



**UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA  
DEPARTAMENTO DE ODONTOLÓGÍA CONSERVADORA  
ÁREA DE ENDODONCIA  
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y MEDICINA ORAL  
LABORATORIO DE BIOLOGÍA PERIODONTAL**

**“ASOCIACIÓN ENTRE PERIODONTITIS APICAL ASINTOMÁTICA Y  
FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES DE ENFERMEDADES  
CARDIOVASCULARES”**

**Germán Leopoldo Guillermo Contreras Silva**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE**

**CIRUJANO – DENTISTA**

**TUTOR PRINCIPAL**

**Prof. Dr. Mauricio Garrido Flores**

**TUTORES ASOCIADOS**

**Prof. Dr. José Manuel Manríquez**

**Prof. Dra. Marcela Hernández Ríos**

**TUTOR EXPERTO**

**Dr. Mauricio Baeza Paredes**

**Adscrito:  
FONDECYT Regular 1120138  
Santiago- Chile  
2013**





**UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGÍA CONSERVADORA  
ÁREA DE ENDODONCIA  
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y MEDICINA ORAL  
LABORATORIO DE BIOLOGÍA PERIODONTAL**

**“ASOCIACIÓN ENTRE PERIODONTITIS APICAL ASINTOMÁTICA Y  
FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES DE ENFERMEDADES  
CARDIOVASCULARES”**

**Germán Leopoldo Guillermo Contreras Silva**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE**

**CIRUJANO – DENTISTA**

**TUTOR PRINCIPAL**

**Prof. Dr. Mauricio Garrido Flores**

**TUTORES ASOCIADOS**

**Prof. Dr. José Manuel Manríquez**

**Prof. Dra. Marcela Hernández Ríos**

**TUTOR EXPERTO**

**Dr. Mauricio Baeza Paredes**

**Financiamiento: FONDECYT Regular 1120138  
Santiago- Chile  
2013**

## **DEDICATORIA**

Trabajo dedicado a mis padres y abuelos por sus palabras de aliento ayuda y cariño durante todo el periodo Universitario.

También quiero agradecer y dedicar al mismo tiempo el presente trabajo a Dr. Miguel Fernández, Dr. Milton Ramos, Dr. Cristian Vergara y Dra. Ximena Lee, los cuales estuvieron presentes y me brindaron su ayuda y cariño en los momentos mas difíciles de la carrera.

## **AGRADECIMIENTOS**

En mi primer lugar, quisiera agradecer a mi abuela y a mis padres, cuyo apoyo y sacrificio incondicional me permitieron llegar lejos y sacar todo mi potencial para convertirme en el profesional que soy ahora.

También quiero agradecer a mis amigos de la universidad por estar siempre conmigo en los buenos y los malos momentos: gracias a Nataly Cajas, Orietta Candia, Denisse Lagos, Natalia Loyola, Silvana Núñez, Pablo Castro, Soledad Opazo, Mauricio Vargas y Diego Villegas por ayudarme en este viaje.

Agradezco también la ayuda de mi profesora jefe de colegio, Myrian Kaune, por enseñarme que todo se puede lograr en la vida con esfuerzo y dedicación. Quisiera además agradecer especialmente a mi profesor guía, José Manríquez, por su buena disposición para trabajar conmigo, sus palabras de aliento y cariño. También le doy las gracias al profesor Mauricio Garrido y a todo el equipo FONDECY 1120138 por darme la alegría para trabajar día a día en este proyecto y el impulso final para terminar esta tesis.

Finalmente, gracias, profesores, funcionarios y compañeros de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile por ayudarme a ser el profesional que soy hoy, logrando desenvolverme en un sin fin de ámbitos. Llevaré con orgullo sus recuerdos, palabras y el título de mi querida casa de estudios para siempre.

Por siempre gracias.

## RESUMEN

**Introducción:** La periodontitis apical asintomática (PAA) es una enfermedad destructiva de los tejidos perirradiculares del diente de etiología infecciosa. El objetivo del presente estudio fue determinar la asociación entre factores de riesgo modificables de enfermedad cardiovascular (ECV) y la presencia de PAA.

**Materiales y métodos:** En este estudio de caso y control anidado participaron individuos entre 18-34 años sanos periodontalmente y con diagnóstico de PAA, atendidos en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile. Se excluyeron sujetos con enfermedad sistémica, enfermedad periodontal marginal o indicación de endodoncia por causas distintas de PAA. Además de los antecedentes sociodemográficos, se incluyeron en el análisis las variables biológicas de riesgo modificables de enfermedad cardiovascular (colesterol LDL, colesterol HDL, presión arterial y hemoglobina glicosilada). Así también se determinó el índice de determinantes patobiológicos de aterosclerosis en adultos jóvenes (PDAY). El análisis estadístico fue realizado en software STATA V.11

**Resultados :** Los sujetos participantes del estudio presentaron una distribución por género 47,37% (n= 18) mujeres y un 52,63% (n=20) de hombres, con promedio de edad 25,3 ( $\pm$  3,5) años con edades que fluctúan entre 19 y 33 años. La distribución etaria fue bimodal (22 y 28 años), siendo la mediana 25 años.

Al analizar las diferencias clínicas y la diferencia de los valores de los factores de riesgo (FR) de ECV entre sujetos sanos y con PAA, se encontró niveles significativamente más altos de colesterol LDL en individuos con PAA ( $p=0,04$ ). No se observó asociación entre los valores de los FR de ECV y sujetos con PAA mediante análisis de regresión logística univariado y multivariado ( $p>0,05$ ).

### **Conclusiones:**

Se observó que los pacientes con PAA presentaron mayor valor de colesterol LDL respecto a sujetos sanos, sin embargo no se encontraron asociación ni diferencias en los demás valores del perfil lipídico, hemoglobina glicosilada ni PDAY.

## LISTA DE ABREVIACIONES

Abreviación	Significado	Página
<b>ECV</b>	Enfermedad Cardiovascular	..... 8.....
<b>PAA</b>	Periodontitis Apical Asintomática	..... 8.....
<b>SP</b>	Saco Periodontal	..... 8.....
<b>SRC</b>	Sistema de Canal Radicular	..... 9.....
<b>FR</b>	Factor de Riesgo	..... 9.....
<b>EP</b>	Enfermedad Periodontal	..... 9.....
<b>IMC</b>	Índice de Masa Corporal	..... 12.....
<b>PA</b>	Presión Arterial	..... 12.....
<b>cHDL</b>	Colesterol de Alta densidad	..... 12.....
<b>cLDL</b>	Colesterol de baja densidad	..... 12.....
<b>HbG</b>	Hemoglobina Glicosilada	..... 12.....
<b>PDAY</b>	Índice de Determinantes Pato Biológicos de Aterosclerosis en adultos jóvenes	..... 12.....

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

DEDICATORIA .....	3
AGRADECIMIENTOS.....	4
RESUMEN.....	5
LISTA DE ABREVIACIONES.....	6
ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	7
2 MARCO TEÓRICO .....	9
2.1 Aspectos generales.....	9
2.2 Asociación entre Periodontitis Crónica y ECV.....	10
2.3 Asociación entre PAA y ECV.....	11
2.4 Factores de riesgo modificables de ECV.....	12
2.4.1 Edad y género .....	13
2.4.2 Tabaquismo.....	13
2.4.3 Presión arterial .....	13
2.4.4 IMC.....	14
2.4.5 Colesterol .....	14
2.4.6 Hemoglobina glicosilada.....	15
2.5 Determinantes Pato-Biológicos de Aterosclerosis en la Juventud (PDAY) .....	15
3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	17
3.1 Hipótesis.....	17
3.2 Objetivo general. ....	17
3.3 Objetivos específicos.....	17
4 MATERIAL Y MÉTODO .....	18
4.1 Tipo de estudio: Estudio analítico de casos y controles anidado .....	18
4.2 Selección de pacientes:.....	18
4.3 Evaluación periodontal .....	19
4.4 Evaluación endodóntica .....	19
4.5 Determinación de hemoglobina glicosilada y perfil lipídico.....	19
4.6 Determinación del puntaje de PDAY .....	19

4.7 Análisis estadístico .....	20
5 RESULTADOS.....	21
6 DISCUSIÓN .....	25
7 CONCLUSIONES .....	29
8 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
9. Anexos .....	38
9.1 Anexo 1 .....	38
9.2 Anexo 2 .....	39

## **2 MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Aspectos generales**

Las infecciones dentales se han asociado a condiciones sistémicas en diferentes grados, entre éstas a enfermedades metabólicas y enfermedades cardiovasculares (ECV) (Mattila, 1989). Por otro lado, las ECV son patologías altamente prevalentes y constituyen la principal causa de muerte de la población adulta en la mayoría de los países (Mundial, 1993). En Chile, estas enfermedades representan la primera causa de muerte, con una tasa de mortalidad de alrededor del 28% (Salud, 2002).

