong P, Cui ZY, Huang XF, Zhang DD, Guo RJ, Han M. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1).
3. Diego Sarre-Álvarez, Ricardo Cabrera-Jardines, Federico Rodríguez-Weber EDG. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Revisión de las escalas de riesgo y edad cardiovascular. *Med Interna México [Internet].* 2018;34(6)(6):910–23. Available from: www.medicinainterna.org.mx
4. Dennis Wolf and Klaus Ley. Immunity and inflammation in atherosclerosis. *Circ Res.* 2019;44(2):107–20.
5. TaeHyun Kwon , Ira B. Lamster LL. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int Dent J [Internet].* 2021;71(6):462–76. Available from: <https://doi.org/10.1111/idj.12630>
6. Hernández FFPR y LJ. Enfermedad periodontal: enfoques epidemiológicos para su análisis como problema de salud pública. *Rev Salud Publica.* 2018;20(2):258–64.
7. Maurizio S. Tonetti, Otomo-Corgel, Søren Jepsen, Lijian Jin JOC. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J Clin Periodontol.* 2017;44(5):456–62.
8. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim).* 2017;360–3.
9. Bartova J, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Mysak J, Prochazkova J, Duskova J, et al. Periodontitis as a risk factor of atherosclerosis. *J Immunol.* 2014;2014.
10. Aarabi G, Heydecke G, Seedorf U. Roles of oral infections in the pathomechanism of atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7).
11. Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X, et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation. *Biomolecules.* 2018;8(3):1–11.
12. Zou Y, Huang Y, Liu S, Yang J, Zheng W, Deng Y, et al. Periodontopathic Microbiota and Atherosclerosis: Roles of TLR-Mediated Inflammation Response. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022(Figure 1).

13. Kim HJ, Cha GS, Kim HJ, Kwon EY, Lee JY, Choi J, et al. Porphyromonas gingivalis accelerates atherosclerosis through oxidation of high-density lipoprotein. *J Periodontal Implant Sci.* 2018;48(1):60–8.
14. Ruan Q, Guan P, Qi W, Li J, Xi M, Xiao L, et al. Porphyromonas gingivalis regulates atherosclerosis through an immune pathway. *Front Immunol.* 2023;14(March):1–21.
15. Suh JS, Kim S, Boström KI, Wang CY, Kim RH, Park NH. Periodontitis-induced systemic inflammation exacerbates atherosclerosis partly via endothelial–mesenchymal transition in mice. *Int J Oral Sci [Internet].* 2019;11(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41368-019-0054-1>
16. Sasanka S. Chukkapalli, Mercedes F. Rivera-Kweh IMV, Hao Chen, Donghang Zheng IB, Pandu R. Gangula ARL and LK. Chronic oral infection with major periodontal bacteria Tannerella forsythia modulates systemic atherosclerosis risk factors and inflammatory markers. *FEMS Microbiol Rev.* 2015;73(3):1–12.
17. Mulhall H, Huck O, Amar S. Porphyromonas gingivalis, a long-range pathogen: Systemic impact and therapeutic implications. *Microorganisms.* 2020;8(6):1–15.
18. Jack G. Caton, Gary Armitage, Tord Berglundh, Iain L.C. Chapple, Søren Jepsen, Kenneth S. Kornman, Brian L. Mealey PNP, Tonetti MS| MST. 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(Suplemento 20):S1–8.
19. Corredor Z, Suarez-Molina A, Fong C, Cifuentes-C L, Guauque-Olarte S. Presence of periodontal pathogenic bacteria in blood of patients with coronary artery disease. *Sci Rep [Internet].* 2022;12(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05337-1>
20. Miyajima SI, Naruse K, Kobayashi Y, Nakamura N, Nishikawa T, Adachi K, et al. Periodontitis-activated monocytes/macrophages cause aortic inflammation. *Sci Rep.* 2014;4:1–9.
21. Viafara-García SM, Morantes SJ, Chacon-Quintero Y, Castillo DM, Lafaurie GI, Buitrago DM. Repeated Porphyromonas gingivalis W83 exposure leads to release pro-inflammatory cytokines and angiotensin II in coronary artery endothelial cells. *Sci Rep.* 2019;9(1):1–10.
22. Benza-Bedoya R, Pareja-Vásquez M. Diagnóstico y tratamiento de la periodontitis agresiva. *Av Odontoestomatol.* 2017;19(30):29–39.

