

CONFERENCIA MAGISTRAL

La plausibilidad biológica entre la periodontitis crónica y el infarto cerebral isquémico***Biological plausibility of the relationship between chronic periodontitis and ischemic stroke*****María Elena González Díaz** ✉

Facultad de Estomatología "Raúl González Sánchez". Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana-Cuba.



Citar como: González ME. La plausibilidad biológica entre la periodontitis crónica y el infarto cerebral isquémico. Rev Cubana Estomatol. 2019;56(1):93-102.

RESUMEN

Introducción: Las bolsas periodontales reales constituyen un reservorio importante de bacterias gramnegativas que pueden por diversas vías ejercer influencia en sitios distantes, lo cual provoca alteraciones sistémicas como las enfermedades derivadas de la aterosclerosis. **Objetivo:** Explicar los fundamentos teóricos que sustentan la propuesta de la periodontitis crónica como un factor de riesgo para el infarto cerebral isquémico. **Contenido:** 1) La aterosclerosis y las enfermedades cerebrovasculares, generalidades de su patogenia. 2) La microbiota periodontal, fundamentos de su asociación con la aterosclerosis y la enfermedad cerebrovascular isquémica. **Exposición del tema:** La inflamación es un elemento de vital importancia en todas las fases del proceso aterosclerótico, tanto en su inicio, progresión, como en sus complicaciones. La naturaleza de las enfermedades periodontales inmunoinflamatorias crónicas y la infección subgingival anaerobia asociada a ellas, representa una injuria metastásica que produce y disemina mediadores inflamatorios favorecedores de la aterosclerosis, participando en la colonización, y ruptura de placas ateromatosas; procesos implicados en la patogenia del infarto cerebral isquémico. **Consideraciones finales:** El mayor conocimiento de la relación riesgosa entre periodontitis crónica e infarto cerebral isquémico, permitiría una utilización racional de estrategias de prevención y tratamiento de la enfermedad cerebrovascular, basadas en la detección de procesos inflamatorios como las periodontopatías crónicas.

Palabras clave: enfermedad periodontal; periodontitis; enfermedad cerebrovascular; infarto cerebral.

ABSTRACT

Introduction: True periodontal pockets are an important reservoir of gram-negative bacteria which may exert an influence on distant sites in a variety of manners, bringing about systemic alterations such as diseases derived from atherosclerosis. **Objective:** Explain the theoretical foundations supporting the proposal of chronic periodontitis as a risk factor for ischemic stroke. **Content:** 1) Atherosclerosis and cerebrovascular disease, an overview of their pathogenesis. 2) The periodontal microbiota, bases for its association with atherosclerosis and ischemic stroke. **Topic presentation:** Inflammation is an element of vital importance in all the stages of the atherosclerotic

process, be it its onset, progress or complications. By their nature, chronic immunoinflammatory periodontal diseases and the associated anaerobic subgingival infection, constitute a metastatic injury that produces and spreads inflammatory mediators leading to atherosclerosis and participating in the colonization and rupture of atheromatous plaques, which are processes involved in the pathogenesis of ischemic stroke. **Final considerations:** Better knowledge about the risk relationship between chronic periodontitis and ischemic stroke would allow a rational use of strategies for the prevention and treatment of cerebrovascular disease based on detection of inflammatory processes such as chronic periodontal conditions.

Keywords: periodontal disease; periodontitis; cerebrovascular disease; cerebral infarction.

INTRODUCCIÓN

Las gingivitis crónicas se caracterizan por la alteración morfológica de la encía, sin pérdida de la inserción clínica. La presencia de microorganismos en los surcos gingivales es considerada la causa fundamental de esta manifestación inflamatoria del periodonto de protección.

La perpetuidad de la agresión microbiana y la acción de otros factores de impacto local y sistémico, modulan la respuesta del hospedero, y dan paso a un proceso destructivo, conocido como periodontitis crónica. Esta se caracteriza por la pérdida de inserción progresiva con la reabsorción ósea concomitante y aparecen surcos profundizados por la migración apical del epitelio de unión (bolsa real). El cuadro clínico se acompaña de signos tales como movilidad dentaria, recesiones periodontales, sangramiento gingival, exudado y halitosis entre otros. En algunos casos, en los que el factor genético está presente, o la respuesta defensiva del huésped está deprimida, se desarrollan cuadros muy particulares, caracterizados por selectividad de grupos dentarios y un avance rápido y destructivo, enmarcados actualmente bajo el término de periodontitis agresivas.⁽¹⁻³⁾

