

Medicent Electrón. 2020 abr.-jun.;24(2)

Artículo de Revisión

Enfermedad periodontal inflamatoria crónica y enfermedades cardiovasculares

Chronic inflammatory periodontal disease and cardiovascular diseases

Lisbeth Pineda Bombino^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1514-1725>

Bárbara Francisca Toledo Pimentel² <https://orcid.org/0000-0002-0359-4938>

Felisa Veitia Cabarrocas¹ <https://orcid.org/0000-0002-6596-2580>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

²Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Cmdte. Manuel Fajardo Rivero. Santa Clara, Villa Clara. Cuba.

* Autor para la correspondencia: Correo electrónico: barbaratpi@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: la enfermedad periodontal y las enfermedades cardiovasculares son afecciones inflamatorias crónicas que se asocian epidemiológicamente; ambas tienen una etiología polimicrobiana.

Objetivo: describir la posible asociación entre la enfermedad periodontal inflamatoria crónica y las enfermedades cardiovasculares.

Métodos: se realizó una revisión actualizada de la literatura disponible. Los artículos se identificaron a través de la búsqueda automatizada en las bases de datos: PubMed, Scielo y Google Académico, en el período de enero a octubre de 2018. Fueron seleccionados 40 textos científicos, escritos en idioma español e

inglés, publicados entre el año 2012 y el 2018, de los cuales: 37 eran artículos científicos de revistas y 3 libros.

Conclusiones: numerosos estudios epidemiológicos y revisiones apoyan la asociación entre las enfermedades periodontales y las enfermedades cardiovasculares, independientemente de los factores de confusión.

DeCS: enfermedades periodontales; enfermedades cardiovasculares; periodontitis.

ABSTRACT

Introduction: periodontal disease and cardiovascular diseases are chronic inflammatory conditions that are epidemiologically associated; both have a polymicrobial etiology.

Objective: to describe the possible association between chronic inflammatory periodontal disease and cardiovascular diseases.

Methods: an updated review of the available literature was conducted. Articles were identified through automated database searches such as PubMed, Scielo and Google Scholar from January to October 2018. Forty scientific texts, written in Spanish and English, published between 2012 and 2018 were selected: 37 of them were scientific journal articles and 3 books.

Conclusions: numerous epidemiological studies and reviews support the association between periodontal diseases and cardiovascular diseases, regardless of the confounding factors.

DeCS: periodontal diseases; cardiovascular diseases; periodontitis.

Recibido: 6/10/2019

Aprobado: 13/01/2020

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades periodontales inflamatorias son las más frecuentes, entre estas se destacan la gingivitis y la periodontitis. Estas lesiones de naturaleza inmuno-inflamatoria están localizadas en los tejidos del periodonto, y generalmente son causadas por microorganismos que se acumulan en el área del margen gingival. Las principales características clínicas de la periodontitis incluyen: la pérdida de la inserción y del hueso alveolar, la formación de bolsa periodontal e inflamación gingival, además de la recesión, sangrado gingival y movilidad dental.

Las lesiones periodontales contienen una composición bacteriana disbiótica en la región subgingival, con crecimiento de especies patógenas como la *Porphyromonas gingivalis*. La periodontitis puede desencadenar una infección crónica y que las bacterias ingresen al sistema circulatorio.^(1,2)

La enfermedad periodontal puede asociarse al desarrollo de graves enfermedades sistémicas, entre las que se destacan las enfermedades cardiovasculares (ECV): cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, cardiopatías reumáticas o congénitas, infarto de miocardio y enfermedad arterial periférica. Las principales causas de una enfermedad vascular son: el consumo de tabaco, la falta de actividad física y una alimentación poco saludable.^(3,4)

A nivel mundial, las ECV constituyen una de las principales causas de mortalidad.⁽⁵⁾ Además de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular, se puede decir que la inflamación crónica activa el proceso aterosclerótico, lo que a su vez, aumenta el riesgo de ruptura de las placas de ateroma (este proceso está involucrado en los síndromes coronarios agudos).