Entre las infecciones dentales, se encuentran las patologías inflamatorias crónicas del tejido periodontal, que afectan al tejido de soporte del diente (hueso alveolar, ligamento periodontal, cemento y encía) (Armitage, 1999). Dentro de las patologías inflamatorias crónicas más prevalentes que afectan el tejido periodontal marginal y apical se encuentra la periodontitis crónica y la periodontitis apical asintomática (PAA), respectivamente. La prevalencia combinada de ambas supera el 90% en la población adulta (Gamonal et al., 2010, Graves et al., 2011) y se encuentran entre las principales causas de pérdida dentaria en adultos (Takahashi, 1998).

La periodontitis crónica es una enfermedad infecciosa de naturaleza inflamatoria del tejido de soporte de los dientes causada por grupos de microorganismos específicos, malos hábitos de higiene y factores locales contribuyentes, lo que resulta en la destrucción progresiva del ligamento periodontal y el hueso alveolar, con formación de sacos periodontales (SP), recesión, o ambos. (Armitage, 2004). El tratamiento de la periodontitis crónica está basado en un tratamiento integral, incluyendo instrucción de higiene oral, pulido coronario, alisado radicular, terapia de mantenimiento y en algunos casos cirugía (Newman et al., 2011).

La PAA, por otra parte, se define como la inflamación y destrucción del periodonto apical, en asociación con un área radiolúcida periapical, en ausencia de sintomatología clínica (Glickman, 2009). Generalmente, la puerta de entrada de la infección en una PAA es a través de una lesión de caries dental y, como consecuencia, la exposición pulpar al medio bucal, siendo ésta

la vía más importante de infección del sistema de canales radiculares (SCR). Como resultado de la interacción entre el hospedero, los microorganismos y sus toxinas al interior del SCR, se produce una respuesta inflamatoria con la que el huésped intenta localizar y evitar así la diseminación de la infección. Es así que se pierden las características normales de los tejidos periradiculares del diente y se produce la destrucción de éstos, pasando luego de un tiempo a una fase crónica, en la que se aprecia un área radiolúcida periapical al examen radiográfico. La PAA puede ser tratada mediante terapia endodóntica, lo que comprende la instrumentación, desinfección y obturación del SCR del diente (Figdor, 2002).

## **2.2 Asociación entre Periodontitis Crónica y ECV**

Cada vez existe mayor evidencia de que las infecciones crónicas orales se asocian con ECV, como es el caso de la periodontitis crónica donde estudios muestran que ésta es un factor de riesgo (FR) independiente en el desarrollo de ECV. En el estudio de (Mattila, 1989) se evaluaron hombres y mujeres finlandesas que sufrieron infarto agudo al miocardio. Con radiografías panorámicas se analizó el número de dientes, presencia de caries, SP y reabsorción ósea. La conclusión del estudio estableció que la salud dental de los pacientes con antecedentes previos de ECV fue significativamente peor que la de los controles y reconoció la enfermedad periodontal (EP) como un predictor independiente a los FR clásicos de riesgo de ECV.

Por otro lado, se realizó un estudio prospectivo de cohortes, en donde se encontró que los pacientes con EP presentaron un pequeño aumento del riesgo de ECV. Sin embargo, en hombres menores de 50 años, la EP es un FR más fuerte. En los resultados del estudio se encontró que los hombres con EP presentaban un riesgo casi dos veces mayor de presentar una ECV que los que no estaban afectados por EP. Además, la mortalidad total fue mayor en los pacientes con EP y ECV que en aquellos con ECV y periodonto sano (DeStefano et al., 1993).

En un estudio longitudinal de más de 30 años (Beck et al., 1996), estudiaron la co-presencia de la pérdida de dientes y ECV. Ellos encontraron una correlación positiva entre la pérdida ósea alveolar horizontal en las radiografías

panorámicas (indicativo de EP) y la incidencia de ECV. En ese estudio, la pérdida ósea superior al 40% se asoció con un aumento de tres veces en la mortalidad por cardiopatía isquémica. Los autores sugirieron que el efecto de la EP en la salud sistémica es más relevante que fumar, entre otros factores de riesgo ambientales de ECV.

Mientras, (Mustapha et al., 2007) estimaron un riesgo estadísticamente significativo, pero clínicamente moderado, conferido por la EP, con 13% a 19% más de riesgo relativo de ECV independiente de factores tradicionales de riesgo cardiovascular.

Aunque se han postulado un gran número de mecanismos potenciales que vinculan periodontitis crónica con ECV, su plausibilidad biológica aún no está totalmente establecida. Dentro de los potenciales mecanismos biológicos subyacentes a dicha asociación se incluye la susceptibilidad común, la inflamación sistémica con aumento de circulación de citoquinas y mediadores de la inflamación, la infección directa de los vasos sanguíneos y finalmente, la reactividad cruzada o mimetismo molecular entre los auto-antígenos y los antígenos bacterianos (Seymour et al., 2007).

### **2.3 Asociación entre PAA y ECV**

Sólo unos pocos estudios han investigado la posible relación entre PAA y ECV. (Frisk et al., 2003) publicaron el primer estudio transversal que examinó la posible asociación entre los diversos componentes de la infección endodóntica y ECV. La muestra consistió en mujeres entre 38 y 84 años. Utilizando el análisis de regresión logística multivariante, los investigadores no pudieron demostrar que la variable de PAA fuese predictiva de ECV. Solamente la edad y la pérdida de dientes se asociaron en forma significativa al riesgo de ECV. El análisis bivariado mostró una asociación significativa entre la presencia de dientes tratados endodónticamente y ECV; sin embargo, no se encontró asociación entre las lesiones periapicales de origen pulpar y ECV.

Mientras tanto, en otro estudio, cuyo objetivo fue asociar un mayor número de lesiones endodónticas con alta probabilidad de desarrollar ECV, se analizaron solamente sujetos jóvenes de género masculino. Los pacientes fueron sometidos a exámenes médicos y dentales al inicio del estudio y cada tres

años hasta completar 32 años. Los modelos de regresión estimaron la relación entre las lesiones de origen endodóntico y el tiempo de diagnóstico de ECV. El 35% de los participantes tenían al menos una lesión periapical y el 23,4% de estos fueron posteriormente diagnosticados con ECV. Entre los participantes menores de 40 años, la incidencia de lesiones de origen endodóntico se asoció significativamente con el tiempo de diagnóstico de ECV, mientras que entre los participantes de edades mayores a 40 años no se observaron asociaciones estadísticamente significativas (Caplan et al., 2006).

En un estudio reciente (Caplan et al., 2009), evaluaron la correlación entre la historia de auto-reporte del tratamiento endodóntico y la prevalencia de ECV. Para ello, utilizaron los datos obtenidos de los cuestionarios de salud bucal, evaluaciones médicas y exámenes dentales clínicos de 6.651 pacientes. Los modelos de regresión multivariado finales indicaron que, entre los participantes con 25 o más dientes, los que reportaron haber sufrido dos o más tratamientos endodónticos mostraron una mayor prevalencia de ECV que los sujetos sin historia de tratamiento endodóntico. Entre los participantes con 24 ó menos dientes, no se observaron diferencias significativas en la prevalencia de ECV entre los grupos, independientemente de su historial de tratamiento endodóntico

## **2.4 Factores de riesgo modificables de ECV**

Los FR están constituidos por cualquier hábito o característica biológica que sirva para predecir la probabilidad de un individuo de desarrollar una ECV. Sin embargo, la existencia de un FR no implica obligatoriamente una relación causa-efecto con la enfermedad. El conocimiento y detección de los FR desempeña un importante papel para la valoración del riesgo cardiovascular, pieza clave para las estrategias de intervención sobre dichas enfermedades.