Las bolsas periodontales reales constituyen un reservorio importante de bacterias gramnegativas, altamente virulentas, que pueden por diversas vías ejercer influencia en sitios distantes, provocando alteraciones sistémicas. En la actualidad, los partos prematuros con neonatos bajo peso, infecciones respiratorias, artritis reumatoidea, descontroles metabólicos y las enfermedades derivadas de la aterosclerosis, son de los procesos más relacionados con las periodontitis crónicas.^(1,2,4)

Los efectos de esta infección focal ocurren fundamentalmente por la invasión en sitios ajenos a la cavidad bucal de las propias bacterias, la llegada de subproductos bacterianos (como los lipopolisacáridos), y la generación durante el proceso periodontal de citocinas y otros mediadores proinflamatorios.

Es interesante que esta injuria metastásica induce en muchos casos alteraciones de la homeostasis endotelial, que se implican en el fenómeno aterogénico y, por consiguiente, en la aparición de enfermedades derivadas de este.^(1,2) Es por esto que en la actualidad las periodontopatías, y en particular las periodontitis crónicas, se señalan como factor de riesgo de los infartos cardíacos y cerebrales isquémicos.

OBJETIVO

Explicar los fundamentos teóricos que sustentan la propuesta de la periodontitis crónica como un factor de riesgo para el infarto cerebral isquémico.

CONTENIDO

1. La aterosclerosis y las enfermedades cerebrovasculares isquémicas, generalidades de su patogenia.
2. La microbiota periodontal, fundamentos de su asociación con la aterosclerosis y la enfermedad cerebrovascular isquémica.

EXPOSICIÓN DEL TEMA

La aterosclerosis y las enfermedades cerebrovasculares isquémicas, generalidades de su patogenia

La aterosclerosis es un proceso inflamatorio crónico consistente en un endurecimiento progresivo de las arterias de mediano y gran calibre. Durante este proceso ocurre un estrechamiento de las arterias que puede resultar en la oclusión del vaso e impedir el flujo de sangre. Consiste en la formación de placas irregulares en la íntima arterial, que contienen fundamentalmente lípidos, células inflamatorias, musculares lisas, tejido conectivo y depósitos de calcio.

El estadio inicial de la aterosclerosis se corresponde con el daño endotelial consecuente de la pérdida de flujo laminar en las bifurcaciones arteriales, lugares de mayor disturbio del flujo sanguíneo, donde la corriente se sale de su dirección lineal. Estas condiciones hemodinámicas facilitan una mayor infiltración y retención de proteínas plasmáticas, especialmente de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y fibrinógeno.

Este proceso ha sido relacionado con el aumento del efecto de los radicales libres derivados del tabaco, de la hipertensión arterial o la diabetes mellitus, de alteraciones genéticas, del incremento de agentes infecciosos, dislipoproteinemia, y en muchos casos con la combinación de estos factores.⁽⁵⁻⁷⁾

La hipótesis más aceptada actualmente postula que como consecuencia del daño endotelial producido por algunos de los factores anteriormente citados, se producen reacciones celulares mediadas por las citocinas y los factores de crecimiento de origen endotelial. La disfunción endotelial aumenta la permeabilidad para los constituyentes plasmáticos, incluidos los lípidos, y permite que los monocitos de la sangre y las plaquetas, se adhieran al endotelio.⁽⁵⁻⁷⁾

Al tener en consideración que las altas concentraciones sanguíneas de colesterol constituyen uno de los factores de riesgo de aterosclerosis, el proceso de aterogénesis se ha relacionado tradicionalmente con la acumulación de lípidos en la pared arterial, no obstante, los mecanismos no son tan sencillos.

