



**CAMBIOS EN LA CONDICIÓN PERIODONTAL Y EN MARCADORES  
PROINFLAMATORIOS EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO  
ATENDIDOS EN EL PROGRAMA DE REHABILITACIÓN CARDIACA DE LA  
FUNDACIÓN CLINICA SHAIO.**

**SANDRA BIBIANA MOSCOSO MELENDEZ**

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA- MAESTRÍA EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS  
BOGOTÁ DC - AGOSTO 2018**

## HOJA DE IDENTIFICACION

<b>Universidad</b>	El Bosque
<b>Facultad</b>	Odontología
<b>Programa</b>	Maestría en Ciencias Odontológicas
<b>Título:</b>	Cambios en la condición periodontal y en marcadores proinflamatorios en pacientes con Síndrome Coronario Agudo atendidos en el programa de Rehabilitación Cardíaca de la Fundación Clínica Shaio.
<b>Grupo de Investigación</b>	Unidad de Investigación Básica Oral – UIBO
<b>Línea de investigación:</b>	Medicina Periodontal
<b>Institución participante</b>	Fundación Clínica Shaio
<b>Tipo de investigación:</b>	Maestría/GRUPO
<b>Director:</b>	Dra. Gloria Inés Lafaurie Villamil
<b>Estudiante:</b>	Dra. Sandra Bibiana Moscoso Meléndez
<b>Codirectora:</b>	Dra. Tammy Goretti Trujillo
<b>Asesora:</b>	Dra. Juliette de Ávila Quiroga



UNIVERSIDAD EL BOSQUE

Por una cultura de la vida, su calidad y su sentido

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
COMITÉ DE INVESTIGACIONES

ACTA DE APROBACIÓN DE TRABAJOS DE GRADO

El comité de Investigaciones de la Facultad de Odontología y el Programa académico con base en los criterios científicos, metodológicos y éticos que se han establecido para tal efecto y oído el concepto de los respectivos evaluadores asignados para calificar el trabajo de grado:

*“CAMBIOS EN LA CONDICIÓN PERIODONTAL Y EN MARCADORES PRO-INFLAMATORIOS EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO ATENDIDOS EN EL PROGRAMA DE REHABILITACIÓN CARDÍACA DE LA FUNDACIÓN CLÍNICA SHAI0”.*

Presentado como requisito parcial por las estudiantes:

SANDRA BIBIANA MOSCOSO MELÉNDEZ

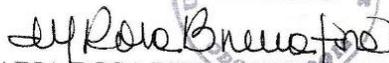
Para optar al título de:

MAGISTER EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

Deciden asignar la calificación final de:

MENCIÓN HONORÍFICA

Firmado en Bogotá, D.C. agosto 3 de 2018

  
MARIA ROSA BUENAHORA TOBAR  
Decana  
Facultad de Odontología  
Presidente Comité de Investigación

  
IVAN ARMANDO SANTACRUZ CHAVES  
Director Postgrados de Odontología  
Miembro Comité de Investigación

  
  
INGRID ISABEL MORA DIAZ  
Coordinadora de Investigación  
Secretaria Comité de Investigación

  
LINA VIVIANA MILLAN OSPINA  
Coordinadora  
Maestría en Ciencias Odontológicas

## DIRECTIVOS UNIVERSIDAD EL BOSQUE

<b>HERNANDO MATIZ CAMACHO</b>	Presidente del Claustro
<b>JUAN CARLOS LOPEZ TRUJILLO</b>	Presidente Consejo Directivo
<b>MARIA CLARA RANGEL G.</b>	Rector(a)
<b>RITA CECILIA PLATA DE SILVA</b>	Vicerrector(a) Académico
<b>FRANCISCO FALLA</b>	Vicerrector Administrativo
<b>MIGUEL OTERO CADENA</b>	Vicerrectoría de Investigaciones.
<b>LUIS ARTURO RODRÍGUEZ</b>	Secretario General
<b>JUAN CARLOS SANCHEZ PARIS</b>	División Postgrados
<b>MARIA ROSA BUENAHORA</b>	Decana Facultad de Odontología
<b>MARTHA LILILIANA GOMEZ RANGEL</b>	Secretaria Académica
<b>DIANA ESCOBAR</b>	Directora Área Bioclínica
<b>MARIA CLARA GONZÁLEZ</b>	Director Área comunitaria
<b>FRANCISCO PEREIRA</b>	Coordinador Área Psicosocial
<b>INGRID ISABEL MORA DIAZ</b>	Coordinador de Investigaciones Facultad de Odontología
<b>IVAN ARMANDO SANTACRUZ CHAVES</b>	Coordinador Postgrados Facultad de Odontología
<b>MARIA ROSA BUENAHORA</b>	Director(a) Programa de Maestría en Ciencias Odontológicas
<b>LINA MILLÁN</b>	Coordinador(a) Programa de Maestría en Ciencias Odontológicas

## DEDICATORIA

Este trabajo quiero dedicarlo a mi Esposo e hijas, por su gran amor, paciencia, apoyo incondicional y todas esas palabras de aliento que me aliviaron y motivaron tanto en los momentos más difíciles. Les doy infinitas gracias por toda su comprensión y por el tiempo que no estuve con ellos. Son mi mayor fuente de fortaleza, orgullo en inspiración, mi vida entera y los amo muchísimo.

A mi amada madre por su apoyo incondicional y por reconfortarme cuando me sentí cansada y agobiada, siempre la he admirado por su valentía y generosidad. Gracias por tanto.

A mi padre, quien partió hace unos días para descansar eternamente, quiero decirle: Mil gracias por esas palabras tan oportunas que me dijiste hace poco... “Coraje hija, eres una mujer muy fuerte y luchadora...vas a lograrlo”. Fueron muy especiales para mí, no las olvidaré papá...siempre te amaré.

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer en primer lugar y muy especialmente a la Dra. Gloria Lafaurie, mi directora, mi mentora; gracias a ella estoy en este lugar en mi vida profesional, ha sido mi motivación, mi guía. Siempre he admirado su inteligencia, pasión por la investigación, su inmensa curiosidad, su generosidad con su conocimiento y entrega incansable a sus alumnos. A ella todo mi respeto y admiración e infinitas gracias por su gran apoyo y entrega incondicional para la realización de este proyecto. Gracias por creer en mí.

A David Díaz por su apoyo y dedicación en la base de datos, a la Dra. Tammy Goretti quien desde la distancia trabajó arduamente en el modelo estadístico, a la Dra. Juliette de Ávila por su asesoría en inmunología y gestión, a las Dras. Diana Castillo y Nathaly Delgadillo por su colaboración en el análisis microbiológico, Andrés Cardona y Lorena Chila por su apoyo en las pruebas de inmunoensayo. Gracias a todo el equipo de UIBO.

Al grupo de Rehabilitación cardiaca de la Fundación Clínica Shaio, encabezado por el Dr. Juan Manuel Sarmiento, gracias por abrirnos las puertas y por su inmensa colaboración.

Al Dr. Fernán Mendoza, Cardiólogo de la Clínica Shaio, por su valiosa y desinteresada colaboración. Gracias por todo lo que me ha enseñado.

A la Dra. Claudia Jaramillo y el Dr. Sergio Losada, mis pares evaluadores, quiero agradecerles por su tiempo, sus valiosos y acertados aportes y correcciones y por su buena disposición.

**“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.**

## RESUMEN

### CAMBIOS EN LA CONDICIÓN PERIODONTAL Y MARCADORES PROINFLAMATORIOS EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO EN REHABILITACIÓN CARDIACA

#### **ANTECEDENTES:**

Estudios observacionales han reportado una asociación de la condición periodontal con la obstrucción arterial en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA). Sin embargo, no se ha estudiado los cambios en la condición periodontal durante el periodo de rehabilitación cardíaca post-evento y su efecto sobre la condición cardiovascular en pacientes con periodontitis.

#### **OBJETIVO:**

Evaluar los cambios en la condición periodontal y en los marcadores proinflamatorios de los pacientes con periodontitis que ingresan al programa de rehabilitación cardíaca después de sufrir un evento coronario agudo en la Fundación clínica Shaio.

**METODOLOGÍA:** Se evaluaron 48 pacientes con periodontitis con SCA durante 6 meses. Se tomaron índices clínicos periodontales y concentración de microorganismos periodontopáticos a nivel base y a los 3 y 6 meses y se estableció la progresión de la periodontitis como la pérdida de inserción >3 mm en dos o más dientes en sitios no adyacentes a los 3 y 6 meses de seguimiento. Se evaluaron los niveles de proteína C reactiva (PCRus) a nivel base y a los 6 meses. Los niveles de colesterol total, LDL, HDL, hipertensión, PCRus y la condición clínica periodontal y las concentraciones de microorganismos a nivel base fueron evaluados como factores predictivos para la pérdida de inserción con un modelo lineal generalizado de efectos mixtos.

**RESULTADOS:** El 57.69% de la población tenía periodontitis severa a su ingreso al programa. El 64.58% presentaron progresión de la periodontitis desde los 3 meses de seguimiento. Tener hipertensión, HDL bajo y altos niveles de colesterol en pacientes con altas concentraciones de *Tannerella forsythia* fueron los mejores predictores de la pérdida de inserción periodontal. Una importante interacción fue observada entre colesterol total y *T. forsythia*. Un 35.4% de los pacientes no redujeron el nivel de PCRus por debajo del riesgo cardiovascular, pero no pudo demostrarse una asociación significativa con la condición periodontal.

**CONCLUSIONES:** Se observó un deterioro en la condición periodontal en los pacientes con SCA a pesar del manejo médico y este se asocia con el grado de control metabólico de los pacientes al ingreso del programa. *T. forsythia* fue el factor local más importante en la progresión de la periodontitis.

**Palabras clave:** periodontitis, síndrome coronario agudo, proteína C reactiva, *T. forsythia*, progresión.

## ABSTRACT

### CHANGES IN PERIODONTAL CONDITION AND PROINFLAMMATORY MARKERS IN PATIENT WITH ACUTE CORONARY SYNDROME IN CARDIOVASCULAR REHABILITATION

**BACKGROUND:** Cross-sectional studies have reported an association of periodontal condition with arterial obstruction in patients with acute coronary syndrome (ACS). However, changes in periodontal status during the post-event and its effect on cardiovascular status in patients with periodontitis have not been studied.

**AIM:** To assess the changes in periodontal status and in the pro-inflammatory markers of patients with periodontitis who enter in the cardiovascular rehabilitation program after suffering an acute coronary event in the Shaio Clinic Foundation.

**METHODS:** We evaluated 48 patients with periodontitis with ACS for a period of 6 months. Periodontal clinical indices were taken at baseline and at 3 and 6 months and the progression of periodontitis was established as the clinical attachment loss >3 mm in two or more teeth at not adjacent sites to the 3 and 6 months follow-up. Microbiological subgingival changes were assessed at baseline, 3 and 6 months. C-reactive protein levels (CRPs) were also assessed at baseline and at 6 months. Associations were established between progression of periodontitis and levels of CRP with periodontal condition and cardiovascular condition in baseline. Total cholesterol, LDL, HDL, hipertensión, CRPs, periodontal condition, and microbiological count at baseline were evaluated as predictive factors for loss atachment by a lineal mixed effects model.

**RESULTS:** 57.69% of the population had severe periodontitis upon admission to the program. 64.58% presented progression of periodontitis from the 3 months of follow-up. High levels of *T. forsythia* in patients with low HDL, high total cholesterol, and Hypertension were the best predictors of periodontal loss insertion. An important interaction was observed between total cholesterol and *T. forsythia*. 35.41% of patients could not reduce CRP levels below cardiovascular risk at 6 months, but it was not observed a significative association with periodontal condition.

**CONCLUSIONS:** A deterioration in the periodontal condition was observed in patients with ACS during a 6-month follow-up despite medical management and this is associated with metabolic control grade at the program start. *T. forsythia* was the most important local factor on periodontitis progression.

**Key words:** Periodontitis, acute coronary syndrome, cardiac rehabilitation, C-reactive protein.

## GUÍA DE CONTENIDO

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	
<b>2. MARCO TEORICO</b>	3
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	14
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b>	17
<b>5. OBJETIVOS</b>	18
<b>6. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	20
6.1 Tipo de Estudio	20
6.2 Universo o población de referencia	20
6.3 Población y muestra	20
6.4 Técnica de muestreo	20
6.5 Flujograma	21
6.6 Criterios de Inclusión	21
6.7 Criterios de Exclusión	22
6.8 Métodos	22
6.9 PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS	32
<b>7. CONSIDERACIONES ETICAS</b>	35
<b>8. RESULTADOS</b>	37
8.1 Características sociodemográficas de acuerdo con la población de estudio	37
8.2 Condición periodontal de acuerdo con la severidad de la enfermedad periodontal a nivel basal	38
8.3 Objetivo 1	39
8.4 Objetivo 2	44
8.5 Objetivo 3	56
8.6 Objetivo 4	58
8.7 Objetivo 5	59
8.8 Objetivo 6	61
8.9 Objetivo 7	63
8.10 Objetivo 8	65
<b>9. DISCUSIÓN</b>	66
<b>10. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	72
<b>11. BIBLIOGRAFIA</b>	73
<b>12. ANEXOS</b>	85

## LISTA DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1.</b> Características sociodemográficas de la población de estudio de acuerdo con la condición periodontal.	38
<b>Tabla 2.</b> Caracterización periodontal de los pacientes de acuerdo con el diagnóstico periodontal a nivel base	39
<b>Tabla 3.</b> Incidencia de progresión de periodontitis según diagnóstico periodontal inicial por tiempos	41
<b>Tabla 4.</b> Severidad de progresión por dientes según diagnóstico periodontal inicial	42
<b>Tabla 5.</b> Cambios en los índices periodontales en el tiempo.	46
<b>Tabla 6.</b> Condición periodontal en tiempo basal, 3 meses y 6 meses según progresión.	49
<b>Tabla 7.</b> Cambios microbiológicos a través del tiempo	57
<b>Tabla 8.</b> Cambios microbiológicos de acuerdo con la progresión de los pacientes a través del tiempo	58
<b>Tabla 9.</b> Condición cardiovascular de acuerdo con la progresión.	59
<b>Tabla 10.</b> Cambios en la PCRus a los 3 (PCR 1) y a los 6 meses (PCR2).	60
<b>Tabla 11.</b> Factores asociados a niveles de PCR para riesgo cardiovascular bajo y alto	62
<b>Tabla 12.</b> Modelo linear mixto generalizado para progresión de 0 a 6 meses	64

## LISTA DE GRAFICOS O FIGURAS

	Pág
<b>Gráfico 1.</b> % Progresión total por sujeto	40
<b>Gráfico 2.</b> Progresión acumulativa de periodontitis por tiempo.	40
<b>Gráfico 3.</b> Incidencia de progresión de periodontitis a los 6 meses según diagnóstico periodontal inicial.	41
<b>Gráfico 4.</b> Severidad de progresión por dientes	42
<b>Gráfico 5.</b> Severidad de progresión de periodontitis por diente según diagnóstico inicial	43
<b>Gráfico 6.</b> Progresión total por sitios	43
<b>Gráfico 7.</b> Severidad de progresión por sitios.	44
<b>Gráfico 8.</b> Severidad de progresión de periodontitis por sitio según diagnóstico inicial	45
<b>Gráfico 9.</b> Cambios en el índice de placa bacteriana en el tiempo	46
<b>Gráfico 10.</b> Cambios en la bolsa periodontal en el tiempo	47
<b>Gráfico 11.</b> Cambios en el índice de cálculo dental en el tiempo	47
<b>Gráfico 12.</b> Cambios en el margen gingival en el tiempo	48
<b>Gráfico 13.</b> Cambios en el nivel de inserción en el tiempo	48
<b>Gráfico 14.</b> Cambios en la placa bacteriana según progresión	50
<b>Gráfico 15.</b> Cambios en el índice gingival según progresión	52
<b>Gráfico 16.</b> Cambios en el porcentaje de cálculo según progresión	51
<b>Gráfico 17.</b> Cambios en el margen gingival según progresión	51
<b>Gráfico 18.</b> Cambios en la bolsa periodontal según progresión	52
<b>Gráfico 19.</b> Cambios en el nivel de inserción según progresión.	52
<b>Gráfico 20.</b> Modelo predictivo para índice de placa	53
<b>Gráfico 21.</b> Modelo predictivo para índice gingival	54
<b>Gráfico 22.</b> Modelo predictivo para índice de sangrado	54
<b>Gráfico 23.</b> Modelo predictivo para bolsa periodontal	55
<b>Gráfico 24.</b> Modelo predictivo para Nivel de Inserción	55
<b>Gráfico 25.</b> Modelo predictivo para índice de cálculo	56
<b>Gráfico 26.</b> Cambios en la PCRus a los 3 (PCR 1) y a los 6 meses (PCR2)	60
<b>Gráfico 27.</b> Representación gráfica de los efectos aleatorios (individuos) del modelo 1 de 0 - 6 meses.	64
<b>Gráfico 28.</b> Eventos adversos durante el seguimiento del estudio	65

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares afectan a una gran parte de la población adulta ocasionando la muerte al año de aproximadamente 7 millones de personas a nivel mundial [Lloyd-Jones *et al.*, 2010]. Aunque han sido establecidos los principales factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, una gran cantidad de individuos no presentan los factores de riesgo tradicionales como tabaquismo, obesidad, hipercolesterolemia, hipertensión o diabetes. La importancia del papel de la infección y la inflamación en la iniciación y la progresión de la arterioesclerosis es ampliamente aceptada [Seymour *et al.*, 2007].

En las últimas décadas se ha hecho aparente el papel importante que desempeña la inflamación en la aterogénesis y las manifestaciones clínicas de la enfermedad coronaria. Las denominadas placas activas o inestables, que son responsables de la aparición de eventos coronarios agudos, como el infarto de miocardio y la angina inestable contienen numerosas células inflamatorias [Mulhstein *et al.*, 2000]. Evidencias recientes, indican que existe un estímulo antigénico crónico en pacientes con enfermedad coronaria y que éste podría ser causado por agentes infecciosos [Libby, 2008].

La infección crónica también conlleva a un aumento de marcadores inflamatorios en la circulación periférica que tienen efecto sobre la formación del ateroma. La proteína C reactiva (PCR) ha sido reconocida como el mejor marcador de eventos cardiovasculares en pacientes sin factores clásicos de riesgo cardiovascular y niveles > 3 mg/L han sido establecidos por la Academia Americana de Cardiología como marcadores de riesgo cardiovascular en pacientes con riesgo cardiovascular intermedio [Pearson *et al.*, 2004]. El tratamiento con estatinas con efecto antiinflamatorio muestra una reducción importante de eventos cardiovasculares, demostrando la importancia del control de la inflamación sistémica para prevenir eventos cardiovasculares [Khera *et al.*, 2014]. El tratamiento periodontal reduce la inflamación sistémica con la reducción de la PCR y la recuperación de la función endotelial a mediano plazo. Esta reducción se ha logrado utilizando técnicas de raspaje y alisado radicular, sin embargo, el uso de estatinas ha demostrado reducir la inflamación periodontal y los marcadores proinflamatorios en pacientes con periodontitis [Subramanian *et al.*, 2013, Suresh *et al.*, 2013].

El tratamiento de pacientes que han presentado eventos coronarios se basa en programas de rehabilitación cardíaca ambulatoria y prevención secundaria. Estos programas mejoran

la adherencia a los medicamentos y recomendaciones de estilo de vida, mejora de la calidad de vida y el bienestar psicosocial, aumenta la capacidad funcional y reducen la mortalidad a los 5 años de un 25 % a un 46 %, y la recurrencia infarto de miocardio no fatal en un 31% [King *et al.*, 2012].

En las recomendaciones de atención de pacientes posterior a un síndrome coronario agudo (SCA) se indica que los tratamientos dentales incluyendo el tratamiento periodontal son de riesgo bajo en pacientes post-evento, siempre que se realicen como mínimo a un mes del evento, cuando el paciente haya recuperado sus funciones metabólicas y bajo recomendación médica [Picket *et al.*, 2010]. Sin embargo, los tratamientos dentales invasivos parecen aumentar el riesgo a eventos cardiovasculares; en especial el tratamiento periodontal intensivo aumenta de manera significativa los marcadores inflamatorios a corto plazo [D'Aiuto *et al.*, 2004, Minassian *et al.*, 2010]. Por otra parte, las guías de manejo perioperatorio del paciente anticoagulado y antiagregado hacen énfasis en evaluar el riesgo individual de cada paciente tanto de evento tromboembólico como de sangrado durante y después de algún procedimiento no cardíaco a realizar. En lo posible, los procedimientos electivos que produzcan sangrado deberían ser aplazados hasta que el riesgo asociado a la suspensión de la terapia antiagregante o anticoagulante, sea el más bajo posible [Lee *et al.*, 2009, Douketis *et al.*, 2012, Díaz *et al.*, 2012, Baron *et al.*, 2013]. Sin embargo, los individuos con SCA y periodontitis severa tienen un mayor riesgo de un evento recurrente que las personas sin enfermedad periodontal o con formas leves de periodontitis [Renvert *et al.*, 2010]. No existen estudios que evalúen la condición periodontal en pacientes que han sufrido un evento coronario agudo que ingresan a un programa de rehabilitación cardiovascular y no se conoce como influye el manejo médico y los cambios de estilo de vida en la condición periodontal y en los marcadores proinflamatorios a nivel sérico en pacientes con periodontitis. Se hace necesario evaluar estos aspectos para plantear si el manejo periodontal debe integrarse a estos programas y establecer a un futuro protocolos de manejo para estos pacientes para reducir el riesgo cardiovascular. Así mismo, es importante evaluar cuáles son los factores que se asocian con la pérdida de inserción periodontal en pacientes con SCA atendidos en el programa de rehabilitación cardíaca 6 meses post-evento.

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Síndrome coronario agudo**

Los síndromes coronarios agudo (SCA) son definidos por la Asociación Americana del Corazón como una serie de enfermedades que se producen por ruptura de una placa ateromatosa, la cual determina la producción de un trombo coronario que reduce el flujo de sangre al corazón; incluyen el infarto agudo de miocardio (IAM), con o sin elevación del ST y la angina inestable. Los síndromes coronarios agudos con elevación del ST son en su mayoría secundarios a la oclusión aguda de una arteria coronaria, por lo que la terapéutica está orientada a la apertura urgente del vaso ocluido, ya sea con trombolíticos o angioplastia con o sin Stent. Los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST se producen por la obstrucción severa, no oclusiva, de un vaso coronario, habitualmente secundarias a un accidente de la placa aterosclerótica. La gravedad y duración de la isquemia miocárdica resultante determinan que el cuadro clínico corresponda a angina inestable o, si ocurre necrosis de los cardiomiocitos, a un infarto con o sin elevación del ST [Organización mundial de la salud. 2007]. Según datos de la encuesta nacional de nutrición y salud 2009-2012 de los Estados Unidos, la prevalencia de IAM fue de 2,8% [Lloyd *et al.*, 2010, Mozzafarian *et al.*, 2015]. En Colombia la primera causa de muerte en el año 2010 fue la enfermedad isquémica cardíaca [Beltrán *et al.*, 2010].

### **2.2 Perfil lipídico y riesgo cardiovascular**

El estudio de la dislipemia está indicado siempre para personas con manifestaciones clínicas de ECV, en condiciones clínicas asociadas a un aumento del riesgo de ECV y siempre que se considere una evaluación de factores de riesgo. La dislipidemia puede contribuir a un aumento del riesgo de ECV en diversas condiciones clínicas [Catapano A *et al.*, 2017]. Las dislipidemias son un grupo de patologías caracterizadas por alteraciones en la concentración de lípidos sanguíneos en niveles que involucran un riesgo para la salud. Comprende situaciones clínicas en las que existen concentraciones anormales de colesterol total (CT), colesterol de alta densidad (C-HDL), colesterol de baja densidad (C-LDL) y triglicéridos (TG.). Las dislipidemias constituyen un factor de riesgo mayor y modificable de enfermedad cardiovascular, en especial coronaria. [De Visser *et al.*, 2003, Villar F. 2004]. La reducción de la colesterolemia produce una disminución de la incidencia

y mortalidad por cardiopatía isquémica y enfermedad cardiovascular en general, tanto en prevención primaria como en secundaria [Catapano A *et al.*, 2017].

La periodontitis ha sido asociada con hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia [Jaramillo *et al.*, 2013]. Durante la inflamación crónica, como la periodontitis no tratada, ocurren cambios en la distribución de las lipoproteínas y en la proporción de los subtipos de colesterol [Sammalkorpi *et al.*, 1988]. La relación entre periodontitis y dislipidemia parece ser de dos vías, aunque no es claro si la periodontitis afecta el metabolismo lipídico, o si las condiciones asociadas a dislipidemia causan destrucción de los tejidos periodontales. (Izumi Y *et al.*, 2009). La infección aumenta el catabolismo del HDL y puede reducir los niveles de este [Feingold *et al.*, 1993]. Nibali *et al.* [2007] reportaron en un estudio que pacientes con periodontitis crónica presentaron niveles más altos de LDL y más bajos de HDL en comparación a individuos sanos. En un estudio observacional, se encontró que la Periodontitis no tratada está asociada a bajos niveles de HDL, no asociado a un aumento de las LDL [.Jaramillo A. *et al.* en 2013]. Kwon Y *et al.* [2011], encontraron un OR ajustado de 1.34 (95%CI: 1.14– 1.56) entre periodontitis y HDL bajo. Similarmente, D'Áiuto F. *et al.* [2008] encontraron un OR de 1.42 como asociación de periodontitis moderada y HDL bajo.

Ardila y colaboradores en 2015, encontraron en un modelo de regresión lineal que la presencia de *T. forsythia* estaba asociada significativamente con altos niveles de colesterol total y LDL, ajustado para edad, género, nivel socioeconómico y hábito de fumar; en el mismo estudio el modelo multivariado mostró que *T. forsythia* resultó como un factor predictivo para altos niveles de Colesterol total y LDL.

### **2.3 Hipertensión arterial**

La Hipertensión es uno de los factores de riesgo más importantes en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular arterioesclerótica (ASCVD). Se ha reportado que la prehipertensión (presión sanguínea 120-139/80-89 mm HG) afecta al 25-50 % de los adultos en el mundo. Los pacientes prehipertensos tienen 2 veces más riesgo de desarrollar hipertensión, sí como ASCDV. En consecuencia, el objetivo primario del manejo de la prehipertensión es reducir el riesgo de hipertensión y la incidencia de ASCVD y eventos derivados de esta condición. Los factores de riesgo comunes para hipertensión no son completamente claros. Recientemente, la inflamación crónica de bajo grado se ha identificado como una causa potencial de elevación de la presión sanguínea, incluyendo la

prehipertensión. Según las nuevas guías de práctica clínica para el manejo de la presión sanguínea elevada, se establecen los siguientes estadios: Normal <120 mm Hg (sistólica) y <80 mm Hg (diastólica). Elevada 120–129 mm Hg (sistólica) y <80 mm Hg (diastólica). Hipertensión Estadio 1: 130–139 mm Hg (sistólica) o 80–89 mm Hg (diastólica) y Estadio 2:  $\geq 140$  mm Hg (sistólica) o  $\geq 90$  mm Hg (diastólica) [Whelton P *et al.*, 2017].

Se ha planteado que la periodontitis es una enfermedad crónica de bajo grado. Datos epidemiológicos apoyan que la periodontitis está asociada a alta prevalencia de hipertensión arterial [Qian-Bing *et al.*, 2017]. Varios estudios han apoyado la asociación entre Periodontitis y la Hipertensión arterial [D’Aiuto *et al.*, 2006, Vidal *et al.*, 2011, 2013]. Los resultados de un metanálisis apoyan la asociación entre HTA y enfermedades periodontales con un rango de OR que varía de 1.15 a 1.67. El OR más alto se calculó cuando se consideró una forma grave de periodontitis con criterios de diagnóstico seguros (OR, 1,64) [Martin-Cabezas *et al.*, 2016]. Se ha sugerido que la disfunción endotelial y vascular presentada por la enfermedad periodontal puede conducir a un aumento de la presión sanguínea. Se ha demostrado que las bacterias periodontopatógenas podrían exacerbar la hipertensión arterial. *A.actynomycetemcomitans* puede influenciar la patogénesis de la arterioesclerosis, además de la concentración sérica de lipoproteínas, la permeabilidad endotelial y la unión de lipoproteínas a las arterias [Aoyama *et al.*, 2018]. El estrés oxidativo también tiene la capacidad de conectar la periodontitis con la hipertensión arterial. Los pacientes con periodontitis tienen altos niveles de biomarcadores locales y sistémicos de estrés oxidativo. El estrés oxidativo acompañada de un exceso de actividad de especies reactivas de oxígeno, puede jugar un rol no solo de la destrucción del tejido periodontal, sino también en el control de la circulación [Macedo *et al.*, 2014].