La presencia de varios FR en un mismo individuo multiplica su riesgo de forma importante. Si bien todos los FR favorecen el desarrollo de la ECV, el poder predictivo de éstos es diferente para los distintos territorios (Grundy et al., 1999). Dentro de los principales FR de ECV podemos encontrar factores no modificables, tales como la edad y el género; y también factores modificables, como el hábito tabáquico, la presión arterial (PA) y el índice de masa corporal

(IMC); el colesterol de alta densidad (cHDL), el colesterol de baja densidad (cLDL) y la hemoglobina glicosilada (HbG) (McMahan et al., 2005).

#### **2.4.1 Edad y género**

La edad es el FR con mayor valor predictivo. La incidencia de las ECV aumenta con la edad, con independencia del género y de la raza. Es excepcional la aparición de ECV por debajo de los 40 años y se considera como FR clásico tener más de 45 años para los varones y más de 55 años para las mujeres (National Cholesterol Education Program . Expert Panel on Detection and Adults, 2001).

El riesgo de ECV es aproximadamente cuatro veces superior en hombres que en mujeres, para una misma concentración de colesterol sérico. La edad de aparición de la ECV se retrasa entre 10 y 15 años en las mujeres respecto a los varones. Con la menopausia aumenta de forma importante la incidencia de ECV en mujeres, pero sin llegar a alcanzar la de los varones en ningún momento (Lahoz and Mostaza, 2007).

#### **2.4.2 Tabaquismo**

Numerosos estudios han demostrado claramente que el consumo de cigarrillos aumenta el riesgo de ECV. Existe una relación lineal entre el consumo de cigarrillos y el riesgo de ECV sin que haya una dosis mínima segura (Willett et al., 1987). Cuando se abandona el hábito tabáquico, el riesgo de ECV decrece en un 50% durante el primer año y se aproxima al de los no fumadores al cabo de dos años (Rosenberg et al., 1985).

#### **2.4.3 Presión arterial**

La presión arterial es uno de los grandes FR de ECV, con independencia de la edad, el género o la raza. Las cifras de presión arterial, tanto sistólicas como diastólicas, se correlacionan con la incidencia de ECV (Stamler et al., 1993). El riesgo aumenta de forma continua en el rango de presiones, de forma que los individuos con hipertensión arterial límite tienen un riesgo superior que los normotensos. La presencia de lesiones en los órganos diana (hipertrofia del

ventrículo izquierdo y/o microalbuminuria) se acompaña de un incremento del riesgo de ECV.

Numerosos ensayos clínicos han demostrado que el descenso de la presión arterial se asocia con reducciones significativas en la tasa de ECV, lo que causa una disminución global de la mortalidad cardiovascular (Trialists' Collaboration, 2000). La American Heart Association valora una presión arterial mayor a 89/139 mmHg como un factor de riesgo de ECV (Chobanian et al., 2003).

#### **2.4.4 IMC**

El riesgo de sufrir ECV es tres veces superior con un IMC > 29 kg/m<sup>2</sup> en comparación con aquellos que tienen un IMC < 21. A cualquier nivel de IMC el incremento de peso tiene una relación lineal directa con la enfermedad cardíaca, sobre todo si el aumento de peso es mayor de 20 kg (Murillo and Esteban, 2005).

#### **2.4.5 Colesterol**

La asociación entre el colesterol sérico y la incidencia de ECV se ha demostrado en estudios experimentales y epidemiológicos (Iso et al., 1989, Kannel et al., 1971). La relación entre el colesterol y la ECV es continua, gradual y muy intensa. El valor predictivo del colesterol disminuye con la edad y es realmente bajo a partir de la sexta década.

El riesgo atribuido a la hipercolesterolemia se debe al colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. Por el contrario, existe una correlación inversa e independiente entre las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y el riesgo de presentar ECV (Abbott et al., 1988).

Sin embargo, la protección ejercida por el cHDL es independiente de las cifras de cLDL. El Programa de educación nacional del colesterol considera un cHDL < 40 mg/dl como FR, mientras que las concentraciones por encima de 60 mg/dl se valoran como FR negativo. Un descenso del cHDL del 1% se asocia con un aumento del riesgo de ECV de 3-4% a los 6 años (Pasternak, 2003).

La relación colesterol total/HDL (FRL) es un marcador importante de riesgo de enfermedad cardiovascular. Esta relación muestra si la concentración de colesterol HDL es la necesaria para interaccionar de forma adecuada con colesterol total. Este valor debería ser 3 ó menos (Kannel, 1987, Hong et al., 1991).

#### **2.4.6 Hemoglobina glicosilada**

Estudios epidemiológicos demostraron una clara asociación entre la intolerancia a la glucosa y el aumento de ECV y los valores de la HbG. Un incremento del 1% en los valores HbG se asocia con un aumento del 18% de riesgo de eventos cardiovasculares (Selvin et al., 2004) (Turner et al., 1998). Los estudios de intervención en diabéticos tipo 1 y 2 mostraron que con el control intensivo de la glucosa (HbG menor de 7%) reducen significativamente las complicaciones microvasculares y ocurre una disminución del 16% de eventos cardiovasculares (Donnelly et al., 2000).

#### **2.5 Determinantes Pato-Biológicos de Aterosclerosis en la Juventud (PDAY)**

Los FR primarios de ECV se pueden agrupar para formar un algoritmo de predicción de enfermedad coronaria (Wilson et al., 1998). A partir de una modificación de este algoritmo se desarrolló el indicador “Determinantes Pato-Biológicos de Aterosclerosis en la Juventud” (PDAY) para predecir el riesgo cardiovascular futuro en adolescentes y adultos jóvenes (15 a 34 años) que no presentan enfermedad coronaria manifiesta (McMahan et al., 2005). Ya que estos FR generalmente no se presentan de forma individual y el examen de la relación de las lesiones ateroscleróticas junto con el número de FR mostraron que sus efectos fueron acumulativos, se desarrolló la escala de riesgo para examinar estos efectos acumulados de forma más eficiente, ponderando así con el índice de PDAY los efectos de múltiples FR de ECV (McMahan et al., 2005).

Estos factores de riesgo pueden tener diferentes efectos en las personas de acuerdo a su edad. Por lo tanto, en los grupos de mayor edad, se utilizó sólo la parte de la puntuación de riesgo PDAY calculada a partir de los factores de

riesgo modificables. La raza no fue un predictor significativo en los valores PDAY.

La puntuación de riesgo suma cada variable de factor de riesgo que se agregan para el cálculo de la puntuación de riesgo coronario PDAY. Esta puntuación proporciona una herramienta de bajo costo y conveniente para los especialistas, quienes pueden utilizarla para identificar a las personas que tienen altos puntajes y así poder tomar medidas para reducir el riesgo a largo plazo de la ECV manifiesta.

Actualmente existe escasa evidencia que vincule PAA y ECV. Los estudios epidemiológicos presentan resultados confusos; sin embargo, aquellos en que se controlaron las variables confundentes, tales como factores clásicos de riesgo cardiovascular, han establecido una asociación significativa entre PAA, presencia de dientes tratados endodónticamente y enfermedad coronaria, restringida a sujetos menores de 45 años (Caplan et al., 2006, Caplan et al., 2009). Una restricción etaria similar se presenta también en estudios de riesgo cardiovascular en periodontitis crónica (Kebschull et al., 2010, Mattila et al., 2000) y podría explicarse por un efecto de enmascaramiento generado por acumulación de otros FR en sujetos mayores.

Otros trabajos vinculan periodontitis crónica con el aumento en los valores de algunos FR, tales como aumento de los valores de cLDL, colesterol total y triglicéridos (Buhlin et al., 2003, Katz et al., 2002), como también se ha asociado a periodontitis crónica con una ligera elevación en los valores de hemoglobina glicosilada y glucosa sanguínea (Lösche et al., 2000, Saito et al., 2001, Wolff et al., 2009).

Si bien, existen fundamentos que sugieren una asociación entre PAA y ECV, la evidencia es limitada e insuficiente para establecer el potencial riesgo de PAA en el desarrollo de ECV, por lo que es relevante saber la real asociación entre la PAA y la ECV, reconociendo cómo cambian los valores de los FR modificables de ECV en sujetos que presentan PAA.

