

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA**

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**

---



**ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA Y SU RELACIÓN CON  
LA ENFERMEDAD PERIODONTAL: UNA REVISIÓN  
SISTEMÁTICA**

**POR:**

**C.D. DIANA REBECA GUERRERO PÉREZ**

**TESINA PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRA EN ESTOMATOLOGÍA OPCIÓN PERIODONCIA**

**CHIHUAHUA, CHIH., MÉXICO**

**NOVIEMBRE  
DE 2023**



Enfermedad arterial periférica y su relación con la enfermedad periodontal: una revisión sistemática. Tesis presentada por Diana Rebeca Guerrero Pérez como requisito para obtener el grado de Maestra en Estomatología opción Periodoncia, ha sido aprobada y aceptada por:

---

M.E.S. Juan Antonio Galache Vega  
Director de la Facultad de Odontología

---

C.D.E.O. Rosa Margarita Aguilar Madrigal  
Secretaria de Investigación y Posgrado

---

Dr. Uriel Soto Barreras  
Director de tesis

---

Dr. Alfredo Nevarez Rascon  
Asesor de tesis

---

M.E.P. Ana Delia Larrinua Pacheco  
Asesora de tesis

---

Fecha

## CONTENIDO

<b>CONTENIDO</b>	<b>3</b>
<b>LISTA DE CUADROS</b>	<b>5</b>
<b>LISTA DE GRÁFICAS</b>	<b>6</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	<b>7</b>
<b>LISTA DE ABREVIACIONES</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>REVISIÓN DE LA LITERATURA</b>	<b>3</b>
Enfermedad arterial periférica	3
Etiopatogenia y Diagnóstico EAP	4
Factores de riesgo	6
Pronóstico	8
Tratamiento y manejo de síntomas.	9
Periodontitis	10
Epidemiología	11
Etiopatogenia y diagnóstico	12
Diagnóstico	16
Factores de riesgo	22
Sexo	22
Tabaquismo	23
Consumo de alcohol como factor de riesgo	24
Diabetes	24
Síndrome metabólico	25
Osteoporosis	26
Tratamiento de la enfermedad periodontal	26
Instrumentación subgingival	28
Asociación entre la enfermedad arterial periférica y la periodontitis	30
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>34</b>
Lugar	34
Tipo de estudio	34
Criterios de elegibilidad	35
Criterios de inclusión y exclusión	35
Fuentes de información	36
Recopilación de datos	36
Análisis Estadístico	37
Figura 1. Diagrama de flujo según PRISMA.	38
<b>RESULTADOS</b>	<b>39</b>
Meta-análisis	39

Gráfica 1. Diagrama de análisis estadístico del riesgo de asociación entre pacientes con EAP y EP.	40
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>40</b>
<b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	<b>53</b>
<b>LITERATURA CITADA</b>	<b>55</b>
<b>ANEXO 1</b>	<b>76</b>
<b>ANEXO 2</b>	<b>78</b>
<b>ANEXO 3</b>	<b>80</b>

## LISTA DE CUADROS

Cuadro		Página
1	Tabla 1. Evaluación de EAP y EP de los estudios seleccionados	110
2	Tabla 2. Características de los estudios seleccionados	112
3	Tabla 3. Aplicación de la NOS a los estudios incluidos	115

## LISTA DE GRÁFICAS

Gráfica		Página
1	Gráfica 1. Diagrama de análisis estadístico del riesgo de asociación entre pacientes con EAP y EP.	58

## LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Figura 1. Diagrama de flujo según PRISMA.	57

## LISTA DE ABREVIACIONES

<b>Concepto</b>	<b>Término</b>
EAP	Enfermedad arterial periférica
EP	Enfermedad periodontal
ECV	Enfermedad cardiovascular
ENT	Enfermedad no transmisible
CI	Claudicación intermitente
ITB	Índice tobillo-brazo
CAL	Pérdida de inserción clínica
UCE	Unión amelocementaria
	Sangrado al sondaje
BOP	

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad arterial periférica (EAP) es parte de las enfermedades no transmisibles (ENT) y principalmente está asociada a la aterosclerosis, la cual provoca la reducción de la luz de las arterias periféricas y el síntoma más prevalente es la claudicación intermitente[1] Otras causas menos comunes se deben a trastornos inflamatorios de la pared arterial, por lo que una hiperinflamación sistémica magnifica la progresión de la EAP y aumenta el riesgo de mortalidad cardiovascular de dos a seis veces.[2]

La EAP aumenta el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV) de tres a seis veces.[3] En Estados Unidos la ECV es responsable de la muerte de 17.9 millones de personas y en Europa, de 3.9 millones.[4] Los principales factores de riesgo de la ECV son del estilo de vida como el tabaquismo, la dislipidemia, la hipertensión y alteraciones del metabolismo de la glucosa.[5] específicamente en la EAP son el tabaquismo y la diabetes mellitus.[6]

La enfermedad periodontal (EP) también es una ENT que se caracteriza por la inflamación de los tejidos periodontales asociada a microorganismos patógenos que conduce a la pérdida de inserción periodontal.[7] Se trata de la sexta enfermedad humana más común, con una prevalencia es el 45-50% en general, y su forma más grave afecta al 11.2% de la población mundial.[8] Actualmente, se le ha asociado a varias ENT como la diabetes[9], ECV[10], enfermedad obstructiva crónica[11] y enfermedad renal crónica.[12] Específicamente, la periodontitis en su estadio más grave se le asocia con la mortalidad por ECV en

algunas poblaciones, debido a su naturaleza crónico-infecciosa, inflamatoria e inmunitaria.[4,12 – 13]

Por lo tanto, existe evidencia epidemiológica que respalda la asociación de la EP con un mayor riesgo de ECV aterosclerótica. Esto llevado a cabo por la translocación de la microbiota oral que puede ocasionar la inflamación sistémica que repercute en el desarrollo de la aterotrombogénesis.[14,15] Igualmente, existen estudios donde se examinó la concentración sérica de citocinas inflamatorias en pacientes con periodontitis y el riesgo de EAP, y se encontró una relación positiva entre la EP y la EAP.[2-16]

En este estudio se realizó una revisión sistemática, para sustentar el conocimiento actual sobre la relación existente entre la EAP y la periodontitis; y así poder contribuir al correcto manejo médico-odontológico de los pacientes con dichos padecimientos.

## REVISIÓN DE LA LITERATURA

### Enfermedad arterial periférica

La EAP se trata de una prevalente manifestación de la arterosclerosis. Afecta a las arterias periféricas, provocando complicaciones en las extremidades como la claudicación intermitente (CI), dolor isquémico en el reposo, úlceras por isquémica, y pérdida de la función. Sus secuelas requieren la amputación del miembro dañado y conlleva una mortalidad del  $\leq 50\%$  al año.[18] La presencia de la EAP, puede ser un indicativo del desarrollo de enfermedad aterosclerótica en otros sitios, como arterias cerebrales y coronarias. La EAP incrementa el riesgo de accidente cerebrovascular por isquemia, infarto al miocardio, y muerte por ECV.[19-20] Especialmente, la EAP se le considera un potente predictor de la comorbilidad de la enfermedad cerebrovascular, provocando una estenosis en la arteria carotídea. Debido a la considerable predisposición inherente a la morbilidad y mortalidad cardiovascular, se realizó un consenso internacional para tratar a la EAP como un equivalente de la enfermedad de las arterias coronarias.[22] La Asociación Americana del Corazón (AHA por sus siglas en inglés) y el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol, E.E.UU. (NCEP por sus siglas en inglés), recomiendan estrategias iguales para reducir la arterosclerosis para pacientes con enfermedad arterial cardiovascular (EAC) y con EAP.[23]

## Etiopatogenia y Diagnóstico EAP

La EAP puede manifestarse de manera sintomática y asintomática, y ambas presentaciones clínicas representa un factor de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Ello denota una importancia epidemiológica y clínica. Algunos estudios describen que en los Estados Unidos, 12 millones de personas padecen de EAP, y se espera un aumento de casos con EAP a medida que la población mundial envejezca.[24]

A menudo se utilizan estadísticas sobre mortalidad para describir la distribución en la población mundial de las enfermedades, incluyendo la EAP.[25] Sin embargo, estos estudios suelen tener limitaciones para describir la epidemiología de la EAP, debido a que en la mayoría de los casos de muertes donde los pacientes padecían de EAP, la causa de muerte principal es por enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular o cáncer.[26] Frecuentemente existen faltas de datos de diagnóstico en los servicios de salud de muchos países, incluyendo los occidentales con un sistema de salud avanzado.[27]

En el año 2013, se realizó una revisión sistemática que abarcó un casos de EAP entre el año 2000 al 2010, para estudiar la distribución mundial de EAP utilizando el Índice tobillo-brazo (ITB)  $\leq 0,90$  como método de diagnóstico. Se comparó la prevalencia en poblaciones que radican en países de ingresos altos y las que radican en países de ingresos bajos a medianos. En países con ingresos altos, la prevalencia aumentaba de forma constante en el 5% en sujetos de entre 45 y 49 años, y un 18% en sujetos de 85 a 89 años, con una

distribución similar entre hombres y mujeres. En países con ingresos bajos a medianos, la tasa de prevalencia se mostró ser más alta en las mujeres que en hombres y con diferencias más evidentes en edades más jóvenes (6,3% en mujeres frente a un 2,9% en hombres entre los 45 y los 49 años, y un 12,3% en mujeres frente a un 10,1% en hombres entre los 75 y los 79%).[28]

En otro estudio de prevalencia donde incluyeron una población de 2,174 participantes, se encontró que la EAP aumenta con la edad, ya que del 1% de los sujetos de 40 a 49 años, aumento al 15% de los sujetos mayores de 70 años.[29,30] En el mismo estudio, se encontró que los participantes de ascendencia afroamericana, tenían un riesgo más elevado de padecer EAP.[29]

En un estudio llevado a cabo en Escocia, se evaluó a sujetos de 60 a 80 años midiéndoles el espesor íntimo-medial de la arteria carótida, el cual se asoció significativamente con el índice tobillo-brazo para evaluar la EAP.[31] Según el Global Burden of Disease Study 2013, la EAP ocasionó la muerte de 40 000 individuos en el año 2013, y se reportó un aumento del 155% desde 1990.[32] Según Hiatt, reporta que los pacientes con EAP tenían un 25% de posibilidades mayores de morir por casusas vasculares en un plazo de 12 meses.[33] Por lo tanto, se le reconoce a la EAP grave un potencial riesgo de mortalidad vascular en pacientes con antecedentes de EAC o enfermedad cerebrovascular. La mortalidad a un año de los pacientes que padecen EAP en un estado grave o crónico es de hasta un 45%. [34] Aunque sea un importante predictor de enfermedad vascular de alta mortalidad, la EAP a menudo no es identificada y tratada.[35]

En México en el 2019, las enfermedades del corazón fue la principal causa de muerte y su tasa de defunciones fue de 218, 704 según el INEGI. Por grupos de edad, en personas de <65 años, también resultó ser la principal causa de muerte.[36]

#### Factores de riesgo

Tabaquismo. El fumar cigarrillos es un factor de riesgo significativo para la EAP, ya que numerosos estudios confirman una fuerte asociación entre fumar y todas las categorías de EAP.[50] Se considera que fumar es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de EAP y duplica el riesgo en comparación de un paciente no fumador. Así como aumenta el riesgo de EAP asintomática[51] lo cual implica posibilidades de que adultos jóvenes y fumadores estén aumentando el riesgo de EAP muchos años antes de iniciar la enfermedad clínica y manifestando síntomas.[52]

Diabetes mellitus. La diabetes está asociada con el riesgo de EAP tanto asintomática como sintomática, según diversos estudios epidemiológicos. Los pacientes con diabetes tienen doble riesgo mayor de presentar CI, en comparación de pacientes sin diabetes. La gravedad de la diabetes aumenta los riesgos de EAP ya que cada aumento del 1% en el nivel de hemoglobina A1c, el riesgo de EAP aumenta en 26%[29] También se presenta un riesgo de amputación mayor cinco veces más en pacientes con diabetes debido a que aumenta el riesgo relativo de CI.[53] Esto se debe a afecciones asociadas a la diabetes como la neuropatía sensitiva, la microangiopatía y a infecciones, así

como a un patrón específico de EAP que afecta a las arterias más distales y con posibilidades más bajas de revascularización.[54]

Dislipidemia. En diversos estudios clínicos se demostró que los niveles de triglicéridos están significativamente relacionados con la EAP, sin embargo en estudios epidemiológicos no han podido relacionar de forma independiente después de ajustar por otros lípidos.[26] Aun así, una relación combinada de colesterol total a HDL parece ser el mejor predictor de EAP.[55]

Inflamación. El fibrinógeno plasmático y la proteína C reactiva son dos marcadores inflamatorios que se asocian con la EAP sintomática y asintomática tanto en estudios transversales como longitudinales. El riesgo de CI es más del doble para el fibrinógeno o la proteína C reactiva al comparar el cuartil superior de las concentraciones plasmáticas con el cuartil inferior, independientemente de otros factores de riesgo, según el Estudio de Salud de los Médicos. El fibrinógeno también es un factor trombótico y determinante de la viscosidad de la sangre y es uno de varios factores hematológicos que se asocian a la EAP.[55]

Infección. En la patogenia de la enfermedad aterosclerótica se ha asociado con numerosos patógenos como clamidia neumonía, Helicobacter pylori, bacterias periodontales, virus de la hepatitis A, Virus herpes simplex y Citomegalovirus.[56] Estudios epidemiológicos demuestran una asociación entre la prevalencia de anticuerpos contra estos patógenos a un mayor riesgo

de diversas ECV, incluyendo a la EAP.[57] Especialmente ha generado interés el efecto potencial de la infección periodontal.