#### **2.4 Marcadores proinflamatorios y riesgo cardiovascular**

La proteína C reactiva (PCR) ha sido considerada el marcador más sensible para predecir eventos cardiovasculares en pacientes sin factores clásicos de riesgo cardiovascular [Kaptoge *et al.*, 2012]. La PCR es una proteína de respuesta de fase aguda inducida por eventos sistémicos de infección e inflamación y mediada por la IL6 coadyuvada por la IL1 $\beta$ . Individuos sanos presentan una concentración de PCR menor o igual a 0.9 mg/ml y niveles entre 3 mg/L y 10 mg/L han sido establecidos por la Academia Americana de Cardiología como marcadores de riesgo cardiovascular en pacientes con riesgo cardiovascular

intermedio [Pearson *et al.*, 2004]. El tratamiento con estatinas con efecto antiinflamatorio en pacientes con niveles de PCR > 2 mg/L sin niveles de LDL aumentados, mostró una reducción del 44% de eventos cardiovasculares y en un 54% para infarto agudo de miocardio en el estudio JUPITER, para prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, demostrando la importancia del control de la inflamación sistémica para prevenir eventos cardiovasculares [Khera *et al.*, 2014]. Así mismo, la reducción de la inflamación periodontal se asocia con la reducción de la PCR y la recuperación de la función endotelial [D'Aiuto *et al.*, 2006; Tonetti *et al.*, 2007; Vidal *et al.*, 2009; Freitas *et al.*, 2012]. Esta reducción ha sido lograda con técnicas de raspaje y alisado radicular acompañada de antibióticos [Demmer *et al.*, 2013], sin embargo, recientemente el uso de estatinas ha demostrado reducir la inflamación de los tejidos periodontales y los marcadores inflamatorios en pacientes con periodontitis [Subramanian *et al.*, 2013; Suresh *et al.*, 2013].

Las estatinas son uno de los medicamentos más recetados en la prevención primaria y secundaria para pacientes con enfermedad cardiovascular [Taylor *et al.*, 2013; Chou *et al.*, 2016]. Diferentes estudios clínicos han informado que las estatinas producen beneficios a nivel cardiovascular y pueden mejorar la condición periodontal [Lindy *et al.*, 2008; Saxlin *et al.*, 2009] También se ha encontrado que la dosis alta de atorvastatina y rosuvastatina se asocian con una reducción de la inflamación periodontal ya que las estatinas tienen importantes efectos antiinflamatorios e inmunitarios [Subramanian *et al.*, 2013; Gualtero *et al.*, 2017]

## **2.5 Enfermedad periodontal y riesgo cardiovascular**

La enfermedad periodontal es una enfermedad inflamatoria multifactorial crónica causada por microorganismos anaerobios Gram negativos y caracterizada por la destrucción progresiva de los tejidos de soporte del diente [Flemming, 1999]. La infección periodontal conduce a la entrada de bacterias o sus productos en el torrente sanguíneo que activan la respuesta inflamatoria sistémica y favorece la formación de ateromas, su maduración y exacerbación [Tonetti *et al.*, 2013].

Durante 2009 a 2010, el 45% de los adultos entre los 45-64 años presentaron periodontitis moderada y severa en los Estados Unidos. En este grupo de edad la prevalencia de periodontitis para los hispánicos fue del 59%. En el grupo de edad de 65 a 74 años la

prevalencia de periodontitis moderada y severa fue del 58%, y así mismo fue más alta para los hispanicos (74%) [Eke *et al.*, 2012].

Según el IV estudio nacional de salud bucal de Colombia ENSAB IV, el 61.8% de la población evidencia periodontitis en sus diferentes grados de severidad, siendo la más frecuente la periodontitis moderada, presente en el 43.46% de los sujetos, seguida por 10.62% con periodontitis avanzada [Ministerio de Salud Colombia, 2014].

En 1999 se publicó el primer estudio integrativo de la asociación entre enfermedad periodontal y cardiovascular y se han publicado más de 5 revisiones sistemáticas. Estos estudios han demostrado que la enfermedad periodontal presenta una asociación leve que varía entre un OR de 1.14 a 1.34 [Janket *et al.*, 2003; Bahekar *et al.*, 2007; Humphrey *et al.*, 2008]. Sin embargo, análisis de subgrupos indican que la exposición a la infección [ $> 15$  años], muestran un aumento del OR a 1.67 (IC<sub>95</sub> 1.27, 2.2) [Humphrey *et al.*, 2008].

La prevalencia de la enfermedad periodontal en pacientes con SCA se ha estudiado en algunas poblaciones. Estos estudios indican que los pacientes con SCA agudo tienen una prevalencia más alta de periodontitis que la población general. En 2009, Stein *et al.*, realizaron un estudio de pacientes con SCA en comparación con los controles, y los pacientes con SCA tuvieron un número elevado de sitios con bolsas  $> 4$  mm y un aumento de la inflamación clínica y de patógenos periodontales. Czerniuk *et al.* 2004, también reportaron un aumento en la inflamación clínica, la profundidad de la bolsa y la pérdida de inserción clínica en pacientes con SCA. La importancia de la inflamación crónica en la aterosclerosis se ha discutido ampliamente, y la enfermedad periodontal es una importante fuente de inflamación. Las personas con SCA y periodontitis severa tienen un mayor riesgo de un evento recurrente que las personas sin enfermedad periodontal o con formas leves de periodontitis [Renvert *et al.*, 2010]. Así mismo, las personas con enfermedad periodontal severa son dos veces más propensas a tener un evento recurrente que los participantes sin enfermedad periodontal o formas leves de enfermedad y pacientes con periodontitis menores de 65 años tienen un OR 5,0 (IC 95% 1,02 a 24,55) para un evento cardiovascular recurrente [Dorn *et al.*, 2010].

## **2.6 Microorganismos Periodontopáticos**

### **2.6.1 Porphyromonas gingivalis**

*P. gingivalis* juega un papel importante en la progresión de la periodontitis crónica. Darveau et al. en 2004, clasificaron este microorganismo anaerobio negro pigmentado, Gram negativo como un patógeno periodontal. En el crecimiento in vitro de *P. gingivalis* y el análisis de sus diversos componentes (es decir, polisacárido lipoproteínas, proteínas de membrana externa (proteasas), y los productos finales del metabolismo), se revela que puede producir una gama considerable de factores de virulencia. Este microorganismo ha sido reportado como un miembro importante de la microbiota patógena en diversas enfermedades periodontales, que se caracterizan por la pérdida de hueso alveolar. Como parte del repertorio de factores de virulencia de *P. gingivalis*, se ha demostrado que poseen distintas moléculas o estructuras que son esenciales para las interacciones con el huésped.

El evento inicial en la patogenicidad de *P. gingivalis* es su interacción (adherencia) en la cavidad oral, para lograr esto, *P. gingivalis* emplea varios componentes bacterianos: fimbrias, proteasas, hemaglutininas y lipopolisacárido. Específicamente, esta especie ha demostrado ser capaz de adherirse a una variedad de tejidos del huésped y las células, y para invadir estas células y multiplicarse. La interacción de *P. gingivalis* y otros miembros del complejo rojo con las células epiteliales en el entorno subgingival ofrece una excelente estrategia para la destrucción final de los tejidos del huésped. [Stanley et al. 2005]. Esta bacteria gramnegativa ha sido aislada en placas ateroscleróticas [Okuda et al., 2001; Cavrini et al., 2005; Kozarov et al., 2015] y es la bacteria que más ha sido estudiada en la relación de periodontitis y enfermedad cardiovascular. En estudios serológicos recientes, los niveles elevados de anticuerpos de *P. gingivalis*, se ha encontrado asociada con enfermedad cardiovascular prevalente, alto grado de estenosis en segmentos de la placa y la incidencia de infarto agudo de miocardio, y también ha sido implicada en alteraciones del metabolismo lipídico [Pussinen et al. 2005]. Brodala et al [2005], demostraron en un modelo animal que *P. gingivalis* inducía lesiones coronarias y aceleraba la arterosclerosis.

### 2.6.2 *Treponema denticola*

Es una bacteria Gram negativa anaerobia estricta de gran movilidad y ha sido estimada en el 50% del total de bacterias presentes en una lesión periodontal. El perfil de la membrana externa es similar, si no idéntica a la de otras bacterias Gramnegativas. El contenido de lípidos de la membrana externa se compone principalmente de lípidos basados en glicerol, que están conectados a varios azúcares principales. En cuanto a la coagregación

bacteriana *T. denticola* interactúa con otras especies bacterianas orales, en particular *P. gingivalis* y *F. nucleatum*. De igual forma, se ha demostrado que se unen a una variedad de superficies orales, incluyendo la superficie del diente, a proteínas celulares de la matriz, incluyendo laminina, fibronectina, y heparina, y células huésped, tales como fibroblastos gingivales humanos. Otro factor importante es que posee varias peptidasas asociadas con su membrana externa. Una de ellas, una proteasa específica prolifilfenilalanina parece ser importante en su virulencia. [Stanley *et al.* 2005]. ADN de *T. denticola* ha sido encontrado en lesiones arterioscleróticas [Okuda *et al.*, 2001, Cavrini *et al.*, 2005] y se ha encontrado que es capaz de activar células endoteliales e inducir la expresión de IL8 y proteína quimioattractante de macrófagos (MCP1) [Okuda *et al.*, 2001], de esta manera contribuir a la iniciación de la enfermedad cardiovascular arteroesclerótica y sus complicaciones agudas.

### 2.6.3 *Tannerella forsythia*

El tercer miembro del complejo rojo de Socransky, es una bacteria fusiforme anaerobia Gram negativa. *T. forsythia* expresa un sólido repertorio enzimático relacionado con su fisiología y se caracteriza por ser asacarolítica y produce una actividad enzimática peptidasa que determina los grados benzoil-DL-arginina naftilamida (BANA), la actividad de la cual parece estar relacionada con los sitios de la destrucción del tejido periodontal que fue descrita originalmente como una proteasa similar a la tripsina. Este microorganismo expresa una serie de actividades enzimáticas y proteolíticas que podrían contribuir a su capacidad para competir eficazmente en el complejo biofilm del surco gingival. Varios informes han puesto de relieve el papel de la envoltura celular de lipoproteínas como un importante factor de virulencia en las actividades de las especies patógenas Gram negativas seleccionadas.

La lipoproteína de micoplasma se ha encontrado capaz de inducir Toll-like receptor 2 y la muerte celular mediada por caspasa. Además, *T. forsythia* produce lipoproteínas (BFLP) que se muestran para activar los fibroblastos gingivales y producir niveles elevados de interleuquina-6 y factor de necrosis tumoral- $\alpha$ . El BFLP también induce por el factor nuclear kappaB la producción de fibroblastos y las células THP-1, una línea celular de monocitos humanos mielo supresión. Además, se sabe que *T. forsythia* sintetiza una sialidasa y una enzima similar a tripsina, que se cree que participan en la virulencia de las células huésped. [Stanley *et al.* 2005].

Los niveles elevados de LDL y CT en pacientes con periodontitis se han relacionado principalmente con presencia de *T. forsythia*, lo cual puede deberse a propiedades específicas del microorganismo como son el LPS y la proteína de superficie BspA. Respecto a esta proteína se ha evaluado también su efecto en la disminución de la expresión de genes involucrados con el metabolismo lipídico, principalmente los genes LXR $\alpha$ , LXR $\beta$  y ABCA1, considerados reguladores del colesterol y la homeostasis lipídica [Lee *et al.*, 2014].

#### 2.6.4. *Eubacterium nodatum*

El *E. nodatum* es una bacteria Gram positiva miembro de la flora oral de algunos pacientes con periodontitis crónica. Estas especies han sido consideradas como especies de puente relacionadas tanto a su capacidad fisiológica de usar y liberar sustancias nutritivas en las biopelículas, como al reconocimiento de que expresan estructuras de superficie celular y pueden unirse a los colonizadores tempranos y a los miembros del complejo rojo y se ha añadido recientemente a las bacterias del complejo rojo, que son los más asociados con la enfermedad [Stanley *et al.*, 2005].

#### 2.6.5 *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

*A. actinomycetemcomitans* es un cocobacilo, no móvil, no esporulado, capsulado, con fimbrias, anaerobio facultativo que se desarrolla mejor en condiciones de anaerobiosis. Su pared celular presenta las llamadas endotoxinas o lipopolisacáridos típico de una bacteria Gram negativa. Presenta fimbrias, vesículas, así como produce un material amorfo extracelular proteico, que le permite adherirse a las células huésped, siendo esta adherencia el primer paso de todo proceso infeccioso. *A. actinomycetemcomitans* está asociado con la activación temprana de linfocitos T supresora, así como de inhibición de inmunoglobulinas IgG, IgM por células B. Otros factores que podrían aumentar su virulencia, son la producción de bacteriocinas, que producen un antagonismo bacteriano contra *S. mutans* y otros microorganismos de la cavidad oral. *A. actinomycetemcomitans* altera la quimiotaxis de neutrófilos, ya que producen una molécula de bajo peso molecular, que inhibe la sustancia quimio atrayente FMLP. Produce intraleucocitariamente catalasa y superóxido dismutasa inhibiendo la destrucción intracelular así también presenta plásmidos y bacteriófagos. Su agresividad se debe a muchos factores de virulencia ya mencionados,

que, actuando en un huésped con algún grado de susceptibilidad, activa su mecanismo de proliferación y destrucción, causando un gran daño al periodonto, pero no todas las cepas tienen la misma importancia sino las que presentan ciertas características, como una mayor activación de su leucotoxína, que tiene dos funciones bien marcadas, daño de células de defensa y reabsorción ósea. El daño producido por esta bacteria es rápido, más aún si se acompaña de abundante biofilm alrededor del diente, llegando a deteriorar el periodonto con formación de bolsa periodontal, pérdida de inserción, amplia movilidad del diente y con el tiempo pérdida dental [Stanley *et al.*, 2005]. A.a ha sido aislada en placas arteroescleróticas [Okuda 2001, Cavrini *et al.*, 2005]. Sakurai *et al.* [2007] demostraron que los niveles de esta bacteria se encontraban más elevados en pacientes con SCA en comparación con pacientes con enfermedad coronaria isquémica.

## **2.7 Progresión de Periodontitis**

La progresión de la periodontitis se ha determinado en estudios longitudinales que han examinado la historia natural de esta condición. El monitoreo periodontal longitudinal en poblaciones no tratadas y sujetos con acceso a diferentes niveles de cuidado oral revelan patrones comunes de la progresión de la enfermedad. Aunque los promedios anuales de progresión varían ampliamente, la tendencia es una progresión lenta de la enfermedad, con un evento esporádico de progresión significativa, y la mayoría de los sitios progresivos se concentran en un pequeño número de sujetos. Aunque la pérdida de inserción puede afectar cualquier diente y cualquier sitio de la boca, la progresión de la enfermedad periodontal parece ocurrir primero en premolares y molares. La profundización de las bolsas parece ser el modelo de progresión en sujetos mayores. Las bolsas se desarrollan principalmente en los sitios interproximales y los sitios vestibulares y linguales medios desarrollan destrucción tisular a través de la recesión gingival. La enfermedad parece progresar en mayor grado en los sitios que han sufrido previamente pérdida de inserción, sin embargo, se pueden afectar sitios que no han sufrido pérdida de inserción previa, lo cual se puede evidenciar en sujetos con muchos sitios con pocas profundidades de sondaje [Teles R., *et al.* 2017].

### **2.7.1 Definición de caso de progresión de enfermedad periodontal:**

El consenso del quinto Workshop europeo en periodoncia en 2005 propone la siguiente definición de caso de progresión de periodontitis: [Tonetti *et al.*, 2005].

1. Presencia de  $\geq 2$  dientes que demuestren pérdida longitudinal del nivel de inserción proximal de  $\geq 3$ mm.
2. En situaciones que se requiera substituir se realiza análisis radiográfico de pérdida ósea de  $\geq 2$ mm en  $\geq 2$  dientes.

### *2.7.2 Factores asociados a la progresión de la periodontitis*

En la actualidad los métodos de diagnóstico periodontal se basan en la evaluación de parámetros que evalúan la destrucción periodontal. Los factores clínicos que se han asociado a la pérdida de inserción clínica son nivel de inserción, profundidad al sondaje inicial, bolsas mayores a 5 mm, así como el hábito de fumar, la presencia de bacterias periodontopatógenas y patologías sistémicas como diabetes. [Haffajee *et al.*, 1991; Heitz, 2005]. Kaye *et al.* [2016], plantearon que el síndrome metabólico es un predictor de deterioro de la condición periodontal. Adultos con síndrome metabólico tuvieron mayor probabilidad de presentar pérdida de inserción  $\geq 3$  mm que aquellos sin este síndrome.[Iwasaki *et al.* 2015] En el estudio de Heredia *et al.* [2017], se observó que la condición periodontal inicial de los sitios especialmente relacionados con el nivel de inserción  $>5$  mm y las condiciones inflamatorias sistémicas del paciente al inicio del estudio fueron los factores locales predictores de pérdida de inserción en estos pacientes que presentaban una patología sistémica como la Artritis Reumatoide.

Teles *et al.* [2018], basándose en modelos lineales mixtos de la pérdida de inserción periodontal, determinaron que la progresión periodontal se presentaba principalmente en los sitios interproximales de los molares con bolsas profundas.

### **2.8 Manejo del paciente con riesgo cardiovascular**

La OMS en su Guía para la estimación y el manejo del riesgo cardiovascular para la prevención de las enfermedades cardiovasculares establece que las personas con enfermedad cardiovascular establecida tienen un riesgo muy alto de presentar episodios cardiovasculares recurrentes. Con estos pacientes no es necesario usar tablas de riesgo para tomar decisiones terapéuticas. El objetivo de la aplicación de sus recomendaciones es prevenir la aparición de episodios cardiovasculares recurrentes reduciendo el riesgo

cardiovascular [OMS, 2007]. Esta guía de manejo incluye: abandono del tabaco, cambio en la dieta diaria con disminución en el total calórico, grasas sobresaturadas y de consumo de sal a menos de 5g al día, inclusión en rutinas de actividad física de intensidad leve o moderada, control de peso y evitar consumo de alcohol. Se recomienda un manejo farmacológico con medicamentos antihipertensivos en aquellos pacientes que se superen medidas de 140/90 mmHg, medicamentos hipolipemiantes como estatinas, antiagregación plaquetaria con aspirina y clopidogrel, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA) principalmente si son hipertensos, diabéticos o con mala función ventricular, betabloqueadores posterior al infarto al miocardio y anticoagulantes dependiendo de los casos específicos [OMS, 2007].

### **2.9 Programas de rehabilitación cardiovascular**

El tratamiento de estos pacientes que han presentado eventos coronarios se basa en programas de rehabilitación cardiaca ambulatoria y prevención secundaria (RC/PS), los cuales se reconocen como un componente clave para los pacientes con una variedad de condiciones cardiovasculares, incluyendo la angina de pecho estable, infarto de miocardio reciente o síndrome coronario agudo. Además de mejorar la adherencia a los medicamentos y recomendaciones de estilo de vida, mejora de la calidad de vida y el bienestar psicosocial y aumenta la capacidad funcional. La investigación reciente ha demostrado que la participación en los programas de RC/PS reduce la mortalidad a los 5 años de un 25 % a un 46 % y recurrencia infarto de miocardio no fatal en un 31%, al igual que muchas otras intervenciones terapéuticas, además, existe evidencia de que los que participan en más sesiones RC/PS obtienen mayores beneficios [King *et al.*, 2012].

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades cardiovasculares incluyen aterosclerosis, síndrome coronario agudo y accidente cerebrovascular siendo las responsables del 40% de las muertes en el mundo. Aunque han sido establecidos los principales factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares, una gran cantidad de individuos no presentan los factores de riesgo tradicionales como tabaquismo, obesidad, hipercolesterolemia, hipertensión o diabetes. La importancia del papel de la infección y la inflamación en la iniciación y la progresión de la arterioesclerosis es ampliamente aceptada [Seymour *et al.*, 2007].

La enfermedad periodontal es considerada una enfermedad infecciosa e inflamatoria de alta prevalencia en el mundo causada por una respuesta del sistema inmunológico, la cual se origina en la presencia de bacterias en el biofilm dental [Flemming, 1999], que inducen una respuesta inflamatoria a nivel de los tejidos periodontales ocasionando la producción de citoquinas y otros mediadores pro-inflamatorios, así como la activación del sistema inmune adaptativo lo que hace que dicha condición tenga un patrón de cronicidad [Tonetti *et al.*, 2013]. Esta infección, parece perpetuar una respuesta sistémica mediada por antígenos de bacterias que activan anticuerpos, células endoteliales y monocitos generando un aumento en los niveles circulantes de citoquinas, proteínas de fase aguda, factores proinflamatorios y procoagulantes que aumentan el riesgo cardiovascular [Slade *et al.*, 2003; Joshipura *et al.*, 2004; Persson *et al.*, 2005; Paraskevas *et al.*, 2008].

Se ha establecido que la enfermedad periodontal está asociada con una probabilidad aumentada de enfermedad cardiovascular [Blaizot *et al.*, 2009]. Sin embargo, dicha asociación en la actualidad no es lo suficientemente consistente [Tonetti *et al.*, 2013]. De esta manera, se ha recomendado la necesidad de ampliar los estudios para determinar la existencia de evidencias epidemiológicas que permitan concluir la relación entre la enfermedad periodontal y enfermedades cardiovasculares, tales como: la enfermedad coronaria isquémica, síndrome coronario agudo, falla cardíaca y enfermedad arterial periférica, consideradas las causas principales de las enfermedades crónicas en los países industrializados en el último siglo [Van Dyke *et al.*, 2009; D'Aiuto *et al.*, 2013].

Algunos estudios se han basado en la hipótesis de que la periodontitis es un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares debido a que ambas condiciones comparten factores de riesgo, tales como: la edad, el tabaquismo, el estrés y un nivel socioeconómico

bajo, entre otros, además de la liberación de moléculas mediadoras de inflamación crónica que exacerbaban las condiciones clínicas, como la producción de proteína C reactiva (PCR) y citoquinas pro-inflamatorias en circulación que inducen leucocitosis y contribuyen a la perturbación del endotelio vascular induciendo la formación de placas ateromatosas [Van Dyke *et al.*, 2013]; de otro lado, la continua producción de citoquinas pro-inflamatorias y de PCR pueden contribuir a la desestabilización de dichas placas y desencadenar un evento cardiovascular agudo como por ejemplo, el infarto agudo al miocardio; es por ello que algunas investigaciones indiquen que la evaluación de la PCR o el nivel de fibrinógeno en personas con riesgo intermedio para un evento cardiovascular podría ayudar a prevenir nuevos eventos [Kaptoge *et al.*, 2012].

A los pacientes que han sufrido de un síndrome coronario agudo se les indica un manejo farmacológico que incluye antiagregación plaquetaria dual, antihipertensivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de los receptores de la angiotensina, medicamentos hipolipemiantes como las estatinas y beta bloqueadores, combinado con cambios en el estilo de vida. También, se les indica el ingreso a un programa de rehabilitación cardiovascular que además de mejorar la adherencia a los regímenes de medicación y recomendaciones de estilo de vida, mejora de la calidad de vida, el bienestar psicosocial y aumenta la capacidad funcional de estos pacientes [Jneid *et al.*, 2012]. Sin embargo, poco se ha estudiado cómo evoluciona la enfermedad periodontal y los marcadores proinflamatorios de los pacientes con periodontitis en pacientes que han sufrido síndrome coronario agudo con un esquema de medicamentos antiinflamatorios como son las estatinas, y con la recuperación de la función cardiovascular del programa de rehabilitación cardíaca [OMS, 2007]. El uso de estatinas ha demostrado reducir la inflamación de los tejidos periodontales y los marcadores inflamatorios en pacientes con periodontitis y podrían tener un efecto en la estabilización del estado periodontal en pacientes que han sufrido un evento coronario [Subramanian *et al.*, 2013, Suresh *et al.*, 2013].

Algunos estudios han reportado un deterioro de la condición periodontal y un sobrecrecimiento de microorganismos periodontopáticos en pacientes que han sufrido un evento coronario reciente [Gotsman *et al.*, 2007]. Aunque las guías actuales establecen que los procedimientos periodontales son considerados de bajo riesgo en pacientes que han sufrido un evento coronario y pueden ser realizados cuando la capacidad funcional es restablecida y bajo recomendación médica [Pickett *et al.*, 2010], el tratamiento periodontal

invasivo aumenta los marcadores proinflamatorios de manera significativa a corto plazo [D'Aiuto *et al.*, 2004; Tonetti *et al.*, 2007]. Recientemente, se reportó un ligero aumento en el riesgo a eventos cardiovasculares en pacientes sometidos a tratamientos dentales invasivos [Minassian *et al.*, 2010]. Por otra parte, las guías de manejo perioperatorio del paciente anticoagulado y antiagregado hacen énfasis en evaluar el riesgo individual de cada paciente tanto de evento tromboembólico como de sangrado durante y después de algún procedimiento no cardíaco a realizar [Baron *et al.*, 2013, Douketis *et al.*, 2012, Díaz *et al.*, 2012]. En lo posible, los procedimientos electivos que produzcan sangrado, deberían ser aplazados hasta que el riesgo asociado a la suspensión de la terapia antiagregante o anticoagulante, sea el más bajo posible [Baron *et al.*, 2013; Douketis *et al.*, 2012; Lee *et al.*, 2009]. Esta limitante para la intervención periodontal llevó a investigar si el manejo con fármacos especialmente estatinas y los beneficios de programa de rehabilitación cardiovascular influyeron sobre la condición periodontal y en los marcadores inflamatorios de los pacientes que ingresaron con enfermedad periodontal durante los primeros 6 meses post-evento durante el período de recuperación de la función cardiovascular.

#### 4. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad periodontal es una enfermedad infecciosa de etiología multifactorial que induce una respuesta inflamatoria tanto local como sistémica. Varios estudios realizados durante los últimos años han evaluado esta asociación apoyados en la hipótesis de que la enfermedad periodontal es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular aterosclerótica y sus complicaciones como son los síndromes coronarios agudos. Ambas patologías comparten factores de riesgo en común, y se ha encontrado una alta prevalencia de enfermedad periodontal en pacientes que han sufrido un SCA (entre 12% y 97.6%) [Janket *et al.*, 2003; Humphrey *et al.*, 2008; Mendoza *et al.*, 2017]. Los protocolos de atención al paciente post-evento cardiovascular no incluyen el tratamiento de procesos infecciosos crónicos como la enfermedad periodontal. Sin embargo, todos los pacientes del programa de rehabilitación cardiovascular son tratados según las guías de manejo de SCA con medicamentos con efecto antiinflamatorios (estatinas) que pueden tener un impacto sobre la condición periodontal. No se han realizado estudios que evalúen los cambios de la condición periodontal en pacientes que han sufrido un SCA y se encuentran en un programa de rehabilitación cardiovascular. Por esta razón se considera importante evaluar la evolución de la enfermedad periodontal durante la fase de rehabilitación cardíaca en pacientes que han sufrido un evento coronario agudo, para establecer si la medicación y el programa de rehabilitación logran estabilizar periodontalmente a estos pacientes sin ningún tipo de intervención periodontal durante los primeros 6 meses post-evento. Este estudio constituye un punto de partida para establecer si es necesaria o no la intervención de la enfermedad periodontal en este periodo, dentro de un manejo multidisciplinario.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 OBJETIVO GENERAL**

Evaluar los cambios en la condición periodontal y en los marcadores proinflamatorios de los pacientes con periodontitis que ingresan al programa de rehabilitación cardiovascular después de sufrir un Síndrome coronario agudo en la Fundación clínica Shaio.

### **5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Evaluar la incidencia en la progresión de la enfermedad periodontal en pacientes con SCA atendidos en el programa de rehabilitación cardíaca a los 3 meses y a los 6 meses de su ingreso por sujeto y por sitios afectados.
- Evaluar los cambios en los índices clínicos periodontales durante el periodo de estudio y en los pacientes que progresaron y que no progresaron durante el seguimiento.
- Evaluar los cambios microbiológicos durante el periodo de estudio y en los pacientes que progresaron y que no progresaron durante el seguimiento.
- Evaluar la condición cardiovascular por indicadores de control metabólico iniciales en pacientes que progresaron y no progresaron durante el seguimiento.
- Cuantificar los niveles séricos de PCRus, en pacientes con SCA y periodontitis durante el programa de rehabilitación cardíaca de la Fundación Clínica Shaio, evaluados al inicio del programa y a los 6 meses de su ingreso.
- Evaluar los factores de riesgo cardiovascular, periodontales clínicos y microbiológicos asociados a los pacientes que no redujeron los niveles de PCRus por debajo del riesgo cardiovascular en pacientes con SCA durante el programa de rehabilitación cardíaca de la Fundación Clínica Shaio.