### **3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

#### **3.1 Hipótesis.**

En sujetos con periodontitis apical asintomática aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares determinado por factores de riesgo modificables de ECV.

#### **3.2 Objetivo general.**

Determinar la asociación entre factores de riesgo modificables y la presencia de periodontitis apical asintomática

#### **3.3 Objetivos específicos.**

1. Determinar y comparar valores de perfil lipídico y hemoglobina glicosilada en pacientes con periodontitis apical asintomática y sujetos sanos.
2. Determinar y comparar índice de determinantes patobiológicos de aterosclerosis en adultos jóvenes (PDAY) en pacientes con periodontitis apical asintomática y sujetos sanos.

## 4 MATERIAL Y MÉTODO

### 4.1 Tipo de estudio: Estudio analítico de casos y controles anidado

### 4.2 Selección de pacientes:

Se seleccionaron sujetos entre 18-34 años con diagnóstico de PAA y voluntarios sanos en la clínica de endodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile. La PAA se definió según los criterios diagnósticos previamente descritos que incluyen la presencia de una o más lesiones periapicales detectadas por radiografía apical (>3mm de diámetro) debida a caries dental en dientes con determinación clínica de pulpa no vital (Gutmann et al., 2009, Dezerega et al., 2012).

Como criterios de exclusión se consideraron:

- ▶ Pacientes con cualquier enfermedad sistémica.
- ▶ Pacientes con enfermedad periodontal marginal (Periodontitis Crónica y Periodontitis Agresiva), caracterizada por la pérdida de inserción clínica >2 mm, aumento de profundidad de sondaje >3 mm y sangrado al sondaje en más del 10% de los sitios de sondeo en el examen (Dezerega et al., 2012).
- ▶ Pacientes con indicación de endodoncia por causas distintas de PAA.
- ▶ Pacientes hipertensos (Presión arterial  $\geq$  139 sistólica y mayor a 89 diastólica, medida en mmHg) (Chobanian et al., 2003).
- ▶ Pacientes con índice de masa corporal  $\geq$  29,9 Kg/m<sup>2</sup>).
- ▶ Pacientes con tratamiento antibiótico o antiinflamatorio durante los 6 meses previos al examen clínico.

Con este fin, se realizó una evaluación general que incluyó anamnesis, presión arterial e IMC. Posteriormente se realizó el examen periodontal por un periodoncista y el examen endodóntico por un endodoncista.

Todos los protocolos y los procedimientos fueron aprobados por las directrices del Comité de Ética de la Universidad de Chile, cumpliendo con las normas éticas de la Declaración de Helsinki (Dezerega et al., 2012). Todos los

voluntarios del estudio firmaron un consentimiento informado en forma previa al ingreso del mismo (Anexo 1).

#### **4.3 Evaluación periodontal**

Los sujetos de estudio fueron evaluados en primera instancia por un periodoncista calibrado, el cual realizó un examen periodontal completo consistente en sondaje de todos los dientes en 6 sitios (mesiovestibular, vestibular, distobucal, distolingual, lingual y mesiolingual) (Silva et al., 2008). Se registró la posición gingival, profundidad del sondaje y pérdida del nivel de inserción clínico, a modo de determinar la presencia o ausencia de saco periodontal y establecer el diagnóstico de periodontitis o periodonto sano. Los pacientes sin periodontitis ingresaron al estudio y participaron de dos o más sesiones de destartraje supra y sub gingival e instrucción de higiene oral.

#### **4.4 Evaluación endodóntica**

Posteriormente los sujetos fueron evaluados por un endodoncista quien determinó la presencia de uno o más dientes con diagnóstico de PAA (casos) o ausencia de PAA (controles).

#### **4.5 Determinación de hemoglobina glicosilada y perfil lipídico**

Las muestras de sangre fueron analizadas en el laboratorio clínico del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, donde se determinó la HbG y perfil lipídico (VITROS Chemistry Products®) en el analizador VITROS 5600 Integrated System®. Luego de esto los resultados de cada examen fueron entregados e informados a cada paciente.

#### **4.6 Determinación del puntaje de PDAY**

Los antecedentes demográficos y factores de riesgo de ECV que incluyen edad, género, hábito tabáquico, colesterol HDL, colesterol no HDL, índice de riesgo lipídico y hemoglobina glicosilada) e índice PDAY (McMahan et al., 2005) se registraron en una ficha clínica formulada para el estudio (Anexo 2).

Para predecir el riesgo de múltiples FR de ECV, se utilizó el índice de riesgo de PDAY el que ponderó cada factor de riesgo, asignándole un puntaje de riesgo final para cada sujeto, el cual puede variar desde 0 a 30 puntos.

Para esto en el estudio se modificó el índice de riesgo PDAY, el que utiliza individuos muertos, a los que, en la autopsia se les miden los valores de los FR de ECV en la aorta abdominal, arteria coronaria anterior descendente y la arteria coronaria derecha, ajustando los valores de normotenso o hipertenso de acuerdo a un algoritmo (McMahan et al., 2007). En cambio en la presente investigación, se obtuvieron muestras de sangre por punción de la vena antecubital por personal paramédico calificado y fueron enviadas al laboratorio clínico para su análisis.

#### **4.7 Análisis estadístico**

Para la comparación entre los grupos de estudio se utilizó muestras pareadas independientes, y dependiendo de la normalidad de los datos presentados (a través de la prueba de Shapiro Wilk) se realizó prueba T de Student en caso de existir distribución normal; y prueba de Mann-Whitney en los casos de los valores que se distribuyeron de manera no paramétrica. La determinación de riesgo se obtuvo mediante regresión logística y se ajustó por factores confundentes mediante el cálculo del OR y Test de homogeneidad de Mantel y Haenszel. El número de pacientes se estimó utilizando el programa estadístico Epiinfo 3.5.4, con un nivel de confianza del 95%, una potencia de 80% y un porcentaje estimado de exposición de 50% en el grupo enfermo (León et al., 2011). Con la prevalencia señalada fueron necesarios para el estudio 14 sujetos sanos y 14 enfermos.

Con el objetivo de fortalecer el poder del estudio, que se ha decidido duplicar la información procedente de los sujetos, considerando que un mismo sujeto pueda ser “caso” y a la vez “control”.

## 5 RESULTADOS

Los sujetos participantes del estudio presentaron una distribución por género (Tabla 1) de 47,37% (n= 18) correspondiente a mujeres y un 52,63% (n=20) a hombres. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p = 0,507$ ).

**Tabla 1. Distribución por género entre pacientes con periodontitis apical asintomática y sanos.**

Género	Sanos	PAA	Total
Femenino	9	9	18
Masculino	11	9	20
Total	20	18	38

$p > 0,05$

El promedio de edad fue de 25,3 años ( $\pm 3.5$ ) con edades que fluctuaron entre 19 y 33 años. La distribución etaria fue bimodal (22 y 28 años), siendo la mediana de 25 años. No se apreciaron diferencias entre la edad de los pacientes respecto al género y presencia o ausencia de enfermedad ( $p=0,057$ ) (Tabla 2).

**Tabla 2. Distribución por edad medida en años entre pacientes con periodontitis apical asintomática y sanos.**

Género	Sanos	PAA	p
Femenino	24 $\pm$ 2,48	26,33 $\pm$ 2,12	0,5
Masculino	26 $\pm$ 3,93	25,4 $\pm$ 5,05	0,02

Datos expresado como promedios  $\pm$  desviación estándar .  $p > 0,05$

En la tabla 3 de se observa que no existen diferencias en los valores de las variables clínicas controladas en el estudio, entre los pacientes sanos y los pacientes con PAA ( $p > 0,05$ ), con excepción del tabaquismo, el cual se presentó con mayor frecuencia en pacientes sanos 45%

**Tabla 3. Características clínicas de los sujetos con periodontitis apical asintomática y sanos**

	sanos (n=20)	enfermos (n=18)	p
Tabaquismo (n,%)	9 (45%)	2 (11,1%)	<b>0,02</b>
Presion Arterial Media (mmHg)	72 ± 10	73,6 ± 9,7	0.62
Presión Sistólica (mmHg)	124,2 ± 14,4	122,2 ± 7,9	0,27
Presión Diastólica (mmHg)	73,5±10	71,6 ± 8,8	0,27
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	24,3 ± 2,6	24,8 ± 3,4	0,32

Datos expresado como promedios ± desviación estándar ; n = número de individuos; con excepción de fumadores que fueron expresados como frecuencias absolutas y porcentajes.

