



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA

La Enfermedad Periodontal Como Factor De Riesgo Para Síndrome
Coronario Agudo: Una Revisión Sistemática

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
MÉDICO CIRUJANO**

AUTOR:

Robles Arce, Luis Gianmarco (ORCID: 0000-0002-5664-090X)

ASESORES:

Meregildo Rodriguez, Edinson Dante (ORCID: 0000-0003-1814-5593)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Enfermedades no transmisibles

TRUJILLO – PERÚ

2021

DEDICATORIA

A mis padres y hermanos quienes me apoyan constantemente en la búsqueda de mis objetivos y me fortalecen cuando más lo necesito.

Robles Arce, Luis Gianmarco.

AGRADECIMIENTO

A dios por las bendiciones otorgadas que me permiten seguir mi camino y superar las interminables pruebas que tengo por delante.

A mis padres que con su esfuerzo constante y apoyo incondicional me otorgaron la fuerza suficiente de seguir adelante.

A mi hermano por su ejemplo de perseverancia, y a mis hermanas quienes alegran mis días.

A los docentes que me acompañaron estos largos años en mi proceso formativo y que reforzaron mi idea de que la medicina es un arte.

A mi asesor metodológico por su apoyo y confiar en mis capacidades para lograr el desarrollo de la presente tesis.

A mis amistades que me apoyaron con estos años dándome aliento en los momentos difíciles.

Robles Arce, Luis Gianmarco.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

DEDICATORIA	II
AGRADECIMIENTO	III
ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	V
RESUMEN	VI
ABSTRACT.....	VII
I INTRODUCCIÓN	1
II MARCO TEÓRICO:.....	2
III METODOLOGÍA:	7
3.1 Tipo y diseño de investigación:.....	7
3.2 Variables y operacionalización:	7
3.3 Población, muestra y muestreo:.....	7
3.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos:	8
3.5 Procedimiento:	9
3.6 Análisis estadístico de datos.....	9
IV RESULTADOS:	10
V DISCUSIÓN:.....	14
VI CONCLUSIONES:	17
VII RECOMENDACIONES:	17
REFERENCIAS:.....	18
ANEXOS	

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características generales de los estudios incluidos sobre enfermedad periodontal asociada a SCA.	12
Tabla 2. Características generales de los estudios incluidos en el meta-análisis sobre enfermedad periodontal asociada a SCA.	13
Tabla 3. Evaluación de sesgos de los estudios seleccionados.	14

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue determinar si la enfermedad periodontal (EP) es un factor de riesgo para el desarrollo del síndrome coronario agudo (SCA) **Método:** El tipo de la investigación fue de tipo secundario, con diseño cuantitativo, en el que se evaluaron un total de 122 artículos encontrados en los diferentes motores de búsqueda. **Resultados:** Luego de la revisión de los artículos, 6 estudios primarios y 3 secundarios cumplieron con la metodología PICO y los criterios de inclusión. El análisis cuantitativo de los estudios mostró un OR combinado para la asociación entre EP y SCA de $OR = 2,69$ (IC 95%: 2,24 – 3,22) **Conclusión:** La presente revisión sistemática y meta-análisis demuestran que existe una asociación independiente entre la enfermedad periodontal y el desarrollo del síndrome coronario agudo.

Palabras clave: Enfermedad periodontal, síndrome coronario agudo, revisión sistemática, meta-análisis.

ABSTRACT

*The objective of this study was to determine whether periodontal disease (PD) is a risk factor for the development of acute coronary syndrome (ACS). **Methods:** The type of research was secondary, with a quantitative design, in which they were evaluated a total of 122 articles found in the different search engines. **Results:** After reviewing the articles, 6 primaries and 3 secondary studies met the PICO methodology and the inclusion criteria. The quantitative analysis of the studies showed a combined OR for the association between PD and ACS of OR = 2,69 (IC 95%: 2,24 – 3,22). **Conclusion:** The present systematic review and meta-analysis show that there is an independent association between periodontal disease and the development of acute coronary syndrome.*

Keywords: *Periodontal disease, acute coronary syndrome, systematic review, meta-analysis.*

I INTRODUCCIÓN

Desde 1996 varios estudios afirman que existe una asociación estadística entre la enfermedad periodontal (EP) y las enfermedades sistémicas, como los partos prematuros y niños de bajo peso al nacer, la artritis reumatoide, enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares, entre otras, enfermedades que constituyen las principales causas de mortalidad en el mundo. Desde entonces varios hallazgos aportaron que la inflamación del periodonto puede contribuir a la aparición de enfermedades crónicas no transmisibles mediante diversos mecanismos que pueden ser infecciones directas por patógenos periodontales o por mecanismos indirectos, a causa de la fisiopatología de la inflamación crónica, así mismo a la exacerbación de dichas enfermedades. (1)

La EP se define como una enfermedad crónica inmunoinflamatoria de origen multifactorial que afecta las estructuras de soporte de los dientes (periodonto), los síntomas incluyen gingivitis, formación de bolsas gingivales, periodontitis y finalmente movilidad dentaria causada por biopelículas. Esta enfermedad está presente en más del 50% de la población en general por lo que se le considera una de las enfermedades más comunes dentro de la población contribuyendo a la carga mundial de enfermedades crónicas, así como las enfermedades cardiovasculares (ECV) que tienen una incidencia del 80% en decesos de todo el mundo según la OMS. La asociación entre estas dos enfermedades ha sido evaluada y ha evidenciado que los pacientes con ECV tienen una mayor incidencia de enfermedad periodontal, sin embargo, estos resultados varían según el indicador periodontal, la entidad clínica cardiovascular y el tiempo de seguimiento. (2) (3) (4) (5)

Varias investigaciones paralelamente tipo caso control han demostrado que los pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo (SCA), que incluyen al infarto agudo de miocardio (IMA), con o sin elevación del ST y la angina inestable, tienen una alta prevalencia de periodontitis y las formas más severas de esta. (6)

Sin embargo, pese a la evidencia reciente que vincula la EP con las enfermedades coronaria está aún es escasa y de resultados hasta ahora muy ambiguos, por lo que surge la necesidad de mostrar el rol de la EP para desencadenar un potencial SCA y establecer hasta qué punto están asociadas a través de la revisión de varios

estudios científicos de las últimas décadas; por lo que el problema que se decidió plantear el estudio fue ¿La enfermedad periodontal es un factor de riesgo para el desarrollo del síndrome coronario agudo?.

El objetivo general fue determinar si la enfermedad periodontal es un factor de riesgo para síndrome coronario agudo.