- Evaluar los factores de riesgo cardiovascular, periodontales clínicos y microbiológicos asociados a los pacientes que progresaron y no progresaron durante el seguimiento.
- Evaluar eventos adversos serios cardiovasculares que requieran hospitalización en pacientes con SCA y periodontitis durante el programa de rehabilitación cardiaca de la Fundación Clínica Shaio durante el tiempo de estudio.

## 6. MATERIALES Y MÉTODOS

### **6.1 Tipo de estudio.**

Ensayo clínico no controlado de antes y después.

### **6.2 Universo o Población de referencia:**

Se revisaron 501 historias clínicas de pacientes que ingresaron al programa de Rehabilitación cardiaca con Diagnóstico de Síndrome Coronario Agudo tratados con Stent de junio de 2015 a febrero de 2017. De estos pacientes elegibles, se excluyeron 418 por comorbilidades y edad > a 70 años. De los 114 sin comorbilidades, se excluyeron 31 por otros criterios (menos de 6 dientes en boca, edentulismo, tratamiento periodontal reciente, o no quisieron participar). Los 83 pacientes restantes ingresaron al estudio de Prevalencia de Enfermedad periodontal en pacientes con Síndrome Coronario Agudo que ingresaron al programa de rehabilitación cardiaca de la Fundación clínica Shaio, ubicada en la ciudad de Bogotá, Colombia de junio de 2015 a febrero de 2017. Se incluyeron pacientes hasta los 70 años, de ambos sexos que firmaron el consentimiento informado. 60 pacientes con Diagnóstico de Periodontitis ingresaron al estudio.

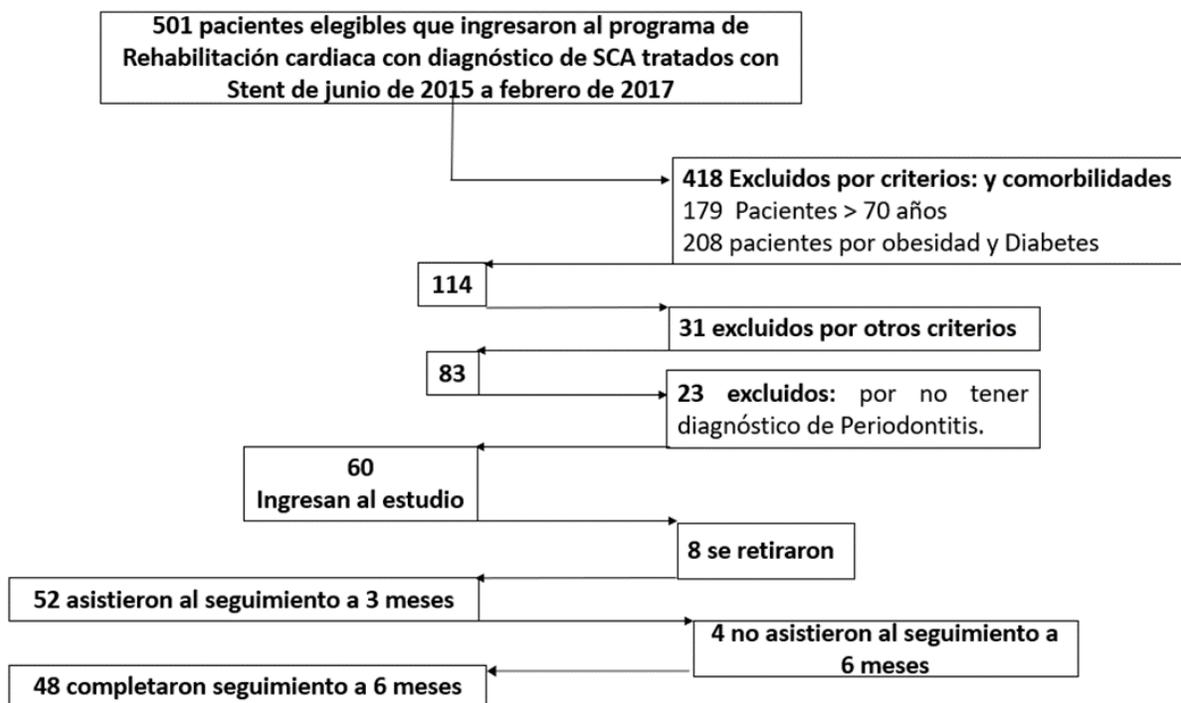
### **6.3 Población y muestra:**

Ingresaron al estudio 60 pacientes con periodontitis al iniciar el programa de rehabilitación cardiaca, provenientes del estudio de prevalencia de la enfermedad periodontal en pacientes con síndrome coronario agudo del programa de rehabilitación cardiaca, que se realizó simultáneamente. Se evaluaron 52 pacientes que continuaron en el seguimiento y completaron dos controles, y de estos, 48 pacientes que completaron los tres controles del estudio. Se utilizó un muestreo por conveniencia y los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron incluidos secuencialmente.

**6.4 Técnica de muestreo:** No probabilístico, secuencial. Se incluyeron todos los pacientes (60) que ingresaron al programa de rehabilitación cardiaca con diagnóstico de SCA, aceptaron participar, cumplieron criterios de selección y firmaron un consentimiento informado.

Basado en un estudio piloto previo con 20 pacientes de la misma población en la Clínica Shaio, se realizó un cálculo de muestra con el test de Log Rank, con un poder del 80% y una confiabilidad del 5% basados en la incidencia de progresión de la periodontitis en pacientes con lesiones avanzadas (Nivel de inserción >2.5) del 70% vs incidencia de progresión en pacientes con menor severidad 30%, aplicando una probabilidad de pérdida de datos del 10%, para una muestra de 60 pacientes.

### 6.5 FLUJOGRAMA



### 6.6 Criterios de inclusión:

- Síndrome coronario agudo con o sin elevación del ST en el último mes a la evaluación clínica periodontal.
- Pacientes con periodontitis
- Paciente estable (Tensión arterial <140/90 mm Hg, sin angina, sin disnea, sin arritmias y con saturación > al 90%)

- Menor o igual a 70 años
- Pacientes sometidos a angioplastia con colocación de Stent.
- Pacientes manejados según el protocolo atención del paciente con síndrome coronario agudo de la clínica Shaio.

#### **6.7 Criterios de exclusión:**

- Pacientes con diabetes mellitus
- Pacientes con trasplante cardiaco
- Pacientes revascularizados quirúrgicamente
- Pacientes con enfermedad coronaria no tratada completamente
- Pacientes con alto riesgo a endocarditis infecciosa
- Paciente con obesidad.
- Paciente VIH +
- Paciente con enfermedades autoinmunes
- Historia de infección aguda en los últimos 3 meses
- Antibioticoterapia en los últimos 3 meses
- Pacientes con menos de 6 dientes en boca
- Pacientes con tratamiento periodontal en los últimos de 6 meses
- Paciente con mala condición oral que puede exacerbarse durante el seguimiento y amerita tratamiento de urgencia.

**6.8 Métodos:** A cada paciente se le explicó el propósito del estudio y se le entregó un consentimiento informado el cual fue firmado delante de dos testigos.

##### *6.8.1 Objetivo 1:*

Evaluar la incidencia en la progresión de la enfermedad periodontal en pacientes con SCA atendidos en el programa de rehabilitación cardiaca a los 3 meses y a los 6 meses de su ingreso por sujeto y por sitios afectados.

#### *6.8.1.1. Selección de pacientes del Programa de Rehabilitación cardiovascular:*

Se revisaron los registros de los pacientes que sufrieron un SCA en las 6 a 8 semanas recientes, cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, y se inscribieron para iniciar el programa de Rehabilitación cardíaca de la Clínica Shaio, en el cual fueron tratados bajo un esquema de medicamentos similar según las guías de manejo de SCA, el cual consistió en tratamiento con un IECA (Inhibidor de la enzima convertidora de Angiotensina) un betabloqueador, antiagregación plaquetaria dual con ASA y tianopiridinas (clopidogrel, Prasugrel, ticagrelor), además de un esquema de ejercicio monitorizado con un promedio 36 a 40 de sesiones de 1 hora, citas de control de factores de riesgo, cita con nutricionista y psicología [Jneid *et al.*, 2012, King *et al.*, 2012]

#### *6.8.1.2 Valoración periodontal:*

A cada paciente se le evaluaron índices clínicos tomados por un periodoncista calibrado con un nivel de precisión mayor al 90% (ICC 0.90). Las mediciones fueron tomadas al inicio del programa, a los tres meses y a los 6 meses de su ingreso.

Se tomaron los siguientes índices en el siguiente orden con una sonda UNC 15:

- 1) Índice Gingival (Loe, 1967): Se realizó valoración de la presencia o no de cambio de color en la encía.
- 2) Índice de Placa (Silness y Loe, 1964): se valoró la presencia o ausencia de placa bacteriana en la superficie dental por medio de la sonda periodontal sobre la superficie dentaria.
- 3) Profundidad de la Bolsa: la profundidad de la bolsa se midió desde el margen hasta el fondo del surco.
- 4) Nivel de Inserción: se tomó la distancia en milímetros de la UAC al fondo de la bolsa.
- 5) Sangrado al Sondaje: el sangrado se evaluó como positivo o negativo después de realizar el sondaje.

#### *6.8.1.3 Definición de caso de Periodontitis:*

Se incluyeron todos los pacientes con periodontitis que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Se utilizaron los criterios del Centro de control de Enfermedades (CDC) que clasifica la periodontitis de acuerdo con los siguientes criterios [Eke *et al.*, 2009]:

- Periodontitis leve:  $\geq 2$  sitios interproximales con pérdida de inserción  $\geq 3$  mm y  $\geq 2$  sitios interproximales con bolsa periodontal  $\geq 4$  mm (no en el mismo diente) o 1 sitio con profundidad de bolsa  $\geq 5$  mm.
- Periodontitis moderada:  $\geq 2$  sitios interproximales con pérdida de inserción  $\geq 4$  mm (no en el mismo diente) o  $\geq 2$  sitios interproximales con bolsa periodontal  $\geq 5$  mm (no en el mismo diente).
- Periodontitis Avanzada:  $\geq 2$  sitios interproximales con pérdida de inserción  $\geq 6$  mm (no en el mismo diente) y  $\geq 1$  sitio interproximal con bolsa periodontal  $\geq 5$  mm.

#### *6.8.1.4 Progresión de Periodontitis:*

##### Análisis por Sujeto:

La progresión por sujeto fue establecida utilizando los criterios del Consenso de la Academia Europea de Periodoncia [Tonetti *et al.*, 2005], que define progresión de la periodontitis como la presencia de 2 o más dientes con pérdida de inserción proximal  $\geq 3$  mm en un seguimiento longitudinal a los tres y a los seis meses, se registró en una base de datos de Excel la variable progresión categorizada como progresivos y no progresivos. En el análisis por sujeto, se obtuvieron las frecuencias de pacientes que presentaron y no presentaron progresión de periodontitis para evaluar la incidencia de progresión en el tiempo (T1 = 3 meses y T2 = 6 meses). También se estableció la incidencia según clasificación por severidad de la periodontitis.

La severidad de progresión por sujeto, se clasificó por el número de dientes que presentaron al menos dos sitios con pérdida de inserción  $\geq 3$  mm en T1 y en T2. Los pacientes fueron clasificados en baja progresión 0-2 dientes con pérdida de inserción, moderada de 3 a 4 dientes con pérdida de inserción y alta progresión con 5 o más dientes con pérdida de inserción.

##### *Análisis por sitio:*

Se consideró sitio progresivo aquellos que presentaron pérdida de inserción  $\geq$  a 3mm en T1 o T2. Se establecieron las frecuencias de sitios que presentaron y no presentaron progresión de periodontitis en el tiempo. La progresión por sitio también se evaluó de acuerdo a la clasificación de diagnóstico periodontal inicial. Con respecto a la clasificación de la severidad por sitios, se categorizó la progresión como baja: 0-2 sitios, media: 3-5 sitios, y alta: más de 5 sitios en progresión.

Para establecer diferencias de la incidencia de la pérdida de inserción por sujeto y por sitio de acuerdo al diagnóstico periodontal se realizó una prueba de Chi cuadrado/exacta de Fisher con un nivel de significancia del 5%.

#### *6.8.2 Objetivo 2:*

Evaluar los cambios en los índices clínicos periodontales durante el periodo de estudio y en los pacientes que progresaron y que no progresaron durante el seguimiento.

##### *6.8.2.1 Valoración periodontal:*

A cada paciente se le evaluaron índices clínicos tomados por un periodoncista calibrado con un nivel de precisión mayor al 90% (ICC 0.90). Las mediciones fueron tomadas al inicio del programa, a los tres meses y a los 6 meses de su ingreso. Se tomaron los siguientes índices en el siguiente orden con una sonda UNC 15: índice Gingival (Loe, 1967), índice de Placa (Silness y Loe, 1964), profundidad de la bolsa, nivel de Inserción y sangrado al Sondaje, y se estableció la progresión por sujeto utilizando los criterios del Consenso de la Academia Europea de Periodoncia [Tonetti *et al.*, 2005], cuyos criterios fueron descritos anteriormente.

Se realizó prueba de Shapiro Wilk para establecer la distribución de los datos de los índices clínicos periodontales. Como la distribución de los datos fue no normal, se obtuvieron la mediana y el rango intercuartil (RIQ) . Se realizó una prueba de Friedman para determinar si existían diferencias significativas entre índices clínicos periodontales a través del tiempo y una prueba de U Mann Whitney fue utilizada como prueba post hoc para establecer diferencias entre los tiempos.

Se compararon los índices clínicos periodontales en sujetos con progresión o sin progresión de la periodontitis a través del tiempo con modelos lineares generalizados.

### 6.8.3 Objetivo 3:

Evaluar los cambios microbiológicos de la flora subgingival durante el periodo de estudio en los pacientes que progresaron y que no progresaron durante el seguimiento.

#### *Análisis Microbiológico:*

A los pacientes diagnosticados con periodontitis se les tomó una muestra de placa bacteriana subgingival con ayuda de puntas de papel cumpliendo con el siguiente protocolo:

Se observó el sextante y se escogió como diente índice el diente que presentó mayor acumulo de placa y coloración rojiza del margen gingival y bolsa periodontal mayor o igual a 4mm, tomando esto como el diente que peores condiciones periodontales presentó. Se secó suavemente con la jeringa triple y se evaluó la presencia de placa supragingival, esta fue retirada con una cureta teniendo en cuenta de no lacerar el tejido para prevenir el sangrado, y retirarla suavemente.

Con la ayuda de una segunda persona, se abrió cada el frasco que contenía las puntas de papel previamente estériles, y se introdujeron dentro del surco gingival dejándolas por 20 segundos; se retiraron cuidadosamente y se depositaron dentro del frasco estéril, siendo selladas inmediatamente y conservadas en cadena de frio.

Se llenaron los datos en la hoja de laboratorio en donde se anotaron los dientes índices y la zona de donde se tomó la muestra, se marcó el tubo con el nombre, la cédula del paciente o código. Se llevó la hoja y la muestra al laboratorio de microbiología oral para ser procesada.

#### *PCRus para detección de DNA de bacterias periodontopáticas*

La detección *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *A. actinomycetecomitans* y *E. nodatum*, en muestras de placa subgingival fue realizada por PCR en tiempo real con cuantificación absoluta que permite confirmar el número de unidades formadoras de colonias (UFC), para la identificación de *P. gingivalis* se emplearon los primers y la sonda de hidrolisis reportados por Boutaga *et al.* 2003; la mezcla de reacción contenía MgCl<sub>2</sub> 3 mM, buffer 1X

[GoTaq Polimerasa® (Promega)], dNTPs 0,1 mM, sonda específica para *P. gingivalis* 0.9µM , primers 1µM y DNA GoTaq Polimerasa® (Promega) 0.125U.

Para *A. actinomycetemcomitans* la mezcla de reacción contenía MgCl<sub>2</sub> 3 mM, buffer 1X [GoTaq Polimerase®] (Promega), dNTPs 0,2 mM, sonda específica para *A. actinomycetemcomitans* 0.5µM, primer sentido 0.3µM, primer antisentido 0.9µM y DNA GoTaq Polimerase® (Promega) 0.125U de acuerdo con el protocolo reportado por Boutaga *et al.*, 2005.

*T. forsythia* fue identificada de acuerdo con el protocolo reportado por Morillo *et al.*, 2004, y las concentraciones ajustadas para la mezcla de reacción constituyó de 3,5mM de MgCl<sub>2</sub>, buffer 1X [GoTaq Polimerase®] (Promega), dNTPs a una concentración de 0.2mM, primers 2µM, sonda específica para *T. forsythia* 0,5 µM y DNA GoTaq Polimerase® (Promega) 0.125U.

Para la identificación de *T. denticola* se siguió el protocolo de Yoshida *et al.*, 2004; la mezcla de reacción contenía 2.25mM de MgCl<sub>2</sub>, buffer 1X [GoTaq Polimerase®] (Promega), dNTPs 1,5mM, primers 0,5 µM, sonda específica para esta bacteria 0,5 µM y DNA GoTaq Polimerase® (Promega) 0.125U.

Para la identificación de *E. nodatum* fueron diseñados los primers usando la secuencia reportada en el GenBank número Z36274.1 que corresponde al gen que codifica para rRNA 16S, las secuencias de los primers y la sonda de hidrolisis se diseñaron usando el programa Primer3Plus (<http://primer3plus.com/>), una vez obtenidas las secuencias la especificidad fue confirmada con Primer-BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>), además de PCR *in silico*. Las condiciones de amplificación fueron estandarizadas y las concentraciones finales para la amplificación fueron 3mM de MgCl<sub>2</sub>, buffer 1X [GoTaq Polimerase®] (Promega), dNTPs 0,1mM, primers 1 µM, sonda específica 0,5 µM, DNA GoTaq Polimerase® (Promega) 0.125U.

Todas las muestras fueron amplificadas en un termociclador BioRad CFX 96 y se sometieron a un ciclo de amplificación inicial de 95°C durante 10 min, seguido de 45 ciclos a 95°C durante 15 s y 60°C durante 1 min.

La cuantificación absoluta se realizó con ayuda de curvas de calibración que se hicieron para cada una de las bacterias con muestras de ADN que tienen cantidades conocidas de bacterias en UFC, los datos fueron pasados a Log10 para realizar el análisis estadístico.

Tanto para las curvas de calibración como para los controles positivos se usaron ADN de cepas de referencia para cada una de las bacterias.

*Curvas de cuantificación:*

Las curvas se hicieron con cepas de referencia de cada una de las bacterias a identificar: *P. gingivalis* (ATCC 33277), *A. actinomycetemcomitans* (ATCC 29522), *T. forsythia* (ATCC 43037), *T. denticola* (ATCC 35405) and *E. nodatum* (ATCC 33099).

Todas las bacterias a excepción de *A. actinomycetemcomitans* fueron sembradas en agar Brucella (BBL Microbiology Systems, Cockeysville, MD, USA) enriquecido 0.3% Bacto Agar, 0.2% de estrato de levadura, 5% de sangre desfibrinada, 0.2% de sangre hemolizada, 5µg de hemina y 0.5 µg menadiona (Sasaki & Takazoe 1982), para *T. forsythia* el medio fue suplementado además con 10mg/Litro de NAM (*N*-Acetylmuramic acid, Sigma® A3007) (Wyss 1989) las cepas fueron incubadas en atmosfera anaeróbica con 9–13% CO<sub>2</sub> y una concentración de oxígeno inferior al 1% (Anaerogen, Oxoid, Hampshire, UK), *P. gingivalis* y *E. nodatum* fueron incubadas durante 7 días, mientras que *T. forsythia* y *T. denticola* fueron incubadas durante 15 días.

*A. actinomycetemcomitans* fue sembrada en agar Dentaid 1 [agar BHI suplementado con 5gr de extracto de levadura, 1,5gr de fumarato de sodio (Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo.) y 1 gr de formato de sodio (Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo.) por litro [Alsina *et al.*, 2001], se incubo en una atmosfera del 5-10% de CO<sub>2</sub> durante 3 días.

Pasado el tiempo de incubación de cada cepa se confirmó la pureza de las colonias y se realizó un inóculo de en caldo BHI (Infusión cerebro corazón) con ayuda del espectrofotómetro con el fin de obtener replicas estandarizadas con la misma cantidad de bacterias, todas las bacterias fueron leídas a una longitud de onda de 620nm, la densidad óptica (OD) para *P. gingivalis* fue de 0.9; para *T. forsythia* fue de 2.0; *A. actinomycetemcomitans* 1,7; *E. nodatum* 1,5 los inóculos fueron realizados por triplicado.

Una vez obtenidos los inóculos se realizaron diluciones seriadas en base 10, 1mL de cada dilución fue plaqueado con el fin de hacer recuento de Unidades Formadoras de Colonias (UFC)/mL, las siembras para cada bacteria fueron hechas en las condiciones previamente mencionadas, pasado el tiempo de incubación de realizó el recuento de UFC/mL. La extracción de ADN se realizó a partir de 1mL del mismo inóculo previamente hecho, de esta manera se pudo confirmar la cantidad de bacterias presentes en cada dilución y se

graficaron las curvas de calibración para cada bacteria con el coeficiente de correlación  $R^2$ , la cuantificación para cada bacteria se realizó basada en cada una de las curvas obtenidas.

#### *Evaluación de los cambios de los microorganismos a través del tiempo*

Se realizó prueba de Shapiro Wilk para establecer si la distribución de los datos del conteo bacteriano de *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola* y *E. nodatum*. Como la distribución de los datos fue no normal, se obtuvieron la mediana y el rango intercuartil (RIQ). Se realizó una prueba de Friedman para determinar si existían diferencias significativas en las medianas de las bacterias a través del tiempo y una prueba de U Mann Whitney fue utilizada como prueba post hoc para comparar las diferencias entre tiempos.

#### *6.8.4 Objetivo 4*

Evaluar la condición cardiovascular por indicadores de control metabólico iniciales en pacientes que progresaron y no progresaron durante el seguimiento.

Se evaluó la condición cardiovascular de acuerdo a los siguientes indicadores de control metabólico y puntos de corte: Diagnóstico cardiovascular inicial (angina inestable, Síndrome coronario agudo sin elevación de ST, síndrome coronario agudo con elevación de ST), Hipertensión arterial ( $\geq 140/90$  mm Hg), colesterol total (normal  $\leq 240$ mg/dL, alto  $> 240$ mg/dL), HDL (normal 40-60mg/dL, bajo  $<60$ mg/dL), LDL (normal  $\leq 160$  mg/dL, alto  $> 160$  mg/dL), TGC (triglicéridos normales  $< 150$ mg/dL, alto  $\geq 150$ mg/dL), PCR (proteína C reactiva no riesgo cardiovascular  $\leq 3$  mg/L, riesgo cardiovascular  $> 3$  mg/L), dosis de estatinas (regular: 40mg, alta 80mg). Se realizó una prueba de Chi cuadrado/ exacta de Fisher para para evaluar la asociación entre los índices de control metabólico cardiovascular mencionados, con progresión y no progresión de periodontitis.

#### *6.8.5 Objetivo 5:*

Cuantificar los niveles séricos de PCRus e IL6 en pacientes con SCA y periodontitis durante el programa de rehabilitación cardiaca de la Fundación Clínica Shaio, evaluados al inicio del programa y a los 6 meses de su ingreso.

#### *Medición de Marcadores proinflamatorios:*

Se tomaron muestras de sangre por punción venosa de 5cc de los pacientes para cuantificar marcadores inflamatorios (IL6 y PCR ultrasensible) al inicio del estudio al sexto mes de haber iniciado en rehabilitación cardíaca. Las muestras fueron tomadas por una bacterióloga entrenada.

Para analizar las muestras se requirió de un volumen de 10 µL de suero diluido en 1000 µL de diluyente (LCRZ4). Las muestras fueron valoradas utilizando el kit LKCRP 1 (Immulate DPC). El procedimiento se realizó según las indicaciones del fabricante (IMMULITE high sensitivity CRP, 2003) y las muestras fueron leídas en el analizador IMMULITE 1000. Un estudio piloto fue realizado previamente para estandarizar la metodología de estudio).

Se aplicó la prueba de Shapiro Wilk para establecer si los valores de PCRus seguían la distribución normal. Se obtuvieron las medianas y rangos intercuartil (RIQ) y el valor de significancia fue obtenido con la prueba de signos de Wilcoxon ( $p < 0.05$ ) para evaluar los cambios entre el nivel basal y a los 6 meses de seguimiento. El nivel de IL6 estuvo por debajo de los niveles de detección de la prueba en todos los pacientes por lo tanto no se realizó ningún tipo de análisis para esta citocina.

#### *6.8.6 Objetivo 6*

Evaluar los factores de riesgo cardiovascular, periodontales clínicos y microbiológicos asociados a los pacientes que no redujeron los niveles de PCRus por debajo del riesgo cardiovascular en pacientes con SCA durante el programa de rehabilitación cardíaca de la Fundación Clínica Shaio.

Los niveles de PCRus fueron registrados en una base de datos de Excel y categorizados en niveles de bajo riesgo cardiovascular ( $\leq 3\text{mg/L}$ ) y alto riesgo cardiovascular ( $> 3\text{mg/L}$ ). Se obtuvieron las frecuencias de las variables género, variables cardiovasculares clasificación de estatinas, colesterol. HDL, LDL, hipertensión, fumador, diagnóstico cardiovascular (según descripción y puntos de corte descritos en el objetivo 4), clasificación de periodontitis inicial (leve, moderada y severa según criterios CDC), progresión a los 3 meses, progresión a los 6 meses, clasificación de progresión alta, media y baja, en los

grupos de PCRus  $\leq 3$  mg/l y  $> 3$  mg/L, y se realizó una prueba de Chi cuadrado/ exacta de Fisher para establecer la asociación de estos factores de riesgo cardiovasculares y periodontales clínicos con respecto a los pacientes que no redujeron los niveles de PCRus por debajo del riesgo cardiovascular. También se realizó regresión logística para establecer esta asociación.

Se registraron los índices clínicos periodontales al inicio del estudio: placa, índice gingival, hemorragia, bolsa, nivel de inserción y cálculo, así como como el conteo inicial de bacterias periodontopáticas *P.gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *A. actinomycetemcomitans* y *E. nodatum*. Se utilizaron los criterios del Consenso de la Academia Europea de Periodoncia [Tonetti *et al.*, 2005], que define progresión de la periodontitis como la presencia de 2 o más dientes con pérdida de inserción proximal  $\geq 3$  mm en un seguimiento longitudinal a los tres y a los seis meses. Se clasificó la progresión como baja (0-2 dientes), moderada (3-4 dientes) y alta (5 o más dientes). Para establecer la asociación entre el conteo bacteriano inicial y los pacientes que no redujeron los niveles de PCRus por debajo del riesgo cardiovascular, se realizó una prueba de Shapiro Wilk para saber si la distribución de los datos del conteo bacteriano fue normal o no normal y se realizó una prueba de U Mann-Whitney.

#### *Modelos lineales generalizados Mixtos:*

Para establecer la asociación de los factores cardiovasculares (clasificación de diagnóstico cardiovascular, clasificación de colesterol alto y normal, nivel de LDL alto y normal, nivel de HDL normal y bajo, nivel de triglicéridos alto y normal, diagnóstico de hipertensión inicial, dosis de estatina alta o baja y nivel de PCRus inicial y cumplimiento del programa evaluado como *como número de sesiones a las que asistieron* (< 12 sesiones, entre 12 y 24 sesiones, de 25 a 36 sesiones y > 36 sesiones)), la condición periodontal (clasificación de periodontitis inicial leve, moderada o severa según criterios CDC, progresión de la periodontitis por sujeto y por tipo de diente y tipo de superficie, índice de placa, índice gingival, hemorragia, bolsa, nivel de inserción y cálculo analizados por tipo de diente y tipo de superficie) y microbiológicos (concentraciones basales de *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola* y *E. nodatum*), con la reducción o no reducción de la PCRus a niveles por debajo del riesgo cardiovascular ( $\geq 3$  mg/L) al final del seguimiento, se realizó un modelo jerárquico y se realizó un análisis con modelos lineales generalizados mixtos para establecer los factores predictivos.

### 6.8.7 Objetivo 7

Evaluar los factores de riesgo cardiovascular, periodontales clínicos y microbiológicos asociados a los pacientes que progresaron y no progresaron durante el seguimiento.

