



UNIVERSIDAD DE MURCIA

**Departamento de Dermatología, Estomatología y
Radiología y Medicina Física**

**Asociación entre Enfermedad Periodontal y Enfermedad
Tromboembólica Venosa: Estudio Transversal.**

Jesús Cózar Hidalgo

2013

INFORME DIRECTOR DE DEPARTAMENTO

INFORME DIRECTOR DE TESIS DOCTORAL

AGRADECIMIENTOS

Al profesor Fabio Camacho Alonso, cuyo espíritu motivador y altruista me han hecho subir un peldaño más en nuestra profesión. Hombre bondadoso, metódico, trabajador y de gran rigor científico.

Al profesor Mariano Sánchez Siles. Trabajar con él ha sido altamente gratificante, ha reforzado mi compromiso y creatividad con nuestros pacientes. Dotado de sensibilidad, sabiduría, tenacidad y capacidad de diálogo.

A la unidad de tromboembolia del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca dirigida por Vladimir Rosa Salazar.

A mis padres Antonio y Pilar que me contagiaron la pasión por la medicina y la enseñanza, sentimientos que se instalaron de forma permanente en nuestra conducta.

A mis hermanos. Antonio, que me abrió las puertas de nuestra profesión, inteligente y bondadoso. Carlos, un artista de la prótesis. Y la pequeña Pilar, por su gran aportación informática.

Al Instituto de Salud Bucodental de Torre Pacheco, grandes profesionales eficaces y eficientes.

A todos, gracias por el apoyo y la generosidad de siempre.

ÍNDICE

ÍNDICE

<u>1. INTRODUCCIÓN</u>	4
1.1. ENFERMEDAD PERIODONTAL	5
1.1.1. Definición.....	5
1.1.2. Epidemiología.....	5
1.1.3. Características clínicas.....	7
1.1.4. Clasificación.....	7
1.1.5. Diagnóstico.....	9
1.1.6. Etiopatogenia.....	9
1.1.6.1. Papel de las bacterias en la periodontitis.....	11
1.1.6.2. Papel de la respuesta del huésped.....	12
1.1.6.3. Papel de los factores genéticos.....	13
1.1.6.4. Papel de los factores ambientales (tabaco).....	15
1.1.6.5. Estrés y/o depresión.....	16
1.1.6.6. Otros.....	17
1.1.7. Tratamiento.....	17
1.2. ENFERMEDAD PERIODONTAL Y ENFERMEDADES SISTÉMICAS	19
1.2.1. Enfermedades cardiovasculares.....	20
1.2.2. Diabetes no controlada.....	27
1.2.3. Accidentes cerebrovasculares.....	30
1.2.4. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.....	30
1.2.5. Hipertensión arterial.....	31

1.2.6. Obesidad.....	31
1.2.7. Endometriosis.....	32
1.3. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA.....	33
1.3.1. Epidemiología.....	33
1.3.2. Etiopatogenia.....	37
1.3.3. Fisiopatología.....	38
1.3.3.1. Fisiopatología cardiovascular.....	39
1.3.3.2. Fisiopatología respiratoria.....	40
1.3.4. Clasificación.....	41
1.3.5. Diagnóstico.....	42
1.3.5.1. Diagnóstico clínico.....	42
1.3.5.2. Paraclínicos.....	43
1.3.6. Tratamiento.....	48
<u>2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO</u>.....	54
<u>3. MATERIAL Y MÉTODOS</u>.....	58
<u>4. RESULTADOS</u>.....	71
<u>5. DISCUSIÓN</u>.....	82
<u>6. CONCLUSIONES</u>.....	90
<u>7. BIBLIOGRAFÍA</u>.....	92
<u>8. ANEXOS</u>.....	119

1. INTRODUCCIÓN

1.INTRODUCCIÓN

1.1. ENFERMEDAD PERIODONTAL

1.1.1. Definición

La enfermedad periodontal es un proceso infeccioso de la encía y del aparato de inserción adyacente, producido por diversos microorganismos que colonizan el área supra y subgingival.

Esta enfermedad, a diferencia de la gingivitis, se caracteriza por una pérdida estructural del aparato de inserción, producida por determinadas bacterias, éstas son también necesarias pero no suficientes para que se produzca la enfermedad, siendo necesaria la presencia de un hospedador susceptible. Desde el punto de vista histológico, las características que podemos hallar son bolsas periodontales, localización de la unión epitelial apical a la línea amelocementaria, una pérdida de fibras colágenas, una elevada concentración de leucocitos polimorfonucleares en la unión y bolsa epitelial, y una migración del infiltrado celular inflamatorio hacia el tejido conectivo (Flemmig TF, 1999)

1.1.2. Epidemiología

Albandar JM y cols. en 1999 mostraron que las bolsas más profundas y la pérdida de inserción avanzada fue más pronunciada en hispanos y pacientes de color que en caucásicos no hispanos, llegando a la conclusión de que la prevalencia de enfermedad periodontal no se distribuye de manera uniforme entre las diversas razas, etnias o grupos socioeconómicos.

Debido a que la epidemiología puede cambiar en función de la población estudiada, la prevalencia de Europa, España y EEUU se estima en:

Europa:

Lindhe J y cols. en 1989; Papapanou PN y cols. en 1996 y Sherman JA y cols. en 2000 demostraron en sus estudios que son pocos los sujetos que, en cada grupo de edad, sufren destrucción periodontal avanzada y sólo pocas localizaciones presentan destrucción extensa en un periodo determinado de observación. Sólo en un 10% de la enfermedad periodontal severa se presentan bolsas mayores de 5,5 mm y en comparación con datos históricos se observa un notable descenso de bolsas mayores de 4 mm desde 1976 en Europa. La prevalencia en europeos de 35-44 años con bolsas de 3,5-5,5mm (periodontitis moderada) es del 13 y del 54% respectivamente, con ligeras diferencias entre el este de Europa (45%) y el oeste de Europa (36%)

España:

Al analizar los resultados de la encuesta de salud oral en España del año 2000 se demostró que un 55% de adolescentes no presentaba ni sangrado ni cálculo y que la prevalencia de enfermedad severa en adultos jóvenes era de sólo 4,2%. Mientras que el grupo de 65 a 74 años presentaba enfermedad severa en un 8.7%.

EEUU:

Brown LJ y cols. en 1996 determinaron que el 15% de los adultos eran sanos, los porcentajes de gingivitis llegaban al 50%, sólo el 33% presentaba pérdidas de inserción de hasta 5 mm, y un 8% de casos mostraban periodontitis avanzada, (con pérdidas de 6 o más mm de inserción), mientras que un 4% se encontraban en fase terminal.

En 2002, Albandar JM y Rams TE mostraron que la periodontitis crónica es la forma más frecuente de periodontitis, la prevalencia y severidad aumentan con la edad, y que las formas severas afectan únicamente a un pequeño porcentaje de la población.

1.1.3. Características clínicas

La enfermedad periodontal es una enfermedad lenta, en la cual los síntomas suelen aparecer en una fase más tardía. Desde un punto de vista clínico podemos hallar diversos síntomas y signos tales como:

- Alteración del color de la encía (roja)
- Alteración de su consistencia
- Alteración de su forma (sin papilas, márgenes gingivales retraídas)
- Hemorragia
- Sensibilidad dentaria
- Recesiones gingivales
- Mal olor
- Mal aliento
- Dolor (pocas veces)
- Movilidad de los dientes
- Espacios entre los dientes

1.1.4. Clasificación

En la actualidad se usa la clasificación del Workshop Mundial de Periodoncia 1999 (Consensus Report ,1999). En esta clasificación se consideran dos grandes grupos, gingivitis y periodontitis (Tablas 1 y 2)

Tabla 1: Clasificación de la gingivitis

GINGIVITIS	
Asociada a placa	No asociada a placa
-Modificada por factores sistémicos (endocrinos o sanguíneos)	-Asociada a alguna bacteria específica
- Asociada a fármacos	-De origen viral
- Por malnutrición	-De origen fúngica
	-De origen genética
	-Otros orígenes sistémicos
	-Por reacciones de cuerpo extraño
	-No especificada

Tabla 2: Clasificación de la periodontitis

PERIODONTITIS
Crónica
Agresiva
Asociada a manifestaciones sistémicas
Necrotizante
Abscesos periodontales
De causa endodóntica
Resultante de malformaciones adquiridas o del desarrollo

La periodontitis crónica y la agresiva pueden ser divididas en localizadas, cuando no sobrepasan el 30% de las localizaciones, o generalizadas, cuando sí lo hacen. Además de esto, podemos considerar las periodontitis severas, moderadas o leves. Esta subclasificación está basada en el nivel de pérdida de inserción, dependiendo si está entre 1-2 mm; 3-4 mm o más de 5 mm.

1.1.5. Diagnóstico

El examen del estado periodontal de un paciente incluye la valoración de una serie de pruebas diagnósticas, basadas en parámetros clínicos, como la evaluación clínica de la inflamación, el nivel de inserción (NI), profundidad de sondaje (PS), afectación furcal, movilidad dentaria y en parámetros radiográficos para estimar la pérdida ósea. La limitación de este tipo de mediciones es la falta de información sobre las localizaciones en las que se están desarrollando procesos de actividad; ya que este tipo de pruebas sólo indican la destrucción tisular acontecida.

Para hacer mucho más objetiva nuestra observación empleamos índices: el índice de sangrado, índice gingival, índice de higiene oral simplificado (OHI-S), índice de necesidad de tratamiento periodontal de la comunidad (CPTIN) y la clasificación de la enfermedad periodontal mediante el índice de Arbes (IAR), los cuales analizaremos de forma más pormenorizada en material y métodos.

1.1.6. Etiopatogenia

En determinadas ocasiones, la enfermedad periodontal está relacionada con el sujeto, porque a pesar de la importancia de la placa bacteriana en esta enfermedad, sólo algunas personas desarrollan una destrucción avanzada, y su progresión es continua, con breves episodios de exacerbación y remisión localizados (Bascones-Martinez A, 2005; Papapanou PN y cols., 1988). Por lo tanto, determinados individuos con defectos en su sistema inflamatorio o inmunitario pueden generar periodontitis; incluso, se podría llegar a demostrar cierta predisposición genética (Michalowicz BS y cols., 2000).

El término infección se emplea para referirse a la presencia y multiplicación de microorganismos en el cuerpo; por lo tanto denominamos infección periodontal a la enfermedad que, localizada en encía y estructuras de

soporte del diente, ligamento y hueso alveolar, está producida por un grupo determinado de bacterias provenientes de la placa subgingival que funcionan normalmente individualmente o en biofilms, cuando se produce un desequilibrio entre la carga microbiana de la bolsa periodontal y los mecanismos locales y sistémicos de la respuesta del huésped. El papel que desempeñan estas bacterias en dicho desequilibrio, es el desarrollo de la periodontitis participando en la formación de la bolsa periodontal, destrucción del tejido conectivo y reabsorción del hueso alveolar a través de un mecanismo inmunopatogénico (Bascones-Martínez A, 2005)

En 1996 Offenbacher S. desarrolló un modelo etiopatogénico en el que la flora microbiana, al adquirir propiedades etiopatogénicas, permite al huésped ser capaz de frenar el proceso a través de las primeras líneas de defensa, con los polimorfonucleares (PMN), confinando de ese modo la lesión a una gingivitis. Si ésta fracasase, la penetración bacteriana daría lugar a la activación de la segunda línea de defensa del huésped mediante el eje linfocito-monocito y la liberación de diversos tipos de citoquinas y mediadores proinflamatorios que van a producir inflamación y destrucción de los tejidos, pérdida ósea y formación de bolsas periodontales, convirtiéndose en un proceso irreversible, es decir, en una periodontitis, que se detendrá cuando la flora patógena se modifique en flora normal y la relación de desequilibrio se estabilice de nuevo.

El proceso destructivo de la enfermedad periodontal puede verse acelerado o ralentizado en función de diversos factores. En conclusión, cuando se desarrolla una periodontitis se debe al incremento cuantitativo específico microbiológico o al sobrecrecimiento de especies patógenas por encima de un umbral específico, y/o provocado por la reducción de la respuesta inmune del huésped, a través de causas genéticas (Michalowicz BS y cols., 2000; Kinane DF y cols., 2005; Hart TC y Kornman KS 1997), o ambientales, como el tabaco (Baharin B y cols., 2006), la mala higiene oral (Loe H y cols., 1978), determinada medicación inmunosupresora (Ciavarella D y cols., 2007), estrés

(Heckmann SM y cols., 2006), edad (Loe H y cols., 1978). A continuación procederemos a desarrollar cada una de ellas:

1.1.6.1. Papel de las bacterias en la periodontitis

Los microorganismos periodontales son un factor necesarios, pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad periodontal; por lo tanto, aunque diversas bacterias subgingivales agrupadas en biofilms son esenciales para el inicio y progresión de la enfermedad periodontal, la cantidad y el tipo no pueden explicar por sí solas la severidad de la enfermedad en el adulto (Kornman KS, y cols., 1994).

El estudio más importante de asociaciones bacterianas o clusters implicadas en el desarrollo de la periodontitis lo llevó a cabo el equipo de Socransky SS y cols. en 1998, en el que fueron analizadas 13261 muestras de 185 pacientes, evaluando 40 especies subgingivales. Los resultados describieron 5 grupos:

- Grupo rojo: *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, y *Treponema denticola*. Este grupo se asociaba claramente a condiciones clínicas con mayor grado de sangrado y profundidad de bolsa.

- Grupo naranja: Con un núcleo central bastante estable, formado por *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Peptostreptococcus micros*, *Fusobacterium nucleatum* (subespecies *vicentii*, *nucleatum* y *polymorphum*) y *Fusobacterium periodonticum*, y un grupo de bacterias asociadas a ellas, como *Eubacterium nodatum*, *Campylobacter rectus*, *showae* y *gracilis*, y *Streptococcus constellatus*. Además, el grupo naranja tiene una estrecha relación con el rojo.

- Grupo amarillo: Dentro de este grupo *Streptococcus mitis*, *oralis* y *sanguis* tienen una relación muy fuerte, incluyéndose también *Streptococcus gordonii*, *intermedius*, y otras especies de *Streptococcus*.

- Grupo verde: Con *Eikenella corrodens*, *Capnocytophaga gingivalis*, *sputigena*, *ochracea*, *Campylobacter concisus* y *Actinomyces actinomycetemcomitans* serotipo a.

- Grupo púrpura: Sólo *Veillonella párvula* y *Actinomyces odontolyticus*, muy asociados entre sí, y algo menos con los grupos naranja, verde y amarillo.
- Sin grupo: Especies sin asociaciones claras eran *Actinomices actinomycetemcomitans* serotipo b, *Actinomyces naeslundii* 2 (*A. viscosus*), y *Selenomonas noxia*. La distribución y asociaciones entre grupos demuestran la secuencia de colonización. *Actinomices viscosus* y el grupo amarillo sería los colonizadores tempranos. Luego llegaría el grupo verde, especies puente para la llegada del grupo naranja, y finalmente, el grupo rojo, cuyas especies estaban ausentes en el 64% de las muestras.

De acuerdo con el *World Workshop de 1996* se concluyó que la mayoría de las periodontitis estaban asociadas a tres bacterias: *Actinomices actinomycetemcomitans*, *Porphyromona gingivalis* y *Bacteroides forsythus*.

A pesar de que las periodontitis crónicas se asocian a un patrón microbiológico variable, autores como Mombelli A y cols. en 2002 trataron de detectar la diferencia bacteriana entre periodontitis crónicas y agresivas a través del estudio de la presencia de *Actinomices actinomycetemcomitans*, *Porphyromona gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus* y *Campylobacter rectus*. Concluyeron que la presencia o ausencia de los cinco patógenos estudiados no puede discriminar entre periodontitis crónicas y agresivas

1.1.6.2. Papel de la respuesta del huésped

Se demostró a través del estudio de Ebersole JL y Taubman MA en 1994 que los individuos con periodontitis tienen niveles elevados de anticuerpos séricos frente a agentes bacterianos específicos, por lo tanto el huésped desarrolla una respuesta inmunitaria contra las bacterias periodontales. Demostrando una posible asociación entre esa respuesta y la naturaleza de la periodontitis.

En el estudio de Trombelli L y cols. en 2004 se valoró la diferencia de respuestas que pueden tener diversos individuos al ataque bacteriano; planteando la posibilidad de que haya individuos con una alta respuesta e individuos con una baja respuesta, por lo que la aparición del cuadro sería independiente de la composición cualitativa y cuantitativa de la placa, es decir, sería el resultado de la capacidad de defensa de cada paciente. Existen individuos con baja o alta capacidad de respuesta. Pero dicha capacidad, se verá también afectada por otros factores tanto genéticos como ambientales.

Las reacciones inmunitarias del huésped desempeñan un importante papel en la patogenia de la enfermedad periodontal. Contribuyen en el proceso patológico y son capaces de modular los efectos de las bacterias (Nisengard RJ, 1977). Las reacciones inmunes pueden ser beneficiosas (protectoras) o nocivas (destructivas). Varios componentes del sistema inmunitario colaboran en el desarrollo de la enfermedad periodontal. Neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas y macrófagos varían en cantidad, según el estado patológico de los tejidos. También son de relevancia los anticuerpos inducidos por las bacterias bucales y el factor del complemento. Estas variables relacionadas con el huésped, pueden afectar a: colonización por las bacterias, invasión bacteriana, destrucción ósea, cicatrización y fibrosis (Genco RJ y cols., 1984; Carranza FA y Newman MG, 1997; Lindhe J, 2000)

1.1.6.3. Papel de los factores genéticos

A través de diversos estudios, podemos comprobar que existe una evidencia de susceptibilidad genética en la enfermedad periodontal (Michalowicz BS y cols., 2000; Kinane DF y cols., 2000; Hart TC y Kornman KS, 1997).

Los factores genéticos que modifican la respuesta del individuo frente a las agresiones microbiológicas son los determinantes de la susceptibilidad a las periodontitis, afectan a la tasa de progresión y determinan la severidad de la enfermedad (Schenkein HA, 2002).

Estudios en familias que padecen periodontitis de comienzo temprano (agresivas localizadas / generalizadas) han demostrado que poseen uno o más genes autosómicos dominantes asociados con el aumento de la susceptibilidad a las periodontitis (Page RC y cols, 1997).

Hay una variedad de rasgos genéticos que pueden aumentar la susceptibilidad a la periodontitis (Nares S, 2003; Hart TC y Kornman KS, 1997):

- Anormalidades en la función de los fagocitos. Se ha demostrado en el 75% de los individuos con periodontitis juvenil.

- Capacidad reducida para producir inmunoglobulina G2 (IgG2). Es el mayor anticuerpo sérico que se produce en respuesta a la infección periodontal. La capacidad de producir esta inmunoglobulina viene determinada genéticamente, está regulada por el cromosoma 6 y varía mucho entre individuos.

- Polimorfismos del TNF- α . El gen que lo expresa se halla en el cromosoma 6, y el polimorfismo se encuentra en la región que determina su producción, aumentándola de forma exagerada. Este polimorfismo se ha asociado con mayor susceptibilidad a infecciones.

- Función alterada de monocitos y macrófagos. La respuesta de estas células viene marcado genéticamente. La alteración, en los pacientes susceptibles, consiste en la liberación significativa de más TNF- α , IL-1 β , y PGE2 que los individuos resistentes (Garrison SW y Nichols FC, 1989; Garrison SW y cols. 1988).

- Polimorfismo de IL-1 β . El gen de IL-1 que se encuentra en el cromosoma 2q13 es polimórfico. Los individuos con uno de los genotipos específicos producen 4 veces más IL-1 β que los genotipos negativos, y tienen

20 veces más probabilidad de padecer periodontitis a partir de los 40 años (Kornman KS, 1997).

- Gen de la ciclooxigenasa 1. Esta enzima se encarga de producir PGE2. Su expresión viene determinada por el cromosoma 9q32-33. La susceptibilidad viene determinada por una producción excesiva de PGE2.

En el año 2000 Michalowicz BS y cols. concluyeron que el 38% y 82% de la variabilidad del nivel de inserción (NI), índice de placa (IP), profundidad de sondaje (PS) e índice gingival (IG) se atribuye a factores genéticos; y afirmaron que la periodontitis crónica tiene un 50% de heredabilidad que no se altera tras ajustar con variables medioambientales como el tabaco.

En el estudio de Wohlfahrt JC y cols. en 2006 ninguno de los polimorfismos estudiados se asoció con periodontitis crónica en blancos Norteamericanos, otros estudios como el de Babel de 2006 (Babel N y cols., 2006) confirman que los polimorfismos causantes de la variabilidad en la secreción de TGF- β 1 e IL-6 podrían tener papel en la susceptibilidad de la P. crónica.

1.1.6.4. Papel de los factores ambientales (Tabaco)

El uso del tabaco está relacionado directamente con una gran variedad de problemas médicos, incluyendo cáncer, parto prematuro y enfermedades cardiovasculares. En las últimas décadas también se ha relacionado el tabaco en la etiopatogenia de la Enfermedad Periodontal. Recientemente se han publicado amplias revisiones bibliográficas sobre este tema, determinando que el tabaco aumenta el riesgo de sufrir una enfermedad periodontal (Al-Ghamdi HS y Anil S, 2007; Haffajee AD y Socransky SS, 2001)

Se han observado un mayor número de bolsas periodontales profundas en las localizaciones linguales de los pacientes fumadores (Haffajee AD, Socransky SS., 2001)

Estudios actuales han comprobado que el paciente fumador puede sufrir una supresión de la función de las células B y una alteración en la supresión de inmunoglobulinas, por lo que esta alteración del sistema inmune podría favorecer el desarrollo de la periodontitis (Al-Ghamdi HS y Anil S, 2007).

1.1.6.5. Estrés y/o depresión

El impacto que produce el estrés agudo y crónico sobre el sistema inmunitario es ampliamente reconocido. El estrés agudo tiene un efecto estimulante sobre el sistema inmune, mientras que en el caso del estrés crónico (fundamentalmente con depresión) la regulación del sistema inmune podría estar disminuida. De todos modos, existe una variabilidad individual en la respuesta inmunológica al estrés (Olff M., 1999).

Estudios psicoimmunológicos observaron que la defensa inmune contra antígenos se ve influida por la interacción entre comportamiento (estrés), sistema nervioso central y células del sistema inmune. Estas interacciones están mediadas por un "complejo inmuno-neuro-endocrino". La coordinación está basada en las uniones de las fibras neuronales del sistema nervioso autónomo y también en el eje hipotálamo- pituitaria - corteza suprarrenal, con cortisol de la corteza suprarrenal y citocinas (ej: Interleuquina 1 y 6) jugando un importante papel como mediadores químicos (Mengel R y cols., 2002)

El Cortisol es una hormona producida en la corteza suprarrenal, y uno de los glucocorticoides más importantes. El estrés ejerce un efecto sobre el eje Hipotálamo- Pituitaria- Corteza suprarrenal y provoca su liberación. Tiene un fuerte impacto sobre el metabolismo intermediario, induce un incremento en la concentración de azúcar en sangre, e influye en el metabolismo de las grasas. Además de estos efectos endocrinos, tiene importantes propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras, inhibiendo la formación de linfocitos e

induciendo hiperplasia del tejido linfático. Como la producción de anticuerpos está inhibida simultáneamente, hay un marcado descenso en la defensa inmune humoral. Esto puede dar una oportunidad a las bacterias periodontales de proliferar y posiblemente invadir los tejidos, dando lugar, finalmente, a una respuesta inflamatoria más extensa.

El estrés mental y psicosocial puede resultar también en una activación del sistema nervioso autónomo y una secreción resultante de adrenalina y noradrenalina. Estas catecolaminas afectan entonces a las prostaglandinas y proteasas, que a su vez aumentan la destrucción periodontal (García RI y cols., 2001). Por otro lado, disminuyen el fluido sanguíneo en la encía con la consecuente disminución de los elementos protectores frente a la infección en la zona.

En la actualidad ha sido propuesta una asociación entre el estrés emocional, la depresión y la periodontitis a través de diferentes estudios (Heckmann SM, y cols., 2006; Hugoson A, y cols., 2002) en los que se ha observado una mayor pérdida de inserción y ósea en individuos que sufren estrés.

Finalmente, el papel del estrés puede actuar tanto en la respuesta del huésped como a nivel del cambio del comportamiento del paciente: mayor consumo de tabaco, menor dedicación a la higiene y al control de la placa.

1.1.6.6. Otros

Existen otros estudios en los que encuentran asociación entre el estatus socioeconómico, la obesidad, osteoporosis, maloclusión, raza, sexos, VIH y la enfermedad periodontal.

1.1.7. Tratamiento

En relación con la periodontitis, diversas investigaciones (Rosling B y cols., 1976; Lindhe J y Nyman S, 1975) demostraron que con el tratamiento quirúrgico, y control de placa profesional cada 2 semanas se podía controlar de manera efectiva tanto la gingivitis como la periodontitis.

La Academia Americana de Periodoncia en el 2005-2006 (American Academy of Periodontology, 2005) aconsejó el seguimiento de una serie de pautas para el tratamiento de la periodontitis crónica:

1. Tratamiento mecánico: Raspado supra y subgingival.
2. Instrucciones de higiene oral.
3. Raspado y alisado radicular.
4. Reevaluación.
5. Cirugías:
 - Terapia resectiva: Cirugía a colgajo con o sin osteotomía, amputación radicular
 - Terapia regenerativa.
 - Terapia mucogingival.