La aterosclerosis es una enfermedad que progresa de forma silente, hasta la aparición de un suceso agudo. Se caracteriza por un daño en las paredes arteriales que obstruyen el flujo sanguíneo hacia el corazón, el cerebro y los miembros inferiores. Se considera una enfermedad sistémica porque ataca el sistema vascular arterial.^(6,7)

Bartova,⁽⁸⁾ en su estudio publicado a finales de la década de 1990, describió las principales características del síndrome de periodontitis-aterosclerosis. Establecer la relación entre estas afecciones se ha convertido en un objetivo de investigación

recurrente (en los últimos años el número de publicaciones con esta temática ha aumentado significativamente). La evidencia disponible indica que se puede establecer una asociación entre estas dos enfermedades, con elevados niveles de marcadores inflamatorios, principalmente proteína C reactiva e interleucina.⁽⁶⁾

Los posibles vínculos entre periodontitis y aterosclerosis son investigados por su potencial asociación y causalidad. Entre los factores de riesgo comunes para estas enfermedades se incluyen: el tabaquismo, la diabetes mellitus y la obesidad. Los estudios observacionales revisados hasta la fecha apoyan la teoría de una asociación entre la periodontitis y la aterosclerosis, pero no respaldan una relación causal directa entre ellas. Existe justificación epidemiológica para señalar que los pacientes con periodontitis tienen un mayor riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular en el futuro. Por otra parte, los estudios *in vitro* y en animales tratan de apoyar la interacción y el mecanismo biológico.^(9,10,11,12,13)

Determinar el papel que juegan estas infecciones crónicas en el aumento de riesgo de enfermedades cardiovasculares puede ser la clave para tratarlas de forma anticipada. Las infecciones locales podrían promover procesos inflamatorios crónicos que incidirían directamente en el origen de la aterosclerosis, y que luego se convertirían en factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Hasta la fecha se ha proporcionado poca información causal sobre esta temática.⁽¹⁴⁾ Los estudios epidemiológicos y clínicos dirigidos a esclarecer esta relación, han demostrado que los pacientes con enfermedad cardiovascular tienen un número de dientes disminuidos y peor estado periodontal.^(15,16,17)

Es necesario tener en cuenta que la enfermedad arterioesclerótica incluye un grupo de afecciones médicas, cuya prevalencia e incidencia va en constante incremento (esta situación es consecuencia del aumento en las expectativas de vida de la población cubana). Esta afección también es responsable de una elevada carga de mortalidad, morbilidad y discapacidad. Es relevante identificar, de manera permanente, todas aquellas condiciones de riesgo que incrementen su aparición. El objetivo de la presente investigación fue describir la posible asociación entre la enfermedad periodontal inflamatoria crónica y las enfermedades cardiovasculares.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura disponible. Los artículos se identificaron a través de la búsqueda automatizada en las bases de datos: PubMed, Scielo y Google Académico, en el período de enero a octubre de 2018. En la búsqueda fueron utilizadas las siguientes palabras claves: enfermedades periodontales, periodontitis y enfermedad cardiovascular. Fueron seleccionados 40 textos científicos, escritos en idioma español e inglés, los cuales habían sido publicados entre el año 2012 y 2018 (37 artículos científicos y 3 libros). Se empleó el método de análisis de publicaciones para extraer la información relevante; se realizó el ordenamiento y la combinación de la información recolectada.

DESARROLLO

La enfermedad gingival se define como la inflamación de los tejidos gingivales. Esta afección es causada por la acumulación de placa dental y se caracteriza clínicamente por el enrojecimiento y la hemorragia de los tejidos.