### **Pronóstico**

La enfermedad de la aterosclerosis tiende a ser progresiva a lo largo de la vida de muchas personas. Sin embargo se reporta una estabilización o mejora sintomática en la cual el 50% de los pacientes recorrerán la misma distancia en un período de dos años y en el 25% mejorará.[58] Esto se debe a una adaptación metabólica de los músculos isquémicos con un aumento de los colaterales y a un cambio en la marcha para usar más músculos no isquémicos, así como la reducción del tabaquismo contribuye a mejorar el flujo sanguíneo y a la oxigenación de los tejidos.[59] Sin embargo, aunque los pacientes informen una mejoría de sus síntomas, con el tiempo se observa una disminución en la capacidad de marcha.[60] Esto puede provocar que no se alcance un umbral isquémico y por ende, no se presente dolor. En una revisión sistemática se encontraron datos en estudios de seguimiento, en los cuales se menciona que aproximadamente el 20% de los pacientes con CI, presentaron un deterioro significativo durante los primeros cinco años y <5% de los pacientes con CI requieren amputación.[61]

En individuos asintomáticos con EAP pueden presentar un deterioro similar al de los pacientes con CI y generalmente son identificados por un ITB bajo. La ausencia de síntomas en pacientes con un ITB bajo podría deberse simplemente a una falta de actividad. Es por eso que algunos pacientes

aunque no tengan síntomas de dolor, pueden presentar una capacidad funcional reducida en las arterias periféricas.[62,63] En un estudio llevado a cabo en Limburg se encontró que el 9% de los pacientes asintomáticos con EAP desarrollaron claudicación intermitente en los siguientes 7.2 años.[64] Estos pacientes mostraron una disminución en el ITB a comparación de pacientes normales debido a que tenían más factores de riesgo cardiovascular, tabaquismo y diabetes.[65,66]

Tratamiento y manejo de síntomas.

El objetivo principal para tratar la EAP incluye la mejora de los síntomas, el rendimiento físico y la calidad de vida, al igual que la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares adversos.[67,68]

De los enfoques más efectivos, se basan en el entrenamiento físico supervisado y la revascularización endovascular.[69] El ejercicio aeróbico supervisado se asocia con un aumento en la distancia máxima de caminata recorrida. La revascularización endovascular de las extremidades inferiores se asocian a una mejora en el ritmo de la marcha y la distancia recorrida.[70]

El tratamiento intensivo para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares y de las extremidades, debe ser el primer paso para tratar a los pacientes con EAP. Dejar el hábito del tabaquismo es el factor de riesgo modificable más importante ya que se asocia con mejores resultados cardiovasculares y de las extremidades.[71,72] Otros tratamientos para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con aterosclerosis consiste en el uso de

las estatinas. Un estudio de registro internacional indica que el tratamiento con estatinas reduce la progresión de la CI, la isquemia crítica de las extremidades, así como la necesidad de una revascularización quirúrgica o amputación.[73]

Por otro lado la terapia combinada antiplaquetaria y antitrombótica, parece ejercer beneficios en cuanto a la reducción de eventos cardiovasculares [74] y eventos de las extremidades. Un ensayo clínico indica en sus resultados que la terapia combinada en dosis bajas representa uno de los tratamientos más prometedores de la ECV aterosclerótica.[75]

Desafortunadamente, aunque exista evidencia de que apego al tratamiento recomendado por las guías se asocie a mejores resultados, los pacientes con EAP reciben un tratamiento insuficiente en comparación con aquellos que padecen de enfermedad arterial coronaria.[72,76]

## **Periodontitis**

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial que se asocia a biopelículas de placa disbiótica y se caracteriza por la destrucción progresiva del aparato de soporte dentario, provocando la pérdida de dientes.[77] La periodontitis puede ocasionar un desplazamiento antiestético y la pérdida de dientes, además se le ha relacionado con al menos 50 enfermedades y discapacidades sistémicas. Se ha atribuido a la EP como un posible factor de riesgo de otras enfermedades sistémicas, tales como las ECV y los recién nacidos prematuros de bajo peso al nacer.[78]

Esta enfermedad se caracteriza por una inflamación mediada por el huésped y vinculada a microbios, lo cual produce una pérdida de inserción periodontal. Su fisiopatología se ha caracterizado por sus vías moleculares que conducen a una activación de proteinasas procedentes del huésped que provocan la pérdida de fibras del ligamento periodontal marginal, la migración apical del epitelio de unión y la propagación apical de la biopelícula bacteriana sobre la superficie radicular. La progresión de la periodontitis depende de cambios ambientales disbióticos en el microbioma bucal, como respuesta a los nutrientes de los productos inflamatorios provenientes de la encía y de la degradación tisular que favorecen a ciertas bacterias, así como los mecanismos antibacterianos que tratan de contener el daño microbiano al iniciarse la inflamación. Los cambios en el microbioma disbiótico pueden presentarse en pacientes más susceptibles debido a la influencia de enfermedades multifactoriales como el tabaquismo, agravando la enfermedad en algunos individuos.[7]

Una característica secundaria de la periodontitis, es la pérdida de hueso alveolar marginal, la cual se combina con la pérdida de inserción por mediadores inflamatorios. El grado de contaminación por la biopelícula oral en la dentadura también influye en la presentación clínica de la enfermedad.[7]

### Epidemiología

En una revisión sistemática de datos epidemiológicos acerca la periodontitis grave, se encontró que la periodontitis fue la sexta condición más

prevalente a nivel mundial en el 2010. La periodontitis severa afecta al 8.9% de la población adulta en EE. UU. Y al 11.2% de las personas en todo el mundo. Su prevalencia aumenta gradualmente con la edad, siendo más frecuente entre la tercera y cuarta décadas de la vida habiendo un pico de incidencia alrededor de los 38 años de edad.[7]

Según el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales (SIVEPAB) de México, en el año 2019, se registró un Índice Periodóntico Comunitario a 131, 903 pacientes de la población adulta >20 años de edad, y se registró que aproximadamente un 59.2% presentaba algún signo de enfermedad periodontal.[81]

#### Etiopatogenia y diagnóstico

La gingivitis constituye la fase inicial de la EP, en donde la inflamación se limita la encía, y consecutivamente se extiende a los tejidos más profundos, produciendo inflamación gingival, sangrado y mal aliento. En una fase tardía de la EP, el colágeno de soporte periodontal es degenerado, el hueso alveolar comienza a reabsorberse y el epitelio gingival migra a apicalmente a lo largo de la superficie radicular del diente, formando una “bolsa periodontal”.[82-83] La formación de la bolsa periodontal proporciona las condiciones ideales para la proliferación de microorganismos: especies gramnegativas y anaerobias facultativas. Entre los cuales destacan *Bacterioides* spp., *B. intermedius* y *P. gingivalis*; microorganismos fusiformes: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Eikenella* spp.; y varios bacilos y cocos; espiroquetas; amebas y tricomonas.[83]

Un biofilm patógeno es un requisito previo necesario para que se desarrolle la periodontitis, pero en sí mismo es insuficiente para causar la enfermedad. La EP es el resultado de interacciones complejas entre el biofilm y la respuesta inmune inflamatoria, además se estima que esta última representa aproximadamente el 80% del riesgo de daño del tejido periodontal.[83] La periodontitis es pues, una enfermedad compleja con diferentes causales, algunos componentes genéticos, enfermedades epigenéticas y otras influencias que se relacionan con el comportamiento del paciente, medicamentos, factores ambientes y locales, los cuales contribuyen al establecimiento y propagación del daño periodontal. El fenotipo de la periodontitis es caracterizado por una respuesta exagerada, pero poco eficaz y poco resolutive, en inflamación de los tejidos conectivos del periodonto y su consecutiva destrucción.[84]

Cuando el acúmulo de biopelícula no se interrumpe con frecuencia y se acumula, se crean condiciones para favorecer la especies bacterianas, como *Fusobacterium nucleatum*, que influyen a otras bacterias mediante señales químicas. Similar a la 'detección de quórum', los microorganismos comienzan a emerger y provocan una respuesta del huésped que conduce al desarrollo gingival de inflamación y el aumento del suministro de ciertos nutrientes, como la hemoglobina, que favorece la proliferación de microorganismos patógenos como la *Porphyromona gingivalis*. Este fenómeno es conocido como 'disbiosis incipiente' ya que no suele progresar más allá de la gingivitis en individuos no susceptibles. En cambio, en pacientes susceptibles se desencadena una respuesta del huésped inadecuada y excesiva, en la que se producen citocinas

en exceso, especies reactivas de oxígeno (estrés oxidativo) y metaloproteinasas de la matriz, lo que hace frente a sus respectivos antagonistas, por ejemplo: antioxidantes e inhibidores tisulares de las metaloproteinasas de la matriz. Esto provoca un daño en los tejidos periodontales, y la liberación de péptidos moleculares asociados al daño, que se encargan de intensificar la respuesta inflamatoria y una falla subsecuente en la resolución de la inflamación, provocando la cronicidad de la lesión inflamatoria.[84]

Los virus también son capaces de suprimir las células inmunes inflamatorias, así como subvertir varias vías de señalización dentro de esas células, para crear una 'desregulación' en el patrón de respuesta inmunitario. La periodontitis progresiva y severa está vinculada con herpesvirus activos, además de los patógenos bacterianos específicos y las citocinas proinflamatorias, los cuales constituyen los determinantes patogénicos.[85] Un estado de inmunodeficiencia primaria, suele ser un factor de riesgo significativo para la activación y morbilidad del herpesvirus, incluyendo la periodontitis. La respuesta inflamatoria contra los virus del herpes implica la inmunidad celular, especialmente las células T CD8+ de respuesta efectora y las citocinas proinflamatorias, de tal forma que pueden promover la periodontitis de manera secundaria.[86,88] Las lesiones de periodontitis graves suele albergar dos o tres especies del herpesvirus aproximadamente. El Virus de herpes simple – 1, el Virus de Epstein Barr y citomegalovirus pueden replicarse en células epiteliales orales y gingivales, teniendo el potencial de impedir la inmunidad

humoral e inducir el crecimiento y proliferación de bacterias periodontopatógenas.[87-89] Las bacterias patógenas principales también tienen la capacidad de reactivar herpesvirus latentes, provocando una sinergia patógena entre los virus del herpes y las bacterias que exacerban el daño tisular periodontal.[90] Los viriones infecciosos del virus del herpes simple ubicados en la encía inflamada, pueden diseminarse hacia la circulación sanguínea y extravasarse a diferentes tejidos, provocando enfermedades sistémicas no orales.[91]

Aún no es clara la influencia de las bacterias periodontales en cuanto a su contribución al desarrollo de numerosas enfermedades sistémicas. Cuando las bacterias periodontopatógenas ingresan a la circulación sistémica, suele ser en cantidades mínimas y generalmente son neutralizados por anticuerpos séricos.[92] La asociación entre las bacterias periodontopatógenas y las enfermedades sistémicas, puede atribuirse a que los virus del herpes en el periodonto, inducen del sobrecrecimiento de las bacterias.[93]

El estado de inflamación crónico en la EP, se caracteriza por intentos de curación, mediante una angiogénesis y fibrosis, que juntamente surgen con el establecimiento de un entorno nutricional para sostener la disbiosis patógena. Las células plasmáticas y los neutrófilos avasallan la lesión activa, sin embargo los neutrófilos mantienen un comportamiento particularmente destructivo por el resultado de la desregulación de los procesos quimiotácticos, microbicidas y la falta de liberación de los mediadores resolutivos de lípidos, como las lipoxinas. Esta intervención es necesaria en la periodontitis progresiva para la

contrarrestar los efectos de la biopelícula periodontopatógica, para el restablecimiento de las especies microbianas promotoras de la salud e impulsar una reducción inflamatoria, restaurando así la estructura y función normal de los tejidos.[84]

Sin embargo, para el restablecimiento de la simbiosis es necesario reducir la cantidad de biopelícula y esto puede variar de una persona a otra. En condiciones normales, hay individuos resistentes a enfermedades que tienen un bajo riesgo, o incluso nulo, de desarrollar periodontitis a pesar de la cantidad de biopelícula acumulada. En cambio otros pacientes que tienen un alto riesgo, requieren una cantidad de biopelícula leve para desarrollar periodontitis, debido a que la acumulación de biopelícula excede el umbral necesario para provocar una respuesta destructiva del huésped, produciendo así un daño tisular.[84]

### Diagnóstico

Puesto que la periodontitis se caracteriza por una inflamación mediada por el huésped y es asociada a microbios que provocan una pérdida de inserción de los tejidos periodontales. Es posible detectar la pérdida de inserción clínica (CAL) mediante la evaluación circunferencial del diente con una sonda periodontal estandarizada, estableciendo como referencia la unión amelocementaria (UCE).[7] Algunas definiciones de periodontitis se basan en la cantidad de pérdida ósea radiográfica, sin embargo tienen limitaciones graves y únicamente se deben limitar a las etapas de dentición mixta y erupción dental

cuando la medición del nivel de inserción clínica con referencia a la UCE no es detectable.[96-98]

La inflamación que persiste en la EP, generalmente presenta sangrado al sondaje (BOP), siendo este un parámetro clínico importante para evaluar el resultado del tratamiento periodontal y el riesgo residual posterior al tratamiento.[95,96] El Taller Mundial 2017, sugiere que un paciente con periodontitis por definición es si presenta CAL interdental detectable en  $\geq 2$  dientes no adyacentes o CAL bucal u oral  $\geq 3$ mm con una profundidad de bolsa de  $>3$ mm detectable en  $\geq 2$  dientes. El clínico es capaz de identificar áreas específicas de CAL mediante el sondeo o la detección visual de la UCE interdental durante la evaluación.[7]

En el Taller Mundial 2017 se propuso una clasificación más específica de periodontitis, incluyendo su gravedad y extensión de la ruptura periodontal para esquematizar el impacto de la enfermedad y mejorar los enfoques del tratamiento. Establecer el grado de deterioro periodontal permite identificar dos dimensiones importantes: la complejidad del tratamiento y la extensión de la enfermedad, ya que la pérdida de dientes a causa de la periodontitis es contemplada por su gravedad. Otros factores importantes deben considerarse en el diagnóstico tales como la profundidad del sondeo, tipo de pérdida ósea (vertical y/u horizontal), estado de furca, movilidad dental, falta de dientes, colapso de mordida y el tamaño del defecto de la cresta residual.[97]

La estadificación de la EP se basa en las dimensiones estándar de gravedad y extensión de la periodontitis, además de proporcionar un resumen de la presentación clínica. El grado de la enfermedad se utiliza como una evaluación del potencial del progreso del daño y como un indicador de la tasa de progresión de la enfermedad. Por ello se establecieron cuatro etapas de la periodontitis, las cuales definen su presentación clínica tomando en cuenta la gravedad de la enfermedad y la complejidad del manejo. Posteriormente las pruebas de diagnóstico establecen el “grado” y/o la susceptibilidad de progresión de la EP.[7]

### **Estadio I**

El estadio I de la EP es el límite entre la gingivitis y la periodontitis, el cual refleja las primeras etapas de pérdida de inserción. En esta etapa se ha desarrollado la periodontitis en respuesta a la inflamación gingival y a la disbiosis de la biopelícula.[7]

· NIC INTERDENTAL EN LA ZONA MAYOR DE PERDIDA: 1- 2 mm

· PERDIDA OSEA RADIOGRAFICA: (<15%) 1/3 coronal

· PIEZAS DENTARIAS PERDIDAS: No hay pérdida de dientes debido a periodontitis

· COMPLEJIDAD – LOCAL: PS máxima  $\leq$  4 mm. Pérdida ósea Mayormente horizontal

### **Estadio II**

El estadio II representa la EP establecida, la cual es detectable mediante una evaluación periodontal clínica e identificando los daños característicos que ocasiona la periodontitis en el soporte dentario. El manejo para estos casos es relativamente simple, aplicando los principios de tratamiento estándar que implican la eliminación y control bacteriano personal y profesional para evitar la progresión de la enfermedad.[7]

· NIC INTERDENTAL EN LA ZONA MAYOR DE PERDIDA: 3 – 4 mm

· PERDIDA OSEA RADIOGRAFICA: 1/3 coronal ( 15 – 30 %)

· PIEZAS DENTARIAS PERDIDAS: No hay pérdida de piezas por periodontitis

· COMPLEJIDAD –LOCAL: PS máxima  $\leq$  5 mm Pérdida ósea mayormente horizontal.