En la revisión bibliográfica llevada a cabo por Kaldahl WB y cols. en 1993 podemos llegar a una serie de conclusiones:

- La terapia periodontal quirúrgica y no quirúrgica puede mejorar los resultados clínicos periodontales.
- Sólo a corto plazo se evidencian diferencias entre la terapia quirúrgica y no quirúrgica, aunque no a largo plazo, obteniendo mejores resultados con la terapia no quirúrgica a corto plazo.
- La cirugía ósea produce unas mayores reducciones de la profundidad de sondaje (PS) a corto plazo.
- La cirugía sin resección ósea se obtienen mejores niveles de inserción (NI) a corto y largo plazo.
- La cirugía produjo mayor pérdida de sondaje en bolsas inicialmente profundas.
- Mejores resultados con raspado y alisado radicular (RAR) que con higiene supragingival.

6. Estricto programa de mantenimiento.

7. Finalmente, se puede optar por diagnóstico microbiológico y la prescripción de un antibiótico adecuado. Aunque existen algunos estudios en los que se demuestra la efectividad de la terapia fotoactiva en la disminución de odontopatógenos (Wilson M., 2004; Hayek RR y cols., 2005; Andersen R y cols., 2007; De Almeida JM y cols., 2007), e incluso a ser una medida alternativa a la toma de antibióticos (Komerik N y cols., 2000).

No nos debemos olvidar del control de una serie de factores para el correcto manejo de la enfermedad periodontal:

- Eliminación o el recontorneado de coronas u obturaciones desbordantes o sobrecontorneadas.
- Ajuste de prótesis mal adaptadas.
- Tratamiento de caries.
- Odontoplastias.
- Movimientos dentarios.
- Restauración de contactos abiertos que favorezcan la impactación de restos de comida.
- Tratamiento del trauma oclusal.
- Extracción de dientes con mal pronóstico.

1.2. ENFERMEDAD PERIODONTAL Y ENFERMEDADES SISTÉMICAS

En los últimos años se han realizado numerosas investigaciones basadas en estudios epidemiológicos en los que las enfermedades periodontales se asocian con enfermedades sistémicas, entre ellas las alteraciones cardiovasculares, cerebrovasculares, respiratorias, parto prematuro y diabetes mellitus, probablemente debido a que las bacterias gramnegativas del biofilm y las citoquinas proinflamatorias pueden ingresar al

torrente sanguíneo e influir en la salud general y susceptibilidad a ciertas enfermedades. Por esta razón la enfermedad periodontal puede desempeñar un papel coadyuvante en el desarrollo de graves enfermedades sistémicas. A continuación explicaremos la relación fisiopatológica entre la enfermedad periodontal y diversas enfermedades sistémicas.

1.2.1. Enfermedades cardiovasculares

La patología cardiovascular se presenta muy frecuente en la población adulta y es la primera causa de muerte en el mundo occidental, tanto para hombres como para mujeres (Remy H y Blanchaert JR, 1999). Engloba una serie de alteraciones cardíacas y circulatorias tanto del sistema arterial como venoso entre las que se encuentran las arritmias cardíacas, las lesiones valvulares, la patología isquémica y la insuficiencia cardíaca entre otras.

Analizando específicamente las muertes por enfermedades del aparato circulatorio en varones, la cardiopatía isquémica es la causa más frecuente, seguida de cerca por la patología cerebrovascular y la enfermedad hipertensiva; en mujeres la cardiopatía isquémica es la segunda en importancia después de la patología cerebrovascular, ocupando igualmente el tercer lugar la enfermedad hipertensiva (Guadalajara JF, 1999; Barrios V y cols., 2000).

En un estudio sobre salud oral y enfermedades cardiovasculares realizado en Estados Unidos con una muestra de 44119 sujetos se puso de manifiesto una relación estadísticamente significativa entre la enfermedad periodontal y un riesgo aumentado de padecer arteriosclerosis, infarto de miocardio y accidentes vasculares cerebrales (Joshiyura KJ y cols., 1996).

La periodontitis puede provocar alteraciones hemostáticas, como el aumento de fibrinógeno plasmático, del recuento de glóbulos blancos, de la proteína C reactiva y de la viscosidad de la sangre. Además se ha encontrado una relación del factor Von Willebrand (factor VIII), con el LPS y la IL-1, quienes inducen la liberación de este factor desde las células endoteliales, generando la

agregación de plaquetas y focos inflamatorios donde se puede generar un trombo (Kaski JC, 2000).

Mattila y cols., en 1995, establecieron que la salud bucodental es un índice para predecir la enfermedad coronaria. Además observaron que los individuos con infecciones dentarias graves tienen niveles superiores de factor antígeno de Von Willebrand, leucocitos y fibrinógeno.

El principal mecanismo de acción se debe al efecto que las bacterias y sus endotoxinas producen sobre las reacciones inflamatorias, los procesos hemostáticos y las alteraciones en el metabolismo de los lípidos (Wu T y cols., 2000).

En la bolsa periodontal se encuentran gran cantidad de bacterias gramnegativas que entran en contacto con el tejido subyacente y con los vasos sanguíneos periodontales. A partir de esta infección periodontal se produce una bacteriemia crónica subclínica a consecuencia de la cual se produce una liberación periódica de citoquinas como la proteína C-reactiva (CRP), la 1-antitripsina, la haptoglobina, el fibrinógeno, los tromboxanos, la IL-1, 6, 8, y el TNF, que también pasan a la circulación general. Todos estos factores pueden iniciar la adhesión y agregación plaquetaria, promoviendo la formación de células espumosas y la acumulación de colesterol en la capa íntima arterial lo que favorece la arteriosclerosis y la trombosis, pudiéndose producir una enfermedad coronaria (De Stefano F y cols., 1993).

La destrucción del periodonto favorece el paso de bacterias hacia la circulación sanguínea, produciendo bacteriemias transitorias. Durante las bacteriemias se han encontrado más de 30 especies bacterianas, siendo predominantes los *Streptococcus viridans*, responsables de patologías como fiebre reumática, valvulopatías y endocarditis bacteriana (Meikle LC y cols., 1986).

El *Streptococcus sanguis* que pertenece al grupo de los *Streptococcus viridans*, al penetrar en el torrente sanguíneo se transforma en un potente agente trombogénico por tener capacidad de inducir adhesión y agregación plaquetaria a través de una reacción cruzada, simulando los sitios de unión del colágeno tipo I y III (Herzberg MC y Weyer MW, 1998; Deshpande RG y cols., 1998).

Herzberg MC y Meyer, en 1996, inocularon *Streptococcus sanguis* en conejos y se produjo en ellos una rápida agregación plaquetaria con alteraciones en el electrocardiograma, en la presión sanguínea y en la contractibilidad cardíaca.

La *Porphyromona gingivalis* es un periodontopatógeno gramnegativo anaerobio que posee fimbrias en su superficie que le permiten adherirse e invadir las células epiteliales y endoteliales, multiplicándose dentro de ellas, evadiendo la respuesta inmune y alterando su función normal (Herzberg MC y Meyer MW, 1996; Deshpande RG y cols., 1998).

En un estudio publicado por Li L y cols., en 2002, sobre *Porphyromona gingivalis*, afirman que las infecciones dentales como la periodontitis pueden diseminarse por el sistema circulatorio y así participar en la progresión arteriosclerótica. En este estudio con ratones fueron inoculados de forma intravenosa con *Porphyromonas gingivalis* vivas una vez por semana durante 10, 14 o 24 semanas consecutivas. A las 24 semanas, la lesión aórtica fue mayor en los inoculados que en los controles no inoculados. El ADN ribosomal de las *Porphyromonas* fué encontrado en las aortas, hígado y corazón, 24 semanas después de la inoculación. Estos resultados proporcionaron evidencias científicas de que la *Porphyromona gingivalis* acelera la progresión de placa aterogénica .

También se ha observado que otros patógenos periodontales como *Actinomyces actinomycetemcomitans* se han implicado en procesos de

endocarditis, posiblemente por su capacidad para adherirse a las válvulas cardíacas lesionadas (Li J y cols., 2004; Furuichi Y y cols., 2003).

Otro mecanismo que se ha considerado es la respuesta inmune, ya que la reacción frente a la periodontitis varía entre individuos y esto puede deberse a diferencias genéticas, en particular a la capacidad secretora de los monocitos. Estos monocitos juegan un papel fundamental en la formación de ateromas, con el riesgo de tromboembolismo, lo cual podría relacionar la periodontitis con la cardiopatía isquémica (Seymour RA y Steele JG, 1998).

Beck y cols. en 1996 observaron que un sondaje mayor de 3 mm de profundidad en una bolsa periodontal, generalizado en toda la boca, incrementa el riesgo de padecer cardiopatía isquémica. Debido a que existe una fuerte correlación entre el nivel de pérdida ósea periodontal y el infarto de miocardio, lo que incrementa el riesgo de un fenómeno tromboembólico

Emingil y cols., en el 2000 encontraron una asociación entre la periodontitis y el infarto agudo de miocardio, con presencia generalizada de bolsas periodontales mayores o iguales de 4 mm en el 45 % de los pacientes con antecedentes de infarto, y del 25% en los controles.

De Stefano F y cols., en 1993 realizaron un estudio que incluyó 9760 individuos entre 25 y 74 años, a quienes se les controló un gran número de factores asociados a enfermedad coronaria; los resultados después de un seguimiento de 14 años relacionaron la enfermedad periodontal con un incremento del 25% en el riesgo de enfermedad cardiovascular. Dicha relación fue más fuerte en individuos menores de 50 años con periodontitis. Igualmente afirman que los individuos con grandes pérdidas óseas muestran un 50% de incremento en la incidencia de cardiopatía isquémica.

Loesche WJ y cols., en 1998 establecieron una asociación entre el número de dientes perdidos y la enfermedad coronaria; así el 53% de los pacientes edéntulos presentaban enfermedad coronaria.

Takata Y y cols., en 2001 describieron una relación de predicción entre el número de dientes perdidos y el riesgo de presentar una cardiopatía isquémica en pacientes octogenarios. Los que tenían 20 o más dientes presentes en boca mostraron menos riesgo de padecer una cardiopatía isquémica, sin embargo no encontraron ninguna relación estadísticamente significativa entre el número de dientes perdidos y las alteraciones en los electrocardiogramas.

Hung HC y cols., en 2003 examinaron la asociación entre la salud oral y la enfermedad arterial periférica (PAD). Realizaron un estudio prospectivo de 45136 varones libres de enfermedad cardiovascular. En los 12 años de seguimiento identificaron 342 casos de PAD. Existiendo una asociación significativa entre la pérdida dentaria y PAD, especialmente en hombres con enfermedad periodontal. También evaluaron la relación de dientes perdidos con la incidencia de enfermedad coronaria en dos estudios de cohortes, concluyendo que existía una asociación estadísticamente significativa.

Meurman y cols., en 2004 consideraron que esta infección crónica se supone afecta a la enfermedad cardiovascular por liberación de citoquinas y otros mediadores inflamatorios como la proteína C reactiva y el factor de necrosis tumoral, que pueden iniciar una cascada de reacciones bioquímicas y causar daño epitelial, facilitando el acúmulo de placa de colesterol. Sin embargo, debido a la naturaleza multifactorial de ambas patologías fué difícil confirmar una asociación causal y los resultados publicados fueron controvertidos.

Joshiyura KJ y cols., en 2003 realizaron un estudio con el fin de examinar la incidencia de la enfermedad coronaria en relación al número de dientes presentes en boca y a la enfermedad periodontal, y explorar los mediadores potenciales de esta asociación, mediante un estudio de cohortes. Concluyeron que la pérdida dentaria podría estar asociada con un aumento de riesgo de enfermedad coronaria, entre aquellos sujetos con una historia

positiva de enfermedad periodontal, siendo la dieta un pequeño mediador de esta asociación.

Pussinen PJ y cols., en 2003 estudiaron si los anticuerpos contra patógenos periodontales podrían estar asociados con enfermedades coronarias. Las evidencias científicas sugieren que las infecciones crónicas aumentan la aterogénesis y el riesgo de enfermedad coronaria. Patógenos como *Actinomyces actinomycetemcomitans* y *Porphyromona gingivalis* junto a ciertos clones de *Actinomyces actinomycetemcomitans* han sido encontrados en las placas de aterogénesis por lo que podrían ejercer un particular potencial en la producción de infecciones no orales. El objetivo fué estudiar en un grupo de 2000 pacientes seleccionados de forma consecutiva y aleatoria los niveles de anticuerpos contra patógenos periodontales y su asociación con la enfermedad coronaria. Los resultados del estudio pusieron de manifiesto que los niveles de anticuerpos contra *Porphyromona gingivalis* se encontraban mas elevados en los sujetos con enfermedades coronarias frente a los que no. Por tanto, las enfermedades coronarias eran significativamente más prevalente entre los sujetos dentados que entre la población desdentada (19,8% contra 12,1%), porque el número de dientes estaba fuertemente asociado con la enfermedad coronaria y los niveles de anticuerpos.

Otra investigación realizada por estos mismos autores estudió los niveles de anticuerpos de *Porphyromona gingivalis* previos a un infarto de miocardio y así se plantearon la posibilidad de encontrar una relación epidemiológica entre la presencia de enfermedades coronarias y los casos clínicamente diagnosticados de periodontitis. La conclusión fue que no observaron relación entre los niveles de anticuerpos contra *Actinomyces actinomycetemcomitans* y la prevalencia a padecer un infarto de miocardio, pero sin embargo si existía un aumento de la prevalencia con el incremento de anticuerpos contra *Porphyromona gingivalis* (Pussinen PJ y cols., 2004).

También fué descrito por Meurmann JH y cols., en 2004 que la periodontitis eleva en un 25% el riesgo de patología cardiovascular. Analizaron

los datos de más de quince estudios independientes que indicaban que la periodontitis es un factor de riesgo demostrado en la aparición de enfermedades cardiovasculares. Y concluyeron que la enfermedad periodontal es un factor de riesgo con tanto peso específico como el de los tradicionales: hipertensión arterial, colesterol y obesidad, existiendo una relación de citoquinas y mediadores proinflamatorios, que causan daño endotelial y facilitan el desprendimiento de las placas de ateroma.

Sinisalo J y cols., en el 2000 publicaron un estudio sobre enfermedad periodontal y su asociación con la disfunción endotelial de la arteria braquial e inflamación sistémica. Tenían como objetivo determinar si la enfermedad periodontal estaba asociada con la disfunción endotelial y la inflamación sistémica, para ello observaron 26 sujetos con enfermedad periodontal avanzada y 29 sujetos controles. Se observó la dilatación del endotelio de la arteria braquial, la dilatación mediada por nitroglicerina, y también se examinaron los niveles de proteína C-reactiva. Como resultado encontraron que los pacientes que presentaban enfermedad periodontal avanzada mostraban una menor dilatación del endotelio de la arteria braquial, y niveles de la proteína C-reactiva mayores. La dilatación mediada por nitroglicerina era similar en ambos grupos.

Amar S y cols., en 2003 observaron que la disfunción endotelial estaba asociada con alteraciones en la arteria coronaria. Este estudio demostró que pacientes con enfermedad periodontal severa, muestran una disfunción endotelial de la arteria braquial y altos niveles de la proteína C-reactiva, lo que apoya la evidencia de anteriores estudios que sugieren una relación entre periodontitis y enfermedad cardiovascular.

Tonetti MS y cols., en 2007 pusieron de manifiesto que el tratamiento periodontal profundo de los pacientes con periodontitis severa mejora la función endotelial de las arterias. En este estudio participaron 120 pacientes que se distribuyeron en dos grupos. Al grupo control se le realizó únicamente tratamiento periodontal supragingival, mientras que al grupo de estudio se le

practicó tratamiento periodontal subgingival que incluía raspado y alisado subgingival, exodoncia de dientes con mal pronóstico y aplicación subgingival de antimicrobianos. Los resultados de este estudio mostraron que a las 24 horas del tratamiento periodontal la dilatación de la arteria braquial era significativamente menor en los pacientes del grupo estudio, y también que los niveles de proteína C-reactiva, interleucina 6, selectina E, factor de Von Willebrand y de neutrófilos eran más elevados.

1.2.2. Diabetes no controlada

La diabetes es un grupo de desórdenes metabólicos caracterizados por la presencia de hiperglucemia debido a defectos en la secreción y/o acción de insulina. Puede ser clasificada en dos categorías principales:

- La diabetes mellitus insulino-dependiente o tipo I se debe a la destrucción probablemente de etiología autoinmune, de las células beta de los islotes del páncreas dando como resultado niveles plasmáticos de insulina bajos o indetectables. El inicio es normalmente antes de los 40 años de edad, puede ser agudo, con sed, poliuria, polifagia y pérdida de peso. La enfermedad se controla mediante inyecciones diarias de insulina y es característicamente inestable en episodios de cetoacidosis.

- La diabetes mellitus tipo II es de inicio insidioso, apareciendo en individuos de edad media como resultado de una utilización defectuosa de la insulina, siendo los niveles plasmáticos de insulina en valores absolutos, normales o altos. Estos pacientes no presentan episodios de cetoacidosis y controlan la hiperglucemia mediante dieta y/o hipoglucemiantes orales. Un elevado porcentaje de estos pacientes presenta problemas de obesidad.

Podemos incluir a la diabetes como otro de los factores de riesgo modificables (Genco RJ y Loe H, 1993) de enfermedad periodontal ya que existe una evidencia epidemiológica suficiente para afirmar que los sujetos diabéticos no sólo presentan una mayor incidencia de periodontitis que los no

diabéticos, sino que además, la forma de presentación de la misma es más severa que la de los no diabéticos, aunque la extensión parece ser similar (Genco RJ y Loe H, 1993; Oliver RC y Tervonen T, 1993). La enfermedad periodontal es más severa en adultos con diabetes (Oliver RC y Tervonen T, 1993). La relación Diabetes Mellitus y el estado periodontal es bidireccional: La falta de control de enfermedad aumenta el riesgo de recurrencia pero el buen control de la diabetes proporciona respuestas similares que en individuos sanos por ello es un factor de riesgo que podemos modificar.

Además existe también evidencia científica para establecer que la severidad de la periodontitis se incrementa con una mayor duración de la diabetes. Igualmente la mayor duración de la diabetes se relaciona con una mayor prevalencia y severidad de otras complicaciones propias de la diabetes como son la retinopatía, la nefropatía, la neuropatía, la microangiopatía y macroangiopatía. Algunos investigadores consideran a la periodontitis como la sexta complicación de la diabetes (Loe H, 1993; Nathan DM, 1993).

Las infecciones alteran el estado metabólico-endocrinológico del huésped dificultando el control de sus niveles de azúcares en sangre (Rayfeld EJ y cols., 1982).

Las infecciones bacterianas producen resistencia de los tejidos frente a la insulina al estimular la secreción de citoquinas, fundamentalmente TNF- α e IL-1 que disminuyen la acción de la misma sobre los tejidos (Ling PR y cols., 1994).

Las infecciones por tanto conllevan resistencia de los tejidos frente a la insulina y mal control de la diabetes al favorecer el estado de hiperglucemia, aumentándose así el riesgo de aparición de complicaciones diabéticas (Clark

CM y Lee DA, 1995).

Una exposición prolongada de hiperglucemia es el principal factor responsable para desarrollar complicaciones en el paciente diabético como la retinopatía, nefropatía y neuropatía (Brownlee M, 1992; Brownlee M, 1994).

La hiperglucemia da lugar a la formación de productos finales de glicosilación avanzados (AGEs). Los AGEs son compuestos derivados de la glicosilación de proteínas y lípidos de forma no enzimática y de carácter irreversible que se acumulan en el plasma, paredes de los vasos sanguíneos y los tejidos. Son los principales responsables de causar expansión de la matriz extracelular tras su unión al colágeno, causando el endurecimiento y engrosamiento de las paredes de los vasos sanguíneos. El engrosamiento de las paredes de los vasos sanguíneos es el resultado de la combinación por un lado de la reducción en la degradación de los AGEs y por otro del aumento en la propia síntesis de los componentes de dicha matriz. Esta proliferación de la matriz extracelular es debida principalmente a la producción local aumentada de factor de necrosis tumoral (TNF- α), interleuquina (IL-1) y factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).

Los macrófagos presentan receptores de alta afinidad para los AGEs (RAGE) y su unión determinará la puesta en marcha de la síntesis de perfiles citoquínicos, principalmente se liberarán TNF- α e IL-1. Estas citoquinas tienen la capacidad de unirse a varias estirpes celulares que participan en la remodelación tisular en condiciones normales. Sin embargo, la excesiva acumulación de AGEs por la situación de hiperglucemia desencadenará la degradación del tejido conectivo.

Son varias las hipótesis para explicar el mayor riesgo que los pacientes diabéticos tienen de presentar periodontitis, entre ellas cambios vasculares, alteración en el metabolismo del colágeno y disfunción de los

polimorfonucleares neutrófilos (alteración en la quimiotaxis y la fagocitosis). La disfunción de los neutrófilos es mayor en aquellos diabéticos mal controlados (Monouchehr-Pour M y cols., 1981; Bissada NF y cols., 1982)

1.2.3. Accidentes cerebrovasculares

Diversos estudios asociaron la periodontitis a pacientes con accidentes cerebrovasculares, postulando la hipótesis de que se debe a la respuesta inflamatoria sistémica, citoquinas y mediadores inflamatorios en pacientes con enfermedad periodontal (Slowik J y cols., 2010; Seymour GJ y cols., 2007).

1.2.4. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

También existe una relación entre la periodontitis y las enfermedades respiratorias. Son varios los estudios que asocian ambas enfermedades (Si Y. y cols., 2012; Scannapieco FA y Ho AW, 2001). Otros estudios similares (Deo V y cols., 2009) demostraron que en pacientes con pérdida de inserción >4 mm la probabilidad de aparición de EPOC era mayor (Leuckfeld I y cols., 2008).

Un estudio muy reciente en pacientes chinos (Si Y y cols., 2012) encontró una fuerte relación entre periodontitis y la EPOC, todo esto puede ser debido al gran número de bacterias presentes en la cavidad oral de pacientes periodontales. Estos patógenos al igual que la saliva infectada colonizan la mucosa respiratoria provocando infecciones (Page RC, 2001). También hay que tener en cuenta otros factores que favorecen la aparición de la EPOC como el tabaco, la polución ambiental, las alergias, la genética, etc (Deo V y cols., 2009).

1.2.5. Hipertensión Arterial (HTA)

La hipertensión arterial también ha sido ampliamente relacionada con la enfermedad periodontal. Vidal F. y cols., en 2011 demostraron que pacientes con HTA tienen niveles más altos de placa, mayor sangrado al sondaje y mayor número de bolsas periodontales >6 mm. Resultados similares obtuvo Holmlund A. y cols., en 2006 en un estudio con 4254 pacientes. La explicación de la relación entre periodontitis y la HTA está relacionada con la presencia de actividad inflamatoria crónica (Libby P, 2002). Esta inflamación también es la causante de la disfunción endotelial (Bautista LE, 2003). Está demostrado que pacientes con enfermedad periodontal tienen niveles elevados de proteína C reactiva, IL-1, IL-6, fibrinógeno y TNF, lo cual favorece la aparición de HTA (Ebersole JL, 1997; Loos BG, 2000; Slade GD, 2000).

1.2.6. Obesidad

Numerosos Estudios sugieren que la obesidad está asociada a la EP (Saito y cols., 1998, 2001; Al-Zahrani y cols., 2003; Dalla Vecchia I y cols., 2005; Genco y cols., 2005; Nishida y cols., 2005; Linden y cols., 2007; Sarlati y cols., 2008; Ylostalo y cols., 2008; Khader y cols., 2009; Kongstad y cols., 2009; Ostberg y cols., 2009) y otros consideran que la enfermedad periodontal está mas fuertemente relacionada con la proporción cintura-cadera mas que con el índice de masa corporal (IMC) o con el espesor de los pliegues cutáneos (Wood N y cols., 2003).

En un estudio a 5 años, 18022 trabajadores japoneses fueron estudiados (Morita I y cols., 2011) se observó que había una asociación significativa entre el IMC y bolsas periodontales iguales o superiores a 4mm. En personas con IMC muy altos se encontraron elevados niveles de factor de necrosis tumoral

alfa, y otros mediadores inflamatorios. Todo esto contribuye a incrementar la respuesta inflamatoria de los patógenos periodontales y de la enfermedad periodontal. Otros autores argumentan que los comportamientos nocivos de salud en personas con altos IMC afectan también a la salud oral (Kang K y cols., 2010; Sheiham A y Watt RG, 2000), y por lo tanto mayor incidencia de enfermedad periodontal.

1.2.7. Endometriosis

También hay asociación entre endometriosis y enfermedad periodontal, según un estudio de Kavoussi SK y cols, en 2009, el porcentaje de mujeres con enfermedad periodontal se incrementa en un 57% en mujeres que tuvieron endometriosis. Aunque la endometriosis y la enfermedad periodontal afectan a diferentes sistemas, y tradicionalmente no estaban unidas, ambos procesos tienen en común la inflamación crónica con alterada respuesta inmune, también llamado “Disregulación global inmune”. Ocurre igual con otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, hipotiroidismo, alergias, fibromialgia, asma, esclerosis múltiple que son más frecuentes en mujeres con endometriosis.