II MARCO TEÓRICO:

Larvin H. et al. (2020, Reino Unido), realizaron un metaanálisis con el objetivo de cuantificar la asociación del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en pacientes con EP. Se identificaron 32 estudios de cohorte longitudinal retrospectivo, prospectivo y ensayos controlados aleatorios, estos se analizaron según el diagnóstico de ECV y un subgrupo (diagnóstico de EP, gravedad de la EP, sexo y diagnóstico de EP, y regiones de estudio). Los resultados mostraron un riesgo relativo (RR) de ECV para la EP leve de 1,09, índice correlacional (IC) del 95%: 1,05-1,14, para la EP grave un RR = 1,25 (IC del 95%: 1,15-1,35). Concluyeron que las personas con EP grave tienen un mayor riesgo de desarrollar ECV. (7)

Hansen GM. et al. (2016, Dinamarca) realizaron un estudio de casos y controles con el objetivo de evidenciar la periodontitis como factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular. Se identificaron a 17 691 pacientes registrados en su sistema de salud (hospitalario o ambulatorio), a los cuales se les separó según los siguientes criterios diagnósticos: IMA, accidente isquémico cerebral, muerte cardiovascular, eventos cardiovasculares mayores (una combinación de los criterios de los primeros criterios) y muerte por otras causas. Los resultados evidenciaron un cociente de tasa de incidencia (IRR) para IMA de 1,44 con IC del 95% 1,30-1,60 $p < 0,001$ y tasa ajustada de 1,16 (IC del 95% 1,04-1,30, $p < 0,05$). Así mismo, un alto IRR de 2,54 (IC del 95% 2,36-2,72, $p < 0,001$) y una tasa ajustada de 2,02 (IC del 95%: 1,87 a 2,18, $p < 0,001$) para muerte cardiovascular. Por lo que concluyeron que la periodontitis puede ser un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular. (8)

Noguchi S. et al. (2015, Japón) realizaron un estudio de 5 años de seguimiento con la finalidad de asociar las infecciones orales crónicas y la enfermedad

coronaria en pacientes con una mala salud dental (enfermedad periodontal, periodontitis y pérdida de dientes). El estudio que realizaron fue de tipo cohorte en varones de 36 a 59 años, se escogieron 4037 candidatos de los cuales 17 desarrollaron un infarto de miocardio en los años de estudio, se utilizó un análisis de regresión logística para calcular los *odds ratios* (OR) ajustados a la edad y otros factores de confusión. Los resultados mostraron asociaciones significativas entre infarto de miocardio y enfermedad periodontal OR sin ajustar de 2,23 (IC del 95% = 1,37 – 3,63 $p < 0,01$) y ajustada = 2,11 (IC del 95% = 1,29-3,44), mientras que con la periodontitis OR = 2,26 (IC del 95% = 0,84-6,02) y pérdida de dientes OR = 1,97 (IC del 95% = 0,71–5,45) fueron tan significativas. Concluyeron que la EP incrementa en 2 el desarrollo de un infarto agudo de miocardio y que puede ser un factor de riesgo independiente importante. (9)

Wojtkowska A. et al. (2020, Chile) realizaron un estudio de casos y controles, con el objetivo de analizar el grado de severidad de la periodontitis versus la función cardíaca en pacientes con SCA, inflamación sistémica y parámetros seleccionados de daño miocárdico. El estudio estuvo conformado por 71 pacientes, con el diagnóstico de enfermedad coronaria y 40 casos controles de pacientes solo con enfermedad periodontal. Los resultados mostraron que en el grupo de estudio la periodontitis avanzada era más prevalente (18%), así como los exámenes de gravedad de la enfermedad periodontal revelaron una estrecha relación entre la EP y la predicción de sufrir un IAM, el más importante fue el índice de placa proximal que mostró una OR = 1,08 (IC del 95% = 1,04 -1,12 $p < 0,001$). Concluyeron que los pacientes con SCA tienen un peor estado periodontal, y que la periodontitis es un factor de riesgo de IAM. (10)

Mendoza F. et al. (2019, Colombia) realizaron un estudio en cual establecían la prevalencia y la gravedad de la enfermedad periodontal en pacientes con síndrome coronario agudo sin comorbilidades. El estudio que realizaron fue de tipo cohorte en pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo y en tratamiento con uno o más *stents* coronarios, de los cuales se escogieron 83 pacientes sin ninguna comorbilidad. Los resultados mostraron que un 97,6% presentaron enfermedad periodontal, de estos últimos un 38% presentaron periodontitis avanzada, siendo

los pacientes con infarto de miocardio con elevación del ST (STEMI) quienes presentaron un peor estado periodontal. Concluyeron que el síndrome coronario agudo tiene alta prevalencia de periodontitis y formas severas de la enfermedad. (11)

Bahekar AA. et al. (2007, EEUU) realizaron una revisión sistemática con el objetivo de mostrar una asociación entre la enfermedad periodontal y un mayor riesgo de enfermedad coronaria. Se identificaron 320 artículos de los cuales solo quedaron 5 estudios transversales (17 724 pacientes), 5 estudios de cohorte prospectivo (86 092 pacientes) y 5 estudios de casos y controles (1423 pacientes), decidieron analizar estos estudios por separado en 3 categorías. Los resultados del análisis de los estudios transversales mostraron prevalencia de cardiopatía isquémica en los pacientes con EP (OR 1,59; IC del 95%: 1,329-1,907; $p < 0,001$). Los estudios de cohorte mostraron un riesgo 1,14 veces mayor de sufrir una cardiopatía coronaria en personas con EP (RR: 1,14; IC del 95%: 1,074-1,213; $p < 0,001$). Los resultados de los estudios de casos y controles mostraron que los pacientes con EP tienen un mayor riesgo de desarrollar cardiopatía coronaria (OR 2,22; IC del 95%: 1,59-3,117; $p < 0,001$). Concluyeron que la EP es un posible factor para el desarrollo futuro de una enfermedad cardiovascular. (12)

Anyaipoma Unocc KM (2007, Perú) realizó un estudio para determinar si la periodontitis crónica es un factor de riesgo para el síndrome coronario agudo en pacientes no fumadores. El estudio fue de casos y controles tipo analítico de corte transversal, la muestra estuvo constituida por 105 pacientes hospitalizados con diagnóstico de síndrome coronario agudo de los cuales el 85,7% tuvieron periodontitis crónica. Los resultados mostraron diferencias significativas entre ambos grupos, dando como resultado del análisis regresión logística multivariada un OR de 5,89 evidenciando un alto grado de asociación. Concluyó que un paciente no fumador con periodontitis crónica tiene un mayor riesgo de sufrir un síndrome coronario agudo frente a cualquier otro paciente sin esta enfermedad. (13)

La EP es una enfermedad que engloba a todos los procesos patológicos que involucran al periodonto, término que describe al aparato que soporta un diente, estos son el tejido gingival, hueso alveolar, cemento y ligamento periodontal. (14)