23. Ertugrul AS, Bozoglan A, Taspinar M. The effect of nonsurgical periodontal treatment on serum and gingival crevicular fluid markers in patients with atherosclerosis. *Niger J Clin Pract.* 2017;20(3):361–8.
24. Saffi MAL. Relationship between vascular endothelium and periodontal disease in atherosclerotic lesions: Review article. *World J Cardiol.* 2015;7(1):26.
25. Roca-Millan E, González-Navarro B, Del Mar Sabater-Recolons M, Marí-Roig A, Jané-Salas E, López-López J. Periodontal treatment on patients with cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;23(6):e681–90.
26. Carra MC, Rangé H, Caligiuri G, Bouchard P. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: A critical appraisal. *Periodontol 2000.* 2023;(August):1–34.
27. Hajishengallis G. Periodontitis-from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2016;15(1):30–44.
28. Badimon L. Fisiopatología de la pared arterial y papel del colesterol en el origen y progresión de la placa de ateroma. *Clin e Investig en Arterioscler.* 2017;29(Supl 1):4–8.
29. Saeed Afzoon, Mohammad Amin Amiri , Mostafa Mohebbi SH and NF. A systematic review of the impact of *Porphyromonas gingivalis* on foam cell formation: Implications for the role of periodontitis in atherosclerosis. *BMC Oral Health.* 2023;23(1):1–13.
30. Irina M. Velsko., Sasanka S. Chukkapalli., Mercedes F. Rivera¹, Ju-Youn Lee HC, Donghang Zheng, Indraneel Bhattacharyya⁵, Pandu R. Gangula⁶ ARL, Kesavalu L. Active invasion of oral and aortic tissues by *Porphyromonas gingivalis* in mice causally links periodontitis and atherosclerosis. *PLoS One.* 2014;9(5).
31. Iwashita M. Association between Periodontal Disease and Arteriosclerosis-Related Diseases. *J Atheroscler Thromb.* 2023;30(11):1517–24.
32. Zahra Armingohar, Jørgen J. Jørgensen AKK, Olsen EAB and I. Bacteria and bacterial DNA in atherosclerotic plaque and aneurysmal wall biopsies from patients with and without periodontitis. *J Oral Microbiol.* 2014;6(1):1–13.
33. Madero-Olivero L, Osorio-Llanes E, Mendoza-Torres E, Torres-Jiménez F. Mecanismos moleculares implicados en la etiopatogenia de la aterosclerosis coronaria asociada a la infección por *Porphyromonas gingivalis*. *Rev Colomb Cardiol.* 2022;29(2):199–208.

34. González Quesada DDS, MSc J, Rivera Álvarez DDS S. Biomarcadores en el fluido gingival crevicular: Revisión de literatura. *Odovtos - Int J Dent Sci.* 2017;19(3):35.
35. Nahoko Kato-Kogoe, Shoichi Sakaguchi, Kuniyasu Kamiya, Michi Omori, Yan-Hong Gu YI, Shota Nakamura, Takashi Nakano, Junko Tamaki TU and MH. Characterization of Salivary Microbiota in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Case-Control Study. *J Atheroscler Thromb.* 2022;29(3):403–21.
36. Czerniuk MR, Surma S, Romańczyk M, Nowak JM, Wojtowicz A, Filipiak KJ. Unexpected Relationships: Periodontal Diseases: Atherosclerosis–Plaque Destabilization? From the Teeth to a Coronary Event. *Int J Biol Sci.* 2022;11(2).
37. Simone Filardo , Marisa Di Pietro , Giovanna Schiavoni GM, Emanuela Ortolani SR and RS. Chlamydia pneumoniae clinical isolate from gingival crevicular fluid: A potential atherogenic strain. *Front Cell Infect Microbiol.* 2015;5(NOV):1–9.
38. Lina Badimon, Esther Peña, Gemma Arderiu, Teresa Padró MS, Chiva-Blanch GV and G. C-reactive protein in atherothrombosis and angiogenesis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;9(MAR):1–7.
39. Annapurna Kuppa , Himi Tripathi , Ahmed Al-Darraj WMT and AAL. C-Reactive Protein Levels and Risk of Cardiovascular Diseases: A Two-Sample Bidirectional Mendelian Randomization Study. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11).
40. Yamada S, Komiyama T, Ohi T, Murakami T, Miyoshi Y, Endo K, et al. Regular dental visits, periodontitis, tooth loss, and atherosclerosis: The Ohasama study. *J Periodontal Res.* 2022;57(3):615–22.
41. Huang X, Xie M, Lu X, Mei F, Song W, Liu Y, et al. The Roles of Periodontal Bacteria in Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(16):1–28.
42. Espinoza, Daniel Alonso Kim Espinoza OAC la T. Efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico sobre la función endotelial. *Rev Cubana Estomatol [Internet].* 2020;57(3):e2976. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072020000300008
43. Bharat Gupta, Anshul Sawhney, Neha Patil, Manoj Yadav, ShaShanK Tripathi, Saurabh Sinha, Saurabh Sharma SG. Effect of surgical periodontal therapy on serum C-reactive protein levels using ELISA in both chronic and aggressive periodontitis patient. *J Clin Diagnostic Res.* 2015;9(10):ZC01–5.
44. Sanchez-Villamil JP, Pino-Velez C, Trejos-Suarez J, Cardona N, Espana AL, Alfonso