Para establecer la asociación de los factores cardiovasculares (clasificación de diagnóstico cardiovascular, clasificación de colesterol alto y normal, nivel de LDL alto y normal, nivel de HDL normal y bajo, nivel de triglicéridos alto y normal, diagnóstico de hipertensión inicial, dosis de estatina alta o baja y nivel de PCRus inicial y cumplimiento del programa evaluado como número de sesiones a las que asistieron (< 12 sesiones, entre 12 y 24 sesiones, de 25 a 36 sesiones y > 36 sesiones); la condición periodontal (clasificación de periodontitis inicial leve, moderada o severa según criterios CDC, placa, índice gingival, hemorragia, bolsa, nivel de inserción y cálculo analizados por tipo de diente y tipo de superficie) y microbiológicos (concentraciones basales de *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola* y *E. nodatum*), con la progresión o no progresión de la periodontitis al final del seguimiento, se realizó un modelo jerárquico y se realizó un análisis con modelos lineales generalizados mixtos para establecer los factores predictivos para la pérdida de inserción.

### 6.8.8 Objetivo 8

Evaluar nuevos eventos adversos serios cardiovasculares que requieran hospitalización en pacientes con SCA y periodontitis durante el programa de rehabilitación cardiaca de la Fundación Clínica Shaio durante el tiempo de estudio.

*Evaluación de nuevos Eventos Adversos Cardiovasculares:*

Se evaluaron eventos adversos serios cardiovasculares de los pacientes por anamnesis e historia clínica durante el estudio. Se consideraron eventos adversos serios: Cualquier cambio en su salud cardiovascular que requirió hospitalización.

Se estableció la frecuencia de pacientes que presentaron nuevos eventos coronarios agudos.

## **6.9 Plan de tabulación y análisis**

Todos los datos se registraron en una base de Excel y mediante el programa STATA 11. Se realizó prueba de Shapiro Wilk para establecer la distribución de los datos de los índices clínicos periodontales. Se obtuvieron las medidas de tendencia central y dispersión (mediana y rango intercuartílico). En el análisis por sujeto y por sitio, se obtuvieron las frecuencias de pacientes que presentaron y no presentaron progresión de periodontitis para evaluar la incidencia de progresión en el tiempo. Para establecer diferencias de la incidencia de la pérdida de inserción por sujeto y por sitio de acuerdo al diagnóstico periodontal se realizó una prueba de Chi cuadrado/exacta de Fisher con un nivel de significancia del 5%. Se realizó una prueba de Friedmann para determinar si existían diferencias significativas entre índices clínicos periodontales a través del tiempo y una prueba de U Mann Whitney fue utilizada como prueba post hoc para establecer diferencias entre los tiempos. Se compararon los índices clínicos periodontales en sujetos con progresión o sin progresión de la periodontitis a través del tiempo con modelos lineales generalizados.

Se realizó prueba de Shapiro Wilk para establecer si la distribución de los datos del conteo bacteriano de *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola* y *E. nodatum*. Como la distribución de los datos fue no normal, se obtuvieron la mediana y el rango intercuartil (RIQ). Se realizó una prueba de Friedmann para determinar si existían diferencias significativas en las medianas de las bacterias a través del tiempo y una prueba de U Mann Whitney fue utilizada como prueba post hoc para comparar las diferencias entre tiempos.

Se realizó una prueba de Chi cuadrado/ exacta de Fisher para evaluar la asociación entre los índices de control metabólico cardiovascular mencionados en métodos, con progresión y no progresión de periodontitis.

Se aplicó la prueba de Shapiro Wilk para establecer si los valores de PCRus seguían la distribución normal. Se obtuvieron las medianas y rangos intercuartil (RIQ) y el valor de significancia fue obtenido con la prueba de signos de Wilcoxon ( $p < 0.05$ ) para evaluar los cambios entre el nivel basal y a los 6 meses de seguimiento.

Se realizó una prueba de Chi cuadrado/ exacta de Fisher para establecer la asociación de los factores de riesgo cardiovasculares y periodontales clínicos con respecto a los pacientes que no redujeron los niveles de PCRus por debajo del riesgo cardiovascular. También se realizó regresión logística para establecer esta asociación.

Para establecer la asociación entre el conteo bacteriano inicial y los pacientes que no redujeron los niveles de PCRus por debajo del riesgo cardiovascular, se realizó una prueba

de Shapiro Wilk para saber si la distribución de los datos del conteo bacteriano fue normal o no normal y se realizó una prueba de U Mann- Whitney.

Se compararon los índices clínicos periodontales y los marcadores inflamatorios antes y después con la prueba de Wilcoxon y una prueba de Friedman para variables continuas, para evaluar progresión de periodontitis, cambios en el conteo bacteriano y en la PCR. Se realizó una prueba de Chi cuadrado/exacta de Fisher para variables categóricas y ANOVA para variables continuas para determinar si existían diferencias significativas para variables sociodemográficas (edad, género, nivel socioeconómico, nivel educativo, fumador, estatinas y diagnóstico cardiovascular) y para evaluar la asociación entre progresión y no progresión.

Para establecer los factores predictivos para la progresión de periodontitis y la PCRus en niveles de riesgo cardiovascular se establecieron factores de riesgo cardiovasculares, clínicos y microbiológicos, se desarrolló un modelo jerárquico y se aplicaron modelos mixtos generalizados

Todas las pruebas se hicieron con un nivel de significancia del 5% ( $p \leq 0.05$ ). Se obtuvo la frecuencia de pacientes que presenten progresión de la enfermedad periodontal durante el período de estudio.

## 7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para esta investigación se tuvieron en cuenta los siguientes capítulos de la Resolución 008430 del Ministerio de Salud de Colombia de 1999 para investigación sobre seres humanos. De acuerdo con la clasificación de riesgo se considera de RIESGO MAYOR AL MÍNIMO.

### *CAPITULO 1*

#### *DE LOS ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS*

ARTÍCULO 5. En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y su bienestar.

ARTÍCULO 6. La investigación que se realice en seres humanos se deberá desarrollar conforme a los siguientes criterios:

- a) Se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen.
- b) Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos.
- c) Se realizará solo cuando el conocimiento que se pretende producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo.
- d) Deberá prevalecer la seguridad de los beneficiarios y expresar claramente los riesgos (mínimos), los cuales no deben, en ningún momento, contradecir el artículo 11 de esta resolución.
- e) Contará con el Consentimiento Informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal con las excepciones dispuestas en la presente resolución.
- g) Se llevará a cabo cuando se obtenga la autorización: del representante legal de la institución investigadora y de la institución donde se realice la investigación; el Consentimiento Informado de los participantes; y la aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética en Investigación de la institución.

ARTÍCULO 11. Para efectos de este reglamento las investigaciones se clasifica este estudio como RIESGO MAYOR AL MÍNIMO:

Investigaciones con riesgo mayor que el mínimo: Son aquellas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, estudios con los medicamentos y modalidades que se definen en los títulos III y IV de esta resolución, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyen procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre mayor al 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

En este estudio no se llevarán a cabo ninguna intervención periodontal en pacientes con periodontitis tratados con medicamentos antiinflamatorios y manejo médico postinfarto, pero no se puede descartar que la enfermedad periodontal progrese durante el tiempo de estudio. En todo caso que el paciente progrese o presente alguna exacerbación de la periodontitis el paciente será referido para tratamiento a su servicio de salud con el protocolo médico para su atención. No se puede descartar tampoco que a pesar de los medicamentos la enfermedad periodontal mantenga altos los niveles de marcadores proinflamatorios. En estos casos se hará un estudio del caso para definir el manejo médico y periodontal del paciente.

ARTÍCULO 12. El investigador principal suspenderá la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño para la salud del sujeto en quien se realice la investigación. Así mismo, será suspendida de inmediato para aquellos sujetos de investigación que así lo manifiesten.

Requiere aval ético (marque con equis): **SI**    **x**    NO

Nivel ético: Alto                      Medio                      **Mínimo**                      **X**

## 8. RESULTADOS

### ***8.1 Características sociodemográficas, caracterización cardiovascular de la población estudio***

En la tabla 1 se observan los aspectos sociodemográficos de la muestra en seguimiento de acuerdo con la condición periodontal. El 57,6% de la población tenía periodontitis severa a su ingreso al programa, seguido por periodontitis moderada en un 21.1% y periodontitis leve también en un 21,1%.

Los pacientes presentaban diagnóstico cardiovascular de angina inestable (n=17), síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (IAMSEST) [n=9] y síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (IAMCEST) [n=26].

Los aspectos sociodemográficos como edad, género y nivel educativo no mostraron diferencias entre los grupos, sin embargo, los pacientes con mayor ingreso económico mostraron mayor severidad de enfermedad periodontal en la muestra evaluada ( $p=0.006$ ).

Aunque no se observaron diferencias para el hábito de fumar entre los grupos de diagnóstico periodontal, los pacientes no fumadores mostraron mayor severidad de la enfermedad periodontal y constituyeron el mayor porcentaje de población. Sólo 3 pacientes continuaron el hábito de tabaquismo después del evento cardiovascular lo que indica un impacto del evento y del programa en control del hábito del tabaquismo en esta población (Tabla 1).

**Tabla 1. Características sociodemográficas de la población de estudio de acuerdo con la condición periodontal.**

	Periodontitis leve (n=11)	Periodontitis moderada (n=11)	Periodontitis avanzada (n=30)	Valor p
<b>Edad</b>				
Promedio ± DS	58.6±4.8	59.7±7.9	59.4±4.9	0.890
<b>Género F (%)</b>				
Femenino	0 (0.00)	3 (33.3)	6 (66.6)	0.200
Masculino	11 (25.5)	8 (18.6)	24 (55.8)	
<b>Nivel Socioeconómico F (%)</b>				
< 3 salarios min.	6 (42.86)	1 (7.14)	7 (50.0)	
3-8 salarios min.	5 (25.0)	2 (10.0)	13 (65.0)	0.006
> 8 salarios min.	0 (0.00)	8 (44.4)	10 (55.56)	
<b>Nivel Educativo F (%)</b>				
Primaria	0 (0.00)	3 (50.00)	3 (50.00)	
Bachillerato	2 (11.76)	4 (23.53)	11 (64.71)	0.27
Universitario	9 (32.14)	4 (14.29)	16 (53.57)	
<b>Fumador F (%)</b>				
No fuma	7 (23.3)	4 (13.3)	19 (63.3)	
Fumador	0 (0.00)	1 (33.3)	2 (66.6)	0.507
Ex fumador	4 (21.05)	6 (31.5)	9 (47.3)	
<b>Dx. Cardiovascular F (%)</b>				
ANGINA INESTABLE	5 (29.41)	5 (29.41)	7 (41.18)	
SCA SEST	2 (22.22)	2 (22.22)	5 (55.56)	0.503
SCA CEST	4 (15.38)	4 (15.38)	18 (69.23)	

*Análisis realizado con prueba de Chi cuadrado/exacta de Fisher para variables categóricas y ANOVA para variables continuas. Diferencias significativas p<0.05.*

### *8.2 Condición periodontal de acuerdo con la severidad de la enfermedad periodontal a nivel basal*

En la tabla 2 se muestran los índices clínicos periodontales en los pacientes de acuerdo con la condición periodontal. Los pacientes con diagnóstico de periodontitis severa mostraron los índices más severos tanto para bolsa, nivel de inserción y sangrado al sondaje y cálculo (p<0.05). Sin embargo, no mostraron diferencias con periodontitis leve y moderada para índice de placa e índice gingival, por lo que la evaluación visual de la condición periodontal no fue diferente entre las diferentes severidades de la enfermedad.

**Tabla 2. Caracterización periodontal de los pacientes de acuerdo con el diagnóstico periodontal a nivel base**

	<b>Periodontitis Leve (n=11)</b>	<b>Periodontitis Moderada (n=11)</b>	<b>Periodontitis Avanzada (n=30)</b>
<b>Índice de placa %</b>			
Mediana	71	68	83
(RIQ)	(50-87)	(42-84)	(69-95)
<b>Rojo %</b>			
Mediana	66	40	86
(RIQ)	(15-90)	(29-95)	(60-95)
<b>Sangrado al sondaje%</b>			
Mediana	53 <sup>c</sup>	57 <sup>c</sup>	78 <sup>a,b</sup>
(RIQ)	(25-71)	(31-65)	(63-87)
<b>Bolsa Periodontal</b>			
Mediana	2.29 <sup>c</sup>	2.35 <sup>c</sup>	2.69 <sup>a,b</sup>
(RIQ)	(1.96-2.39)	(2.22-2.72)	(2.58-2.92)
<b>Nivel de Inserción</b>			
Mediana	1.75 <sup>c</sup>	1.44 <sup>c</sup>	2.44 <sup>a,b</sup>
(RIQ)	(1.29-2.19)	(1.26-2.29)	(1.94-3.65)
<b>Cálculo %</b>			
Mediana	11 <sup>c</sup>	17 <sup>c</sup>	58.5 <sup>ab</sup>
(RIQ)	(6-60)	(3-63)	(31-74)

*Análisis realizado con prueba Kruskal Wallis y prueba U de Mann-Whitney*

*Diferencias significativas p<0.05*

*a) diferencias con periodontitis leve*

*b) diferencias con periodontitis moderada*

*c) diferencias con periodontitis avanzada.*

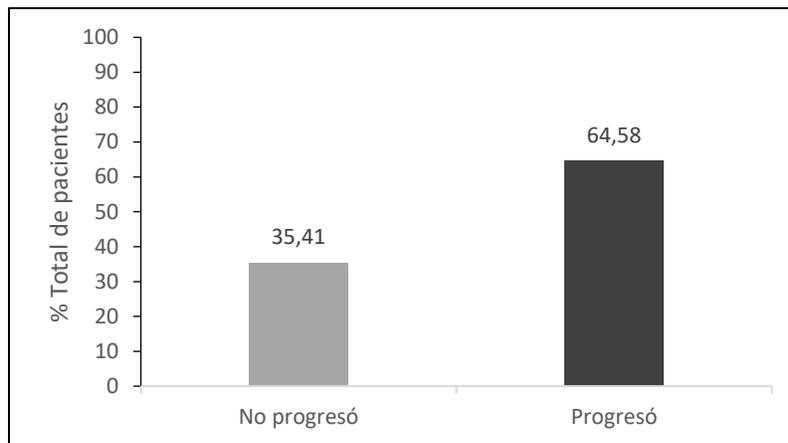
### **8.3 Objetivo 1.**

*Evaluar la incidencia de progresión de la enfermedad periodontal por sujeto y por sitios en pacientes con SCA atendidos en el programa de rehabilitación cardíaca a los 3 meses y a los 6 meses de su ingreso.*

#### **8.3.1 Incidencia de la progresión por sujeto:**

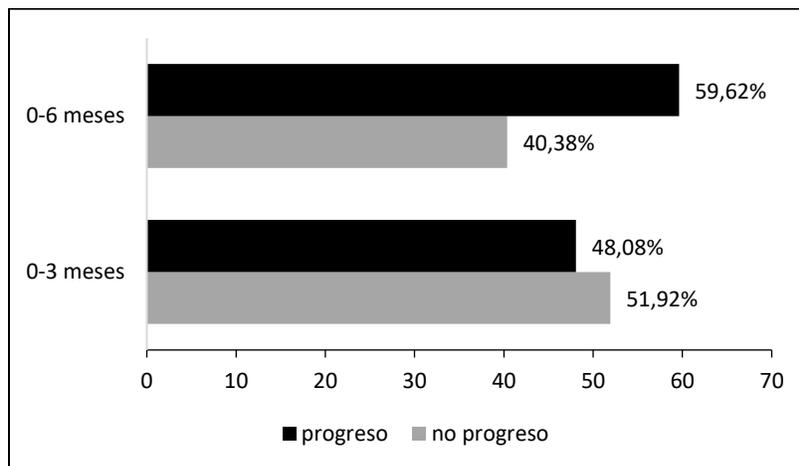
Como un resultado interesante en este estudio se encontró que en el 64.58% (31 sujetos) de la población progresó la enfermedad periodontal teniendo en cuenta la pérdida de

inserción > 3 mm en más de dos dientes desde los primeros 3 meses de observación que se mantuvo estable hasta los 6 meses (Figura 1).



**Figura 1. % Progresión total por sujeto**

A los tres meses se encontró una tendencia de progresión de la periodontitis en un 48.08% de los sujetos, y a los 6 meses aumentó hasta un 59.62% (figura 2).



**Figura 2. Progresión acumulativa de periodontitis por tiempo.**

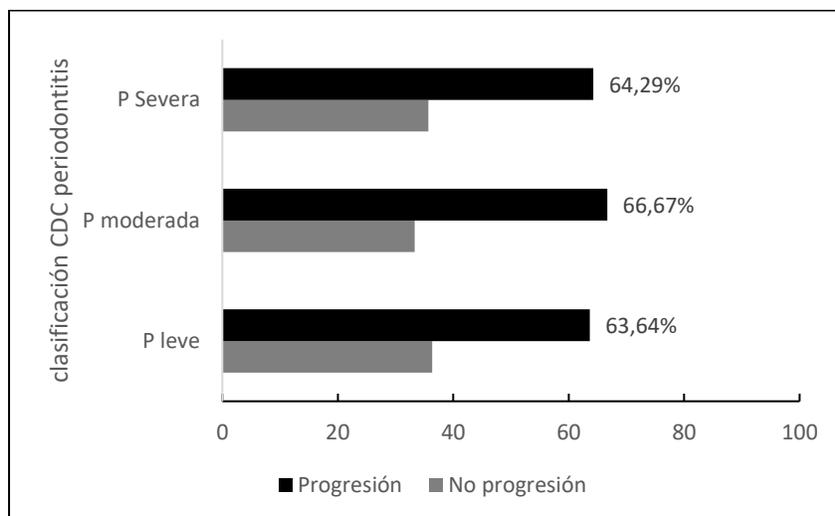
Aunque hubo una tendencia a mayor progresión en la periodontitis severa en todos los tiempos, esta sólo fue significativa de los tres a los seis meses en los pacientes que tuvieron diagnóstico inicial de periodontitis moderada ( $p=0.01$ ) (Tabla 3, Figura 3).

**Tabla 3. Incidencia de progresión de periodontitis según diagnóstico periodontal inicial por tiempos**

Progresión F %	0-3 meses		3-6 meses		0-6 meses	
	No progresión		No progresión		No progresión	
<b>P leve</b>	5 (45.45)	6 (54.55)	10 (90.91)	1 (9.09)†	4 (36.36)	7 (63.64)
<b>P moderada</b>	6 (54.55)	5 (45.45)	4 (44.44)	5 (55.56)†	3 (33.33)	6 (66.67)
<b>P Severa</b>	9 (30.00)	21 (70.00)	11 (39.29)	17 (60.71)†	10 (35.71)	18 (64.29)

Análisis realizado con prueba de Chi cuadrado/exacta de Fisher para variables categóricas.

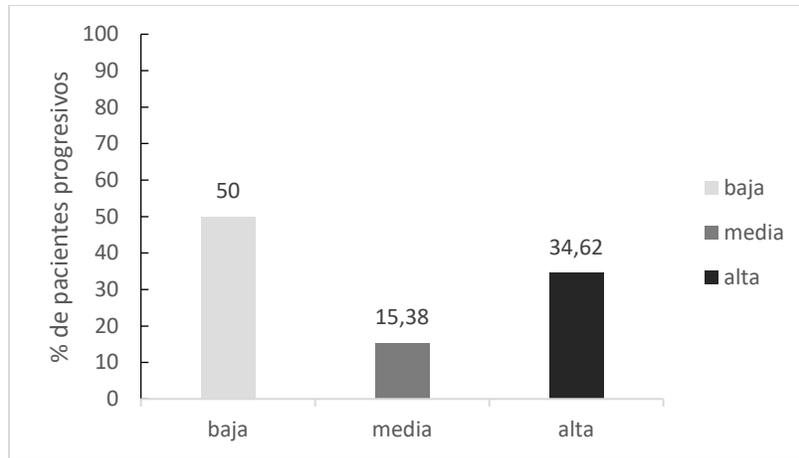
†  $p < 0.05$



**Figura 3. Incidencia de progresión de periodontitis a los 6 meses según diagnóstico periodontal inicial.**

### 8.3.2 Severidad de la progresión de periodontitis por severidad de la pérdida de inserción por número de dientes:

Con respecto a la severidad de progresión por dientes afectados, se evaluaron el número de dientes que presentaron al menos dos sitios con pérdida de inserción  $\geq$  a 3mm. Los pacientes fueron clasificados en baja progresión 0-2 dientes con pérdida de inserción, moderada de 3 a 4 dientes con pérdida de inserción y alta de 5 más dientes con pérdida de inserción. Se observó que el 50% de los pacientes presentaron una progresión baja, el 15.38% una progresión media, y el 34.61% una progresión alta, aunque estas no fueron significativas (figura 4).



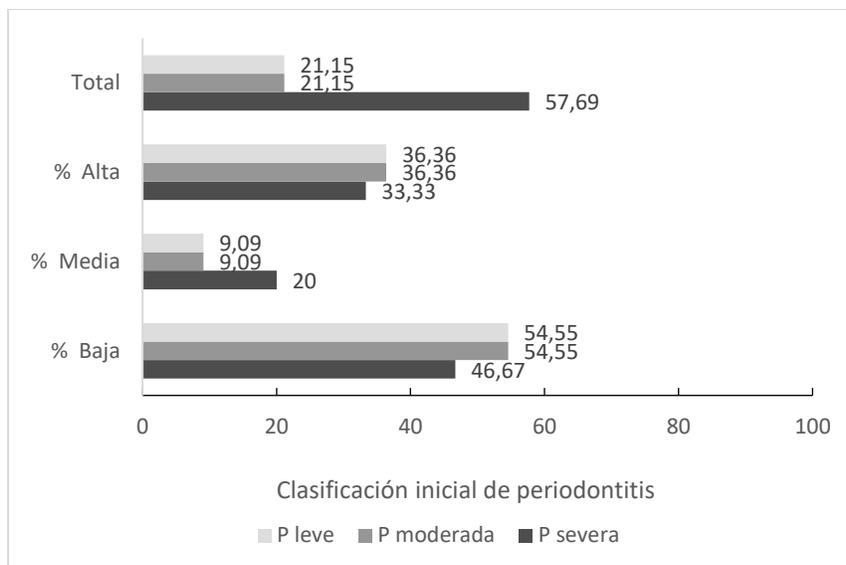
**Figura 4. Severidad de progresión por dientes afectados.**

En el análisis de severidad de la progresión con respecto al diagnóstico inicial de periodontitis, se encontró que, de 52 pacientes, la severidad de progresión baja fue la mayor en todos los diagnósticos de periodontitis, con un 54.55% para los pacientes con periodontitis leves y moderadas, seguidos de un 46.67% de los pacientes con periodontitis severa al inicio del estudio (Figura 5). En el grupo de progresión media se observa que la progresión es dos veces mayor en los pacientes con periodontitis severa comparado con los que tuvieron periodontitis moderada y leve, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 4, Figura 5).

**Tabla 4. Severidad de progresión por dientes según diagnóstico periodontal inicial.**

Diagnóstico CDC inicial	Progresión por sitios F %			Total
	Alta	Media	Baja	
P leve	4 (36.36)	1(9.09)	6 (54.55)	11 (21.15)
P moderada	4 (36.36)	1 (9.09)	6 (54.55)	11 (21.15)
P Severa	10 (33.33)	6 (20.00)	14 (46.67)	30 (57.69)
<b>Total</b>	18 (34.61)	8 (15.38)	26 (50.00)	

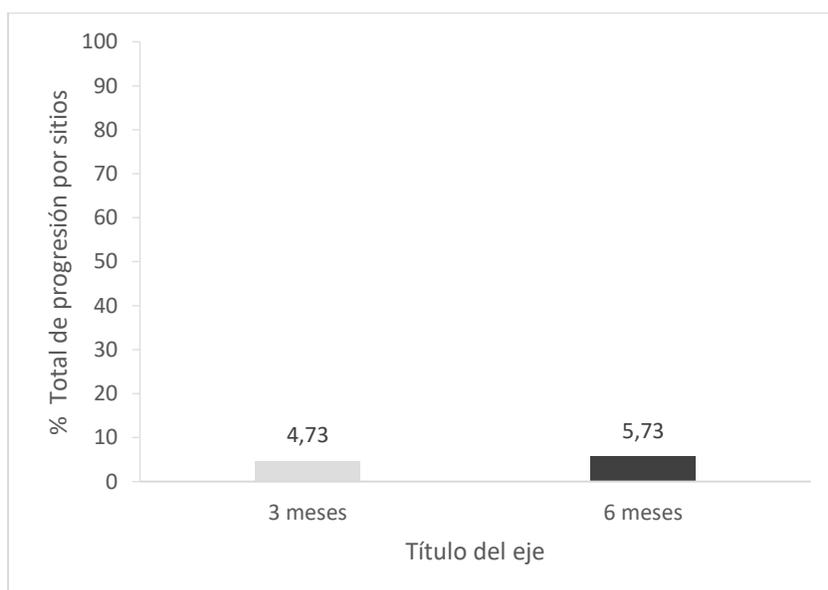
*Análisis realizado con prueba de Chi cuadrado/exacta de Fisher para variables categóricas*



**Figura 5. Severidad de progresión de periodontitis por diente según diagnóstico inicial**

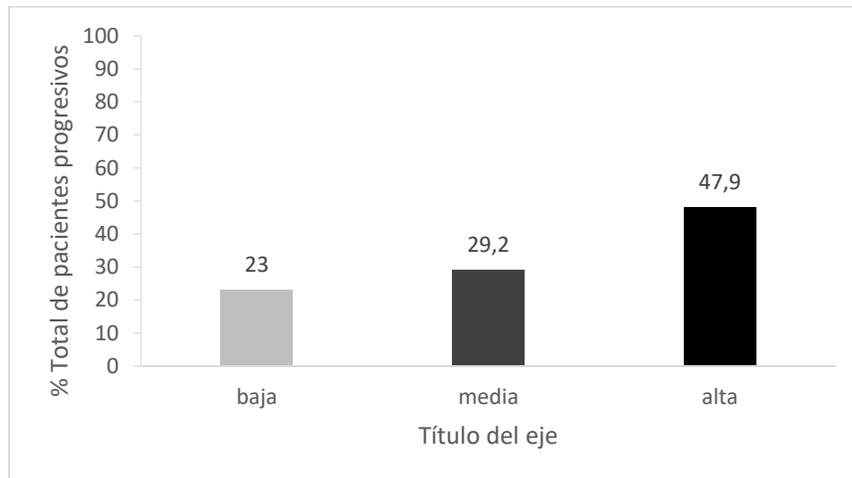
### 8.3.3 Análisis por sitio

Se evaluaron un total de 6102 sitios, de los cuales 289 perdieron inserción a los 3 meses (4.73%) y 350 sitios perdieron inserción a los 6 meses (5.73%) (figura 6).



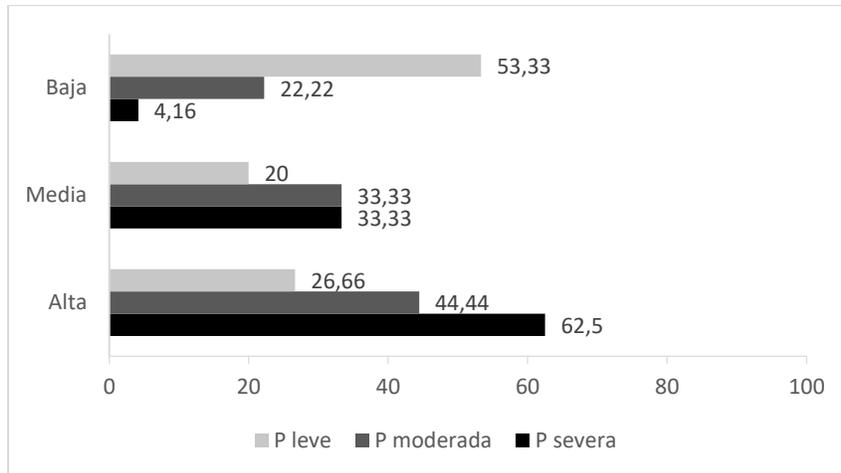
**Figura 6: Progresión total por sitios**

Con respecto a la clasificación de la severidad por sitios, 11 de 48 pacientes (23%) presentaron una baja progresión en sitios (0-2 sitios), 14 pacientes (29.2%) presentaron una progresión media (3-5 sitios), y 23 pacientes (47.9%) presentaron más de 5 sitios en progresión (Figura 7).