Su clasificación agrupa condiciones que afectan al periodonto según las características de la enfermedad:

1. Enfermedades gingivales:
 - 1.1 salud gingival y periodontal.
 - 1.2 gingivitis inducida por *biofilm* dental.
 - 1.3 enfermedades gingivales: no inducidas por *biofilm* dental.
2. Periodontitis:
 - 2.1 Periodontitis.
 - 2.2 Enfermedad periodontales necrotizantes.
 - 2.3 Periodontitis como manifestaciones de enfermedad sistémicas.
3. Otras condiciones que afectan al periodonto:
 - 3.1 condiciones o enfermedades sistémicas afectando los tejidos de soporte periodontal.
 - 3.2 Abscesos periodontales y lesiones endoperiodontales.
 - 3.3 Condiciones y deformidades mucogingivales.
 - 3.4 Fuerzas oclusales traumáticas.
 - 3.5 Factores con los dientes y las prótesis. (15) (16) (17)

El SCA se designa al conjunto de síntomas clínicos compatibles con isquemia miocárdica aguda, que incluye cualquier tipo de infarto agudo de miocardio, con o sin elevación del ST, así como la angina inestable. desencadenadas durante un esfuerzo físico o en reposo. (18)

Muchas veces el cuadro clínico puede debutar también con equivalentes isquémicos como disnea. Estas molestias suelen durar más de 20 minutos, y se presentan de forma difusa, que no cambian con posición o el movimiento de la región a la que se irradia, cambios o no electrocardiográficos, también criterios patológicos y pronósticos, por lo que la tercera definición del infarto consideró 5 categorías para su clasificación:

1. Infarto de miocardio espontáneo (Tipo 1).
2. Infarto de miocardio secundario a un desequilibrio isquémico (Tipo 2).

3. Muerte cardíaca debida a infarto de miocardio (Tipo 3).
4. Infarto de miocardio asociado a procedimientos de revascularización (Tipo 4 y Tipo 5)

La cuarta definición universal de infarto, establece el término “lesión miocárdica” para referirse a un aumento de la troponina cardíaca con un valor por encima del límite superior del percentil 99. Mientras que el “infarto agudo de miocardio”, en un contexto de cuadro clínico sugestivo de isquemia, se establece una lesión miocárdica aguda, con un aumento y caída de los valores de troponina cardíaca. (19)

En 1980 se demostró que pacientes con IAM tenían en su mayoría alguna enfermedad periodontal. Desde entonces diferentes estudios ha buscado la asociación entre una mala salud bucodental y las enfermedades cardiovasculares. (1)

Varios autores coinciden que existen con tres mecanismos fundamentales que asocian la enfermedad periodontal con el SCA:

Invasión directa, mejor conocida como teoría bacteriológica: Atribuye a los periodontopatógenos (*Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola*), identificado en las placas de ateroma de la arteria carótida, en la progresión de la disfunción endotelial mediante la liberación de mediadores proinflamatorias como endotoxinas y citoquinas, aumentando la fase aguda de inflamación de las placas ateroscleróticas y precipitando el riesgo de ruptura. (1)

Teoría inflamatoria: varias investigaciones han demostrado la importancia de las infecciones crónicas en el proceso aterosclerótico, principalmente al inducir un estado inflamatorio sistémico y de autoinmunidad. Esta propone la participación de productos inflamatorios: prostaglandinas, factor de necrosis tumoral α , proteína C reactiva (PCR), interleucinas y metaloproteinasas, producidos por las células gingivales que son liberadas a la circulación sistémica. Algunos microbios pueden

causar una infección persistente en la pared del vaso y promover un ambiente proinflamatorio. Alternativamente, la infección también puede inducir autoinmunidad contra las células vasculares y conducir a un proceso aterosclerótico. La bacteriemia y un estado inflamatorio sistémico asociado con periodontitis crónica son factores importantes en el inicio de la lesión endotelial, así como en la potenciación del proceso inflamatorio de la pared vascular. (20)

Teoría inmunitaria: el individuo puede albergar un fenotipo hiperinflamatorio de monocitos, estos generan un mayor riesgo de desarrollar periodontitis y la sobreexpresión de mediadores pro-inflamatorios, por lo que aumenta aún más el riesgo de disfunción endotelial, que sumado a la liberación de una gran cantidad de mediadores pro-inflamatorios por los lipopolisacáridos de las bacterias precipitaría un temprano SCA. (4)

III METODOLOGÍA:

3.1 Tipo y diseño de investigación: El tipo de la investigación fue de Tipo secundario, con diseño cuantitativo.

Este estudio no requirió de ninguna intervención ni manipulación de variables, fue analítico debido a que se quiere demostrar la relación entre factores con la enfermedad periodontal y el síndrome coronario agudo. Por último, fue de tipo retrospectivo ya que se revisó los artículos recopilados que relacionan estas variables dentro de los diferentes motores de búsqueda.

3.2 Variables y operacionalización:

Variable independiente: enfermedad periodontal.

Variable dependiente: síndrome coronario agudo.

3.3 Población, muestra y muestreo:

3.3.1 Población:

Se recolectó estudios de ensayos clínicos controlados aleatorios, estudios observacionales (cohortes, casos y controles, transversales), revisiones sistemáticas y meta-análisis encontrados en los diferentes motores de búsqueda (*Medline/Pudmed, Australian MEDICAL Index, Google Scholar, IEEE Xplore, IOP Publishing, Cochrane, Librería Cochrane, Scopus, Web of Science y EMBASE SAGE, Scopus, Taylor & Francis y Wiley*, y repositorios de tesis) no habrá límite por año de publicación, ni idioma.

3.3.2 Criterios de selección:

3.3.2.1 Criterios de inclusión:

- Ensayos clínicos controlados aleatorios, estudios observacionales (transversales, cohortes y casos y controles), revisiones sistemáticas, meta análisis y tesis de repositorios digitales que relacionen, la enfermedad periodontal e infarto agudo de miocardio.
- La relación haya sido evaluada usando un adecuado análisis estadístico.
- La búsqueda no se va a restringir a idiomas o año de publicación.

3.3.2.2 Criterios de exclusión:

- Otros diseños de estudio.
- No se incluyeron reportes de casos y series de casos
- Ensayos clínicos controlados aleatorios, estudios observacionales, revisiones sistemáticas y meta análisis con información incompleta.

3.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos:

3.4.1 Técnica

Los investigadores revisaron de forma independiente los datos de los artículos encontrados aplicando los términos de búsqueda del presente estudio, para luego someterlos a los criterios de inclusión y exclusión. Los investigadores frente a cualquier desacuerdo lo resolvieron mediante consenso o la intervención de terceros. Se extrajo y registró en una hoja de Microsoft Excel de forma

independiente los datos de cada artículo, primero el nombre del autor, años, tipo de estudio, país, número de pacientes involucrados, características del estudio, método estadístico usado para evaluar la asociación, resultado del análisis de asociación y conclusión del estudio.