### **Estadio III**

En el estadio III, la EP ha producido un daño importante en el periodonto y generalmente es secundado por la ausencia de tratamiento avanzado, ocasionando una posible pérdida dental. Esta etapa se identifica por la presencia de lesiones periodontales profundas que se extienden hasta la porción media radicular. Su manejo es complejo debido a la presencia de defectos intraóseos profundos, afectación de furca, antecedentes de pérdida dental por causas periodontales y presencia de defectos de reborde localizados.

Sin embargo aunque exista posibilidad de pérdida dental, la función masticatoria se mantiene y el tratamiento de la EP no requiere de una rehabilitación compleja.[7]

- NIC INTERDENTAL EN LA ZONA MAYOR DE PERDIDA: >5mm

- PERDIDA OSEA RADIOGRAFICA: Extensión al 1/3 medio o apical de la raíz

- PIEZAS DENTARIAS PERDIDAS: Pérdida de dientes debido a periodontitis  $\leq 4$

- COMPLEJIDAD –LOCAL: PS  $\geq 6$ mm PO vertical  $\geq 3$  mm Lesión de furcación grado II o III Defecto de reborde moderado

#### **Estadio IV**

En el estadio IV, la EP ha producido un daño significativo en el soporte periodontal que puede repercutir una pérdida dental importante, que a su vez ocasione una pérdida de la función masticatoria. Esta etapa se identifica por la presencia de lesiones periodontales profundas que se extienden a la porción apical de la raíz, además de antecedentes de pérdida múltiple de dientes, la complicación por hipermovilidad dental que es causada por un trauma oclusal secundario y las secuelas de pérdida dental (colapso de mordida posterior y desviación). El tratamiento requiere un control adecuado de la EP y una rehabilitación adecuada.[7]

- NIC INTERDENTAL EN LA ZONA MAYOR DE PERDIDA: >5mm

· PERDIDA OSEA RADIOGRAFICA: Extensión al 1/3 medio o apical de la raíz

· PIEZAS DENTARIAS PERDIDAS: Pérdida de dientes debido a periodontitis  $\geq 5$

· COMPLEJIDAD –LOCAL: Necesidad de rehabilitación compleja debido a: Disfunción masticatoria \trauma oclusal secundario (movilidad  $\geq 2$ )

Defecto severo de reborde

Colapso oclusal

Menos de 20 dientes remanentes (10 pares opuestos)

### **Grado A: Tasa lenta de progresión.**

Supone una progresión lenta, con ausencia de pérdida de inserción u ósea en los últimos 5 años, y con niveles de placa o biofilm elevados junto a una escasa pérdida ósea.[7]

### **Grado B: Tasa moderada de progresión.**

Se trata de una progresión moderada, con pérdida menor a los 2 mm en los últimos 5 años y con una destrucción ósea acorde a los niveles de placa. Si el paciente es fumador de menos de 10 cigarrillos al día y es diabético, pero con hemoglobina glicosilada por debajo del 7% también entra en esta categoría.[7]

### **Grado C: Tasa rápida de progresión.**

Es el que corresponde a la progresión rápida, con pérdidas mayores a los 2 mm en los últimos 5 años, niveles de placa bajos en relación a la cantidad de pérdida ósea, y patrones que sugieren una progresión rápida o un inicio temprano de la enfermedad. Además, se consideran como grado 3 todos aquellos pacientes que fumen más de 10 cigarrillos al día o diabéticos con hemoglobina glicosilada mayor al 7%. [7]

### **Factores de riesgo**

Los factores de riesgo o causalidad se definen como ‘aquella causa de una enfermedad o condición relacionada con la salud si su intervención aumenta la frecuencia de la enfermedad o condición’. [98] Los factores que aumentan en los pacientes con EP a diferencia de los pacientes con salud periodontal, se denominan factores de riesgo y aumentan la susceptibilidad a la EP. [99] Según una revisión sistemática, se establecieron los principales factores de riesgo de la EP:

#### **Sexo**

El factor de riesgo más prevalente para la EP es el sexo masculino. La diferencia social de género yace en consecuencia del estilo de vida y no en el sexo biológico determinado genéticamente. [100] Según los datos NHANES 2009 – 2010, se encontró que los hombres tenían un 33% más de periodontitis leve, un 28% más moderada y un 180% más grave que las mujeres, con más

de la mitad de la mitad de los hombres afectados (56,4%): el 10,0% tenía periodontitis leve, el 33,8 moderada y el 12,6% grave.[100]

El tabaquismo se ha asociado con el desarrollo de periodontitis y la pérdida de dientes. La evidencia describe que los cigarrillos son una fuente de más de 4,000 toxinas reportadas, como monóxido de carbono, radicales oxidantes, carcinógenos (como la nitrosamina) y nicotina. El tabaquismo constituye un factor de riesgo importante para otras causas de mortalidad, enfermedades cardiovasculares, varios tipos de cáncer y enfermedades crónicas. Estudios epidemiológicos muestran que el tabaquismo es un factor de riesgo y ejerce efectos dañinos sobre el periodonto.[101] Existe evidencia que muestra diversos mecanismos por los cuales el humo del tabaco puede ejercer efectos adversos sobre el periodonto. [102] Se encontró que el tabaquismo selecciona patógenos periodontales específicos, incluyendo *P. gingivalis*, *Treponema denticola* y *T. forsitia*, lo que aumenta el riesgo de desarrollo y progresión de la EP.[103] Otros estudios sugieren que fumar induce una vasoconstricción periférica, lo que conduce a una reducción del sangrado gingival en los fumadores. Lo cual explica la respuesta microvascular comprometida, lo que conlleva una reducción en la tensión de oxígeno en la bolsa periodontal, y por ende, favorecer el crecimiento de microorganismos anaerobios, como *P. gingivalis* y *T. denticola*.[104]

### **Tabaquismo**

El tabaquismo también es relacionado con la etiopatogenia de la EP por la alteración de la función de neutrófilos, a causa de los efectos de la nicotina.

La nicotina también mejora la desgranulación de neutrófilos, sensibilizándolos al ataque bacteriano.[105] Además también se ha encontrado que la nicotina inhibe la proliferación, la quimiotaxis y la unión de fibroblastos del periodonto, afectando en la inhibición de la regeneración periodontal.[106-107] El tabaquismo también provoca un aumento de linfocitos CD3, CD4 CD8, y subconjuntos de células T en el tejido periodontal, lo cual se asocia con una mayor degradación periodontal.[108]

### **Consumo de alcohol como factor de riesgo**

Estudios sugieren que el consumo de alcohol puede estar asociado, de manera dependiente de la dosis, con una mayor severidad de CAL.[109] Sin embargo se necesitan más estudios para identificar una asociación entre el consumo de alcohol y la EP.[104]

### **Diabetes**

La diabetes mellitus y la EP son enfermedades crónicas prevalentes en la población, sobretodo en pacientes mayores de 65 años. Tienen una relación bidireccional ambas enfermedades, y se ha demostrado que la infección periodontal podría afectar negativamente el control glucémico en pacientes diabéticos.[110-111] Existe evidencia de que el tratamiento periodontal mejora el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2, debido a una disminución significativa en el nivel de hemoglobina glicosilada.[112] Esto sugiere que el control de infección periodontal no solo es importante para la salud oral, también contribuye a la salud sistémica de los individuos diabéticos.[104]

La inflamación es una característica importante tanto en la EP como en la diabetes. Los niveles elevados de interleucina-1b en el líquido crevicular gingival en pacientes con diabetes tipo 2, se correlacionaron con niveles elevados de hemoglobina glicosilada y periodontitis.[104] La hiperglucemia es capaz de inducir una elevación de la inflamación, el estrés oxidativo y la apoptosis, por ende a una mayor destrucción de tejidos periodontales.[114]

### **Síndrome metabólico**

El síndrome metabólico es un grupo de trastornos, que incluyen un aumento de la tensión arterial, glucosa plasmática aumentada, exceso de grasa corporal alrededor de la cintura y área abdominal, y niveles de colesterol alterados. Los pacientes que tienen síndrome metabólico presentan tres o más de estos trastornos relacionados con el metabolismo de un individuo al mismo tiempo. Los factores de riesgo para el síndrome metabólico incluyen raza, obesidad, edad, diabetes y enfermedades, como hipertensión, ECV y síndrome de ovario poliquístico.[104]

Los mecanismos para definir la asociación de la EP con el síndrome metabólico, se explican a causa de la respuesta inflamatoria sistémica crónica elevada en sujetos que marcan positivamente a constituyentes del síndrome metabólico, como la hiperglucemia, colesterol de lipoproteínas de alta densidad y obesidad. Estas condiciones implican una elevación en las citocinas inflamatorias como la interleucina-6, interleucina-1b y las proteínas de fase aguda, proteína C reactiva y fibrinógeno. La respuesta inflamatoria sistémica elevada que se observa en individuos obesos, puede repercutir en la respuesta

inmunológica destructiva aumentada sobre la microflora periodontal, lo que induce a una mayor destrucción de los tejidos de soporte.[104]

### **Osteoporosis**

La osteoporosis es un trastorno sistémico que se caracteriza por una reducción de la densidad mineral ósea en todo el sistema esquelético. El riesgo de fractura se ve aumentado, principalmente en cadera.[115] La menopausia es el principal factor de riesgo para la osteoporosis en mujeres, la cual es asociada a una reducción de la producción de estrógenos, repercutiendo en un mayor reabsorción ósea.[116]

En una revisión sistemática que vinculaba la relación entre la osteoporosis y la EP, la pérdida dental y la atrofia mandibular. Los resultados muestran que la mayoría de los estudios describen que la osteoporosis sistémica es asociada con la osteoporosis mandibular, además que la osteoporosis sistémica se asocia con una mayor pérdida dental.[117]

### **Tratamiento de la enfermedad periodontal**

El principal objetivo del tratamiento de la EP es el establecimiento de un control adecuado de las infecciones, de tal modo que se reduzca la carga bacteriana por debajo de los umbrales individuales de respuesta inflamatoria y enfermedad. El control de biopelícula subgingival de manera personal es clave para abordar la importancia de la terapia no quirúrgica. Para esto se establecen estrategias que induzcan a un comportamiento saludable y cambios en hábitos y estilo de vida como el tabaquismo.[118] Para complementar el cuidado propio

del paciente, se opta por la instrumentación subgingival llevado a cabo por el clínico, el cual permite alterar el entorno ecológico subgingival a través de la disrupción de la biopelícula periodonto patógena y la eliminación de depósitos duros, por medio del desbridamiento periodontal, suprimiendo la respuesta inflamatoria de los tejidos blandos.[119,120] La eficacia de la instrumentación subgingival no quirúrgica para el tratamiento periodontal está bien documentada.[121]

La terapia mecánica puede presentar limitaciones incluyendo dificultad en el acceso a bolsas periodontales profundas y tortuosas, bifurcaciones y defectos verticales, teniendo un efecto ineficaz sobre algunos patógenos.[122] Los antisépticos complementan el tratamiento periodontal mediante una irrigación subgingival y control de biopelículas.[123] La clorhexidina puede contribuir a la reducción del acúmulo de biopelícula, retrasando la recolonización bacteriana subgingival y el desarrollo de gingivitis por lo que se utiliza como complemento del tratamiento no quirúrgico.[124]

El uso de antimicrobianos locales para el tratamiento de la periodontitis ha mostrado una efectividad en la profundidad de bolsas y una ganancia de inserción clínica.[125] Los agentes más eficaces son la tetraciclina, doxiciclina y minociclina de liberación sostenida.[126] En cuanto al uso de antimicrobianos sistémicos coadyuvantes del tratamiento de la periodontitis por sí solos, no muestran una eficacia significativa en la biopelícula debido a que esta es altamente resistente a los antimicrobianos.[127] La terapia antimicrobiana sistémica es eficaz siempre y cuando se complemente con un desbridamiento

mecánico de la bolsa subgingival, el cual debe llevarse a cabo inmediatamente antes o durante el periodo de la terapia con antibióticos.[128,129]

En sitios en donde persista la presencia de signos de EP posterior al desbridamiento mecánico, se opta por la cirugía periodontal. Esta tiene por objetivo principal de crear accesibilidad para el raspado y alisado profesional, así como para establecer una morfología gingival que permita al paciente el control eficiente de biopelícula. La cirugía debe limitarse a profundidades de bolsa de más de 5mm para evitar daños mecánicos en el periodonto.[131]

### **Instrumentación subgingival**

El principal objetivo del tratamiento de la EP es el establecimiento de un control adecuado de las infecciones, de tal modo que se reduzca la carga bacteriana por debajo de los umbrales individuales de respuesta inflamatoria y enfermedad. El control de biopelícula subgingival de manera personal es clave para abordar la importancia de la terapia no quirúrgica. Para esto se establecen estrategias que induzcan a un comportamiento saludable y cambios en hábitos y estilo de vida como el tabaquismo.[118] Para complementar el cuidado propio del paciente, se opta por la instrumentación subgingival llevado a cabo por el clínico, el cual permite alterar el entorno ecológico subgingival a través de la disrupción de la biopelícula periodonto patógena y la eliminación de depósitos duros, por medio del desbridamiento periodontal, suprimiendo la respuesta inflamatoria de los tejidos blandos.[119,120] La eficacia de la instrumentación subgingival no quirúrgica para el tratamiento periodontal está bien documentada.[121]