Respecto del perfil lipídico y HbG, en la tabla Tabla 4 se puede observar que si bien existieron diferencias en los puntajes del perfil lipídico entre pacientes sanos y enfermos, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p>0,05$ ), con excepción del valor del cLDL, cuyos valores fueron mayores en individuos con PAA respecto de los sanos ( $p=0,04$ ). Respecto a los valores de HbG, se observó una leve diferencia entre los grupos, sin embargo ésta no fue estadísticamente significativa ( $p=0,37$ ).

**Tabla 4. Perfil lipídico y hemoglobina glicosilada en sujetos con periodontitis apical asintomática y sanos**

	sanos (n=20)	enfermos (n=18)	p
Colesterol Total mg/dl	154,6 ± 38,1	172,4 ± 32,5	0,06
Colesterol HDL mg/dl	55,3 ± 20,5	60,6 ± 24,6	0,23
Colesterol LDL mg/dl	87,82 ± 26	101,7 ± 22	<b>0,04</b>
Trigliceridos mg/dl	70 (69)	79 (34)	0,93
FRL puntos	2,9 (1,88)	3,74 (1,45)	0,36
Hemoglobina glicosilada HbG	5,1 ± 0,21	5,14 ± 0,16	0,37

Datos expresado como promedios ± desviación estándar ; n = número de individuos; con excepcion de datos de trigliceridos y FRL, que son expresados como medianas (recorrido intercuartil).

En la tabla 5 se observa que los pacientes enfermos presentaron mayores valores en el puntaje de PDAY, sin ser éstos estadísticamente significativos ( $p=0,11$ ).

**Tabla 5. Puntaje de PDAY en sujetos con periodontitis apical asintomática y sanos**

	Valor promedio sanos (n=20)	Valor promedio enfermos (n=18)	Valor p
PDAY puntos	8,4 ± 3,6	10,1 ± 5,3	0,11

Datos expresado como promedios ± desviación estándar ; n = número de individuos

Al analizar la influencia de los FR modificables de ECV en relación a la presencia de PAA en regresión logística univariada (Tabla 6) no se observó asociación entre los valores del perfil lipídico, HbG y PDAY y la presencia de PAA , no existe una, aún cuando las variables LDL y colesterol total presentaron OR más elevados, éstos presentan un amplio intervalo de confianza, que incluyó el valor nulo.

**Tabla 6. Análisis de regresión logística univariada de la influencia de los factores de riesgo modificables de ECV en relación a la presencia de periodontitis apical asintomática**

	Odds Ratio	Error Standar	Valor p	95% IC limite inferior	95% IC limite superior
LDL	3,5	2,46	0,075	0,87	13,92
triglicéridos	0,5	0,63	0,58	0,04	6,04
HbG	1,6	2,56	0,73	0,83	33,81
FRL	0,96	0,33	0,91	0,48	1,9
HDL	1,14	0,9	0,17	0,24	5,44
Colesterol total	3,46	3,15	0,17	0,57	20,69
PDAY	1,07	0,77	0,32	0,93	1,23

Al analizar la influencia de los factores de riesgo modificables de ECV en relación a la presencia de PAA en regresión logística multivariada (Tabla 7) no se observó asociación entre los valores del perfil lipídico, HbG y PDAY, y la

presencia de PAA. Aún cuando las variables LDL y colesterol total presentaron OR mayores, éstos presentaron un amplio intervalo de confianza, que incluyó el valor nulo.

**Tabla 7. Análisis de regresión logística multivariada de la influencia de los factores de riesgo modificables de ECV en relación a la presencia de periodontitis apical asintomática**

	Odds Ratio	Error Standar	Valor p	95% CI, limite inferior	95% CI limite superior
LDL	2,91	3,24	0,23	0,29	31,94
triglicéridos	0,13	0,22	0,22	0,00	3,33
HbG	0,2	0,39	0,41	0,00	9,12
FRL	0,85	0,38	0,72	0,34	2,07
HDL	2,8	3,24	0,73	0,28	27,16
Colesterol total	3,07	3,67	0,34	0,29	31,94
PDAY	1,04	0,98	0,61	0,87	1,26

Al comparar los OR crudos y ajustados por tabaquismo para asociaciones significativas con PAA (Tabla 8) se observó que los OR crudos, respecto de los OR ajustados no presentaron una diferencia estadísticamente significativa.

**Tabla 8. Comparación entre OR crudo y ajustado por tabaquismo para colesterol total y colesterol LDL**

Variable	OR crudo	OR ajustado	Valor p
Colesterol Total	3,4	2,4	0,1
Colesterol LDL	3,5	2,5	0,07

## 6 DISCUSIÓN

Si bien existen fundamentos que sugieren una asociación entre PAA y ECV, la evidencia es limitada e insuficiente para establecer el potencial riesgo de PAA en el desarrollo de ECV. En el presente estudio, se demostró que a pesar de que no existe una asociación, si existe una tendencia en los valores de cLDL en los pacientes con PAA con respecto a los pacientes sanos.

El grupo sano presentó valores de cLDL promedio de 87,82 mg/dl, clasificándose así en un grupo de valores deseables de LDL. En cambio, el grupo con PAA marcó un puntaje promedio de 101,7 mg/dl, el cual integra a los sujetos con PAA en un grupo de riesgo potencial de ECV ( $LDL \geq 100$  mg/dl) (Merchán, 2008). Estos resultados podrían explicarse de acuerdo a estudios previos, en que se observó una fuerte asociación entre el aumento de cLDL y la presencia de periodontitis crónica (Lösche et al., 2000, Monteiro et al., 2009, Sangwan et al., 2013, Sharma et al., 2011), sugiriendo así que tanto la PAA como la periodontitis crónica se asociarían con valores aumentados de cLDL.

Por otra parte, en el análisis de regresión logística univariado del perfil lipídico no se encontró asociación, pero si una tendencia entre los valores de cLDL y PAA (Tabla 6). Así también, no se encontró asociación entre el perfil lipídico y PAA en el análisis de regresión logística multivariado.

Respecto de los valores de hemoglobina glicosilada, no se observó una asociación con PAA tanto en el test de regresión logística univariada como multivariado. Al igual que en el estudio de (Promsudthi et al., 2005) el cual midió los valores de hemoglobina glicosilada en pacientes con periodontitis crónica anterior y posterior a terapia periodontal, en nuestro estudio no se encontró diferencia en los valores de hemoglobina glicosilada entre el grupo enfermo y el grupo control

En cuanto a los valores del índice PDAY, si bien existieron diferencias, éstas no fueron estadísticamente significativas, no encontrándose asociación con PAA tanto en test de regresión logística univariada como multivariado.

Estudios anteriores que relacionen PAA con ECV son escasos y limitados, por lo que las consecuencias potenciales de PAA en ECV aún no se conocen y

siguen siendo controvertidas. El tema ha sido analizado recientemente con algunos estudios que informan una correlación positiva entre el PAA y el riesgo de ECV (Caplan et al., 2006, Caplan et al., 2009); en cambio, (Frisk et al., 2003) encontraron una correlación negativa.

Así, en los resultados del presente estudio uno de los puntos a considerar es la diferencias en el puntaje del cLDL entre sujetos sanos y pacientes con PAA. Se ha reconocido que un mayor nivel de cLDL es uno de los FR más importantes de ECV. Esto se basa en el hallazgo de que la asociación entre los niveles plasmáticos de cLDL y el riesgo de ECV se presentan de forma exponencial y no lineal, por lo tanto, el riesgo aumenta de forma más pronunciada conforme al aumento de la concentración del cLDL. Una consecuencia importante de esta relación es que, sin importar el nivel de cLDL inicial, una disminución absoluta de 30 mg/dl se traducirá en una reducción del riesgo relativo de ECV del 30%. Por consiguiente, para los pacientes de alto riesgo, en lugar de definir un valor de LDL específico como el objetivo del tratamiento, es necesario que el riesgo absoluto se reduzca tanto como sea posible, mediante la disminución del cLDL de la forma más agresiva posible (Catapano et al., 2011, Grundy et al., 2004, McPherson et al., 2006).

