

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



ENFERMEDAD PERIODONTAL ASOCIADO A LA ISQUEMIA VASCULAR
CEREBRAL

Por

DANIELA ALEJANDRA CASTILLO FLORES

Como requisito parcial para obtener el Grado de

Maestría en Odontología Avanzada.

MONTERREY, NUEVO LEÓN, 19 DE AGOSTO 2022

APROBACIÓN DE TESIS

LOS MIEMBROS DEL JURADO ACEPTAMOS LA INVESTIGACIÓN Y
APROBAMOS EL DOCUMENTO QUE AVALA A LA MISMA;
COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE ODONTOLÓGICAS EN EL
ÁREA DE ENDODONCIA

Comité de Tesis

DRA. NORMA CRUZ FIERRO
PRESIDENTE

DRA. MYRIAM ANGÉLICA DE LA GARZA RAMOS
SECRETARIO

DRA. PAULA ISABEL PALOMARES GORHAM
VOCAL

Maestría en Odontología Avanzada.

ENFERMEDAD PERIODONTAL ASOCIADA A LA ISQUEMIA VASCULAR
CEREBRAL

DANIELA ALEJANDRA CASTILLO FLORES
TESISTA

Comité de Tesis

DRA. MYRIAM ANGÉLICA DE LA GARZA RAMOS
DIRECTOR DE TESIS

DRA. MA. DE LOS ANGELES ANDREA CARVAJAL MONTES DE OCA
CODIRECTOR DE TESIS

DR. VICTOR HUGO URRITIA VACA
CODIRECTOR DE TESIS
ASESOR ESTADÍSTICO/METODOLÓGICO

DR. FERNANDO GONGORA RIVERA
ASESOR EXTERNO

ENFERMEDAD PERIODONTAL ASOCIADA A LA ISQUEMIA VASCULAR
CEREBRAL

DR. CASIANO DEL ANGEL MOSQUEDA

Coordinador del Posgrado de Odontología Avanzada de la FO UANL

DRA. ROSA ISELA SANCHEZ NAJERA

Subdirectora de la subdivisión de Estudios de Posgrado de la FOUANL

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, quisiera agradecer a Dios por la oportunidad que me dio de poder entrar a un posgrado y realizar mis estudios; por darme la fuerza y el ánimo para no rendirme y ver concluida esta etapa de mi vida.

Quiero agradecer a la Dra. Myriam de la Garza Ramos por su compromiso con esta investigación, por proporcionarme su apoyo y los medios necesarios, así como al Dr. Víctor Hugo Urrutia Vaca quien también mostro todo su apoyo e interés en esta investigación.

Así también quiero dar el agradecimiento a todo al Dr. Fernando Góngora Rivera y a el equipo de Neurociencias-CIDICS por la contribución que realizaron para este proyecto.

A mis padres Jesús E. Castillo Uriegas e Imelda R. Flores González, por su apoyo incondicional, por su amor y todos los sacrificios que sé que hicieron para que yo pudiera realizar mis estudios gracias a toda mi familia por darme de su amor y apoyo y por estar para mí siempre.

A Jorge A. Corona García, mi esposo por estar conmigo y ser parte de esto, por ser un apoyo muy grande y alentarme a seguir con mis sueños.

TABLA DE CONTENIDO

SECCIÓN	PÁGINAS
AGRADECIMIENTOS.....	v
TABLA DE CONTENIDO.....	vi
LISTA DE FIGURAS	vii
NOMENCLATURA	ix
RESUMEN	x
ABSTRACT.....	xi
1.INTRODUCCIÓN	1
2.HIPÓTESIS.....	3
3.OBJETIVOS.....	4
4. ANTECEDENTES.....	5
4.1 Enfermedad periodontal crónica.....	5
4.1.2 Clasificación de la enfermedad periodontal crónica.....	6
4.2Biomarcadores pro-inflamatorios en saliva asociados a la periodontitis.....	7
4.3 Isquemia vascular cerebral	8
4.3.1 Clasificación de los subtipos etiológicos de la isquemia vascular cerebral (TOAST).....	9
4.4 Aterosclerosis	10
4.5 Asociación de la Enfermedad periodontal con la isquemia vascular cerebral	10
5.1 UNIVERSO DE ESTUDIO	13
5.2 DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS.....	13
DISCUSION	23
CONCLUSION	26
BIBLIOGRAFIA	27

LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
1.	Descripción de datos sociodemográficos e historia clínica de los pacientes en estudio respecto a citocinas.....	18
2.	Perfil inmunológico de los pacientes en estudio.....	19
3.	Relación de la enfermedad periodontal con parámetros clínicos.....	19
4.	Relación de los subtipos de IVC con los parámetros clínicos.....	20
5.	Grado de periodontitis asociada a los subtipos de I.V.C.....	21

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1. Diluyente IL-1 β	15
2. Agitación de las muestras a 500 rpm.....	15
3. Solución de lavado	15
4. Colocación de la solución de streptavidin- HRP 100 μ l.....	16
5. Colocación del substrate solution.....	16
6. Lectura de los resultados	16

NOMENCLATURA

EVC	Enfermedad vascular cerebral
HDL	Lipoproteína de alta densidad
IL-1β	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
IVS	Isquemia vascular cerebral
LDL	Lipoproteína de baja densidad
ml	Mililitro
mm	Milímetro
PCR	Proteína C reactiva
Pg	Picogramo
TNFα	Factor de necrosis tumoral
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad

TESISTA: DANIELA ALEJANDRA CASTILLO FLORES
DIRECTOR DE TESIS: DRA. MYRIAM A. DE LA GARZA RAMOS
CODIRECTOR DE TESIS: DRA. ANDREA CARVAJAL MONTES DE OCA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

ENFERMEDAD PERIODONTAL ASOCIADA A LA ISQUEMIA VASCULAR
CEREBRAL

RESUMEN

Introducción: El accidente cerebrovascular isquémico es un trastorno heterogéneo multifactorial. Representa el 80% -90% de todos los casos de accidentes cerebrovasculares, y la aterosclerosis es una condición común que aumenta el riesgo de accidente cerebrovasculares. La periodontitis está relacionada con un aumento de marcadores de inflamación sistémica a través de la exposición a bacterias Gram-negativas, que están implicados en la etiología de la aterosclerosis y el accidente cerebrovascular.

Objetivo: Determinar la asociación de la enfermedad periodontal con la isquemia vascular cerebral. **Metodología:** Se realizó una evaluación periodontal a 35 pacientes los cuales fueron ingresados al Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” al área de neurología con diagnóstico de EVC, utilizando el índice de CPITN. Por otra parte, se les tomaron muestras de saliva, para determinar su perfil inmunológico (IL-6, IL- β , PCR), realizado a través de pruebas de ELISA. También fueron tomados en cuenta datos proporcionados por el departamento de neurología sobre el estado de salud del paciente (diabetes, consumo de tabaco, dislipidemia), así como la clasificación de los subtipos de los accidentes cerebrovasculares. **Resultados:** Dentro de la clasificación de la enfermedad periodontal obtuvimos que los pacientes con periodonto sano (código 0), presentaban una concentración más elevada de IL-1 β 1962.1 ± 1692 .pg/ml al igual que la IL-6 582.8 ± 1403.8 pg/ml. Seguido por los pacientes que presentaron al sondaje bolsas periodontales de 3.5 a 5.5mm (código 3) IL-1 β 1580.7 ± 1514.0 pg/ml, IL-6 238.4 ± 856.9 pg/ml. En el subtipo de los accidentes cerebrovasculares evaluados, se obtuvo que el más frecuente dentro de la muestra fue el aterotrombótico, presentándose en 13 (37.1%) de los casos. **Conclusión:** Podemos concluir en este estudio que existe una asociación entre la periodontitis y EVC isquémico, dicha relación es mediada por la respuesta inflamatoria desencadenada por la enfermedad periodontal.

Palabras claves: *enfermedad periodontal, EVC isquémico, IL-6, IL- β .*

TESISTA: DANIELA ALEJANDRA CASTILLO FLORES
DIRECTOR DE TESIS: DRA. MYRIAM A. DE LA GARZA RAMOS
CODIRECTOR DE TESIS: DRA. ANDREA CARVAJAL MONTES DE OCA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

ENFERMEDAD PERIODONTAL ASOCIADA A LA ISQUEMIA VASCULAR
CEREBRAL

ABSTRACT

Introduction: Ischemic stroke is a multifactorial heterogeneous disorder. It accounts for 80%-90% of all stroke cases, and atherosclerosis is a common condition that increases the risk of stroke. Periodontitis is related to an increase in markers of systemic inflammation through exposure to Gram-negative bacteria, which are implicated in the etiology of atherosclerosis and stroke. **Objective:** To determine the association of periodontal disease with cerebral vascular ischemia. **Methodology:** A periodontal evaluation was performed on 35 patients who were admitted to the "Dr. José Eleuterio González" to the neurology area with a diagnosis of CVD, using the CPITN index. On the other hand, saliva samples were taken to determine their immunological profile (IL-6, IL- β , PCR), carried out through ELISA tests. Data provided by the neurology department on the patient's health status (diabetes, tobacco use, dyslipidemia), as well as the classification of stroke subtypes, were also taken into account. **Results:** Within the classification of periodontal disease, we obtained that patients with a healthy periodontium (code 0) had a higher concentration of IL-1 β 1962.1 \pm 1692.pg/ml, as well as IL-6 582.8 \pm 1403.8pg/ml. ml. Followed by patients who presented periodontal pockets of 3.5 to 5.5mm (code 3) on probing, IL-1 β 1580.7 \pm 1514.0pg/ml, IL-6 238.4 \pm 856.9pg/ml. In the subtype of cerebrovascular accidents evaluated, it was found that the most frequent within the sample was atherothrombotic, occurring in 13 (37.1%) of the cases. **Conclusion:** We can conclude in this study that there is an association between periodontitis and ischemic stroke, this relationship is mediated by the inflammatory response triggered by periodontal disease. **Keywords:** *periodontal disease, ischemic stroke, IL-6, IL- β .*

1.INTRODUCCIÓN

El accidente cerebrovascular es la quinta causa principal de muerte, una de las principales causas de discapacidad grave, de larga duración y con una creciente fuente de gasto en atención de la salud.