La periodontitis es la inflamación irreversible de los tejidos periodontales, es inducida por microorganismos y la acción de otros factores de alcance local y sistémico. Su progresión, modulada por la respuesta del hospedero, conduce a la destrucción del ligamento periodontal y del hueso alveolar, y a la migración del epitelio de unión con formación de bolsas periodontales. La periodontitis crónica generalmente es de progresión lenta y afecta a la población adulta. Aunque son menos frecuentes, también pueden aparecer las de avance rápido y marcadamente destructivo, estas últimas se conocen como periodontitis agresivas.⁽³⁾

El desarrollo de esta enfermedad proporciona un ejemplo de sucesión microbiana e interacción entre las especies. Las primeras bacterias que colonizan el surco gingival son aerobias y gradualmente son sustituidas por otras especies anaerobias facultativas o estrictas (determinadas especies dependen entre sí para sobrevivir en determinado hábitat). La transición de un entorno bucal sano a la

gingivitis y a la periodontitis, está desencadenada por un complejo de especies bacterianas.^(6,7,8,9)

Las biopelículas subgingivales contienen una carga bacteriana grande y continua, que es una fuente constante de lipopolisacáridos (LPS) y de bacterias gramnegativas para la corriente sanguínea. Las citocinas proinflamatorias como: TNF- α , IL-1 β , IFN- γ y PGE, pueden alcanzar altas concentraciones en los tejidos del periodonto, y funcionan como reservorio (siempre renovado) para la diseminación de estos mediadores en la circulación. Por lo antes expuesto, las bolsas periodontales con biopelícula gramnegativa y tejidos afectados por periodontitis, tendrían el potencial de inundar la circulación con bacterias, subproductos bacterianos como LPS y citocinas inflamatorias que pueden llegar a cualquier lugar del cuerpo y afectar sitios y órganos distantes.⁽²⁾

Entre los microorganismos que conforman este grupo se pueden mencionar los siguientes: *Porphyromonas gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia* y *T. denticola*.^(6,7,8,9)

En las últimas décadas se han realizado extensas investigaciones sobre la *P. gingivalis*, las cuales han proporcionado evidencias sobre la contribución de este anaerobio a la progresión de la enfermedad periodontal. Estos hallazgos son importantes para aumentar la comprensión sobre las características de virulencia y la interacción celular entre la *P. gingivalis* y el huésped.^(18,19,20,21,22)

En un proceso inflamatorio de larga evolución, como la enfermedad periodontal, se desencadenan procesos que pueden causar el aumento en ciertas células sanguíneas necesarias para la regeneración y reparación de los tejidos dañados; de esta manera se explica por qué los niveles de algunos elementos sanguíneos aumentan en presencia de la enfermedad periodontal.⁽¹⁴⁾

Los autores consideran que es importante señalar que el aumento de leucocitos en la sangre la vuelve más viscosa; estas células se adhieren al endotelio y reducen la velocidad del fluido de la sangre, en especial en las arterias pequeñas y estrechas donde puede ocurrir la aterosclerosis.

Los neutrófilos son los leucocitos más abundantes, su propósito principal como fagocitos profesionales antimicrobianos es matar a los patógenos extracelulares.

Los neutrófilos y los macrófagos son tipos de células fagocíticas que, junto con otras células, unen de manera efectiva los brazos innatos y adaptativos de la respuesta inmune, y ayudan a promover la resolución inflamatoria y la curación del tejido. Los neutrófilos que se encuentran dentro del surco gingival y el epitelio, se consideran el tipo de célula protectora clave en los tejidos periodontales.

La histopatología de las lesiones periodontales indica que los neutrófilos forman una «pared» entre el epitelio de unión y la placa dental rica en patógenos; esta funciona como una sólida estructura secretora antimicrobiana y como un aparato fagocítico unificado. Sin embargo, la protección de neutrófilos no está exenta de costos y se considera una espada de doble filo porque la hiperactividad de los neutrófilos puede causar daño tisular y prolongar el alcance y la gravedad de las enfermedades periodontales inflamatorias.