Además la endometriosis y la enfermedad periodontal tienen en común alterado los inmunomoduladores. Específicamente la presencia de lesiones endometrióticas está asociado a la disminución de la actividad de los natural killers (NK) y la citotoxicidad contra las células endometriales (Lebovic DI y cols., 2001; Oosterlynck DJ y cols., 1991; Wilson TJ y cols., 1994) así como niveles aumentados de moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1), monocitos, macrófagos y linfocitos. También han sido hallados en fluido peritoneal de mujeres con endometriosis niveles altos de citokinas e interleuquinas (IL- 1, IL-6, IL-8) y factor de necrosis tumoral alfa (Hammond MG y cols., 1993; Ryan IP y cols., 1995; Lebovic DI y cols., 2000; Iwabe T y cols.,

2003; Wieser F y cols., 2003; Wu MY y Ho HN., 2003; Dmowski WP y cols., 1989; Yang WC y cols., 2004).

La enfermedad periodontal es producto de una inflamación producida por la diseminación del patógeno periodontal, sus productos y mediadores inflamatorios (Il-1,1 Beta, Il-6, TNF, prostaglandinas y tromboxano B2 (Offenbacher S y Beck JD, 2005; Loos BG, 2005; D'Aiuto F y cols., 2005)

1.3. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA (ETEV)

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es la obstrucción de una o más arterias pulmonares, principales o periféricas, producida por émbolos, que en la gran mayoría de los casos se originan en los miembros inferiores. Desde este punto de vista, el embolismo pulmonar puede considerarse como una complicación de la trombosis venosa profunda (TVP) y por eso, el término tromboembolismo venoso (TEV), resulta útil para describirlos conjuntamente.

1.3.1. Epidemiología

El TEP es un problema mayor de salud pública internacional que produce entre 600.000 y 700.000 casos anuales en los Estados Unidos (Lilienfeld DE y cols., 1990). Es la primera causa de muerte cardiovascular en pacientes hospitalizados en quienes tiene una prevalencia en autopsias del 12% al 15%, la cual no ha cambiado durante las últimas tres décadas (Stein PD y Henry JW, 1995). Es común después de cirugía, trauma, embarazo y una variedad de condiciones médicas. La medicina moderna ha aumentado su incidencia al prolongar la vida de los pacientes con cáncer y enfermedades cardiopulmonares.

La ETEV es una enfermedad crónica de carácter recurrente. En un estudio de pacientes con TVP se determinó que el riesgo de recurrencia

después de 5 años era del 20-25%, y era superior al 20-25% en los pacientes sin un factor de riesgo asociado (Hansson PO y cols., 2000; Prandoni P y cols., 2007).

La predicción de la recurrencia de la ETEV es muy difícil y algunos factores de riesgo aun no han sido descubiertos (Kyrle PA y cols., 2010). Entre los aspectos clínicos asociados a un alto índice de recurrencia de trombosis destaca la ausencia de un factor de riesgo temporal (Eichinger S y cols., 2010), la trombosis venosa profunda proximal (Hansson PO y cols., 2000; Jimenez D y cols., 2006), el sexo masculino (Kyrle PA y cols., 2004), la existencia de mas de dos episodios trombóticos (Christiansen SC y cols., 2005), el sobrepeso (Eichinger S y cols., 2008), venas trombóticas residuales (Siragusa S y cols., 2008), tratamiento hormonal, cirugía de miembros inferiores, gestación, trombofilia adquirida y congénita, además de otros (Kyrle PA y cols., 2010).

La mortalidad del TEP sin tratamiento es del 25% al 30% que se reduce del 2% al 8% con una adecuada anticoagulación (Goldhaber SZ y cols., 1999; European Society of Cardiology, 2000). Presenta alta recurrencia durante las primeras 4 ó 6 semanas, especialmente en ausencia de anticoagulación (Morpurgo M y Smichd C, 1980; Pacouret G y cols., 1997).

El TEP crónico y silencioso puede provocar a largo plazo hipertensión pulmonar trombo-embólica y falla derecha crónica, diferente al TEP agudo, la cual sin tratamiento suele ser fatal en 2 a 3 años, después de diagnosticada (Pacouret G y cols., 1997; Casazza F y cols., 1997; Silverstein M y cols., 1998).

Un meta-análisis de 12 estudios post-mortem entre 1971 y 1995, mostró que más del 70% de los TEP severos, no fueron sospechados por los clínicos (Morpurgo M y cols., 1998).

Los factores de riesgo para TEV se clasifican en primarios y secundarios. La mayoría de los TEP están asociados a factores de riesgo secundarios. Sin embargo, en el 28% de los pacientes con TEV, no se encuentra ningún factor de riesgo (Lee LC y Shah K, 2001).

La predisposición congénita a la trombosis es una condición poco frecuente, pero debe ser considerada en pacientes menores de 40 años de edad, episodios recurrentes e historia familiar positiva (Silverstein M y cols., 1998) el defecto genético más comúnmente encontrado es el factor V de Leyden (90%), seguido por mutación 20210 A del factor II, hiperhomocisteinemia, déficit de antitrombina III, déficit de proteína C y déficit de proteína S (European Society of Cardiology, 2000).

Las neoplasias malignas representan el 4% de todos los TEV. La TVP idiopática y recurrente es secundaria a neoplasia hasta en el 20% de los casos (Udaya B. S. Prakash, 1999; Lee LC y Shah K, 2001).

El 10% de los casos de TEP, catalogados inicialmente como idiopáticos, son secundarios a neoplasias malignas que se identifican posteriormente, (European Society of Cardiology, 2000; Giuntini C y cols., 1995). El TEP aumenta con la edad y la mayoría ocurre después de los 60 años, en gran medida por comorbilidades como el cáncer y el infarto miocárdico (Piccioli A. y cols., 1996). Según un registro francés, uno de cada dos casos de TEV ocurre en ausencia de factores de riesgo (Ferrari E y cols., 1997). Las complicaciones tromboembólicas son frecuentes en los pacientes con ACV (30% a 60%), IMA (5% a 35%) e ICC (12% a 70%). Los factores de riesgo para el TEV aparecen descritos en las tablas 3 y 4.

Tabla 3: Factores de riesgo primarios para TEV

FACTORES DE RIESGO PRIMARIOS PARA TROMBOEMBOLISMO VENOSO	
• Factor V de Leyden	• Déficit de antitrombina III
• Déficit de proteína C	• Déficit de proteína S
• Deficiencia de plasminógeno	• Displasminogenemia
• Exceso de inhibidor de activador del plasminógeno	• Disfibrinogenemia congénita
• Hiperhomocisteinemia	• Anticuerpos anticardiolipina
• Mutación 20210 ó de la protrombina	• Deficiencia de factor XII
• Déficit de cofactor de heparina	• Aumento de la glicoproteína rica en histidina
• Trombomodulina	

Tabla 4: Factores de riesgo secundarios para TEV

FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS PARA TROMBOEMBOLISMO VENOSO	
• Trauma	• Fracturas
• Cardiovascular/ACV	• Edad avanzada
• Catéteres venosos centrales	• Insuficiencia venosa crónica
• Tabaquismo	• Embarazo
• Enfermedad de Crohn	• Puerperio
• Síndrome nefrótico	• Policitemia
• Macroglobulinemia de Waldenstrom	• Anormalidades plaquetarias
• Cirugía	• Inmovilización
• Malignidad	• Quimioterapia
• Obesidad	• Falla cardíaca
• Viajes por largas distancias	• Anticonceptivos orales
• Anticoagulante lúpico	• Superficies protésicas

En la tabla 5 se describe el impacto de los factores de riesgo secundarios en la incidencia de TVP

Tabla 5: Impacto de los factores de riesgo secundarios en la incidencia de TVP

IMPACTO DE LOS FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS	
FACTOR DE RIESGO	INCIDENCIA DE TVP (%)
Cirugía abdominal mayor	14-33
Cirugía de tórax	25-60
Prostatectomía abierta	28-42
Resección transuretral de próstata (RTU)	10
Reemplazo total de cadera	40-78
Fractura de cadera	48-75
Lesiones medulares	50-100
Post-infarto agudo del miocardio	5-40
Insuficiencia cardíaca congestiva	12-70
ACV con parálisis	30-70
Trauma	20-40
Post-parto	3

La inmovilización, tan corta como una semana, predispone al TEV, así: herniorrafia (5%), cirugía abdominal mayor (15%-30%), fractura de cadera (50%-70%), lesión medular (50%-100%) y revascularización coronaria (3%-9%). El embarazo y los anticonceptivos orales o la terapia de reemplazo hormonal en la menopausia, aumentan 5 y 3 veces respectivamente el riesgo de TEV (European Society of Cardiology, 2000). Igualmente, el tabaquismo es otro factor de riesgo independiente para TEV (Goldhaber SZ y cols., 1997).

1.3.2. Etiopatogenia

La etiopatogenia de la ETEV está influenciada por:

1. Estasis sanguínea.
2. Lesión endotelial.
3. Hipercoagulabilidad.

El 80% al 90% de los émbolos se originan en las venas profundas de los miembros inferiores (femorales, ilíacas, pélvicas y plexos prostáticos y peri-uterinos), aunque cada vez se observan más pacientes con TEP originado en miembros superiores, debido al aumento en el uso de los accesos venosos centrales, llegando a representar el 10% al 20% de todos los casos (Udaya B. S. Prakash, 1999; Morpurgo M. y cols., 1998; Prandoni P. y cols., 1997).

El 70% al 90% de los pacientes con TEP, simultáneamente presentan TVP y el nivel de ésta, guarda relación con el riesgo del TEP, así: 46% las de la pantorrilla, 67% las del muslo y 77% las venas pélvicas. Los TEP más severos usualmente se originan en las venas proximales, aunque muchos trombos pueden migrar desde la pantorrilla, especialmente si no ha habido una adecuada anticoagulación (European Society of Cardiology, 2000).

1.3.3. Fisiopatología

La TVP y el TEP deben considerarse parte de un mismo proceso fisiopatológico. El espectro del embolismo pulmonar varía, desde un embolismo clínicamente insignificante, hasta un embolismo masivo con muerte súbita, dependiendo del tamaño y número de émbolos y de la reserva cardiorrespiratoria del paciente (Colman NC., 1991; Morpurgo M. y Schmid C., 1995). El TEP es una complicación de la TVP, principalmente de coágulos localizados en las venas profundas de las piernas y de la pelvis. La formación de trombos venosos en dichos sitios, está determinada por la combinación de daño endotelial, hipercoagulabilidad y estasis sanguíneo, asociada a situaciones clínicas como la falla cardíaca, el IMA, la inmovilización (postcirugía, reposo en cama, ACV, viajes largos), el embarazo, la terapia estrogénica, la obesidad y la TVP previa. Estos coágulos se desprenden de su lugar de origen y viajan a través de la circulación venosa hasta las arterias pulmonares (Lualdi JC y Goldhaber SZ., 1995).

1.3.3.1. Fisiopatología cardiovascular

La circulación pulmonar tiene la capacidad de reclutar vasos que se hallan poco perfundidos, en respuesta a estímulos como el ejercicio. Este reclutamiento vascular pulmonar permite a la mayoría de los pacientes con TEP permanecer hemodinámicamente estables; sin embargo, cuando tiene lugar un embolismo masivo, este reclutamiento no puede compensar por mucho tiempo la gran pérdida de vascularidad pulmonar. Se produce, entonces, un aumento repentino de las resistencias vasculares pulmonares, que provoca hipertensión pulmonar (HTP), disfunción del ventrículo derecho y disminución del gasto cardíaco.

Para que se produzca hipertensión pulmonar, en un individuo previamente sano, es necesario que se ocluya por lo menos la mitad del lecho vascular (Wood KE, 2002; Saenz de la Calzada y cols. 2001). La presión arterial pulmonar media (PAPM) máxima, que puede surgir en ellos, es de 40 mm Hg en promedio, pero en pacientes con una reserva vascular disminuida menores grados de oclusión, puede ocasionar hipertensión pulmonar de mayor gravedad y disfunción del ventrículo derecho (Menzel T. y cols., 2000; Wood KE, 2002). La sobrecarga de presión aumenta el estrés de la pared miocárdica con aumento del consumo de oxígeno e isquemia. El ventrículo derecho no tolera tal situación, se dilata (con alteración de la motilidad del septum interventricular) y se produce disfunción contráctil del mismo. Esto conlleva una caída del gasto cardíaco derecho, disminución de la precarga del ventrículo izquierdo y finalmente un compromiso de la función del ventrículo izquierdo. Aparece hipotensión sistémica e hipo-perfusión coronaria que agrava aún más la isquemia del ventrículo derecho. Esto explica por qué marcadores bioquímicos como la troponina pueden estar elevados en el TEP (Miniati M y cols., 1999).

1.3.3.2. Fisiopatología respiratoria

El tipo y magnitud de las anormalidades respiratorias, depende de factores como el calibre de los vasos embolizados, el carácter de la oclusión, la reserva cardiovascular previa y el tiempo de evolución del evento embólico (Bailen MR y cols., 2001). Las consecuencias del TEP a nivel de los pulmones (Dantzker DR, 1998; Saenz de la Calzada y cols. 2001), incluyen:

1. La obstrucción de los vasos, que disminuye el flujo sanguíneo a la región correspondiente, creando una zona de alta relación V/Q o espacio muerto alveolar. Esto produce hipocapnia, la cual estimula la bronco-constricción, aumentando la resistencia de la vía aérea. La liberación plaquetaria de agentes vasoactivos, como la serotonina, aumenta más la resistencia vascular pulmonar.
2. Es frecuente que aparezca hiperventilación, cuyo mecanismo no es bien conocido; puede deberse en parte a la estimulación de los receptores «J». También son frecuentes las atelectasias, debido a que la ausencia de perfusión conlleva una depleción de surfactante, lo cual produce colapso alveolar.
3. Sólo 10% de los pacientes con TEP presentan infarto pulmonar ya que el tejido pulmonar recibe oxígeno de tres fuentes diferentes: las vías aéreas, la circulación pulmonar y la circulación bronquial.
4. La hipoxemia, frecuente en pacientes con TEP, se debe a:
 - a. Redistribución del flujo sanguíneo hacia zonas con relación V/Q normal creando zonas con baja relación V/Q.
 - b. Creación de áreas de cortocircuito pulmonar por atelectasias.
 - c. Cortocircuitos derecha-izquierda, a través de un foramen oval permeable, cuando la presión de cavidades derechas supera a la de las izquierdas.
 - d. Descenso del gasto cardíaco, cuando se produce cor pulmonar agudo.

1.3.4. Clasificación

Para propósitos clínicos, el TEP se clasifica en masivo y no-masivo. Es importante subrayar que dentro del no-masivo queda incluido el sub-masivo, el cual tiene un pronóstico diferente del no-masivo sin disfunción del ventrículo derecho (European Society of Cardiology, 2000; Bailen MR y cols., 2001; Katchan BM, 2000).

TEP masivo

Definido con base en los siguientes criterios:

1. Shock y/o hipotensión.
2. Presión arterial sistólica <90 mm Hg.
3. Disminución de la presión arterial sistólica >40 mm Hg durante más de 15 minutos, no explicada por arritmia, hipovolemia o sepsis.
4. Requerimiento de terapia vasopresora.

Desde el punto de vista patológico, implica una obstrucción de la vasculatura pulmonar igual o mayor al 50% o al compromiso de dos o más arterias lobares.

Se debe tener en cuenta que los pacientes con una reserva cardiopulmonar previa disminuida, se pueden comprometer hemodinámicamente, con obstrucciones de menor magnitud.

TEP submasivo

1. Inestabilidad hemodinámica.
2. Presencia ecocardiográfica de hipoquinesia ventricular derecha.

TEP no masivo

1. No inestabilidad hemodinámica.
2. No criterios ecocardiográficos para TEP submasivo.

1.3.5. Diagnóstico

A pesar de los avances de la medicina, el TEP continúa siendo una entidad de difícil diagnóstico, con una certeza al momento de la presentación, menor del 50% en la población general y del 30% en pacientes ancianos (Bailen MR y cols., 2001).

Idealmente, el diagnóstico del TEP debe hacerse con métodos no invasivos, integrados y combinados con la evaluación clínica, el dímero D, la ultrasonografía venosa de las piernas y la gammagrafía V/Q, tratando de reducir al máximo la necesidad de angiografía pulmonar (Perrier A y cols., 1999). Esto es especialmente válido si se piensa en terapia trombolítica, pues ésta conlleva un mayor riesgo de sangrado, el cual estaría aumentado a su vez por los métodos diagnósticos invasivos. Además, el TEP masivo amerita un algoritmo diagnóstico diferente.

1.3.5.1. Diagnóstico clínico

El TEP tiene una presentación clínica muy variable, pudiendo ser desde silencioso hasta un cuadro de inestabilidad hemodinámica o muerte súbita. Esta presentación clínica es de suma importancia en la escogencia e interpretación de los métodos diagnósticos y del tratamiento.

En el 90% de los casos, la sospecha diagnóstica parte de síntomas como la disnea, el dolor torácico o el síncope, solos o en combinación. El dolor pleurítico sólo, es una de las presentaciones más frecuentes del TEP (Stein PD y cols., 1991; Palla A y cols., 1995; Miniati M y cols., 1999). En cambio, la tríada clásica de disnea súbita, dolor pleurítico y hemoptisis, síndrome conocido

como infarto pulmonar, sólo se observa en el 22% de los casos (Weiner SG y Burstein JL 2001). El dolor retro-esternal parecido a la angina, significa isquemia del ventrículo derecho. El síncope o el shock se asocian a TEP central con repercusión hemodinámica y se acompañan de hipotensión, oliguria, extremidades frías y falla ventricular derecha.

Aunque entre más factores de riesgo tenga un paciente, mayor será la probabilidad de TEP, éste puede ocurrir en ausencia de ellos, hasta en el 28% de los casos, como se anotó anteriormente (Ferrari E y cols., 1997).

En cuanto a la fiebre, cabe mencionar, que ésta es usualmente de bajo grado, se puede encontrar hasta en 14% de los casos, sólo en el 2% de los casos es mayor de 38.9% y no es más frecuente en pacientes con hemorragia o infarto pulmonar como se podría creer (Stein PD y cols., 2000).

1.3.5.2. Paraclínicos

Cuadro hemático:

Se describe como hallazgo inicial, leucocitosis hasta en el 20% de los casos, oscilando por lo general entre 10.000 y 15.000 leucocitos; solamente el 4% cursan con conteos mayores y no guarda relación con hemorragia o infarto pulmonar. La neutrofilia puede encontrarse en pacientes con leucocitos en rango normal (Afzal A y cols., 1999).

Gases arteriales:

Se ha encontrado como hallazgo más frecuente, la alcalosis respiratoria con hipoxemia, aunque hasta 20% de los pacientes con TEP pueden tener presión arterial de oxígeno normal. La diferencia alvéolo-arterial de oxígeno (DA-a) aumentada, es un signo más sensible, sin embargo, en el 15% al 20% de los casos puede también estar en rango normal (European Society of Cardiology, 2000; Udaya B. S. Prakash 1999; Weiner SG y Burstein JL., 2001).

Electrocardiograma:

El electrocardiograma (EKG) carece de especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de TEP, inclusive se han reportado electrocardiogramas normales, entre el 10% y el 46% de los pacientes (European Society of Cardiology, 2000; Weiner SG y Burstein JL 2001).

La taquicardia sinusal con cambios inespecíficos del ST/T, es el hallazgo más frecuente, encontrándose hasta en el 50% de los casos. Los cambios electrocardiográfico más típicos suelen relacionarse precisamente con el TEP masivo o submasivo y expresan sobrecarga del ventrículo derecho: patrón S1Q3T3, inversión de la onda T o infra-desnivel del ST de V1 a V4 y bloqueo de rama derecha.

En el estudio PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) se analizaron los EKG 24 horas después del diagnóstico del TEP mediante arteriografía pulmonar, de acuerdo con el cuadro clínico, así:

1. Pacientes con infarto pulmonar: EKG normales 46%, cambios del ST/T 40%, desviación del eje a la izquierda 13% e hipertrofia VI 9% .
2. Pacientes con colapso circulatorio: EKG normales 20%, cambios del ST/T 60% y bloqueo completo de rama derecha 40%.
3. Pacientes con disnea aislada: EKG normales 10%, cambios del ST/T 57%, desviación del eje izquierdo 14% y bloqueo de rama derecha 10%.

Las arritmias más frecuentemente observadas en TEP incluyen: taquicardia sinusal, flutter atrial, fibrilación auricular, taquicardia atrial y ectopias atriales. El EKG también es útil en diagnósticos diferenciales como pericarditis e IMA

Radiografía de tórax:

La radiografía del tórax es uno de los primeros pasos en el diagnóstico del TEP y suele ser anormal en el 70% al 90% de los casos. Infortunadamente, los hallazgos son poco sensibles y específicos y tienen un valor predictivo negativo de sólo el 74%. La radiografía es útil, para descartar otras causas de

dolor torácico y disnea (European Society of Cardiology, 2000; Udaya B. S. Prakash, 1999; Weiner SG y Burstein JL 2001; Goldhaber SZ 2001).

Los hallazgos clásicos incluyen: elevación del hemidiafragma (60% de los casos), infiltrados pulmonares sin infarto (30%), infarto pulmonar con su signo característico la joroba de Hamton (densidad homogénea en forma de cuña), atelectasias planas o laminares de predominio basal (líneas de Fleischner), derrame pleural (20%), edema pulmonar, oligohemia que es uno de los signos de más valor diagnóstico, la cual puede ser local o generalizada, dependiendo de que se obstruya una arteria principal o múltiples y pequeños vasos; agrandamiento o amputación de la arteria pulmonar, otro de los signos de más valor diagnóstico y, cambios de corazón pulmonar agudo, dados por dilatación del VD y de la arteria pulmonar.

En cuanto a la evolución radiográfica, el TEP desaparece de la periferia al centro, de forma gradual, manteniendo su homogeneidad y su forma, lo cual determina el signo del hielo fundido (meeting sign); la hemorragia suele desaparecer entre cuatro y siete días; el infarto puede durar hasta cinco semanas y la necrosis se puede determinar por la persistencia de opacidades lineales a nivel del parénquima pulmonar.

Como conclusión, puede decirse que una radiografía normal no descarta TEP, así mismo una radiografía anormal, tampoco lo confirma. Debe reconocerse sin embargo, que existen signos de gran valor como la oligohemia y la amputación de la arteria pulmonar, pero que éstos deben ser evaluados en conjunto con la clínica y otros hallazgos paraclínicos.

Gammagrafía ventilación-perfusión:

Aunque no es el patrón de oro, puede considerarse como la prueba diagnóstica más importante del TEP agudo. El examen explora el hecho de que el TEP, al contrario de la mayoría de las enfermedades pulmonares, sólo produce defectos de perfusión que no se acompañan de defectos de ventilación. Tales defectos de perfusión se caracterizan por ser segmentarios,

siendo la gammagrafía V/Q positiva en el 98% de los casos, aunque no es específica porque puede mostrar anormalidades en otras patologías pulmonares. Es por eso que la gammagrafía pulmonar no debe tomarse como única prueba y debe integrarse con el cuadro clínico y otras pruebas complementarias.

Dímero D:

El dímero-D es uno de los productos resultantes de la ruptura de la molécula de fibrina y se ha convertido en un arma fundamental para el enfoque diagnóstico del paciente con sospecha de TEV, por su gran sensibilidad. La vida media circulante del dímero D es de 4-6 horas, pero teniendo en cuenta que la lisis de un trombo requiere hasta una semana, se puede detectar en sangre, durante este lapso de tiempo (Bailen MR y cols., 2001).

La sensibilidad del dímero D depende del método utilizado para su determinación, siendo el ELISA el mejor. Existe una alta probabilidad de falsos positivos, teniendo en cuenta su pobre especificidad, lo cual puede suceder en cáncer, trauma o cirugía reciente, infecciones y enfermedades o procesos inflamatorios (Wood KE , 2002), sin embargo, un dímero D por ELISA, inferior a 500 ng/mL tiene un valor predictivo negativo del 95% y prácticamente descarta el TEV, por lo cual puede ser de gran utilidad, especialmente en los servicios de urgencias, evitando otros exámenes y hospitalizaciones innecesarios.

Ecocardiograma:

El ecocardiograma es una herramienta de gran valor, pues no sólo permite evaluar la repercusión hemodinámica del TEP, sino también definir el tratamiento. Permite identificar el TEP submasivo, es decir aquellos pacientes con estabilidad hemodinámica, pero con evidencia ecocardiográfica de hipoquinesia del ventrículo derecho, quienes se sabe tienen peor pronóstico que quienes no tienen disfunción del ventrículo derecho.

El 90% de los pacientes con defectos de perfusión mayores de un tercio de sus campos pulmonares, suelen tener disfunción del ventrículo derecho y

deben ser considerados para trombólisis. Aunque el ecocardiograma en el paciente con TEP y estabilidad hemodinámica, puede ser normal se calcula que cerca del 50% de ellos presentan hipoquinesia del ventrículo derecho, lo cual se asocia a un aumento de la mortalidad temprana y tardía (Morpurgo M y Schmid C, 1980; Ribeiro A y cols., 1997).

Tomografía helicoidal computarizada:

La tomografía helicoidal computarizada ha revolucionado el abordaje del TEP en el mundo y estamos en mora de implementarla en nuestro medio. La angio-TAC tiene sensibilidad de 53% a 89% y especificidad de 78% a 100%. Detecta principalmente émbolos en arterias principales, lobares y segmentarias, siendo su sensibilidad para arterias subsegmentarias muy limitada. La tomografía helicoidal computarizada es comparable a la arteriografía y parece ser costo-efectiva (European Society of Cardiology, 2000).