La terapia mecánica puede presentar limitaciones incluyendo dificultad en el acceso a bolsas periodontales profundas y tortuosas, bifurcaciones y defectos verticales, teniendo un efecto ineficaz sobre algunos patógenos. Los antisépticos complementan el tratamiento periodontal mediante una irrigación subgingival y control de biopelículas.[132] La clorhexidina puede contribuir a la reducción del acúmulo de biopelícula, retrasando la recolonización bacteriana subgingival y el desarrollo de gingivitis por lo que se utiliza como complemento del tratamiento no quirúrgico.[133]

El uso de antimicrobianos locales para el tratamiento de la periodontitis ha mostrado una efectividad en la profundidad de bolsas y una ganancia de inserción clínica.[125] Los agentes más eficaces son la tetraciclina, doxiciclina y minociclina de liberación sostenida.[126] En cuanto al uso de antimicrobianos sistémicos coadyuvantes del tratamiento de la periodontitis por sí solos, no muestran una eficacia significativa en la biopelícula debido a que esta es altamente resistente a los antimicrobianos.[127] La terapia antimicrobiana sistémica es eficaz siempre y cuando se complemente con un desbridamiento mecánico de la bolsa subgingival, el cual debe llevarse a cabo inmediatamente antes o durante el periodo de la terapia con antibióticos.[128-129]

En sitios en donde persista la presencia de signos de enfermedad periodontal posterior al desbridamiento mecánico, se opta por la cirugía periodontal. Esta tiene por objetivo principal de crear accesibilidad para el raspado y alisado profesional, así como para establecer una morfología gingival que permita al paciente el control eficiente de biopelícula. La cirugía debe

limitarse a profundidades de bolsa de más de 5mm para evitar daños mecánicos en el periodonto.[131]

### **Asociación entre la enfermedad arterial periférica y la periodontitis**

La naturaleza infecciosa de la EP, podría ser un factor causante o agravante de algunas infecciones sistémicas.[134-136] Se han propuesto tres vías o mecanismos con la manifestación sistémica de enfermedades bucales: infección por metástasis, lesión inmunológica metastásica y lesión tóxica metastásica.[137] Otros autores sugieren que el vínculo entre la EP y las condiciones sistémicas se pueden establecer mediante dos vías principales: la infecciosa y la inflamatoria, siendo que en la mayoría de los casos ocurren simultáneamente y no podría considerarse que sean independientes.[138] La vía infecciosa denota que la cavidad oral funge como reservorio natural de microorganismos, albergando a patógenos sistémicos potenciales, especialmente cuando ocurre una exacerbación dentro de las bolsas periodontales. Dichas bacterias y sus productos tóxicos son capaces de ingresar a la circulación sistémica o al tracto respiratorio, resultando en una bacteriemia típicamente transitoria que puede desencadenar complicaciones en pacientes con un sistema inmunológico deprimido. La segunda vía, inflamatoria, se refiere a los productos bacterianos inflamatorios y a las moléculas inflamatorias provenientes de los tejidos periodontales, los cuales tienen la capacidad de promover una inflamación sistémica asociada a la inflamación en pacientes susceptibles. La respuesta inflamatoria por sí misma presenta varias vías que dependen de procesos moleculares fisiológicos, que a su vez permiten

efectuar una respuesta inflamatoria y posteriormente una resolución de la lesión. Sin embargo, cuando estos procesos no funcionan adecuadamente, una agresión puede desencadenar un proceso patológico que podría agravar una enfermedad o afección sistémica.[139] Se deduce entonces que el control de la enfermedad periodontal, por medio de un tratamiento adecuado, puede contribuir a la mejora de salud sistémica debido a que se reduce la carga bacteriana y de agresión sobre el organismo.[86]

Existe evidencia limitada pero consistente de que los pacientes con EP tienen una mayor prevalencia e incidencia de EAP en comparación con las personas sin periodontitis.[140] Diversos estudios longitudinales y transversales, evidencian que los pacientes con problemas cardiovasculares tienen un peor estado periodontal, debido a la posible asociación de aterosclerosis y enfermedad periodontal.[86,141]

Se ha sugerido que la asociación entre la EP y la EAP puede implicar varias vías biológicas directas e indirectas. Las vías directas consisten en una vía principalmente inflamatoria, haciendo referencia a la etiología de los procesos aterogénicos y disfunción endotelial, lo que es consecuencia de una actividad inflamatoria elevada. La EP desencadena una inflamación sistémica que induce niveles altos de diversas citocinas como: IL-1, IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral alfa y proteína quimioatrayente de monocitos, las cuales también se asocian a la EAP. Algunos de los mediadores inflamatorios son capaces de promover la síntesis hepática acelerada y la posterior secreción de proteínas plasmáticas intravasculares, como proteína C-reactiva y

fibrinógeno.[142,143] Las vías directas hacen referencia sobre el papel infeccioso de la EAP en la EAP y aterosclerosis, en base al conocimiento de que la microbiota oral y los patógenos potenciales pueden acceder a la circulación sistémica, provocando un estado de bacteriemia transitoria por causa de acciones cotidianas como masticar, el cepillado dental, el uso de hilo dental o procedimientos dentales clínicos.[144,134]

La bacteriemia que resulta de la EP puede influir directamente en los mediadores de ECV, como la hipercoagulabilidad y el desarrollo de aterosclerosis.[145] Se ha destacado la presencia de algunos patógenos periodontales específicos, como *Porphyromona gingivalis*, por su capacidad de invadir las células tisulares del huésped, inducir la migración de monocitos y producción de citocinas inflamatorias o inducir la coagulación.[139,144]

Los datos de estudios actuales, sugieren que el tratamiento de la EP podría contribuir a la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular, debido al control de marcadores inflamatorios y trombóticos, moléculas de adhesión y función vascular, todos asociados a eventos de enfermedad cardiovascular.[146] Sin embargo, se necesitan datos contundentes y más estudios de intervención a largo plazo, con metodologías más homogéneas que evalúen los eventos de enfermedad cardiovascular, para establecer si los beneficios del tratamiento periodontal contribuyen a una reducción de los eventos de enfermedad cardiovascular.[86]



## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Lugar**

Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Chihuahua. Posgrado de Estomatología en Periodoncia.

### **Tipo de estudio**

Documental, revisión sistemática.

Se tomó como referencia la guía de PRISMA con el objetivo de hacer una revisión sistemática, recopilando evidencia que se ajuste a los criterios de elegibilidad:

- Minimizar el sesgo
- Proporcionar datos fiables
- Extraer conclusiones
- Tomar decisiones

Nos basamos en su lista de verificación de 27 elementos, que son considerados esenciales para la presentación de informes transparentes de una revisión sistemática.[17]

## **Criterios de elegibilidad**

Se formuló una pregunta utilizando el acrónimo de “PICOS”, que enmarca cinco componentes para mejorar la claridad de las preguntas de la revisión sistemática.

- P Sujetos
- I Pacientes con periodontitis
- C Pacientes sin periodontitis
- O Asociación entre la EP y la EAP

Nos llevó a formular la siguiente pregunta:

¿Los pacientes con periodontitis tienen mayor riesgo a tener EAP?

Los términos de búsqueda en las plataformas virtuales que se utilizarán son: “Periodontitis” or “Periodontal disease” And “Peripheral arterial disease” or “Peripheral Artery Disease” or “Peripheral vascular Disease”

## **Criterios de inclusión y exclusión**

Criterios de inclusión

- Estudios con el objetivo principal de identificar la relación entre periodontitis y EAP
- Estudios de cohorte
- Casos y controles

- Transversales
- Idioma: Inglés
- Sin restricción de tiempo

#### Criterios de exclusión

- Estudios de casos clínicos
- Estudios *in vitro* o *in vivo*
- Falta de datos en el grupo de exposición o control
- Artículos sin DOI (digital object identifier)

#### Fuentes de información

- Cochrane Library
- PubMed
- Web of Science
- Embase

#### Recopilación de datos

El proceso de recopilación de datos se llevó a cabo por dos revisores que extrajeron información de cada estudio incluido para poder criticar, presentar y resumir la evidencia en una revisión sistemática.

Los autores comenzaron con una gran cantidad de registros identificados de su búsqueda y excluyeron secuencialmente los registros de acuerdo con los criterios de elegibilidad.

Revisores:

Dr. Uriel Soto Barreras

C.D. Diana Rebeca Guerrero Pérez

Para el proceso de recopilación de datos también se utilizó la Newcastle-Ottawa Scale (NOS). La cual fue desarrollada para evaluar la calidad de estudios no aleatorizados buscando incorporar las evaluaciones de calidad en la interpretación de metaanálisis de los resultados obtenidos

### **Análisis Estadístico**

Se utilizó el paquete estadístico SAS 9.0. Los Odds Ratios (OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95 % de los estudios incluidos se combinaron para evaluar la fuerza de la asociación entre la periodontitis y la EAP. Como los parámetros utilizados para evaluar el estado periodontal eran variables continuas, se agruparon las diferencias de medias ponderadas y sus IC del 95% para comparar la diferencia en el estado periodontal entre pacientes con PAD y sin PAD.

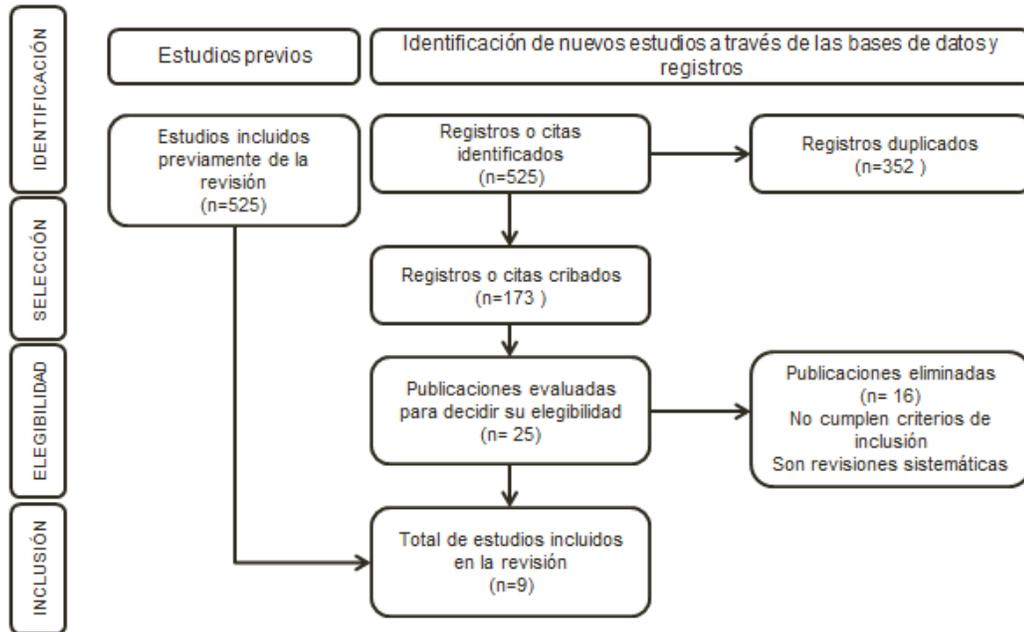


Figura 1. Diagrama de flujo según PRISMA.

## RESULTADOS

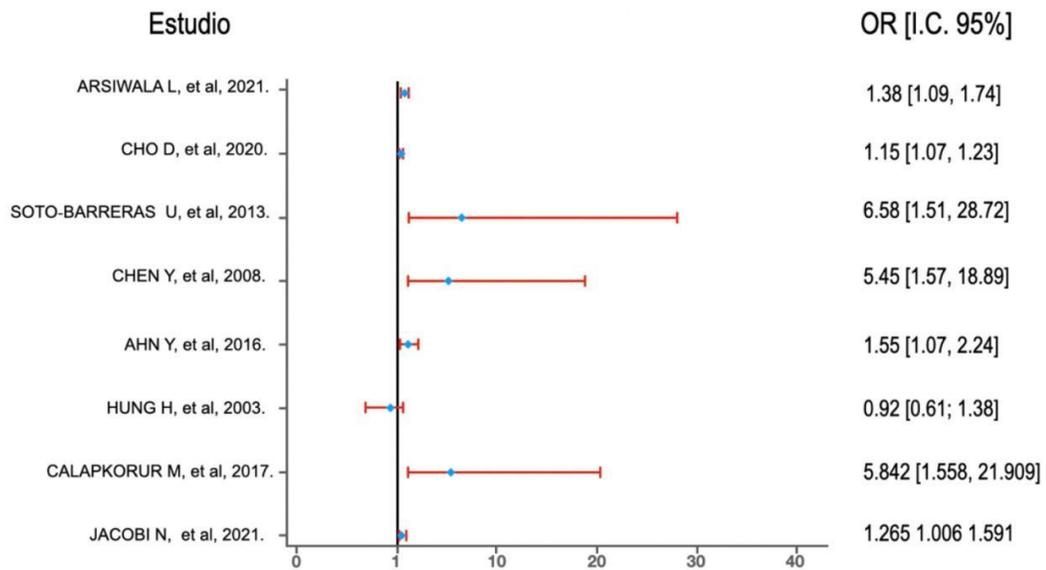
De acuerdo con la Guía de PRISMA 2020 para la realización de revisiones sistemáticas, se seleccionaron un total de 525 estudios que fueron considerados potencialmente relevantes de la base de datos electrónica. De los cuales, 352 se excluyeron por eliminación de duplicados. Posteriormente, se llevó a cabo una revisión de títulos y resúmenes se catalogaron 148 estudios como irrelevantes ya que no cumplieron con los criterios de elegibilidad, por lo cual fueron excluidos.