Científicos del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares en España han descubierto que un subtipo de los leucocitos, que son los principales agentes defensivos del organismo, es el responsable de realizar un procedimiento de «escaneo» dentro de los vasos sanguíneos que puede desencadenar múltiples tipos de accidentes cardiovasculares.⁽²³⁾

Antes no se conocía exactamente cómo se iniciaba un accidente cardiovascular, un ictus o infarto de miocardio, aunque existen ciertos marcadores que se consideran altamente predictivos. Uno de estos marcadores es el nivel de un tipo específico de leucocitos: los neutrófilos en la sangre. El otro marcador es la presencia de plaquetas activadas en el torrente sanguíneo, las cuales son responsables de la coagulación.

La cuestión, desde el punto de vista biológico, es si existe una relación meramente casual entre ambos marcadores, o si realmente es que ambos tipos celulares: neutrófilos y plaquetas, cooperan entre sí para iniciar un accidente vascular. Sreeramkumar y colaboradores,⁽²³⁾ han descrito un sorprendente mecanismo que explica cómo ambos tipos de células: neutrófilos y plaquetas, cooperan para iniciar los accidentes cardiovasculares. Para examinar este fenómeno, los investigadores han mirado directamente dentro de los vasos sanguíneos de tejidos vivos con técnicas avanzadas de microscopía, las cuales permiten ver los neutrófilos y las

plaquetas individuales durante el proceso inflamatorio. Demostraron que los neutrófilos que se pegan al vaso inflamado extienden una especie de brazo o proyección celular hacia el interior del vaso en el que se concentra una proteína altamente adhesiva, y que algunas plaquetas se pegaban a esta proteína presente en dicha proyección. También aseveran que esta proteína adhesiva es capaz de mandar señales al neutrófilo para que inicie una respuesta inflamatoria. Esta respuesta es, en último término, la responsable del daño vascular.

Históricamente se consideraba que tenían efectos antimicrobianos en las infecciones o lesiones agudas; ahora se sabe que los neutrófilos son versátiles y que tienen otras funciones críticas en la inflamación crónica. Hajishengallis y colaboradores⁽²⁴⁾ resumieron la evidencia reciente de que los neutrófilos pueden contribuir a la pérdida ósea, no solo a través del típico dogma de la lesión del espectador, sino también por su ausencia en el tejido afectado, donde normalmente realizan importantes funciones inmunomoduladoras. También expusieron los avances recientes en las interacciones de neutrófilos con el endotelio vascular y, tras la extravasación, con las bacterias. De igual forma, abordaron cómo la desregulación de estas interacciones conduce al daño tisular inflamatorio. Se coincidió con estos investigadores en que los neutrófilos tienen papeles protectores y destructivos en la periodontitis, pues están involucrados en el mantenimiento de la homeostasis del tejido periodontal en la inducción de la pérdida ósea inflamatoria.

La enfermedad cardiovascular es un término amplio que integra los problemas del corazón y los vasos sanguíneos. La causa principal de la enfermedad coronaria es la aterosclerosis. Esta es una enfermedad que progresa lentamente y que se presenta desde las etapas más tempranas de la vida, incluso desde la lactancia, y que afecta con mayor frecuencia las arterias. Esta afección produce un engrosamiento, endurecimiento y disminución de la elasticidad de la pared arterial secundaria a una lesión endotelial, y ocasiona un aumento de su permeabilidad. La acumulación de lípidos (lipoproteínas), a nivel de la capa íntima del endotelio vascular, forma placas ateromatosas constituidas por leucocitos mononucleares, células espumosas y células musculares lisas que se acumulan en el lugar de la

lesión. El proceso antes descrito ocasiona una disminución del riego sanguíneo normal a diferentes partes del organismo; las arterias de mediano y pequeño calibre, las arterias cerebrales, renales y coronarias son las más afectadas.^(24,25,26)

La aterosclerosis es la manifestación de un estado de inmunidad desordenada en la que existe una interacción dinámica entre la disfunción endotelial (caracterizada por la pérdida de la vasodilatación dependiente del endotelio normal), la inflamación y ciclos repetidos de respuesta de cicatrización.