**Figura 7. Severidad de progresión por sitios.**

Con respecto al diagnóstico de periodontitis inicial, se observó la progresión más alta en el 62.5% de los pacientes con periodontitis severa, en el 44.44% de los pacientes con periodontitis moderada, y en el 26.66% de los pacientes con periodontitis leve. En el grupo de progresión media, el porcentaje de pacientes con periodontitis más severas fue mayor comparado con los que presentaron periodontitis leve (33,33% vs 20%). En el grupo de pacientes con progresión baja, el mayor porcentaje de los pacientes tuvo diagnóstico de periodontitis leve al inicio del estudio, seguido por los que tuvieron periodontitis moderada (22.22%) y un porcentaje menor presentó periodontitis leve (4.16%) (Figura 8).



**Figura 8. Severidad de progresión de periodontitis por sitio según diagnóstico inicial**

## **8.4 Objetivo 2.**

### **8.4.1 Evaluar los cambios en los índices clínicos periodontales en los pacientes durante el seguimiento.**

Se encontró que los índices periodontales aumentaron significativamente a través del tiempo. La mediana del índice de placa bacteriana al inicio del estudio (T0) fue 0.81 (RIQ 0.65 -0.90) y a los 6 meses (T2) aumentó a 0.89 (RIQ 0.69 -0.95) ( $p=0.002$ ). El índice de cálculo en T0 fue 0.52 (RIQ 0.13 -0.73), en T1 aumentó a 0.62 (RIQ 0.11 -0.82); para T2 aumentó a 0.81 (RIQ 0.46 -0.90) ( $p=0.000$ ) observándose diferencias entre T0 y T1 con T2. La mediana del nivel de inserción aumento de 2.16 (RIQ 1.43 -2.76) en T0 a 2.57 (RIQ 1.87-3.02) en T1 y en T2 presento una disminución a 2.46 (RIQ 2.04 -3.39) ( $p=0.000$ ) observándose diferencias entre T1 yT2 con T0. La bolsa aumento de 2.59 (RIQ 2.31 -2.76) en T0 a 2.63 a 2.67 (RIQ 2.40 -2.98) en T2 ( $p=0.005$ ), con diferencias entre T0 y T2. La mediana del margen se redujo de 0.42 (RIQ -0.6 -0.76) en T0 a 0.05 (RIQ -0.34 - 0.57) en T1 y a 0.15 (RIQ -0.50 – 0.53) en T2 ( $p= 0.000$ ), observándose diferencias entre T0 y T2. (Tabla 5) (Figuras 9-13).

**Tabla 5. Cambios en los índices periodontales en el tiempo.**

	<b>T0</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>Valor p</b>
<b>Índice de placa</b>				
Mediana	0.81 <sup>c</sup>	0.81	0.89 <sup>a</sup>	0.002
(RIQ)	(0.65-0.90)	(0.63-0.93)	(0.69-0.95)	
<b>Índice gingival</b>				
Mediana	0.84	0.80	0.90	0.300
(RIQ)	(0.40-0.95)	(0.32-0.95)	(0.56-0.98)	
<b>Sangrado al sondaje</b>				
Mediana	0.68	0.61	0.73	0.096
(RIQ)	(0.46-0.84)	(0.41-0.86)	(0.55-0.89)	
<b>Cálculo</b>				
Mediana	0.52 <sup>c</sup>	0.62 <sup>c</sup>	0.81 <sup>ab</sup>	0.000
(RIQ)	(0.13-0.73)	(0.11-0.82)	(0.46-0.90)	
<b>Nivel de Inserción</b>				
Mediana	2.16 <sup>bc</sup>	2.57 <sup>a</sup>	2.46 <sup>a</sup>	0.000
(RIQ)	(1.43-2.76)	(1.87-3.02)	(2.04-3.39)	
<b>Bolsa Periodontal</b>				
Mediana	2.59 <sup>c</sup>	2.63	2.67 <sup>a</sup>	0.005
(RIQ)	(2.31-2.76)	(2.24-2.84)	(2.40-2.98)	
<b>Margen</b>				
Mediana	0.42 <sup>bc</sup>	0.05 <sup>a</sup>	0.15 <sup>a</sup>	0.000
(RIQ)	(-0.6-0.76)	(-0.34-0.57)	(-0.50-0.53)	

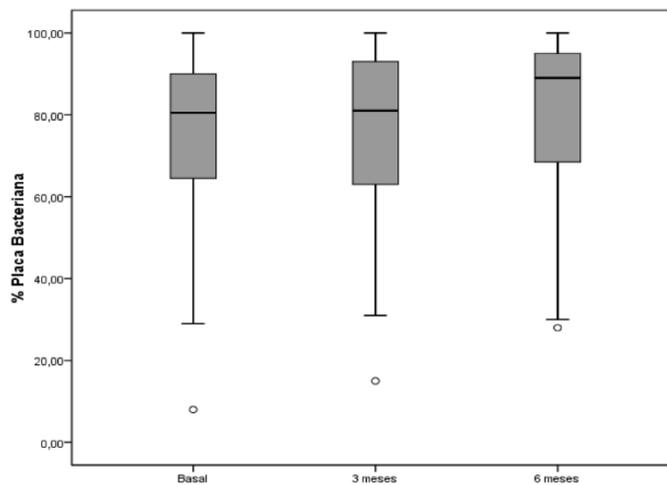
**Análisis realizado con prueba de Friedman y prueba de U Mann-Whitney para variables no paramétricas.**

**Diferencias significativas p<0.05**

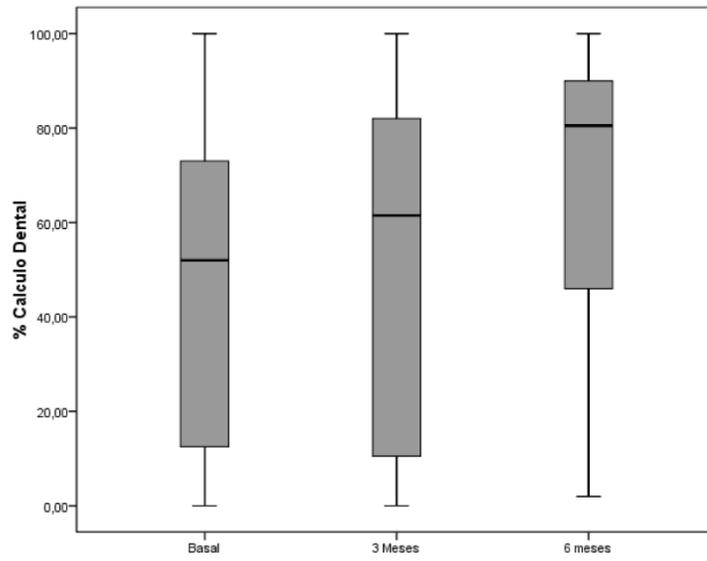
**(a) Diferencias con T0**

**(b) Diferencias con T2**

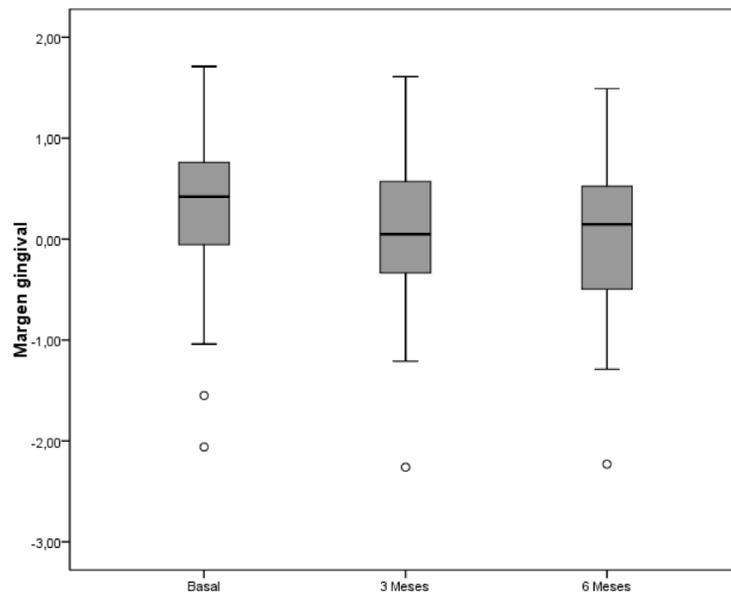
**(c) Diferencias con T1**



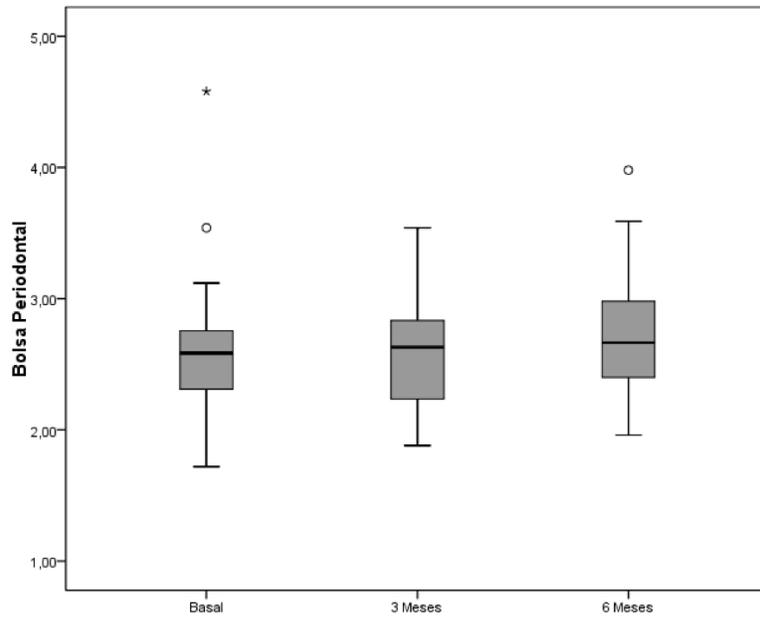
**Figura 9. Cambios en el índice de placa bacteriana en el tiempo**



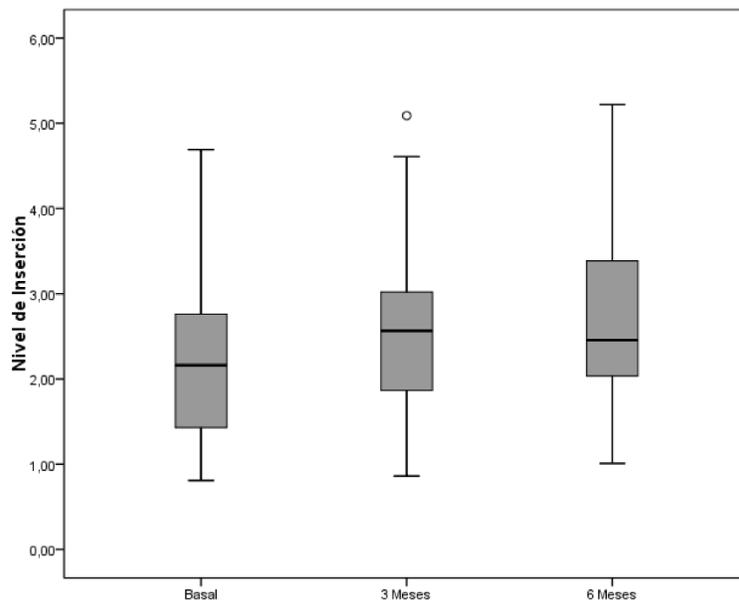
**Figura 10. Cambios en el índice de cálculo dental en el tiempo**



**Figura 11. Cambios en el margen gingival en el tiempo**



**Figura 12 Cambios en la bolsa periodontal en el tiempo**



**Figura 13. Cambios en el nivel de inserción en el tiempo**

*8.4.2 Cambios en la condición periodontal de la población a través del tiempo de acuerdo a la progresión.*

En la tabla 6 se comparan los índices periodontales a través del período de observación en los grupos donde no progresó y donde progresó la periodontitis (no progresivos y progresivos). Aunque los índices periodontales tendieron a presentar un mayor aumento con el tiempo en el grupo que progresó, solo se observaron diferencias significativas para placa, índice gingival y cálculo dental (valor  $p < 0.05$ ). El índice de placa aumentó a través del tiempo en el grupo de progresivos. En T0 la mediana fue de 72 (RIQ 52-87), en T1 aumentó a 80 (RIQ 66-93) y en T2 aumentó a 89 (RIQ 69-95) y se encontraron diferencias en ambos grupos entre T0 y T1 y diferencias entre T0 y T1 en el grupo de progresivos. El índice gingival aumentó en el grupo de progresivos desde T0 con una mediana de 76 (RIQ 29-88), a 82 (RIQ 47-96) en T1 y a 92 (RIQ 69-98) en T2 y se encontraron diferencias entre los grupos en los tres tiempos y entre T0 y T1 para ambos grupos. Para el índice de cálculo, la mediana aumento de 39 (RIQ 8-65) en T1 a 61 (RIQ 19-83) y a 81 (RIQ 62-92) en T2, y se encontraron diferencias para el grupo de progresivos en T1 y T2. (Figuras 14-19).

**Tabla 6. Condición periodontal en tiempo basal, 3 meses y 6 meses según progresión.**

	T0		T1		T2	
	No progreso	Progreso	No progreso	Progreso	No progreso	Progreso
<b>Índice de placa</b>						
Mediana (RIQ)	86 <sup>b</sup> (78-96)	72 <sup>†b</sup> (52-87)	82 <sup>a</sup> (54-93)	80 <sup>†a</sup> (66-93)	87 (68-94)	89 (69-95)
<b>Índice gingival</b>						
Mediana (RIQ)	93 <sup>†b</sup> (83-95)	76 <sup>†b</sup> (29-88)	79 <sup>†a</sup> (22-93)	82 <sup>†a</sup> (47-96)	87 <sup>†</sup> (53-96)	92 <sup>†</sup> (69-98)
<b>Sangrado al sondaje</b>						
Mediana (RIQ))	69 (64-85)	67 (26-83)	60 (41-74)	60 (41-86)	72 (44-87)	73 (56-90)
<b>Calculo</b>						
Mediana (RIQ)	67 (50-76)	39 (8-65)	63 (8-80)	61 <sup>†</sup> (19-83)	77 (27-88)	81 <sup>†</sup> (62-92)
<b>Nivel de Inserción</b>						
Mediana (RIQ)	2.32 <sup>†</sup> (1.75-3.63)	2.08 <sup>†</sup> (1.34-2.73)	2.63 <sup>†</sup> (1.85-2.92)	2.5 <sup>†</sup> (1.94-3.05)	2.26 <sup>†</sup> (1.88-3.55)	2.52 <sup>†</sup> (2.08-3.35)
<b>Bolsa Periodontal</b>						
Mediana (RIQ)	2.67 (2.39-2.85)	2.58 (2.26-2.71)	2.59 (2.4-2.84)	2.69 (2.21-2.83)	2.48 (2.41-2.7)	2.67 <sup>†</sup> (2.39-3.02)

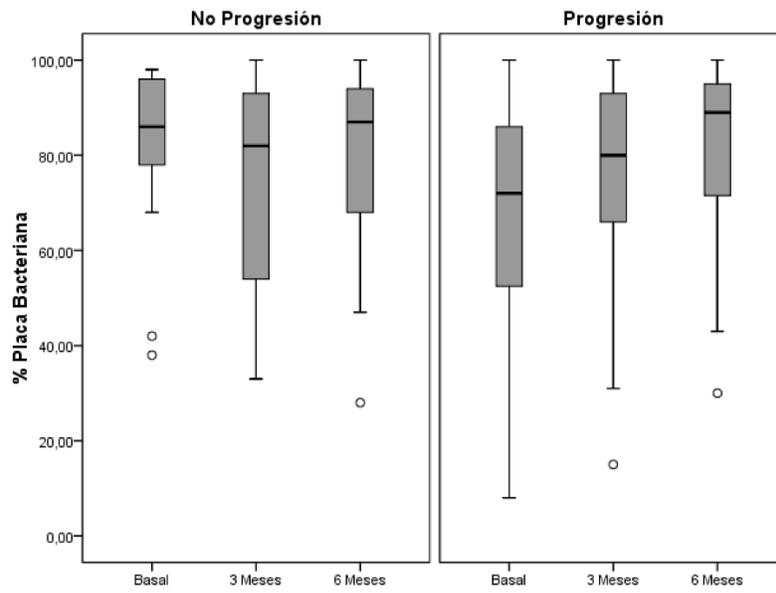
Análisis realizado con prueba de Friedman y prueba de U Mann-Whitney para variables no paramétricas. Diferencias significativas  $p < 0.05$ .

a=Diferencias en T0

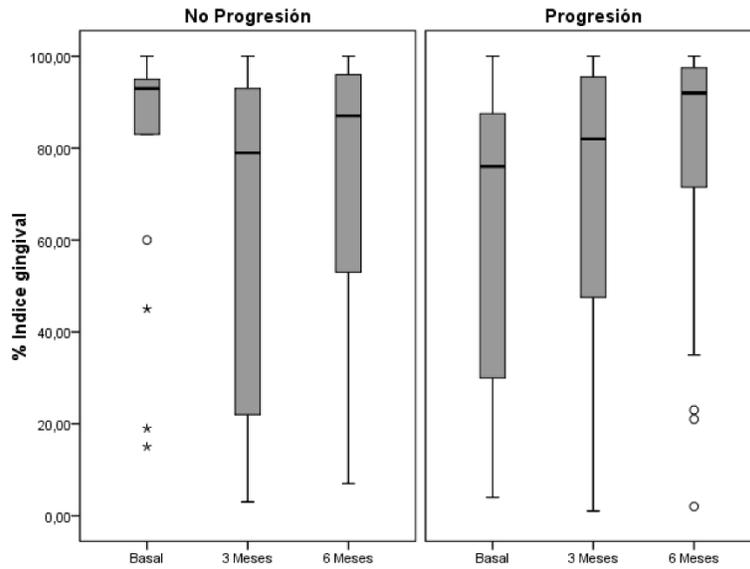
b=Diferencias en T1

c=Diferencias en T2

†=diferencias entre grupos



**Figura 14. Cambios en la placa bacteriana según progresión**



**Figura 15. Cambios en el índice gingival según progresión**

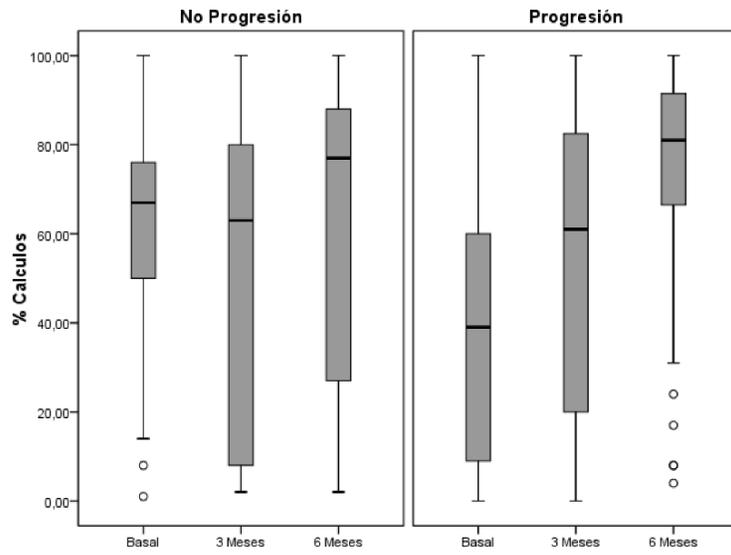


Figura 16. Cambios en el índice de cálculo según progresión

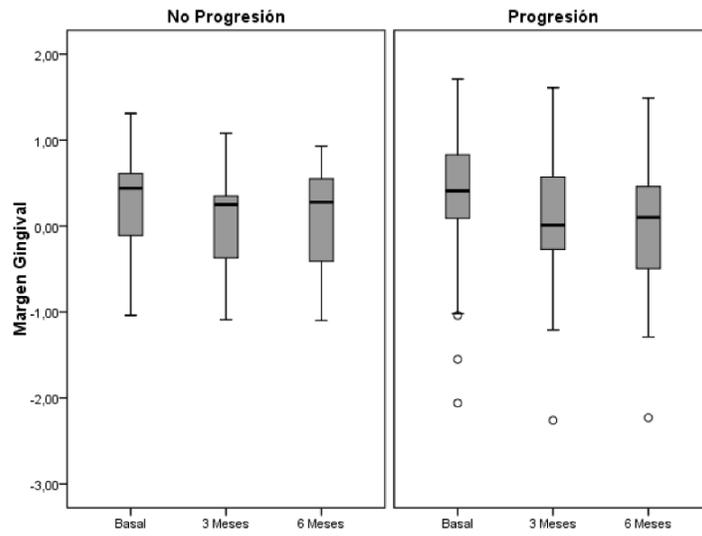
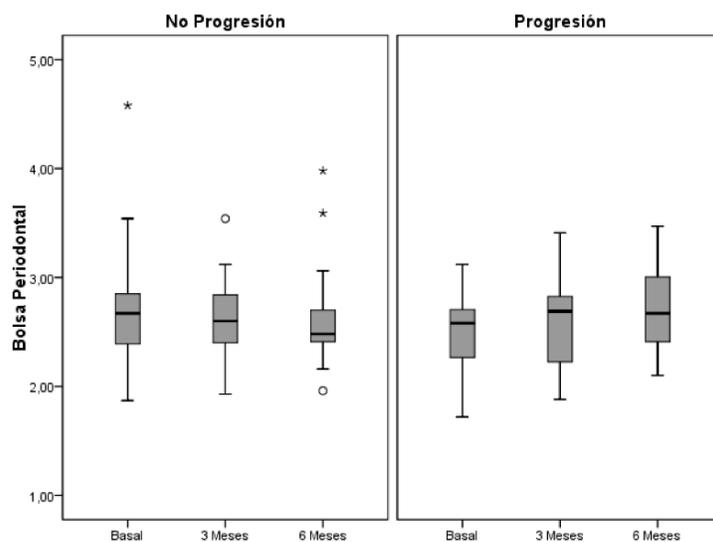
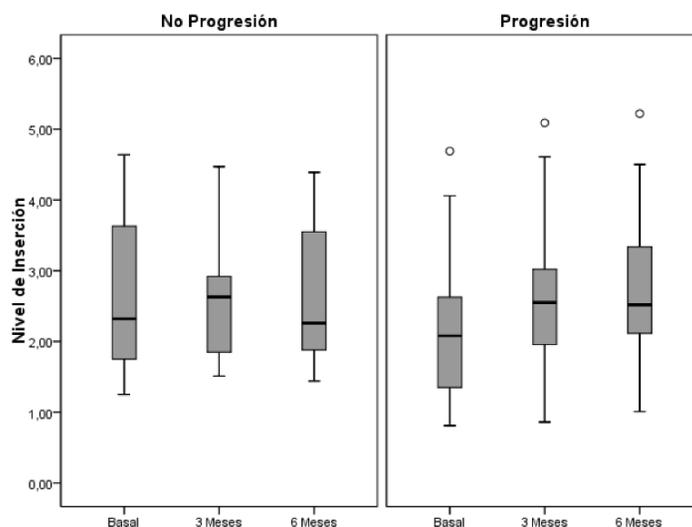


Figura 17. Cambios en el margen gingival según progresión



**Figura 18. Cambios en la bolsa periodontal según progresión**



**Figura 19. Cambios en el nivel de inserción según progresión.**

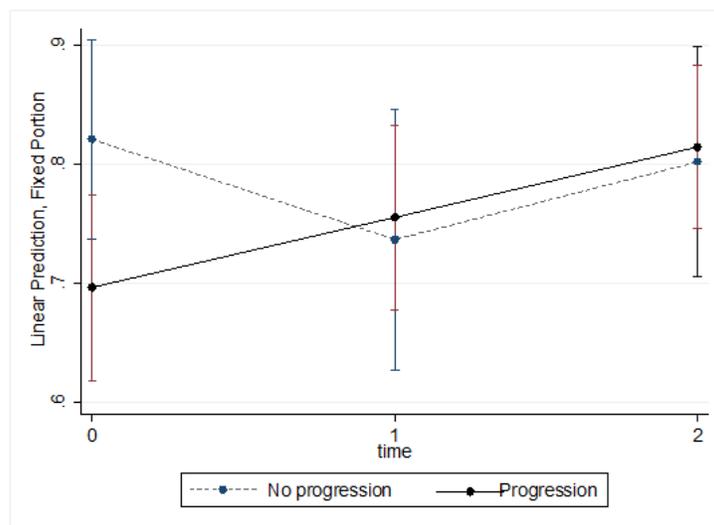
#### 8.4.3 Modelos lineales para índices periodontales

Para evaluar el comportamiento de cada índice periodontal de los grupos de no progresión y progresión a través del tiempo, se realizaron modelos lineales.

##### *Modelo lineal para índice de placa.*

En el índice de placa, se encontraron diferencias significativas entre los grupos progresivos y no progresivos ( $p=0.033$ ). En la gráfica se puede observar que hubo diferencias significativas entre el grupo de progresivos y no progresivos desde el T0 hasta el T1

( $p=0.008$ ), mientras que en el T2 las diferencias entre los grupos no fueron significativas. Los pacientes no progresivos iniciaron con niveles de placa más altos, y en este grupo se observó una disminución significativa de la placa bacteriana del T0 al T1 ( $p=0.036$ ), con un aumento posterior del T1 al T2, aunque este no fue significativo., mientras que, en el grupo de progresivos, a pesar de haber iniciado con niveles más bajos de placa, se observó un aumento lineal desde T0 hasta T2, sin embargo, este no fue significativo de T1 a T2 ( $p=0.052$ ). Estos resultados confirman los análisis realizados por la prueba de Friedman (Figura 20).



**Figura 20. Modelo lineal para índice de placa entre pacientes que progresaron y no progresaron.**

#### *Modelo lineal para índice gingival*

En el índice gingival se observaron diferencias significativas entre los grupos en los diferentes tiempos (T0, T1 y T2). En el grupo de no progresivos, el índice gingival fue más alto al inicio del estudio, luego disminuyó significativamente de T0 a T1, y posteriormente se observó un aumento de T1 a T2, aunque no fue significativo. En el grupo de progresivos, el índice gingival aumento lineal de T0 a T2, aunque este aumento fue significativo sólo de T0 a T1 ( $p=0.003$ ). (Figura 21). Estos resultados corroboran los obtenidos por la prueba de Friedman.

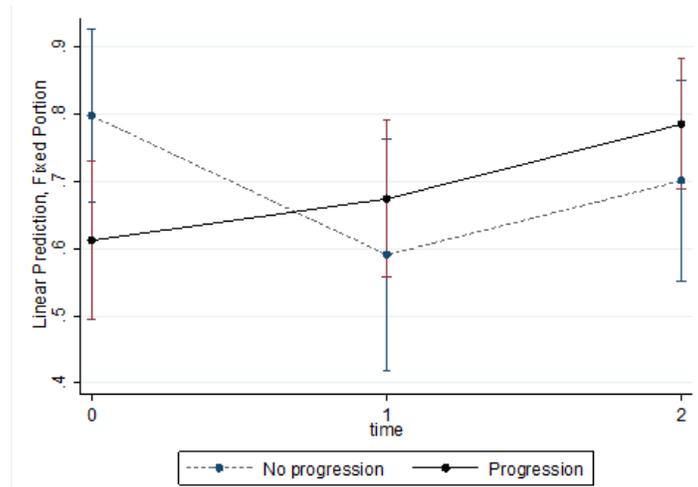


Figura 21. Modelo lineal para índice gingival entre pacientes que progresaron y no progresaron

*Modelo lineal para sangrado gingival*

No se encontraron diferencias en el sangrado al sondaje entre los grupos. El grupo progresivo inició con más hemorragia. Hay diferencias entre T0 y T1 para ambos grupos ( $p=0.020$ ) (Figura 22).