Se revisaron 25 estudios mediante una evaluación del texto completo y se eliminaron 16 artículos a causa de que no cumplieron con los criterios de inclusión y en su mayoría se trataba de revisiones sistemáticas. Finalmente, se incluyeron 9 estudios en nuestra revisión sistemática.[147-156] El proceso de selección se detalla en la Figura 1. Estos 9 estudios se sometieron a una evaluación mediante la Escala Newcastle-Ottawa (NOS) para verificar la calidad en la interpretación de los resultados y el nivel de riesgo de sesgo en estudios de Casos y controles y de Estudios de cohorte. Cada estudio se revisó el método de diagnóstico de EAP y EP, el cual se desglosa en la tabla 1. Posteriormente se analizaron las características y resultados de los estudios seleccionados en cuanto al país donde se realizó el estudio, el diseño de estudio, el número de participantes y los resultados de la asociación de EP y EAP, lo cual se describe la tabla 2. Una vez realizado el análisis de la información cribada de los estudios, a cada estudio se le asignaron las estrellas correspondientes para corroborar el bajo riesgo de sesgo de cada estudio. Los resultados de la asignación de estrellas de la Escala NOS, se aprecian la tabla 3.

### **Meta-análisis**

Nueve artículos[2,16,150,151,152,153,154,155,156] que fueron seleccionados para analizar el OR y los IC del 95% se incluyeron en el metaanálisis para

evaluar la fuerza de asociación entre EAP y EP. El análisis indicó una diferencia significativa en el riesgo de relación en pacientes que tenían EP con la EAP, en comparación de los pacientes sin EP.



Gráfica 1. Diagrama de análisis estadístico del riesgo de asociación entre pacientes con EAP y EP.

## DISCUSIÓN

Esta revisión de la literatura se basó en la Guía PRISMA 2020 y se verificó la calidad de los estudios incluidos utilizando la Escala NOS para disminuir el

riesgo de sesgo.[17] Los resultados de los estudios seleccionados, indican que los pacientes que padecían de EP tenían mayores riesgos de padecer EAP, en comparación con los participantes que no tenían EP.[2,16, 150-151,154-156] Además se encontró que los pacientes con EAP perdían mayor cantidad de dientes que los pacientes sin EAP.[152-153]Por lo que se sugiere una asociación positiva y significativa entre ambas enfermedades.

La falta de dientes puede ser el reflejo de una condición avanzada e irreversible de la EP.[149] Los resultados de algunos estudios sugieren que los pacientes que presentaron pérdida dental por EP y que padecían de EAP, se deba a una posible vía de infección e inflamación oral que contribuye al desarrollo de EAP.[152] Nuestro hallazgo coincide con otros estudios que han estudiado la asociación entre EP y EAP.

Jacobi et al., estudiaron si la periodontitis se asociaba de forma independiente con la EAP, por medio de la utilización de fenotipos en un estudio de cohorte epidemiológico transversal.[150]

La selección de los 3271 participantes fue minuciosa y se llevó a cabo por medio de una evaluación exhaustiva de un centro de estudios de la ciudad de Hamburgo. Además se incluyeron datos fenotípicos bien caracterizados contemplando variables como la edad, el padecimiento de otras comorbilidades, nivel educativo y tabaquismo.[150]

Entre las limitaciones que observamos en el estudio, fueron que el diagnóstico de la EP se llevó a cabo por enfermeras. Esto podría ser un factor de riesgo de sesgo en el diagnóstico ya que se realizó por personal de salud no experto en el área, como lo es un odontólogo o un periodoncista. El sondeo periodontal requiere una aplicación de fuerza de 25N para diagnosticar la profundidad de bolsa.[48] El estudio no menciona detalles sobre la capacitación que recibieron las enfermeras para poder el sondeo periodontal. Otro detalle a resaltar en el diagnóstico es la utilización de una clasificación desactualizada de la enfermedad periodontal, siendo que para el año de publicación del estudio

(2021), ya existía el consenso del Taller Mundial de Periodoncia llevado a cabo en el 2017 y el cual brinda la nueva clasificación para enfermedades y condiciones periodontales con sus respectivas especificaciones.[78]

Lo anterior descrito puede representar un sesgo en el correcto diagnóstico y clasificación de la enfermedad periodontal y consecuentemente en los resultados del estudio.[150]

En la cohorte general, los participantes que fueron diagnosticados con EAP y EP, fueron del sexo masculino y mostraron presencia de periodontitis severa, obesidad, tabaquismo actual, diabetes, hipertensión, enfermedad arterial coronaria y exhibieron un nivel educativo más bajo. Posteriormente se ajustó el modelo y se observó una asociación sólida e independiente entre la EP grave y la EAP.[150]

Calapkorur et al., realizaron un estudio transversal donde incluyeron a un total del 60 pacientes, con el objetivo de evaluar la relación entre EAP y EP mediante el análisis de las citocinas proinflamatorias (pentraxina 3 e interleucina 1B) y proteína C reactiva en suero y el líquido crevicular gingival.[151]

La metodología de diagnóstico para la EP se realizó de manera minuciosa llevada a cabo por un examinador calibrado. Se registraron las profundidades de sondeo en seis sitios de cada diente presente, índice de placa, sangrado al sondeo y pérdida de inserción clínica. Los resultados de los registros permitieron clasificar a los pacientes con periodontitis crónica, según la clasificación de Enfermedades Periodontales de 1999.[157] La evaluación y el diagnóstico de la EAP se realizaron mediante el ITB en la parte inferior de las piernas y la presión arterial de los brazos.[151]

El análisis de los marcadores proinflamatorios se realizó mediante la recolección de muestras de líquido crevicular gingival y muestras de sangre venosa para separar el suero de la sangre. La metodología del estudio demuestra la confiabilidad del diagnóstico de ambos padecimientos y

reproductibilidad del mismo, pese a que la clasificación de enfermedades periodontales es la anterior, los datos arrojados permiten clasificar a los participantes en la clasificación actual.[78] Los resultados demostraron que no hubo diferencias significativas en relación al sexo, la edad, el índice de masa corporal o el historial de tabaquismo en los grupos de control y de prueba. Tampoco se observaron diferencias significativas en ambos grupos en cuanto a los marcadores proinflamatorios en el líquido crevicular gingival ni en los niveles séricos. Sin embargo, resalta que tras ajustar factores de confusión, la EP elevó la razón de probabilidades de tener EAP.[151]

Hung et al., 2003, realizaron un estudio prospectivo de una población de 45, 136 de participantes en el cual evaluaron la asociación entre la EAP y la pérdida de dientes por antecedentes de EP. La gran cantidad de población de estudio, supone una de las fortalezas del estudio.[152]

Entre las limitaciones que presenta el estudio, es el diagnóstico poco confiable acerca de la pérdida de dientes por antecedentes de EP. Se realizó mediante un autoinforme por parte de los participantes del número de dientes perdidos y el diagnóstico en los dos años anteriores de EP. Esto puede significar un importante sesgo en el diagnóstico, debido a que no hubo ningún evaluador calibrado para constatar los datos informados, además de que lo anterior omite automáticamente la clasificación de la gravedad de la EP.[152]

Para el diagnóstico de EAP, también se realizó mediante un autoinforme del síntoma característico de la C.I. Sin embargo este diagnóstico fue corroborado mediante el ITB, tratamiento médico para la EAP, y angiografía o informes ultrasónicos Doppler. [152]

En sus resultados encontraron que la pérdida de dientes se asoció significativamente con la EAP, principalmente entre los participantes varones con EP. [152]

Aoyama et al., 2017, llevaron a cabo un estudio transversal en el cual se evaluó la condición bucal de los pacientes con o sin EAP que estaban hospitalizados en el Hospital Universitario Médico y Dental de Tokio. Se tomaron datos sobre exámenes de sangre y mediciones clínicas de profundidad al sondaje, BOP y CAL. Se tomaron en cuenta covariables posiblemente relacionadas las cuales fueron el sexo, tasa de fumadores, diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia y tasa de edentulismo.[153]

El diagnóstico periodontal se basó en 6 dientes representativos de cada paciente, debido a su estado crítico de hospitalización. Entendemos los motivos de esta decisión de no aumentar el malestar de los participantes, sin embargo consideramos que representa un riesgo de sesgo en cuanto a determinar diagnóstico periodontal acertado.[153]

El diagnóstico de EAP se determinó por medio una evaluación del ITB y de los hallazgos angiográficos. Así también se tomaron muestras de sangre para analizar los niveles de proteína C reactiva (PCR) y los niveles de hemoglobina A1c (HbA1c) en suero.[153]

A pesar del posible sesgo del diagnóstico de la EP en los participantes, los resultados del estudio arrojaron datos interesantes. Se reveló que los pacientes con EAP tenían una mayor falta de dientes, una tasa más alta de edentulismo y niveles más altos de marcadores inflamatorios en suero, en comparación de los pacientes sin EAP. En cuanto a las covariables, se demostró en el estudio que no hubo diferencias significativas entre hipertensión, dislipidemia, tabaquismo, HbA1c sobre el empeoramiento de la EP y un aumento de la inflamación sistémica.[153]

Ahn et al 2016., realizaron un estudio transversal donde se incluyeron un total de 1,343 adultos de más de 40 años de edad, en la ciudad de Corea en un periodo del 2010 al 2014. El diagnóstico de la aterosclerosis y EAP se realizó por medio el espesor de la arteria carotídea intima-media y el ITB, lo cual consideramos acertado. Sin embargo el diagnóstico de la enfermedad

periodontal, según refiere el estudio, se realizó únicamente con la visualización y medición de la pérdida ósea en radiografías panorámicas. Pese a que las radiografías panorámicas son un auxiliar de diagnóstico efectivo en ciertos casos, esta no constituye un elemento diagnóstico en la EP. Se estima que las radiografías panorámicas tienen un 25% de distorsión de imagen, lo cual empobrece aún más su valor como auxiliar en la EP. [158] Posteriormente de la evaluación radiográfica, se hicieron mediciones en el lado más profundo del hueso interproximal hasta la unión cemento-esmalte con el objetivo de estimar la pérdida de hueso y de CAL. Consideramos que el método de evaluación de la EP, podría sesgar el resultado del estudio. Así mismo, se tomaron datos a los pacientes sobre demografía, tabaquismo, alcoholismo, ejercicio, historial médico y medicamentos.[154]

En los resultados, los autores encontraron una asociación positiva de la EP y la EAP después del ajuste de factores de confusión. Concluyeron que la EP constituye un factor de riesgo para el desarrollo de EAP entre los pacientes Coreanos adultos. Instan a tomar precauciones en individuos con EP, para prevenir o controlar la aterosclerosis. De igual manera, informar a los pacientes con aterosclerosis la posibilidad de presentar EP. Los resultados y la conclusión de los autores resultan alentadores e incita a los profesionales de la salud a mejorar su criterio de diagnóstico referente a la EAP y EP, conociendo su posible relación entre ambos padecimientos.[154]

Chen et al., 2008, Llevaron a cabo un estudio de casos y controles con el objetivo de establecer una asociación entre la EAP y la EP mediante la localización de bacterias periodontopáticas en muestras de placas ateroscleróticas. Además se evaluaron la concentración de IgG contra bacterias periodontopáticas y citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF-a y IL-1B) en suero La población de estudio incluyó a veinticinco sujetos diagnosticados con enfermedad oclusiva aortolítica y treinta y dos sujetos de control considerados generalmente sanos.[16]

Los participantes fueron diagnosticados de EAP mediante el ITB y ITB y hallazgos angiográficos, además de describir el estadio de la enfermedad según Fontaine en función a los síntomas clínicos. El grado II de Fontaine refiere claudicación intermitente, el grado III de Fontaine: dolor en reposo, el grado IV de Fontaine: úlcera isquémica y gangrena. Elogiamos el método diagnóstico y clasificación de la EAP en los participantes del estudio, por parte de los autores.[16]

El diagnóstico de la EP se llevó a cabo por un periodoncista capacitado que desconocía los síntomas clínicos de los pacientes con EAP. El experto tomó datos de la profundidad al sondaje, y CAL en 6 puntos de cada diente presente. Según los exámenes dentales de Riesgo de aterosclerosis como lo describió Beck et al 2001 [159] los participantes que presentaban un sitio de profundidad al sondeo de 4mm o CAL <4mm, se definieron pacientes con periodontitis.[16]

Los autores se limitaron a clasificar llanamente a los individuos con o sin periodontitis. Aunque fueron correctos los parámetros que se tomaron en cuenta para el diagnóstico, consideramos que hubiera sido más enriquecedor para el estudio el incluir la gravedad o estadio de la EP.[16]

Los resultados del estudio mostraron que la prevalencia de EP, fue más alta en los pacientes con EAP en comparación con los sujetos control. Además, los pacientes con EAP mostraron significativamente una menor cantidad de dientes residuales. En cuanto a la detección de bacterias periodontopáticas, se encontró que la mayor detección de *Porphyromona gingivalis* fue en los pacientes con grado III y IV de Fontaine. Los niveles de anticuerpos IgG contra *P. gingivalis*, *T. denticola* y *P. intermedia*, fue significativamente mayor en los pacientes con EAP que en los sujetos de control. En pacientes con EAP y EP, mostraron un aumento significativo de IL-6 y TNF- $\alpha$  en suero, a diferencia de los pacientes de control con EP, que también presentaban un aumento en los niveles de IL-6 y TNF- $\alpha$  en suero. Sin embargo en los pacientes de control, el aumento de los marcadores inflamatorios, no fue estadísticamente significativo.[16]

Los autores concluyen que la EP aumenta hasta cinco veces el riesgo de desarrollar EAP. Las bacterias periodontopáticas pueden potenciar directamente la aterogénesis, debido a que se ha demostrado que *P. gingivalis* estimula la expresión de moléculas de adhesión celular como ICAM-2, VCAM.1, PAG-selectina y E-selectina en células endoteliales. Así también, se ha sugerido que la aterosclerosis y la periodontitis están asociadas con un estado de monocitos hiperinflamatorios. Los resultados del estudio son contundentes, el cual fue llevado a cabo con una metodología adecuada. Sin embargo, los autores hacen mención del tamaño pequeño del estudio y su posible sujeción a errores.[16]

Soto et al, 2013 realizaron un estudio prospectivo de casos y controles para investigar la relación de la EP y la EAP y la caries dental en función de parámetros clínicos y microbiológicos. En el estudio participaron 60 individuos de >40 años de edad. En el estudio se describe detalladamente el proceso de reclutamiento y de selección de los participantes, además de la recopilación de datos sobre sexo, edad, tabaquismo y antecedentes de enfermedades médicas por medio de un autoinforme.[2]