La estría lipídica es una expresión temprana de enfermedad vascular, es una lesión inflamatoria en la que participan macrófagos derivados de monocitos y linfocitos T circulantes.⁽⁷⁾

Los monocitos se adhieren al endotelio por moléculas adhesivas de superficie y posteriormente entran en la íntima, se transforman en macrófagos y acumulan lípidos para convertirse en células espumosas, que contribuyen a la evolución de la lesión. Los factores liberados por las plaquetas activadas a nivel de la superficie o los monocitos, causan a continuación la migración de las células de músculo liso desde la capa media hasta la íntima, seguida por la proliferación y síntesis de los componentes de la matriz extracelular, lo que da lugar a la acumulación de colágeno y proteoglicanos en el interior de la pared.⁽⁷⁻⁹⁾

Las agresiones de corta duración van seguidas de la restitución de la función endotelial y regresión de la lesión. Sin embargo, las agresiones mantenidas o crónicas propician la formación de la placa de ateroma, que incrementan la permeabilidad, ingreso de monocitos, y todo el proceso. Cada lesión característica de la aterosclerosis es un estadio diferente en un proceso inflamatorio de las arterias, que si resulta excesivo o incontrolable, deviene en una lesión avanzada o complicada.

Diferentes agentes infecciosos tienen diversos efectos en la fisiopatología aterosclerótica y en sus complicaciones clínicas. Rudolf Virchow desde el siglo XIX propuso el concepto de la génesis inflamatoria de la aterosclerosis. En los últimos años esta relación entre procesos inflamatorios y enfermedad vascular aterosclerótica ha recibido una considerable atención.

La inflamación es un elemento de vital importancia en todas las fases del proceso aterosclerótico, tanto en su inicio, progresión, como en sus complicaciones. Los procesos infecciosos pueden ejercer un efecto pro-aterogénico al actuar a nivel sistémico o de forma local sobre la pared vascular.⁽⁷⁻⁹⁾

La oxidación vascular de las LDL, la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), son los *marcadores* de inflamación más sobresalientes relacionados con la aterosclerosis.⁽¹⁰⁻¹¹⁾

Entre las complicaciones ateroscleróticas se encuentran: la enfermedad de arteria coronaria (como por ejemplo la angina de pecho y el infarto del miocardio), la enfermedad arterial periférica (como la claudicación intermitente y la isquemia crítica de las extremidades) y los accidentes vasculares encefálicos (como el infarto cerebral isquémico).

El accidente cerebro vascular, también conocido como *ictus*, se refiere al trastorno en el cual un área del encéfalo se afecta de forma transitoria o permanente por una isquemia en el 80 % de los casos o hemorragia en el 20 %. Si ocurre la oclusión de una arteria cerebral, se produce una disminución del flujo sanguíneo hasta un grado suficiente para interferir con la función del sistema nervioso. Si este proceso es reversible, no hay déficit neurológico permanente. En los casos en los que el trastorno ha sido de naturaleza isquémica, se plantea que ha ocurrido un ataque isquémico transitorio, si por el contrario la isquemia es duradera, el tejido cerebral se necrosa y se considera un infarto cerebral isquémico.^(5,6)

El control de los factores y las condiciones relacionados patogénica y estadísticamente con la aparición del infarto cerebral isquémico, trae como consecuencia la reducción de nuevos casos, así como de complicaciones importantes en las poblaciones afectadas. La hipertensión arterial, la diabetes mellitus, el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, las dislipidemias y las cardiopatías, son factores de riesgo de la enfermedad cerebrovascular isquémica. Otros factores como ciertas infecciones, la obesidad, el sedentarismo, la hiperhomocistinemia y el estrés, están muy asociados a esta enfermedad y se estudian con diseños muy disímiles en la actualidad.^(7,11,12)

Estos factores se relacionan de una u otra forma con la inflamación de la pared vascular, mecanismo reconocido de gran relevancia en la aterosclerosis. Hay evidencias de que la respuesta inflamatoria desempeña un papel fundamental en la isquemia cerebral y también se produce lesión neuronal secundaria por invasión de leucocitos en el tejido cerebral infartado.^(1,5,7,11)

Existen publicaciones^(7,9,13) que hacen referencia a una mayor frecuencia de evidencia serológica de infección crónica, en pacientes con enfermedad cerebrovascular. Los procesos infecciosos parecen aumentar el riesgo, pues pueden contribuir a iniciar o exacerbar el evento inflamatorio mediante diversos mecanismos fisiopatológicos. Se sugiere un protagonismo clave de la inflamación antes y después del evento cerebrovascular.^(8,9,14)

Por otra parte, las serologías positivas múltiples (carga infecciosa) aumentan el riesgo de enfermedad vascular. Hay relación proporcional entre el número de patógenos infecciosos al que ha sido expuesto un sujeto y la extensión de la lesión aterosclerótica. El riesgo de muerte vascular aumenta según el número de patógenos infecciosos, fundamentalmente en pacientes con aterosclerosis avanzada.^(7,8)

Actualmente la literatura señala que *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, virus del herpes simple tipos 1 y 2, citomegalovirus, virus de la hepatitis A y ciertos microorganismos periodontales, son los principales organismos que tienen una función potencial en la patogenia de la aterosclerosis. Estos agentes microbianos son generalmente encontrados en lesiones ateroscleróticas coronarias y carotídeas, pero parece que están ausentes en los vasos normales.^(7-10,12)

La microbiota periodontal, fundamentos de su asociación con la aterosclerosis y la enfermedad cerebrovascular isquémica.