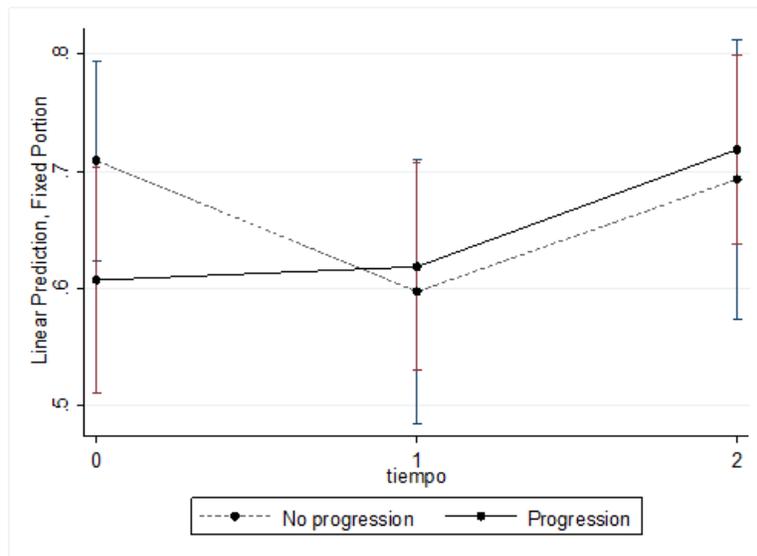
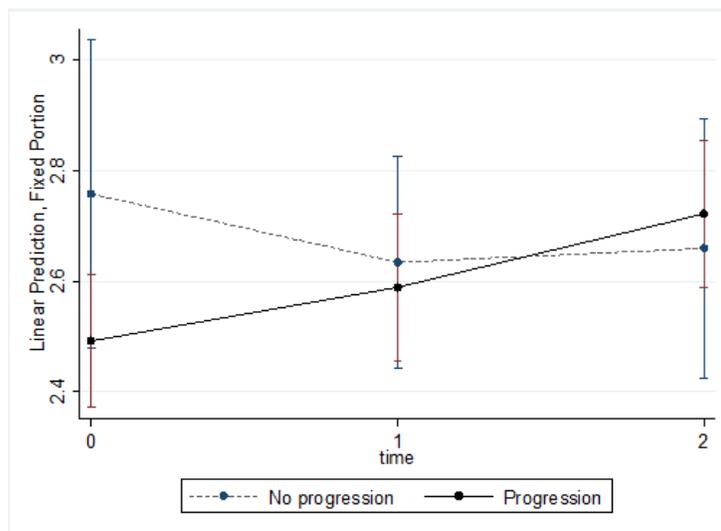


Figura 22. Modelo lineal para hemorragia al sondaje entre pacientes que progresaron y no progresaron

*Modelo lineal para bolsa*

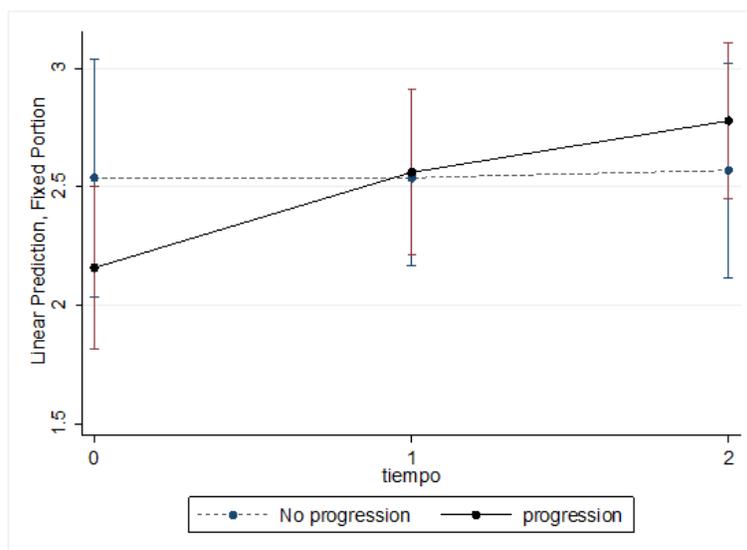
No se observaron diferencias en entre grupos. La bolsa aumentó sólo en los progresivos y este aumento fue significativo entre T0 y T2 ( $p=0.000$ ). (Figura 23).



**Figura 23. Modelo lineal para bolsa entre pacientes que progresaron y no progresaron**

*Modelo lineal para nivel de inserción*

Se observaron diferencias significativas en el nivel de inserción en el grupo de progresión en todos los tiempos (T1  $p=0.049$ , T2  $p= 0.000$ ). No se observaron diferencias significativas entre los grupos. (Figura 24).



**Figura 24. Modelo lineal para nivel de inserción entre pacientes que progresaron y no progresaron**

### Modelo lineal para índice de cálculo

En el índice de cálculo se observaron diferencias significativas entre los grupos (0.023). En el grupo de progresión, hubo un aumento lineal y se encontraron diferencias significativas en (T1  $p=0.003$ ) y T2 ( $p= 0.002$ ). (Figura 25).

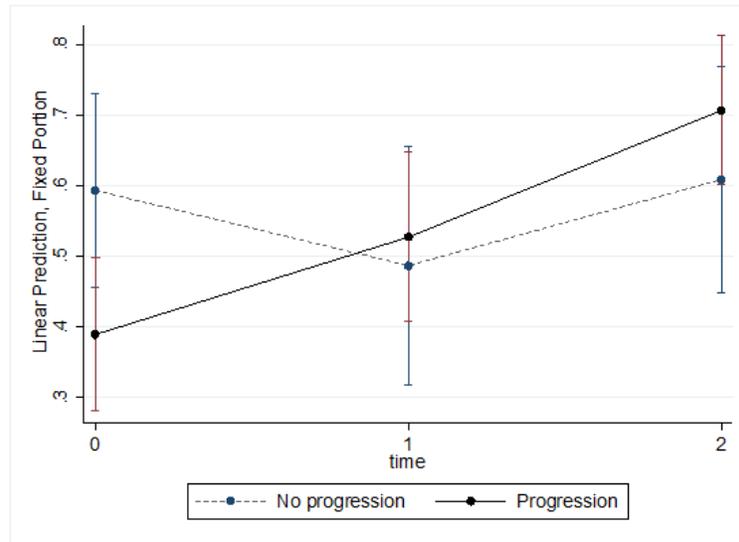


Figura 25. Modelo lineal para índice de cálculo entre pacientes que progresaron y no progresaron

### 8.5 Objetivo 3

Evaluar los cambios microbiológicos de la flora subgingival durante el programa de rehabilitación cardíaca evaluados al inicio del programa, a los tres meses y a los 6 meses post-evento.

En la tabla 7 se observan los cambios microbiológicos a través del tiempo. Las mayores concentraciones a nivel basal las tuvieron *P. gingivalis* y *T. forsythia*. Se observó una disminución significativa del conteo de *P. gingivalis*, con una mediana en T0 de 6.39 (RIQ 3.99-6.99), la cual disminuyó en T1 a 6.23 (RIQ 0.00-7.15) y en T2 de 5.29 (RIQ 0.00-6.70), encontrándose diferencias significativas entre T0 y T2 ( $p=0.011$ ). Para *T. forsythia* se encontró una tendencia con un aumento del conteo de T0 a T1 y luego una disminución en T2 ( $p=0.075$ ). Para *T. dentícola* aumentó el conteo de T0 a T1 y posteriormente disminuyó en T2, y estos cambios no fueron significativos ( $p=0.39$ ). Para *E. nodatum* se encontraron

conteos similares en T0 y T1 y luego un aumento en T2 los cuales no fueron significativos (tabla 7).

**Tabla 7. Cambios microbiológicos a través del tiempo**

	T0	T1	T2	Valor p
<i>P. gingivalis</i>				
Mediana	6.39 <sup>c</sup>	6.23	5.29 <sup>a</sup>	0.011
RI	(3.99-6.99)	(0.00-7.15)	(0.00-6.70)	
<i>T. dentícola</i>				
Mediana	2.63	2.93	2.18	0.390
RI	(0.00-3.77)	(0.76-3.84)	(0.00-3.96)	
<i>T. forsythia</i>				
Mediana	7.89	8.12	7.72	0.075
RI	(4.95-8.93)	(6.45-8.93)	(5.34-8.66)	
<i>E. nodatum</i>				
Mediana	3.33	3.32	3.07	0.481
RI	(0.00-3.97)	(0.00-4.09)	(0.00-4.01)	

*Análisis realizado con prueba de Friedman de una vía y prueba de U Mann-Whitney para variables no paramétricas.*

*Diferencias significativas p<0.05*

- a) *Diferencias con T0*
- b) *Diferencias con T1*
- c) *Diferencias con T2*

#### 8.5.1 Cambios microbiológicos de acuerdo con la progresión de los pacientes a través del tiempo

Con respecto a la progresión de la periodontitis, se encontró que solo hubo diferencias para *P. gingivalis* entre T0 y T2 en el grupo de progresión. Interesantemente se observó que *T. forsythia* se encontró más elevada en el grupo de no progresión con diferencias significativas en comparación con el grupo de progresión en todos los tiempos (Tabla 8).

**Tabla 8. Cambios microbiológicos de acuerdo con la progresión de los pacientes a través del tiempo**

	T0		T1		T2	
	No progreso	Progreso	No progreso	Progreso	No progreso	Progreso
<b><i>P.gingivalis</i></b>						
Mediana	6.32	6.46 <sup>c</sup>	6.21	6.25	5.81	5.50 <sup>a</sup>
(RIQ)	(3.98-7.21)	(4.00-6.86)	(0.00-7.29)	(2.61-7.020)	(0.00-6.75)	(2.55-6.64)
<b><i>T. denticola</i></b>						
Mediana	3.19	2.55	3.37	2.78	2.49	2.12
(RIQ)	(0.00-3.68)	(0.00-3.79)	(1.71-3.84)	(0.00-3.84)	(0.00-3.96)	(0.00-3.96)
<b><i>T. forsythia</i></b>						
Mediana	8.84†	7.35†	8.68†	7.59†	8.26†	6.85†
(RIQ)	(7.22-9.09)	(4.32-8.53)	(8.11-9.51)	(4.87-8.68)	(7.43-9.22)	(4.67-8.33)
<b><i>E. nodatum</i></b>						
Mediana	3.22	3.25	3.10	3.36	3.38	3.05
(RIQ)	(0.00-4.27)	(2.82-4.19)	(0.00-4.27)	(0.00-3.93)	(0.00-3.78)	(0.00-3.97)

**Análisis realizado con prueba de Friedman de una vía y prueba de U Mann-Whitney para variables no paramétricas.**

Diferencias significativas  $p < 0.05$

a) Diferencias con T0

b) Diferencias con T1

c) Diferencias con T2

† Diferencias entre los grupos

## 8.6 Objetivo 4.

Evaluar la condición cardiovascular al inicio del estudio en pacientes con y sin progresión de la periodontitis.

### 8.6.1 Condición cardiovascular y la progresión de la periodontitis

En la tabla 9 se observan las asociaciones entre la condición periodontal y la condición cardiovascular. Los pacientes con hipertensión y con HDL bajo mostraron una tendencia a mayor progresión. Las otras variables no mostraron diferencias significativas.

**Tabla 9. Condición cardiovascular de acuerdo con la progresión.**

	<b>No Progresión (n=17)</b>	<b>Progresión (n=31)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Dx. Cardiovascular</b>			
Angina inestable	5 (33.33)	10 (66.67)	0.849
IAM SEST	4 (44.44)	5 (55.56)	
IAM CEST	8 (33.33)	16 (66.67)	
<b>Estatinas</b>			
Baja Dosis	6 (33.33)	12 (66.67)	0.815
Alta Dosis	11 (36.67)	19 (63.33)	
<b>Hipertensión</b>			
No Hipertenso	16 (42.11)	22 (57.89)	0.059
Hipertenso	1 (10.00)	9 (90.00)	
<b>HDL</b>			
Normal	9(52.94)	8(47.06)	0.060
Bajo	8 (25.81)	23 (74.19)	
<b>Colesterol</b>			
Normal	15 (35.71)	27 (64.29)	0.644
Elevado	2 (33.33)	4 (66.67)	
<b>LDL</b>			
Normal	14 (33.33)	28(66.67)	0.356
Alto	3 (50.00)	3 (50.00)	
<b>TGC</b>			
<b>Normal</b>	11 (37.93)	18 (62.07)	0.653
<b>Alto</b>	6 (31.58)	13 (68.42)	
<b>PCR Inicial</b>			
<3 mg/L	11 (32.3)	25 (73.5)	0.11
>3 mg/L	6 (50)	6 (50)	

*Análisis realizado con prueba de Chi cuadrado/exacta de Fisher*

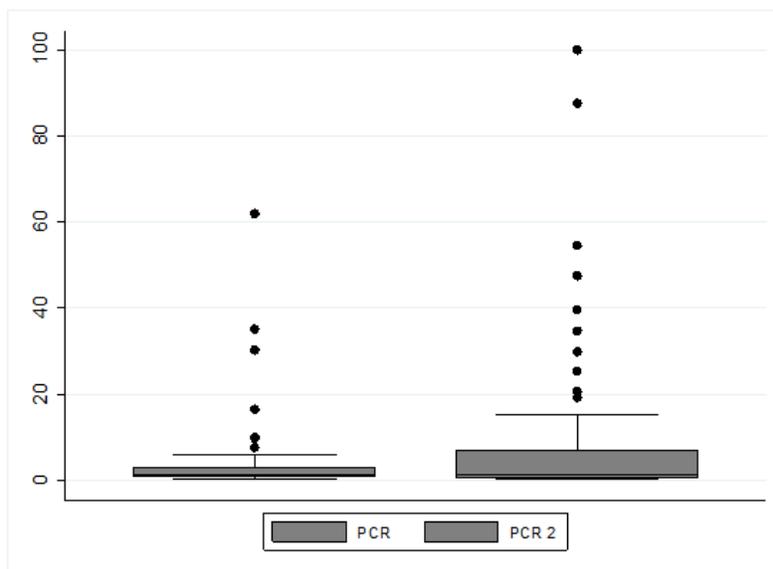
### **8.7 Objetivo 5**

Cuantificar los niveles séricos de PCRus, en pacientes con SCA y periodontitis durante el programa de rehabilitación cardiaca de la Fundación Clínica Shaio, evaluados al inicio del programa y a los 6 meses de su ingreso.

En la tabla 10 y la figura 26 se observan los niveles basales y a los 6 meses de PCR ultrasensible en la población de estudio. La mediana de PCR a nivel base fue de 1.27 (RIQ 0.9-3.02) y esta aumentó a los 6 meses a 1.41 (RIQ 0.58-6.91), aunque este aumento no fue significativo ( $p= 0,24$ ). 17 de los 48 pacientes (35.41%), no lograron reducir la PCR a niveles por debajo del riesgo cardiovascular ( $<3$  mg/L). El nivel de IL6 estuvo por debajo de los niveles de detección de la prueba en todos los pacientes por lo tanto no se realizó ningún tipo de análisis para esta citocina.

**Tabla 10. Cambios en la PCRus a los 3 (PCR 1) y a los 6 meses (PCR2).**

	PCR 1	PCR 2	Valor p
<b>Mediana</b>	<b>1.27</b>	<b>1.41</b>	<b>0.24</b>
<b>(RIQ)</b>	<b>(0.9-3.02)</b>	<b>(0.58-6.91)</b>	



**Figura 26. Cambios en la PCRus a nivel basal (PCR 1) y a los 6 meses (PCR2).**

## **8.8 Objetivo 6**

*Evaluar los factores de riesgo cardiovascular y periodontales clínicos y microbiológicos asociados a los pacientes que no redujeron los niveles de PCRus por debajo del riesgo cardiovascular en pacientes con SCA durante el programa de rehabilitación cardíaca de la Fundación Clínica Shaio.*

### *Análisis Bivariado*

En la tabla 11 se observan el género, la condición cardiovascular inicial, el diagnóstico periodontal inicial, la progresión de la periodontitis y la clasificación de la progresión con respecto a los niveles de PCR para riesgo cardiovascular en el seguimiento. Ninguno de los indicadores cardiovasculares a nivel basal se asoció a un nivel elevado de PCR por encima del riesgo ( $> 3\text{mg/L}$ ). En cuanto a los factores periodontales, la progresión por sitio de 0 a 3 meses presentó una tendencia observándose mayor porcentaje de pacientes con niveles de PCRus en bajo riesgo cardiovascular siendo mayor en el grupo que progresó en comparación con el grupo que no progresó a los 3 meses (69.44% vs 30.56% respectivamente,  $p=0.08$ ), y se observó un mayor porcentaje de pacientes que tuvieron sitios altamente progresivos asociados a niveles altos de PCRus (58.33%) y en sitios de progresión media (41.67%) (valor  $p = 0.001$ ). En relación con el género, las mujeres mostraron menos reducción de la PCR a niveles de bajo riesgo cardiovascular con respecto a los hombres ( $p=0.001$ ).

**Tabla 11. Factores asociados a niveles de PCR para riesgo cardiovascular bajo y alto.**

	PCR ≤ 3 Mg/L (n= 36)	PCR > 3Mg/L (n= 12)	Valor p
<b>Género F(%)</b>			
Masculino	33 (91.67)	7 (58.33)	0.017
Femenino	3 (8.33)	5 (41.67)	
<b>Fumador F (%)</b>			
No	23 (63.89)	5 (41.67)	0.148
Si	1 (2.78)	2 (16.67)	
Exfumador	12 (33.33)	5 (41.67)	
<b>Clasificación cardiov F (%)</b>			
Angina inestable	13 (36.11)	2 (16.67)	0.219
SCASST	5 (13.89)	4 (33.33)	
SCACST	18 (50)	6 (50)	
<b>Hipertensión arterial F (%)</b>			
No hipertenso	30 (83.33)	8 (66.67)	0.202
Hipertenso	6 (16.67)	4 (33.33)	
<b>Colesterol total F (%)</b>			
Normal	31 (86.11)	11 (91.67)	0.527
Alto	5 (13.89)	1 (8.33)	
<b>LDL F (%)</b>			
Normal	31 (86.11)	11 (91.67)	0.527
Alto	5 (13.89)	1 (8.33)	
<b>HDL F (%)</b>			
Normal	13 (36.11)	4 (33.33)	0.576
Bajo	23 (63.89)	8 (66.67)	
<b>Dosis de Estatinas F (%)</b>			
Baja dosis	11 (38.89)	4 (33.33)	0.506
Alta dosis	22 (61.11)	8 (66.67)	
<b>Sesiones de RC F (%)</b>			
< 12 sesiones	1 (2.78)	1 (8.33)	0.400
12-24 sesiones	3 (8.33)	0 (0)	
25-36 sesiones	8 (22.22)	1 (8.33)	
>36 sesiones	24 (66.67)	10 (83.33)	
<b>Clasf periodontitis CDC F (%)</b>			
Leve	10 (27.78)	1 (8.33)	0.427
Moderada	6 (16.67)	3 (25.00)	
Severa	20 (55.56)	8 (66.67)	
<b>Progresión de 0-3 meses F (%)</b>			
No	11 (30.56)	7 (58.33)	0.085
Si	25 (69.44)	5 (41.67)	
<b>Progresión de 0-6 meses F (%)</b>			
No	11 (30.56)	6 (50)	0.223
Si	25 (69.44)	6 (50)	
<b>Clasificación progresión F (%)</b>			
Alta	15 (41.67)	7 (58.33)	0.001
Media	3 (8.33)	5 (41.67)	
Baja	18 (50)	0 (0)	

SCASST: Síndrome Coronario Agudo Sin elevación de ST. / SCACST: Síndrome Coronario Agudo Con elevación de ST./ LDL: Lipoproteínas de baja densidad./ HDL: Lipoproteínas de alta densidad. / RC: Rehabilitación Cardiovascular. **Análisis realizado con prueba de Chi cuadrado/exacta de Fisher.**

#### *Análisis multivariado*

En la regresión logística en donde se incluyeron todos los factores de riesgo cardiovascular, periodontales clínicos y microbiológicos, se encontró que únicamente el sexo femenino estuvo asociado a PCR > 3 mg/L considerado de riesgo cardiovascular, con un OR de 7.85,

sin embargo, el intervalo de confianza fue muy amplio, lo cual puede atribuirse al poco número de pacientes del estudio ( $p= 0.014$ ) (95% IC 1.51-40.8). La presencia de bacterias periodontopáticas no estuvo asociada a niveles de PCRus de alto riesgo cardiovascular.

### **8.9 Objetivo 7**

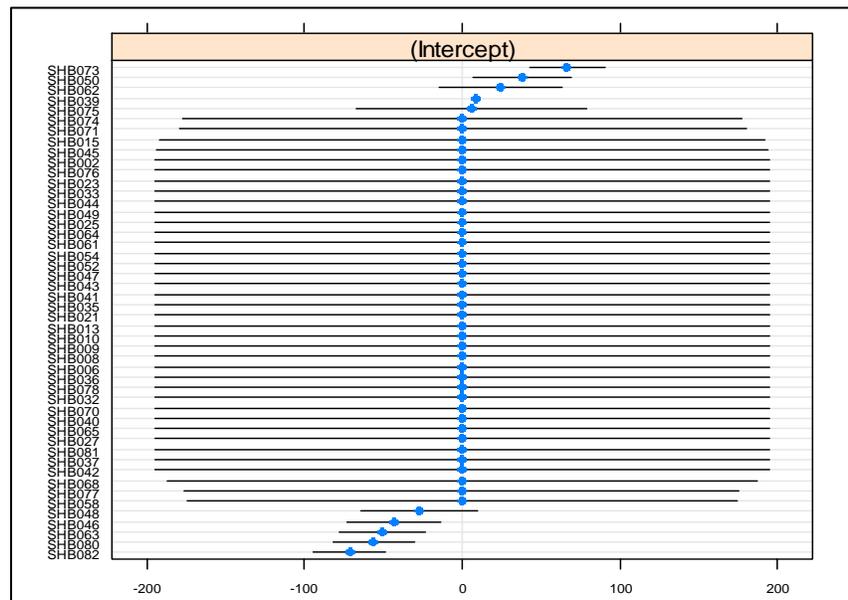
*Evaluar los factores de riesgo cardiovascular, periodontales clínicos y microbiológicos predictores de la progresión de la periodontitis.*

Para establecer los factores predictivos para progresión de la periodontitis se construyeron modelos mixtos generalizados. Se realizaron varios modelos multivariados incluyendo los índices clínicos periodontales (por tipo de diente y tipo de superficie), diagnóstico periodontal inicial, concentración de bacterias y las variables cardiovasculares (hipertensión, colesterol total, HDL, LDL) y cumplimiento del programa de rehabilitación cardiovascular), con la variable dependiente progresión de periodontitis a los 6 meses. El modelo analizado es condicional, los coeficientes representan el efecto de las variables explicativas en cada individuo, además, mediante la inclusión de efectos aleatorios (en este caso individuos). Tras ajustar los modelos con los factores significativos que parecían afectar la progresión de periodontitis, se analizó el modelo global, no por variables; se ajustaron los sucesivos modelos que resultaron de eliminar los factores no significativos obtenidos de la regresión logística para la variable respuesta de progresión. Se obtuvo un modelo final que se determinó por la comparación entre los modelos mediante la función de ANOVA para hallar los valores de la devianza por el criterio de Akaike (AIC), el criterio de información Bayesiana (BIC) y el test de máxima verosimilitud (LRT) y el  $R_{LR}^2$  marginal y condicional, el primero describe la contribución de efectos fijos del modelo, el condicional detalla en conjunto los efectos fijos y los efectos aleatorios. Se escogió el modelo con el condicional más alto, con una predictibilidad del 99%, un AIC de 64.8, BIC de 93.3, siendo los efectos fijos los factores asociados y los efectos aleatorios los pacientes. Para cada variable explicativa del modelo se obtuvieron los coeficientes y su error estándar y el valor de significancia (tabla 12, figura 27). En este modelo final, las variables HDL bajo e hipertensión fueron factores predictivos para progresión de periodontitis. El colesterol total alto y la presencia de niveles altos de *T. forsythia* se correlacionaron inversamente en el modelo, de tal manera que los pacientes que progresaron mostraron un nivel de colesterol bajo y una reducción en las concentraciones de *T. forsythia*. Sin embargo, se encontró una

interacción multiplicativa entre el colesterol alto y la presencia de *T. forsythia* ( $p < 0.05$ ) de tal manera que se requieren los dos factores simultáneamente para generar la progresión. Esta interacción debe ser explicada desde la modulación que ejerce este microorganismo sobre el metabolismo lipídico. Cabe resaltar la importancia de incluir el intercepto en el modelo y además este fue significativo, pues él garantiza la influencia de las variables independientes en la variable respuesta.

**Tabla 12. Modelo lineal mixto generalizado para progresión de 0 a 6 meses**

Efectos fijos				
	Estimated	Standard error	Z value	p value
Intercepto	227.711	33.284	6.841	0.001
HDL bajo	21.573	5.377	4.012	0.001
Hipertensión	44.046	18.840	2.338	0.01
Colesterol alto	-184.953	45.252	-4.087	0.000
<i>T. forsythia</i> T0	-29.582	4.219	-7.011	0.000
Colesterol alto: <i>T. forsythia</i> T0	23.461	5.514	4.255	0.000

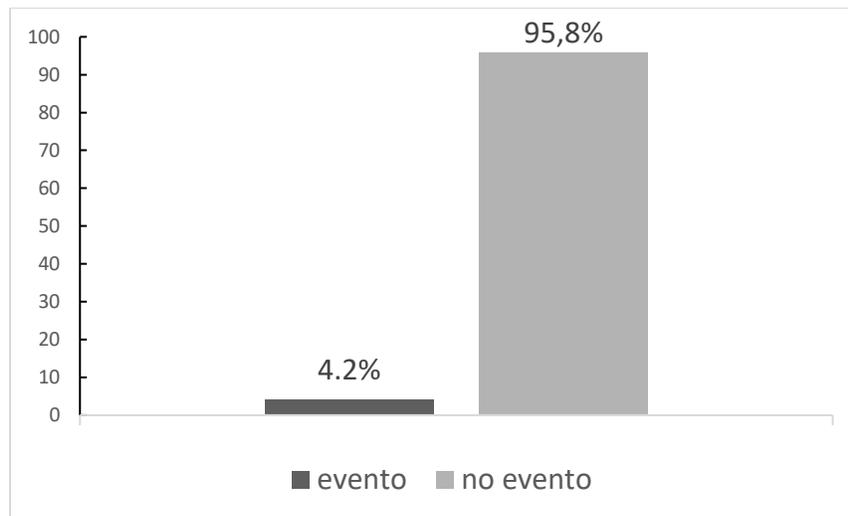


**Figura 27. Representación gráfica de los efectos aleatorios (individuos) del modelo 1 de 0 - 6 meses.**

### 8.10 Objetivo 8

Evaluar eventos adversos serios cardiovasculares que requieran hospitalización en pacientes con SCA y periodontitis durante el programa de rehabilitación cardiaca de la Fundación Clínica Shaio durante el tiempo de estudio.

De los 48 pacientes que cumplieron el seguimiento a los 3 y 6 meses, solo el 4.2% (2 pacientes) sufrieron un nuevo evento adverso serio cardiovascular. En ambos casos el diagnóstico fue Síndrome coronario agudo por reestenosis del Stent sufrido entre el inicio del estudio y los 3 meses de seguimiento y fueron manejados con intervención percutánea y Stent. Ninguno tuvo desenlace fatal y continuaron con su rehabilitación cardiaca (Figura 28).



**Figura 28. Eventos adversos durante el seguimiento del estudio**

## 9. DISCUSIÓN

La importancia de la inflamación crónica en la aterosclerosis se ha discutido ampliamente, y la enfermedad periodontal es una importante fuente de inflamación. Las personas con SCA y periodontitis severa tienen un mayor riesgo de un evento recurrente que las personas sin enfermedad periodontal o con formas leves de periodontitis [Renvert *et al.*, 2010].

El propósito de este estudio fue evaluar en el tiempo los cambios en la condición periodontal y en marcadores inflamatorios en pacientes con SCA reciente, sin intervención periodontal, que ingresaron al programa de rehabilitación cardíaca. En este estudio se presentó una progresión de la periodontitis en un 64.58 % de los pacientes. Los índices periodontales aumentaron, especialmente de los 3 a los 6 meses. Algunos estudios han reportado un deterioro de la condición periodontal y un sobrecrecimiento de microorganismos periodontopáticos en pacientes que han sufrido un evento coronario agudo reciente. En pacientes con infarto agudo de miocardio, se ha encontrado un sobrecrecimiento de los patógenos periodontales [Dogan *et al.*, 2005], y están correlacionados con el aumento de la bolsa periodontal y el nivel de inserción clínica (CAL), en pacientes con periodontitis e IAM en particular y con *P.gingivalis*, el cual podría considerarse un indicador de riesgo potencial para el IAM [Stein 2009]. Gotsman *et al.* en el 2007 encontraron un aumento del índice gingival, en el índice de placa y una progresión de la periodontitis en el tiempo en el porcentaje de dientes con nivel de inserción inicial > a 5mm, en pacientes con Síndrome coronario agudo reciente en comparación a un grupo control de pacientes con enfermedad coronaria estable (angina estable), y detectaron un alto porcentaje de periodontopatógenos, siendo la más prevalente *T. forsythia*, seguida de *P. gingivalis* y *E. nodatum*. Liljestrand *et al.*, en 2018, encontraron en un grupo de pacientes con SCA y periodontitis activa, los niveles de *P.gingivalis* y *T.forsythia* elevados, así como una tendencia al aumento de anticuerpos IgA contra estas bacterias, ajustado por edad, género y tabaquismo. Stein *et al.*, en 2009, demostraron una correlación entre *P.gingivalis* y *T.forsythia* con el aumento de bolsas periodontales en pacientes con diagnóstico de infarto agudo al miocardio. En el presente estudio *P. gingivalis* y *T. forsythia* fueron los microorganismos que mostraron más altos niveles a nivel basal, sin embargo, sólo *P. gingivalis* mostró un mayor sobrecrecimiento en pacientes progresivos a través del tiempo.