El accidente cerebrovascular isquémico es un trastorno heterogéneo multifactorial. Representa el 80% -90% de todos los casos de accidentes cerebrovasculares, y la aterosclerosis es una condición común que aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular.

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica con una afectación multifactorial caracterizada por el envejecimiento y la pérdida de elasticidad de las paredes arteriales. La calcificación arterial en los principales vasos sanguíneos fuera del cerebro se relaciona con el riesgo de accidentes cerebrovasculares. Aproximadamente el 85% de los accidentes cerebrovasculares son de naturaleza isquémica, causados por los ateromas en la arteria carótida interna. Las investigaciones han sugerido que las infecciones crónicas atribuyen a la patogénesis de la aterosclerosis. La periodontitis y la aterosclerosis son enfermedades inflamatorias crónicas y se ha sugerido que la periodontitis es un factor de riesgo independiente de enfermedades cardiovasculares (ECV) y que existe una relación causal entre las dos enfermedades.

La periodontitis está relacionada con un aumento de marcadores de inflamación sistémica a través de la exposición a bacterias Gram-negativas, que están implicados en la etiología de la aterosclerosis y el accidente cerebrovascular. Se han realizado estudios in vitro en animales, demostrando como la *Porphyromona gingivalis*, bacteria presente en la periodontitis contribuye a la inflamación vascular.

La periodontitis podría tener un impacto significativo en la carga inflamatoria sistémica e influir en la progresión de la disfunción endotelial, la inestabilidad de la placa aterosclerótica, la dislipidemia y la resistencia a la insulina. Se discuten algunos de los mecanismos comunes involucrados, relevantes para la enfermedad periodontal puede ser

un marcador útil de un sistema inmunológico susceptible, o afectar directamente a la progresión de enfermedades sistémicas debidas a la carga inflamatoria. Estos mecanismos mediados por acciones coordinadas de citoquinas, proteínas de fase aguda, enzimas y sus secuelas se abordan en el contexto de la terapia periodontal convencional y su resultado con un papel modulador en las enfermedades metabólicas. Se discuten aplicaciones para el papel de los antioxidantes nutricionales y terapéuticos como adyuvantes en enfermedades con un perfil claramente prooxidante.

La periodontitis clínica se asocia con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares a través de la inflamación sistémica como la etiopatogenética más importante. La biología potencial subyacente a la asociación entre estas dos enfermedades incluye mecanismos indirectos y directos. En el mecanismo indirecto los mediadores son citoquinas inflamatorias, que son producidas por las células gingivales como respuesta del huésped a la presencia bacteriana. Los mecanismos directos incluyen bacteriemia e infección de la pared vascular por patógenos periodontales.

2.HIPÓTESIS

H: La enfermedad periodontal se asocia a la isquemia vascular cerebral.

3.OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

- Determinar que la enfermedad periodontal está asociada a la isquemia vascular cerebral.

3.2 Objetivos específicos

- Relacionar el estadio de la enfermedad periodontal con los niveles de las interleucinas IL-6 Y IL- β .
- Relacionar los subtipos de la Isquemia vascular cerebral con el estadio de la periodontitis.
- Determinar los niveles de las interleucinas IL-6 Y IL- β en cada subtipo de la IVC.

4. ANTECEDENTES

4.1 Enfermedad periodontal crónica

La enfermedad periodontal es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente los tejidos de soporte del diente (periodonto), siendo la causa más frecuente de pérdida de dientes en la población adulta. Teniendo un índice de prevalencia del 50% en etapa moderada y del 5 al 15% avanzada en una población adulta (*Bartova, et al 2014*).

La periodontitis se caracteriza por la inflamación de las encías producida por una biopelícula microbiana, pérdida de la inserción de la encía, hueso y ligamento periodontal, creando una profundidad, lo que se le conoce como “bolsa periodontal”. Esta enfermedad se puede clasificar como generalizada cuando afecta a más de 10 de los 32 en la dentición y localizada cuando menos dientes están involucrados (*Kinane, et al, 2017*).

Las bacterias que están presentes en proporciones elevadas en una etapa activa de la enfermedad periodontal designadas como las bacterias más patógenas o bacterias del complejo rojo, que incluyen al *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forythia* y *Treponema denticola* (*Contreras, et al, 2015*).

Estos microorganismos contribuyen a la inflamación sistémica que pueden conducir la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL), agregación de LDL y formación de células espumosas en el endotelio, contribuyendo a su disfunción (*Sen et al., 2013*).

La enfermedad periodontal se asocia con niveles elevados de los marcadores de inflamación sistémica como IL-6, proteína C reactiva, TNF, estando relacionados con enfermedades como la artritis reumatoide, y enfermedades cardiovasculares (*Fagundes, et al, 2019*).

4.1.2 Clasificación de la enfermedad periodontal crónica

La periodontitis crónica se clasifica según la clasificación de Armitage, 1999; como localizada si los sitios afectados son menos del 30% y generalizada si los sitios afectados son más del 30%.

La gravedad de la enfermedad periodontal crónica se clasifica según su nivel de pérdida de la inserción en: leve = 1–2 mm; moderado = 3 a 4 mm y avanzado = 5 mm. (Armitage, 1999).

Dentro de las características clínicas se pueden presentar: (Highfield, 2009)

- Su prevalencia es menos en niños que adultos, pero puede ocurrir en adolescentes.
- El cálculo subgingival es un hallazgo frecuente
- Asociada con un patrón microbiano variable
- Tiene una tasa de progresión de lenta a moderada, pero puede tener periodos de progresión rápida.
- Puede estar asociada con factores predisponentes locales.
- Puede ser modificada o asociada con enfermedades sistémicas por ejemplo diabetes mellitus, infección por VIH.
- Puede modificarse por factores variables como fumar o el estrés emocional.

Dentro de la nueva clasificación de las enfermedades periodontales, se define como un caso de salud gingival, cuando el periodonto presenta menos del 10% de sitios de sangrado con profundidades de sondeo menores a 3mm. (Papapanou, et al, 2017).

La periodontitis también tiene una nueva forma de clasificación dividiéndola en 4 estadios en donde se toma en cuenta la gravedad de la enfermedad, la complejidad del manejo de la enfermedad, pérdida ósea entre otros aspectos: (Caton, et al, 2018) (Dietrich, et al, 2019)

Estadio de la periodontitis

- Estadio I: periodontitis inicial, con una pérdida ósea menor del 15% o 2mm
- Estadio II: periodontitis moderada, pérdida ósea del tercio coronal de la raíz.
- Estadio III: periodontitis severa con una posible pérdida adicional de dientes.
- Estadio IV: periodontitis severa con una pérdida de dientes.

Extensión y distribución de la periodontitis

- Localizada: menos del 30% de los dientes afectados
- Generalizada: más del 30% de los dientes afectados

- Distribución incisivo molar

Grado de la periodontitis (se evalúa el grado de pérdida ósea, la respuesta al tratamiento y los factores de riesgo)

- Grado A: lenta progresión
- Grado B: moderada progresión
- Grado C: rápida progresión

4.2 Biomarcadores pro-inflamatorios en saliva asociados a la periodontitis

La saliva es un fluido oral que contiene una mezcla de las glándulas salivales, con componentes de origen no salival derivados del líquido crevicular, secreciones bronquiales expectoradas, suero, células sanguíneas de heridas orales, así como bacterias y productos bacterianos, virus, hongos, células epiteliales descamadas y restos de alimentos. (Nomura et al, 2012).

La saliva muestra un reflejo de la salud oral y sistémica, sirve como un medio de diagnóstico para enfermedades relacionadas con la boca debido a muchas ventajas sobre otros fluidos corporales. (Kim, Kim y Camargo, 2013).

La saliva contiene un alto contenido de proteínas, moléculas genéticas y biomarcadores de la enfermedad periodontal derivados local y sistémicamente que pueden analizarse, brindando un diagnóstico para la detección, pronóstico, progresión de la enfermedad periodontal. (Jaedicke et al., 2016).

Las citosinas son proteínas que transmiten señales a otras células jugando un papel importante en iniciar y mantener una respuesta inflamatoria, amplificando la respuesta inflamatoria. (Souza, Lerner, 2013).

La interleucina-1 β estimula la producción de prostaglandinas E2, induce a la osteoclastogénesis que resulta en la pérdida ósea. La suma de la actividad biológica de la interleucina-1 está compuesta por dos agonistas, 1 α e interleucina -1 β . (Barksby, 2007)

La presencia de la IL-1 β en saliva está relacionada con la progresión de la enfermedad periodontal y su estado activo o inactivo, también se ha asociado con la periodontitis avanzada. (Korte & Kinney, 2015)

La interleucina-6 desempeña un papel importante en la regulación de las respuestas inmunes e inflamatorias, es producida por diferentes tipos de células, incluyendo macrófagos, neutrófilos, fibroblastos y células endoteliales. (*Nabil, et al, 2012*)

La concentración elevada en saliva de la IL-6 está relacionada con la presencia de gingivitis y periodontitis en comparación con sujetos sanos. (*Shimada Y, et al, 2010*).

Al inicio de una respuesta inflamatoria en el tejido conectivo periodontal, se liberan numerosas citosinas como IL-1 β , IL-6 Y TNF- α de las células del epitelio de unión, fibroblastos del tejido conectivo y macrófagos. Durante el periodo de inflamación del tejido conectivo las citosinas y las proteínas de resorción y recambio óseo migran hacia el surco gingival y de hacia el líquido crevicular, donde son liberadas hacia la saliva. (*Ramseier et al, 2009*).