El diagnóstico de la EAP se basó en el ITB medido por un examinador calibrado. A los pacientes se les clasificó con EAP leve a moderada, según los resultados del ITB. El examen periodontal fue determinado por un examinador calibrado que midió la profundidad al sondaje y CAL en los 6 sitios de cada diente. En el estudio se describe detalladamente el tipo de sonda y la técnica de medición para evitar errores en el método diagnóstico. A los pacientes que presentaban una CAL de 4 o más mm en > del 30% de los sitios examinados, se diagnosticaron con periodontitis.[2]

Posteriormente, realizaron una recolección de biofilm subgingival del primer molar superior derecho, incisivo central derecho mandibular, y primer premolar mandibular izquierdo. También obtuvieron muestras de sangre para realizar los análisis del ensayo de reacción en cadena de polimerasa (PCR). Describieron

detalladamente la técnica de almacenamiento, transporte y análisis molecular de las muestras de biofilm y de sangre.[2]

Entre los resultados encontraron que los pacientes con EP tenían un riesgo seis veces mayor de tener EAP, en comparación con el grupo de control. Los niveles de PCR fueron significativamente más altos en el grupo de PAD, mientras que el tabaquismo, la hipertensión y la diabetes mellitus no mostraron diferencias estadísticas. La prevalencia de la EP fue del 90% en pacientes con EAP y 56% sin EAP. La presencia de EP  $\geq$  4mm y CAL  $\geq$  4mm también fue significativamente mayor en pacientes con EAP (16,3% y 45,1% respectivamente) que en individuos sin EAP (9,3% y 27,4%, respectivamente). Posteriormente, se encontró una asociación positiva en la EP y la EAP. La presencia de detección de bacterias fue alta en ambos grupos, por lo que no se mostraron diferencias significativas.[2]

En las conclusiones del estudio, se menciona que hubo una relación positiva entre la EP basada en CAL y la EAP determinada por el ITB. Resalta que se deben considerar los componentes bacterianos e inflamatorios de la EP, debido a que dichos factores influyen en la etiología de ambas enfermedades.[2]

Cho et al, 2020. Realizaron un estudio de cohorte emparejado retrospectivo, en el cual investigaron los registros de 514,832 pacientes representativos en la base de datos de la cohorte de detección de salud del Servicio Nacional de Seguro de Salud de Corea (NHIS-HEALS) entre el año 2003 al 2014. El objetivo fue determinar si el riesgo de EAP es alto en pacientes con periodontitis.[155]

La selección de los pacientes se basó en un grupo de control de personas que nunca habían sido diagnosticadas por periodontitis y el grupo de prueba de pacientes diagnosticados con EP. Sin embargo no se describen los datos o informes recopilados que confirmen el diagnóstico de la EP. Posteriormente se midió la incidencia de EAP en los pacientes del grupo de control que tuvieran EP. Sus resultados arrojan que durante el periodo de seguimiento, 1733 pacientes desarrollaron EAP entre los pacientes que tenían EP. Se encontró

que la incidencia de EAP es mayor en pacientes con EP, por lo el control de la EP juega un papel importante en la prevención de la EAP.[155]

El estudio menciona en sus limitaciones que los diagnósticos de ambas enfermedades pueden ser inexactos, debido a la falta de datos objetivos de las razones por las que se diagnosticaron alguna enfermedad en particular.[155]

Arsiwala et al., 2022, llevaron a cabo un estudio para verificar la asociación entre la EAP y la EP por medio de un análisis de una base de datos que incluía 5,872 participantes que presentaron EP mediante un historial autoinformado. Se verificó el estado de EP y clasificar la enfermedad basándose en los hallazgos. Se excluyeron a los participantes que presentaban EAP, definida por el ITB, CI, o revascularización de la pierna en la visita.[156]

El historial de EP se obtuvo mediante una entrevista en la que los participantes afirmaban haber sido diagnosticados con EP por un profesional de salud bucal. Se registró si los participantes habían recibido tratamiento para la EP o si habían sufrido pérdidas dentales por EP. Posteriormente, se corroboró el diagnóstico por medio del registro del estado de caries, profundidad al sondeo, BOP, índice de inflamación gingival, índice de placa, dientes presentes, coronas y prótesis presentes. y CAL. La severidad de la EP, fue determinada mediante la clasificación de Eke & Page, 2012, lo cual justifica que la definición de EP ha sido utilizada en revisiones sistemáticas y presenta un enfoque en la severidad, basándose en la profundidad de bolsa y CAL.[156]

Los hallazgos del estudio indican que los pacientes que perdieron dientes a causa de la EP, fueron en su mayoría de raza negra y tenían un perfil de riesgo cardiovascular (diabetes, hipertensión, ECV y fumadores). Durante un seguimiento de 20.1 años, 360 participantes (3.6%) desarrollaron EAP. Los participantes que tenían factores de riesgo, como la diabetes y el hábito del tabaquismo, tomados en cuenta como factores de confusión, el riesgo de padecer EAP era mayor en los pacientes con pérdida dental autoinformada debido a la EP, antecedentes de EP y diagnóstico de EP. La medida clínica de

la enfermedad periodontal no se asoció significativamente con la EAP incidente en el modelo totalmente ajustado. Finalmente concluyeron que se observó una asociación positiva modesta en la EP autoinformada y pérdida de dientes, con una incidencia de EAP. [156]

Se han analizado cuatro mecanismos diferentes del mecanismo patogénico que vincula a la EP con la EAP.[160]

a) El ingreso de las bacterias periodontopatógenas al torrente sanguíneo o su propagación hacia el sistema linfático, provocando una invasión en la pared arterial e induciendo el desarrollo de la aterosclerosis.

b) Los mediadores inflamatorios (interleucina-6 y factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ) viajan por la circulación sistémica hasta llegar al hígado, provocando una mayor producción de PCR y fibrinógeno lo que ocasiona una reacción proinflamatoria y proaterogénica[161]

c) Las bacterias presentes en la biopelícula gingival (p. ej., *Porphyromona gingivalis*) promueven una reacción autoinmune, lo que acelera la disfunción endotelial.[162]

d) Las toxinas bacterianas que producen las bacterias periodontopatógenas, como los lipopolisacáridos (LPS), inducen efectos proinflamatorios y proaterogénicos.[160]

Esta revisión sistemática de la literatura coincide con los resultados de otros metaanálisis donde evalúan la asociación de la EP con EAP en donde se concluye una asociación significativa. [142] Lo cual corrobora el papel fundamental que tiene el correcto diagnóstico y tratamiento de ambos padecimientos para reducir los riesgos de EAP y muerte por ECV. Blum et al., demostró la eficacia del tratamiento periodontal sobre la mejora de la fisiología endotelial, ya que se puede crear un entorno protector en las lesiones vasculares y prevenir el desarrollo de la EAP.[163] Sin embargo, hasta hoy se desconocen los mecanismos patológicos específicos del vínculo entre ambas

enfermedades y sólo se han planteado sugerencias y significativas asociaciones entre en la EP y EAP.

Sin embargo, aunque los estudios incluidos sugieren datos similares en los resultados, no existe una homogeneidad en sus conclusiones. Esto se puede explicar por las diferentes definiciones y diagnósticos que se utilizaron para EP, lo cual repercute en la selección de los participantes en los estudios. La EP al ser una enfermedad tan compleja, es imprescindible hacer mediciones con sonda periodontal, verificar la pérdida ósea mediante radiografías, así como definir el estadio, grado y extensión de la misma, basándose en las clasificaciones oficiales de la EP.

Otro aspecto que podría mostrar riesgo de sesgo, son los estudios en los cuales se seleccionaron a los pacientes por medio de un cuestionario autoinformado, ya que la percepción del padecimiento pudiera estar alterada y descartar pacientes que pudieran presentar EP. Sin embargo en el estudio de Arsiwala, el cuestionario autoinformado se corroboró con un examen periodontal estandarizado.[156]

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. De las que resalta más es en la heterogeneidad en el diagnóstico de la EP y por ende en los resultados de los estudios. Por lo que se plantea la necesidad de realizar más estudios utilizando estándares de diagnóstico actuales, como los que determina la Nueva Clasificación de enfermedades periodontales 2018.[7,78] Otra limitación presente es el número reducido de estudios relevantes incluidos, lo que indica la necesidad de realizar más reportes de calidad que evidencien la asociación de estos padecimientos y poder determinar algo concluyente.



## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los resultados de esta revisión sistemática de la literatura, arrojan una asociación positiva entre la periodontitis y la EAP, así como de plantean los posibles mecanismos patológicos que vinculan ambas enfermedades principalmente por reacciones proinflamatorias, infecciosas e inmunitarias. Esta relación puede verse agravada por la suma de diversos factores de riesgo que afectan a la EAP y EP, como es la diabetes, tabaquismo, obesidad e hipertensión.

Es importante mejorar en el diagnóstico de ambas enfermedades y relacionarlas si el caso muestra signos y síntomas de las mismas para proporcionar un plan de tratamiento adecuado. Por ello, informar a la comunidad médica y odontológica de la relación de EP y EAP mediante la recolección de evidencia científica de calidad, se vuelve una prioridad.

El objetivo de incluir estudios con un bajo riesgo de sesgo, fue cumplido mediante las referencias utilizadas para su selección. Se incluyeron estudios que cumplieron con los estándares de calidad, determinados por la guía PRISMA y Escala New Castle-Ottawa. Con ello se considera que los datos presentes, son un aporte valioso de información y un paso más hacia el conocimiento de la fisiopatología de ambas enfermedades.

Sin embargo, debido a las limitaciones que presenta el estudio se sugiere la realización de más estudios de calidad que analicen la asociación de EP y EAP para acentuar los resultados de este estudio y poder extraer conclusiones contundentes. El estudio resalta el potencial de la medicina preventiva en la población en riesgo.



## LITERATURA CITADA

1. Chen Q, Smith CY, Bailey KR, Wennberg PW, Kullo IJ. Disease location is associated with survival in patients with peripheral arterial disease. *J Am Heart Assoc* 2013;2(5):e000304.
2. Sprengers RW, Janssen KJ, Moll FL, Verhaar MC, van der Graaf Y; SMART Study Group. Prediction rule for cardiovascular events and mortality in peripheral arterial disease patients: Data from the prospective Second Manifestations of Arterial disease (SMART) cohort study. *J Vasc Surg* 2009;50:1369-1376.
3. Soto-Barreras U, Olvera-Rubio JO, Loyola-Rodriguez JP et al. Peripheral arterial disease associated with caries and periodontal disease. *J Periodontol* 2013;84:486–494.
4. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001;286(11):1317–24.
5. Roth GA et al., Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jul 4;70(1):1-25. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.052. Epub 2017 May 17. PMID: 28527533; PMCID: PMC5491406.
6. Joseph P, Leong D, McKee M, Anand SS, Schwalm JD, Teo K, Mente A, Yusuf S. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1: The Epidemiology and Risk Factors. *Circ Res*. 2017 Sep 1;121(6):677-694. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.308903. PMID: 28860318.
7. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382: 1329-40.

8. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S159-S172. doi: 10.1002/JPER.18-0006. Erratum in: *J Periodontol*. 2018 Dec;89(12):1475. PMID: 29926952.
9. Kassebaum, N. J., Bernabe, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C. J., & Marcenes, W. (2014). Global burden of severe periodontitis in 1990–2010: A systematic review and meta-regression. *Journal of Dental Research*, 93, 1045–1053. <https://doi.org/10.1177/002203451455249>
10. Chapple, I. L., Genco, R., & Working Group 2 of the Joint EFP/AAP Workshop (2013). Diabetes and periodontal diseases: Consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(Suppl 14), S106–112. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12077>
11. Tonetti, M. S., Van Dyke, T. E. & Working group 1 of the Joint EFP/AAP Workshop (2013). Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: Consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(Suppl 14), S24–29. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12089>
12. Linden, G. J., Lyons, A., & Scannapieco, F. A. (2013). Periodontal systemic associations: Review of the evidence. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(Suppl 14), S8–19. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12064>
13. Sharma, P., Dietrich, T., Ferro, C. J., Cockwell, P., & Chapple, I. L. (2016). Association between periodontitis and mortality in stages 3–5 chronic kidney disease: NHANES III and linked mortality study. *Journal of Clinical Periodontology*, 43, 104–113. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12502>
14. Linden, G. J., Linden, K., Yarnell, J., Evans, A., Kee, F., & Patterson, C. C. (2012). All-cause mortality and periodontitis in 60–70-year-old men: A

prospective cohort study. *Journal of Clinical Periodontology*, 39, 940–946. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2012.01923.x>

15. Dietrich, T., Sharma, P., Walter, C., Weston, P., & Beck, J. (2013). The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 40, S70–84. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12062>

16. Reyes, L., Herrera, D., Kozarov, E., Roldan, S., & Progulsk-Fox, A. (2013). Periodontal bacterial invasion and infection: Contribution to atherosclerotic pathology. *Journal of Clinical Periodontology*, 40, S30–S50.

17. Chen YW, Umeda M, Nagasawa T et al. Periodontitis may increase the risk of peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:153–158.

18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009

19. Jones WS, Patel MR, Dai D, Vemulapalli S, Subherwal S, Stafford J, Peterson ED. High mortality risks after major lower extremity amputation in Medicare patients with peripheral artery disease. *Am Heart J*. 2013;165:809–15, 815.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.12.002

20. Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Hirsch AT, Liao CS, Mas JL, Richard AJ, Röther J, Wilson PW; REACH Registry Investigators. The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design. *Am Heart J*. 2006;151:786. e1–786.10.

21. Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, et al; Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with framingham risk score to

predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:197–208. doi: 10.1001/jama.300.2.197

22. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Nieto K, Levy D, Wilson PW; Framingham Study. The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death: the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 2003;163:1939–1942.

23. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991;87:119–28

24. Rehring TF, Sandhoff BG, Stolcpart RS, Merenich JA, Hollis Jr HW. Atherosclerotic risk factor control in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2005;41(May (5)):816–22.

25. Hiatt WR. Pharmacologic therapy for peripheral arterial disease and claudication. *J Vasc Surg* 2002;36:1283–91

26. Roth, G. A., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., Abdelalim, A. (2018). *Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. *The Lancet*, 392(10159), 1736–1788. doi:10.1016/s0140-6736(18)32203-7

27. Fowkes, F. G. Epidemiology of atherosclerotic arterial disease in the lower limbs. *Eur. J. Vasc. Surg.* 2, 283–291 (1988).

28. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems 10th revision. WHO <http://apps.who.int/classification/icd10/browse/2016/en> (2016).