Una explicación para los mayores valores de cLDL encontrados en los pacientes con PAA podría estar asociada con la lesión, inflamación o sepsis, relacionada con la liberación de lipopolisacáridos y citoquinas pro-inflamatorias tales como interleuquina 1 y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , que tienen la capacidad de influir en el metabolismo de los lípidos, afectando así notablemente la concentración y composición de éstos (Iacopino and Cutler, 2000).

El aumento de cLDL, en pacientes con PAA podría también estar relacionado con altos niveles de oxidantes en los tejidos, desplazando así los niveles normales a un estado de estrés oxidativo (D'aiuto et al., 2010, Minczykowski et al., 2001). Las especies reactivas de oxígeno formadas durante el estado de estrés oxidativo interaccionan con el cLDL, modificándolo y convirtiéndolo en partículas aterogénicas.(Berliner and Heinecke, 1996, Shao et al., 2006). En el estudio de (Dezerega et al., 2012).se evidenció un desequilibrio oxidante a

favor de la formación de especies reactivas de oxígeno en dientes con lesiones apicales, respecto a controles sanos y dientes tratados endodónticamente.

El cLDL, además de participar en la formación de estrías grasas, ejerce también acciones sobre el endotelio vascular, inhibiendo la diferenciación e induciendo la apoptosis de las células progenitoras endoteliales y además se relaciona con la génesis de la inestabilidad y la ruptura de las placas de ateroma (Buffon et al., 2002, Ehara et al., 2001).

En nuestra investigación se superaron las limitaciones presentes en trabajos anteriores, al ajustar los criterios de inclusión de los sujetos de estudio. Esto se logró mediante la selección por conveniencia de una población de pacientes adultos jóvenes (18-34 años) con PAA, carentes de factores de riesgo de ECV y otras enfermedades. De este modo, se evitó el efecto de enmascaramiento generado por la acumulación del daño por otros FR al igual que el estudio de (Cotti et al., 2011). Asimismo, se evaluó un grupo control compuesto por individuos de las mismas características físicas y misma edad. Lo anterior se reflejó en el análisis bivariado de las características clínicas de los sujetos enfermos vs sanos (tabla 3), donde se demostró que ambos grupos tenían características clínicas similares.

Llama la atención los resultados respecto a la evaluación de las características clínicas de los sujetos en estudio, donde se encontró un posible efecto confundente del tabaquismo en sujetos con PAA que pudiera explicar las asociaciones protectoras de éste; sin embargo, esto debe ser demostrado y probado, ya que existe consenso en la literatura en que potencialmente el tabaquismo podría actuar tanto en el aumento de los factor de riesgo estudiados (colesterol total y LDL) (Hayase et al., 2012) como en el evento estudiado (presencia de PAA) (Kirkevang et al., 2007).

Por tal razón, en los resultados se ha ejecutado para el análisis entre el colesterol total / cLDL y la PAA el comando Odds ratio de Matell y Haenszel, el que permitió demostrar que en ninguno de los casos el tabaquismo es efectivamente confusor (Tabla 8).

No se puede dejar de decir que el efecto protector del tabaquismo en la PAA demostrada por el OR crudo (valor que es informado) puede ser explicado a través de una “asociación espuria”, en el que contribuya algún otro modificador de efecto que no es pesquisado por el análisis de regresión logística. Para ello, se sugiere un aumento de la muestra para estudios siguientes, de manera de hacer más precisas las asociaciones logradas y, por otro lado, un muestreo que mejore la variabilidad, eligiendo, por ejemplo, sujetos que pertenezcan a diferentes centros de estudio.

Para establecer una relación causal entre PAA y el aumento de los valores de cLDL se hace necesario realizar un estudio longitudinal prospectivo, así como también revisar los nuevos valores de los factores de riesgo de ECV en pacientes con PAA previamente tratados con terapia endodóntica, tal como se ha hecho en estudios que evaluaron los valores del cLDL en pacientes con periodontitis crónica, antes y después de la terapia periodontal, estos encontraron una reducción significativa de los niveles de cLDL dos meses post tratamiento periodontal en comparación con sujetos control no tratados (Tonetti et al., 2007).

Se sugiere, además, aumentar la muestra del estudio para próximas investigaciones con el objetivo de evitar errores de validez, presentando sesgos de selección e información inherentes al tipo de estudio de este trabajo, por otro lado, mejorar la variabilidad, reclutando sujetos de diferentes localidades.

En resumen, en el presente estudio a pesar de no encontrar asociación entre los factores de riesgo de ECV y PAA, si se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de cLDL entre los pacientes con PAA respecto a los sujetos sanos. Por tanto, y teniendo en cuenta la alta prevalencia de la ECV, sus posibles complicaciones y los costes que representan a la sociedad, es de importancia considerar éste y otros FR que podrían influir en el desarrollo de ECV y así adoptar estrategias integrales en su control.

## **7 CONCLUSIONES**

1. No se observó una asociación entre pacientes con PAA y el perfil lipídico, sin embargo el valor de colesterol LDL, muestra valores estadísticamente significativos en pacientes con PAA respecto a los sujetos sanos.
2. No se observaron diferencias en los valores de hemoglobina glicosilada entre sujetos con PAA y sujetos sanos.
3. No se observaron diferencias en los valores del puntaje de PDAY entre sujetos con PAA y sujetos sanos.
4. Es relevante conocer nuevas asociaciones existentes entre PAA y ECV, y así analizar los pacientes en riesgo o que presenten ECV desde un punto de vista multifactorial abordando tanto FR clásicos de ECV como también estas nuevas asociaciones.

## 8 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- ABBOTT, R. D., WILSON, P., KANNEL, W. B. & CASTELLI, W. P. 1988. High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol screening, and myocardial infarction. The Framingham Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 8, 207-211.
- ARMITAGE, G. C. 1999. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology*, 4, 1-6.
- ARMITAGE, G. C. 2004. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 34, 9-21.
- BECK, J., GARCIA, R., HEISS, G., VOKONAS, P. S. & OFFENBACHER, S. 1996. Periodontal disease and cardiovascular disease. *Journal of periodontology*, 67, 1123-1137.
- BERLINER, J. A. & HEINECKE, J. W. 1996. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis. *Free Radical Biology and Medicine*, 20, 707-727.
- BUFFON, A., BIASUCCI, L. M., LIUZZO, G., D'ONOFRIO, G., CREA, F. & MASERI, A. 2002. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *New England Journal of Medicine*, 347, 5-12.
- BUHLIN, K., GUSTAFSSON, A., POCKLEY, A. G., FROSTEGÅRD, J. & KLINGE, B. 2003. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *European Heart Journal*, 24, 2099-2107.
- CAPLAN, D., CHASEN, J., KRALL, E., CAI, J., KANG, S., GARCIA, R., OFFENBACHER, S. & BECK, J. 2006. Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease. *Journal of dental research*, 85, 996-1000.
- CAPLAN, D. J., PANKOW, J. S., CAI, J., OFFENBACHER, S. & BECK, J. D. 2009. The relationship between self-reported history of endodontic therapy and coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 140, 1004.
- CATAPANO, A. L., REINER, Ž., DE BACKER, G., GRAHAM, I., TASKINEN, M.-R., WIKLUND, O., AGEWALL, S., ALEGRIA, E., CHAPMAN, M. J. & DURRINGTON, P. 2011. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*, 217, 1-44.
- CHOBANIAN, A. V., BAKRIS, G. L., BLACK, H. R., CUSHMAN, W. C., GREEN,