Arteriografía pulmonar:

Es la prueba más exacta en el diagnóstico del TEP aunque tiene el inconveniente de ser invasiva y no estar disponible en todos los hospitales. Aunque sus riesgos no son altos, se reserva para aquellos casos donde la gammagrafía, el ultrasonido y el ecocardiograma no son diagnósticos, pero persiste la sospecha de TEP, especialmente si hay compromiso hemodinámico, mala reserva cardiopulmonar, alto riesgo (después de neurocirugía por ejemplo) o contraindicación para la anticoagulación y la trombólisis (European Society of Cardiology., 2000). La tomografía helicoidal computarizada y la resonancia magnética nuclear, permiten visualizar el material tromboembólico en la arteria pulmonar o en sus ramificaciones y al ser técnicas no invasivas, constituyen una excelente alternativa a la arteriografía pulmonar.

En la tabla 6 aparecen reunidos los hallazgos clínicos y paraclínicos básicos en el TEP.

Tabla 6: Hallazgos clínicos y paraclínicos básicos en TEP

HALLAZGOS CLÍNICOS Y PARACLÍNICOS BÁSICOS EN TEP		
	Embolismo pulmonar confirmado	Embolismo pulmonar descartado
SÍNTOMAS		
Disnea	80%	59%
Dolor torácico pleurítico	52%	43%
Dolor torácico subesternal	12%	8%
Tos	20%	25%
Hemoptisis	11%	7%
Síncope	19%	11%
SIGNOS		
Taquipnea ($\geq 20/\text{min}$)	70%	68%
Taquicardia ($>100/\text{min}$)	26%	23%
Signos de TVP	15%	10%
Fiebre ($>38.5^{\circ}\text{C}$)	7%	17%
Cianosis	11%	9%
HALLAZGOS RADIOLÓGICOS		
Atelectasias o infiltrados	49%	45%
Derrame pleural	46%	33%
Opacidad de base pleural (infarto)	23%	10%
Hemidiafragma elevado	36%	25%
Disminución de vascularidad pulmonar	36%	6%
Amputación de arteria hiliar	36%	1%
GASES ARTERIALES		
Hipoxemia	75%	81%
ELECTROCARDIOGRAMA		
Sobrecarga VD	50%	12%

1.3.6. Tratamiento

En general, la mortalidad del TEP sin tratamiento, es aproximadamente del 30%, pero con una adecuada anticoagulación se reduce a 2% a 8%. El paciente con sospecha o diagnóstico de TEP, requiere un tratamiento de sostén, variable según la situación clínica. Se debe administrar oxígeno si existe hipoxemia, y analgésicos si el paciente presenta dolor. Las arritmias más frecuentes como el flutter y la fibrilación auricular, pueden tratarse con digoxina

para controlar la respuesta ventricular. Si existe alteración hemodinámica se puede administrar cuidadosamente líquidos intravenosos, dopamina y/o dobutamina y eventualmente noradrenalina.

La causa de muerte en pacientes con TEP masivo es la falla circulatoria aguda, secundaria a isquemia del ventrículo derecho y disfunción diastólica del ventrículo izquierdo que finalmente produce falla del ventrículo izquierdo. La muerte suele ocurrir horas después de iniciados los síntomas, por lo cual el tratamiento de soporte inicial resulta crítico. De estudios experimentales y algunos estudios clínicos, se sabe que la sobrecarga de líquidos puede deteriorar aún más el estado hemodinámico y no se recomiendan más de 500 mL para pacientes con TEP y bajo índice cardíaco con o sin hipotensión arterial (Mercat A y cols., 1999).

La dobutamina y la dopamina pueden usarse en pacientes con TEP, bajo índice cardíaco y presión arterial normal, mientras que la norepinefrina y la epinefrina pueden tener alguna utilidad en los pacientes con shock (European Society of Cardiology, 2000).

La hipoxemia suele responder al oxígeno por cánula nasal y rara vez se requiere ventilación mecánica, la cual tiene efectos hemodinámicos indeseables, pues la presión positiva intratorácica reduce el retorno venoso y puede agravar la falla del ventrículo derecho. Si la ventilación mecánica es imperativa, el etomidato es un sedante útil, pues altera poco la hemodinámica (European Society of Cardiology, 2000).

Terapia anticoagulante

La heparina es la piedra angular del manejo del TEP. Debe ser administrada a todo paciente con una probabilidad clínica intermedia o alta, mientras se espera un diagnóstico definitivo. La heparina de bajo peso molecular (HBPM) puede reemplazar a la heparina no fraccionada (HNF) en el

paciente que está estable, pero no se recomienda para el TEP masivo o submasivo (Simonneau G y cols., 1997).

Tratamiento trombolítico

En pacientes con hipertensión pulmonar y bajo gasto cardíaco debido a TEP, la terapia trombolítica reduce en 30% la PAP media, incrementa en 15% el índice cardíaco y disminuye marcadamente el volumen de fin de diástole del ventrículo derecho, 2 a 3 horas después de iniciado el tratamiento. A las 72 horas, el índice cardíaco se incrementa en 80% y la PAP media se reduce en 40%. La heparina sola, no mejora ninguno de estos parámetros a las 2 y 72 horas de iniciada la infusión.

La administración de 100 mg de activador del plasminógeno recombinante (rtPA), reduce la obstrucción vascular pulmonar 12% y 35% a las 2 y 24 horas respectivamente, mientras que la heparina sólo la reduce en 5% a las 24 horas. Sin embargo, la mejoría es similar en ambos grupos a los siete días de tratamiento. La trombólisis además, mejora la trombosis venosa profunda co-existente y evita el desarrollo de hipertensión pulmonar crónica (European Society of Cardiology, 2000; Udaya B. S. Prakash, 1999; Bailen MR y cols., 2001; Katchan BM., 2000; Meneveau N y cols., 1998).

Tres agentes trombolíticos que han sido aprobados por la FDA para el manejo del TEP masivo que se presenta con shock y/o hipotensión, son:

1. La estreptoquinasa (SK), aprobada en 1977 para ser usada así: 250.000 UI durante 30 min seguidas por 100.000 U/h durante 24 horas.
2. La uroquinasa (UK), aprobada en 1978 para ser usada así: 4400 UI durante 10 min seguidas de 4400 U/kg/ h durante 12 ó 24 horas.
3. El péptido activador del plasminógeno (rtPA), aprobado en 1990 para ser usado así: 100 mg durante dos horas. Aunque los diferentes agentes

trombolíticos, mejoran la mortalidad en estudios controlados, sí muestran diferencias con respecto a la rapidez de acción, eficacia y seguridad. La infusión de 100 mg de rtPA durante dos horas, actúa más rápidamente que la uroquinasa a 4.400 UI/kg/h durante 12 ó 24 horas. Este régimen a su vez, produce más rápida mejoría hemodinámica que 1'500.000 UI de estreptoquinasa durante dos horas.

Embolectomía quirúrgica

Puede hacerse mediante cirugía o mediante catéteres de succión. La meta principal del procedimiento es prevenir la muerte, desobstruyendo una arteria pulmonar mayor que produce falla cardíaca derecha y compromete el flujo sanguíneo pulmonar. El diagnóstico se hace con ecocardiograma transesofágico (TEE), el cual ofrece la información necesaria (émbolo en cavidades derechas o émbolo en tránsito o émbolo en arteria pulmonar o sus ramas principales), aunque la tomografía helicoidal computarizada es también una alternativa. La embolectomía está indicada en TEP masivo con contraindicación a la terapia trombolítica y/o falta de respuesta al tratamiento médico intensivo y a la trombólisis misma. Los resultados de la embolectomía quirúrgica son pobres, debido a que usualmente es realizada en pacientes moribundos, que han presentado shock o arresto cardíaco y han requerido reanimación prolongada. La mortalidad quirúrgica es del 20% al 50% y está determinada por reanimación, edad, duración de los síntomas y número de episodios de TEP. La mortalidad tardía es del 71% a 8 años (European Society of Cardiology., 2000; Miron MJ y cols., 1999). La embolectomía percutánea con catéter o la disrupción del trombo con catéter, son alternativas para pacientes que no requieren reanimación cardiopulmonar.

Filtros venosos

La interrupción de la vena cava inferior (IVC) para prevenir el TEP, fue desarrollada e implementada por vía percutánea desde 1980. Recientemente

han aparecido filtros temporales para prevenir el TEP en pacientes de alto riesgo durante un corto período de tiempo (European Society of Cardiology, 2000), pues su uso permanente no está exento de complicaciones: oclusión del filtro y de la vena cava, recurrencia de la TVP e insuficiencia venosa. La anticoagulación, si no está contraindicada, puede disminuir estas complicaciones, manteniendo un INR entre 2 y 3. Las indicaciones de la IVC son tres: 1. Prevenir TEP en pacientes con TEV quienes no se pueden anticoagular; 2. TEP recurrente a pesar de una adecuada anticoagulación y, 3. Después de embolectomía pulmonar quirúrgica.

Resumen de la estrategia diagnóstica y terapéutica

La prevalencia de TEP en pacientes en quienes se sospecha la enfermedad, es tan baja como de 15% a 35% (Bailen MR y cols., 2001), (Perrier A. y cols.,1999). Como la arteriografía pulmonar es un procedimiento invasivo, costoso, que consume tiempo y puede ser difícil de interpretar, deben combinarse adecuadamente la evaluación clínica y los métodos no invasivos, para lograr un diagnóstico sin recurrir a la arteriografía.

1. Cuando se sospecha TEP a pacientes en el servicio de urgencias, una prueba de dímero D por ELISA menor de 500 ng/mL, puede ser muy útil para descartar TEP en la población general. Estos pacientes no reciben anticoagulación y no tienen eventos durante tres meses de seguimiento (Perrier A y cols.,1999) . La ultrasonografía venosa de las piernas puede ser la segunda prueba por razones costo-efectivas y de disponibilidad. Si es positiva, el paciente debe anticoagularse.

Es discutible realizar gammagrafía V/Q en estos pacientes, pero sí debe hacerse en caso de dímero D > 500 y venografía negativa, porque el 50% de los pacientes con TEP, tienen venografía negativa. La gammagrafía V/Q es diagnóstica en aproximadamente 50% de estos pacientes. Así, se pueden diagnosticar el 65% de los pacientes en urgencias y además se sabe que los pacientes con gammagrafía no diagnóstica, venografía negativa y baja probabilidad clínica, presentan a los tres meses una tasa tan baja de eventos

como del 1.7%. Cuando se combinan la clínica, el dímero D, la venografía y la gammagrafía, se diagnostica o descarta el TEP en el 89% de los casos. Quedaría entonces, un 11% de pacientes para arteriografía, aunque en muchos centros se están reemplazando la gammagrafía y la arteriografía por la angio-TAC helicoidal (European Society of Cardiology, 2000).

2. Cuando se sospecha TEP en pacientes hospitalizados por otra razón médica o quirúrgica (infección, cáncer e inflamación), el dímero D no es tan útil, pues descarta menos del 10% de los casos (Miron MJ y cols.,1999). Por estar hospitalizados y tener otros factores de riesgo, la necesidad de arteriografía se elevaría del 11% de urgencias al 36%, aunque debe decirse que en un paciente hospitalizado, sería muy benéfico reemplazarla por la tomografía helicoidal computarizada sin hacer gammagrafía. Otra alternativa tanto para pacientes en urgencias como hospitalizados, es la venografía seriada al 1º, 3º, 7º, y 14º días. Los pacientes con baja o mediana probabilidad clínica y venografía seriada negativa no requieren tratamiento, pues tienen un riesgo de eventos del 0.5% (European Society of Cardiology, 2000).

3. Cuando se sospecha TEP masivo, por la presencia de shock o hipotensión, el diagnóstico diferencial incluye shock cardiogénico, taponamiento cardíaco y disección de aorta. En estas condiciones, el examen más útil es el ecocardiograma, el cual mostrará signos indirectos de hipertensión pulmonar y sobrecarga del ventrículo derecho, si el TEP es la causa de la alteración hemodinámica. En pacientes muy inestables, la decisión de trombólisis o incluso de cirugía, puede ser basada en los hallazgos ecocardiográficos. Si el paciente se logra estabilizar con tratamiento de sostén, se puede intentar un diagnóstico definitivo, el cual debido a la alta carga de trombos en la circulación pulmonar, puede hacerse tanto por gammagrafía, tomografía helicoidal computarizada o eco transesofágico (European Society of Cardiology, 2000; Katchan BM, 2000; Wood KE, 2002).

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad periodontal forma parte de las patologías más frecuentes en el ser humano con una prevalencia superior al 30% en países desarrollados.

Desde que Mattila y cols. en 1989 publicaron el primer estudio en el que asociaba la enfermedad cardiovascular a las infecciones dentales son numerosas las investigaciones publicadas posteriormente que relacionan la enfermedad periodontal con otras enfermedades sistémicas.

En 1996, Steven Offenbacher en el Workshop Mundial de Periodoncia introdujo el término de “Medicina Periodontal” como una disciplina que estudia la asociación entre las infecciones periodontales y las patologías sistémicas, así como su plausibilidad biológica y sus implicaciones preventivas y terapéuticas.

Actualmente hay abiertas diversas líneas de investigación para estudiar la repercusión que puede tener la enfermedad periodontal sobre diferentes sistemas orgánicos a distancia. Entre las patologías sistémicas estudiadas se incluyen las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus, las complicaciones del embarazo, enfermedades pulmonares, enfermedades renales, las enfermedades de etiología autoinmune, como la artritis reumatoide o incluso el aumento de la mortalidad por cualquier causa.

Los mecanismos que explican estas asociaciones son múltiples. La liberación de mediadores químicos inflamatorios junto con bacterias periodontopatógenas al torrente sanguíneo (bacteriemia) puede provocar daño endotelial y tisular. Las evidencias científicas mas recientes sugieren que las periodontitis inducen un estado de inflamación sistémico en el individuo, que favorecería múltiples procesos de origen inflamatorio. En la literatura científica existe una cantidad importante de publicaciones que avalan la enfermedad periodontal como factor de riesgo de diversas enfermedades como las antes mencionadas. Un mal estado periodontal podría repercutir sobre el normal

curso de algunas patologías, sobre todo las enfermedades cardiovasculares. Parece que mejorando la situación periodontal de estos enfermos el riesgo de desestabilización de su enfermedad de base puede disminuir de manera significativa.

Este trabajo de tesis doctoral va orientado a estudiar la posible asociación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad tromboembólica venosa (ETV). La ETV presenta una alta tasa de mortalidad, sin tratamiento oscila alrededor de un 25-30%, y una alta recurrencia durante las primeras 4 ó 6 semanas, especialmente en ausencia de anticoagulación. En los casos más graves se desconoce su causa y todavía no se han esclarecido algunos factores de riesgo, sobre todo en las ETV idiopáticas o de origen desconocido, consideradas como las más inestables, recidivantes y mortales.

En nuestro estudio pudimos evidenciar una alta prevalencia de enfermedad periodontal en los pacientes con ETV. Realizamos un exhaustivo estudio periodontal y asociamos los hallazgos periodontales con marcadores de riesgo tromboembólico. El interés del trabajo radica en dilucidar si la EP puede ser un factor de riesgo de actividad tromboembólica, pudiendo intervenir en la alta tasa de recidiva de ETV, así como en su morbilidad y mortalidad. De esta manera podemos controlar y mejorar el estado periodontal de estos pacientes y como consecuencia reducimos la probabilidad de aparición de episodios tromboembólicos.

2.2. OBJETIVOS

El objetivo general fue estudiar la asociación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad tromboembólica venosa mediante un estudio transversal.

El objetivo general fue dividido en una serie de objetivos específicos que permiten responder a los diferentes aspectos que plantea nuestro estudio:

Objetivos específicos:

1. Comparar la prevalencia de la enfermedad periodontal en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa con la de un grupo control de individuos sanos.
2. Estudiar las características periodontales en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa y compararlas con las de un grupo control.
3. Valorar la posible influencia de las variables edad, sexo, consumo de tabaco y alcohol, índice de masa corporal, presión arterial sistólica y diastólica y la presencia de enfermedad periodontal, sobre la aparición de la enfermedad tromboembólica venosa.
4. Analizar si la presencia de enfermedad periodontal en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa influye en los niveles sanguíneos de glucosa, creatinina, triglicéridos, colesterol total, leucocitos, plaquetas y dímero-d.
5. Determinar si la presencia de niveles sanguíneos elevados de dímero-d en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa y periodontitis influyen en las características periodontales de los mismos.
6. Valorar la posible influencia de las variables edad, sexo, consumo de tabaco y alcohol, presencia de enfermedad periodontal, índice de masa corporal, presión arterial sistólica y diastólica, realización de una actividad física regular, historia familiar de tromboembolismo, factores de riesgo de tromboembolismo, tratamiento con antiagregantes plaquetarios, consumo de anticoagulantes y niveles elevados de glucosa, triglicéridos, colesterol total, leucocitos y plaquetas, sobre la aparición de niveles elevados de dímero-d en sangre.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. MATERIAL

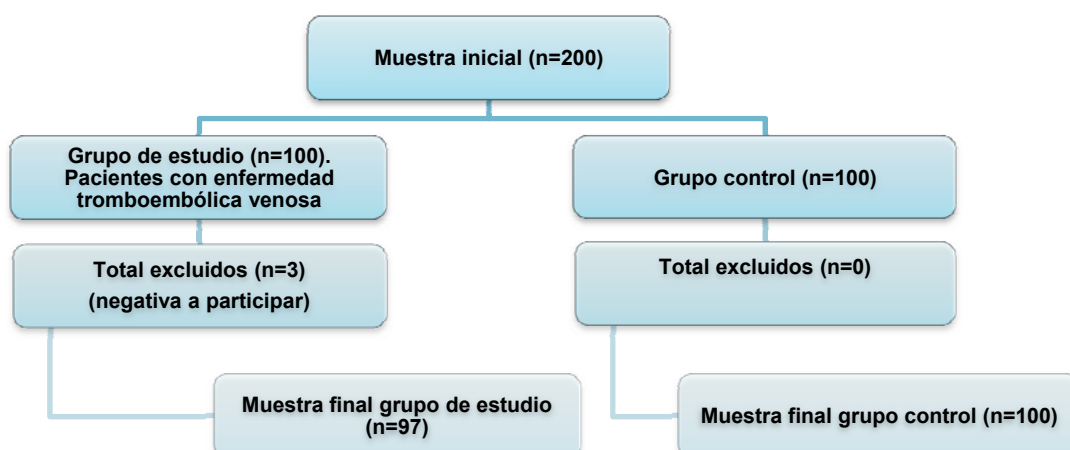
Muestra clínica

La muestra de este estudio transversal de casos-controles, estaba formada por un total de 200 pacientes; 100 diagnosticados de forma consecutiva de enfermedad tromboembólica venosa en la Unidad de Enfermedad Tromboembólica del Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia (España), y 100 sujetos sanos controles que acudieron de forma consecutiva a la Clínica Odontológica Universitaria de la Universidad de Murcia (España) para recibir un tratamiento dental. El estudio fue realizado durante el período de tiempo comprendido entre Enero de 2009 y Marzo de 2011.

El estudio fue llevado a cabo de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki (Anexo 1). Todos los participantes eran voluntarios no remunerados. El estudio fue autorizado por el Comité de Bioética de la Universidad de Murcia (Anexo 2).

De los 100 pacientes con enfermedad tromboembólica venosa a los que se les invitó a participar en el estudio, 3 rechazaron participar en el mismo. Por lo que la muestra final de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa estaba formada por 97 pacientes (Diagrama 1).

Diagrama 1: Descripción de la muestra del estudio.



Los criterios de inclusión y exclusión fueron los siguientes:

Criterios de inclusión para el grupo de estudio

- Diagnóstico clínico de enfermedad tromboembólica venosa confirmado con ecografía-doppler (MMII y/o abdominal) para trombosis venosa profunda y angiografía tomográfica computerizada (ANGIO-TAC) para tromboembolismo pulmonar.
- Número total de dientes >5.
- Tener más de 18 años.
- Haber firmado el consentimiento informado.

Criterios de inclusión para el grupo control

- Número total de dientes >5.
- Tener más de 18 años.
- Haber firmado el consentimiento informado.

Criterios de exclusión para ambos grupos

- Presencia de incapacidades físicas o funcionales.
- Presencia de Diabetes Mellitus tipo I o II.
- Número total de dientes ≤ 5 .

Técnicas complementarias por imagen para la confirmación diagnóstica de la enfermedad tromboembólica venosa

Trombosis venosa profunda

Mediante ecografía-doppler (MMII y/o abdominal) Siemens® Acuson X300 Premium Edition (Siemens Healthcare S.A, Madrid, España), siendo la falta de compresibilidad de un determinado segmento venoso el criterio diagnóstico (Ho y cols., 2005).

Tromboembolismo pulmonar

A través de la angiografía tomográfica computerizada (ANGIO-TAC) Siemens® Angio-CT MIYABI (Siemens Healthcare S.A, Madrid, España), usando como criterio diagnóstico la visualización de émbolos pulmonares centrales y en las ramas subsegmentarias más pequeñas (Fraser y Anderson, 1999).

Registro de variables socio-demográficas, hábitos tóxicos e historia médica

Realizamos una historia clínica completa en la que registramos:

1. Características sociodemográficas: edad, sexo y nivel de estudios (ninguno, primarios, secundarios y universitarios).
2. Hábitos tóxicos: consumo de tabaco y/o alcohol.
3. Presencia de enfermedades sistémicas concomitantes.
4. Medicación consumida para la enfermedad tromboembólica venosa u otras enfermedades sistémicas.

Variables clínicas con importancia significativa en la enfermedad tromboembólica venosa

Fueron registrados tres datos clínicos de suma importancia en el desarrollo de la enfermedad tromboembólica venosa:

1. Historia familiar de enfermedad tromboembólica venosa.
2. Realización de actividad física regular.
3. Factores de riesgo de la enfermedad tromboembólica venosa (Hansson y cols., 2000; Anderson y Spencer, 2003; Geerts y cols., 2008): traumatismo reciente o cirugía, cáncer, síndrome nefrótico, catéter venoso central, inmovilización, anticonceptivos orales, embarazo/puerperio.

Registro de la presión arterial

El día en el que se obtuvieron todas las variables del estudio, realizamos la medición de la presión arterial sistólica y diastólica de cada paciente mediante un tesiómetro maunal Henry Schein® Medical Platinum DS58 (Henri Schein, Madrid, España).

Índice de masa corporal (IMC)

Fue calculado el IMC de cada paciente, mediante la fórmula matemática $IMC = Kg/m^2$; registrando en cada caso la presencia de obesidad $IMC \geq 30 Kg/m^2$.

Bioquímica sanguínea

A todos los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa se les realizó una analítica sanguínea en el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia (España). Los parámetros bioquímicos solicitados fueron:

1. Glucosa (mg/dL).
2. Creatinina sérica (mg/dL).
3. Triglicéridos (mg/dL).
4. Colesterol total (mg/dL).
5. Leucocitos (n).
6. Plaquetas (n).
7. Dímero-D (ng/mL). El dímero D es un producto de degradación del coágulo de fibrina polimerizada y se determina mediante técnicas inmunológicas cualitativas (látex) o cuantitativas (ELISA). Considerando como valores normales <250 ng/mL y como valores elevados ≥ 250 ng/mL (Wells y cols., 2003; Anderson y cols., 2003).

Variables periodontales

Todas las exploraciones periodontales fueron realizadas por un mismo explorador previamente entrenado, usando un espejo bucal plano del número 5 (Hy-Friedy®, Madrid, España) y una sonda periodontal tipo OMS (PCP11 5B) (Hy-Friedy®, Madrid, España). Realizando un periodontograma completo a todos los pacientes incluidos en el estudio, las variables registradas fueron:

Número de dientes:

Cuantificación del número total de dientes presentes en boca.

Índice de sangrado:

El sangrado del surco gingival es el primer signo de inflamación gingival y precede tanto al enrojecimiento como a la inflamación de la encía, para su determinación (Ainamo y Bay, 1975) se comprueba si unos segundos después del sondaje, el diente sangra en cualquiera de las superficies exploradas; si es positivo, lo anotamos un diente sangrante. El índice se calcula: N° de dientes

que sangran $\times 100 / N^{\circ}$ de dientes presentes en boca. El índice de sangrado debe ser 0 para que sea compatible con la salud gingival.

Índice gingival

En el índice gingival de Løe y Silness se examinan los dientes 1.6, 2.1, 2.4, 3.6, 4.1 y 4.4; explorando las 4 superficies lisas de cada diente, esto suma un valor máximo posible de 24 mediciones. Para su obtención se emplea la sonda periodontal y las puntuaciones obtenidas siguen la valoración de Genco (Genco y cols., 1998):

- 0 → Ausencia de inflamación.
- 1 → Inflamación leve, leve cambio en el color y hay edema gingival. No sangra al sondaje.
- 2 → Inflamación moderada, enrojecimiento, edema e hipertrofia gingival. Sangra al sondaje (a los 10 segundos).
- 3 → Inflamación severa, marcado enrojecimiento e hipertrofia.

Puede haber ulceraciones. Tiende al sangrado espontáneo.

La media del total de las mediciones efectuadas, constituye el índice gingival para toda la boca del paciente.