29. Fowkes, F. G. et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 382, 1329–1340 (2013)

30. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation* 2004;110:738-43.
31. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 1985;71:510-5. doi:10.1161/01.CIR.71.3.5103156006
32. Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes FG. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease: the Edinburgh Artery Study. *Stroke*. 1997;28: 348 –353.
33. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, 435 and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 436 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global 437 Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385(9963):117–71.
34. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudica- 439 tion. *NEJM* 2001;344:1608–21.
35. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a 441 predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular 442 Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:538–45.
36. Pande R, et al. Secondary prevention and mortality in peripheral artery 450 disease. *Circulation* 2011;124(1):17–23
37. INEGI: Causas de defunciones en México, 2019.
38. Duprez DA, De Buyzere ML, Hirsch AT. Developing pharmaceutical treatments for peripheral artery disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12:101–8.
39. Schmieder FA. Intermittent claudication: magnitude of the problem, patient evaluation, and therapeutic strategies. *Am J Cardiol* 2001;87:3D–13D.

40. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function from vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 2002;90:40L–8Lb
41. Blann AD, Lip GY. Virchow's triad revisited: the importance of soluble coagulation factors, the endothelium, and platelets. *Thromb Res* 2001;101(February (4)):321–7.
42. Makin A, Silverman SH, Lip GYH. Peripheral vascular disease and virchow's triad for thrombogenesis. *QJM* 2002;95:199–210.
43. Blann AD, Lip GY. Virchow's triad revisited: the importance of soluble coagulation factors, the endothelium, and platelets. *Thromb Res* 2001;101(February (4)):321–7.
44. Edwards AT, Blann AD, Suarez-Mendez VJ, Lardi AM, McCollum CN. Systemic response in patients with intermittent claudication after treadmill exercise. *Br J Surg* 1994;81:1738–41.
45. Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherosclerosis: a widespread disease with unpredictable and life threatening consequences. *Eur Heart J* 2004;25:1197–207.
46. Cassar K, Bachoo P, Brittenden J. The role of platelets in peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:6–15.
47. Schoop W, Leny H. Prevention of peripheral arterial occlusive disease with antiaggregants. *Thromb Haemost* 1983;50–137.
48. Bradbury AW. The role of cilostazol (pletal) in the management of intermittent claudication. *Int J Clin Pract* 2003;57:405–9.
49. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126:2890–909.

50. Tendera, M. et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 32, 2851–2906 (2011)
51. Murray S, editor. *Vascular disease: nursing and management*. London: Whurr Publishers; 2001
52. Criqui, M. H. & Aboyans, V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ. Res.* 116, 1509–1526 (2015).
53. Fowkes, F. G. et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am. J. Epidemiol.* 135, 331–340 (1992).
54. Mendez, D., Alshaqeety, O. & Warner, K. E. The potential impact of smoking control policies on future global smoking trends. *Tob. Control* 22, 46–51 (2013).
55. Jude, E. B., Oyibo, S. O., Chalmers, N. & Boulton, A. J. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 24, 1433–1437 (2001).
56. Guariguata, L. et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 103, 137–149 (2014).
57. Ridker, P. M., Stampfer, M. J. & Rifai, N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 285, 2481–2485 (2001).

58. Budzynski, J., Wisniewska, J., Ciecierski, M. & Kedzia, A. Association between bacterial infection and peripheral vascular disease: a review. *Int. J. Angiol.* 25, 3–13 (2016)
59. Bloemenkamp, D. G. et al. Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori and cytomegalovirus infections and the risk of peripheral arterial disease in young women. *Atherosclerosis* 163, 149–156 (2002).
60. Brevetti, G. et al. Intermittent claudication and risk of cardiovascular events. *Angiology* 49, 843–848 (1998).
61. McDermott, M. M. et al. Functional decline in peripheral arterial disease: associations with the ankle brachial index and leg symptoms. *JAMA* 292, 453–461 (2004).
62. McDermott, M. M. et al. Associations of borderline and low normal ankle–brachial index values with functional decline at 5-year follow-up: the WALCS (Walking and Leg Circulation Study). *J. Am. Coll. Cardiol.* 53, 1056–1062 (2009).
63. Norgren, L. et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 33 (Suppl. 1), S1–S75 (2007).
64. McDermott, M. M. et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA* 286, 1599–1606 (2001).
65. Meijer, W. T. et al. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 18, 185–192 (1998)
66. Hooi, J. D. et al. Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. *Am. J. Epidemiol.* 153, 666–672 (2001).

67. Smith, F. B., Lee, A. J., Price, J. F., van Wijk, M. C. & Fowkes, F. G. Changes in ankle brachial index in symptomatic and asymptomatic subjects in the general population. *J. Vasc. Surg.* 38, 1323–1330 (2003).

68. Aboyans, V. et al. Risk factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels. *Circulation* 113, 2623–2629 (2006).

69. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017;135:e726–79.

70. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39:763– 816.

71. Fakhry F, van de Luitgaarden KM, Bax L, et al. Supervised walking therapy in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg.* 2012;56:1132–42. 16. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, et al. Supervised exercise, stent revascularization, or medical therapy for claudication due to aortoiliac peripheral artery disease: the CLEVER study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:999–1009.

72. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, et al. Supervised exercise, stent revascularization, or medical therapy for claudication due to aortoiliac peripheral artery disease: the CLEVER study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:999–1009.

73. Olin JW, Allie DE, Belkin M, et al. ACCF/AHA/ACR/SCAI/SIR/SVM/SVN/SVS 2010 performance measures for adults with peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on performance measures, the American College of Radiology, the Society for Cardiac Angiography and Interventions, the Society for Interventional Radiology, the Society for Vascular Medicine, the Society for Vascular Nursing, and the Society for Vascular Surgery (writing committee to develop clinical performance measures for peripheral artery disease). *Circulation*. 2010;122:2583–618.

74. Armstrong EJ, Wu J, Singh GD, et al. Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Vasc Surg*. 2014;60:1565–71.

75. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*. 2014;35:2864–72.

76. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1982–8.

77. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319–30.

78. Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation*. 2011;124:17–23.

79. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, Greenwell H, Herrera D, Kao RT, Kebschull M, Kinane DF, Kirkwood KL, Kocher T, Kornman KS, Kumar PS, Loos BG, Machtei E, Meng H, Mombelli A, Needleman I, Offenbacher S, Seymour GJ, Teles R, Tonetti MS. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017

World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018 Jun;89 Suppl 1:S173-S182. doi: 10.1002/JPER.17-0721. PMID: 29926951.

80. Ranuras J, Ranuras H. Morbilidad y tratamiento del herpesvirus periodontal. *Periodontol 2000.* 2019; 79 (1): 210-220.

81. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol.* 2018 Jun;45 Suppl 20:S149-S161. doi: 10.1111/jcpe.12945. Erratum in: *J Clin Periodontol.* 2019 Jul;46(7):787. PMID: 29926495.

82. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales (SIVEPAB) 2017

83. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res.* 2014 Nov;93(11):1045-53. doi: 10.1177/0022034514552491. Epub 2014 Sep 26. PMID: 25261053; PMCID: PMC4293771.

84. Haffajee, A.D. and Socransky, S.S. (1986) Attachment level changes in destructive periodontal diseases. *J. Clin. Periodontol.* 13, 461–472

85. Iqbal, Z. et al. (2008) Dental therapeutic systems. *Recent Adv. Drug Deliv. Formulation 2*, 58–67

86. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol.* 1994 Mar;65(3):260-7. doi: 10.1902/jop.1994.65.3.260. PMID: 8164120.

87. Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000.* 2015 Oct;69(1):7-17. doi: 10.1111/prd.12104. PMID: 26252398.

88. Slots J, Slots H. Periodontal herpesvirus morbidity and treatment. *Periodontol 2000*. 2019;79(1):210-220
89. Falcao A, Bullón P. A review of the influence of periodontal treatment in systemic diseases. *Periodontol 2000*. 2019;79(1)
90. Visalli RJ, Courtney RJ, Meyers C. Infection and replication of herpes simplex virus type 1 in an organotypic epithelial culture system. *Virology*. 1997;230(2):236-243.
91. Nawandar DM, Ohashi M, Djavadian R, et al. Differentiation-dependent LMP1 expression is required for efficient lytic Epstein-Barr virus reactivation in epithelial cells. *J Virol* 2017;91(8):e02438-16
92. Slots J. Periodontal herpesviruses: prevalence, pathogenicity, systemic risk. *Periodontol 2000*. 2015;69(1):28-45.
93. Slots J. Periodontics californiensis: focus on herpesviruses. *J West Soc Periodontol Abstr*. 2018;66(4):104-106.
94. Slots J. Focal infection of periodontal origin. *Periodontol 2000*. 2019;79(1):233-235.
95. Pallasch TJ, Slots J. Antibiotic prophylaxis and the medically compromised patient. *Periodontol 2000*. 1996;10(1):107-138.
96. Slots J. Herpesviral-bacterial interactions in periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2010;52(1):117-140.
97. Tonetti MS, Mombelli A. Early-onset periodontitis. *Ann Periodontol*. 1999;4:39-53.
98. Lang NP, Adler R, Joss A, Nyman S. Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. *J Clin Periodontol*. 1990;17:714-721.

99. Ramseier CA, Mirra D, Schutz C, et al. Bleeding on probing as it relates to smoking status in patients enrolled in supportive periodontal therapy for at least 5 years. *J Clin Periodontol*. 2015;42:150–159
100. Chambrone L, Chambrone D, Lima LA, Chambrone LA. Predictors of tooth loss during long-term periodontal maintenance: a systematic review of observational studies. *J Clin Periodontol*. 2010;37:675–684.
101. Elwood J. *Critical appraisal of epidemiological studies and clinical trials*, 2nd edn. Oxford; New York: Oxford University Press, 1998.
102. Borrell LN, Papapanou PN. Analytical epidemiology of periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32 (Suppl. 6): 132– 158.
103. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ; on behalf of the participating members of the CDC Periodontal Disease Surveillance workgroup: James Beck (University of North Carolina CH, USA), Gordon Douglass (Past President, American Academy of Periodontology), Roy Page (University of Washington, Seattle, USA), Gary Slade (University of North Carolina, Chapel Hill, USA), George W. Taylor (University of Michigan, Ann Arbor, USA), Wenche S. Borgnakke (University of Michigan, Ann Arbor, USA), and representatives of the American Academy of Periodontology. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res* 2012; 91: 914–920.
104. Tonetti MS. Cigarette smoking and periodontal diseases: etiology and management of disease. *Ann Periodontol* 1998; 3: 88–101.
105. Heasman L, Stacey F, Preshaw PM, McCracken GI, Hepburn S, Heasman PA. The effect of smoking on periodontal treatment response: a review of clinical evidence. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 241–253.

106. Zambon JJ, Grossi SG, Machtei EE, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. Cigarette smoking increases the risk for subgingival infection with periodontal pathogens. *J Periodontol* 1996; 67: 1050–1054.
107. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2013 Jun;62(1):59-94. doi: 10.1111/j.1600-0757.2012.00457.x. PMID: 23574464.
108. Soder B, Nedlich U, Jin LJ. Longitudinal effect of nonsurgical treatment and systemic metronidazole for 1 week in smokers and nonsmokers with refractory periodontitis: a 5-year study. *J Periodontol* 1999; 70: 761–771
109. Cuff MJ, McQuade MJ, Scheidt MJ, Sutherland DE, Van Dyke TE. The presence of nicotine on root surfaces of periodontally diseased teeth in smokers. *J Periodontol* 1989; 60: 564–569.
110. James JA, Sayers NM, Drucker DB, Hull PS. Effects of tobacco products on the attachment and growth of periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontol* 1999; 70: 518– 525.
111. Loos BG, Roos MT, Schellekens PT, van der Velden U, Miedema F. Lymphocyte numbers and function in relation to periodontitis and smoking. *J Periodontol* 2004; 75: 557–564.
112. Tezal M, Grossi SG, Ho AW, Genco RJ. Alcohol consumption and periodontal disease. The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 484–488.
113. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol* 2005; 76(Suppl): 2075–2084
114. Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Dis* 2008; 14: 191–203.

115. King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *J Periodontol* 2008; 79(Suppl): 1527–1534.
116. Engebretson SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ, Hsu D, Celenti RS, Brbic JT, Lamster IB. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1b and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Periodontol* 2004; 75: 1203–1208
117. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615–1625.
118. Abrahamsen B, Van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1633–1650
119. Recker R, Lappe J, Davies KM, Heaney R. Bone remodeling increases substantially in the years after menopause and remains increased in older osteoporosis patients. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1628–1633.
120. Martinez-Maestre MA, Gonzalez-Cejudo C, Machuca G, Torrejon R, Castelo-Branco C. Periodontitis and osteoporosis: a systematic review. *Climacteric* 2010; 13: 523–529.
121. Ramseier CA, Mirra D, Schutz C, et al. Bleeding on probing as it relates to smoking status in patients enrolled in supportive periodontal therapy for at least 5 years. *J Clin Periodontol*. 2015;42:150–159
122. Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontol* 2000. 2013 Jun;62(1):218-31. doi: 10.1111/prd.12008. PMID: 23574468.
123. Jepsen S, Deschner J, Braun A, Schwarz F, Eberhard J. Calculus removal and the prevention of its formation. *Periodontol* 2000. 2011 Feb;55(1):167-88. doi: 10.1111/j.1600-0757.2010.00382.x. PMID: 21134234.

124. Tomasi C, Wennström JL. Full-mouth treatment vs. the conventional staged approach for periodontal infection control. *Periodontol* 2000. 2009;51:45-62. doi: 10.1111/j.1600-0757.2009.00306.x. PMID: 19878469.
125. Renvert S, Wikstrom M, Dahl € en G, Slots J, Egelberg J. Effect of root debridement on the elimination of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Bacteroides gingivalis* from periodontal pockets. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 345–350.
126. Kawashima H, Sato S, Kishida M, Yagi H, Matsumoto K, Ito K. Treatment of titanium dental implants with three piezoelectric ultrasonic scalers: an in vivo study. *J Periodontol* 2007; 78: 1689–1694.
127. Anderson GB, Bowden J, Morrison EC, Caffesse RG. Clinical effects of chlorhexidine mouthwashes on patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1997; 111: 606–612.
128. Bonito AJ, Lux L, Lohr KN. Impact of local adjuncts to scaling and root planing in periodontal disease therapy: a systematic review. *J Periodontol* 2005; 76: 1227–1236.
129. Matesanz-Perez P, García-Gargallo M, Figuero E, Bascones-Martínez A, Sanz M, Herrera D. A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2013; 40: 227–241.
130. Haffajee AD, Socransky SS. Introduction to microbial aspects of periodontal biofilm communities, development and treatment. *Periodontol* 2000 2006; 42: 7–12
131. Herrera D, Alonso B, Leon R, Roldán S, Sanz M. Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 45–66.