Las IL-1 β , IL-6 son marcadores proteicos de la inflamación cuyos niveles se correlación con la intensidad de la inflamación periodontal detectables en la saliva. Los biomarcadores en la saliva sirven para determinar el contexto de la enfermedad periodontal con un estado alterado del cuerpo o con enfermedades crónicas, así como el de predecir el riesgo de desarrollar alguna enfermedad sistémica. (*Podzimek, et al, 2016*).

4.3 Isquemia vascular cerebral

La isquemia vascular cerebral es la disminución del flujo sanguíneo hasta niveles que son insuficientes para mantener el funcionamiento del cerebro. Es considerada la quinta causa de muerte y una de las principales en causar discapacidad grave, de larga duración y con una creciente fuente de gasto en atención de la salud (*SouvikSenet al, 2017*).

Representa el 80% -90% de todos los casos de accidentes cerebrovasculares, la aterosclerosis es una condición común que aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular (*Favate & Younger, 2016; Zhang & Yang, 2015*)

Aproximadamente el 85% de los accidentes cerebrovasculares son de naturaleza isquémica, causados por los ateromas en la arteria carótidea interna. Las investigaciones han sugerido que las infecciones crónicas atribuyen a la patogénesis de la aterosclerosis (*Bengtsson et al, 2014*).

4.3.1 Clasificación de los subtipos etiológicos de la isquemia vascular cerebral (TOAST)

Desde 1993, la mayoría de los investigadores clínicos utilizaron la clasificación propuesta por el ensayo de ORG 10172 TOAST. Siendo esta la clasificación más utilizada recientemente, utilizada en estudio para comprobar la eficacia del tratamiento para el accidente cerebrovascular, asociación genética y la evaluación de nuevos factores de riesgo causantes de un accidente cerebrovascular. (*P.-H. Chen, et al, 2012*) (*Amarenco, et al, 2009*)

Los investigadores de TOAST definieron 11 categorías del accidente cerebrovascular, que los resumieron en 5 grupos: (*Adams, et al, 1993*)

Enfermedad oclusiva de pequeños vasos (lacunar): isquemia de pequeño tamaño (menor de 1.5 cm de diámetro) en el territorio de una arteria perforante cerebral, que habitualmente ocasiona un síndrome lacunar. Se puede dar en pacientes con antecedentes de hipertensión u otros factores de riesgo.

Infarto cardioembólico: isquemia generalmente de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical, en el que se evidencia, en ausencia de otra etiología, como en cardiopatías.

Infarto aterotrombótico (aterosclerosis de arteria grande): isquemia generalmente de tamaño medio a grande, topografía cortical o subcortical, con localización carotídea, en el que se pueden cumplir con alguno de los siguientes criterios:

Aterosclerosis con estenosis: estenosis mayor o igual al 50% del diámetro luminal u oclusión de la arteria extracraneal correspondiente o de la arteria intracraneal de gran calibre.

Aterosclerosis sin estenosis: presencia de placas o de estenosis inferior al 50% en las mismas arterias de la otra etiología y en presencia de al menos dos de los siguientes factores de riesgo: edad mayor a 50 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo o hipercolesterolemia.

Infarto cerebral de causa habitual: isquemia de tamaño variable de localización cortical o subcortical, en territorio carotídeo en un paciente en el que se ha descartado el origen aterotrombótico, cardioembólico o lacunar.

Infarto cerebral de origen no determinado: isquemia de tamaño medio o grande, de localización cortical o subcortical, en terreno carotideo, en el que, tras un exhaustivo estudio diagnóstico, se ha descartado los otros subtipos.

4.4 Aterosclerosis

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica con una afectación multifactorial caracterizada por el envejecimiento y la pérdida de elasticidad de las paredes arteriales. La calcificación arterial en los principales vasos sanguíneos fuera del cerebro se relacionado con el riesgo de accidentes cerebrovasculares. (Bengtsson et al, 2014).

El nivel de colesterol elevado en plasma es el principal impulsor del desarrollo de la aterosclerosis, aunque puede estar acompañado de otros factores de riesgo como la hipertensión, diabetes, tabaquismo, género masculino y biomarcadores inflamatorios (proteína C reactiva, citosinas, etc). (Falk, 2006)

La periodontitis y la aterosclerosis son enfermedades inflamatorias crónicas y se ha sugerido que la periodontitis es un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) y que existe una relación causal entre las dos enfermedades (Hansen et al, 2016).

4.5 Asociación de la Enfermedad periodontal con la isquemia vascular cerebral

La periodontitis está relacionada con un aumento de marcadores de inflamación sistémica a través de la exposición a bacterias Gram-negativas, que están implicados en la etiología de la aterosclerosis y el accidente cerebrovascular (Lafon et al., 2014).

Se han realizado estudios in vitro en animales, demostrando como la *P. gingivalis*, bacteria presente en la periodontitis contribuye a la inflamación vascular (Aarab et al, 2015).

La enfermedad vascular (ECV) y particularmente en la aterosclerosis involucra múltiples componentes del sistema inmune innato y adaptativo que conducen a una respuesta inflamatoria dentro de la lesión ateromatosa (Libby et al., 2009).

Las bacterias periodontales pueden inducir procesos inflamatorios en los vasos sanguíneos, que incluyen citocinas inflamatorias sistémicas producidas localmente y agentes quimiotácticos que provocan cambios en el endotelio, tales como la regulación positiva de las moléculas de adhesión. Estos cambios promueven las interacciones con los leucocitos, como los monocitos, que promueven la migración de leucocitos a la capa íntima de la arteria. Las rayas de lípidos, formadas por lipoproteínas de baja densidad

modificadas (LDL) dentro de macrófagos y células dendríticas (DC) en la capa íntima, pueden iniciar y propagar esta respuesta inflamatoria (*Schenkein & Loos, 2013*).

La inflamación es un componente central de las alteraciones de la pared arterial llevando a la aterosclerosis. Los eventos inflamatorios a largo plazo tales como la periodontitis pueden contribuir a la aterosclerosis (*Kapellas et al., 2014*).

La periodontitis crónica se asocia con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares a través de la inflamación sistémica como la etiopatogénica más importante. La biología potencial subyacente a la asociación entre estas dos enfermedades incluye mecanismos indirectos y directos. En el mecanismo indirecto los mediadores son citoquinas inflamatorias, que son producidas por las células gingivales como respuesta del huésped al patógeno bacteriano. Los mecanismos directos incluyen bacteriemia e infección de la pared vascular por patógenos periodontales. (*Palm et al., 2014*).

Las infecciones periodontales crónicas, iniciadas por biopelículas microbianas gram-negativas asociadas al diente, también pueden inducir indirectamente la activación endotelial o la disfunción a través de un estado de inflamación sistémica como lo demuestran las proteínas plasmáticas de fase aguda elevadas; citocinas proinflamatorias tales como interleucina-1 (IL-1), IL-6 y factor de necrosis tumoral, y la familia de metaloproteinasas de matriz (MMP) (*Kurita-Ochiai & Yamamoto, 2014*).

En un estudio realizado a pacientes con aterosclerosis y accidentes cerebrovasculares isquémicos, se encontró la presencia de la proteína C reactiva (PCR) con sus niveles elevados, estos pacientes también presentaban bajo nivel de colesterol. La proteína C reactiva se encuentra presente en procesos inflamatorios e infecciosos crónicos. Las infecciones orales, como la periodontitis crónica elevan los niveles sistémicos del PCR. Es concebible que la proteína C reactiva elevada, acompañado de otros mediadores inflamatorios pueden aumentar la actividad de inflamación en las lesiones ateroscleróticas ya existentes aumentando el riesgo de un accidente cerebrovascular isquémico (*Aarabi et al., 2015*).

Se han propuesto múltiples mecanismos para vincular los estímulos inflamatorios e infecciosos para el desarrollo y progresión de la disfunción endotelial. Durante la periodontitis la ulceración del epitelio y la lisis de los tejidos periodontales más profundos facilitan una mayor translocación de bacterias orales (LPS) en el torrente sanguíneo,

llegan a producir una inflamación. De manera similar los mediadores proinflamatorios del periodonto pueden provocar efectos sistémicos si se infiltran en el torrente sanguíneo (*Moutsopoulos et al;2006*).

La disfunción endotelial se caracteriza por un aumento en la permeabilidad y en la reactividad vascular además de una mayor agregación plaquetaria y adhesión de leucocitos a las células endoteliales y proliferación del músculo liso endotelial. Se debe a un aumento en el estrés oxidativo en la pared vascular que se atribuye a la activación del NADPH oxidasa y una disminución en la síntesis de óxido nítrico (*Sierra, 2011*).

La enfermedad periodontal y la inflamación crónica contribuyen tanto a la disfunción endotelial como al infarto cerebral isquémico y parece probable que dicha inflamación oral se asocie con un mayor riesgo de infarto lacunar, que causa demencia, deterioro cognitivo y deterioro leve de la memoria, sin embargo, hasta la fecha no se han abordado la asociación entre dichos factores (*Leira, 2016*).

Hay evidencia emergente que los eventos inflamatorios fuera del cerebro que ocurren antes, durante y después del EVC influyen notablemente en la susceptibilidad y el resultado del mismo (*Mcoll et al; 2009*).

La inflamación periodontal activa puede contribuir a un estado protrombótico a través de bacteriemia recurrente, activación plaquetaria y factores de coagulación elevados, lo que aumenta el riesgo de cardioembolismo y accidente cerebrovascular criptogénico (*Grau, 2004*).

Los pacientes con periodontitis severa han presentado elevados niveles de los mediadores proinflamatorios (como IL-1, IL-6, proteína C reactiva (PCR) y fibrinógeno) y aumento números de neutrófilos en la sangre (*Schenkein, et al;2020*).