Índice de higiene oral simplificado (OHI-S)

En el índice de higiene oral simplificado de Greene y Vermillion (Greene y Vermillion, 1964) se examinan los dientes 1.1, 1.6, 2.6, 4.6, 3.1 y 3.6 (si no está en boca alguno de estos dientes, se usa el adyacente); explorando la superficie vestibular en los dientes superiores y la superficie lingual en los inferiores.

El índice de higiene oral se subdivide en:

- Índice de depósitos blandos → restos de alimentos, pigmentos y placa bacteriana. Puntuación:
 - 0 → No hay depósitos ni pigmentaciones.
 - 1 → Existen depósitos en no más del 1/3, o no hay pigmentación.
 - 2 → Existen depósitos que cubren más de 1/3, pero menos de 2/3.
 - 3 → Los depósitos cubren más de 2/3 de la superficie dentaria.

- Índice de depósitos duros → se mide el tártaro y sarro (si están aumentados, significa que existe una mala higiene oral y que no ha habido un control odontológico últimamente).

0 → No hay tártaro.

1 → Tártaro supragingival no es más de 1/3.

2 → Tártaro supragingival cubre más de 1/3, pero no más de 2/3 (es típico en molares superiores por la salida del conducto de Stenon).

3 → Cubre más de 2/3 o existe banda de tártaro subgingival que rodea la porción cervical del diente (más típico en dientes anteroinferiores por el drenaje de la glándula submaxilar).

Cálculo del índice:

Se obtiene de la combinación de ambos índices (duros y blandos).
Teniendo como valor máximo = 6 (3 por los blandos y 3 por los duros).
Podemos obtener la puntuación del índice de dos formas diferentes:

- De forma individual para tejidos blandos y duros → permite precisión, y saber la cronicidad.
- El valor combinado (de forma conjunta para tejidos blandos y duros) → permite hacerse una imagen o idea global. Este se calcula = valor promedio por cada diente / 6.

Índice de Necesidad de Tratamiento Periodontal de la Comunidad (CPITN)

Diseñado inicialmente con propósitos epidemiológicos, se ha transformado en una excelente herramienta para realizar un examen periodontal básico y de esta manera identificar los pacientes que necesitan tratamiento periodontal.

La dentición se divide en 6 sextantes, para cada uno de los cuales se determina un valor:

Sextante 1 1.7-1.4	Sextante 2 1.3-2.3	Sextante 3 2.4-2.7
Sextante 4 4.7-4.4	Sextante 5 4.3-3.3	Sextante 6 3.4-3.7

La puntuación para cada sextante refleja la presencia de sangrado gingival, tártaro, obturaciones defectuosas o bolsas periodontales (Morita y cols., 2007):

- Código X: cuando no hay dientes o en el sextante están indicadas las exodoncias.
- Código 4: bolsa patológica de 5,5 mm. o más, el área negra de la sonda no se ve. Si el diente examinado se halla con un valor 5,5 mm o más, este valor se le asigna al sextante.
- Código 3: bolsa patológica de 3,5 a 5,5 mm o más, el área negra de la sonda se encuentra a nivel del margen gingival.
- Código 2: presencia de tártaro y/o obturaciones defectuosas.
- Código 1: sangrado observado hasta 30 segundos después del sondaje. Si no hay bolsa o tártaro, pero el sangrado está presente se registra el código 1 en ese sextante.
- Código 0: tejidos periodontales sanos.

En función de estos códigos, se establecen las necesidades de tratamiento periodontal:

- Código 0: mantener las medidas de prevención.
- Código 1: instrucciones de higiene bucal.
- Código 2: instrucciones de higiene bucal, detartraje supragingival y cambiar obturaciones defectuosas.
- Código 3 y 4: instrucciones de higiene bucal, detartraje supragingival y subgingival y pulido radicular.

Nivel de Inserción Clínica (NIC)

Esta medida hace referencia a las fibras de tejido conectivo gingivales que se insertan al cemento radicular a través de fibras de Sharpey. Al igual que la medida de profundidad sondable, es una medida lineal más que un área de soporte periodontal, tal cual y como ocurre naturalmente. A diferencia de las fibras del ligamento, la inserción de la encía se da de forma constante a 1.07 mm (aproximadamente) coronal a la cresta ósea. Sin embargo, en algunos casos nos encontramos dientes que tienen una inserción de tejido conectivo

supracrestal mucho más largo y por lo tanto una reducción en el nivel óseo sin que esto indique que sean más susceptibles a mayor pérdida de inserción.

Cálculo del NIC (Brägger y cols., 1990):

Para calcular el NIC, se realiza como indica a continuación:

- Si el margen esta coronal a la línea amelocementaria, se le resta la profundidad sondable.
- Si el margen coincide con la línea amelocementaria, el NIC es igual a la profundidad sondable.
- Si el margen esta apical a la línea amelocementaria, se suma la profundidad sondable y el margen.

Profundidad sondable (PS)

En todos los pacientes, realizamos la medición de la profundidad sondable para el diagnóstico de bolsas periodontales, definidas como una profundización patológica del surco periodontal, ocasionada por la pérdida ósea y de inserción periodontal (Toto y Gargiulo, 1970). Anotando en cada caso el número de bolsas periodontales con profundidades sondables ≥ 4 mm y ≥ 6 mm.

Clasificación de la enfermedad periodontal mediante el índice de Arbes (IAR)

La valoración del estado periodontal mediante el índice de Arbes (Arbes y cols., 1999) se realiza determinando la pérdida de inserción epitelial (recesión gingival + profundidad de bolsas periodontales) existente. Donde la recesión gingival consiste en la exposición de cemento por retracción de la encía y pérdida de inserción epitelial y la profundidad de las bolsas periodontales está determinada por la distancia entre el borde libre de la encía queratinizada y el punto máximo de penetración de la bolsa periodontal, sin perder la continuidad del fondo del saco periodontal. La normalidad está dada por un surco gingival de ≤ 3 mm y la ausencia de retracción gingival. La valoración del estado periodontal se realiza determinando la pérdida de inserción epitelial en las localizaciones mesiovestibular, vestibular, distovestibular, distolingual, lingual y mesiolingual de cada diente presente en boca y la fórmula matemática para su cálculo es:
$$\left[\frac{\text{Nº de localizaciones con pérdida de inserción epitelial} > 3 \text{ mm}}{6} \times \text{Nº de dientes presentes en boca} \right] \times 100 = \%$$

Mediante el índice de Arbes, los pacientes se clasifican en:

- Sano: 0% de localizaciones con pérdida de inserción periodontal >3 mm.
- Periodontitis leve: 0-33% de localizaciones con pérdida de inserción periodontal >3 mm.
- Periodontitis moderada: 34-67% de localizaciones con pérdida de inserción periodontal >3 mm.
- Periodontitis severa: 68-100% de localizaciones con pérdida de inserción periodontal >3 mm.

3.2 MÉTODOS

Diseño del estudio

El diseño de este estudio fue un estudio clínico de carácter transversal de casos-controles sobre la prevalencia de la enfermedad periodontal en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa. El planteamiento metodológico utilizado en este estudio fue la exploración clínica periodontal, mediante la cual se obtuvieron los datos de cada paciente tras la aceptación verbal y escrita para participar en el estudio.

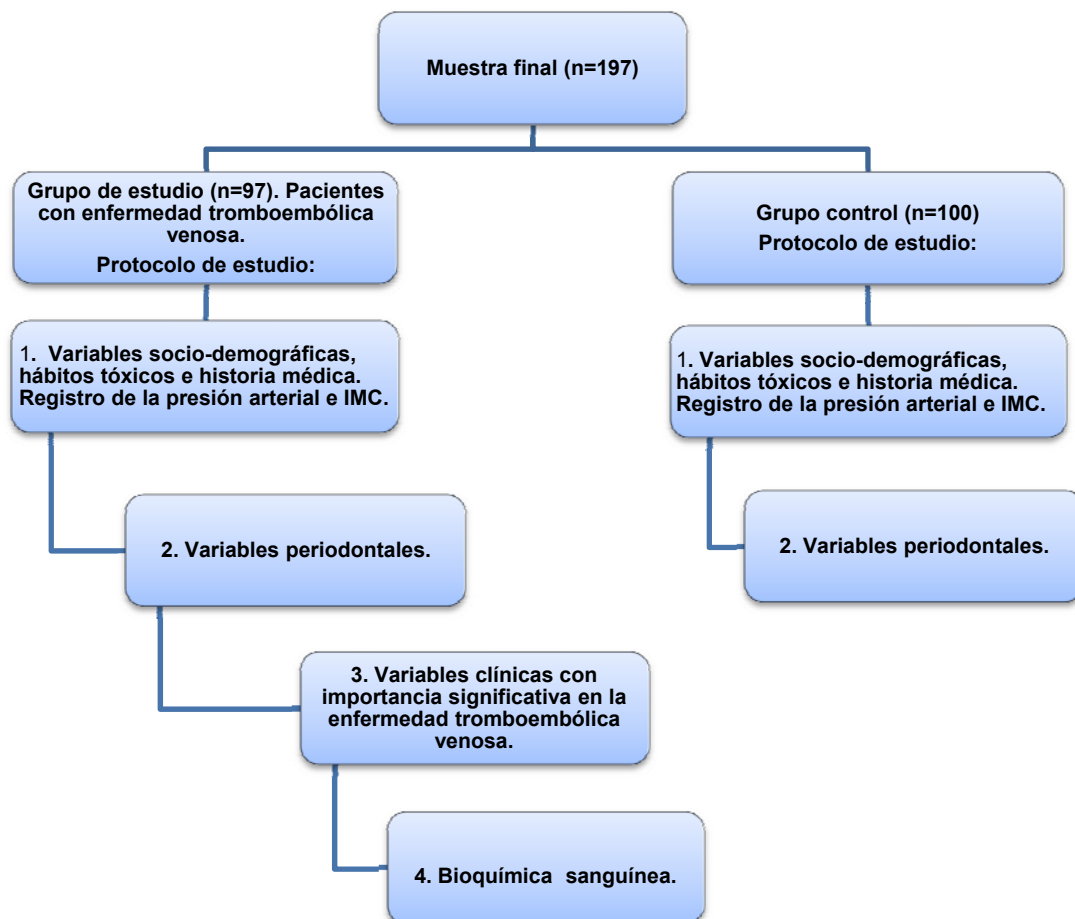
A todos los pacientes se les informó que la participación en el estudio era voluntaria y que la decisión de no participar en él no afectaría a su relación médico-paciente dentro del servicio, y que en cualquier momento del estudio los pacientes podían revocar su consentimiento informado (Anexo 3).

La muestra final estaba compuesta por 97 pacientes diagnosticados de forma consecutiva de enfermedad tromboembólica venosa en la Unidad de Enfermedad Tromboembólica del Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia (España), y 100 sujetos sanos controles que acudieron de forma consecutiva a la Clínica Odontológica Universitaria de la Universidad de Murcia (España) para recibir un tratamiento dental.

Todas las exploraciones clínicas periodontales, así como el registro del resto de variables recogidas en el protocolo de estudio (Anexo 3) fueron realizadas por un mismo explorador previamente entrenado. Inicialmente se informaba al paciente del motivo del estudio, de la confidencialidad y de la

protección de los datos obtenidos. Finalmente, se realizaba la presentación de la temática y finalidad del estudio y una vez que el paciente aceptaba su participación, se realizaban las exploraciones periodontales y el registro del resto de variables (Diagrama 2).

Diagrama 2: Diseño del estudio.



Tratamiento estadístico

Analizamos los datos estadísticos con el paquete de software SPSS® (versión 12.0) (SPSS® Inc., Chicago, IL, EEUU) para Windows, con el cual hemos efectuado los siguientes procedimientos estadísticos:

Estadística descriptiva:

En primer lugar, para el análisis descriptivo de la distribución general de la muestra, así como para el análisis de cada una de las variables (tanto en conjunto como para cada uno de los subgrupos); se han hallado valores tales como: media, desviación típica y los valores máximos y mínimos (rango).

Estadística inferencial:

En segundo lugar, para el análisis comparativo de las variables se consideró que la hipótesis nula (existencia de una relación de independencia entre las variables), se debería rechazar (cuando esta se rechaza, se considera que la relación entre las variables es de dependencia), cuando la probabilidad mínima de rechazo (el llamado “p-valor”) no sea superior al nivel crítico estándar de 0.05. Para ello, se han realizado los siguientes contrastes:

1º. Estudio de las asociaciones entre las variables cuantitativas continuas:

- Test «t de Student»: Los datos cuantitativos fueron analizados con el test «t de Student» para comparar dos medias (de muestras independientes), cuando eran dos las variables que se comparaban. Determinando en cada caso, si las varianzas eran homogéneas.

2º. Estudio de las asociaciones entre las variables cualitativas:

- El estudio de las asociaciones entre las variables cualitativas, se llevó a cabo mediante la elaboración de tablas de contingencia; utilizando la prueba de χ^2 de Pearson para establecer los contrastes de hipótesis (ya que este tipo de χ^2 es la recomendada para tablas de contingencia con cualquier número de filas y columnas).

3º. Realización de modelos de regresión logística.

- Realizamos dos análisis bivariados usando como variables dependientes “la presencia de enfermedad tromboembólica venosa” y “la presencia de niveles elevados de dímero-d en sangre (≥ 250 ng/mL)”. Los odds ratios y los intervalos de confianza fueron calculados mediante regresión logística condicional exacta.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Nuestra muestra estaba formada por 197 individuos, 97 hombres (49,24%) y 100 mujeres (50,76%), con edad media de $49,75 \pm 18,37$ años. Al comparar la homogeneidad de las muestras del grupo de estudio formado por pacientes con enfermedad tromboembólica venosa ($n=97$) y el grupo control de sujetos sanos ($n=100$), observamos que ambos eran homogéneos respecto a la edad y el sexo (Tabla 1).

Tabla 1: Homogeneidad de los grupos de estudio en términos de características socio-demográficas y hábitos tóxicos (test t de Student y χ^2 de Pearson).

Características	Grupo con enfermedad tromboembólica ($n=97$)	Grupo control ($n=100$)	<i>p-valor</i>
Edad: media $\pm$ DT*	60,63 $\pm$ 15,07	55,19 $\pm$ 14,81	0,061
Sexo: n (%)			0,175
Hombre	43 (44,33)	54 (54,00)	
Mujer	54 (55,67)	46 (46,00)	
Tabaco: n (%)			<0,001
Si	7 (7,22)	32 (32,00)	
No	90 (92,78)	68 (68,00)	
Alcohol: n (%)			<0,001
Si	11 (11,35)	51 (51,00)	
No	86 (88,65)	48 (48,00)	
* DT = desviación típica			

La prevalencia de la enfermedad periodontal en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa fue mayor (73,19%) que en el grupo control (45,00%), con diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$) (Tabla 2).

Tabla 2: Prevalencia de la enfermedad periodontal (test χ^2 de Pearson).

	Grupo con enfermedad tromboembólica (n=97)	Grupo control (n=100)	p-valor
Enfermedad periodontal: n (%)			<0,001
Si	71 (73,19)	45 (45,00)	
No	26(26,81)	55 (55,00)	

Al estudiar las características periodontales en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa y compararlas con las del grupo control, observamos que los pacientes con enfermedad tromboembólica presentaban un menor número de dientes en boca, con diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$); e índices de sangrado, gingival y OHI-S más elevados que en el grupo control, observando también diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$ en los tres índices). Ambos grupos presentaron un CPITN muy similar ($1,77 \pm 1,38$ en el grupo de estudio VS $1,90 \pm 1,07$ en el grupo control), no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,467$). Respecto al nivel de inserción clínica y la profundidad sondable, los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa presentaron valores más elevados que los controles sanos, con diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$ y $p=0,001$, respectivamente). Finalmente, al comparar la severidad de la enfermedad periodontal observamos que un 16,49% de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa presentaban una periodontitis severa, mientras que sólo un 7,00% de los controles tenían un

estadío severo de enfermedad periodontal, observando diferencias significativas ($p < 0,001$) (Tabla 3).

Tabla 3: Comparación de las características periodontales entre los grupos de estudio (test t de Student y χ^2 de Pearson).

Características periodontales	Grupo con enfermedad tromboembólica (n=97)	Grupo control (n=100)	p-valor
Número de dientes: media $\pm$ DT*	21,61 $\pm$ 7,77	26,80 $\pm$ 2,19	<0,001
Índice de sangrado: media $\pm$ SD	45,86 $\pm$ 35,07	21,77 $\pm$ 11,33	<0,001
Índice gingival: media $\pm$ SD	1,56 $\pm$ 0,95	1,00 $\pm$ 0,71	<0,001
OHI-S**: media $\pm$ SD	1,19 $\pm$ 0,78	0,17 $\pm$ 0,37	<0,001
CPITN***: media $\pm$ SD	1,77 $\pm$ 1,38	1,90 $\pm$ 1,07	0,467
NIC**** (mm): media $\pm$ SD	3,84 $\pm$ 1,54	1,41 $\pm$ 0,62	<0,001
PS***** (mm): media $\pm$ SD	3,02 $\pm$ 1,27	2,51 $\pm$ 0,89	0,001
Número de bolsas ≥ 4 mm: media $\pm$ SD	8,97 $\pm$ 14,54	5,22 $\pm$ 5,49	0,018
Número de bolsas ≥ 6 mm: media $\pm$ SD	2,30 $\pm$ 6,13	0,69 $\pm$ 2,14	0,014
Enfermedad periodontal: n (%)			<0,001
No	26 (26,81)	55 (55,00)	
Leve	38 (39,17)	22 (22,00)	
Moderada	17 (17,53)	16 (16,00)	
Severa	16 (16,49)	7 (7,00)	

* DT = desviación típica; ** OHI-S = índice de higiene oral simplificado; *** CPITN = índice de necesidad de tratamiento de la comunidad; **** NIC = nivel de inserción clínica; ***** PS = profundidad sondable

Finalmente, al valorar la posible influencia de las variables edad, sexo, consumo de tabaco y alcohol, índice de masa corporal, presión arterial sistólica y diastólica y la presencia de enfermedad periodontal, sobre la aparición de la enfermedad tromboembólica venosa mediante un análisis bivariado, observamos que la presencia de enfermedad periodontal ($p < 0,001$) junto a las variables edad ($p < 0,001$), consumo de tabaco ($p < 0,001$) y alcohol ($p < 0,001$),

índice de masa corporal ($p=0,008$) y presión arterial sistólica ($p=0,009$) y diastólica ($p=0,014$) podían influir en la aparición de la enfermedad tromboembólica venosa (Tabla 4).

Tabla 4: Modelo de regresión logística para “presencia de enfermedad periodontal”.

Variables	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	<i>p</i> -valor
Edad (NC* ≥ 55 años)	9,91	5,06-19,41	$<0,001$
Sexo	0,67	0,38-1,18	0,175
Tabaco	0,16	0,06-0,39	$<0,001$
Alcohol	0,14	0,06-0,28	$<0,001$
Índice de masa corporal (NC ≥ 25)	4,75	1,51-14,96	0,008
Presión arterial sistólica (NC ≥ 140 mm Hg)	2,18	1,21-3,90	0,009
Presión arterial diastólica (NC ≥ 90 mm Hg)	5,01	1,37-18,15	0,014
Enfermedad periodontal	3,33	1,83-6,06	$<0,001$
* NC = nivel de corte			

Después de realizar el estudio de la prevalencia de la enfermedad periodontal en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa y compararla con la de un grupo control de sujetos sanos procedimos a la obtención de los resultados que dan respuesta a los objetivos de trabajo 4, 5 y 6, centrándonos exclusivamente en el grupo de estudio formado por 97 pacientes con enfermedad tromboembólica venosa. Las características de estos pacientes aparecen reflejadas en la Tabla 5.

Tabla 5: Características de la población de estudio.

Características de la muestra	
Pacientes: n	97
Edad: media $\pm$ DT*	60,63 $\pm$ 15,07
Sexo: n (%)	
Hombre	43 (44,33)
Mujer	54 (55,67)
Obesidad (índice de masa corporal $\geq$ 30 Kg/m²): n (%)	40 (41,23)
Tipo de enfermedad tromboembólica venosa: n (%)	
Trombosis venosa profunda	57 (58,76)
Embolismo pulmonar	28 (28,86)
Trombosis venosa profunda + Embolismo pulmonar	12 (12,33)
Factores de riesgo: n (%)	
Traumatismo reciente o cirugía	5 (5,15)
Cáncer	9 (9,27)
Síndrome renal	9 (9,27)
Catéter venoso central	4 (4,12)
Inmovilización	8 (8,24)
Anticonceptivos orales	10 (10,30)
Embarazo/puerperio	3 (3,09)
Tratamiento con estatinas: n (%)	
Sí	20 (20,62)
No	77 (79,38)
Tratamiento con antiagregantes plaquetarios: n (%)	
Sí	14 (14,44)
No	83 (85,56)
Tratamiento con anticoagulantes: n (%)	
Sí	55 (56,70)
No	42 (43,30)
Presencia de niveles elevados de Dímero-D: n (%)	
Niveles normales de Dímero-D (<250 ng/mL)	40 (41,23)
Niveles elevados de Dímero-D ($\geq$ 250 ng/mL)	57 (58,77)
* DT = desviación típica	

El grupo de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (n=100) fue dividido en pacientes con enfermedad periodontal (n=71) y pacientes sin enfermedad periodontal (n=26). En la Tabla 6 observamos que ambos grupos eran homogéneos respecto a la edad, sexo, consumo de tabaco y alcohol, índice de masa corporal, presión arterial sistólica y diastólica, realización de

actividad física regular, historia familiar de tromboembolismo, tipo de enfermedad tromboembólica venosa y la presencia de factores de riesgo.

Tabla 6: Homogeneidad de los grupos de estudio (test t de Student y χ^2 de Pearson).

Características	Grupo con enfermedad periodontal (n=71)	Grupo sin enfermedad periodontal (n=26)	p-valor
Edad: media $\pm$ SD*	62,37 $\pm$ 14,79	55,88 $\pm$ 15,10	0,060
Sexo: n (%)			0,808
Hombre	32 (45,08)	11 (42,31)	
Mujer	39 (54,92)	15 (57,69)	
Fumador: n (%)			0,438
Si	6 (8,46)	1 (3,85)	
No	65 (91,54)	25 (96,15)	
Alcohol: n (%)			0,447
Si	7 (9,85)	4 (15,39)	
No	64 (90,15)	22 (84,61)	
Índice de masa corporal (kg/m²): media $\pm$ SD	30,04 $\pm$ 5,46	27,86 $\pm$ 4,02	0,068
Presión arterial sistólica: media $\pm$ SD	130,34 $\pm$ 19,24	131,72 $\pm$ 14,84	0,745
Presión arterial diastólica: media $\pm$ SD	76,80 $\pm$ 11,04	76,52 $\pm$ 11,74	0,916
Actividad física: n (%)			0,440
Si	24 (33,81)	11 (42,31)	
No	47 (66,19)	15 (57,69)	
Historia familiar de tromboembolismo: n (%)			0,810
Si	7 (9,85)	3 (11,54)	
No	64 (90,15)	23 (88,46)	
Tipo de enfermedad tromboembólica venosa: n(%)			0,191
Trombosis venosa profunda (TVP)	44 (61,97)	13 (50,00)	
Embolismo pulmonar (EP)	17 (23,94)	11 (42,31)	
TVP + EP	10 (14,09)	2 (7,69)	
Factores de riesgo: n (%)			0,151
Sí	32 (45,08)	16 (61,53)	
Idiopático	39 (54,92)	10 (38,47)	
* DT = desviación típica			

Al analizar si la presencia de enfermedad periodontal en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa influye en los niveles sanguíneos de glucosa, creatinina, triglicéridos, colesterol total, leucocitos, plaquetas y dímero-d; observamos que el grupo de pacientes con enfermedad periodontal presentaba niveles más elevados de glucosa, triglicéridos y dímero-d que aquellos que no tenían enfermedad periodontal, con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,014$, $p=0,006$ y $p=0,006$, respectivamente) (Tabla 7).

Tabla 7: Variables de laboratorio en los grupos de estudio (test t de Student)

Variables de laboratorio	Grupo con enfermedad periodontal (n=71) media $\pm$ DT*	Grupo sin enfermedad periodontal (n=26) media $\pm$ DT	p-valor
Glucosa (mg/dl)	116,43 $\pm$ 44,53	93,73 $\pm$ 18,46	0,014
Creatinina sérica (mg/dl)	2,34 $\pm$ 10,05	0,81 $\pm$ 0,24	0,478
Triglicéridos (mg/dl)	163,44 $\pm$ 95,07	107,32 $\pm$ 45,51	0,006
Colesterol total (mg/dl)	198,80 $\pm$ 32,45	199,88 $\pm$ 46,72	0,900
Leucocitos (n)	7,45 $\pm$ 3,85	6,65 $\pm$ 1,90	0,352
Plaquetas (n)	248,35 $\pm$ 76,07	254,39 $\pm$ 88,03	0,757
D-Dímero (ng/ml)	591,04 $\pm$ 498,21	502,66 $\pm$ 494,34	0,006
* DT = desviación típica			

Para determinar si la presencia de niveles sanguíneos elevados de dímero-d en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa y periodontitis

influyen en las características periodontales estudiamos exclusivamente el grupo de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa y periodontitis (n=71); observando que los pacientes con niveles elevados de dímero-d presentaban un menor número de dientes y un menor índice de sangrado, con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,023$ y $p=0,045$, respectivamente) (Tabla 8).

Tabla 8: Relación entre las características periodontales y la presencia de niveles altos de Dímero-D (n=71) (test t de Student y χ^2 de Pearson).