3.4.2 Instrumento:

Dado que el presente estudio es una revisión sistemática no aplica el diseño de un instrumento en particular; se aplicó los lineamientos de la guía PRISMA.

3.4.3 Validación y confiabilidad del instrumento:

Dado que el presente estudio es una revisión sistemática no aplica el diseño de un instrumento en particular; se aplicó los lineamientos de la guía PRISMA.

El protocolo de revisión se registró previamente en la base de datos PROSPERO (CRD42021286278) antes de que comenzara el estudio.

3.5 Procedimiento:

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline/Pudmed, *Australian MEDICAL Index*, *Google Scholar*, *IEEE Xplore*, *IOP Publishing*, *Cochrane*, *Librería Cochrane*, *Scopus*, *Web of Science* y *EMBASE SAGE*, *Scopus*, *Taylor & Francis* y *Wiley*, y repositorios de tesis (sin restringir año ni idioma).

Se logró recopilar un total 122 artículos que cumplían criterios de selección, 83 artículos de la búsqueda primaria; de una segunda revisión fueron elegidos 39 estudios. De estos artículos fueron seleccionaron 11 para el análisis de la presente revisión. **Figura N° 01 – Anexo 1)**

3.6 Análisis estadístico de datos:

La heterogeneidad entre los estudios se evaluó mediante la prueba Q de Cochrane y se empleó el estadístico I^2 . Para la estadística I^2 , un valor de cero se consideró sin heterogeneidad, 1% - 25% bajo, 26% - 50% moderado y por encima del 50%

alto, respectivamente. Para explorar las posibles razones de la heterogeneidad y probar la solidez de la asociación, se realizaron análisis de subgrupos.

Se usó *Forest plot* para graficar la síntesis cuantitativa de las evidencias. La RS final fue enviada a la revista Scopus Q1 para su potencial publicación.

IV RESULTADOS:

Se logró recopilar un total de 116 artículos relacionados con el tema en los diferentes motores de búsqueda. De la base Pubmed se seleccionaron 60 artículos; de los cuales se hizo una revisión por los investigadores, quedando sólo 83 artículos de la búsqueda primaria.

Se hizo una segunda revisión donde se seleccionaron 50 artículos de los cuales fueron elegidos 39. Finalmente, entre los artículos seleccionados de ambas búsquedas se logró recopilar 122 artículos que cumplían criterios de selección. De estos artículos fueron seleccionados 11, los cuales cumplieron con los criterios PICO y de selección. **(Figura N° 01 – Anexo 1)**

De un total de 11 artículos considerados, 8 fueron estudios casos y controles, de los cuales 5 evaluaron el grado de asociación entre la periodontitis y el SCA, en especial con su presentación más frecuente el infarto agudo de miocardio (IAM); 2 estudios buscaron el mayor grado de asociación entre la EP y SCA donde uno de estos encontró una mejor grado de asociación con la periodontitis y el otro una mayor significancia con la EP; el último estudio de casos y controles también tomó en cuenta la variable de agente patógeno más común entre los pacientes con periodontitis que sufrieron un evento de IAM, siendo el *Porphyromonas gingivalis* (Pg) el más común y con mayor significancia. **(TABLA N° 1)**

Se encontró una revisión sistemática donde se analizaron 17 estudios, se reportó una gran heterogeneidad dentro de estos, por lo que no procedieron al meta-análisis, sin embargo, encontraron una relación significativa entre las variables; así mismo no reportaron ningún estudio aleatorizado. También se encontraron 2

estudios tipo meta-análisis, uno de ellos solo trabajo con estudios tipo casos y controles que relacionaran solo infarto de miocardio (IM) con la periodontitis, concluyendo que existe asociación entre estas y que los pacientes con IM tienen un peor estado periodontal. **(TABLA N° 1)**

Todos los estudios de casos y controles describieron de forma coherente y completa la metodología con la que trabajaron y los datos para calcular el OR, incluyeron un total de 1095 pacientes; 6 estudios realizaron el ajuste de los OR tomando en cuenta muchas estrategias de emparejamiento o restricción como los hábitos, diabetes, antecedente de fumador, entre otros, variables que pudieron tener un efecto de confusión en los resultados, 2 de ellos no realizaron el ajuste del OR debido a que el OR sin ajustar fue muy significativo. Todos trabajaron con un IC del 95%. **(TABLA N° 2)**

Los resultados de la calidad metodológica de cada estudio se evaluaron en base a la herramienta Newcastle Ottawa Scale (NOS), 5 de los estudios obtuvieron un bajo riesgo, entre los 3 estudios que presentaron un alto riesgo se debió a que el grupo control no pertenecía al mismo grupo comunitario que los casos, además todos los estudios contaron solo con 1 grupo control para el desenlace principal, ninguno trabajó un segundo grupo para evaluar un desenlace secundario. **(TABLA N° 3)**

Se realizó el meta-análisis en base a los OR sin ajustar que evaluaron la asociación entre la enfermedad periodontal (incluida dentro de esta la periodontitis) y el SCA, el OR combinado entre los grupos de casos y controles fue de 5,31 (IC 95%: 4,00-7,06). Así mismo, se obtuvo un $I^2 = 0$ y un $Tau^2 = 0$. El total de pacientes incluidos en estos fue de 884. **(Figura N° 02 – Anexo 2)**

De los 8 estudios que reportaron OR ajustadas (ORa) a diferentes factores de confusión, el resultado de combinado de estos fue de 2,69 (IC 95%: 2,24 – 3,22); al evaluar la heterogeneidad se obtuvo un $I^2 = 10\%$ y un $Tau^2 = 0,01$. **(Figura N° 03 – Anexo 3)**

Tabla 1. Características generales de los estudios incluidos sobre enfermedad periodontal asociada a SCA.