La aterosclerosis puede llevar a problemas graves como: la enfermedad de arteria coronaria, la enfermedad arterial periférica o un accidente vascular encefálico.⁽⁴⁾

La enfermedad coronaria es una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Los factores de riesgo tradicionales como: la hipercolesterolemia, el tabaquismo y la hipertensión, no han explicado completamente la incidencia de la enfermedad coronaria. Los estudios epidemiológicos han señalado los vínculos entre la enfermedad periodontal y la enfermedad coronaria.^(25,26)

Durante muchos años, se han desarrollado numerosos estudios para mostrar la posible conexión entre la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular. Estudios recientes, como el de Schenkein⁽²⁵⁾ y Loss, muestran los mecanismos directos que vinculan las enfermedades periodontales con las enfermedades cardiovasculares. Calle y colaboradores,⁽²⁶⁾ han propuesto varios mecanismos para explicar esta asociación, entre los cuales incluyen un factor común que predispone a ciertos individuos a la respuesta hiperinflamatoria en la enfermedad cardiovascular. Cuando los patógenos bucales ingresan al torrente sanguíneo la inflamación causada por la enfermedad periodontal aumenta la acumulación de placa de ateroma y contribuye a la dilatación de las arterias. Entre los mecanismos que podrían explicar esta relación se incluye la genética.⁽²⁷⁾

La asociación entre la periodontitis y la enfermedad cardiovascular es biológicamente posible. Se ha demostrado que las bacterias pueden pasar desde la biopelícula de la placa, a través del epitelio ulcerado de la lesión periodontal, hasta el torrente sanguíneo.

Las bacterias relacionadas con la periodontitis son en gran parte gramnegativas; por medio de sus lipopolisacáridos y los productos de su metabolismo estimulan la

producción de citoquinas, un aumento de los niveles de los factores encargados de la coagulación y la activación de los monocitos. Estos patógenos periodontales podrían causar: infecciones sistémicas, abscesos cerebrales, infecciones cardíacas y pulmonares, las cuales serían resultado de la difusión hemática y respiratoria.^(7,8,9)

Aunque no se conoce el mecanismo exacto, la asociación entre la periodontitis y la enfermedad cardiovascular se ha tratado de explicar mediante estas tres teorías: la infecciosa, la inflamatoria y la autoinmunitaria.

I. Infección o bacteriemia. Se ha demostrado que con frecuencia se producen bacteriemias durante ciertas situaciones habituales como la masticación o el cepillado dental. Las bacterias pueden circular libres o dentro de células fagocíticas y depositarse en las placas de aterosclerosis mediante sus factores de virulencia.

Las bacterias gramnegativas (*P. gingivalis*, *T. forsythia* o la *A. actinomycetemcomitans*) están relacionadas con la periodontitis e interactúan con los neutrófilos y los monocitos, favorecen la reacción inflamatoria y la formación del trombo por agregación plaquetaria. Se ha observado que la *P. gingivalis* es capaz de invadir las células endoteliales y colonizar el espacio vascular subendotelial; se ha confirmado su presencia en las placas ateroscleróticas de pacientes que han sufrido una cardiopatía isquémica.^(13,14,15,16)

Durante la agresión bacteriana en la enfermedad periodontal, estas bacterias y sus endotoxinas pueden alterar la integridad del endotelio vascular, producir una hiperplasia de la musculatura lisa de los vasos sanguíneos mayores y favorecer la liberación de citoquinas como: la interleucina-1, el factor de necrosis tumoral y la proteína C-reactiva. Estas citoquinas, independientemente del daño periodontal, estimulan la adhesión plaquetaria, lo que promueve la acumulación de células espumosas cargadas de lípidos y la aposición de colesterol en la capa íntima vascular. Además, estas citoquinas junto con la acción del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, estimulan la proliferación de la musculatura vascular

lisa, lo que genera un estrechamiento de la luz de los vasos. De esta manera se promueve la formación de la placa de ateroma.^(26, 27, 28)