Un estudio que involucró a 11,869 individuos mostró que la falta de mantenimiento de la higiene oral se asoció con una elevada inflamación sistémica de bajo grado y mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (*Oliveira, et al; 2010*).

5. MATERIALES Y METODOS

5.1 UNIVERSO DE ESTUDIO

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de isquemia vascular cerebral que ingresaron al área de neurología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, con diagnóstico de infarto cerebral por clínica y estudio de imagen.

Fueron evaluados 35 pacientes, este procedimiento se realizó mientras su internamiento en el Hospital Universitario.

Criterios de selección: pacientes con diagnóstico de isquemia vascular cerebral y enfermedad periodontal

Criterios de Inclusión: Pacientes con diagnóstico de isquemia vascular cerebral y enfermedad periodontal, otras variables como antecedentes de isquemia vascular cerebral, diabetes, dislipidemia, hipertensión, tabaquismo.

Criterios de exclusión: Pacientes edentúlos, pacientes sin diagnóstico de isquemia vascular cerebral, pacientes cuyo estado general no permita el examen periodontal, con uso de antibioticoterapia previo al examen dental y se eliminaron a pacientes que rechazaron su participación. Las hemorragias cerebrales se excluyeron mediante neuroimagen en todos los pacientes.

5.2 DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS

- FASE DE SELECCIÓN DE PACIENTES (Se llevó a cabo durante el internamiento de los pacientes)
 - Sede Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, donde son recibidos en el área de neurología por presentar un diagnóstico de infarto cerebral.
 - Se les realizó una valoración clínica, estudios de laboratorio y ultrasonido doppler carotideo por parte del departamento de neurología del hospital.
- FASE DE VALORACION PERIODONTAL Y TOMA DE SALIVA
 - Se realizará la valoración periodontal a pacientes con diagnóstico de isquemia vascular cerebral, utilizando el índice de la enfermedad periodontal de CPITN (*Ainamo, et al; 1982*), la boca se divide en sextantes, se examinan los dientes índices, que son: 17-16, 11, 26-27, 36-37, 31, 46-47., En cada sextante se anota la peor de las puntuaciones de los dientes índice, y si éstos no están presentes, se examinan todos los demás dientes del sextante, anotando la puntuación del diente más afectado.
 - Para efectuar el examen se realizan seis puntos de sondaje en cada diente (punto mesio bucal, medio bucal, disto bucal y los puntos correspondientes en lingual).

Para ello se utiliza una sonda específicamente diseñada con una bolita de 0,5 mm de diámetro en su extremo y marcada en negro la zona comprendida entre los 3,5 mm y los 5,5 mm. Existe una variante de dicha sonda, que además incluye marcas a los 8,5 y 11,5 mm. La sonda debe usarse con poca presión (20-25 g) para no lesionar la encía y debe seguir la configuración anatómica de la superficie del diente.

- Posteriormente, son clasificados bajo los siguientes criterios:

CODIGO	CRITERIO
0	Ausencia de signos patológicos
1	Existe sangrado al sondear No hay cálculo. No tiene bolsa (sondaje menor de 3,5 mm).
2	Presencia de cálculo y/o obturaciones desbordantes.
3	Bolsa periodontal menor de 3,5 mm (banda negra parcialmente oculta).
4	Bolsa periodontal de 5,5 mm o más (banda negra completamente oculta).

- Una vez evaluados periodontalmente, se procedió a la recolección de saliva; la cual se llevó a cabo de la siguiente forma: se recolecto la saliva no estimulada, con babeo pasivo en tubos de plásticos estériles, posteriormente eran etiquetados y guardados en refrigeración para después ser procesadas.
- FASE DE REALIZACIÓN DE PRUEBAS A LAS MUESTRAS OBTENIDAS
- Una vez obtenida las muestras de saliva se les realizó pruebas rápidas de ELISA (Salimetrics), para obtener un perfil inmunológico del paciente.

CUANTIFICACION EN SALIVA DE LAS INTERLEUCINAS 1β y 6

Se realizó por medio de una prueba de Elisa (Salimetrics)

Procedimiento:

- Se tomaron 20µl de saliva y se colocaron en los tubos con diluyente.
- Se ponen a mezclar, después de esto se colocan en la gradilla 100µl de las muestras (fig.1)
- Después de esto, se ponen a agitar por una hora a 500 rpm a temperatura ambiente (fig.2)
- Se diluye al 1X 50 ml de sustancia buffer y 450 ml de agua (solución de lavado fig.3)
- Se colocan 100µl del conjugado, se tapa y se pone a rotar por 2 horas a 500 rpm en un cuarto con temperatura ambiente.
- Se lava nuevamente con la solución buffer 4 veces.

- Se diluye 36 μ l de Streptavidin HRP 1:200 a 6 ml de IL-1 β Assay diluent y se coloca la solución de streptavidin- HRP 100 μ l (fig.4)
- Se coloca en la mezcladora 500 rpm a 20 minutos.
- Se vuelve a lavar 4 veces con solución buffer.
- Se agregan 100 μ l TBM substrate solution (fig.5)
- Se pone en el mezclador a 500 rpm cubierto por 20 minutos.
- Se agregan 50 μ l de stop solution se pone en el mezclador por 3 minutos a 500 rpm.
- Posterior a todo esto se realiza una lectura a 450 nm (fig.6)



Fig. 1 Diluyente IL-1 β



Fig. 2 Agitación de las muestras a 500 rpm



Fig. 3 Solución de lavado

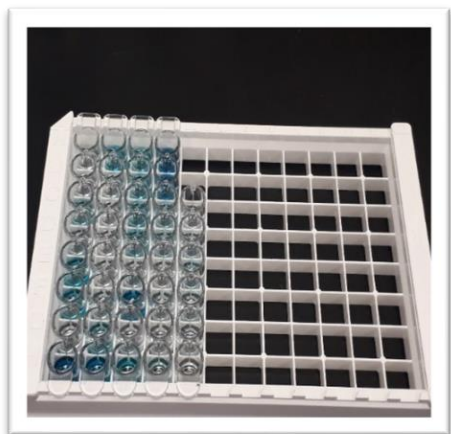


Fig. 4 Colocación de la solución de streptavidin- HRP 100 μ l

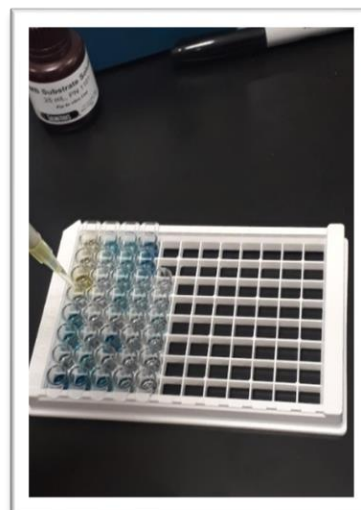


Fig. 5 Colocación del substrate solution



Fig. 6 Lectura de los resultados

RESULTADOS

En el total de los 35 pacientes evaluados se obtuvo que 27 (77.1%) de ellos eran del género masculino y 8 (22.9%) eran pertenecientes al género femenino. Obteniendo en este último un mayor nivel de las interleucinas IL-1 β e IL-6 respecto al género masculino con 1719.5 ± 1478.4 pg/ml y 447.9 ± 1212.5 pg/ml, respectivamente.

En los pacientes distribuidos por los grupos de edad se pudo observar que el comportamiento de la IL-1 β iba en disminución conforme el rango de edad aumentaba, obteniendo que el rango entre 22 a 41 años (2.8%) mostro un incremento 1530.6 ± 0.0 pg/ml, a partir de los siguientes rangos ya iba es descenso 46 a 61 años (48.6%) 1506.8 ± 1558.8 pg/ml, 67 a 79 años (48.6%) 1253.9 ± 1454.0 pg/ml.

A diferencia de la IL-6 se observó un aumento en su concentración conforme el rango de edad avanzaba, en los pacientes de 22 a 41 años (2.8%) fue 6.0 ± 0.0 pg/ml, 46 a 61 años (48.6%) fue 220.9 ± 831.8 pg/ml, y en este último grupo de edad de 67 a 79 (48.6%) años hay un aumento de la IL-6 de 222.639 ± 832.1 pg/ml.

Dentro de la clasificación de la enfermedad periodontal obtuvimos que los pacientes con periodonto sano (código 0), presentaban una concentración más elevada de IL-1 β 1962.1 ± 1692 .pg/ml al igual que la IL-6 582.8 ± 1403.8 pg/ml. Seguido por los pacientes que presentaron al sondaje bolsas periodontales de 3.5 a 5.5mm (código 3) IL-1 β 1580.7 ± 1514.0 pg/ml, IL-6 238.4 ± 856.9 pg/ml.

En el subtipo de los accidentes cerebrovasculares evaluados, se obtuvo que el más frecuente dentro de la muestra fue el aterotrombótico, presentándose en 13 (37.1%) de los casos. Realizando una comparación con los niveles de las interleucinas IL-1 β , el que mostro un incremento de ella fue el subtipo no determinado que se presentó en 10 (28.6%) de los pacientes, con un nivel de la IL-1 β de 1772.4 ± 1552.1 pg/ml y seguido por el subtipo de pequeños vasos/lacunar que se presentó en 7 (20%) de los pacientes con una concentración de 1464.1 ± 1339.8 pg/ml.