Un hallazgo interesante en este estudio fue observar que los niveles de *T. forsythia* fueron más bajos en todos los tiempos en los pacientes progresivos. Sin embargo, una interacción entre altos niveles de *T. forsythia* y colesterol total alto fueron factores predictivos para la pérdida de inserción, y ambos factores deben estar presentes para que se genere este efecto. *T. forsythia* ha sido reportada como un microorganismo asociado a marcadores inflamatorios y altos niveles de LDL en pacientes con periodontitis [Ardilla *et al.*, 2015], y a niveles bajos de HDL [Jaramillo *et al.*, 2013]. Los niveles elevados de LDL y colesterol total en pacientes con periodontitis se han relacionado principalmente con presencia de *T. forsythia*, lo cual puede atribuirse a propiedades específicas del microorganismo como son el LPS y la proteína de superficie BspA. Respecto a esta proteína, se ha evaluado también su efecto en la disminución de la expresión de genes involucrados con el metabolismo lipídico, principalmente los genes LXR $\alpha$ , LXR $\beta$  y ABCA1, considerados reguladores del colesterol y la homeostasis lipídica [Lee *et al.*, 2014]. Lo anterior puede explicar la interacción observada entre *T. forsythia* y los niveles de colesterol total encontrado en este estudio. Chukkapalli *et al.*, en 2015 encontraron aumentos significativos de lipoproteínas séricas, principalmente de colesterol total y triglicéridos, asociados a la infección con *T. forsythia* en ratones, aunque también se detectó el aumento de los niveles de HDL, lipoproteína de alta densidad que se encarga de retirar y eliminar el colesterol y otras moléculas de lípidos, generando un transporte inverso de lípidos y por lo tanto considerándose una molécula antiaterogénica. Estos resultados son controversiales y generan la necesidad de más estudios relacionados. Otros estudios como el de Nishimura *et al.*, en 2006, han demostrado que citoquinas proinflamatorias (IL-6 y TNF- $\alpha$ ) inducen la expresión de HMG-CoA reductasa, enzima involucrada en el control de una vía metabólica que produce el colesterol, y ya que estas citocinas son inducidas por LPS de patógenos orales, se ha sugerido que las bacterias orales pueden aumentar la síntesis de colesterol. Ardila y colaboradores en 2015, encontraron en un modelo de regresión lineal que la presencia de *T. forsythia* estaba asociada significativamente con altos niveles de colesterol total y LDL, ajustado para edad, género, nivel socioeconómico y hábito de fumar; en el mismo estudio el modelo multivariado mostró que *T. forsythia* resultó como un factor predictivo para altos niveles de Colesterol total y LDL.

La presencia de bacterias periodontopáticas aumenta los niveles de endotoxemia por lipopolisacáridos en el flujo sanguíneo lo cual tiene implicaciones en la fisiopatología de enfermedades inflamatorias, como la enfermedad periodontal, y lleva a destrucción de estos tejidos [Shenkein *et al.*, 2013]. La HDL (lipoproteína de alta densidad) es capaz de

neutralizar lipopolisacáridos, transportándolos al hígado para su aclaramiento y así mismo inhibir respuestas inflamatorias inducidas por esta endotoxina [Glaros *et al*, 2013]. Este proceso puede disminuir los niveles séricos de esta lipoproteína [Bhulin *et al*, 2003; Pussinem *et al*, 2004; Tu, D' Aiuto *et al.*, 2013; Minagawa *et al*, 2015]. En el presente estudio, los pacientes con HDL baja mostraron mayor progresión de la enfermedad periodontal. Este hallazgo podría atribuirse a que la HDL disminuyó sus niveles séricos por degradación en el hígado durante el proceso de aclaramiento de LPS de las bacterias periodontopáticas, o a que en pacientes con HDL sérico bajo, ya sea por dislipidemia genética o por dieta, el proceso de aclaramiento de LPS es menos eficiente lo cual permitiría la progresión de enfermedad periodontal. La relación entre periodontitis y dislipidemia parece ser de dos vías, aunque no es claro si la periodontitis afecta el metabolismo lipídico, o si las condiciones asociadas a dislipidemia, causan destrucción de los tejidos periodontales [Izumi Y *et al.*, 2009]. Jaramillo A. *et al.* en 2013, realizaron un estudio multicéntrico observacional y encontraron que la periodontitis no tratada está asociada a bajos niveles de HDL, no asociado a un aumento de las LDL. Kwon *et al.* 2011, encontraron un OR ajustado de 1.34 (95%CI: 1.14– 1.56) entre periodontitis y HDL bajo. Similarmente, D' Aiuto *et al.* en 2008 encontraron un OR de 1.42 como asociación de periodontitis moderada y HDL bajo. En el modelo predictivo lineal mixto realizado en este estudio, se encontró que los niveles de HDL bajos, hipertensión y las altas concentraciones de *T. forsythia* en pacientes con hipercolesterolemia se asociaron a la progresión de la periodontitis a los 6 meses de seguimiento. Varios estudios han apoyado la asociación entre periodontitis y la hipertensión arterial [D' Aiuto *et al.*, 2006; Vidal *et al.*, 2011, 2013]. Un mecanismo que puede explicar esta asociación es la disfunción endotelial. La inflamación periodontal parece tener implicaciones a nivel del endotelio vascular, por lo tanto, puede haber una interacción entre la periodontitis y la hipertensión arterial. Un estudio de corte transversal encontró que en pacientes con periodontitis hubo una disminución de la dilatación de la arteria braquial mediada por flujo, la cual era similar a la que se produce en pacientes con hipertensión sin otros factores de riesgo [Amar *et al.*, 2013]. En otro estudio realizado por Higashi *et al.*, en 2008, se encontró que, en pacientes con tensión arterial normal o hipertensión y disfunción endotelial, la vasodilatación fue deficiente, en presencia de periodontitis leve a moderada. En estos pacientes la biodisponibilidad de óxido nítrico se reduce, y más aún en presencia de inflamación sistémica. El tratamiento periodontal ha mostrado mejoría en la vasodilatación mediada por flujo (Tonetti *et al.*, 2007). El infiltrado de neutrófilos presente en las primeras etapas de la enfermedad periodontal, llevan a un aumento de especies

reactivas de oxígeno las cuales inducen estrés oxidativo en el tejido periodontal provocando su destrucción [Macedo *et al.*, 2014]. Estos datos concuerdan con los resultados de este estudio en donde la hipertensión arterial se asoció a la progresión de la periodontitis. Este imbalance entre la actividad oxidante/antioxidante en el periodonto influye negativamente en el estado de oxidación sistémico. Por otra parte, el estrés oxidativo induce a hipertensión arterial, ya que las especies reactivas de oxígeno producen vasoconstricción e inflamación vascular [Brock *et al.*, 2004; D'Aiuto *et al.*, 2010]. La biodisponibilidad de óxido nítrico está relacionada con el potencial redox (Touyz *et al.*, 2004; Fujioka *et al.*, 2003]. Este fenómeno podría explicar porque en este estudio, algunos pacientes aun siendo manejados medicamente durante las primeras 6 semanas después del SCA, no lograron controlar la hipertensión. En los pacientes hipertensos se presenta un aumento de la resistencia periférica de las arterias, acompañada de una hiperactividad del sistema nervioso simpático, lo cual puede llevar a niveles elevados de catecolaminas [Victor R.G *et al.*, 2008]. Estas hormonas relacionadas con el estrés físico o emocional, como la epinefrina y la norepinefrina, pueden afectar el crecimiento de bacterias anaeróbicas, tanto positivamente como negativamente, mediante el aumento o la disminución del conteo bacteriano [Boyanova *et al.*, 2017]. Saito *et al.*, en 2011, reportaron una inhibición del crecimiento de *P. gingivalis* asociado a catecolaminas. Jentsch *et al.*, en 2013, evaluaron el efecto de hormonas de estrés en el crecimiento de patógenos periodontales, encontrando ningún efecto en *P. gingivalis*, inhibición de *P. intermedia* y aumento de *F. nucleatum*, y en las concentraciones más altas de norepinefrina se inhibió el crecimiento de *T. forsythia*. Roberts *et al.*, en 2005, también encontraron un efecto inhibitorio en el crecimiento de *P. gingivalis* y *T. forsythia*, en presencia de noradrenalina aumentada. Así mismo, Graziano *et al.*, en 2014 reportó que, ante la presencia de epinefrina y norepinefrina, no se alteraba el conteo de bacterias periodontopáticas como *P. gingivalis*, pero aumentaba su virulencia por sobreexpresión de genes que codifican para la actividad hemolítica de la bacteria, estrés oxidativo y adquisición de hierro, contribuyendo a la progresión de la enfermedad por la destrucción de los tejidos periodontales. Estos cambios en la flora subgingival pueden estar relacionados con el deterioro en la condición periodontal y progresión de la enfermedad, similar a los hallazgos de este estudio, donde *P. gingivalis* y *T. forsythia* disminuyeron significativamente en el tiempo en pacientes con SCA y hubo deterioro de la condición periodontal.

Es importante tener en cuenta que la mayoría de pacientes que han presentado un evento coronario agudo, se encuentran en tratamiento con altas dosis de estatinas. Se ha podido

encontrar en diferentes estudios, que estos medicamentos pueden modificar el curso clínico de la inflamación inducida por bacterias, a través de la disminución de la adhesión de leucocitos al endotelio vascular y disminución de liberación de citoquinas inflamatorias, mitigando la disfunción endotelial, que es el primer paso de la enfermedad [Kozarov *et al.*, 2014]. En este estudio se observó una disminución significativa de *P. gingivalis* en el tiempo en los pacientes con SCA, la cual puede estar relacionada con el efecto antimicrobiano de las estatinas, aunque los niveles microbiológicos no están relacionados con la dosis.

La pérdida de protección en la condición clínica periodontal de estos pacientes medicados con estatinas parece indicar que el efecto sistémico antimicrobiano y antiinflamatorio de estos medicamentos, se reduce en pacientes con periodontitis no tratada durante la fase de estabilización cardiaca. En una revisión sistemática con metanálisis se encontró que el uso coadyuvante de estatinas administradas localmente como adjunto a la terapia periodontal mecánica es beneficioso para aumentar el porcentaje de llenado óseo, la reducción de la inflamación y la hemorragia y la ganancia de los niveles de inserción en pacientes con periodontitis [Sinjab *et al.*, 2017]. Así mismo la terapia tópica con simvastatina redujo los marcadores inflamatorios periodontales en diabéticos tipo 2 cuando se utilizó como adjunto al raspaje y alisado radicular [Sinjab *et al.*, 2017]. Gualtero *et al.*, en 2016 evaluó el efecto de rosuvastatina a bajas y altas dosis sobre células endoteliales infectadas con LPS de *A. actinomycetemcomitans* observando que la activación de la señalización de citocinas proinflamatorias sólo pudo ser inhibida con altas dosis de estatinas. Es posible que la condición sistémica, la falta de tratamiento básico periodontal y la vía de administración de las estatinas en estos pacientes reduzcan su acción antiinflamatoria durante la fase de estabilización cardiovascular. También es probable que las concentraciones plasmáticas alcanzadas de las estatinas no actúan de manera efectiva en contra de los microorganismos orales, y se requiere una concentración mucho mayor de estatinas para la actividad antimicrobiana, lo cual se puede lograr a través de una aplicación local en forma de un enjuague bucal con estatina o un gel tópico de estatinas [Ting M, *et al.*, 2016].

En el presente estudio los niveles séricos de PCRus no disminuyeron en un porcentaje importante de pacientes a los 6 meses de seguimiento a valores de bajo riesgo, en comparación con los valores iniciales, lo que implica que persiste el riesgo cardiovascular para este grupo. Varios estudios han demostrado una asociación entre niveles elevados de PCR y periodontitis [Loos *et al.* 2000; Noack *et al.*, 2001; Buhlin *et al.*, 2003; Gomes-Filmo

*et al.*, 2011; Pejcic *et al.*, 2011]. Otros estudios han mostrado asociación entre profundidad de bolsa y altos niveles de PCR [Beck & Offenbacher 2002; Slade *et al.*, 2003]. El estudio JUPITER demostró que la Rosuvastatina a altas dosis disminuye los niveles de PCR. Sin embargo, un análisis post-hoc del mismo estudio, mostró un beneficio modestamente mayor en pacientes con una PCRus por debajo de un punto de corte de 4.4 mg/l, lo cual podría explicar porque algunos pacientes no disminuyeron significativamente los niveles de esta proteína de fase aguda [Khera *et al.*, 2014].

En este estudio también se observó que las mujeres presentaron menos reducción de la PCR con respecto a los hombres ( $p=0.001$ ). Este dato se puede relacionar con hallazgos de algunos estudios que encontraron que las mujeres postmenopáusicas con remplazo hormonal presentaron niveles de PCR elevados [Cushman *et al.*, 1997,1999; Hulley *et al.*,1998, Ridker *et al.*, 1999], pero no se puede comprobar ya que la terapia de remplazo hormonal no fué una variable tenida en cuenta en el estudio.

Entre las limitaciones de este estudio, la primera fue la no disponibilidad de la información de los índices de control metabólico en el seguimiento, ya que muchos pacientes no se tomaron los estudios de perfil lipídico para sus citas de control, por lo que no se pudo evaluar como fue el comportamiento de los lípidos en sangre durante el programa de Rehabilitación Cardiovascular en estos pacientes. Otra limitante fue el seguimiento solo hasta los 6 meses, ya no fue posible saber si se presentó algún evento coronario agudo recurrente después de este tiempo.

La investigación reciente ha demostrado que la participación en los programas de RC/PS reduce la mortalidad a los 5 años en un 46 % y la recurrencia de infarto de miocardio no fatal en un 31%, al igual que muchas otras intervenciones terapéuticas, además, existe evidencia de que los que participan en más sesiones RC/PS obtienen mayores beneficios [King *et al*, 2012]. En este estudio solo el 4.2% de los pacientes presentó un nuevo evento cardiovascular agudo, lo cual puede asociarse a la alta adherencia de estos pacientes al manejo farmacológico y a los cambios en su estilo de vida incentivados durante el programa de rehabilitación cardiaca de la Clínica Shaio. Sin embargo, en estos programas aún no se incluye la intervención periodontal; es importante evaluar si el tratamiento periodontal tiene algún impacto en la estabilización cardiovascular y periodontal, dado que la inflamación se ha asociado a eventos recurrentes [Dorn *et al.*, 2010; Renver *et al.*, 2010].

## **10. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

Los resultados de este estudio demostraron que la mayoría de los pacientes que ingresan con periodontitis a un evento coronario agudo se deterioran durante el seguimiento a pesar del manejo médico. Los pacientes que no logran controlar su estado metabólico completamente muestran mayores deterioros. Dado el efecto de los microorganismos periodontopáticos sobre el metabolismo de los lípidos y de la inflamación crónica sobre la tensión arterial, se hace necesario plantear a futuro estudios controlados para evaluar el efecto de la terapia periodontal sobre la progresión de la periodontitis y la estabilidad cardiovascular en pacientes atendidos en programas de rehabilitación cardiovascular. Se recomienda realizar estudios con un mayor tiempo de seguimiento y una evaluación periódica de los índices de control metabólico para evaluar la evolución de la condición sistémica cardiovascular en los pacientes con periodontitis.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

Amar S, Gokce N, Morgan S, et al. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *ArteriosclerThromb Vasc Biol* 2003; 23: 1245-9.

Ardila CM, et al. *Tannerella forsythia* is associated with increased levels of atherogenic low density lipoprotein and total cholesterol in chronic periodontitis. *J Clin Exp Dent*. 2015; 7(2): 254-60.

Aoyama, N., Suzuki, J. I., Kumagai, H., Ikeda, Y., Akazawa, H., Komuro, I, Isobe, M. Specific periodontopathic bacterial infection affects hypertension in male cardiovascular disease patients. *Heart and vessels*, 2018. 33(2); 198-204.

Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2007;154(5):830-7.

Baron T, Kamath P, McBane R. Management of Antithrombotic Therapy in patients Undergoing Invasive procedures. *The New England Journal of Medicine*.

Beltrán J, Beltrán R, Bohórquez R, Diez J, García C, García E et al. Sociedad Colombiana de Cardiología. Guías colombianas de cardiología Síndrome coronario agudo con elevación del ST. *Revista Colombiana de Cardiología*. Febrero 2010 volumen 17 suplemento 3. 2013;368:2113-24.

Berk BC, Weintraub WS, Alexander W. Elevation of C-Reactive protein in active coronary artery disease. *Am J cardiol* 1990; 65:168.

Biasucci L, Vitelli A, Liuzzo G. et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996; 94:874-7.

Blaizot A, Vergnes JN, Nuwwareh S, Amar J, Sixou M. Periodontal diseases and cardiovascular events: meta-analysis of observational studies. *Int Dent J*. 2009 ;59:197-209

Boyanova L. Stress hormone epinephrine (adrenaline) and norepinephrine (noradrenaline) effects on the anaerobic bacteria. *Anaerobic* 44 (2017) 13-19

Brock GR, Butterworth CJ, Matthews JB, Chapple IL. Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 515-21.

Brodala N, Merricks E, Bellinger D, Damrongsri D, Offenbacher S, Beck J et al. *Porphyromonas gingivalis* bacteremia induces coronary and aortic atherosclerosis in normocholesterolemic and hypercholesterolemic pigs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005;25, p 1446-1451

Buhlin K, Gustafsson A, Pockley G, Frostegard J, Klinge B. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *Eur Heart J*. 2003;24:2099-107.

Catapano A, Ian Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman J, Drexel, Hoes A, Catriona S, Jennings C, Landmesser U, Pedersen T, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren M, Vlachopoulos C, Wood D y Zamorano JL. Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(2):115.e1-e64

Cavrini F, Sambri V, Moter A, Servidio D, Marangoni A, Montebugnoli L, Foschi F, Prati C, Di Bartolomeo R, Cevenini R. Molecular detection of *Treponema denticola* and *Porphyromonas gingivalis* in carotid and aortic atheromatous plaques by FISH: report of two cases. *J. Med. Microbiol*. 2005; 54:93–96

Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *AMA*. 2016; 316(19):2008-2024.

Chukkapalli S, Rivera-Kweh M, Velsko I, Chen H, Zheng D, Bhattacharyya I, Gangula P, Lucas A, and Kesavalu L. Invasion of Oral and Aortic Tissues by Oral Spirochete *Treponema denticola* in ApoE<sup>-/-</sup> Mice Causally Links Periodontal Disease and Atherosclerosis. *Infection and Immunity* May 2014; Volume 82 Number 5p. 1959 –1967  
Chukkapalli S, Rivera-Kweh M, Velsko I, Chen H, Zheng D, Bhattacharyya I, Gangula P, Lucas A, and Kesavalu L. Chronic oral infection with major periodontal bacteria *Tannerella forsythia* modulates systemic atherosclerosis risk factors and inflammatory markers. *FEMS Pathogens and Disease*, 73, 2015, ftv009

Cushman M, Legault C, Barrett E et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: The postmenopausal estrogen/progestin interventions. *Circulation* 1999; 100:717-722

Darveau RP, Pham TT, Lemley K, Reife RA, Bainbridge BW, Coats SR, Howald WN, Way SS, Hajjar AM. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide contains multiple lipid A species that functionally interact with both toll-like receptors 2 and 4. *Infect Immun* 2004;72:5041–5051. [PubMed: 15321997]

Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of Fibrinogen, C-Reactive protein, albumin or leukocyte count with coronary heart disease. *JAMA* 1998; 279:1477-82.

Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 2000 22;321(7255):199-204.

D'Aiuto F, Nibali L, Mohamed-Ali V, Vallance P, Tonetti MS. Periodontal therapy: a novel non-drug-induced experimental model to study human inflammation in humans. *J Periodontol* 2004;39:294-9.

D'Aiuto F, Parkar M, Nibali L, et al. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J*. 2006;151:977-984.

D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, et al. Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. *J Dent Res* 2010; 89: 12416.

D'Aiuto F1, Orlandi M, Gunsolley JC. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. *J Clin Periodontol*. 2013;40 Suppl 14:S85-105.

Demmer RT, Trinquart L, Zuk A, Fu BC, Blomkvist J, Michalowicz BS, Ravaud P, Desvarieux M. The influence of anti-infective periodontal treatment on C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013 Oct 14;8(10):e77441

Diaz J, Duque M, Duque L, Uribe W, Medina E, Marín J. Tratamiento perioperatorio del paciente con antiagregación o anticoagulación. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2012;19(5):252-259.

Dorn J, Genco R, Grossi S, Falkner K, Hovey K, Lacoviello L, Trevisan M. Periodontal Disease and Recurrent Cardiovascular Events in Survivors of Myocardial Infarction (MI): The Western New York Acute MI Study. *J periodontol* 2010; 81(4): 502-51.

Douketis J, Spyropoulos A, Spencer F, Mayr M, Jaffer A, Eckman M, Dunn A, Kunz R. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9ed: American College of Chest Physicians. Evidence Based Clinical Practice guidelines.2012 Chest; e326s-e350s.

Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ; Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010.J Dent Res. 2012 ;91:914-20.

Feingold KR, Krauss RM, Pang M, Doerrler W, Jensen P, Grunfeld C. The hypertriglyceridemia of acquired immunodeficiency syndrome is associated with an increased prevalence of low density lipoprotein subclass pattern B. J Clin Endocrinol Metab. 1993; 76(6): 1423-7.

Flemmig T. Periodontitis. Ann Periodontol. 1999;4:32-37.

Freitas CO1, Gomes-Filho IS, Naves RC, Nogueira Filho Gda R, Cruz SS, Santos CA, Dunningham L, Miranda LF, Barbosa MD. Influence of periodontal therapy on C-reactive protein level: a systematic review and meta-analysis. J Appl Oral Sci. 2012 Feb;20(1):1-8.

Fujioka D, Nakamura S, Yoshino H et al. Expression of endothelins and their receptors in cells from human periodontal tissues. J Periodontal Res 2003; 38: 269-75.

Glaros T, Chang S, Gilliam E et al. Causes and consequences of low grade endotoxemia and inflammatory diseases. Frontiers in Bioscience S5, 754-765, January 1, 2013

Gotsman I1, Lotan C, Soskolne WA, Rassovsky S, Pugatsch T, Lapidus L, Novikov Y, Masrawa S, Stabholz A. Periodontal destruction is associated with coronary artery disease and periodontal infection with acute coronary syndrome. J Periodontol. 2007;78(5):849-58.

Graziano T.S, Closs P, Poppi T, Franco G.C, Cortelli J.R, Groppo F.C, Cogo K. Catecholamines promote the expression of virulence and oxidative stress genes in *Porphyromonas gingivalis*. J. Periodontal Res. 49 (2014) 660-669.

Grenier D. Characterization of the trypsin-like activity of *Bacteroides. forsythus*. Microbiology 1995;141:921–6.

Gualtero DF, Viafara-Garcia SM, Morantes SJ, Buitrago DM, Gonzalez OA, Lafaurie GI. Rosuvastatin Inhibits Interleukin (IL)-8 and IL-6 Production in human coronary artery

endothelial cells stimulated with *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* Serotype b. J Periodontol. 2017; 88(2):225-235.

Hasebe A, Yoshimura A, Into T, et al. Biological activities of *Bacteroides. forsythus* lipoproteins and their possible pathological roles in periodontal disease. Infect Immun 2004;72:1318–25.

Higashi Y, Goto C, Jitsuiki D, et al. Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients. Hypertension 2008; 51: 446-53.

Hughes CV, Malki G, Loo CY, et al. Cloning and expression of alpha-d-glucosidase and N-acetyl-beta-glucosaminidase from the periodontal pathogen, *Tannerella. forsythensis* (*Bacteroides. forsythus*). Oral Microbiol Immunol 2003;18:309–12.

Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA. 1998;280:605-613

Humphrey L, Fu R, Buckley D, Freeman M, Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. J Gen Intern Med. 2008; 23(12):2079-86.

Iwasaki M, Sato M, Minagawa K, Manz M, Yoshihara A, Miyazaki H. Longitudinal relationship between metabolic syndrome and periodontal disease among Japanese adults aged ≥70 years: the Niigata Study. J Periodontol. 2015 Apr; 86(4):491-8.

Janket, S, Baird A, Chuang S, Jones J. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology. 2003; 95(5): 559-569.

Jaramillo Adriana, Lafaurie Gloria Inés, Millán Lina Viviana, Ardila Carlos Martin, Duque Andrés, Novoa Camilo, López Diego, Contreras Adolfo. Association between periodontal disease and plasma levels of cholesterol and triglyceride. Colombia Médica - Vol. 44Nº 2, 2013 (Apr-Jun).

Jentsch H.F, März D, Krüger M. The effects of stress hormones on growth of selected periodontitis related bacteria. Anaerobe 24 (2013) 49-54

Jneid H, Anderson J, Wright S, Adams C, Bridges C, Casey D, Ettinger S, Fesmire F, Ganiats T, Lincoff M, Peterson E, Philippides G, Theroux P, Wenger N and Zidar JP. 2012

ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update) : A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2012;126:875-910.

Joshiyura KJ, Wand HC, Merchant AT, Rimm EB. Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease *J Dent Res*. 2004;83:151-5.

Kaptoge et al, 2012 Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012; 4;367:1310-20.

Khera AV1, Everett BM, Caulfield MP, Hantash FM, Wohlgemuth J, Ridker PM, Mora S. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation*. 2014 Feb 11;129(6):635-42.

King M, Bittner V, Josephson R, Lui K, Randal J, Mark A. Medical Director Responsibilities for Outpatient Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Programs: 2012 Update: A Statement for Health Care Professionals From the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the American Heart Association. *J AHA*, 2012;126:2535-2543

Lee HR, Jun HK, Choi BK. Tannerella forsythia BspA increases the risk factors for atherosclerosis in ApoE(-/-) mice. *Oral Dis*. 2014;20(8):803-8.

Lee A. Fleisher, Joshua A. Beckman, Kenneth A. Brown, Hugh Calkins, Elliot L. Chaikof, Kirsten E. Fleischmann, William K. Freeman, James B. Froehlich, Edward K. Kasper, Judy R. Kersten, Barbara Riegel and John F. Robb. 2009 ACCF/AHA Focused Update on Perioperative Beta Blockade Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery. *Circulation*. 2009;120:e169-e276.

Libby P, Bonow R, Mann D. Heart Disease. 8<sup>a</sup> ed. 2008. Ed Elsevier. Lindy O, Suomalainen K, Mäkelä M, Lindy S. Statin use is associated with fewer periodontal lesions: A retrospective study. *BMC Oral Health*. 2008;8:16

Liljestrand J, Paju S, Pietiaine, Buhlin K, Persson G, Nieminen M, Sinisalo J, Mantila P, Pussinen P. Immunologic burden links periodontitis to acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 268(2018), 177-184.

Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2010 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:e1-e170.

Macedo ML, Paizan, Vilela-Martin JF. Is There an Association between Periodontitis and Hypertension? *Current Cardiology Reviews*, 2014, 10, 355-361.

Martin-Cabezas R., Seelam N., Petit C., Agossa K., Gaertner S., Tenenbau H., Huck O. Association between periodontitis and arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *American heart journal*, 2016; 180, 98-112.

Mendoza F, Lafaurie GI, Moscoso SB, Sarmiento JM, Morales K, Peña JG, Castro M, Méndez KP. Prevalencia de la enfermedad periodontal en pacientes con síndrome coronario agudo atendidos en el programa de rehabilitación cardiovascular de la fundación Clínica Shaio. 2017. Datos no publicados.

Minagawa K, Iwasaki M, Ogawa H, Yoshihara A, Miyazaki H. Relationship between metabolic syndrome and periodontitis in 80-yearold Japanese subjects. *J Periodont Res*. 2015;50:173-9.

Minassian C1, D'Aiuto F, Hingorani AD, Smeeth L. Invasive dental treatment and risk for vascular events: a self-controlled case series. *Ann Intern Med*. 2010 ;19;153:499-506.

Ministerio de Salud Colombia. Estudio Nacional de Salud Bucal ENSAB IV. 2014

Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:e29-322.