- PA. Salivary markers of oxidative stress and periodontal pathogens in patients with periodontitis from Santander, Colombia. *Biomedica*. 2020;40(1):113–24.
45. Miao Miao WANG, Yong ZHAO, Chong WANG, Xue Xue SHI, Jin Hua GAO XYR. Effects of Periodontal Intervention on Levels of Serum High-sensitivity C-reactive Protein and Interleukin 6, and on Carotid Artery in Rats with Chronic Periodontitis and Hyperlipidemia. *Chinese J Dent Res*. 2019;22(3):203–9.
 46. Ardila CM, Perez-Valencia AY, Rendon-Osorio WL. *Tannerella forsythia* is associated with increased levels of atherogenic low density lipoprotein and total cholesterol in chronic periodontitis. *J Clin Exp Dent*. 2015;7(2):e254–60.
 47. Gisella Rojas González DDS MsSS de la FM. Es la proteína C reactiva un indicador de riesgo periodontal? *Odovtos - Int J Dent Sci*. 2021;2(23):346–55.
 48. Zhang J, Xie M, Huang X, Chen G, Yin Y, Lu X, et al. The Effects of *Porphyromonas gingivalis* on Atherosclerosis-Related Cells. *Front Immunol*. 2021;12(December):1–20.
 49. María Elena González Díaz AHÁ, Liana Fernández Arce DRMA. Estado periodontal de pacientes con factores de riesgo aterotrombóticos y algunas enfermedades consecuentes. *Rev Médica Electrónica*. 2017;39(4):871–83.
 50. Layla I. Mohammeda, b, Zain Zaki Zakariac FMB and MAA. Exploring the role of oral microbiome dysbiosis in cardiometabolic syndrome and smoking. *Exp Lung Res* [Internet]. 2024;50(1):65–84. Available from: <https://doi.org/10.1080/01902148.2024.2331185>
 51. Wojtkowska A, Zapolski T, Wysokińska-Miszczuk J, Wysokiński AP. The inflammation link between periodontal disease and coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: case–control study. *BMC Oral Health* [Internet]. 2021;21(1):1–17. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01356-4>
 52. Pavlic V, , 1 2 Dejan Peric, Kalezic 3 Ivana Stosovic, Madi 3 Marwa, 4, Bhat SG, et al. Identification of Periopathogens in Atheromatous Plaques Obtained from Carotid and Coronary Arteries. *Biomed Res Int*. 2021;2021.
 53. C. Slocum CK& CAG. Immune dysregulation mediated by the oral microbiome: potential link to chronic inflammation and atherosclerosis. *J Intern Med*. 2016;280(1):114–28.
 54. Bell S, Gibson JT, Harshfield EL, Markus HS. Is periodontitis a risk factor for