Existen pacientes que sufren infarto cerebral isquémico y no presentan factores de riesgo clásicos de esta enfermedad, esto ha sugerido en los últimos años nuevos candidatos a factores de riesgo, entre ellos la enfermedad periodontal inmunoinflamatoria crónica, principalmente las periodontitis. Es llamativo que dos enfermedades tan distintas como son la enfermedad cerebrovascular y la periodontal, nada parecidas en cuanto a sus manifestaciones clínicas, gravedad y repercusión sistémica, guarden alguna relación, sin embargo se ha podido demostrar asociación entre ambas.

Está demostrado que las bacterias de la cavidad orofaríngea son capaces de alterar la homeostasis endotelial, inclinando la balanza hacia un estado protrombótico y proaterogénico, condiciones favorables para la producción de infartos cerebrales isquémicos.^(15,16)

La enfermedad periodontal inmunoinflamatoria crónica resulta de la interacción del hospedero y la microbiota del surco gingival, en especial las biopelículas constituidas por conglomerados de bacterias anaerobias gramnegativas. La gran superficie de epitelio ulcerado en las bolsas periodontales, permite que los microorganismos se difundan al resto del organismo y causen daño a diferentes niveles.^(3,10,15)

Se sabe que las biopelículas subgingivales presentes en las periodontitis crónicas representan una carga microbiana grande y continua, principalmente por la presencia de *Porphyromonas gingivalis*, bacteria altamente virulenta. Los propios microorganismos pueden "viajar" a sitios distantes y colonizar en paredes de grandes y medianos vasos. Procedimientos dentales sencillos como el cepillado dental pueden facilitar estas bacteriemias, participando así en el fenómeno aterotrombótico y la génesis de alguna de sus enfermedades consecuentes.^(3,10,11,16)

Un nivel elevado de patógenos periodontales, específicamente aquellos microorganismos de asociación fuerte con las periodontitis crónica, como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis*, se vinculan con los accidentes cerebrovasculares de tipo isquémico, independientemente de la existencia de otros

factores de riesgo como la edad, género, hipertensión, hábitos tabáquico y alcohólico e historia de enfermedad coronaria y cerebrovascular.^(11,16,17)

La invasión microbiana periodontal *directa* a la pared vascular, puede causar a ese nivel una respuesta inflamatoria excesiva, con un incremento local de linfocitos y macrófagos, proliferación del músculo liso, inhibición de la apoptosis, acumulación de lípidos, disfunción endotelial, efectos pro-coagulantes, inhibición de la vasodilatación, expresión de citocinas, factor de crecimiento tumoral y moléculas de adhesión celular. Sirviendo así de detonante en la producción de la placa ateromatosa.^(7,8,12)

Por otra parte, la presencia de estos microorganismos puede influir en la morfología de las placas ateroscleróticas pre-existentes y predisponerlas a su ruptura.⁽¹⁵⁾ Esta observación adquiere gran importancia en la actualidad, pues desde un conocimiento relativamente limitado sobre la estrechez u obstrucción de la luz arterial debido a la acumulación de depósitos grasos ateromatosos en la placa, se ha transitado a un conocimiento creciente del papel de la inflamación y la invasión bacteriana directa en la ruptura de estas placas ateromatosas que promueven la formación del trombo.