AUTOR	PAÍS/ AÑO	CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	CONCLUSIONES
Anyaipoma Unocc (13)	Perú - 2011	Determinaron asociación de la periodontitis crónica como factor de riesgo para SCA no fumadores.	Casos y controles	La periodontitis crónica es un factor de riesgo de SCA.
Cueto A. et al. (21)	España - 2004	- Evaluaron la periodontitis como un factor de riesgo de IAM.	Casos y controles	Existe una asociación significativa entre periodontitis IAM
Freitas J. (22)	Brasil - 2010	- Investigó la asociación entre la EP y IAM en individuos adultos.	Metaanálisis	Los pacientes con EP tienen una mayor probabilidad y riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.
Górski B. et al. (23)	Polonia - 2016	- Investigaron la asociación de la extensión y gravedad de la periodontitis con el IAM.	Casos y controles	Se encontró una fuerte asociación entre periodontitis e IAM, en especial con respecto a la extensión más que la gravedad de la periodontitis.
Khosravi S. et al. (24)	Irán - 2013	Estudiaron la relación entre enfermedad cardiovascular y periodontitis.	Casos y controles	Los resultados mostraron la una relación significativa entre periodontitis e IM.
Lipari Zegarra. (25)	Perú - 2004	Investigaron la relación de la periodontitis con el SCA o con la cardiopatía coronaria crónica.	Casos y controles	La periodontitis se relacionó significativamente con el SCA.
Mohitey, J. (26)	India - 2012	Investigaron la posible asociación entre la salud periodontal y las enfermedades coronarias, en pacientes con AIM y aterosclerosis.	Casos y controles	La enfermedad periodontal es un factor de riesgo en la aparición de IAM.
Rech R. et al. (27)	Brasil - 2007	- Analizaron la relación entre EP y SCA.	Casos y controles	Concluyeron que no hay una asociación independiente entre la EP y el SCA. Pero si una asociación significativa entre periodontitis y SCA.
Shi Q. et al. (28)	China - 2016	- Evaluaron la fuerza de la asociación entre IM y periodontitis en estudios de casos y controles.	Metaanálisis	La evidencia apoya una asociación significativa entre IM y periodontitis.
Stein J. et al. (29)	Alemania - 2009	- Evaluaron la relación de los parámetros clínicos periodontales y la presencia de patógenos periodontales en pacientes con IAM	Casos y controles	Se encontró asociación entre periodontitis e IAM y correlación con la presencia de patógenos periodontales.
Voinescu I. et al. (30)	Rumania - 2019	- Actualizaron el nivel de evidencia sobre el grado de conexión entre la EP y cardiovascular.	Revisión sistemática	Existe relación significativa entre EP y cardiovascular aunque hubo una gran heterogeneidad metodológica.

Tabla 2. Características generales de los estudios incluidos en el meta-análisis sobre enfermedad periodontal asociada a SCA.

AUTOR	MÉTODO ESTADÍSTICO	TAMAÑO DE LA MUESTRA/ N° DE CASOS	MEDIDA DE RIESGO AJUSTAR	DE SIN	INTERVALO DE CONFIANZA /VALOR P	MEDIDA DE RIESGO AJUSTADA	DE	INTERVALO DE CONFIANZA /VALOR P
Anyaipoma Unocc. (13)	Análisis de regresión logística múltiple	105/30	OR = 6,35		IC 95% (3,47 - 9,22)/ P = 0,005	OR ^a = 5,89		IC 95% (1,72 - 20,17)/ P = 0,005
Cueto, A. et al. (21)	Análisis de regresión logística múltiple	149/72	OR = 4,42		IC 95% (2,22 - 8,82)/ P <0,001	OR ^b = 3,31		IC 95% (1,42 - 7,71)/ P = 0,005
Górski B. et al. (23)	Prueba de la χ^2	289/134	OR = 4,5		IC 95% (2,7 - 7,4)/ P <0,0001	OR ^c = 2,4		IC 95% (1,1 - 5,2)/ P = 0,02
Khosravi S. et al. (24)	Análisis de regresión logística múltiple	123/60	OR = 7,87		IC 95% (2,95 - 21,01)/ P = 0,01	OR ^d = 2,32		IC 95% (0,59 - 8,42)/ P = 0,1
Lipari Zegarra. (25)	Prueba de la χ^2	60/30	OR = 3,5		IC 95% (1,2 - 10,19)/ P < 0,05	No ajustada		Ninguna
Mohitey, J. (26)	T de Student	150/75	OR 4,57		IC 95%, (2,08 - 10,03)/ P = 0,001	No ajustada		Ninguna
Rech R. et al. (27)	Análisis de regresión logística múltiple	114/58	OR = 5.1		IC 95%: (1,3- 15,6)/ P = 0,04	OR ^e = 4,5		IC 95% (1,3 - 15,6)/P = 0,019
Stein J. et al. (29)	Análisis de regresión logística múltiple	104/54	OR = 9,96		IC 95%: (4,0 - 24,5)/ P <0,0001	OR ^f = 13,6		IC 95% (3.1 - 59.8)/P =0,0005
Freitas J.	Modelo de efectos fijos.	16 estudios / 4 530				OR: 2,52		IC 95% (2,10 - 3.,01)/P <0,001
Shi Q. et al.	Modelo de efectos aleatorios.	17 estudios / 7 331				OR = 2,53		IC 95%: (1,92 - 3,32)/P <0,001

^aModelo ajustado a periodontitis crónica; ^bmodelo ajustado a factores de riesgo para infarto agudos de miocardio (sexo, edad, historia de hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, hábito de fumar); ^cmodelo ajustado por edad, sexo, diabetes mellitus, tabaquismo, hipertensión arterial, IMC, educación e ingreso; ^dmodelo ajustado a PDI (índice de enfermedad periodontal); ^e :f:modelo justado por edad, sexo, IMC (índice de masa corporal), hipertensión, ingesta de estatinas, tabaquismo, IP (índice de placa) y total de colesterol HDL (*high-density lipoprotein*) al ingreso.

Tabla 3. Evaluación de sesgos de los estudios seleccionados.

ARTICULO EVALUADO	AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	HERRAMIENTA UTILIZADA	SELECC (4)	COMPARAB (2)	EXPOSICIÓN(3)	TOTAL	CONCLUSION
Periodontitis crónica como factor de riesgo para el síndrome coronario agudo en pacientes no fumadores	Anyaipoma Unocc. (13)	Casos y controles	NOS	***	*	***	7	BAJO RIESGO DE SESGO
Periodontitis as risk factor for acute myocardial infarction. A case control study of Spanish adults	Cueto, A. et al. (21)	Casos y controles	NOS	***	*	**	6	ALTO RIESGO DE SESGO
The Association Between Dental Status and Risk of Acute Myocardial Infarction Among Poles: Case-control Study	Górski B. et al. (23)	Casos y controles	NOS	***	*	***	7	BAJO RIESGO DE SESGO
The relationship between acute myocardial infarction and periodontitis	Khosravi S. et al. (24)	Casos y controles	NOS	***	*	**	6	ALTO RIESGO DE SESGO
Periodontitis como factor de riesgo en pacientes con enfermedad aterosclerótica aguda y crónica	Lipari Zegarra.(25)	Casos y controles	NOS	***	*	***	7	BAJO RIESGO DE SESGO
Case control study to assess association between periodontal infection and coronary heart disease	Mohitey, J.(26)	Casos y controles	NOS	***	*	***	7	BAJO RIESGO DE SESGO
Association Between Periodontal Disease and Acute Coronary Syndrome	Rech R. et al.(27)	Casos y controles	NOS	***	*	**	6	ALTO RIESGO DE SESGO
Clinical periodontal and microbiologic parameters in patients with acute myocardial infarction	Stein J. et al. (29)	Casos y controles	NOS	***	*	***	7	BAJO RIESGO DE SESGO