Genero	TOTAL, N=35			P
	n (%)	IL-1 β	IL-6	
		pg/mL		
Masculino	27 (77.1)	1285.4 \pm 1478.1	146.8 \pm 660.5	IL-1 β , $p \geq 0.05$
Femenino	8 (22.9)	1719.5 \pm 1478.4	447.9 \pm 1212.5	IL-6, $p \geq 0.05$
Edad				
22 a 41	1 (2.8)	1530.6 \pm 0.0	6.0 \pm 0.0	IL- 1 β , $p \geq 0.05$
42 a 61	17 (48.6)	1506.8 \pm 1558.8	220.9 \pm 831.8	IL-6, $p \geq 0.05$
62 a 79	17 (48.6)	1253.9 \pm 1454.0	222.639 \pm 832.1	
Enfermedad periodontal				
Código 0	6 (17.1)	1962.1 \pm 1692.1	582.8 \pm 1403.8	IL-1 β , $p \geq 0.05$
Código 1	0 (0.0)	0	0	IL-6, $p \geq 0.05$
Código 2	4 (11.4)	1076.3 \pm 1599.4	26.7 \pm 31.4	
Código 3	16 (45.7)	1580.7 \pm 1514.0	238.4 \pm 856.9	
Código 4	9 (25.7)	787.7 \pm 1155.8	14.1 \pm 9.7	
Subtipo de la IVC				
Aterotrombótico	13 (37.1)	1249.3 \pm 1552.3	289.3 \pm 950.1	IL-1 β , $p \geq 0.05$
Pequeño vaso	7 (20.0)	1464.1 \pm 1339.8	14.3 \pm 11.4	IL-6, $p \geq 0.05$
Cardioembólico	5 (14.3)	849.3 \pm 1473.0	707.9 \pm 1532.1	
No determinado	10 (28.6)	1772.4 \pm 1552.1	14.5 \pm 9.7	
Diabetes				
Sí	20 (57.1)	1126.4 \pm 1421.1	15.9 \pm 16.4	IL-1 β , $p \geq 0.05$
No	15 (42.9)	1728.9 \pm 1506.7	481.9 \pm 1205.0	IL-6, $p \leq 0.05$
Hipertensión Arterial				
Sí	22 (62.9)	1543.189 \pm 1537.3	327.2 \pm 1010.2	IL-1 β , $p \geq 0.05$
No	13 (37.1)	1116.3 \pm 1358.6	26.7 \pm 47.1	IL-6, $p \geq 0.05$
Antecedente de IVC				
Sí	5 (14.3)	1179.3 \pm 1364.1	12.1 \pm 5.1	IL-1 β , $p \geq 0.05$
No	30 (85.7)	1418.8 \pm 1503.7	249.5 \pm 870.1	IL-6, $p \geq 0.05$
Dislipidemia				
Sí	2 (5.7)	88.2 \pm 29.3	9.6 \pm 1.1	IL-1 β , $p \geq 0.05$

No	33 (94.3)	1463.2±1475.8	228.1±831.1	IL-6, $p \geq 0.05$
Tabaquismo				
Sí	21 (60.0)	974.4±1315.9	21.8±35.6	IL-1 β , $p \leq 0.05$
No	14 (40.0)	1999.9±1514.0	506.3±1246.5	IL-6, $p \leq 0.05$

Tabla 1. Descripción de datos sociodemográficos e historia clínica de los pacientes en estudio respecto a citocinas.

El subtipo que mostro un incremento de la IL-6 fue el cardioembólico el cual se presentó en 5 (14.3%) de la muestra evaluada, con un nivel de 707.9±1532.1pg/ml.

La diabetes tuvo una prevalencia en 20 (57.1%) de los pacientes, pero, los pacientes que no presentaban diabetes de los cuales eran 15 (42.9%), presentaron un mayor nivel de la interleucina IL-1 β 1728.9±1506.7 pg/ml y IL-6 481.9±1205.0 pg/ml.

La hipertensión arterial se mantuvo presente en 22 (62.9%) de los casos evaluados, los cuales mostraron niveles elevados de la IL-1 β = 1543.189±1537.3 y la IL-6 =327.2±1010.2.

Al evaluar los antecedentes de otros accidentes cerebro vasculares, obtuvimos que en 30 (85.7%) de los pacientes no había antecedentes. Siendo este grupo el que presento altos niveles de la IL-1 β = 1418.8±1503.7 pg/ml y IL-6 =249.5±870.1 pg/ml.

La dislipidemia se encontró negativa en 33 (94.3%) en los pacientes, siendo estos mismos quienes presentaron un incremento en la IL-1 β = 1463.2±1475.8 pg/ml y en la IL-6 = 228.1±831.1 pg/ml.

El tabaquismo fue positivo en 21 (60.0%) de los pacientes, pero solo los pacientes que se encontraban negativos, de los cuales son 14 (40%) de los casos, mostraron niveles elevados de las interleucinas, estando la IL-1 β = 1999.9±1514.0 pg/ml y la IL-6 506.3±1246.5 pg/ml.

Tabla 2. Perfil inmunológico de los pacientes en estudio

	Media ± DE
IL-1β	1384.6 ± 1467.9
IL-6	215.6 ± 807.9
Proteína C Reactiva	3.3 ± 5.9
Colesterol	155.9 ± 52.1
Triglicéridos	170.5 ± 100.9
HDL	34.2 ± 7.8
LDL	85.5 ± 39.3
VLDL	33.9 ± 18.9

En la tabla 2 se muestra una evaluación del perfil inmunológico de los 35 pacientes, donde se puede señalar que la IL-1 β tiene una concentración de 1384.6 ± 1467.9 pg/ml, siendo este el único valor que se encuentra elevado.

Tabla 3. Relación de la enfermedad periodontal con parámetros clínicos

		Enfermedad Periodontal - Clasificación									
		Código 0		Código 1		Código 2		Código 3		Código 4	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
PCR	<10 mg/L	6	(17.1)	0	(0.0)	3	(8.6)	14	(40.0)	8	(22.9)
	>10 mg/L	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	2	(5.7)	1	(2.9)
TG	<150 mg/dL	4	(11.4)	0	(0.0)	1	(2.9)	11	(31.4)	5	(14.3)
	>150 mg/dL	2	(5.7)	0	(0.0)	3	(8.6)	5	(14.3)	4	(11.4)
Colesterol	<200 mg/dL	6	(17.1)	0	(0.0)	2	(5.7)	14	(40.0)	8	(22.9)
	>200 mg/dL	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(5.7)	1	(2.9)
HDL	<40 mg/dL	4	(11.4)	0	(0.0)	4	(11.4)	10	(28.6)	7	(20.0)
	>40 mg/dL	2	(5.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(17.1)	2	(5.7)
LDL	<130 mg/dL	6	(17.1)	0	(0.0)	2	(5.7)	15	(42.9)	8	(22.9)
	>130 mg/dL	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	1	(2.9)	1	(2.9)
VLDL	<30 mg/dL	4	(11.4)	0	(0.0)	1	(2.9)	10	(28.6)	5	(14.3)
	>30 mg/dL	2	(5.7)	0	(0.0)	3	(8.6)	6	(17.1)	4	(11.4)

En la tabla 3 podemos observar los valores de parámetros clínicos como el PCR y perfil de lípidos y su asociación con el grado de enfermedad periodontal. Podemos observar que los pacientes que presentan al sondaje bolsas periodontales de 3.5 a 5.5mm (código 3) mostraron niveles elevados de triglicéridos 5 (14.3%).

Los niveles de HDL mientras menor sea su concentración, mayor riesgo de padecer un ataque cardiaco. El cual se observó en concentraciones menores (<40 mg/dL) en 10 (28.6%) dentro de los pacientes clasificados con código 3.

Dentro de los pacientes con código 3, 15 (42.9%) niveles bajos de LDL (<130mg/dl).

En 6 (17.1%) de los pacientes con bolsas periodontales de 3.5 a 5.5mm (código 3) manifestaron una concentración elevada de VLDL(>30mg/dL).

Tabla 4. Relación de los subtipos de IVC con los parámetros clínicos

Concentración mg/dL		Subtipo			
		Aterotrombótico n (%)	Pequeño vaso n (%)	Cardioembólico n (%)	No determinado n (%)
PCR	<10	12(34.3)	7(20.0)	4(11.4)	8 (22.9)
	>10	1(2.9)	0(0.0)	1(2.9)	2(5.7)
Colesterol total	<200	12(34.3)	5(14.3)	3(8.6)	10(28.6)
	>200	1(2.9)	2(5.7)	2(5.7)	0(0.0)
Triglicéridos	<150	8(22.9)	4(11.4)	3(8.6)	6(17.1)
	>150	5(14.3)	3(8.6)	2(5.7)	4(11.4)
HDL	<40	11(31.4)	5(14.3)	3(8.6)	6(17.1)
	>40	2(5.7)	2(5.7)	2(5.7)	4(11.4)
LDL	<130	12(34.3)	6(17.1)	3(8.6)	10(28.6)
	>130	1(2.9)	1(2.9)	2(5.7)	0(0.0)
VLDL	<30	8(22.9)	3(8.6)	3(8.6)	6(17.1)
	>30	5(14.3)	4(11.4)	2(5.7)	4(11.4)

Dentro del análisis que podemos observar en la tabla 4; se aprecia que en el subtipo aterotrombótico hay 5 (14.3%) pacientes que presentaban una concentración elevada de triglicéridos (>150mg/dL).

En este mismo subtipo se encuentran que 11 (31.4%) de los pacientes presentaron valores de HDL menor a 40 mg/dl.

Tabla 5. Grado de periodontitis asociada a los subtipos de I.V.C

Subtipos	Enfermedad Periodontal - Clasificación									
	Código 0		Código 1		Código 2		Código 3		Código 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
aterotrombótico	2	(5.7)	0	(0.0)	1	(2.9)	7	(20.0)	3	(8.6)
pequeño vaso	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(2.9)	4	(11.4)	1	(2.9)
cardioembólico	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(5.7)	0	(0.0)	1	(2.9)
No determinado	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(14.3)	4	(11.4)

Al evaluar el estadio periodontal con los subtipos de la isquemia vascular cerebral, tenemos como evidencia que se presentó en 7 (20.0%) de los pacientes del estudio con bolsa periodontal de 3.5 a 5.5mm (código 3) y el subtipo de I.V.C aterotrombótico.