El nuevo enfoque de la inflamación en la ruptura ateromatosa, puede tener un impacto considerable en la relación hasta el momento establecida entre las enfermedades estomatológicas y diversas enfermedades sistémicas.⁽¹⁵⁾

Otro aspecto que vincula la periodontitis crónica con la aterosclerosis y una de sus consecuencias: el infarto cerebral isquémico, es que durante la invasión microbiana *directa* a las paredes vasculares, ocurre la liberación local de endotoxinas, lo que puede incrementar la captación de colesterol por los macrófagos y contribuir a la progresión de la lesión aterosclerótica.^(17,18)

La liberación de endotoxinas es un atributo de los microorganismos periodontopáticos. Estas son complejos de proteínas de la pared celular de las bacterias gramnegativas. Se liberan una vez que ellas experimentan su lisis; son venenos de baja potencia y no parece que tengan selectividad por los tejidos.^(1,3)

Entre las actividades biológicas de las endotoxinas producidas por los microorganismos de la biopelícula periodontal, se encuentran la agregación plaquetaria, la activación del factor XII de la coagulación y del complemento por la vía alternativa, ejerciendo toxicidad e inhibición funcional de diversas células. También las endotoxinas de bacterias periodontales estimulan la liberación de citocinas; estas pueden inducir cambios en las lipoproteínas y predisponer indirectamente a la aterosclerosis.^(15,17)

Las citoquinas y las señales que inducen, son actualmente consideradas cruciales en la normal interacción homeostática, así como en la patología de muchos estados nosológicos. En el campo de la Estomatología las citoquinas están implicadas en la patogenia de las enfermedades periodontales y se asocian con la reabsorción y la destrucción del hueso alveolar, característicos de las periodontitis crónicas.^(1,4,15)

La interleucina-1 es la más estudiada entre estas sustancias y se le conocen innumerables efectos que contribuyen al desarrollo del proceso inflamatorio. Entre ellos están la inducción de la respuesta inflamatoria aguda, activación de las células T y B, marginación de neutrófilos, acción compartida con el factor de necrosis tumoral, liberado por monocitos y fibroblastos fundamentalmente.^(1,3,19)

Otro efecto sistémico indirecto de las infecciones remotas involucrado en los fenómenos aterogénicos está relacionado con la liberación de lipopolisacáridos, los cuales dañan el endotelio y producen la estimulación pro-coagulante que conduce a la trombosis y la isquemia aguda.^(9,10)

En la infección periodontal crónica, se ha comprobado que componentes estructurales de las bacterias periodontopáticas, como los lipopolisacáridos, pueden estimular a distancia la liberación de mediadores químicos que activan células T y la formación de ateromas.⁽¹⁵⁾

Porphyromonas gingivalis libera al periodonto vesículas de la membrana externa contentivas de lipopolisacáridos, lo cual provoca daño al tejido periodontal y una hipersecreción de citocinas que pasan a la circulación, donde se anclan a moléculas de sulfato de heparán de la íntima media, lo cual provoca disfunción endotelial, infiltración leucocitaria y proliferación de células musculares lisas. De esa forma amplifican la respuesta inflamatoria inicial, al estimular la adhesión y agregación plaquetaria, promoviendo la formación de células espumosas y la acumulación de colesterol en la capa íntima arterial, lo cual favorece la aterosclerosis y la trombosis.⁽¹⁹⁾

Es decir, los fenómenos fisiopatológicos que tienen lugar en el periodonto por la presencia de biopelículas con alto poder virulento, representan un potencial generador de lipopolisacáridos que tendrán la capacidad de afectar sitios distantes, fortaleciéndose así la asociación que se establece entre periodontitis crónica y enfermedades derivadas de la aterosclerosis.

Cuando se estudia la infección como factor precipitante de eventos cerebrovasculares agudos, se atribuye, entre otras causas, a desbalances transitorios de los mecanismos de la coagulación hacia un estado protrombótico, mecanismos inmunológicos, hipertermia, leucocitosis, trastornos de la reserva hemodinámica cerebral, cambios reológicos (que determinan la viscosidad del flujo sanguíneo), alteraciones en la cascada de óxido nítrico y deshidratación.^(6,10)

La reacción inflamatoria que acompaña a las infecciones, entre ellas las periodontopatías crónicas, puede estimular los mecanismos de coagulación por medio de la expresión de tromboplastina por monocitos y macrófagos, el incremento de los niveles séricos del factor de necrosis tumoral alfa, la inhibición del sistema anticoagulante proteína C/proteína S, el incremento en la generación de fibrina y el aumento de los niveles de fibrinógeno.^(16,18) Este conocimiento fundamenta también la asociación periodontitis crónica-infarto cerebral isquémico.