Newcastle Ottawa Scale (NOS)

V DISCUSIÓN:

En la mayoría de estudios que asociaron la EP y el SCA describieron la relación entre estas enfermedades parcialmente, y actualmente la respuesta inmunológica a patógenos periodontales es la que mayor peso tiene. El resultado de este estudio demostró que la EP se asocia al SCA, como Wojtkowska A. et al. lo demostraron

de manera similar analizar el grado de severidad de la periodontitis versus la función cardiaca en pacientes con SCA, revelaron una estrecha relación entre la EP y sufrir un IAM OR = 1,08 (IC del 95% = 1,04 -1,12 p <0,001). Concluyeron que los pacientes con SCA tienen un peor estado periodontal, y que la periodontitis es un factor de riesgo de IAM.

Los estudios seleccionados fueron evaluados para saber la calidad y el riesgo de sesgos, en base a al proceso que indica la guía PRISMA, se usó la herramienta Newcastle Ottawa Scale (NOS) debido a que se contaba con estudios observacionales, 5 de los estudios obtuvieron un bajo riesgo y 3 estudios presentaron un alto riesgo, sin embargo, fueron usados en el estudio por consenso de los autores, todos los estudios fueron calificados desde un inicio teniendo en cuenta los factores de discrepancia con otros estudios y sus intervalos de confianza con la finalidad de identificar algún inductor de heterogeneidad. Por lo que los estudios seleccionados tuvieron una diseño y calidad casi semejantes.

En esta revisión sistemática se también se trabajó con los OR sin ajustar debido a que la metodología de los estudios seleccionados era similar; los estudios que reportaron OR ajustada (ORa) tomaron en cuenta diferentes comorbilidades, hábitos nocivos y antecedentes en los grupos de casos y controles, por lo que se realizó el análisis cuantitativo para obtener un mejor grado de asociación entre la EP y el desarrollo del SCA controlando posibles confusores.

En el análisis de *forest plot* (**Figura N° 02 – Anexo 2**) de los OR sin ajustar se obtuvo un $I^2 = 0$ y un $\text{Tau}^2 = 0$ por lo que entre los estudios no existe heterogeneidad, este resultado se refuerza con un $P = 0,47$; al realizar el *forest plot* de los ORa a diferentes factores, la heterogeneidad que se obtuvo fue baja un $I^2 = 10\%$ y un $\text{Tau}^2 = 0,01$. (**Figura N° 03 – Anexo 3**), este resultado evidencia que el diseño de estudio tuvo un resultado más homogéneo e importante.

Estos resultados discrepan con los obtenidos por Voinescu I. et al. quienes en su revisión sistemática intentaron ajustar la asociación con estudios que tomaron en cuenta factores inmunológicos y agentes bacterianos involucrados dentro de la

patología, obteniendo un alto grado de heterogeneidad por lo que no pudieron meta-analizar su estudio. (30)

De igual manera Shi Q. et al. quienes al realizar el meta-análisis de 15 estudios mostraron una heterogeneidad alta ($I^2 = 79,38$), y que pese a realizar una eliminación secuencial de estudios y análisis de subgrupos esta no cambio significativamente; estos resultados tan diferentes se pueden atribuir a varios aspectos como los diferentes criterios de diagnóstico y métodos de evaluación de la EP, diferentes tipos de sujetos de control, el ajuste incompleto y diferencial de los factores de confusión. (28)

Dentro de los 11 estudios seleccionados en su mayoría evidenciaron una clara asociación entre la EP y el SCA, y aunque Rech R. et al. concluyeron que no había una asociación independiente entre la EP y el SCA fue debido a que al asociar estas dos variables se obtenía un OR = 2,3 con un IC 95% de 1,0 a 5,0 observando que este resultado tomaba el valor neutral quedaba en duda su significancia, por lo que decidieron evaluar solo la periodontitis obteniendo un resultado mucho más importante un OR = 5,1 (IC 95%: 1,3 -15,6), de igual manera el ORa fue de 4,5 (IC 95%: 1,3 – 15,6 P = 0,019). (27)

Caso similar fue lo reportado por Noguchi S. et al. en su estudio en una población japonesa, donde la asociación entre infarto de miocardio y EP tuvieron un OR = 2,11 (IC del 95% = 1,29-3,44), mientras que con la periodontitis OR = 2,26 (IC del 95% = 0,84-6,02), siendo más significativo para la EP; esta discrepancia probablemente se debe a la cantidad de pacientes con los que se trabajó en cada estudio, Rech R. et al. incluyó 115 casos y Noguchi S. et al. 4037 candidatos.(9) (27)

El OR sin ajustar combinado de los 8 estudios seleccionados mostró que existía 5.31 veces el odds de presentar un evento cardiovascular en pacientes con EP, asociación que se refuerza con el análisis cuantitativo de los 8 estudios que ajustaron sus resultados a los diferentes sesgos de confusión, evidenciando un 2,69 veces el odds lo que indica una asociación significativa entre EP y SCA, confirmado

la hipótesis de este trabajo, este resultado es de gran importancia debido a que apoya la evidencia de que las enfermedades periodontales contribuyen al desarrollo de SCA, pese a la falta de la evidencia fisiopatológica.

El resultado de los 8 estudios ($ORa = 2,69$ IC 95%: 2,24 – 3,22) es de alto grado de significancia con baja heterogeneidad, como lo reportó de manera similar el meta-análisis de Bahekar AA. et al., quienes evaluaron estudios transversales que asociaron la EP y cardiopatía isquémica de los cuales señalaron que los estudios de casos y controles obtuvieron un mayor grado de significancia con un $OR = 2,22$ (IC 95%: 1,59 – 3,11). (12)

Freitas J. investigó la asociación entre la EP y IAM en individuos adultos en su meta-análisis de 17 estudios observó que el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares era 2,26 veces (IC 95% 1,30 – 3,93) en los pacientes con EP. Voinescu I. et al. en China realizaron un meta-análisis con 15 estudios donde evaluaron la fuerza de la asociación entre IM y periodontitis en estudios de casos y controles; este meta-análisis apoya una asociación significativa entre IM y periodontitis con una OR global de 2,53 (IC 95% 1,92 – 3,32), y que, pese a la heterogeneidad en este último estudio, ambos apoyan la teoría de que la EP puede ser un factor de riesgo para la aparición y alteración de cardiopatías isquémicas. (22) (30)

VI CONCLUSIONES:

La presente revisión sistemática y metaanálisis demuestra que la enfermedad periodontal se asocia al síndrome coronario agudo, con lo que podemos concluir que existe una asociación independiente ($OR = 2,69$ IC 95%: 2,24 – 3,22) entre la enfermedad periodontal y el desarrollo del síndrome coronario agudo.