Muhlestein J B. Infección crónica y arteriopatía coronaria. *Medical Clinics of North America* (ed español) 2000; 84: 127-152

Murakami Y, Higuchi N, Nakamura H, et al. *Bacteroides forsythus* hemagglutinin is inhibited by N-acetylneuraminylactose. *Oral Microbiol Immunol* 2002;17:125–8.

Nibali L, D'Aiuto F, Griffiths G, Patel K, Suvan J, Tonetti MS. Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2007;34:931-7.

Nishimura F, Taniguchi A, Yamaguchi-Morimoto M, Soga Y, Iwamoto Y, Koikeguchi S, et al. Periodontal infection and dyslipidemia in type 2 diabetics: association with increased HMG-CoA reductase expression. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab. Ag* 2006;38(8):530-5.

Organización Mundial de la Salud. Guía para la estimación y el manejo del riesgo cardiovascular, 2007. Prevención de las enfermedades cardiovasculares: Guía de bolsillo para la estimación y el manejo del riesgo cardiovascular.

[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43847/1/9789243547282\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43847/1/9789243547282_spa.pdf).

Okuda K, Ishihara K, Nakagawa T, Hirayama A, Inayama Y, Okuda K. Detection of *Treponema denticola* in Atherosclerotic Lesions. *J Clin Microbiol.* 2001 Mar; 39(3): 1114–1117.

Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2008;35:277-90.

Pearson TA, Mensah GA, Hong Y, et al. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: application to clinical and public health practice: overview. *Circulation* 2004;110:e543–4.

Persson GR, Pettersson T, Ohlsson O, Renvert S High-sensitivity serum C-reactive protein levels in subjects with or without myocardial infarction or periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005; 32:219-24.

Pickett FA. New guidelines for cardiac risk assessment prior to non-cardiac surgery. *Int J Dent Hyg.* 2010;8:147-9.

Pussinen PJ, Jauhiainen M, Vilkkuna-Rautiainen T, Sundvall J, Vesanen M, Mattila K, et al. Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoprotein. *J Lipid Res.* 2004;45:139-47.

Qian-Bing Zhou, Wen-Hao Xia, Jing Ren, Bing-Bo Yu, Xin-Zhu Tong, Yan-Bin Chen, Shan Chen, Lei Feng, Jing Dai, Jun Tao, Jun-Ying Yang. Effect of Intensive Periodontal Therapy

on Blood Pressure and Endothelial Microparticles in Prehypertensive Patients With Periodontitis: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Periodontology*. 2017. DOI: 10.1902/jop.2017.160447. Renvert S, Ohlsson O, Pettersson T, Persson GR. Periodontitis: a future risk of acute coronary syndrome? A follow-up study over 3 years. *J Periodontol*. 2010; 81(7):992-1000.

Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ et al. Plasma concentration of C-Reactive protein and Risk of Developing Peripheral Vascular disease. *Circulation* 1998; 97:425.

Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*. 1998 ;25;98(8):731-3.

Ridker P, Hennekens C, Rifai N et al. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C- reactive protein. *Circulation*.1999;100:713-716

Roberts A, Matthews J.B, Socransky S.S , Freestone P.P, Williams P.H, Chapple I.I. Stress and the periodontal diseases: growth responses of periodontal bacteria to *Escherichia. coli* stress-associated autoinducer and exogenous Fe. *Oral Microbiol. Immunol*. 20 (2005) 147-153).

Saito T, Ishihara K, Kato T, et al. Cloning, expression, and sequencing of a protease gene from *Bacteroides. forsythus* ATCC 43037 in *Escherichia. coli*. *Infect Immun* 1997;65:4888–91.

Saito T, Inagaki S, Sakurai K, Okuda K, Ishihara K, Exposure of *P. gingivalis* to noradrenaline reduces bacterial growth and elevates ArgX protease activity *Archives of oral biology*. Vol 56, I 3, March 2011, pag 244-250.

Sakakibara J, Nagano K, Murakami Y, et al. Loss of adherence ability to human gingival epithelial cells in S-layer protein-deficient mutants of *Tannerella. forsythensis*. *Microbiology* 2007;153:866–76

Sakurai K, Wang D, Suzuki J, Umeda m, Nagasawa T, Izumi Y, et al. High incidence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* infection in acute coronary síndrome *Int Heart J*. 2007; 48, p 663-675

Sammalkorpi K, Vhighnen V, Kerttula Y, Nikkilä E, Taskinen MR. Changes in serum lipoprotein pattern induced by acute infections. *Metabolism*. 1988; 37(9): 859-865.

Saxlin T, Suominen-Taipale L, Knuutila M, Alha P, Ylöstalo P.: Dual effect of statin medication on the periodontium. *J Clin Periodontol*. 2009; 36(12):997-1003.

Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect*. 2007 ;13 Suppl 4:3-10

Sharma A, Sojar HT, Glurich I, et al. Cloning, expression, and sequencing of a cell surface antigen containing a leucine-rich repeat motif from *Bacteroides. forsythus* ATCC 43037. *Infect Immun* 1998;66:5703–10

Sinjab K1, Zimmo N1, Lin GH1,2, Chung MP1, Shaikh L1, Wang HL1. The Effect of Locally Delivered Statins on Treating Periodontal Intrabony Defects: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Periodontol*. 2017 Apr;88(4):357-367.

Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, Beck JD, Riche E, Offenbacher S. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Intern Med*. 2003. 26;163:1172-9

Stanley CH, Ebersole J. *Porphyromonas. gingivalis, Treponema. denticola* and *Tannerella. forsythia*: the 'red complex', a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis. *Periodontology* 2000. Vol 38, Iss 1. Junio 2005. Pag 72-122

Stein JM, et al. Clinical Periodontal and Microbiologic Parameters in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Periodontol* 2009; 80: 1581-1589.

Subramanian S, Emami H, Vucic E, Singh P, Vijayakumar J, Fifer KM, Alon A, Shankar SS, Farkouh M, Rudd JH, Fayad ZA, Van Dyke TE, Tawakol A. High-dose atorvastatin reduces periodontal inflammation: a novel pleiotropic effect of statins. *J Am Coll Cardiol*. 2013;24;62:2382-91.

Suresh S1, Narayana S, Jayakumar P, Sudhakar U, Pramod V. Evaluation of anti-inflammatory effect of statins in chronic periodontitis. *Indian J Pharmacol*. 2013 ;45(4):391-4.

Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31 ;(1):CD004816.

Teles R, Moss K, Preisser J, Genco R, Giannobile W, Corby P, García N, Jared H, Torresyap G, Salazar E, Moya J, Howard C, Schifferle R, Falkner K, Gillespie J, Dixon D, Cugini M. patterns of periodontal disease progression based on linear mixed models of clinical attachment loss. *Journal of clinical Periodontology*. 2018;45:15–25.

Thompson H, Homer KA, Rao S, et al. An orthologue of *Bacteroides fragilis* NanH is the principal sialidase in *Tannerella forsythia*. *J Bacteriol* 2009;191:3623–8.

Tonetti MS<sup>1</sup>, Claffey N; European Workshop in Periodontology group C. Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research. Group C consensus report of the 5th European Workshop in Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2005;32 Suppl 6:210-3.

Tonetti MS<sup>1</sup>, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med*. 2007; 1;356:911-20.

Tonetti MS, Van Dyke TE and on behalf of working group 1 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol*. 2013; 40 : S24– S29.

Toss H, Lindahl B, Sigbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-Reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation*. 1997; 96:4204-10.

Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? *Hypertension* 2004; 44: 248-52.

Tu YK, D'Aiuto F, Lin HJ, Chen YW, Chien KL. Relationship between metabolic syndrome and diagnoses of periodontal diseases among participants in a large Taiwanese cohort. *J Clin Periodontol*. 2013;40:994-1000.

Van Dyke TE1, van Winkelhoff AJ. Infection and inflammatory mechanisms. 2013 *J Clin Periodontol*. 2013;40 Suppl 14:S1-7.

Victor R.G, Shafiq M.M. Sympathetic neural mechanisms in human Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 10: 241,2008.

Vidal F, Figueredo CM, Cordovil I, Fischer RG. Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension. *J Periodontol*. 2009 May;80(5):786-Vidal F, Figueredo CM, Cordovil I, Fischer RG. Higher prevalence of periodontitis in patients with refractory arterial hypertension: a case-control study. *Oral Dis* 2011;17:560-563.

Vidal F, Cordovil I, Figueredo CM, Fischer RG. Non-surgical periodontal treatment reduces cardiovascular risk in refractory hypertensive patients: a pilot study. *J Clin Periodontol* 2013;40:681-687.

Villar Álvarez Fernando, La prevención cardiovascular en España. promoviendo el uso de las recomendaciones, *Rev Esp Salud Pública* 2004; 78: 421-434.

Visser C.I, Bilo h.j.g, Thomsen T:F, Groenier K.H, Prediction of coronary heart disease: a comparison between the Copenhagen risk score and the Framingham risk score applied to a Dutch population, *Journal of Internal Medicine* 2003; 253: 553–562.

Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2017 and *Journal of the American College of Cardiology*.

## 12. ANEXOS

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### PARTE I:

Dirigido a hombres y mujeres menores de 65 años, que hayan sufrido un Síndrome coronario agudo (angina inestable o infarto del miocardio), que hayan sido tratados en la clínica Shaio por esta causa, que ingresen al programa de rehabilitación cardíaca y que decidan participar en la investigación **CAMBIOS EN LA CONDICION PERIODONTAL Y EN MARCADORES PROINFLAMATORIOS EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO ATENDIDOS EN EL PROGRAMA DE REHABILITACION CARDIACA DE LA FUNDACIÓN CLINICA SHAI0**. Este consentimiento informado deberá ser firmado si usted está de acuerdo en participar en este estudio y usted recibirá una copia completa del documento.

Yo soy el Dr. (a) \_\_\_\_\_ y trabajo como coinvestigador en este proyecto de investigación. Estamos haciendo una investigación para saber si los pacientes que sufrieron síndrome coronario agudo sufren de enfermedad periodontal (enfermedad de las encías) y ver si esta enfermedad en su boca mejora con el tratamiento médico que consiste en medicación y un programa de rehabilitación cardíaca. Lo voy a invitar a participar en esta investigación y le daré toda la información que usted desee. No tiene que decidir ahora y está en libertad de hablar con la persona que usted desee sobre la investigación.

Si hay palabras que usted no entienda, puede decírmelo y nos tomamos el tiempo necesario para poder explicarle y que le quede claro, de igual manera si le surgen más preguntas puede preguntarme a mí, o a otro miembro del equipo.

#### **Propósito**

El objetivo de esta investigación es determinar si usted sufre de enfermedad periodontal y poder ver si esta infección mejora o empeora durante el programa de rehabilitación cardíaca y así mismo ver si esta enfermedad está afectando o no el tratamiento médico para bajar unas sustancias en la sangre que pueden afectar las arterias del corazón.

#### **Tipo de Intervención de Investigación**

Esta investigación incluirá un examen clínico de su boca y sus encías, toma de muestra de sangre para saber si hay sustancias inflamatorias producidas en su cuerpo, hacer controles de su boca y hacer un seguimiento de como usted evoluciona durante este programa y al finalizarlo.

### **Selección de participantes**

Estamos invitando a hombres y mujeres menores de 65 años, que hayan sufrido de síndrome coronario agudo, que ingresen al programa de rehabilitación cardiaca de la clínica Shaio y que quieran participar en el estudio.

### **Participación Voluntaria**

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Tanto si elige participar o no, continuarán todos los servicios que reciba en esta clínica y nada cambiará. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aun cuando haya aceptado antes.

### **Procedimientos y Protocolo**

Se le realizará un examen clínico periodontal para ver el estado de sus encías y su boca y poder determinar si sufre o no de enfermedad periodontal. El examen clínico será realizado por una Odontóloga especialista en Periodoncia. Para el examen se utilizarán los elementos propios de un examen oral como son guantes, tapabocas, gorro y gasas. Sus encías serán valoradas para ver si están rojas o sangran y se realizará un examen rutinario periodontal para establecer si usted tiene enfermedad periodontal por pérdida del hueso que soporta los dientes. Para este examen se utiliza un instrumento milimetrado que se inserta suavemente en la encía para tomar unas medidas que indican si usted padece de enfermedad periodontal. Basados en la evaluación clínica, los hallazgos serán registrados en una hoja de recolección de datos. Todos los hallazgos serán registrados en un diagrama específico de sus dientes y usted será informado sobre estos hallazgos. . Una vez se haga este examen se tomarán unas muestras de las bacterias que están dentro de sus encías con unas puntas de papel estéril en los 6 sitios de mayor inflamación para identificar los microorganismos causantes de la enfermedad.

Una vez terminado el examen clínico convencional se le entregará una orden para que usted se dirija a un laboratorio especializado y le tomen la muestra de sangre para

determinar si usted presenta ciertas sustancias inflamatorias en su cuerpo. Los resultados serán entregados a los investigadores. A los 3 meses de iniciado el programa usted será llamado y citado para hacerle un control de su boca y examinarle nuevamente las encías. A los 6 meses de haber iniciado el programa usted será llamado y citado para hacerle otro examen de sus encías, se le dará una orden para tomarse nuevamente exámenes de laboratorio y los resultados serán entregados a los investigadores. Usted será informado de todos los resultados de los exámenes. Al terminar el estudio y si su estado es completamente estable será remitido a su EPS o al servicio de salud que usted tenga para su tratamiento periodontal con las indicaciones médicas para su tratamiento. En caso de que sus exámenes de sangre no sean óptimos se le dará una remisión para ser evaluado nuevamente por el cardiólogo.

### **Descripción del Proceso**

Durante la investigación en la primera visita se le realizará el examen periodontal, luego será remitido para hacerse los exámenes de laboratorio. Luego usted podrá empezar con sus sesiones del programa de rehabilitación cardíaca. Tres meses después usted será llamado por teléfono y citado para un control de su boca y nuevamente se hará examen de sus encías. Seis meses después de su ingreso, usted será llamado por teléfono y citado para otra valoración del estado de su boca y se le hará un nuevo examen de laboratorio que indicará si su estado cardiovascular está estable. Usted será llamado e informado del resultado y la decisión del manejo de su tratamiento periodontal.

### **Duración**

La investigación durará 1 año en total. Durante ese tiempo, será necesario que asista a la clínica Shaio a su examen de la boca inicial antes de empezar el programa de rehabilitación cardíaca al cual deberá asistir a varias sesiones. A los 3 meses y a los 6 meses deberá volver a una cita de control.

### **Riesgos**

El examen clínico de sus encías y su boca no representan ningún riesgo, al igual que los exámenes de laboratorio. El procedimiento del examen de las encías se considera de riesgo bajo. Usted podría llegar a sentir una leve molestia o sangrado leve de sus encías. Esto no constituye un riesgo para su salud. Los exámenes de sangre son exámenes rutinarios que no constituyen un riesgo mayor. Puede presentar morados en el área en caso de que sus

medicamentos tengan un efecto sobre la coagulación de la sangre. Personal profesional con experiencia realizará todos estos procedimientos utilizando medidas de seguridad estandarizadas; estas incluyen el uso de ropa protectora (blusas de clínica), guantes, tapabocas y gafas protectoras. Todos los instrumentos serán esterilizados para cada paciente.

### **Beneficios**

El mayor beneficio que usted obtiene es el examen diagnóstico de sus encías para identificar si usted sufre de enfermedad periodontal. En caso de presentarla usted será remitido a su EPS para su tratamiento después de los 6 meses de su evento coronario y podrá conocer los resultados de laboratorio y así saber cómo está su estado de salud general. Adicionalmente, a usted le será posible acceder a los resultados finales de la investigación por medio de un comunicado que usted recibirá por parte del grupo investigador. Al final del estudio usted será remitido a su servicio de salud o se le darán alternativas para su tratamiento periodontal y se enviará a los servicios de salud la información de los cuidados que se deben tener durante la consulta.

### **Incentivos**

Usted no recibirá dinero por participar en el estudio. Los costos del examen odontológico y de los procedimientos serán cubiertos por los investigadores.

### **Confidencialidad**

La información que recojamos por este proyecto de investigación se mantendrá confidencial. La información acerca de usted que se recogerá durante la investigación será puesta fuera de alcance y nadie sino los investigadores tendrán acceso a verla. Cualquier información acerca de usted tendrá un número en vez de su nombre. Solo los investigadores sabrán cuál es su número y se mantendrá la información encerrada en cabina con llave. No será compartida ni entregada a nadie con la excepción de que la ley requiera la información.

### **Compartiendo los Resultados**

El conocimiento que obtengamos por realizar esta investigación se compartirá con usted antes de que se haga disponible al público. No se compartirá información confidencial. Habrá pequeños encuentros en la comunidad y estos se anunciarán. Después de estos

encuentros, se publicarán los resultados para que otras personas interesadas puedan aprender de nuestra investigación.

### **Derecho a negarse o retirarse**

Usted no tiene por qué participar en esta investigación si no desea hacerlo y el negarse a participar no le afectara en ninguna forma a que sea tratado en esta clínica Shaio. Usted todavía tendrá todos los beneficios que de otra forma tendría en esta clínica. Puede dejar de participar en la investigación en cualquier momento que desee sin perder sus derechos como paciente aquí. Su tratamiento en esta clínica no será afectado en ninguna forma.

### **Alternativas a la Participación**

Si usted no desea tomar parte en la investigación, seguirá con su programa de rehabilitación cardiaca y en sus citas normales en la clínica Shaio. Usted ha ingresado con enfermedad periodontal al hospital y esta enfermedad es producida por bacterias de la boca. Esta enfermedad debe ser tratada y las guías de atención sugieren que usted puede ser tratado después del primer mes después de su infarto siempre que su estado general esté completamente recuperado. Sin embargo, si usted está bajo tratamiento con antiagregantes plaquetarios y/o anticoagulantes la recomendación es que se aplase el tratamiento periodontal para cuando el riesgo de formación de trombos haya bajado y no tener que suspender ningún medicamento y así no arriesgar su salud. Nosotros estamos investigando si los medicamentos que le dan para el infarto reducen también la inflamación de la encía y que su tratamiento se pueda posponer a 6 meses. Sin embargo, si usted prefiere que su tratamiento periodontal sea más temprano usted puede decidir no participar.

### **A Quién Contactar**

Si tiene cualquier pregunta puede hacerlas ahora o más tarde, incluso después de haberse iniciado el estudio. Si desea hacer preguntas más tarde, puede contactar:

Dra. Sandra Moscoso. Teléfono 3158698530 [sandrinos@gmail.com](mailto:sandrinos@gmail.com)

Dr. Fernán Mendoza. Teléfono 3005508677 [fernan.mendoza@shaio.org](mailto:fernan.mendoza@shaio.org)

Dra. Gloria Lafaurie: Teléfono 3133337551 [institutouibo@gmail.com](mailto:institutouibo@gmail.com)

Esta propuesta ha sido revisada y aprobada por el comité de ética de la Universidad El Bosque y la Clínica Shaio en sesión extraordinaria del día 4 de diciembre del año 2014, y

del 21 de enero de 2015 respectivamente. Este es un comité cuya tarea es asegurarse de que se proteja de daños a los participantes en la investigación. Si usted desea averiguar más sobre este comité, contacte a:

**Comité Institucional de Ética Universidad El Bosque:**

Dra. Nadia Yadira Castañeda García. Calle 132 No 7 A – 85 casa 5. Teléfono: 6331368. Ext 1520. Universidad El Bosque. comiteetica@unbosque.edu.co

**Comité de Ética Fundación Clínica Shaio:**

Dr. Jorge Alberto Aldas García. Diagonal 115 A No. 70C-75 casa 10. Teléfono: 5938210. comiteeticaeinvestigaciones@shaio.org

**PARTE II**

**Formulario de Consentimiento**

He sido invitado a participar en la **investigación CAMBIOS EN LA CONDICION PERIODONTAL Y EN MARCADORES PROINFLAMATORIOS EN PACIENTES CON SINDROME CORONARIO AGUDO ATENDIDOS EN EL PROGRAMA DE REHABILITACION CARDIACA DE LA FUNDACIÓN CLINICA SHAI0**. He de realizar 3 visitas y 2 exámenes de laboratorio además de las sesiones normales del programa de Rehabilitación cardiaca en la clínica Shaio. He sido informado de que los riesgos son mínimos. Se me ha proporcionado el nombre de varios investigadores que puede ser fácilmente contactado usando el nombre y la dirección que se me ha dado de esa persona.

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

Nombre del Participante\_\_\_\_\_

Documento de Identidad \_\_\_\_\_

Fecha\_\_\_\_\_

Firma del Participante\_\_\_\_\_

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del testigo \_\_\_\_\_

Documento de Identidad \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Relación con el paciente \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Firma del testigo \_\_\_\_\_

Nombre del testigo \_\_\_\_\_

Documento de Identidad \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Relación con el paciente \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Firma del testigo \_\_\_\_\_

Nombre del Investigador: Sandra Bibiana Moscoso Meléndez

Dirección: Cra 7B No. 132-11. Postgrados de Odontología. 2º piso.

Teléfono fijo: 6110370/6331368    Teléfono celular: 3158698530

Firma del Investigador \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_  Día/mes/año

Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de Consentimiento Informado.

## FORMATO PARA CRITERIOS DE SELECCIÓN Y EXCLUSIÓN

CAMBIOS EN LA CONDICION PERIODONTAL Y EN MARCADORES PROINFLAMATORIOS EN  
PACIENTES CON SINDROME CORONARIO AGUDO ATENDIDOS EN EL PROGRAMA DE  
REHABILITACION CARDIACA DE LA FUNDACION CLINICA SHAI0

FECHA \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_ Procedencia \_\_\_\_\_

C.C \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ Género  F  M

Diagnóstico clínico \_\_\_\_\_

Stent Sí \_\_\_ No \_\_\_

Diabetes Sí \_\_\_ No \_\_\_

Tensión arterial > 140/90 mm Hg Sí \_\_\_ No \_\_\_

Angina Sí \_\_\_ No \_\_\_

Disnea Sí \_\_\_ No \_\_\_

Arritmias Sí \_\_\_ No \_\_\_

Saturación < 90% Sí \_\_\_ No \_\_\_

Trasplante cardíaco Sí \_\_\_ No \_\_\_

Revascularización Sí \_\_\_ No \_\_\_

Trasplante valvular Sí \_\_\_ No \_\_\_

Cierre ductus o defecto comunicación IV Sí \_\_\_ No \_\_\_

Obesidad Sí \_\_\_ No \_\_\_

Tratamiento coronario incompleto Sí \_\_\_ No \_\_\_

Recibió tratamiento periodontal en el último año Sí \_\_\_ No \_\_\_

Consumió Antibióticos en los últimos 3 meses Sí \_\_\_ No \_\_\_

Consumió AINES por más de 4 días en los últimos 6 meses Sí \_\_\_ No \_\_\_

Paciente con ortodondia Sí \_\_\_ No \_\_\_

Infección aguda últimos 3 meses Sí \_\_\_ No \_\_\_

Paciente con VHI-SIDA Sí \_\_\_ No \_\_\_

Paciente con cáncer Sí \_\_\_ No \_\_\_

Paciente con riesgo de endocarditis infecciosa Sí \_\_\_ No \_\_\_

Paciente con enfermedad autoinmune. Sí \_\_\_ No \_\_\_

Más de 6 dientes en boca Sí \_\_\_ No \_\_\_

ACEPTADO  SI  NO

\_\_\_\_\_  
NOMBRE EXAMINADOR

\_\_\_\_\_  
FIRMA

## FORMATO RECOLECCIÓN DE DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

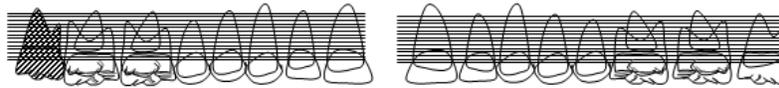
### CAMBIOS EN LA CONDICION PERIODONTAL Y EN MARCADORES PROINFLAMATORIOS EN PACIENTES CON SINDROME CORONARIO AGUDO ATENDIDOS EN EL PROGRAMA DE REHABILITACION CARDIACA DE LA FUNDACIÓN CLINICA SHAI0

<b>Paciente</b>			
<b>Fecha</b>		<b>Código</b>	

1	Edad								
2	Sexo	Femenino		Masculino					
3	Lugar de nacimiento								
4	Lugar donde ha vivido los últimos 5 años								
5	A que se dedica actualmente								
6	Estado civil	Soltero		Casado		Separado		Divorciado	
		Unión libre		Viudo		Otro			
7	¿Cuál es su nivel de educación?	Primaria completa		Primaria incompleta		Secundaria completa		Secundaria incompleta	
		Técnica completa		Técnica incompleta		Profesional completa		Profesional incompleta	
8	Nivel de ingresos familiares	Menos de 3 salarios mínimos		Entre 3 y 8 salarios mínimos		Más de 8 salarios mínimos			
9	¿Ha recibido tratamiento para sus encías hace menos de 6 meses?	Si		No					
10	¿Es usted fumador?	Si		No		Ocasional		Dejo de fumar hace más de 6 meses	
11	Por <b>cuánto tiempo</b> ha fumado	De 6 meses a 1 año		De 2 a 10 años		Más de 10 años			
12	Si fuma actualmente diga cuantos cigarrillos consume	Menos de 10 al día		Entre 10 y 20 al día		Más de 20 al día			
13	Si usted no fuma, por favor indique si en su hogar o trabajo está expuesto constantemente a humo de cigarrillo	Si		No					
14	Usted <b>consume bebidas alcohólicas</b>	Todos los días		Al menos 1 vez semana		Ocasional		Nunca	

15	Si usted consume bebidas alcohólicas marque cual o cuales con una X al frente de las bebidas que se listan a continuación	Cerveza	Vino	Bebidas fuertes como ron, aguardiente, whisky, Vodka	
16	¿Cuándo comenzó a ingerir más de doce veces al año bebidas alcohólicas?	Antes de los 20 años	Después de los 20 años	Nunca	
17	Si usted consume bebidas alcohólicas indique a cuál de estos grupos pertenece	Menos de 5 tragos al día	Más de 5 tragos al día	En menor proporción que lo anterior	

# PERIODONTOGRAMAS



Diente	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Sitio	DVM	MVD														
Placa																
Rojo																
Calc. subging.																
Margen																
P. Bolsa																
N.I.																
Hemorragia																
Supuración																
Furcas																
Movilidad																
LMG																



Diente	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Sitio	DPM	MPD														
Placa																
Rojo																
Calc. subging.																
Margen																
P. Bolsa																
N.I.																
Hemorragia																
Supuración																
Furcas																
Movilidad																
LMG																

Nombre paciente \_\_\_\_\_ Clínico \_\_\_\_\_  
 Residente \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_



Diente	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
Sitio	DVM	MVD														
Placa																
Rojo																
Calc. subging.																
Margen																
P. Bolsa																
N.I.																
Hemorragia																
Supuración																
Furcas																
Movilidad																
LMG																



Diente	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
Sitio	DLM	MLD														
Placa																
Rojo																
Calc. subging.																
Margen																
P. Bolsa																
N.I.																
Hemorragia																
Supuración																
Furcas																
Movilidad																
LMG																

Nombre paciente \_\_\_\_\_ Clínico \_\_\_\_\_  
 Residente \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**FORMATO CONDICION CARDIOVASCULAR Y PERFIL LIPIDICO**

PACIENTE\_\_\_\_\_

CODIGO\_\_\_\_\_

DOCUMENTO\_\_\_\_\_

Teléfono\_\_\_\_\_

DIAGNOSTICO  
CARDIOVASCULAR\_\_\_\_\_

FRECUENCIA CARDIACA\_\_\_\_\_

PRESION SISTÓLICA\_\_\_\_\_

PRESION DIASTÓLICA\_\_\_\_\_

HIPERTENSO: SI\_\_\_\_\_ NO\_\_\_\_\_

ESTATINA\_\_\_\_\_ DOSIS\_\_\_\_\_

GLUCOSA\_\_\_\_\_

HEMOGLOBINA GLUCOSILADA \_\_\_\_\_

COLESTEROL TOTAL\_\_\_\_\_

HDL\_\_\_\_\_

LDL\_\_\_\_\_

TRIGLICÉRIDOS\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
NOMBRE EXAMINADOR

\_\_\_\_\_  
FIRMA

**FORMATO DE NUEVO EVENTO ADVERSO CARDIOVASCULAR EN SEGUIMIENTO**

NUEVO EVENTO ADVERSO QUE REQUIRIÓ HOSPITALIZACIÓN

SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

DIAGNOSTICO DEL

EVENTO \_\_\_\_\_

DESENLACE \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

FECHA \_\_\_\_\_

TIEMPO AL

EVENTO \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

NOMBRE EXAMINADOR

\_\_\_\_\_

FIRMA