Características periodontales	Niveles normales de Dímero-D (<250 ng/ml) (n=28)	Niveles elevados de Dímero-D (≥ 250 ng/ml) (n=43)	p-valor
Número de dientes: media $\pm$ DT*	21,71 $\pm$ 7,31	17,70 $\pm$ 6,98	0,023
Índice de sangrado: media $\pm$ DT	67,89 $\pm$ 29,03	53,18 $\pm$ 30,16	0,045
Índice gingival: media $\pm$ DT	2,00 $\pm$ 0,57	1,87 $\pm$ 0,76	0,477
OHI-S**: media $\pm$ DT	1,60 $\pm$ 0,55	1,46 $\pm$ 0,65	0,370
CPITN***: media $\pm$ SD	2,33 $\pm$ 1,24	2,35 $\pm$ 1,08	0,956
NIC**** (mm): media $\pm$ SD	4,34 $\pm$ 0,91	4,61 $\pm$ 0,56	0,129
PS***** (mm): media $\pm$ SD	3,47 $\pm$ 0,92	3,51 $\pm$ 0,82	0,872
Número de bolsas ≥ 4 mm: media $\pm$ SD	7,39 $\pm$ 6,32	6,91 $\pm$ 4,56	0,708
Número de bolsas ≥ 6 mm: media $\pm$ SD	3,39 $\pm$ 5,58	2,98 $\pm$ 7,84	0,809
Enfermedad periodontal: n (%)			0,294
Leve	13 (46,42)	25 (58,13)	
Moderada	6 (21,44)	11 (25,81)	
Severa	9 (32,14)	7 (16,06)	

* DT = desviación típica; ** OHI-S = índice de higiene oral simplificado; *** CPITN = índice de necesidad de tratamiento de la comunidad; **** NIC = nivel de inserción clínica; ***** PS = profundidad sondable

Finalmente, al valorar la posible influencia de las variables edad, sexo, consumo de tabaco y alcohol, presencia de enfermedad periodontal, índice de masa corporal, presión arterial sistólica y diastólica, realización de actividad física regular, historia familiar de tromboembolia, factores de riesgo de tromboembolismo, tratamiento con antiagregantes plaquetarios, consumo de anticoagulantes y niveles elevados de glucosa, triglicéridos, colesterol total, leucocitos y plaquetas, sobre la aparición de niveles elevados de dímero-d en sangre mediante un análisis bivariado, observamos que sólo la no realización de una actividad física regular podría influir en la presencia de niveles elevados de dímero-d ($p=0,006$) (Tabla 9).

Tabla 9: Modelo de regresión logística para “presencia de niveles elevados de Dímero-D (≥ 250 ng/mL)”.

Variables	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	p-valor
Edad	0,58	0,24-1,37	0,221
Sexo	1,75	0,77-3,98	0,176
Tabaco	2,00	0,42-9,47	0,382
Alcohol	1,21	0,34-4,29	0,763
Enfermedad periodontal	0,76	0,30-1,88	0,552
Índice de masa corporal	0,80	0,30-2,08	0,648
Presión arterial sistólica	0,81	0,36-1,83	0,619
Presión arterial diastólica	1,26	0,39-4,07	0,699
Actividad física regular	3,39	1,42-8,06	0,006
Historia familiar de tromboembolia	2,33	0,61-8,89	0,213
Factores de riesgo (presencia o idiopático)	1,45	0,64-3,28	0,364
Tratamiento con antiagregantes plaquetarios	0,52	0,15-1,80	0,304
Tratamiento con anticoagulantes	1,50	0,65-3,42	0,335
Glucosa (mg/dL)	1,13	0,50-2,56	0,765
Triglicéridos (mg/dL)	1,25	0,48-3,25	0,648
Colesterol total (mg/dL)	0,76	0,33-1,72	0,520
Leucocitos (n)	1,89	0,47-7,54	0,366
Plaquetas (n)	0,15	0,01-1,51	0,108

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

El presente estudio fue diseñado para evaluar la asociación entre ETV y PD.

En la primera parte del trabajo comparamos una muestra de 97 enfermos con ETEV y 100 pacientes sanos.

En la tabla 1 se observa que las muestras son homogéneas en edad ($p=0.061$) y sexo ($p=0.175$), pero no lo son en tabaco y alcohol ($p<0.001$, respectivamente). Ya que el alcohol (Hansen-Krone IJ y cols., 2011) y el tabaco se considera un factor de riesgo para pacientes con ETEV y los pacientes con ETEV exfumadores tienen el mismo riesgo de tromboembolismo que los pacientes que nunca fumaron (Severinsen MT y cols., 2009). La mayor parte los individuos con ETEV habían abandonado estos hábitos por recomendación médica en el momento del estudio.

Los resultados muestran una mayor prevalencia de la enfermedad periodontal en pacientes con ETEV que en el grupo control sano. Otros autores han demostrado estudios similares con el fin de establecer una asociación entre algunas enfermedades sistémicas y la enfermedad periodontal, en 2008 se publicó un consenso sobre la enfermedad periodontal y su repercusión sistémica, principalmente sus efectos negativos sobre el embarazo, diabetes y enfermedad cardiovascular (Kinane D y Bouchard P, 2008).

Algunos estudios como el de Lalla y cols. avalan la relación entre la diabetes y la enfermedad periodontal (Lalla E y cols., 2006). Bascones Martínez A y cols., publicaron una revisión de trabajos publicados en Medline sobre la relación entre diabetes y enfermedad periodontal de los últimos 10 años para proporcionar conocimientos actualizados sobre la relación entre estas dos

entidades. Concluyeron que ambas enfermedades confluyen como resultado de varios factores que las activarían y/o las modificarían además de diferencias entre individuos que influirían en el riesgo de su desarrollo. Investigaciones recientes han demostrado que la diabetes puede aumentar el riesgo de periodontitis, y se ha propuesto que la enfermedad periodontal crónica puede influir en el curso natural de la diabetes. Parece que existe una asociación entre las infecciones orales, el metabolismo glucídico, y la aterosclerosis, lo que indica un vínculo entre el síndrome metabólico y la enfermedad periodontal. Por lo tanto el control de la enfermedad periodontal puede mejorar el índice glucémico, así como controlando la glucemia en pacientes con diabetes tipo II puede influir en la mejora del estado periodontal (Bascones Martinez A y cols., 2011).

La enfermedad periodontal también se ha relacionado con enfermedad renal crónica (Scannapieco FA y Panesar M, 2008; Fisher MA y cols. 2011) con pacientes sometidos a diálisis. Según Bayraktar G y cols. en 2009 los pacientes que se encuentran en la etapa final de la enfermedad renal tienen un mayor riesgo de complicaciones ateroscleróticas. Tanto en pacientes con hemodiálisis (HD) y pacientes no nefrodializados, se ha hecho evidente que la inflamación juega un papel importante en la patogénesis de la aterosclerosis y sus complicaciones. Estos autores llevaron a cabo un estudio transversal sobre 100 pacientes crónicos en hemodialisis, 76 con diálisis peritoneal y 111 controles sanos. Se les midió tasa de secreción salival, Ph salival y capacidad tampón salival, ausencias dentarias, dientes en mal estado, obturaciones e índice de placa. Concluyeron que en comparación con los controles sanos, en pacientes con diálisis los hallazgos dentales y periodontales fueron significativamente peores que el grupo control y que puede tener un papel la microinflamación en este grupo de pacientes. En base a la evidencia existente, sobre la importancia de mantener un buen estado de la inflamación crónica en los pacientes con enfermedad renal crónica, éste grupo de trabajo planteó la hipótesis de que la infección periodontal puede afectar el estado inflamatorio sistémico de enfermos renales crónicos en una población representativa a nivel nacional.

La relación más rigurosa y avalada científicamente es la que se da entre la periodontitis y la enfermedad cardiovascular. Parece que la enfermedad periodontal puede ser un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. La inflamación crónica provoca la respuesta inflamatoria y liberación de mediadores que son marcadores de riesgo comunes para la cardiopatía coronaria e insuficiencia renal crónica. Esto juega un papel fundamental en la aterosclerosis. Como infección crónica, la enfermedad periodontal contribuye a la acumulativa carga inflamatoria crónica a través de la diseminación sistémica de mediadores inflamatorios producidos durante la inflamación local y destrucción de tejido, además de la respuesta a patógenos periodontales, así como la diseminación sistémica de los periodontopatógenos y sus productos. (Persson GR y Persson RE, 2008; Lopez Jornet y cols., 2012).

Kavoussi SK y cols. en 2009 sugirieron una posible asociación entre periodontitis y endometriosis, detectaron que la endometriosis puede estar influenciada por la enfermedad periodontal, ya que ambas enfermedades son procesos inflamatorios crónicos que son más frecuentes en personas que padecen enfermedades autoinmunes sistémicas y se ha encontrado que ambos pueden alterar los inmunomoduladores. Los patógenos periodontales provocarían una exacerbación de la respuesta inmunitaria alterando la homeostasis del sistema inmunológico. La presencia de lesiones endometriales está asociada a una disminución de la actividad de los Natural Killer y su citotoxicidad, así como niveles elevados de moléculas de adhesión endotelial (ICAM-1), monocitos periféricos, macrófagos peritoneales y linfocitos. Además, existe aumento de los niveles de citoquinas y factores tales como IL (interleucina)-1beta, IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral alfa, factor de crecimiento endotelial vascular, RANTES (regulador a la activación, células T normales expresadas), y la proteína quimiotáctica de monocitos-1, todas ellas se han detectado en el fluido peritoneal de mujeres con endometriosis. La periodontitis crónica está vinculada a enfermedad crónica inflamatoria sistémica como consecuencia de la diseminación sistémica secundaria de patógenos periodontales bacterianos y sus productos (por ejemplo lipopolisacáridos), y de producción local de mediadores inflamatorios (es decir, IL-1 β , IL-6, TNF- α , la

prostaglandina E2, y el tromboxano B2 (Teng YT y cols., 2002; Fisher MA y cols., 2011).

Sharma A y cols., en 2011 publicaron una asociación entre la enfermedad periodontal y la disfunción eréctil vasculogénica. Realizaron un estudio sobre 70 pacientes con disfunción eréctil, con una edad media de 35.3 ± 3.64 , se les sometió a un cuestionario específico y a una prueba de ecografía Doppler con color del pene. Todos los pacientes fueron sometidos a estudio periodontal (Nivel de inserción clínica y profundidad de sondaje). El 81.8% de los pacientes con disfunción eréctil severa tenían enfermedad periodontal. Aunque hacen falta más estudio prospectivos, longitudinales a gran escala, se podría hipotizar que existe una relación entre la enfermedad periodontal y la disfunción eréctil.

En una investigación realizada en 2012 por Vogt M y cols., detectaron una alta prevalencia de enfermedad periodontal en un grupo de mujeres embarazadas. Llevaron a cabo un estudio transversal donde se incluyeron a 334 mujeres con embarazos de bajo riesgo divididas en dos grupos con o sin enfermedad periodontal. Se midieron índices de placa y sangrado, índice gingival, profundidad de sondaje, nivel de inserción clínica y recesiones. La evaluación periodontal se llevó a cabo en la semana 32 de gestación. Las variables independientes fueron: edad, raza / color, escolaridad, estado civil, paridad, edad gestacional, tabaquismo alcohol y las drogas consumo, uso de medicamentos, presencia de enfermedades sistémicas y el IMC. La prevalencia de enfermedad periodontal fue del 47% y fue más frecuente en embarazadas con mayor edad gestacional, obesidad, y edad materna. Y esto puede estar relacionado con posibles problemas perinatales.

No hay precedentes en la literatura acerca de la asociación entre la EP y ETEV. El 71.3% de los pacientes de la muestra estudiada presentaron algún grado de enfermedad periodontal. En cuanto a la ausencia de dientes, la media en población Española en adultos de 35 a 45 años es <4 y entre 65 y 75 años

es inferior a 14 (König J y cols., 2010), la media de ausencias en el grupo estudiado fue de 10.29 ± 7.77 de dientes. La frecuencia de alteraciones periodontales en este grupo de pacientes con enfermedad tromboembólica es alta con respecto a la media poblacional. La prevalencia en España de bolsas periodontales ≥ 4 mm es $<26.8\%$ para adultos de entre 35- 44-años, y $<42.7\%$ para sujetos de entre 65- 74 años. En nuestro estudio la prevalencia de bolsas ≥ 4 mm fue de 64.94% , lo cual es bastante superior. En cuanto a bolsas ≥ 6 mm la prevalencia en España es de 7.3% para edades entre 35-33 años y 31.4% entre 65-74 años. En nuestro estudio la prevalencia de bolsas ≥ 6 mm fué de 25.77% . El 65.97% de los pacientes presentaron un CAL ≥ 4 mm. La frecuencia de CAL a nivel poblacional es de alrededor de un 50% en un rango de edad de entre 55-64 años. Se procedió a estudiar una posible influencia entre las alteraciones periodontales y los niveles altos de dímero D, considerado marcador de riesgo de sufrir un episodio tromboembólico.

Dos hipótesis se han propuesto para explicar la posible relación potencial entre los dos trastornos. En la EP, durante el proceso de colonización de la infección bacteriana, el sistema inmune del huésped puede causar daño a los tejidos periodontales y a su vez activar una respuesta inmune humoral sistémica (Ramseier CA y cols., 2009). Varios modelos autoinmunes se han sugerido para explicar la patogénesis de la enfermedad periodontal. En este sentido, los papeles patogénicos de determinados autoanticuerpos (anticuerpos anti-neutrófilos autoanticuerpos citoplasmáticos (ANCA) (Sharma CG y Pradeep AR, 2006) anti- β_1 -adrenérgicos anticuerpos (Segovia M y cols., 2012) y anti-colágeno I y III (Hendler A y cols., 2010) se presentan en un número de enfermedades autoinmunes, inflamatorias o vasculares. La inflamación asociada a trastornos autoinmunes pueden ser un factor de riesgo para thromboembolismo (Zöller B y cols., 2012; Ramagopalan SV y cols., 2011). En este contexto, la inflamación modula la respuesta trombótica, hasta la regulación de pro-coagulantes, la regulación negativa de anti-coagulantes y suprimiendo la fibrinólisis (Xu J y cols., 2010). La inflamación y la coagulación juegan un papel clave en la patogénesis de la enfermedad vascular. Hay una

creciente evidencia de interferencia extensa entre ellos: la inflamación conduce a la activación de la coagulación y la coagulación, a su vez afecta considerablemente a la actividad inflamatoria (Levi M y cols., 2004).

Por otra parte, un gran número de estudios han señalado a ciertas bacterias anaerobias tales como la *Porphyromonas gingivalis* (implicada en la enfermedad periodontal) como factores de riesgo para el daño vascular a nivel del endotelio (Roth GA y cols., 2006; Yu KM y cols., 2011, Roth GA y cols., 2009). Kurihara y cols. en 2007 investigaron la posible relación entre la incompetencia de la válvula en las venas varicosas y la enfermedad periodontal crónica inflamatoria, analizando la presencia de bacterias periodontopatogénicas en la vena safena. Los autores encontraron un 48% de los pacientes que eran positivos para al menos 7 bacterias periodontopatogénicas, incluyendo *Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella intermedia*. Ninguna de estas bacterias se encontraron en el grupo control, siendo la presencia de venas varicosas un factor de riesgo conocido de la ETEV (Hippisley-Cox J and Coupland C, 2011).

Los resultados obtenidos en nuestro estudio sugieren que la enfermedad periodontal es más prevalente en pacientes con ETEV. Son necesarios estudios prospectivos, longitudinales a gran escala, para analizar la posible relación entre la enfermedad periodontal y la ETEV, y encontrar el posible mecanismo patogénico que explique su asociación.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de la enfermedad periodontal en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa fue más elevada que la del grupo control de individuos sanos, con diferencias estadísticamente significativas.
2. Respecto a las características periodontales, los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa presentaron un menor número de dientes en boca, e índices de sangrado, gingival, OHI-S, nivel de inserción clínica y profundidad sondable más elevados que el grupo control. Del mismo modo, el porcentaje de pacientes con periodontitis severa fue mayor en los pacientes con enfermedad tromboembólica.
3. La presencia de enfermedad periodontal, la edad, el consumo de tabaco y alcohol, el índice de masa corporal y los niveles de presión arterial sistólica y diastólica pueden influir en la aparición de la enfermedad tromboembólica venosa.
4. La presencia de enfermedad periodontal en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa influye en la aparición de niveles sanguíneos más elevados de glucosa, triglicéridos y dímero-d.
5. Niveles sanguíneos elevados de dímero-d en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa y periodontitis influyen levemente en las características periodontales de los pacientes, observándose un menor número de dientes y un menor índice de sangrado.
6. No realizar una actividad física regular puede influir en la presencia de valores elevados de dímero-d en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa.

7. BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

Afzal A, Noor Husam, Gill S, Brawner C, Stein P. Leukocytosis in acute pulmonary embolism. Chest 1999; 115:1329-32.

Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. Int Dent J 1975; 25:229-33.

Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. Journal of periodontology 1999; 70:13-29.

Albandar JM, Rams TE. Global epidemiology of perio-dontal diseases: an overview. Periodontol 2000 2002; 29:7-10.

Al-Zahrani MS, Bissada NF, Borawski EA. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. J Periodontol 2003; 74:610-5.

Al-Ghamdi HS, Anil S. Serum antibody levels in smoker and non-smoker Saudi subjects with chronic periodontitis. J Periodontol 2007; 78:1043-50.

Amar S, Gokce N, Morgan S, Loukideli M, Van Dyke TE, Vita JA. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23:1245-9.

American Academy of Periodontology. Treatment of plaque-induced gingivitis, chronic periodontitis, and other clinical conditions. Pediatr Dent 2005; 27:202-11.

Andersen R, Loebel N, Hammond D, Wilson M. Treatment of periodontal disease by photodisinfection compared to scaling and root planing. J Clin Dent 2007; 18:34-8.

Anderson DR, Kovacs MJ, Kovacs G, Stiell I, Mitchell M, Khoury V et al. Combined use of clinical assessment and d-dimer to improve the management of patients presenting to the emergency department with suspected deep vein thrombosis (the EDITED Study). *J Thromb Haemost* 2003; 1:645-51.

Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107:16-9.

Arbes S, Slade G, Beck J. Association between extend of periodontal attachment loss and self-reported history of heart attack: an analysis of NHANES III data. *J Dent Res* 1999; 78:1777-82.

Babel N, Cherepnev G, Babel D, Tropmann A, Hammer M, Volk HD, et al. Analysis of tumor necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta, interleukin-10, IL-6, and interferon-gamma gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2006; 77:1978-83.

Baharin B, Palmer RM, Coward P, Wilson RF. Investigation of periodontal destruction patterns in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 2006; 33:485-90.

Bailén MR, Cuadra JA, Aguayo De Hoyos E. Thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation in fulminant pulmonary embolism: A review. *Critical Care Medicine* 2001, 29: 2212-9.

Barrios V, Soria F, Placer L, Cruz JM, Tomás L, Rodríguez L et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53:66-90.

Bascones-Martinez A, Figuero Ruiz E. Las enfermedades periodontales como infecciones bacterianas. *Av Periodon Implantol* 2005; 17:147-56.

Bascones-Martinez A, Matesanz-Perez P, Escribano-Bermejo M, González-Moles MÁ, Bascones-Ilundain J, Meurman JH. Periodontal disease and diabetes-Review of the Literatura. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2011; 16:722-9.

Bautista LE. Inflammation, endothelial dysfunction, and the risk of high blood pressure: epidemiologic and biological evidence. J Hum Hypertens 2003; 17: 223-30.

Bayraktar G, Kurtulus I, Kazancioglu R, Bayramgurler I, Cintan S, Bural C, Bozfakioglu S, Issever H, Yildiz A. Oral health and inflammation in patients with end-stage renal failure. Perit Dial Int 2009; 29:472-9.

Beck, García, Heiss, Vokonas, Offenbacher. Periodontal disease and cardiovascular disease. J Periodontol 1996; 67:1123-37.

Bissada NF, Monouchehr-Pour M, Haddow M, Spagnuolo PJ. Neutrophil functional activity in juvenile and adult onset diabetic patients with mild and severe periodontitis. J Periodontal Res 1982; 17: 500-2.

Brägger U, Nyman S, Lang NP, von Wyttenbach T, Salvi G, Schürch E Jr. The significance of alveolar bone in periodontal disease. A long-term observation in patients with cleft lip, alveolus and palate. J Clin Periodontol 1990; 17:379-84.

Brownlee M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. Diabetes Care 1992; 15:1835-43.

Brownlee M. Glycation and diabetic complications. Diabetes 1994; 43: 836-41.

Brown LJ, Brunelle JA, Kingman A. Periodontal status in the United States, 1988-1991: prevalence, extent, and demographic variation. J Dent Res 1996; 75:672-83.

Carranza FA, Newman MG. Periodontología clínica. Octava edición Ed: McGraw-Hill Interamericana 1997 capítulos: 8 y 9.

Casazza F, Bongarzone A, Centonze F y cols. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. Am J Cardiol 1997; 79:1433-5.

Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vanderbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. JAMA 2005; 293:2352-61.

Ciavarella D, Guiglia R, Campisi G, Di Cosola M, Di Liberto Ch, Sabatucci A, Escudero N, Bascones A, Lo Muzio L. Actualización en sobrecrecimiento gingival producido por la Ciclosporina A en trasplantes renales. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2007; 12:10-6.

Clark CM, Lee DA. Prevention and treatment of the complications of diabetes. N Engl J Med 1995; 332:1210-7

Colman NC. Pathophysiology of pulmonary embolism: Leclerc JR. ed. Venous Thromboembolic Disorder. Philadelphia 1991. p. 65-73.

Consensus Report on Chronic Periodontitis. Ann Periodontol 1999; 4:38.

Dalla Vecchia CF, Susin C, Rosing CK, Oppermann RV, Albandar JM. Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. J Periodontol 2005; 76:1721-8.

Dantzker DR. Pulmonary gas exchange abnormalities in pulmonary Embolism. Crit Care 1998; 25-46.

D'Aiuto F, Graziani F, Tete S, Gabriele M, Tonetti MS. Periodontitis: from local infection to systemic diseases. Int J Immunopathol Pharmacol 2005; 18:1–12.

De Almeida JM, Theodoro LH, Bosco AF, Nagata MJ, Oshiiwa M, Garcia VG. Influence of photodynamic therapy on the development of ligature-induced periodontitis in rats. J Periodontol 2007; 78:566-75

Deo V, Bhongade ML, Ansari S, Chavan RS. Periodontitis as a potential risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: A retrospective study. Indian J Dent Res 2009; 20:466-70.

De Stefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. BMJ 1993; 306:688-91.

Deshpande RG, Khan M, Genco CA. Invasión of the bucal pathogen porphyromonas gingivalis: implications for cardiovascular disease. Invasion Metastasis 1998; 99; 18:57-69.

Dmowski WP, Gebel HM, Rawlins RG. Immunologic aspects of endometriosis. Obstet Gynecol Clin North Am 1989; 16:93-103.

Ebersole JL, Taubman MA. The protective nature of host responses in periodontal diseases. Periodontology 2000 1994; 5:112-41.

Ebersole JL, Machen R, Steffen M, Willmann DE. Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin in adult periodontitis. Clin Exp Immunol 1997; 107:347–52.

Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kirle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation* 2010; 121:1630-36.

Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C y cols. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Inter Med* 2008; 168:1678-83.

Emingil, Buduneli, Aliyev, Akilli, Atilla. Association between periodontal disease and acute myocardial infarction. *J Periodontol* 2000; 71:1882-6.

European Society of Cardiology. Task Force Report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2000; 21:1301-36.

Ferrari E, Baudouy M, Cerboni P y cols. Clinical epidemiology of venous thrombo-embolic disease. Results of a French multicentre registry. *Eur Heart J* 1997; 18: 685-91.

Fisher MA, Taylor GW, West BT, McCarthy ET. Bidirectional relationship between chronic kidney and periodontal Disease: a study using structural equation modeling. *Kidney Int* 2011; 79:347-55.

Flemmig TF. Periodontitis. *Annals of periodontology/the American Academy of Periodontology*. 1999; 4:32-8.

Fraser J, Anderson D. deep venous thrombosis: recent advances and optimal investigation with US. *Radiology* 1999; 211:9-24.

Furuichi Y, Shimotsu A, Ito H, Namariyama Y, Yotsumoto Y, Hino Y, Mishige Y, Inoue M, Izumi Y. Associations of periodontal status with general health

conditions and serum antibody titers for *Porphyromonas gingivalis* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. J Periodontol 2003; 74:1491-7.

García RI, Mhenshaw M, Krall EA. Relación entre la enfermedad periodontal y la salud sistémica. Periodontol 2000 2001; 25:21-36.

Garrison SW, Holts C, Nichols FC. Lipopolysaccharide-stimulated PGE2 release from human monocytes. J Periodontol 1988; 59:684-7.

Garrison SW, Nichols FC. LPS-elicited secretory responses in monocytes: altered release of PGE2 but not IL-1Beta in patients with adult periodontitis. J Periodont Res 1989; 24:88-95.

Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen M et al. Prevention of venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133:381S-453S.

Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. J Periodontol 2005; 76:2075-84.

Genco RJ, Loe H. The role of systemic conditions and disorders in periodontal disease. Periodontology 2000 1993; 2:98-116

Genco RJ. Host responses in periodontal tissues: Current concepts. J Periodontol 1984; 63:441-6.