En el subtipo de pequeños vasos/ lacunar 4 (11.4%) de los pacientes que lo presentaron están también dentro de la clasificación del código 3.

Dentro del subtipo cardioembólico vemos que hay una presencia con el mismo porcentaje de pacientes de 2 (5.7%), en las clasificaciones de pacientes con código 0 (periodonto sano) y pacientes con código 2 (Presencia de cálculo).

De los 5 (14.3%) pacientes con el subtipo no determinado presentaban bolsas periodontales de 3.5 a 5.5mm (código 3).

DISCUSION

En el presente estudio se investigó la asociación de la enfermedad periodontal a la isquemia vascular cerebral.

Tomando en cuenta que la enfermedad periodontal, puede llegar a producir una inflamación sistémica y con esto aumentar el factor de riesgo de un accidente cerebrovascular. Decidimos medir el nivel de las interleucinas proinflamatorias IL-6 y IL-1 β , ya que estas se encuentran presentes en ambas afectaciones.

Podemos confirmar esto con la literatura, que respalda el aumento de las interleucinas en respuesta a un proceso inflamatorio; en el caso de la IL-1 β que puede estar presente en sitios de resorción ósea, proliferación y diferenciación celular en respuesta a estímulos inflamatorios como el LPS bacteriano. (*Ma L, et al, 2015*) (*Oh H, et al 2015*).

Bathool, et al, 2018, confirma la participación de la IL-6 en respuestas inmunes específicas, teniendo un papel importante en la patogénesis y la detección de la periodontitis crónica.

Como respuesta a un proceso inflamatorio inicial posterior a las muerte neural y glial, se liberan citosinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 1 beta (IL-1 β) y la interleucina 6 (IL6); los radicales libres de oxígeno (ROS); el óxido nítrico (NO), y las proteasas (*Iadecola & Anrather 2011*).

Al valorar los niveles de las interleucinas proinflamatorias, los pacientes que presentaron un periodonto sano, fueron quienes presentaron los niveles mas elevados. Mas, sin embargo, al tomar en cuenta otras variables, como los son el subtipo del IVC, el perfil de lípidos y la presencia de enfermedad periodontal.

Podemos destacar que hay una correlación entre los pacientes del código 3 (sondaje periodontal de 3.5 a 5.5mm) con el subtipo de IVC aterotrombótico y los valores de triglicéridos elevados, como el HDL disminuido y el VLDL aumentado. Siendo este grupo los segundos en obtener valores elevados de las interleucinas tanto IL-6 como la IL-1 β .

Dado a su origen crónico e infeccioso la enfermedad periodontal puede asociarse a mediadores de inflamación en la circulación sanguínea contribuyendo a la exacerbación de varias enfermedades, siendo un proceso inflamatorio local puede inducir un estado inflamatorio sistémico a través de la diseminación de citosinas proinflamatorias o bacterias desde los sitios orales a extraorales.

Los valores de los marcadores inflamatorios pudieran verse comprometido después del EVC. Mas sin embargo hay estudios que respaldan que las infecciones tanto crónicas como agudas los aumentan siendo una condición que favorece las condiciones de riesgo de padecer un EVC (*Palm et al;2014*).

La inflamación procedente por el IVC y la infección podrían hacer una convergencia y mediar una amplificación de la reacción inflamatoria post-isquémica como resultado de la preactivación inmune.

La periodontitis puede afectar las condiciones inflamatorias metabólicas al aumentar la carga inflamatoria sistémica. En este sentido, la periodontitis se asocia con niveles elevados en suero del LDL, triglicéridos y niveles reducidos de lipoproteína HDL.

Los triglicéridos no son directamente aterogénicos, pero representan un importante biomarcador de riesgo de accidentes cerebrovasculares, debido a su asociación con proteínas pro-aterogénicas favoreciendo así a la formación de placas ateromatosas. (*talayero y Sacks 2011*). Así como también podemos ver que hay un aumento del VLDL el cual ayuda a la transportación de los triglicéridos hacia los tejidos.

El HDL tiene el potencial al estar aumentando de reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares, ya que esta tiene una acción protectora cardiovascular antioxidante, antiagregante plaquetario, antiapoptótica y antiinflamatoria; pero en este caso los pacientes presentaron una disminución del HDL. Dicha disminución es la anomalía más prevalente en pacientes con enfermedad coronaria precoz (*D' Aiuto, et al, 2013*).

Pussinen et al 2009, sugiere indirectamente que la periodontitis podría reducir el papel protector de la HDL en la aparición del EVC.

Todo lo anterior, lo podemos ver reflejado en que el subtipo del IVC con mayor presencia fue el aterotrombótico que es la consecuencia clínica de la enfermedad ateromatosa que afecta a los troncos supraaórticos y a las grandes arterias intracraneales. Seguido por los subtipos no determinado y el lacunar.

Souvik, et al; 2018 realiza un reporte donde mencionada la relación de la enfermedad periodontal con los accidentes cerebrovasculares de los subtipos cardioembólico y aterotrombótico. En dicho estudio se hace mención que los EVC del subtipo aterotrombótico puede ser secundario a una aterotrombosis en la vascularización cerebral.

Contrario a lo que menciona Taguchi et al; 2013, señalando que el aumento de la enfermedad periodontal tendió a estar asociada con un mayor número de infartos lacunares. El envejecimiento, la hipertensión, la poca actividad física y la diabetes mellitus también estuvieron asociadas significativamente con el número de infartos lacunares.

Por otro lado, encontramos que un estudio realizado en ratas, donde se indujeron a padecer enfermedad periodontal, para posteriormente medir el grado de inflamación. Se obtuvo que la enfermedad periodontal no tuvo una relevancia en la alteración de la inflamación sistémica, considerándola como inflamación de grado leve.

Mas, sin embargo, sugiera que pudiera ser una variable independiente más aunado a comorbilidades, tales como la edad, tabaquismo, obesidad pudieran contribuir a ser un factor de riesgo para un EVC (*Oboyle et al; 2019*).

El envejecimiento, los medicamentos, los suplementos dietéticos, el tabaquismo, así como las enfermedades orales y sistémicas pueden modificar el nivel de las citocinas en saliva. (*Maciejczyk; et al;2021*)

Tomando en cuenta otras comorbilidades relacionadas como factores de riesgo del IVC y con el aumento de las citocinas proinflamatorias. Vemos que los resultados mostraron que los pacientes no diabéticos, los no fumadores, sin dislipidemia, paciente sin antecedentes de IVC presentaron niveles elevados de las interleucinas, como los pacientes hipertensos.

Algunos marcadores inflamatorios sistémicos pueden indicar la gravedad de la inflamación y sus niveles se han asociado con ECV, incluida la hipertensión (*Vidal 2009*).

Con estos resultados, pudiéramos descartar otras comorbilidades en los pacientes, destacando la enfermedad periodontal y la hipertensión como uno de los principales factores de riesgo a padecer IVC en estos pacientes. Ya que ambas están presentes y contribuyen al aumento de las interleucinas proinflamatorias, favoreciendo a la inflamación sistémica, la cual es considerada como un importante factor de riesgo para el desarrollo de una IVC.

CONCLUSION

En este estudio podemos concluir que la enfermedad periodontal no se limita a la cavidad oral, es una variable de exposición y dependiente con respecto a las enfermedades sistémicas.

Dejándonos ver que puede tener una participación en la inflamación sistémica, favoreciendo en conjunto con otras comorbilidades a ser factores de riesgo para un IVC.

También podemos concluir que la correlación que existe entre la enfermedad periodontal y los accidentes cerebrovasculares isquémicos, es la respuesta inflamatoria que se da en el paciente, desencadenando una respuesta inmunológica, donde son liberadas citocinas tales como la PCR, IL-6, IL-1 β , las cuales pueden alterar la respuesta endotelial, favoreciendo a la formación de ateromas.

Esto concuerda con uno de nuestros resultados, donde se aprecia que el EVC aterotrombótico es el que se presenta con una mayor frecuencia en pacientes con sondajes periodontales de 3.5 a 5.5mm.

BIBLIOGRAFIA

1. Aarabi G, et al, Interaction between periodontal disease and atherosclerotic vascular disease - Fact or fiction?. *Atherosclerosis* 2015;241(2):555–560.
2. Adams HP Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35–41.
3. Ahn, Y.-B., Shin, M.-S., Han, D.-H., Sukhbaatar, M., Kim, M.-S., Shin, H.-S., & Kim, H.-D. (2016). Periodontitis is associated with the risk of subclinical atherosclerosis and peripheral arterial disease in Korean adults. *Atherosclerosis*, 251(2016), 311–318. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.898>
4. Amar, S., & Leeman, S. (2013). Periodontal innate immune mechanisms relevant to obesity. *Molecular Oral Microbiology* (Vol. 28). <https://doi.org/10.1111/omi.12035>
5. Barksby HE, Lea SR, Preshaw PM, Taylor JJ. The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. *Clin Exp Immunol* 2007: 149:217–225.
6. Batool, H., Nadeem, A., Kashif, M., Shahzad, F., Tahir, R., & Afzal, N. (2018). Salivary Levels of IL-6 and IL-17 Could Be an Indicator of Disease Severity in Patients with Calculus Associated Chronic Periodontitis. *BioMed research international*, 2018, 8531961. <https://doi.org/10.1155/2018/8531961>
7. Bawankar, P. v., Kolte, A. P., & Kolte, R. A. (2018). Evaluation of stress, serum and salivary cortisol, and interleukin-1 β levels in smokers and non-smokers with chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 89(9), 1061–1068. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0028>
8. Bengtsson, V. W., Persson, G. R., & Renvert, S. (2014). Assessment of carotid calcifications on panoramic radiographs in relation to other used methods and relationship to periodontitis and stroke: a literature review. *Acta Odontologica Scandinavica*, 72(6), 401–12. <https://doi.org/10.3109/00016357.2013.847489>
9. Boillot, A., Demmer, R. T., Mallat, Z., Sacco, R. L., Jacobs, D. R., Benessiano, J., ... Desvarieux, M. (2015). Periodontal microbiota and phospholipases: The Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Atherosclerosis*, 242(2), 418–423. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.039>
10. Buchmann AF, Laucht M, Schmid B, Wiedemann K, Mann K, Zimmermann US. Cigarette craving increases after a psychosocial stress test and is related to cortisol stress responses but not to dependence scores in daily smokers. *J Psychopharmacol* 2010;24(2):247-255.
11. Cai, Y., Kobayashi, R., Hashizume-Takizawa, T., & Kurita-Ochiai, T. (2014). Porphyromonas gingivalis infection enhances Th17 responses for development of atherosclerosis. *Archives of Oral Biology*, 59(11), 1183–1191. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.07.012>
12. Contreras, A., Moreno, S. M., Jaramillo, A., Pelaez, M., Duque, A., Botero, J. E., & Slots, J. (2015). Periodontal microbiology in Latin America. *Periodontology* 2000, 67(1), 58–86. <https://doi.org/10.1111/prd.12074>