Estudios epidemiológicos han comprobado el papel de la PCR, como importante marcador de inflamación en la predicción de riesgo y el pronóstico del accidente cerebrovascular isquémico. Además, la PCR induce la expresión de moléculas de adhesión celular, mediando así el reclutamiento de leucocitos en los sitios de inicio de ateromas y el daño posterior al endotelio vascular.^(7,8,17)

Existen factores que pueden incrementar los niveles basales de PCR, entre ellos están los niveles de testosterona, progesterona, administración de terapia hormonal por reemplazo, resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa, hábito de fumar e infecciones locales como las periodontitis crónicas. *Porphyromona gingivalis*, periodontopatógeno de asociación fuerte con las periodontitis, está asociado con el incremento en los niveles de PCR, indicando que la infección periodontal puede contribuir al aumento de cargas inflamatorias sistémicas en individuos saludables, vinculando así a la periodontitis

crónica con la aterosclerosis y una de sus consecuencias: el infarto cerebral isquémico.^(2,4,8,19)

CONSIDERACIONES FINALES

La génesis inflamatoria de la aterosclerosis y las enfermedades derivadas de esta, como el infarto cerebral isquémico, es algo fundamentado en la literatura médica actualizada. La infección periodontal, la biopelícula multiespecie que la provoca y el evento inflamatorio consecuente, tienen capacidad para intervenir directa o indirectamente en la aterogénesis, ya sea en su estado inicial, progresivo o final.

En la microbiota que habita las bolsas periodontales reales características de las periodontitis crónicas, existe potencial para inundar la circulación con los propios microorganismos periodontopatógenos, subproductos bacterianos y mediadores inflamatorios, y todos pueden llegar a cualquier lugar del organismo y afectar sitios y órganos distantes; la vasculatura cerebral no está exenta de tal agresión.

El episodio del infarto cerebral isquémico es un evento agudo, motivado lógicamente por una enfermedad vascular crónica, la cual pudo o no haber tenido como factor precedente a la enfermedad periodontal. De cualquier manera, la existencia de esta en el momento del infarto debe ser considerada un factor de riesgo, pues participó sinérgicamente con otros factores ateroscleróticos seguramente presentes, intervino en la formación de la placa de ateroma, propició su crecimiento o aceleró su ruptura o desprendimiento.

El mayor conocimiento de esta asociación permitiría una utilización racional de estrategias de prevención y tratamiento para ambas enfermedades. En tal caso corresponde al gremio estomatológico trabajar orientados a la prevención de la enfermedad periodontal, enfatizando en estrategias de promoción e intervención que reduzcan su prevalencia y eviten el tránsito de los episodios superficiales gingivales a estados de mayor gravedad como las periodontitis crónicas, las cuales, además de ser causa frecuente de pérdidas dentarias, con sus deletéreas consecuencias biológicas y socio económicas, repercuten en la salud general de los pacientes, afectando su calidad de vida y en casos extremos provocando su muerte.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sarduy Bermúdez L, González Díaz ME, de la Rosa Samper H, Morales Aguiar DR. Etiología y patogenia de la Enfermedad Periodontal. En: Colectivo de autores. Compendio de Periodoncia. 2da ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017.
2. Mealey B, Koekkevoold P. Medicina Periodontal. En: Newman M, Takei H, Carranza F. Carranza's Clinical Periodontology. 11na. ed. China: Elsevier; 2012.
3. Eley BM, Soory M, Manson JD. Mecanismos de producción de la enfermedad. En: Mohammed I. Periodoncia. 6ta ed. España: Elsevier; 2012.
4. Rojo Botello NR. Medicina Periodontal. En: Vargas Casillas AP, Yáñez Ocampo BR, Monteagudo Arrieta CA. Periodontología e implantología. México: Editorial Médica Panamericana; 2016.