- L. A., IZZO, J. L., JONES, D. W., MATERSON, B. J., OPARIL, S. & WRIGHT, J. T. 2003. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*, 42, 1206-1252.
- COTTI, E., DESSÌ, C., PIRAS, A., FLORE, G., DEIDDA, M., MADEDDU, C., ZEDDA, A., LONGU, G. & MERCURO, G. 2011. Association of endodontic infection with detection of an initial lesion to the cardiovascular system. *Journal of Endodontics*, 37, 1624-1629.
- D'AIUTO, F., NIBALI, L., PARKAR, M., PATEL, K., SUVAN, J. & DONOS, N. 2010. Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. *Journal of dental research*, 89, 1241-1246.
- DESTEFANO, F., ANDA, R. F., KAHN, H. S., WILLIAMSON, D. F. & RUSSELL, C. M. 1993. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ: British Medical Journal*, 306, 688.
- DEZEREGA, A., MADRID, S., MUNDI, V., VALENZUELA, M. A., GARRIDO, M., PAREDES, R., GARCÍA-SESNICH, J., ORTEGA, A. V., GAMONAL, J. & HERNÁNDEZ, M. 2012. Pro-oxidant status and matrix metalloproteinases in apical lesions and gingival crevicular fluid as potential biomarkers for asymptomatic apical periodontitis and endodontic treatment response. *Journal of Inflammation*, 9, 8.
- DONNELLY, R., EMSLIE-SMITH, A. M., GARDNER, I. D. & MORRIS, A. D. 2000. ABC of arterial and venous disease: vascular complications of diabetes. *BMJ: British Medical Journal*, 320, 1062.
- EHARA, S., UEDA, M., NARUKO, T., HAZE, K., ITOH, A., OTSUKA, M., KOMATSU, R., MATSUO, T., ITABE, H. & TAKANO, T. 2001. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation*, 103, 1955-1960.
- FIGDOR, D. 2002. Apical periodontitis: a very prevalent problem. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 94, 651-652.
- FRISK, F., HAKEBERG, M., AHLQWIST, M. & BENGTTSSON, C. 2003. Endodontic variables and coronary heart disease. *Acta Odontologica*, 61, 257-262.
- GAMONAL, J., MENDOZA, C., ESPINOZA, I., MUÑOZ, A., URZÚA, I., ARANDA, W., CARVAJAL, P. & ARTEAGA, O. 2010. Clinical attachment

- loss in Chilean adult population: first Chilean national dental examination survey. *Journal of periodontology*, 81, 1403-1410.
- GLICKMAN, G. N. 2009. AAE Consensus Conference on Diagnostic Terminology: background and perspectives. *Journal of Endodontics*, 35, 1619-1620.
- GRAVES, D. T., OATES, T. & GARLET, G. P. 2011. Review of osteoimmunology and the host response in endodontic and periodontal lesions. *Journal of oral microbiology*, 3.
- GRUNDY, S. M., CLEEMAN, J. I., MERZ, C. N. B., BREWER, H. B., CLARK, L. T., HUNNINGHAKE, D. B., PASTERNAK, R. C., SMITH, S. C. & STONE, N. J. 2004. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 44, 720-732.
- GRUNDY, S. M., PASTERNAK, R., GREENLAND, P., SMITH, S. & FUSTER, V. 1999. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*, 34, 1348-1359.
- GUTMANN, J. L., BAUMGARTNER, J. C., GLUSKIN, A. H., HARTWELL, G. R. & WALTON, R. E. 2009. Identify and define all diagnostic terms for periapical/periradicular health and disease states. *Journal of Endodontics*, 35, 1658-1674.
- HAYASE, T., AYAORI, M., SATO, H., TANAKA, N., OHASHI, K., UTO-KONDO, H., IKEWAKI, K. & OHSUZU, F. 2012. Impact of Low-and High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels on Carotid Intima-Media Thickness Differs by Smoking Status in Middle-Aged Men. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*.
- HONG, M. K., ROMM, P. A., REAGAN, K., GREEN, C. E. & RACKLEY, C. E. 1991. Usefulness of the total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio in predicting angiographic coronary artery disease in women. *The American journal of cardiology*, 68, 1646-1650.
- IACOPINO, A. M. & CUTLER, C. W. 2000. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids. *Journal of periodontology*, 71, 1375-1384.
- ISO, H., JACOBS JR, D. R., WENTWORTH, D., NEATON, J. D. & COHEN, J.

- D. 1989. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *New England Journal of Medicine*, 320, 904-910.
- KANNEL, W. 1987. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham Study. *American heart journal*, 114, 413-419.
- KANNEL, W. B., CASTELLI, W. P., GORDON, T. & MCNAMARA, P. M. 1971. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart diseaseThe Framingham Study. *Annals of Internal Medicine*, 74, 1-12.
- KATZ, J., FLUGELMAN, M. Y., GOLDBERG, A. & HEFT, M. 2002. Association between periodontal pockets and elevated cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels. *Journal of periodontology*, 73, 494-500.
- KEBSCHULL, M., DEMMER, R. & PAPAPANOU, P. 2010. "Gum bug, leave my heart alone!"—epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. *Journal of dental research*, 89, 879-902.
- KIRKEVANG, L. L., VÆTH, M., HÖRSTED-BINDSLEV, P., BAHRAMI, G. & WENZEL, A. 2007. Risk factors for developing apical periodontitis in a general population. *International endodontic journal*, 40, 290-299.
- LAHOZ, C. & MOSTAZA, J. M. 2007. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Revista española de cardiología*, 60, 184-195.
- LEÓN, P., ILABACA, M., ALCOTA, M. & GONZÁLEZ, F. 2011. Frecuencia de periodontitis apical en tratamientos endodónticos de pregrado. *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral*, 4, 126-129.
- LÖSCHE, W., KARAPETOW, F., POHL, A., POHL, C. & KOCHER, T. 2000. Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 27, 537-541.
- MATTILA, K. 1989. Viral and bacterial infections in patients with acute myocardial infarction. *Journal of internal medicine*, 225, 293-296.
- MATTILA, K. J., ASIKAINEN, S., WOLF, J., JOUSIMIES-SOMER, H., VALTONEN, V. & NIEMINEN, M. 2000. Age, dental infections, and coronary heart disease. *Journal of Dental Research*, 79, 756-760.
- MCCAHAN, C. A., GIDDING, S. S., FAYAD, Z. A., ZIESKE, A. W., MALCOM, G. T., TRACY, R. E., STRONG, J. P. & MCGILL JR, H. C. 2005. Risk scores predict atherosclerotic lesions in young people. *Archives of*

*Internal Medicine*, 165, 883.

- MCCMAHAN, C. A., MCGILL, H. C., GIDDING, S. S., MALCOM, G. T., NEWMAN, W. P., TRACY, R. E. & STRONG, J. P. 2007. PDAY risk score predicts advanced coronary artery atherosclerosis in middle-aged persons as well as youth. *Atherosclerosis*, 190, 370-377.
- MCPHERSON, R., FROHLICH, J., FODOR, G. & GENEST, J. 2006. Canadian Cardiovascular Society position statement—recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Canadian Journal of Cardiology*, 22, 913-927.
- MERCHÁN, A. 2008. In patients at high risk, the lower the low density cholesterol (c-LDL), the better: How low and which is its grade of recommendation and evidence level? *Revista Colombiana de Cardiología*, 15, 165-172.
- MINCZYKOWSKI, A., WOSZCZYK, M., SZCZEPANIK, A., LEWANDOWSKI, L. & WYSOCKI, H. 2001. Hydrogen peroxide and superoxide anion production by polymorphonuclear neutrophils in patients with chronic periapical granuloma, before and after surgical treatment. *Clinical Oral Investigations*, 5, 6-10.
- MONTEIRO, A. M., JARDINI, M. A., ALVES, S., GIAMPAOLI, V., AUBIN, E. C., FIGUEIREDO NETO, A. M. & GIDLUND, M. 2009. Cardiovascular disease parameters in periodontitis. *Journal of periodontology*, 80, 378-388.
- MUNDIAL, B. 1993. Informe sobre el desarrollo humano. *Invertir en Salud*.
- MURILLO, A. Z. & ESTEBAN, B. M. 2005. Obesidad, factor de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Obes*, 3, 89-94.
- MUSTAPHA, I. Z., DEBREY, S., OLADUBU, M. & UGARTE, R. 2007. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontology*, 78, 2289-2302.
- NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM . EXPERT PANEL ON DETECTION, E. & ADULTS, T. O. H. B. C. I. 2001. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (adult Treatment Panel III): Executive Summary*, National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung, and Blood Institute, National

Institutes of Health.