13. Costa, P.P., et al., Salivary interleukin-6, matrix metalloproteinase-8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes. *J Periodontol*, 2010. 81(3): p. 384-91.
14. Dai, R., Lam, O. L. T., Lo, E. C. M., Li, L. S. W., & McGrath, C. (2017). A randomized clinical trial of oral hygiene care programmes during stroke rehabilitation. *Journal of Dentistry*, 61, 48–54. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2017.04.001>
15. Dai, R., Lam, O. L. T., Lo, E. C. M., Li, L. S. W., Wen, Y., & McGrath, C. (2015). A systematic review and meta-analysis of clinical, microbiological, and behavioural aspects of oral health among patients with stroke. *Journal of Dentistry*, 43(2), 171–180. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2014.06.005>
16. Diouf, M., Basse, A., Ndiaye, M., Cisse, D., Lo, C. M., & Faye, D. (2015). Stroke and periodontal disease in Senegal: case e control study, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2015.02.033>
17. Favate, A. S., & Younger, D. S. (2016). Epidemiology of Ischemic Stroke. *Neurologic Clinics*, 34(4), 967–980. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.013>
18. Friedewald, V. E., Kornman, K. S., Beck, J. D., Genco, R., Goldfine, A., Libby, P., ... Roberts, W. C. (2009). The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: Periodontitis and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *American Journal of Cardiology*, 104(1), 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.05.002>
19. Funaki, S., Tokutomi, F., Wada-Takahashi, S., Yoshino, F., Yoshida, A., Maehata, Y., ...Takahashi, S. suke. (2016). Porphyromonasgingivalis infection modifies oral microcirculation and aortic vascular function in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHRSP). *MicrobialPathogenesis*, 92, 36–42. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2015.12.009>
20. Gani DK, Mallineni SK, Ambalavanan, Ramakrishnan, Deepalakshmi, Emmadi PWest Indian Med J. 2012 noviembre; 61 (8): 826-31.
21. Genco, R. J., & Genco, F. D. (2014). Common risk factors in the management of periodontal and associated systemic diseases: The dental setting and interprofessional collaboration. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 14(SUPPL.), 4–16. <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2014.03.003>
22. Gomes-Filho, I. S., Oliveira, M. T., Cruz, S. S. da, Cerqueira, E. de M. M., Trindade, S. C., Vieira, G. O., Couto Souza, P. H., Adan, L. F. F., Hintz, A. M., Passos-Soares, J. de S., Scannapieco, F. A., Loomer, P. M., Seymour, G. J., & Figueiredo, A. C. M. G. (2022). Periodontitis is a factor associated with dyslipidemia. *Oral Diseases*, 28(3), 813–823. <https://doi.org/10.1111/odi.13779>
23. Hansen, G. M., Egeberg, A., Holmstrup, P., & Hansen, P. R. (2016). Relation of Periodontitis to Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality (from a Danish Nationwide Cohort Study). *American Journal of Cardiology*, 118(4), 489–493. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.05.036>
24. Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, Madhur MS, Marvar PJ, Thabet SR, Vinh A, Weyand CM. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension*. 2011;57:132–140. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163576
25. Holmlund, A., Lampa, E., & Lind, L. (2017). Poor Response to Periodontal Treatment May Predict Future Cardiovascular Disease. *Journal of Dental Research*, 96(7), 768–773. <https://doi.org/10.1177/0022034517701901>

26. Hussain, M., Stover, C. M., & Dupont, A. (2015). *P. gingivalis* in periodontal disease and atherosclerosis - Scenes of action for antimicrobial peptides and complement. *Frontiers in Immunology*, 6(FEB), 1–6. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00045>
27. Jaedicke, K. M., Preshaw, P. M., & Taylor, J. J. (2016). Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 70(1), 164–183.
28. Jaramillo A, Lafaurie GI, Millan LV, et al. Association between periodontal disease and plasma levels of cholesterol and triglycerides. *Colombia Medica* 2013;44:80-86.
29. Javed, F., M. Al-Askar, and K. Al-Hezaimi, Cytokine profile in the gingival crevicular fluid of periodontitis patients with and without type 2 diabetes: a literature review. *J Periodontol*, 2012. 83(2): p. 156-61.
30. Kapellas, K., Jamieson, L. M., Do, L. G., Bartold, P. M., Wang, H., Maple-Brown, L. J., ... Skilton, M. R. (2014). Associations between periodontal disease and cardiovascular surrogate measures among Indigenous Australians. *International Journal of Cardiology*, 173(2), 190–196. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.02.015>
31. Kim, E.-K., Park, E. Y., Sa Gong, J.-W., Jang, S.-H., Choi, Y.-H., & Lee, H.-K. (2017). Lasting effect of an oral hygiene care program for patients with stroke during in-hospital rehabilitation: a randomized single-center clinical trial. *Disability and Rehabilitation*, 39(22), 2324–2329. <https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1226970>
32. Kim, J. J., Kim, C. J., & Camargo, P. M. (2013). Salivary biomarkers in the diagnosis of periodontal diseases. *Journal of the California Dental Association*, 41(2), 119–124.
33. Kudo, C., Shin, W. S., Minabe, M., Harai, K., Kato, K., Seino, H., ... Takashiba, S. (2015). Analysis of the relationship between periodontal disease and atherosclerosis within a local clinical system: a cross-sectional observational pilot study. *Odontology*, 103(3), 314–321. <https://doi.org/10.1007/s10266-014-0172-3>
34. Kurita-Ochiai, T., & Yamamoto, M. (2014). Periodontal pathogens and atherosclerosis: Implications of inflammation and oxidative modification of LDL. *BioMedResearch International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/595981>
35. Lafon, A., Pereira, B., Dufour, T., Rigouby, V., Giroud, M., Béjot, Y., & Tubert-Jeannin, S. (2014). Periodontal disease and stroke: A meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Neurology*, 21(9), 1155–1161. <https://doi.org/10.1111/ene.12415>
36. Lee, Y. L., Hu, H. Y., Huang, N., Hwang, D. K., Chou, P., & Chu, D. (2013). Dental prophylaxis and periodontal treatment are protective factors to ischemic stroke. *Stroke*, 44(4), 1026–1030. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000076>
37. Ma L, Chu WM, Zhu J, Wu YN, Wang ZL. Interleukin-1 β (3953/4) C→T polymorphism increases the risk of chronic periodontitis in Asians: evidence from a meta-analysis of 20 case-control studies. *Arch Med Sci*. 2015 Apr 25;11(2):267-73. [Medline: 25995740] [PMC free article: 4424246] [doi: 10.5114/aoms.2015.50961]
38. Mahendra, J., Mahendra, L., Felix, J., & Romanos, G. E. (2014). Genetic analysis of *Porphyromonas gingivalis* (fimA), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, and red complex in coronary plaque. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 5(3), 201–207. <https://doi.org/10.1111/jicd.12030>
39. Mauprivez, C., Khonsari, R. H., Razouk, O., Goudot, P., Lesclous, P., & Descroix, V. (2016). Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant oral direct treatment: a pilot study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 122(5), e146–e155. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.06.003>