VII RECOMENDACIONES:

En un futuro los estudios que involucren el análisis de más factores de riesgo y un gran número de pacientes pueden promover a una mejor comprensión del papel de la periodontitis en los procesos isquémicos agudos.

REFERENCIAS:

1. Pérez MLM, Mederos LEA, Montero JM, Delgado DF, Rodríguez AC. Enfermedad periodontal y factores de riesgo aterotrombótico en pacientes con síndrome coronario agudo. *Correo Científico Méd Holguín*. 2020;24(4):1142-59.
2. Xu S, Song M, Xiong Y, Liu X, He Y, Qin Z. The association between periodontal disease and the risk of myocardial infarction: a pooled analysis of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 1 de febrero de 2017;17:50.
3. Sánchez-Arias AG, Bobadilla-Serrano ME, Dimas-Altamirano B, Gómez-Ortega M, González-González G. Enfermedad cardiovascular: primera causa de morbilidad en un hospital de tercer nivel. *Rev Mex Cardiol*. 15 de julio de 2016;27(S3):98-102.
4. Quesada-Chaves D. Relación entre la enfermedad Periodontal y enfermedad cardiovascular. La necesidad de un protocolo de manejo. *Rev Costarric Cardiol*. diciembre de 2018;20(2):37-43.
5. Fatima Z, Shahzadi C, Nosheen A, Khan M, Rehman HU. Periodontitis is a risk factor for developing cardiovascular diseases. *JPMA J Pak Med Assoc*. noviembre de 2020;70(11):1941-3.
6. Dhadse P, Gattani D, Mishra R. The link between periodontal disease and cardiovascular disease: How far we have come in last two decades? *J Indian Soc Periodontol*. 2010;14(3):148-54.
7. Larvin H, Kang J, Aggarwal VR, Pavitt S, Wu J. Risk of incident cardiovascular disease in people with periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Dent Res*. 2021;7(1):109-22.
8. Hansen GM, Egeberg A, Holmstrup P, Hansen PR. Relation of Periodontitis to Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality (from a Danish Nationwide Cohort Study). *Am J Cardiol*. 15 de agosto de 2016;118(4):489-93.
9. Noguchi S, Toyokawa S, Miyoshi Y, Suyama Y, Inoue K, Kobayashi Y. Five-year follow-up study of the association between periodontal disease and myocardial infarction among Japanese male workers: MY Health Up Study. *J Public Health*. 1 de diciembre de 2015;37(4):605-11.
10. Wojtkowska A, Zapolski T, Wysokińska-Miszczuk J, Wysokiński AP. The inflammation link between periodontal disease and coronary atherosclerosis in

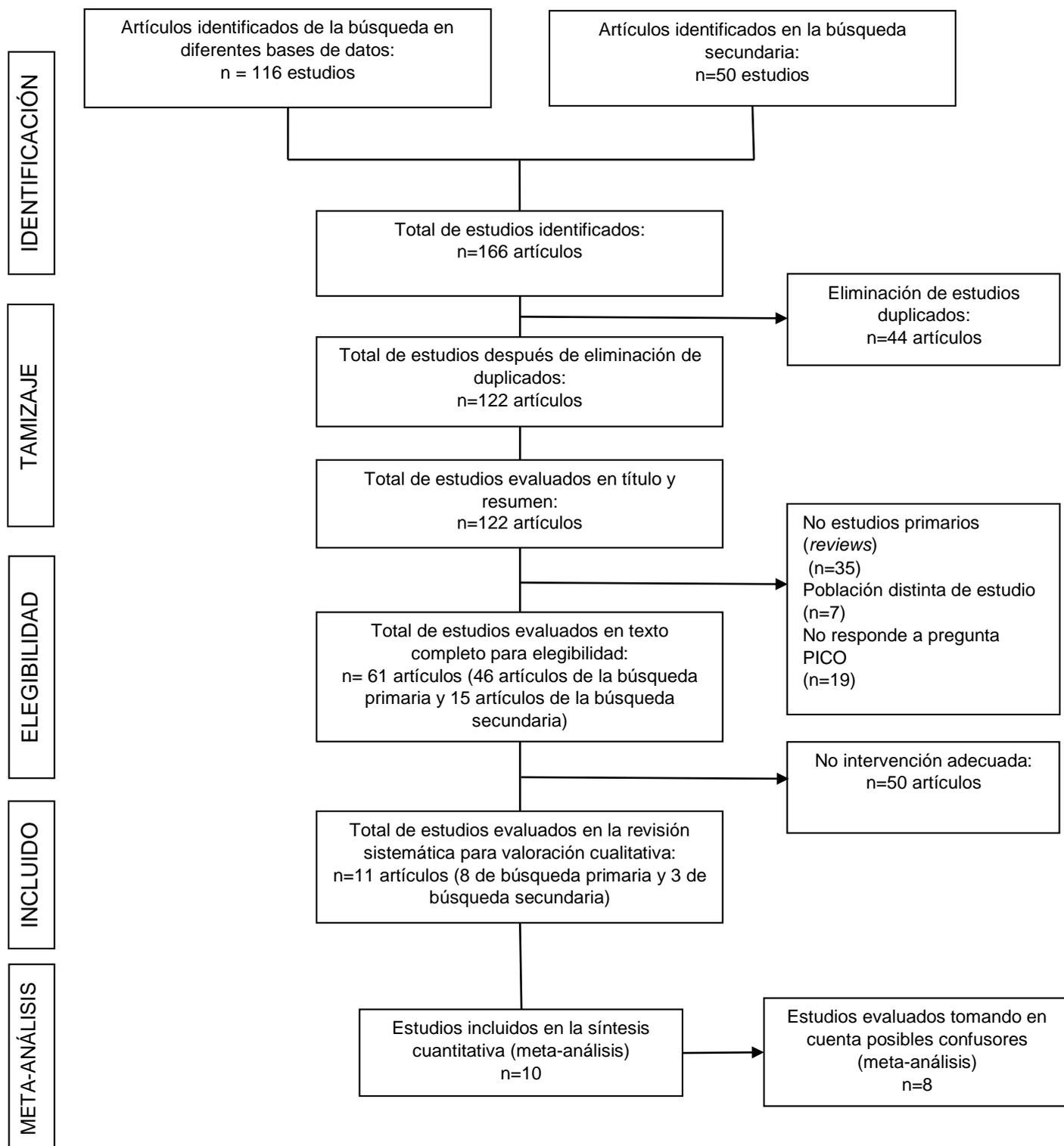
- patients with acute coronary syndromes: case–control study. *BMC Oral Health*. 6 de enero de 2021;21:5.
11. Mendoza F, Lafaurie GI, Moscoso S, Sarmiento JM, Morales K, Castro M, et al. Prevalencia de la enfermedad periodontal en pacientes con antecedente de síndrome coronario agudo en un programa de rehabilitación cardiaca. *Rev Colomb Cardiol*. 1 de julio de 2020;27(4):276-82.
 12. Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: A meta-analysis. *Am Heart J*. 1 de noviembre de 2007;154(5):830-7.
 13. Anyaipoma Unocc KM. Periodontitis crónica como factor de riesgo para el síndrome coronario agudo en pacientes no fumadores del Instituto Nacional del Corazón y del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima-Perú, 2007. Univ Nac Mayor San Marcos [Internet]. 2007 [citado 21 de septiembre de 2021]; Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/2171>
 14. Gasner NS, Schure RS. Periodontal Disease. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 22 de septiembre de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554590/>
 15. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol*. 2018;45(S20):S149-61.
 16. Cárdenas-Valenzuela P, Guzmán-Gastelum DA, Valera-González E, Cuevas-González JC, Zambrano-Galván G, García-Calderón AG, et al. Principales Criterios de Diagnóstico de la Nueva Clasificación de Enfermedades y Condiciones Periodontales. *Int J Odontostomatol*. marzo de 2021;15(1):175-80.
 17. Graetz C, Mann L, Krois J, Sälzer S, Kahl M, Springer C, et al. Comparison of periodontitis patients' classification in the 2018 versus 1999 classification. *J Clin Periodontol*. septiembre de 2019;46(9):908-17.
 18. Alcalá López JE, Maicas Bellido C, Hernández Simón P, Rodríguez Padial L. Cardiopatía isquémica: concepto, clasificación, epidemiología, factores de riesgo, pronóstico y prevención. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. junio de 2017;12(36):2145-52.
 19. Castillo HFO, Cosíos JCP, Tito HDT. Diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo: an update. *Rev Eugenio Espejo*. 2018;12(1):76-100.
 20. Cardoso EM, Reis C, Manzanares-Céspedes MC. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. *Postgrad Med*. 2 de enero de 2018;130(1):98-104.
 21. Cueto A, Mesa F, Bravo M, Ocaña-Riola R. Periodontitis as risk factor for acute myocardial infarction. A case control study of Spanish adults. *J Periodontal Res*. 2005;40(1):36-42.