- NEWMAN, M. G., TAKEI, H., KLOKKEVOLD, P. R. & CARRANZA, F. A. 2011. *Carranza's clinical periodontology*, Elsevier health sciences.
- PASTERNAK, R. C. 2003. Report of the Adult Treatment Panel III: the 2001 National Cholesterol Education Program guidelines on the detection, evaluation and treatment of elevated cholesterol in adults. *Cardiology clinics*, 21, 393-398.
- PROMSUDTHI, A., PIMAPANSRI, S., DEEROCHANAWONG, C. & KANCHANAVASITA, W. 2005. The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects. *Oral diseases*, 11, 293-298.
- ROSENBERG, L., KAUFMAN, D. W., HELMRICH, S. P. & SHAPIRO, S. 1985. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *New England Journal of Medicine*, 313, 1511-1514.
- SAITO, T., SHIMAZAKI, Y., KOGA, T., TSUZUKI, M. & OHSHIMA, A. 2001. Relationship between upper body obesity and periodontitis. *Journal of dental research*, 80, 1631-1636.
- SALUD, O. P. D. L. 2002. *La salud en las Américas: edición de 2002*, Pan American Health Org.
- SANGWAN, A., TEWARI, S., SINGH, H., SHARMA, R. K. & NARULA, S. C. 2013. Periodontal Status and Hyperlipidemia: Statin Users Versus Non-Users. *Journal of periodontology*, 84, 3-12.
- SELVIN, E., MARINOPOULOS, S., BERKENBLIT, G., RAMI, T., BRANCATI, F. L., POWE, N. R. & GOLDEN, S. H. 2004. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Annals of internal medicine*, 141, 421-431.
- SEYMOUR, G., FORD, P., CULLINAN, M., LEISHMAN, S. & YAMAZAKI, K. 2007. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clinical Microbiology and Infection*, 13, 3-10.
- SHAO, B., ODA, M. N., ORAM, J. F. & HEINECKE, J. W. 2006. Myeloperoxidase: an inflammatory enzyme for generating dysfunctional high density lipoprotein. *Current opinion in cardiology*, 21, 322-328.
- SHARMA, S., LAMSAL, M., SHARMA, S., NIRLA, S. & KOIRALA, B. 2011. Association of serum LDL cholesterol level with periodontitis among patients visiting a tertiary-care hospital. *Journal of Nepal Medical*

*Association*, 51.

- SILVA, N., DUTZAN, N., HERNANDEZ, M., DEZEREGA, A., RIVERA, O., AGUILLON, J. C., ARAVENA, O., LASTRES, P., POZO, P. & VERNAL, R. 2008. Characterization of progressive periodontal lesions in chronic periodontitis patients: levels of chemokines, cytokines, matrix metalloproteinase-13, periodontal pathogens and inflammatory cells. *Journal of clinical periodontology*, 35, 206-214.
- SÖDER, B., AIRILA MÅNSSON, S., SÖDER, P. Ö., KARI, K. & MEURMAN, J. 2006. Levels of matrix metalloproteinases-8 and-9 with simultaneous presence of periodontal pathogens in gingival crevicular fluid as well as matrix metalloproteinase-9 and cholesterol in blood. *Journal of periodontal research*, 41, 411-417.
- SÖDER, P. Ö., MEURMAN, J., JOGESTRAND, T., NOWAK, J. & SÖDER, B. 2009. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in blood as markers for early atherosclerosis in subjects with chronic periodontitis. *Journal of periodontal research*, 44, 452-458.
- STAMLER, J., STAMLER, R. & NEATON, J. D. 1993. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population data. *Archives of internal medicine*, 153, 598.
- TAKAHASHI, K. 1998. Microbiological, pathological, inflammatory, immunological and molecular biological aspects of periradicular disease. *International endodontic journal*, 31, 311-325.
- TONETTI, M. S., D'AIUTO, F., NIBALI, L., DONALD, A., STORRY, C., PARKAR, M., SUVAN, J., HINGORANI, A. D., VALLANCE, P. & DEANFIELD, J. 2007. Treatment of periodontitis and endothelial function. *New England Journal of Medicine*, 356, 911-920.
- TRIALISTS' COLLABORATION, B. P. L. T. 2000. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet*, 355, 955-64.
- TURNER, R., MILLNS, H., NEIL, H., STRATTON, I., MANLEY, S., MATTHEWS, D. & HOLMAN, R. 1998. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *Bmj*, 316, 823-828.

- WILLETT, W. C., GREEN, A., STAMPFER, M. J., SPEIZER, F. E., COLDITZ, G. A., ROSNER, B., MONSON, R. R., STASON, W. & HENNEKENS, C. H. 1987. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *New England Journal of Medicine*, 317, 1303-1309.
- WILSON, P. W., D'AGOSTINO, R. B., LEVY, D., BELANGER, A. M., SILBERSHATZ, H. & KANNEL, W. B. 1998. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 97, 1837-1847.
- WOLFF, R. E., WOLFF, L. F. & MICHALOWICZ, B. S. 2009. A pilot study of glycosylated hemoglobin levels in periodontitis cases and healthy controls. *Journal of periodontology*, 80, 1057-1061.

## 9. Anexos

### 9.1 Anexo 1

Ed. 30/07/2011

#### FORMULARIO CONSENTIMIENTO INFORMADO PACIENTES ADULTOS

**Investigador responsable:** Dra. Marcela Hernández Ríos: Marcela Hernández Ríos;  
Depto. de Patología, Facultad de Odontología, Universidad de Chile. Fono: 9781808;  
email: [mhernandezrios@gmail.com](mailto:mhernandezrios@gmail.com).

Yo..... estoy dispuesto a participar en el proyecto de investigación. He leído la información descrita y mis preguntas acerca del estudio han sido respondidas satisfactoriamente. Al firmar esta copia, indico que tengo un entendimiento claro del proyecto:

Firma  
.....

Ante cualquier duda puedo preguntar al Comité de Ética de la Facultad de Odontología cuyo presidente es el Dr. Juan Cortés; teléfono: 9781702 y su dirección es Facultad de Odontología de la U. de Chile, Edificio Administrativo, Oficina Vicedecanato, 4º piso, Sergio Livingston P. 943, Independencia.

Al sujeto de investigación he entregado información sobre el estudio, y en mi opinión esta información es precisa y suficiente para que el sujeto entienda completamente la naturaleza, los riesgos y beneficios del estudio, y los derechos que tiene en tanto sujeto de investigación. No ha existido coerción ni ha actuado bajo influencia alguna.

He sido testigo que el sujeto firmó el documento:

Nombre del Investigador:.....

Firma del Investigador: ..... Fecha: .....



## 9.2 Anexo 2

### ANNEX 1. CLINICAL RECORD

Name \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_ ID number \_\_\_\_\_

Gender	Female <input type="checkbox"/>		Male <input type="checkbox"/>	
Age (y)	<input type="text"/>			
Educational level	Básica incompleta (<8a) <input type="checkbox"/>	Básica completa <input type="checkbox"/>	Media completa <input type="checkbox"/>	Superior completa <input type="checkbox"/>
Systemic diseases	Current <input type="checkbox"/>	Former <input type="checkbox"/>	Specify _____	
Medical treatment last 6 months	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
Periodontitis	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Gingivitis	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Current smoker	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
Non-HDL cholesterol (mg/dL)	<input type="text"/>			
HDL-cholesterol (mg/dL)	<input type="text"/>			
Blood pressure (mm/Hg)	<input type="text"/>			
Obesity (BMI) (kg/m <sup>2</sup> )	<input type="text"/>			
Hyperglycemia (glucohemoglobin %)	<input type="text"/>			
N° of teeth with AAP	<input type="text"/>	N° of teeth with dentinal caries	<input type="text"/>	
Tooth number	<input type="text"/>	Rx lesion size (mm)	vertical <input type="checkbox"/>	horizontal <input type="checkbox"/>
Vitalometry	Positive <input type="checkbox"/>	Negative <input type="checkbox"/>	Percussion	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Control after treatment (1 week)			Date	<input type="text"/>
Asymptomatic	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Rx filling	Adequate <input type="checkbox"/> Inadequate <input type="checkbox"/>			
Control after treatment (1 month)			Date	<input type="text"/>
Asymptomatic	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Control after treatment 3 months			Date	<input type="text"/>
Asymptomatic	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Lesion size (mm)	Vertical <input type="text"/>	Horizontal	<input type="text"/>	
Control after treatment 6 months			Date	<input type="text"/>
Asymptomatic	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Lesion size (mm)	Vertical <input type="text"/>	Horizontal	<input type="text"/>	
Control after treatment 12 months			Date	<input type="text"/>
Asymptomatic	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Lesion size (mm)	Vertical <input type="text"/>	Horizontal	<input type="text"/>	