132. Sanz M, Teughels W. Innovations in non-surgical periodontal therapy: consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 3–7.
133. Bullon P, Newman HN, Battino M. Obesidad, diabetes mellitus, aterosclerosis y periodontitis crónica: ¿una patología compartida a través del estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial? *Periodontol 2000*. 2014; 64 (1): 139 - 153.
134. Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontol 2000*. 2017 Oct;75(1):152-188. doi: 10.1111/prd.12201. PMID: 28758300.
135. Hanes PJ, Purvis JP. Local anti-infective therapy: pharmacological agents. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8: 79–98.
136. Anderson GB, Bowden J, Morrison EC, Caffesse RG. Clinical effects of chlorhexidine mouthwashes on patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1997; 111: 606–612
137. Scannapieco FA. The oral microbiome: its role in health and in oral and systemic infections. *Clin Microbiol Newsl*. 2013;35(20):163- 169.
138. Seymour RA. Is gum disease killing your patient? *Br Dent J*. 2009 May 23;206(10):551-2. doi: 10.1038/sj.bdj.2009.472. PMID: 19461642.
139. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res*. 2013 Mar;69(1):137-43. doi: 10.1016/j.phrs.2012.11.006. Epub 2012 Nov 28. PMID: 23201354.
140. Thoden van Velzen SK, Abraham-Inpijn L, Moorer WR. Plaque and systemic disease: a reappraisal of the focal infection concept. *J Clin Periodontol*. 1984;11(4):209-220.

141. Van Dyke TE, van Winkelhoff AJ. Infection and inflammatory mechanisms. *J Periodontol*. 2013;84(4 Suppl):S1-S7.
142. Bullon P, Newman HN, Battino M. Obesidad, diabetes mellitus, aterosclerosis y periodontitis crónica: ¿una patología compartida a través del estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial? *Periodontol 2000*. 2014; 64 (1): 139 - 153.
143. Yang S, Zhao LS, Cai C, Shi Q, Wen N, Xu J. Association between periodontitis and peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018 Jul 6;18(1):141. doi: 10.1186/s12872-018-0879-0. PMID: 29980169; PMCID: PMC6035462.
144. Machuca G, Segura-Egea JJ, Jimenez-Beato G, Lacalle JR, Bullon P. Clinical indicators of periodontal disease in patients with coronary heart disease: a 10 years longitudinal study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17(4):e569-e574.
145. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(20):2520-2544.
146. Caula AL, Lira-Junior R, Tinoco EM, Fischer RG. The effect of periodontal therapy on cardiovascular risk markers: a 6-month randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2014;41(9):875-882.
147. Reyes L, Herrera D, Kozarov E, Rolda S, Progulske-Fox A. Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology. *J Periodontol*. 2013;84(4 Suppl):S30-S50
148. Demmer RT, Desvarieux M. Periodontal infections and cardiovascular disease: the heart of the matter. *J Am Dent Assoc*. 2006;137 (Suppl):14S-20S; quiz 38S

149. Saffi MA, Furtado MV, Polanczyk CA, et al. Relationship between vascular endothelium and periodontal disease in atherosclerotic lesions: Review article. *World J Cardiol.* 2015;7(1):26-30.
150. Hyde S, Dupuis V, Mariri BP, Dartevelle S. Prevention of tooth loss and dental pain for reducing the global burden of oral diseases. *Int Dent J.* 2017 Sep;67 Suppl 2(Suppl 2):19-25. doi: 10.1111/idj.12328. PMID: 29023745; PMCID: PMC9378922.
151. Jacobi N, Walther C, Borof K, Heydecke G, Seedorf U, Lamprecht R, Beikler T, Debus SE, Waldeyer C, Blankenberg S, Schnabel RB, Aarabi G, Behrendt CA. The Association of Periodontitis and Peripheral Arterial Occlusive Disease in a Prospective Population-Based Cross-Sectional Cohort Study. *J Clin Med.* 2021 May 11;10(10):2048. doi: 10.3390/jcm10102048. PMID: 34064657; PMCID: PMC8152001.
152. Çalapkörür MU, Alkan BA, Tasdemir Z, Akcali Y, Saatçi E. Association of peripheral arterial disease with periodontal disease: analysis of inflammatory cytokines and an acute phase protein in gingival crevicular fluid and serum. *J Periodontal Res.* 2017 Jun;52(3):532-539. doi: 10.1111/jre.12419. Epub 2016 Oct 13. PMID: 27734498.
153. Hung HC, Willett W, Merchant A, Rosner BA, Ascherio A, Joshipura KJ. Oral health and peripheral arterial disease. *Circulation.* 2003 Mar 4;107(8):1152-7. doi: 10.1161/01.cir.0000051456.68470.c8. PMID: 12615794.
154. Aoyama N, Suzuki JI, Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Yoshida A, Shiheido Y, Sato H, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I, Izumi Y, Isobe M. Periodontitis deteriorates peripheral arterial disease in Japanese population via enhanced systemic inflammation. *Heart Vessels.* 2017 Nov;32(11):1314-1319. doi: 10.1007/s00380-017-1003-6. Epub 2017 May 31. PMID: 28567552.

155. Ahn YB, Shin MS, Han DH, Sukhbaatar M, Kim MS, Shin HS, Kim HD. Periodontitis is associated with the risk of subclinical atherosclerosis and peripheral arterial disease in Korean adults. *Atherosclerosis*. 2016 Aug;251:311-318. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.898. Epub 2016 Jul 14. PMID: 27450785.
156. Cho DH, Song IS, Choi J, Gwon JG. Risk of peripheral arterial disease in patients with periodontitis: A nationwide, population-based, matched cohort study. *Atherosclerosis*. 2020 Mar;297:96-101. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.02.012. Epub 2020 Feb 15. PMID: 32109666.
157. Arsiwala LT, Mok Y, Yang C, Ishigami J, Selvin E, Beck JD, Allison MA, Heiss G, Demmer RT, Matsushita K. Periodontal disease measures and risk of incident peripheral artery disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Periodontol*. 2022 Jul;93(7):943-953. doi: 10.1002/JPER.21-0342. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34590322; PMCID: PMC8960475.
158. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999 Dec;4(1):1-6. doi: 10.1902/annals.1999.4.1.1. PMID: 10863370.
159. ZÚÑIGA, Janneth. Quantification by Quadrants of the Distortion Present in Conventional Panoramic Radiograph. *International Journal of Morphology*, 2017, vol. 35, no 1.
160. Beck JD, Elter JR, Heiss G, Couper D, Mauriello SM, Offenbacher S. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 Nov;21(11):1816-22. doi: 10.1161/hq1101.097803. PMID: 11701471.
161. Giles JT, Reinholdt J, Andrade F, Konig MF. Associations of Antibodies Targeting Periodontal Pathogens With Subclinical Coronary, Carotid, and Peripheral Arterial Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*.

2021 Apr;73(4):568-575. doi: 10.1002/art.41572. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33205531; PMCID: PMC8005413.

162. Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res*. 2000 Jan;79(1):49-57. doi: 10.1177/00220345000790010701. PMID: 10690660.

163. Ford PJ, Gemmell E, Hamlet SM, Hasan A, Walker PJ, West MJ, Cullinan MP, Seymour GJ. Cross-reactivity of GroEL antibodies with human heat shock protein 60 and quantification of pathogens in atherosclerosis. *Oral Microbiol Immunol*. 2005 Oct;20(5):296-302. doi: 10.1111/j.1399-302X.2005.00230.x. PMID: 16101965.

164. Blum A, Kryuger K, Mashiach Eizenberg M, Tatour S, Vigder F, Laster Z, Front E. Periodontal care may improve endothelial function. *Eur J Intern Med*. 2007 Jul;18(4):295-8. doi: 10.1016/j.ejim.2006.12.003. PMID: 17574103.

## ANEXO 1

Tabla 1. Evaluación de EAP y EP de los estudios seleccionados

Artículo	Diagnóstico de EAP	Diagnóstico de Periodontitis
JACOBI N, et al, 2021. [150]	Cuestionario autoinformado ITB < 0.90 Ecografía periférica	Periodontitis moderada: 2 o más sitios con PI ≥3mm, ó 2 o más sitios interproximales PS ≥5mm (No en el mismo diente) Periodontitis severa: 2 o más sitios con PI ≥6mm y 1 o más sitios interproximales PS ≥5mm (No en el mismo diente)
CALAPKORUR M, et al, 2017. [151]	ITB < 0.90 Electrocardiograma Análisis bioquímico	Periodontitis crónica: Al menos 5 dientes con uno o más sitio con PS >5mm,, PI >2mm, presencia de SS y pérdida ósea radiográfica.
HUNG H, et al, 2003. [152]	Cuestionario autoinformado ITB Angiografía Informes ultrasónicos Doppler	Pérdida dental Diagnóstico periodontal registrado en 1986 a 1988 Cuestionario autoinformado
AOYAMA N, et al, 2017. [153]	Historia clínica ITB Angiografía	PS, SS y PI de dientes representativos
AHN Y, et al, 2016. [154]	ITB < 1.0 Ecografía	Pérdida de hueso alveolar Periodontitis leve: <4mm Periodontitis moderada: >4mm en ≥ dos sitios interproximales Periodontitis severa: >6mm en ≥ dos sitios interproximales
CHEN Y, et al, 2008. [16]	ITB 0 – 0.7 Angiografía	Periodontitis: Al menos un sitio con PS ≥ 4mm o PI ≥4mm, en cada cuadrante
SOTO-BARRERAS U, et al, 2013. [2]	ITB Presión arterial sistólica Presión arterial tibial posterior	Periodontitis: PI ≥ 4 mm en ≥30% de los sitios evaluados.

CHO D, et al, 2020. [155]	ITB Presión arterial sistólica Presión arterial tibial posterior	Periodontitis: PI $\geq$ 4 mm en $\geq$ 30% de los sitios evaluados.
ARSIWALA L, et al, 2021. [156]	ITB < 0.90 Claudicación intermitente Reporte autoinformado	Cuestionario autoinformado de pérdida dental PI >3mm, PS >4mm, SS, IP, y pérdida de dientes.

---

## ANEXO 2

Tabla 2. Características de los estudios seleccionados

Artículo	País	Diseño de estudio	Participantes	Asociación
JACOBI N, et al, 2021.	Alemania	Estudio de Cohorte transversal prospectivo.	3,271 participantes EAP y Periodontitis grave: N=309	La periodontitis grave se asoció con EAP: OR: 1.265 95 % IC: 1.006–1.591 p = 0.045
CALAPKORUR M, et al, 2017.	Turquía	Estudio transversal	60 participantes Grupo de prueba: Con EAP Grupo de control: Sin EAP	La periodontitis elevó las probabilidades de tener EAP: OR: 5,842 95 % IC: (1,558-21,909)
HUNG H, et al, 2003.	Taiwán	Estudio de cohorte retro_ prospectivo	342 casos de EAP	Asociación entre la pérdida dental y la EAP: RR: 0.92 95 % IC: ( 0.61-1.38)
AOYAMA N, et al, 2017.	Japón	Estudio transversal	990 sujetos	Los sujetos con EAP perdieron más dientes que los sujetos del grupo sin EAP. p :< 0.05
AHN Y, et al, 2016.	Corea del sur	Estudio transversal	1,343 sujetos	Periodontitis y arteriosclerosis subclínica: OR: 1.55 CI: 95% (1.07-2.24) Periodontitis y EAP: OR: 2.03 95 % IC: (1.05-3.93)

CHEN Y, et al, 2008.	Japón	Estudio de casos y controles	Grupo de prueba: 25 sujetos con diagnóstico de enfermedad oclusiva aortolítica y femoropoplítea Grupo de control: 32 sujetos generalmente sanos.	La periodontitis aumentó 5 veces el riesgo de tener EAP.  OR: 5,45 95 % IC: (1.57-18.89)
SOTO-BARRE RAS U, et al, 2013.	México	Estudio de casos y controles	Grupo de prueba: 30 pacientes con EAP Grupo de control: 30 individuos sanos	Pacientes con $\geq$ 30% PI $\geq$ 4 mm, tenían un riesgo seis veces mayor de tener EAP. OR: 6.58 95 % IC: 1,51 – 28,72 p: 0,031
CHO D, et al, 2020.	Corea del sur	Estudio de cohorte empajero retrospectivo	Grupo de prueba: 72,971 casos de periodontitis Grupo de control: 72,971	El riesgo de EAP en el grupo de periodontitis: OR: 1.15 95 % IC: 1,07-1,23
ARSIWALA L, et al, 2021.	Estados Unidos	Estudio transversal	9,793 participantes	Diagnóstico de enfermedad periodontal asociado al riesgo de EAP: HR:1,38 IC del 95%: 1,09-1,74 Enfermedad periodontal asociado a la EAP: HR:1,53 IC del 95%: 0,94-2,50

### ANEXO 3

Tabla 3. Aplicación de la NOS a los estudios incluidos

<b>Artículo</b>	<b>Selección</b>	<b>Comparabilidad</b>	<b>Exposición</b>	<b>Conclusión</b>
JACOBI N, et al, 2021.	★★★★	★★	★	7 Estrellas Bajo riesgo
CALAPKORUR M, et al, 2017.	★★★★	★★	★★	7 Estrellas Bajo riesgo
HUNG H, et al, 2003.	★★★★		★★	5 Estrellas Alto riesgo
AOYAMA N, et al, 2017.	★★★★	★★	★★	8 Estrellas Bajo riesgo
AHN Y, et al, 2016.	★★★★	★★	★★	8 Estrellas Bajo riesgo
CHEN Y, et al, 2008.	★★★★	★★	★★	8 Estrellas Bajo riesgo
SOTO-BARRERAS U, et al, 2013.	★★★★	★★	★★★★	9 Estrellas Bajo riesgo
CHO D, et al, 2020.	★★★★	★★	★★	7 Estrellas Bajo riesgo
ARSIWALA L, et al, 2021.	★★★★	★★	★★★★	9 Estrellas Bajo riesgo