Genco CA, Van Dyke T, Amar S. Animal models for *Porphyromonas gingivalis*-mediated periodontal disease. Trends Microbiol 1998; 6:444-9.

Giuntini C, Di Ricco G, Marinni C y cols. Pulmonary embolism: epidemiology. Chest 1995; 107: 3S-9S.

Goldhaber SZ, Visani L, De rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet 1999; 353:1386-9.

Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ y cols. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism en women. JAMA 1997; 227:642-5.

Goldhaber SZ. Pulmonary Thromboembolism. Principles of Internal Medicine (Harrison's). 15th edición. 2001. Capítulo 261(2).

Greene JC, Vermillion JR. The simplified oral hygiene index. J Am Dent Assoc 1964; 68:7-13.

Guadalajara JF. Cardiología. En: Martín L, ed. PAC MG-1 Programa de actualización continua para médicos generales. Academia Nacional de Medicina. México: Méndez Editores;1999.p.43-8.

Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota. J Clin Periodontol 2001; 28:377-88.

Hammond MG, Oh ST, Anners J, Surrey ES, Halme J. The effect of growth factors on the proliferation of human endometrial stromal cells in culture. Am J Obstet Gynecol 1993; 168:1131-6.

Hansen-Krone IJ, Braekkan SK, Enga KF, Wilsgaard T, Hansen JB. Alcohol Consumption, types of alcoholic beverages and risk of venous thromboembolism-the Tromso Study. Thromb Haemost 2011; 106:272-8.

Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. Arch Intern Med 2000; 160:769-74.

Hart TC, Kornman KS. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. Periodontology 2000 1997; 14:202-15.

Hayek RR, Araujo NS, Gioso MA, Ferreira J, Baptista-Sobrinho CA, Yamada AM, et al. Comparative study between the effects of photodynamic therapy and conventional therapy on microbial reduction in ligature-induced peri-implantitis in dogs. J Periodontol 2005; 76:1275-81.

Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Periodontol 2003; 30:321-7.

Heckmann SM, Linke JJ, Graef F, Foitzik C, Wichmann MG, Weber HP. Stress and inflammation as a detrimental combination for peri-implant bone loss. J Dent Res 2006; 85:711-6.

Hendler A, Mulli TK, Hughes FJ, Perret D, Bombardieri M, Houry-Haddad Y, Weiss EI, Nissim A. Involvement of Autoimmunity in the Pathogenesis of Aggressive Periodontitis. J Dent Res 2010; 12:1389-94.

Herzberg MC, Weyer MW. Dental plaque, platelets and cardiovascular diseases. (1998). Ann Periodontol 1998; 3:151-60.

Herzberg MC, Meyer MW. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. J Periodontol 1996; 67:1138-42.

Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of risk prediction algorithm (QThrombosis) to estimate future risk of venous thromboembolism: prospective cohort study. *BMJ* 2011; 343:1-12.

Ho WK, Hankey GJ, Lee CH, Eikelboom. Venous thromboembolism: diagnosis and management of deep venous thrombosis. *Med J Aust* 2005; 182:476-81.

Hugoson A, Ljungquist B, Breivik T. The relationship of some negative events and psychological factors to periodontal disease in an adult Swedish population 50 to 80 years of age. *J Clin periodontol* 2002; 29:247-53.

Hung HC, Willett W, Merchant A, Rosner BA, Ascherio A, Joshipura KJ. Oral health and peripheral arterial disease. *Circulation* 2003; 107:1152-7.

Iwabe T, Harada T, Sakamoto Y, Iba Y, Horie S, Mitsunari M y cols. Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment reduced serum interleukin-6 concentrations in patients with ovarian endometriomas. *Fertil Steril* 2003; 80:300-4.

Jimenez D, Diaz G, Marin E, Vidal R, Sueiro A, Yusen RD. The risk of recurrent venous thromboembolism in patient with unprovoked symptomatic deep vein thrombosis and asymptomatic pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006; 95:562-6.

Joshipura KJ, Rimm EB, Douglass CW, Trichopoulos D, Ascherio A, Willett WC. Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res* 1996; 75:1631-6.

Joshipura KJ, Hung HC, Rimm EB, Willett WC, Ascherio A. Periodontal disease, tooth loss, and incidence of ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34:47-52.

Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD. A review of longitudinal studies that compared periodontal therapies. *J Periodontol* 1993; 64:243-53.

Kang K, Sung J, Kim CY. High risk groups in health behavior defined by clustering of smoking, alcohol, and exercise habits: National Health and Nutrition Examination Survey. *J Prev Med Public Health* 2010; 43:73-83.

Kaski JC. Inflamación, infección y enfermedad coronaria: mitos y realidades. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53:1311-7.

Katchan BM. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Can J Surg* 2000; 43:411-6.

Kavoussi SK, West BT, Taylor GW, Lebovic DI. Periodontal disease and endometriosis: Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. *Fertil Steril* 2009; 91:335-42.

Khader YS, Bawadi HA, Haroun TF, Alomari M, Tayyem RF. The association between periodontal disease and obesity among adults in Jordan. *J Clin Periodontol* 2009; 36:18-24.

Kinane DF, Shiba H, Hart TC. The genetic basis of perio-dontitis. *Periodontology* 2000 2005; 39:91-117.

Kinane D, Bouchard, P; Group E of European Workshop on Periodontology. Periodontal diseases and health: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2008; 35:333-7.

Kornman KS, Newman MG, Moore DJ, Singer RE. The influence of supragingival plaque control on clinical and microbial outcomes following the use of antibiotics for the treatment of periodontitis. *J Periodontol* 1994; 65:848-54.

Kornman KS, Crane A, Wang H-Y, diGiovine FS, Newman HN, Pirk FW et al. The interleukin 1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1997; 24:72-7.

Komerik N, Wilson M, Poole S. The effect of photo-dynamic action on two virulence factors of gram-negative bacteria. *Photochem Photobiol* 2000; 72:676-80.

Kongstad J, Hvidtfeldt UA, Gronbaek M, Stoltze K, Holmstrup P. The relationship between body mass index and periodontitis in the Copenhagen City Heart Study. *J Periodontol* 2009; 80:1246-53.

König J, Holtfreter B, Kocher T. Periodontal health in Europe: future trends based on treatment needs and the provision of periodontal services--position paper 1. *Eur J Dent Educ* 2010; 14:4-24.

Kurihara N, Inoue Y, Iwai T, Sugano N, Umeda M, Huang Y, Ishikawa I. Oral bacteria are a possible risk factor for valvular incompetence in primare varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 34:102-6.

Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* 2004; 350:2558-63.

Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment of venous thrombosis. *Lancet* 2010; 376:2032-9.

Lalla E, Kaplan S, Chang SM, Roth GA, Celenti R, Hinckley K, Greenberg E, Papapanou PN. Periodontal infection profiles in type 1 diabetes. *J Clin Periodontol* 2006; 33:855-62.

Lebovic DI, Bentzien F, Chao VA, Garrett EN, Meng YG, Taylor RN. Induction of an angiogenic phenotype in endometriotic stromal cell cultures by interleukin-1b. *Mol Hum Reprod* 2000; 6:269-75.

Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75:1-10.

Lee LC, Shah K. Clinical manifestation of pulmonary embolism. *Emerg Med Clin North Am* 2001; 19:925-42.

Leuckfeld I, Obregon-Whittle MV, Lund MB, Geiran O, Bjørtuft O, Olsen I. Severe chronic obstructive pulmonary disease: Association with marginal bone loss in periodontitis. *Respir Med* 2008; 102:488-94.

Levi M, van der Poll, Büller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation* 2004; 109:2698-704.

Li J, Helmerhorst EJ, Leone CW, Troxler RF, Yaskell T, Haffajee AD, Socransky SS, Oppenheim FG. Identification of early microbial colonizers in human dental biofilm. *J Appl Microbiol* 2004; 97:1311-8.

Li L, Messas E, Batista EL Jr, Levine RA, Amar S. *Porphyromonas gingivalis* infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation* 2002; 105:861-7.

Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420:868-74.

Lilienfeld DE, Chan E, Ehland J y cols. Mortality from pulmonary embolism in the United States: 1962 to 1984. *Chest* 1990; 98:1067-72.

Linden G, Patterson C, Evans A, Kee F. Obesity and periodontitis in 60-70-year-old men. J Clin Periodontol 2007; 34:461-6.

Lindhe J. Periodontología clínica e implantología odontológica. Tercera edición. Ed: Panamericana 2000, capítulos: 5 y 13.

Lindhe J, Nyman S. The effect of plaque control and surgical pocket elimination on the establishment and maintenance of periodontal health. A longitudinal study of periodontal therapy in cases of advanced disease. J Clin Periodontol 1975; 2:67-79.

Lindhe J, Okamoto H, Yoneyama T, Haffajee A, Socransky SS. Periodontal loser sites in untreated adult subjects. Journal of clinical periodontology 1989; 16:671-8.

Ling PR, Bistrian BR, Mendez B, Istfan NW. Effects of systemic infusions of endotoxin, tumor necrosis factor, and interleukin-I on glucose metabolism in the rat: Relationship to endogenous glucose production and peripheral tissue glucose uptake. Metabolism 1994; 43:279-84.

Loannidou E, Swede H, Dongari-Bagtzoglou A. Periodontitis predicts elevated C-reactive protein levels in chronic kidney disease. J Dent Res 2011; 90:1411-5.

Loe H, Anerud A, Boysen H, Smith M. The natural history of periodontal disease in man. Tooth mortality rates before 40 years of age. J Periodontal Res 1978; 13:563-72.

Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. Diabetes Care 1993; 16: 329-34.

Loesche WJ, Schork A, Terpenning MS, Chen YM, Dominguez BL, Y Grossman N. Assessing the relationship between dental disease and coronary heart disease in elderly U.S. veterans. J Am Dent Assoc 1998; 129:301-11.

Lopez Jornet P, Berná Maestre JD, Berná Serna JD, Camacho Alonso F, Sánchez Millan S, Reus Pintado M. Measurement of atherosclerosis markers in patients with periodontitis. A case control study. J Periodontol 2012; 83: 690-8.

Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Werthein-van Dillen PME, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. J Periodontol 2000; 71:1528-34

Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. J Periodontol 2005; 76:2106-15.

Lualdi JC, Goldhaber SZ. Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection and therapeutic implications. Am Heart J 1995; 130:1276-82.

Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen M, Huttunen JK. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. Clin Infect Dis 1995; 20:588-92.

Meikle LC, Heath JK, Reynolds JJ. Advances in understanding cell interactions in tissue resorption. Relevance to the pathogenesis of periodontal diseases and a new hypothesis. J Oral Pathol 1986; 15:239-50.

Meneveau N, Schiele F, Metz D y cols. Comparative efficacy of a two hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. J Am Coll Cardiol 1998; 32:1057-63.

Mengel R, Bacher M, Flores-de-Jacoby L. Interactions between stress, interleukin-1 β , interleukin-6 and cortisol in periodontally diseased patients. J Clin Periodontol 2002; 29:1012-22.

Menzel T, Wagner S, Kramm T y cols. Pathophysiology of impaired right and left ventricular function in chronic embolic pulmonary hypertension. Chest 2000; 118:897-903.

Mercat A, Diehl JL, Meyer G y cols. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. Crit Care Med 1999; 27:540-4.

Meurman JH, Sanz M, Janket SJ. Oral health, atherosclerosis and cardiovascular disease. Crit Rev Oral Biol Med 2004; 15:403-13.

Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE, et al. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. J periodontol 2000; 71:1699-707.

Miniati M, Prediletto R, Formichi B y cols. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159:864-71.

Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H y cols. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. Eur Respir J. 1999; 13:1365-70.

Mombelli A, Casagni F, Madianos PN. Can presence or absence of periodontal pathogens distinguish between subjects with chronic and aggressive periodontitis? A systematic review. J Clin Periodontol 2002; 29 Suppl 3:10-21

Monouchehr-Pour M, Spagnuolo HM, Bissada NF. Impaired neutrophil chemotaxis in diabetic patients with severe periodontitis. J Dent Res 1981; 60:729-30.

Morita I, Okamoto Y, Yoshii S, Nakagaki H, Mizuno K, Sheiham A, Sabbah W. Five –year incidence of periodontal disease is related to body mass index. J Dent Res 2011; 90:199-202.

Morita I, Nakagaki H, Yoshii S, Tsuboi S, Hayashizaki J, Igo J et al. Gradients in periodontal status in Japanese employed males. J Clin Periodontol 2007; 34:952-6.

Morpurgo M, Schmid C, Mandelli V. Factors influencing the clinical diagnosis of pulmonary embolism: analysis of 229 postmortem cases. Int J Cardiol 1998; 65:S79-82.

Morpurgo M, Schmid C. Clinico-pathologic correlation in pulmonary embolism: a posterior evaluation. Prog Resp Dis 1980; 13: 8-15.

Morpurgo M, Schmid C. The Espectrum of pulmonary embolism: clinicopathologic correlations. Chest 1995; 107:18s-20s.

Nares S. The genetic relationship to periodontal disease. Periodontol 2000 2003; 32:36-49.

Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 328:1676-85.

Nisengard RJ. The role of immunology in periodontal disease. J Periodontol 1977; 48:505-9.

Nishida N, Tanaka M, Hayashi N, Nagata H, Takeshita T, Nakayama K

y cols. Determination of smoking and obesity as periodontitis risks using the classification and regression tree method. J Periodontol 2005; 76:923-8.

Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. Ann Periodontol 1996; 1:821-78.

Offenbacher S, Beck JD. A perspective on the potential cardioprotective benefits of periodontal therapy. Am Heart J 2005; 149:950-4.

Olf M. Stress, depression and immunity: the role of defense and coping styles. Psychiatry Res 1999; 18; 85:7-15.

Oliver RC, Tervonen T. Periodontitis and tooth loss: comparing diabetics with the general population. J Am Dent Assoc 1993; 124:71-6.

Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. Fertil Steril 1991; 56:45-51.

Ostberg AL, Nyholm M, Gullberg B, Rastam L, Lindblad U. Tooth loss and obesity in a defined Swedish population. Scand J Public Health 2009; 37:427-33.

Pacouret G, Alison D, Pottier JM y cols. Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep venous thrombosis. A prospective study. Arch Intern Med 1997; 157:305-8.

Page RC. Periodontitis and respiratory diseases: Discussion, conclusions, and recommendations. Ann Periodontol 2001; 6:87-90.

Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. Periodontol 2000 1997; 14:216-48.

Palla A, Petruzzelli S, Donnamaria V y cols.. The role of suspicion in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107:21S-24S.

Papapanou PN. *Ann Periodontol*. 1996; 1:1-36.

Papapanou PN, Wennstrom JL, Grondahl K. Periodontal status in relation to age and tooth type. A cross-sectional radiographic study. *J Clin Periodontol* 1988; 15:469-78.

Perrier A, Desmarais S, Miron MJ y cols. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism. *Lancet* 1999; 353:190-5.

Persson GR, Persson RE. Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk. *J Clin Periodontol* 2008; 35:362-79.

Piccioli A, Prandoni P, Goldhaber SZ. Epidemiologic characteristics, management, and outcome of deep vein thrombosis in a tertiary care hospital: The Brigham and Women's Hospital DVT Registry. *Am Heart J* 1996; 132: 1010-4.

Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A y cols. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patient with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients. *Haematologica* 2007; 92:199-205

Prandoni P, Polistena P, Bernardi E y cols. Upper-extremity deep vein thrombosis. Risk Factors, diagnosis, and complications. *Arch Intern Med* 1997; 157: 57-62.

Pussinen PJ, Jousilahti P, Alfthan G, Palosuo T, Asikainen S, Salomaa V. Antibodies to periodontal pathogens are associated with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1250-4.

Pussinen PJ, Jauhiainen M, Vilkuna-Rautiainen T, Sundvall J, Vesanen M, Mattila K, Palosuo T, Alfthan G, Asikainen S.: Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoprotein. *J Lipid Res* 2004; 45:139-47.

Ramseier CA, Kinney JS, Herr AE, Braun T, Sugai JV y cols. Identification of pathogen and host-response markers correlated with periodontal disease. *J Periodontol* 2009; 80:436-46.

Ramagopalan SV, Wotton CJ, Handel AE, Yeates D, Goldacre MJ. Risk of venous thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record-linkage study. *BMC Med* 2011; 9:1.

Rayfield EJ, Ault MJ, Keush GT, Brothers MJ, Nechemias C, Smith H. Infection and diabetes: The case for glucose control. *Am J Med* 1982; 72:439-50.

Remy H, Blanchaert JR. Ischemic Heart disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 87:281-3.

Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A y cols. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997; 134:479-87.

Roth GA, Moser B, Huang SJ, Brandt JS y cols. Infection with a periodontal pathogen induces procoagulant effects in human aortic endothelial cells. *J Thromb Haemost* 2006; 4:2256-61.

Roth GA, Aumayr K, Giacona MB, Papapanou PN, Schmidt AM, Lalla E. *Porphyromonas gingivalis* infection and prothrombotic effects in human aortic smooth muscle cells. *Thromb Res* 2009; 123:780-4.

Rosling B, Nyman S, Lindhe J. The effect of systematic plaque control on bone regeneration in infrabony pockets. *J Clin Periodontol* 1976; 3:38-53.

Ryan IP, Tseng JF, Schriock ED, Khorram O, Landers DV, Taylor RN. Interleukin-8 concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 63:929-32.

Sáenz de la Calzada C, et al. Guías de práctica clínica en tromboembolismo e hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 194-210.

Saito T, Shimazaki Y, Sakamoto M. Obesity and periodontitis. *N Engl J Med* 1998; 339:482-3.

Sarlati F, Akhondi N, Ettehad T, Neyestani T, Kamali Z. Relationship between obesity and periodontal status in a sample of young Iranian adults. *Int Dent J* 2008; 58:36-40.

Scannapieco FA, Ho AW. Potential associations between chronic respiratory disease and periodontal disease: Analysis of National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Periodontol* 2001; 72:50-6.

Scannapieco FA, Panesar M. Periodontitis and chronic kidney disease. *J Periodontol* 2008; 79:1617-9.

Schenkein HA. Finding genetic risk factors for periodontal diseases: is the climb worth the view? *Periodontol* 2000 2002; 30:79-90.

Segovia M, Ganzinelli S, Reina S, Borda E, Sterin-Borda L. Role of anti- β 1 adrenergic antibodies from patients with periodontitis in cardiac dysfunction. *J Oral Pathol Med* 2012; 41:242-8.

Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *J Thromb Haemost* 2009; 7:297-303.

Seymour RA, Steele JG. Is there a link between periodontal disease and coronary heart disease?. *Br Dent J* 1998; 184:33-8.

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

Sharma A, Pradeep AR, Raju PA. Association between chronic periodontitis and vasculogenic erectile dysfunction. *J Periodontol* 2011; 82:1665-9.

Sharma CG, Pradeep AR. Anti-Neutrophil cytoplasmic autoantibodies: a renewed paradigm in periodontal disease pathogenesis. *J Periodontol* 2006; 77: 1304-13.

Sheiham A, Watt RG. The common risk factor approach: a rational basis for promoting oral health. *Community Dent Oral Epidemiol* 2000; 28:399-406.

Sherman JA, McGurk M. Lack of correlation between water hardness and salivary calculi in England. *Br J Oral Maxillofacial Surg.* 2000; 38:50-3.

Si Y, Fan H, Song Y, Zhou X, Zhang J, Wang Z. Association Between Periodontitis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Chinese Population. *J Periodontol* 2012; 83:1288-96.

Silverstein M, Heit J, Mohr D y cols. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158:585-93.

Simonneau G, Sors H, Charbonnier B y cols. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997; 337:663-9.

Sinisalo J, Paronen J, Mattila KJ, Syrjala M, Alfthan G, Palosuo T, Nieminen MS, Vaarala O. Relation of inflammation to vascular function in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2000; 149:403-11.

Siragusa S, Malato A, Anastasio R y cols. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the duration of anticoagulation based on compression ultrasonography (DACUS) study. *Blood* 2008; 112:511-5.

Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res* 2000; 79:49-57.

Slowik J, Wnuk MA, Grzech K, Golenia A, Turaj W, Ferens A, Jurczak A, Chomyszyn-Gajewska M, Loster B, Slowik A. Periodontitis affects neurological deficit in acute stroke. *J Neurol Sci* 2010; 297:82-84.

Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998; 25:134-44.

Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108:78-81.

Stein PD, Terrin ML, Hales CA y cols. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. Chest 1991; 100:598-603.

Stein PD, Afzal A, Henry JW, Villareal CG. Fever in acute pulmonary embolism. Chest 2000; 117:39-42.

Takata Y, Ansai T, Matsumura K, Awano S, Hamasaki T, Sonoki K, Kusaba A, Akifusa S, Takehara T. Relationship between tooth loss and electrocardiographic abnormalities in octogenarios. J Dent Res 2001; 80:1648-52.

Teng YT, Taylor GW, Scannapieco F, Kinane DF, Curtis M, Beck JD, Kogon S. Periodontal health and systemic disorders. J Can Dent Assoc 2002; 68:188-92.

Tonetti MS, 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; 356:911-20.

Toto PD, Gargiulo AW. Epithelial and connective tissue changes in periodontitis. J Periodontol 1970; 41:587-90.

Trombelli L, Farina R, Manfrini R, Tatakis DN. Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis: effect of incisor crown form. J Dent Res 2004 ; 83:728-31.

Udaya B. S. Prakash. Pulmonary embolism. Mayo Clinic Cardiology Review. Murphy, Joseph G. Segunda edición 1999 Capítulo 27. p. 379-406.

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; 17:560-63.

Vogt M, Sallum AW, Cecatti JG, Morais SS. Factors associated with prevalence of periodontal disease in low-risk pregnant woman. *Reproductive Health* 2012; 9:3.

Weiner SG, Burstein JL. Nonspecific test for pulmonary embolism. *Emerg Med Clin North Am* 2001; 19:943-55.

Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349:1227-35.

Wieser F, Fabjani G, Tempfer C, Schneeberger C, Sator M, Huber J, y cols. Analysis of an interleukin-6 gene promoter polymorphism in women with endometriosis by pyrosequencing. *J Soc Gynecol Investig* 2003; 10:32-6.

Wilson M. Lethal photosensitisation of oral bacteria and its potential application in the photodynamic therapy of oral infections. *Photochem Photobiol Sci.* 2004; 3:412-8.

Wilson TJ, Hertzog PJ, Angus D, Munnery L, Wood EC, Kola I. Decreased natural killer cell activity in endometriosis patients: relationship to disease pathogenesis. *Fertil Steril* 1994; 62:1086-8.

Wohlfahrt JC, Wu T, Hodges JS, Hinrichs JE, Michalowicz BS. No association between selected candidate gene polymorphisms and severe chronic periodontitis. *J Periodontol* 2006; 77:426-36.

Wood N, Johnson RB, Streckfus CF. Comparison of body composition and periodontal disease using nutritional assessment techniques: Third National Wood KE. Major Pulmonary Embolism. *Chest* 2002; 12: 887-905.

Wu MY, Ho HN. The role of cytokines in endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2003; 49:285-96.

Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Falkner KL, Dorn JP, Sempos CT. Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 273-82.

Xu J, Lupu F, Esmon CT. Inflammation, innate immunity and blood coagulation. *Hamostaseologie* 2010; 30:5-9.

Yang WC, Chen HW, Au HK, Chang CW, Huang CT, Yen YH y cols. Serum and endometrial markers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18:305-18.

Ylostalo P, Suominen-Taipale L, Reunanen A, Knuuttila M. Association between body weight and periodontal infection. *J Clin Periodontol* 2008; 35:297-304.

Yu KM, Inoue Y, Umeda M, Terasaki H, Chen ZY, Iwai T. The periodontal anaerobe *Porphyromonas gingivalis* induced platelet activation and increased aggregation in whole blood by rat model. *Thromb Res* 2011; 127:418-25

Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden. *Lancet* 2012; 379: 244-9

8. ANEXOS

8. ANEXOS

ANEXO 1

DECLARACION DE HELSINKI DE LA ASOCIACION MÉDICA MUNDIAL

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002

Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004

59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

A. INTRODUCCIÓN

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes.

2. Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

3. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes,

incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

4. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".
5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están subrepresentadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.
6. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.
7. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.
8. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.
9. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a

coerción o influencia indebida.

10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

B. PRINCIPIOS BÁSICOS PARA TODA INVESTIGACION MÉDICA

11. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.
12. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.
13. Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.
14. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para

tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiados.

15. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité.
16. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.
17. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

18. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.
19. Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.
20. Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.
21. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación.
22. La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.
23. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.
24. En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro

aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

25. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.
26. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.
27. Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

28. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.
29. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.
30. Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público..En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE
COMBINA CON LA ATENCION MÉDICA

31. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.
32. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:
33. El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.
34. Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.
33. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.
34. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe perturbar la relación médico-paciente.
35. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales

intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

ANEXO 2

AÑADIR COMITÉ DE BIOETICA

ANEXO 3

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD)

Código de protocolo

**PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA
VENOSA**

CÓDIGO PACIENTE

INICIALES PACIENTE _____

Teléfono contacto _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO

D/Dña.....

de.....años de edad y con DNI.....manifiesta que ha sido informado/a sobre los beneficios que podría suponer el participar en este proyecto sobre el estudio de la prevalencia de la enfermedad periodontal en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa, así como sobre la confidencialidad de los datos obtenidos en este protocolo.

He sido informado/a de que mis datos personales serán también protegidos de acuerdo con lo que dispone la Ley Orgánica Reguladora de esta materia y no serán usados sin mi consentimiento previo.