5. Colectivo de autores. Trastornos neurológicos. Accidente cerebrovascular. En: Colectivo de autores. El Manual Merck de diagnóstico y tratamiento. 11^{na} ed. España: Elsevier; 2007.
6. Álvaro González LC, Freijo Guerrero MM, Sábada Garay F. Mecanismos inflamatorios, arterioesclerosis e ictus isquémico: datos de interés clínico y perspectivas. Rev Neurol [En línea]. 2002;35(5):452-62. Acceso: 29/04/2015. Disponible en: <https://www.neurologia.com/pdf/3505/n050452.pdf>
7. Grossi GN. Factores de riesgo menos documentados de la enfermedad vascular cerebral. Revisión. Annals del Sagrat Cor [En línea]. 2016;23(4):[aprox. 7 p.] Acceso: 20/08/2017. Disponible en: http://www.annalsdelsagratcor.org/pdf/Annals_vol23_4.pdf#page=5
8. Van Dyke TE, van Winkelhoff AJ. Infection and inflammatory mechanisms. J Clin Periodontol [En línea]. 2013;40(Suppl 14):S1-7. doi: 10.1111/jcpe.12088. Acceso: 29/04/2015. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jcpe.12088>
9. Xian Y, Holloway RG, Chan PS, Noyes K, Shah MN, Ting HH et al. Association between stroke center hospitalization for acute ischemic stroke and mortality. JAMA [En línea]. 2011;305(4):373-80. Acceso: 13/08/2017. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/645323>
10. Castro Lara J, Ibero Sagastibelza I, Bascones Martinez A. ¿Es la enfermedad periodontal un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares? (I) Etiopatogenia y ensayos clínicos. Av Periodon Implantol [En línea]. 2001;13(2):[aprox. 11 p.]. Acceso: 13/08/2015. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852001000200002
11. González Díaz ME, Morales Aguiar DR. La enfermedad periodontal, ¿un factor de riesgo más para el infarto cerebral isquémico aterotrombótico? Rev Cubana Med Gen Integr [En línea]. 2016;32(1):[aprox. 6 p.]. Acceso: 12/12/2016. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2017000100013
12. López Ilisástigui A, Trotman Vinagera I, Hierrezuelo Alonso H. Enfermedad periodontal inmunoinflamatoria crónica en pacientes con aterosclerosis. Estudio preliminar. Invest Medicoquir [En línea]. 2016;8(2):[aprox. 11 p.]. Acceso: 20/08/2017. Disponible en: <http://www.revcimeq.sld.cu/index.php/imq/article/view/352/435>
13. Borrero Sánchez J, Céspedes Miranda EM, Peña Sánchez M, Suárez Castillo N, Olivero Betancourt RA. Mecanismos moleculares implicados en las enfermedades cardiovasculares aterotrombóticas. Rev Cubana Med Gen Integr [En línea]. 2012;28(3):290-8. Acceso: 20/08/2017. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000300008&lng=es
14. López Ilisástigui A, Ilisástigui Ortueta ZT, Osorio Núñez M. Periodontitis crónica y enfermedades inducidas por aterosclerosis. KIRU [En línea]. 2016;13(2):120-6. Acceso: 20/08/2017. Disponible en: <http://www.aulavirtualusmp.pe/ojs/index.php/Rev-Kiru0/article/download/996/800>

15. Reyes L, Herrera D, Kozarov E, Roldan S, Progulske-Fox A. Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology. *J Clin Periodontol* [En línea]. 2013;40(Suppl 14):S30-S50. Acceso: 06/01/2014. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jcpe.12079>
16. Mahalakshmi K, Krishnan DP, Krishna Baba MG, Dhivyapriya V, Arumugam SB. Association of periodontopathic anaerobic bacterial co-occurrence to atherosclerosis-A cross-sectional study. *Anaerobe* [En línea]. 2017;44:66-72. Acceso: 30/08/2017. Disponible en: <https://www.infona.pl/licenses/list?documentId=bwmeta1.element.elsevier-f25daee0-ecbc-3c61-8c5f-e5af96860cc8>
17. Lafon A, Tala S, Ahossi V, Perrin D, Giroud M, Béjot Y. Association between periodontal disease and non-fatal ischemic stroke: a case-control study. *Acta Odontol Scand* [En línea]. 2014;72(8):687-93. Acceso: 23/03/2017. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00016357.2014.898089>
18. Lafon A, Pereira B, Dufour T, Rigouby V. Periodontal disease and stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Neurol* [En línea]. 2014;21(9):1155-61. Acceso: 23/03/2016. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ene.12415>
19. Rossa C, Kirkwood KL. Molecular Biology of the Host-Microbe Interaction in Periodontal Diseases. En: Newman M, Takei H, Carranza F. Carranza's Clinical Periodontology. 11na ed. China: Elsevier; 2012.

Recibido: 08/02/18

Aceptado: 10/07/18

Publicado: 22/02/19



Este artículo de *Revista Cubana de Estomatología* está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, *Revista Cubana de Estomatología*.