- ischaemic stroke, coronary artery disease and subclinical atherosclerosis? A Mendelian randomization study. *Atherosclerosis*. 2020;313:111–7.
55. Irwandi RA, Chiesa ST, Hajishengallis G, Papayannopoulos V, Deanfield JE, D’Aiuto F. The Roles of Neutrophils Linking Periodontitis and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *Front Immunol*. 2022;13(July):1–15.
 56. Chhibber-Goel J, Singhal V, Bhowmik D, Vivek R, Parakh N, Bhargava B, et al. Linkages between oral commensal bacteria and atherosclerotic plaques in coronary artery disease patients. *Biofilms and Microbiomes* [Internet]. 2016;2(1):0–1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41522-016-0009-7>
 57. Lönn J, Ljunggren S, Klarström-Engström K, Demirel I, Bengtsson T, Karlsson H. Lipoprotein modifications by gingipains of *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontal Res*. 2018;53(3):403–13.
 58. Atarbashi-Moghadam F, Havaei SR, Havaei SA, Hosseini NS, Behdadmehr G, Atarbashi-Moghadam S. Periopathogens in atherosclerotic plaques of patients with both cardiovascular disease and chronic Periodontitis. *ARYA Atheroscler*. 2018;14(2):53–7.
 59. Nazari Z, Abiri R, Moghadam RH, Chehri G, Alvandi A, Mohajerani HR. Metabolic Parameters and Oral Microbiota in Patients with Atherosclerosis. *Iran J Med Microbiol*. 2023;17(3):301–8.
 60. Calandrini CA, Ribeiro AC, Gonnelli AC, Ota-Tsuzuki C, Rangel LP, Saba-Chujfi E, et al. Microbial composition of atherosclerotic plaques. *Oral Dis*. 2014;20(3):128–34.
 61. Chávez M, Ph V, Sánchez CA, Esp AJT. Niveles plasmáticos de IL-6 , IL-12 y FNT- α en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica. *Rev la Fed Argentina Cardiol* [Internet]. 2021;50(22):122–7. Available from: <https://www.revistafac.org.ar/ojs/index.php/revistafac/article/view/311/204>
 62. Zhu X, Huang H, Zhao L. PAMPs and DAMPs as the Bridge Between Periodontitis and Atherosclerosis: The Potential Therapeutic Targets. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10(February):1–12.
 63. Toregeani JF, Nassar CA, Toregeani KAM, Nassar PO. Periodontal disease and atherosclerosis. *J Vasc Bras*. 2014;13(3):208–16.
 64. Amar S, Al-Hashemi J. Periodontal Innate Immune Mechanisms Relevant to Atherosclerosis. *Mol Oral Microbiol*. 2016;30(3):75–85.
 65. Kurita-Ochiai T, Yamamoto M. Periodontal pathogens and atherosclerosis:

- Implications of inflammation and oxidative modification of LDL. *Biomed Res Int.* 2014;2014.
66. Kręgielczak A, Dorocka-Bobkowska B, Słomski R, Oszkinis G, Krasieński Z. Periodontal status and the incidence of selected bacterial pathogens in periodontal pockets and vascular walls in patients with atherosclerosis and abdominal aortic aneurysms. *PLoS One.* 2022;17(8 August):1–19.
 67. Kannosh I, Staletovic D, Toljic B, Radunovic M, Pucar A, Petrovic SM, et al. The presence of periopathogenic bacteria in subgingival and atherosclerotic plaques— An age related comparative analysis. *J Infect Dev Ctries.* 2018;12(12):1088–95.
 68. Ye Z, Cao Y, Miao C, Liu W, Dong L, Lv Z, et al. Periodontal therapy for primary or secondary prevention of cardiovascular disease in people with periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;2022(10).
 69. Matthew J. Pagea,* , Joanne E. McKenziea, Patrick M. Bossuytb, Isabelle Boutronc TCH, Cynthia D. Mulrowe, Larissa Shamseerf, Jennifer M. Tetzlaffg, Elie A. Aklh SEB, Roger Choui, Julie Glanvillej, Jeremy M. Grimshawk, Asbjørn Hróbjartssonl MML, Tianjing Lin, Elizabeth W. Loder, Evan Mayo-Wilsonp, Steve McDonaldal LAM, Lesley A. Stewartr, James Thomass, Andrea C. Triccot, Vivian A. Welch PW y DM. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Española Cardiol.* 2021;74(9):790–9.

ANEXOS

- **Anexo 1.** Tabla de caracterización de artículos científicos escogidos para la revisión.

N°	Título del artículo	N° citas	Año de publicación	Acc	Revisión	Factor de impacto SJR	Cuartil	Lugar de búsqueda	Área	Colección de datos	Tipo de estudio	País de publicación

Anexo 2. Tabla de metaanálisis utilizada para la revisión sistemática.

Autor	Titulo	Año	Población	Tipo de estudio	Características	Descripción	Revisar la evidencia científica publicada acerca de la enfermedad periodontal y aterosclerosis para conocer la conexión patológica de ambas	Determinar los cambios de biomarcadores inflamatorios en pacientes afectados periodontalmente	Identificar las bacterias periodontopatógenas específicas y las alteraciones que produce en la aterosclerosis.	Conocer el efecto del tratamiento periodontal en el desarrollo y evolución del aterosclerosis.