40. Merchant, A. T. (2012). Will periodontal treatment prevent heart disease and stroke? *The Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 12(4), 212–5. <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2012.09.013>
41. Michael Pittilo R. Cigarette smoking, endothelial injury and cardiovascular disease. *Int J Exp Pathol* 2000;81(4):219-230.
42. Miller CS, King CP Jr, Langub MC, Kryscio RJ, Thomas MV. Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study. *J Am Dent Assoc.* 2006 Mar;137(3):322-9. [Medline: [16570465](#)] [doi: [10.14219/jada.archive.2006.0181](#)]
43. Monea, A., Gruber, R., Nagy, E. E., & Moldovan, C. (2014). SALIVA AND SERUM LEVELS OF TNF- α AND IL-6 IN A SAMPLE OF ROMANIAN ADULT SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND PERIODONTAL DISEASE Matrix metalloproteinase expression in inflammatory conditions View project Platelet-rich fibrin (PRF) research in dentistry View project. In *Article in European Scientific Journal*. <https://www.researchgate.net/publication/261552160>
44. Ng PY, Donley M, Hausmann E, Hutson AD, Rossomando EF, Scannapieco FA. Candidate salivary biomarkers associated with alveolar bone loss: cross-sectional and in vitro studies. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007 Mar;49(2):252-60. [Medline: [17328758](#)] [PMC free article: [2258090](#)] [doi: [10.1111/j.1574-695X.2006.00187.x](#)]
45. Nibali L, Fedele S, D’Aiuto F, Donos N. Interleukin-6 in oral diseases: a review. *Oral Dis* 2012; 18: 236–243.
46. Nibali L, Rizzo M, Li Volti G et al. Lipid subclasses profiles and oxidative stress in aggressive periodontitis before and after treatment. *J Periodontal Res* 2015;50:890-6
47. Nomura, Y., Shimada, Y., Hanada, N., Numabe, Y., Kamoi, K., Sato, T., et al. (2012). Salivary biomarkers for predicting the progression of chronic periodontitis. *Archives of Oral Biology*, 57(4), 413–420.
48. Oh H, Hirano J, Takai H, Ogata Y. Effects of initial periodontal therapy on interleukin-1 β level in gingival crevicular fluid and clinical periodontal parameters. *J Oral Sci.* 2015 Jun;57(2):67-71. [Medline: [26062853](#)] [doi: [10.2334/josnusd.57.67](#)]
49. Oh H, Hirano J, Takai H, Ogata Y. Effects of initial periodontal therapy on interleukin-1 β level in gingival crevicular fluid and clinical periodontal parameters. *J Oral Sci.* 2015 Jun;57(2):67-71. [Medline: [26062853](#)] [doi: [10.2334/josnusd.57.67](#)]
50. Palm, F., Lahdentausta, L., Sorsa, T., Tervahartiala, T., Gokel, P., Bugge, F., ...Pussinen, P. (2014). Biomarkers of periodontitis and inflammation in ischemic stroke: A case-control study. *InnateImmunity*, 20(5), 511–8. <https://doi.org/10.1177/1753425913501214>
51. Pinho, M. M., Faria-Almeida, R., Azevedo, E., Conceição Manso, M., & Martins, L. (2013). Periodontitis and atherosclerosis: An observational study. *Journal of Periodontal Research*, 48(4), 452–457. <https://doi.org/10.1111/jre.12026>
52. Reichert, S., Schlitt, A., Beschow, V., Lutze, A., Lischewski, S., Seifert, T., ... Schulz, S. (2015). Use of floss/interdental brushes is associated with lower risk for new cardiovascular events among patients with coronary heart disease. *Journal of Periodontal Research*, 50(2), 180–188. <https://doi.org/10.1111/jre.12191>
53. Reichert, S., Schulz, S., Benten, A.-C., Lutze, A., Seifert, T., Schlitt, M., ...Schlitt, A. (2016). Periodontal conditions and incidence of new cardiovascular events among

- patients with coronary vascular disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 43(11), 918–925. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12611>
54. Rothman, A. M. K., MacFadyen, J., Thuren, T., Webb, A., Harrison, D. G., Guzik, T. J., Libby, P., Glynn, R. J., & Ridker, P. M. (2020). Effects of Interleukin-1 β Inhibition on Blood Pressure, Incident Hypertension, and Residual Inflammatory Risk: A Secondary Analysis of CANTOS. *Hypertension*, 477–482. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13642>
 55. Schenkein, H. A., & Loos, B. G. (2013). Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(SUPPL. 14). <https://doi.org/10.1111/jcpe.12060>
 56. Sen, S., Chung, M., Duda, V., Giamberardino, L., Hinderliter, A., & Offenbacher, S. (2017). Periodontal Disease Associated with Aortic Arch Atheroma in Patients with Stroke or Transient Ischemic Attack. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 26(10), 2137–2144. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.04.035>
 57. Sen, S., Sumner, R., Hardin, J., Barros, S., Moss, K., Beck, J., & Offenbacher, S. (2013). Periodontal disease and recurrent vascular events in stroke/transient ischemic attack patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 22(8), 1420–1427. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.06.024>
 58. Sexton WM, Lin Y, Kryscio RJ, Dawson DR 3rd, Ebersole JL, Miller CS. Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment. *J Clin Periodontol*. 2011 May;38(5):434-41. [Medline: [21480939](#)] [PMC free article: [3095429](#)] [doi: [10.1111/j.1600-051X.2011.01706.x](#)]
 59. Sfyroeras, G. S., Roussas, N., & Saleptsis, V. G. (2012). Association between periodontal disease and stroke. *YMVA*, 55(4), 1178–1184. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.10.008>
 60. Shimada Y, Komatsu Y, Ikezawa-Suzuki I, Tai H, Sugita N, Yoshie H. The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6, and C-reactive protein. *J Periodontol* 2010; 81: 1118–1123.
 61. Slots, J. (2017). Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontology* 2000, 75(1), 7–23. <https://doi.org/10.1111/prd.12221>
 62. Souza PP, Lerner UH. The role of cytokines in inflammatory bone loss. *Immunol Invest* 2013; 42: 555–622.
 63. Swati P, Gautami SP, Satheesh M. Assessment of serum levels of triglycerides, total cholesterol, highdensity lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol in periodontitis patients. *J Indian Soc Periodontol* 2013;17:30-35.
 64. Tavares, M., Lindefjeld Calabi, K. A., & San Martin, L. (2014). Systemic diseases and oral health. *Dental Clinics of North America*, 58(4), 797–814. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2014.07.005>
 65. Yamaguchi, Y., Kurita-Ochiai, T., Kobayashi, R., Suzuki, T., & Ando, T. (2015). Activation of the NLRP3 inflammasome in Porphyromonas gingivalis-accelerated atherosclerosis file:///C:/Users/Usuario1/Desktop/ARTICULOS TESIS. *Pathogens and Disease*, 73(4), 1–8. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftv011>
 66. Yasui, T., Uemura, H., Yamada, M., Matsuzaki, T., Tsuchiya, N., Noguchi, M., Yuzurihara, M., Kase, Y., & Irahara, M. (2008). Associations of interleukin-6 with interleukin-1beta, interleukin-8 and macrophage inflammatory protein-1beta in midlife women. *Cytokine*, 41(3), 302–306.

67. Yu, Y. H., Chasman, D. I., Buring, J. E., Rose, L., & Ridker, P. M. (2015). Cardiovascular risks associated with incident and prevalent periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(1), 21–28. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12335>
68. Zaremba, M., Górska, R., Suwalski, P., Czerniuk, M. R., & Kowalski, J. (2006). Periodontitis as a risk factor of coronary heart diseases? *Advances In Medical Sciences*, 51 Suppl 1, 34–39. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L46937205>
69. Zhang, L., & Yang, L. (2015). Anti-inflammatory effects of vinpocetine in atherosclerosis and ischemic stroke: A review of the literature. *Molecules*, 20(1), 335–347. <https://doi.org/10.3390/molecules20010335>
70. Zhu H, Lin X, Zheng P, Chen H. Inflammatory cytokine levels in patients with periodontitis and/or coronary heart disease. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Feb 1;8(2):2214-20. [Medline: [25973132](#)] [PMC free article: [4396332](#)]
71. You Z, Cushman M, Jenny NS, Howard G. Tooth loss, systemic inflammation and prevalent stroke among participants in the reasons for geographic and racial difference in the stroke (REGARDS) study. *Atherosclerosis* 2009;203:615-619. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.037
72. Beck JD, Offenbacher S. Systemic effects of periodontitis: epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. *J periodontol*. 2005;76 (suppl 11): 2089-2100. Doi:10.1902/jop.2005.76.11-S.2089.
73. Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JS. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral surg oral med oral pathol radiol endod* 2003;95:559. Doi:10.1067/moe.2003.107.
74. Leira, Y., López-Dequidt, I., Arias, S., Rodríguez-Yáñez, M., Leira, R., Sobrino, T., Campos, F., Blanco, M., Blanco, J., & Castillo, J. (2016). Chronic periodontitis is associated with lacunar infarct: a case–control study. *European Journal of Neurology*, 23(10), 1572–1579.
75. Moutsopoulos NM and Madianos PN. Low-grade inflammation in chronic infectious diseases: paradigm of periodontal infections. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1088: 251–264
76. Cristina Sierra. Vascular Mechanisms in the Pathogenesis of Stroke. *Curr Hypertens Rep* (2011) 13:200–207
77. Y. Leira. Chronic periodontitis is associated with lacunar infarct: a case–control study. *European Journal of Neurology* June 2016.
78. Grau, A. J., Becher, H., Ziegler, C. M., Lichy, C., Bugge, F., Kaiser, C., Lutz, R., Bültmann, S., Preusch, M., & Dörfer, C. E. (2004). Periodontal Disease as a Risk Factor for Ischemic Stroke. *Stroke*, 35(2), 496–501. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000110789.20526.9D>
79. Oliveira, C., Watt, R. & Hamer, M. Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: results from Scottish health survey. *Br. Med. J.* 340, c2451 (2010).
80. Schenkein, H. A., Papapanou, P. N., Genco, R. & Sanz, M. Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. *Periodontol*. 2000 83, 90–106 (2020)
81. Ainamo J, Barmes D, Beagrie G, Cutress T, Martin J, Sardo-Infirri J. Development of the World Health Organization (WHO) community periodontal index of treatment needs (CPITN). *Int Dent J* 1982; 32 (3): 281-91.

82. Iadecola, C., & Anrather, J. (2011). The immunology of stroke: From mechanisms to translation. In *Nature Medicine* (Vol. 17, Issue 7, pp. 796–808). <https://doi.org/10.1038/nm.2399>
83. D’Aiuto, F., Orlandi, M., & Gunsolley, J. C. (2013). Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. In *Journal of Clinical Periodontology* (Vol. 40, Issue SUPPL. 14). <https://doi.org/10.1111/jcpe.12061>
84. Vidal, F., Figueredo, C. M. S., Cordovil, I., & Fischer, R. G. (2009). Periodontal Therapy Reduces Plasma Levels of Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Fibrinogen in Patients With Severe Periodontitis and Refractory Arterial Hypertension. *Journal of Periodontology*, 80(5), 786–791. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.080471>
85. Maciejczyk, M., Mil, K. M., Gerreth, P., Hojan, K., Zalewska, A., & Gerreth, K. (2021). Salivary cytokine profile in patients with ischemic stroke. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96739-0>