22. Coelho JMF. Doença periodontal e infarto agudo do miocárdio. 2010 [citado 28 de octubre de 2021]; Disponible en: <http://repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/10393>
23. Górski B, Nargiełło E, Grabowska E, Opolski G, Górska R. The Association Between Dental Status and Risk of Acute Myocardial Infarction Among Poles: Case-control Study. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25(5):861-70.
24. Khosravi Samani M, Jalali F, Seyyed Ahadi SM, Hoseini SR, Dabbagh Sattari F. The relationship between acute myocardial infarction and periodontitis. *Casp J Intern Med*. 2013;4(2):667-71.
25. Lipari Zegarra V, Pareja Vásquez M del C. Periodontitis como factor de riesgo en pacientes con enfermedad aterosclerótica aguda y crónica. *Kiru*. 2004;62-8.
26. Mohitey J, Redasani R. Case control study to assess association between periodontal infection and coronary heart disease. *J Krishna Inst Med Sci Univ*. 2012;1(2):105-10.
27. Rech RL, Nurkin N, Da Cruz I, Sostizzo F, Baião C, Perrone JA, et al. Association between periodontal disease and acute coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(2):162-166+185-190.
28. Shi Q, Zhang B, Huo N, Cai C, Liu H, Xu J. Association between Myocardial Infarction and Periodontitis: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Front Physiol*. 2016;7:519.
29. Stein JM, Kuch B, Conrads G, Fickl S, Chrobot J, Schulz S, et al. Clinical periodontal and microbiologic parameters in patients with acute myocardial infarction. *J Periodontol*. 2009;80(10):1581-9.
30. VOINESCU I, PETRE A, BURLIBASA M, OANCEA L. Evidence of Connections Between Periodontitis and Ischemic Cardiac Disease – an Updated Systematic Review. *Mædica*. diciembre de 2019;14(4):384-90.

ANEXOS:

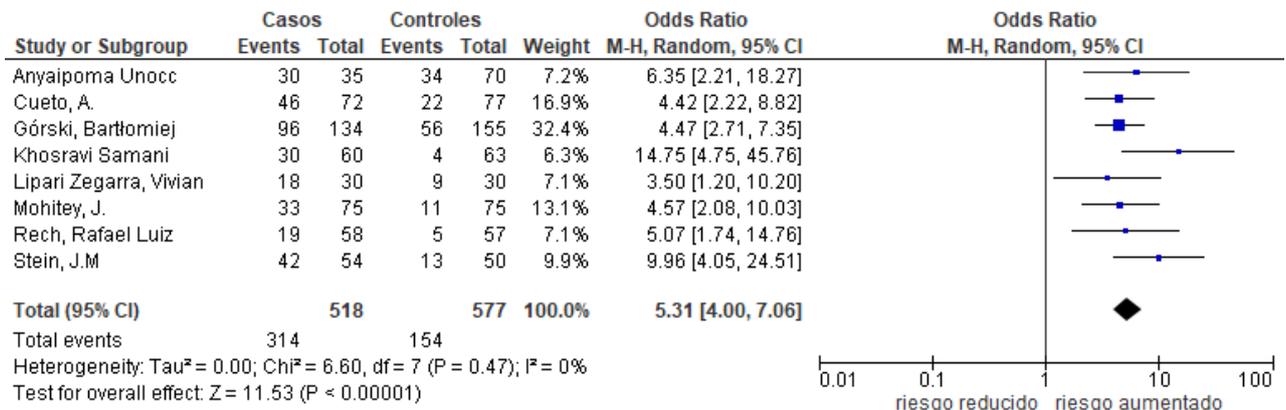
Anexo 1

Figura N° 01. Diagrama de flujo PRISMA de la selección de los estudios primarios



Anexo 2

Figura N° 02. *Forest plot* del análisis de asociación entre el diagnóstico de EP y SCA.



Anexo 3

Figura N° 03. *Forest plot* del análisis de los OR ajustados a variables importantes de la asociación entre el diagnóstico de EP y SCA.