Tomando ello en consideración OTORGO MI CONSENTIMIENTO a que lo antes mencionado sea llevado acabo para cubrir los objetivos específicos en el proyecto.

Fdo. D/Dña

.....a.....de.....de.....

CÓDIGO PACIENTE _____	INICIALES
PACIENTE _____	

VISITA 1: BASAL

Fecha de la visita basal:/...../.....

DATOS DEL PACIENTE

Historia clínica nº

Edad	Sexo	Fecha de nacimiento
------------	------------	---------------------------

País de origen

Formación académica: Sin estudios ☐ Básicos ☐
 Secundarios ☐ Bachiller ☐

Universitarios ☐Tabaco 1-10 ☐ 11-20 ☐ >20 ☐ Ex-fumador ☐Alcohol No ☐ 1 vez/semana ☐ Fin de semana ☐ Diario ☐Antecedentes familiares:Abortos: Si ☐ No ☐

Actividad física No ☐ 2h/semana ☐ >2h/semana ☐
 Habitual ☐

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
. >18 años ☐ . Número total de dientes >5 . Consentimiento informado escrito ☐

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
. Presencia de incapacidades físicas o funcionales ☐ . Diabetes Mellitus tipo I o II ☐ . Número total de dientes ≤5 ☐ . No firmar el consentimiento informado ☐

DATOS MÉDICOS**ETEV:** TVP ☐ TEP ☐**FR predisponenete:** Si ☐ No ☐**IMC** (kg/alt²)**Presión arterial****Analítica:** Glucemia HDL Hb-
glicosidada

Triglicéridos Colesterol

LDL Proteína C-reactiva Dímero

D

Uso de estatinas Si ☐ No ☐**Uso de antiagregantes** Si ☐ No ☐**Uso de anticoagulantes** Si ☐ No ☐

CÓDIGO PACIENTE _____
 PACIENTE _____

INICIALES _____

Periodontograma

Sangrado																		Vest.
Retracción																		
Sondaje																		
	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28		
Sondaje																		<u>Lingual</u>
Retracción																		
Sangrado																		

Sangrado																		<u>Lingual</u>
Retracción																		
Sondaje																		
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38		
Sondaje																		Vest.
Retracción																		
Sangrado																		

HIGIENE ORAL DIARIA (FRECUENCIA):

NÚMERO DE CARIES:

NÚMERO DE RESTOS RADICULARES:

PATOLOGÍA MUCOSA ORAL:

INDICES PERIODONTALES:

CPTIN:

OHIS SIMPLIFICADO:

INDICE GINGIVAL:

INDICE DE SANGRADO:

NUMERO DE BOLSAS ≥ 4 mm:

NUMERO DE BOLSAS ≥ 6 mm:

ANEXO 4

[Quintessence Int.](#) 2013 Jun 6. doi: 10.3290/j.qi.a29749. [Epub ahead of print]

Association between periodontal disease and venous thromboembolic disease.

[Sánchez-Siles M](#), [Rosa-Salazar V](#), [Camacho-Alonso F](#), [Salazar-Sánchez N](#), [Cozar-Hidalgo J](#).

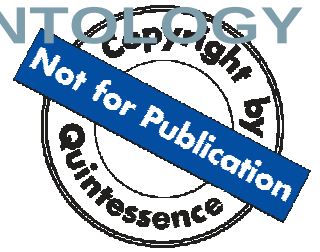
Abstract

Objective: In recent years, periodontal disease has been related to a large number of systemic disorders. The aim of this study was to find a relationship between periodontal disease and venous thromboembolic disease. Method and Materials: A total of 197 patients were included in the study, 97 patients with a diagnosis of venous thromboembolic disease and 100 healthy controls, in order to establish an association between these two conditions. All patients were subjected to periodontal examination, with evaluation of the number of teeth, Bleeding Index, Gingival Index, Simplified Oral Hygiene Index, Community Periodontal Index of Treatment Needs, Clinical Attachment Level, Probing Pocket Depth, number of pockets ≥ 4 mm, and number of pockets ≥ 6 mm. Results: A high prevalence of periodontal disease was detected in patients with thromboembolic disease ($P < .001$). Bleeding Index, Gingival Index, Simplified Oral Hygiene Index, Clinical Attachment Level, and Probing Pocket Depth were higher in venous thromboembolic disease patients than in the control group ($P < .001$). Conclusion: A high prevalence of periodontal disease was detected in venous thromboembolic patients. There exists an association between periodontal disease and venous thromboembolic disease.

PMID:

23757458

[PubMed - as supplied by publisher]



Association between periodontal disease and venous thromboembolic disease

Mariano Sánchez-Siles, DDS, PhD¹/Vladimir Rosa-Salazar, MD, PhD²/Fabio Camacho-Alonso, DDS, PhD³/Noemí Salazar-Sánchez, DDS, PhD⁴/Jesus Cozar-Hidalgo, DDS⁴

Objective: In recent years, periodontal disease has been related to a large number of systemic disorders. The aim of this study was to find a relationship between periodontal disease and venous thromboembolic disease. **Method and Materials:** A total of 197 patients were included in the study, 97 patients with a diagnosis of venous thromboembolic disease and 100 healthy controls, in order to establish an association between these two conditions. All patients were subjected to periodontal examination, with evaluation of the number of teeth, Bleeding Index, Gingival Index, Simplified Oral Hygiene Index, Community Periodontal Index of Treatment Needs, Clinical Attachment Level, Probing Pocket Depth, number of pockets ≥ 4 mm, and number of pockets ≥ 6 mm. **Results:** A high prevalence of periodontal disease was detected in patients with thromboembolic disease ($P < .001$). Bleeding Index, Gingival Index, Simplified Oral Hygiene Index, Clinical Attachment Level, and Probing Pocket Depth were higher in venous thromboembolic disease patients than in the control group ($P < .001$). **Conclusion:** A high prevalence of periodontal disease was detected in venous thromboembolic patients. There exists an association between periodontal disease and venous thromboembolic disease. (*Quintessence Int* 2013;44:567–573; doi: 10.3290/j.qi.a29749)

Key words: periodontal disease, venous thromboembolic disease

Venous thromboembolic disease (VTED) is a disorder with an incidence of about one case per 1000 person-years.^{1,2} In one-third of the patients, deep venous thrombosis (DVT) is complicated by embolization of the clot into the pulmonary artery.

The short-term mortality associated with pulmonary embolism (PE) is high and mainly depends on the age of the patient and the presence of underlying comorbidities such as cancer or cardiorespiratory disease.^{2,3} VTED is a disease that often recurs. In nonselected cohorts of patients with VTED, the risk of recurrence after 5 years is 20 to 25%, and exceeds 25% in patients with unprovoked venous thrombo-

sis. The recurrence risk is mainly dependent on the presence or absence of acquired and congenital risk factors, and can vary substantially between patients.^{4,5}

Many clinical and laboratory risk factors for recurrent venous thrombosis have been established. Nevertheless, the prediction of recurrence in a given patient remains a challenge. The natural course of VTED is still poorly understood, and many risk factors of the disease are yet to be discovered.⁶

The risk of thrombosis is especially high in patients in which the initial thrombotic event was unprovoked (ie, without antecedents of surgery, trauma, pregnancy, or female hormone treatments). Some clinical features are associated with a high risk of recurrent thrombosis, such as the absence of a temporary risk condition,⁷ PE, or proximal DVT,^{4,8} the occurrence of more than two thrombotic events,^{4,9} the male sex,¹⁰ cancer,¹¹ post-thrombotic syndrome,¹² excess body weight,¹³ residual vein thrombosis,¹⁴ hormone treatment, surgery of the lower extremities, pregnancy, and congenital and acquired thrombophilia, among others.⁶

¹Associate Professor of Oral Medicine, University of Murcia, Murcia, Spain.

²Clinician, Thromboembolic Disease Unit/Short Stay Unit, Virgen de la Arrixaca University Hospital, Murcia, Spain.

³Full Professor of Oral Medicine, University of Murcia, Murcia, Spain.

⁴Clinician, University of Murcia, Murcia, Spain.

Correspondence: Dr Mariano Sánchez Siles, Unidad de Medicina Oral, Hospital Morales Meseguer, Universidad de Murcia, Avda. Marqués de los Vélez s/n, Murcia, Spain. Email: mariano-sasi@um.es

Periodontal disease (PD) is an inflammatory disorder of the tooth-supporting structures that leads to the destruction of connective tissue, loss of periodontal attachment, and resorption of alveolar bone.¹⁵

In recent years, many studies have attempted to establish a relationship between PD and certain systemic disorders,¹⁶ such as diabetes,¹⁷ pulmonary disease,¹⁶ kidney disorders,¹⁸ cardiovascular disease,¹⁹ endometriosis,²⁰ and other diseases.²¹ It has been postulated that PD is a possible risk marker of some systemic diseases such as cardiovascular disease²² and kidney disease.²³ Also, some studies have considered PD as risk factor for vascular endothelial damage²²⁻²⁶ and valve incompetence in varicose veins,²⁷ both being risk factors for VTED.

The present study evaluates the possible correlations of periodontal disorders and VTED.

METHOD AND MATERIALS

A cross-sectional case-control study involving 200 patients was carried out. For patients suffering from VTED ($n = 100$), the inclusion criteria were: aged over 18 years, and a confirmed diagnosis by objective methods (Doppler ultrasound for DVT and computed tomographic angiography for PE) of VTED. The control group was a healthy population ($n = 100$). Recruitment of both groups was continuous and random. Both groups had to sign a written informed consent. The exclusion criteria were: totally edentulous individuals, the presence of ≤ 5 teeth, diabetes mellitus, cardiovascular, kidney, or liver diseases, pregnancy and breastfeeding, and failure to sign the informed consent document.

A total of three subjects were excluded from the study group (one pregnant woman, one breastfeeding woman, and one totally edentulous individual). The final study group therefore comprised 97 patients (43 men and 54 women), with a mean age of 60.63 ± 15.07 years (range 21 to 91 years).

The control group comprised 100 healthy subjects (54 men and 46 women),

with a mean age of 55.19 ± 15.07 years (range 26 to 81 years). Both groups were homogenous in terms of age and sex ($P = .061$ and $P = .175$, respectively).

Periodontal evaluation was based on the number of remaining teeth and missing teeth, Bleeding Index, Gingival Index, Simplified Oral Hygiene Index (OHI-S), Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN), Clinical Attachment Level (CAL), Probing Pocket Depth (PPD), number of pockets ≥ 4 mm, number of pockets ≥ 6 mm, and the classification of PD as either mild, moderate, or severe. The periodontal evaluations were made by the same dental surgeon. The diagnosis and follow-up of VTED was carried out by the same specialist in internal medicine.

The study was carried out in the Thromboembolic Disease Unit of Virgen de la Arrixaca University Hospital. The control group was evaluated in the Faculty of Dentistry, University of Murcia, between January 2009 and March 2011, following approval from the Ethics Committee of the University of Murcia.

Statistical analysis

Data were analyzed using the SPSS version 12.0 statistical package (SPSS). A descriptive study was made of each variable. The associations between the different qualitative variables were studied using Pearson's chi-square test. The Student *t* test for two independent samples in application to quantitative variables, in each case determining whether the variances were homogenous, was also used. A bivariate analysis was performed, considering the binary "presence of thromboembolic disease" as the outcome variable. Odds ratios and confidence intervals were calculated with exact conditional logistic regression. Statistical significance was accepted for $P \leq .05$.

RESULTS

A total of 197 patients were studied for periodontal disorders, 97 VTED patients and 100 healthy patients. Table 1 shows the homogeneity of the study groups in terms of age and sex ($P = .061$ and $P = .175$, respectively).



Table 1 Homogeneity of the study groups in terms of the demographic characteristics and habits (Student *t* test and Pearson chi-square test)

Characteristics		VTED group (n = 97)	Healthy control group (n = 100)	P value
Age (years; mean $\pm$ SD)		60.63 $\pm$ 15.07	55.19 $\pm$ 14.81	.061
Sex n (%)	Male	43 (44.33)	54 (54.00)	.175
	Female	54 (55.67)	46 (46.00)	
Smoking behavior n (%)	Smoker	7 (7.22)	32 (32.00)	< .001
	Nonsmoker	90 (92.78)	68 (68.00)	
Alcohol consumption n (%)	Yes	11 (11.35)	51 (51.00)	< .001
	No	86 (88.65)	48 (48.00)	

SD, standard deviation.

Table 2 Prevalence of periodontitis (Pearson chi-square test)

Periodontal disease n (%)	VTED group (n = 97)	Healthy control group (n = 100)	P value
Yes	71 (73.19)	45 (45.00)	< .001
No	26 (26.81)	55 (55.00)	

The prevalence of PD in the VTED group was 73.19% and in the control group was 45.00% ($P < .001$) (Table 2). Figure 1 shows a patient suffering from VTED and periodontal disease.

Table 3 shows a comparison of periodontal characteristics between VTED patients and the healthy control group. Bleeding Index, Gingival Index, OHI-S, CAL, and PPD were statistically significantly higher in the VTED group ($P < .001$); the frequency of severe PD was higher in the VTED group than in the control group ($P < .001$) (Table 3).

Logistic regression analysis showed that age, smoking, alcohol consumption, body mass index, systolic and diastolic blood pressure, and the presence of PD may influence the occurrence of VTED, with statistical significance ($P \leq .05$) (Table 4).

DISCUSSION

The present study was designed to evaluate the association between VTED and PD.

In the homogeneity table (Table 1) it can be observed that in the control group the



Fig 1 VTED patient with severe periodontitis.

frequency of drinkers and smokers was higher than in the study group ($P < .001$). Alcohol²⁸ and smoking are considered to be risk factors for thromboembolism. However, even before the study started, most of the VTED group had quit smoking and consuming alcohol by medical prescription. This is due to the fact that former smokers have the same risk for thromboembolism if they quit than patients who had never smoked.²⁹

The results show a higher prevalence of PD in VTED patients than in the healthy control group. Similar studies have been

Table 3 Comparison of periodontal characteristics between study groups (Student *t* test and Pearson chi-square test)

Periodontal characteristic	VTED group (n = 97)	Healthy control group (n = 100)	P value
Number of teeth (mean ± SD)	21.61 ± 7.77	26.80 ± 2.19	< .001
Bleeding Index (mean ± SD)	45.86 ± 35.07	21.77 ± 11.33	< .001
Gingival Index (mean ± SD)	1.56 ± 0.95	1.00 ± 0.71	< .001
OHI-S (mean ± SD)	1.19 ± 0.78	0.17 ± 0.37	< .001
CPITN (mean ± SD)	1.77 ± 1.38	1.90 ± 1.07	.467
CAL (mm; mean ± SD)	3.84 ± 1.54	1.41 ± 0.62	< .001
PPD (mm; mean ± SD)	3.02 ± 1.27	2.51 ± 0.89	.001
Number of pockets ≥ 4 mm (mean ± SD)	5.22 ± 5.49	8.97 ± 14.54	.018
Number of pockets ≥ 6 mm (mean ± SD)	2.30 ± 6.13	0.69 ± 2.14	.014
Periodontal disease [n (%)]			
None	26 (26.81)	55 (55.00)	< .001
Mild	38 (39.17)	22 (22.00)	
Moderate	17 (17.53)	16 (16.00)	
Severe	16 (16.49)	7 (7.00)	

CAL, Clinical Attachment Level; CPITN, Community Periodontal Index of Treatment Needs; OHI-S, Oral Hygiene Index-Simplified; PPD, Probing Pocket Depth; SD, standard deviation.

performed to establish an association between some systemic diseases and PD.¹⁶⁻²³ PD may even be associated with impaired fasting glucose: treatment of PD in diabetics with Type 2 diabetes may lower their blood sugar levels.³⁰ Erectile dysfunction might also be associated with chronic PD, and these two conditions along with systemic inflammation, endothelial dysfunction, and atherosclerosis are all risk factors for cardiovascular disease.³¹ Anuj Sharma et al³² also reported an association between PD and vasculogenic erectile dysfunction. High prevalence of PD was detected by Vogt et al³³ in a group of pregnant women. Kavoussi et al²⁰ detected that endometriosis may be influenced by PD. Furthermore, a hypothesis suggesting that obesity in children may be associated with increased rates of PD has also been developed.³⁴

There are no precedents in the literature regarding the association between PD and VTED. Two hypotheses are proposed for explaining a possible potential relationship between the two disorders. In PD, during the colonization process of bacterial infection, the host immune system can cause tissue damage and in turn activate a systemic humoral immune response.³⁵ Several autoimmune models have been suggested to explain the pathogenesis of PD. In this sense, the pathogenic roles of certain auto-antibodies (anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies [ANCA], anti-[1]-adrenergic antibodies, and anti-collagen I and III) present in a number of autoimmune, inflammatory, or vascular diseases have been cited in attempting to clarify common pathogenic mechanisms.³⁶⁻³⁸ Inflammation associated with autoimmune disorders may be a risk



Table 4 Logistic regression model for “presence of thromboembolic disease”

Variables	Odds ratio	95% Confidence interval	P value
Age (TL ≥ 55 years)	9.91	5.06–19.41	< .001
Sex	0.67	0.38–1.18	.175
Smoking	0.16	0.06–0.39	< .001
Alcohol consumption	0.14	0.06–0.28	< .001
Body mass index (TL ≥ 25)	4.75	1.51–14.96	.008
Systolic blood pressure (TL ≥ 140 mm Hg)	2.18	1.21–3.90	.009
Diastolic blood pressure (TL ≥ 90 mm Hg)	5.01	1.37–18.15	0.014
Periodontal disease	3.33	1.83–6.06	< .001

TL, threshold level.

factor for thromboembolism.^{39,40} In this context, inflammation modulates the thrombotic response, up-regulating pro-coagulants, downregulating anticoagulants, and suppressing fibrinolysis.⁴¹ Inflammation and coagulation play a key role in the pathogenesis of vascular disease. There is growing evidence of extensive interference between them: inflammation leads to the activation of coagulation, and coagulation in turn considerably affects inflammatory activity.⁴² Moreover, recent studies have shown that there is an association between interleukin 6 and C-reactive protein levels and VTED.⁴³ Both markers are also increased in PD.⁴⁴ This hypothesis tying inflammation markers to PD leads to the suggestion that PD be considered a possible risk factor for thromboembolism in VTED patients.

On the other hand, a number of studies have pointed to certain anaerobic bacteria such as *Porphyromonas gingivalis*, implicated in PD, as risk factors for vascular endothelial damage.^{24–26} Kurihara et al²⁷ investigated the possible relationship between valve incompetence in varicose veins and chronic inflammatory PD, analyzing the presence of periodontopathogenic bacteria in the saphenous vein. The authors found that 48% of the patients proved positive for at least seven periodontopathogenic bacteria, including *P. gingivalis* and *Prevotella intermedia*. None of these bacteria were found in the control group.²⁶ The presence of varicose veins is a known risk factor for VTED.⁴⁵

CONCLUSION

This preliminary study shows a relationship between PD and VTED. However, prospective studies are needed to examine the association between these two conditions and to establish a possible pathogenic mechanism.

REFERENCES

1. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. Lancet 2005;365:1163–1174.
2. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thromboembolism: a population-based study. J Thromb Haemost 2007;5: 692–699.
3. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. Lancet 2004; 363:1295–1305.
4. Hansson PO, Soanrbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. Arch Intern Med 2000;160:769–774.
5. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. Haematologica 2007;92:199–205.
6. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment of venous thrombosis. Lancet 2010;376:2032–2039.
7. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep model vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. Circulation 2010;121:1630–1636.

8. Jimenez D, Diaz G, Marin E, Vidal R, Sueiro A, Yusen RD. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with unprovoked symptomatic deep vein thrombosis and asymptomatic pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006;95:562–566.
9. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al, for the PREVENT Investigators. Long-term, low intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348:1425–1434.
10. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* 2004;350:2558–2563.
11. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484–3488.
12. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandembroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *J Am Med Assoc* 2005;293:2352–2361.
13. Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2008;168:1678–1683.
14. Siragusa S, Malato A, Anastasio R, et al. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography (DACUS) study. *Blood* 2008;112:511–515.
15. Hernichel-Gorbach E, Kornman KS, Holt SC. Host responses in patients with generalized refractory periodontitis. *J Periodontol* 1994;65:8–16.
16. Kinane D, Bouchard P; Group E of European Workshop on Periodontology. Periodontal diseases and health: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2008;35:333–337.
17. Lalla E, Kaplan S, Chang SM, et al. Periodontal infection profiles in type 1 diabetes. *J Clin Periodontol* 2006;33:855–862.
18. Scannapieco FA, Panesar M. Periodontitis and chronic kidney disease. *J Periodontol* 2008;79:1617–1619.
19. Persson GR, Persson RE. Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk. *J Clin Periodontol* 2008;35:362–379.
20. Kavoussi SK, West BT, Taylor GW, Lebovic DI. Periodontal disease and endometriosis: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. *Fertil Steril* 2009;91:335–342.
21. Teng YT, Taylor GW, Scannapieco F, et al. Periodontal health and systemic disorders. *J Can Dent Assoc* 2002;68:188–192.
22. Lopez Jornet P, Berná Maestre JD, Berná Serna JD, Camacho Alonso F, Sánchez Millán S, Reus Pintado M. Measurement of atherosclerosis markers in patients with periodontitis. A case control study. *J Periodontol* 2012;83:690–698.
23. Fisher MA, Taylor GW, West BT, McCarthy ET. Bidirectional relationship between chronic kidney disease and periodontal disease: structural equation modeling. *Kidney Int* 2011;79:347–355.
24. Roth GA, Huang SJ, Brandt JS, et al. Infection with a periodontal pathogen induces procoagulant effects in human aortic endothelial cells. *J Thromb Haemost* 2006;4:2256–2261.
25. Yu KM, Inoue Y, Umeda M, Terasaki H, Chen ZY, Iwai T. The periodontal anaerobe *Porphyromonas gingivalis* induced platelet activation and increased aggregation in whole blood by rat model. *Thromb Res* 2011;127:418–425.
26. Roth GA, Aumayr K, Giacona MB, Papapanou PN, Schmidt AM, Lalla E. *Porphyromonas gingivalis* infection and prothrombotic effects in human aortic smooth muscle cells. *Thromb Res* 2009;123:780–784.
27. Kurihara N, Inoue Y, Iwai T, et al. Oral bacteria are a possible risk factor for valvular incompetence in primary varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34:102–106.
28. Hansen-Krone IJ, Braekkan SK, Enga KF, Wilsgaard T, Hansen JB. Alcohol consumption types of alcoholic beverages and risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *Thromb Haemost* 2011;106:272–278.
29. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *J Thromb Haemost* 2009;8:1297–1303.
30. No authors listed. Periodontal disease-type 2 diabetes link confirmed. *Br Dent J* 2010;208:447.
31. Zadik Y, Bechor R, Galor S, Justo D, Heruti RJ. Erectile dysfunction might be associated with chronic periodontal disease: two ends of the cardiovascular spectrum. *J Sex Med* 2009;6:1111–1116.
32. Anuj Sharma, AR Pradeep, Arjun Raju P. Association between chronic periodontitis and vasculogenic erectile dysfunction. *J Periodontol* 2011;82:1665–1669.
33. Vogt M, Sallum AW, Jose G Cecatti, Sirel S Morals. Factors associated with prevalence of periodontal disease in low-risk pregnant woman. *Reproductive Health* 2012;9:3.
34. Katz J, Bimstein E. Pediatric obesity and periodontal disease: a systemic review of the literature. *Quintessence Int* 2011;42:596–599.
35. Ramseier CA, Kinney JS, Herr AE, et al. Identification of pathogen and host-response markers correlated with periodontal disease. *J Periodontol* 2009;80:436–446.
36. Dileep Sharma CG, Pradeep AR. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: a renewed paradigm in periodontal disease pathogenesis. *J Periodontol* 2006;77:1304–1313.



37. Segovia M, Ganzinelli S, Reina S, Borda E, Sterin- Borda L. Role of anti- β (1) adrenergic antibodies from patients with periodontitis in cardiac dysfunction. *J Oral Pathol Med* 2012;41:242– 248.
38. Hendler A, Mulli TK, Hughes FJ, et al. Involvement of autoimmunity in the pathogenesis of aggressive periodontitis. *J Dent Res* 2010;89:1389– 1394.
39. Zoller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune. *Lancet* 2012;379(9812):244– 249.
40. Sreeram VR, Clare JW, Adam EA, David Y, Michael JG. Risk of venous thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record-linkage study. *BMC Medicine* 2011;9:1.
41. Xu J, Lupu F, Esmon CT. Inflammation, innate immunity and blood coagulation. *Hamostaseologie* 2010;30:5– 9.
42. Levi M, Van der Poll T, Buller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation* 2004;109:2698– 2704.
43. Ailiman M, Kailibinuer A, Xiaimuxikamaier A, Xue-meimei H, Yu-ning X, Bao-peng T, Halmurat U. Association of interleukin-6 and C-reactive protein genetic polymorphism levels with venous thromboembolism. *Chin Med J* 2012;125:3997– 4002.
44. Wings TY Loo, Chang-bin F, Lan-jun B, et al. Gene polymorphism and protein of human pro- and anti-inflammatory cytokines in Chinese healthy subjects and chronic periodontitis. *J Transl Med* 2012;10:58.
45. Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of risk prediction algorithm (QThrombo- sis) to estimate future risk of venous thromboembolism: prospective cohort study. *Br Med J* 2011;343: 1– 12.