II. Inflamación: las enfermedades cardiovasculares y la periodontitis son enfermedades inflamatorias multifactoriales que comparten varios elementos de riesgo. Los vínculos claves entre estas dos afecciones son la repercusión que tiene la inflamación en su desarrollo, y en el impacto de su propagación. La inflamación desempeña un papel clave en la patogénesis de la aterosclerosis. Múltiples estudios de casos-controles y de cohorte han descrito una asociación entre altos niveles de reactantes de fase aguda como la proteína C-reactiva y el fibrinógeno con el desarrollo de sucesos cardiovasculares. En el proceso inflamatorio tienen una especial importancia los monocitos y la proteína C reactiva, que afectan tanto a la periodontitis como a la enfermedad cardiovascular.^(25,26,27)

Los autores reconocen que ante una agresión al organismo de cualquier etiología, como son las enfermedades periodontales, se desencadena un proceso inflamatorio mediado por factores humorales y celulares, que intenta limitar y reparar la lesión producida. La inflamación localizada es una respuesta de protección controlada por el organismo en el lugar de la lesión; sin embargo, hay ocasiones en que la intensidad o la repetición de esta agresión provocan la pérdida de este control local, lo cual dificulta la activación de ciertos mecanismos de respuesta que sobrepasan los sistemas de control. Esto condiciona una respuesta sistémica que se conoce como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Este síndrome es una reacción inflamatoria anormal y generalizada que afecta a órganos a distancia de la agresión inicial.

Los autores de la presente investigación consideran que este fenómeno explica el por qué las enfermedades periodontales podrían afectar al organismo de forma sistémica. En muchas ocasiones no son detectadas ni atendidas a tiempo, se convierten en procesos crónicos, donde el organismo, al haber tratado de controlar la infección y la inflamación sin éxito, y debido a la agresión latente de las

bacterias a causa de los hábitos del paciente, produce otras respuestas a nivel sistémico.⁽²⁹⁾

III. Inmunidad: La respuesta a la agresión de las bacterias periodontopatógenas varía mucho de unos individuos a otros. Estas diferencias se manifiestan en el sistema de defensa del huésped, de tal manera, que algunas personas responden a la presencia de los lipopolisacáridos de determinadas bacterias con una reacción inflamatoria exagerada. Los monocitos secretan unos niveles elevados de los mediadores antes descritos; esos mediadores tienen un papel fundamental en la patogénesis de la destrucción periodontal.^(26, 27,28,29)

Amar y Engelke,⁽²⁹⁾ en su revisión, tratan de vincular la exposición de *P. gingivalis* a las exacerbaciones en la enfermedad periodontal mediante la inducción de homotolerancia. Estos autores proponen un modelo integrado que vincula: enfermedad periodontal, obesidad y aterosclerosis; su investigación se enfoca mecánicamente en la desregulación en el sistema inmune innato inducida por la homotolerancia, la cual es un impulsor primario tanto en la enfermedad periodontal como en la aterosclerosis.

La homotolerancia es un mecanismo diseñado que ajusta el sistema inmunitario para ignorar una estimulación de bajo nivel de un receptor de reconocimiento de patrones; su aplicación es ideal en las áreas del cuerpo (el pulmón o el colon) con exposición repetida a tales patógenos, pues puede prevenir episodios repetidos de inflamación o incluso la sepsis. Sin embargo, en la cavidad bucal, parece que la *P. gingivalis* es capaz de aprovechar este mecanismo y usarlo para tolerar leucocitos residentes e infiltrantes, lo cual silencia eficazmente cualquier respuesta inmune y agrava la enfermedad periodontal. Se requiere una mayor comprensión de los mecanismos que generan este estado homotolerante, para comprender plenamente: cómo se induce, cuáles son sus efectos sobre el sistema inmune y qué condiciones de la enfermedad afecta.

Las tres teorías explicadas anteriormente, de una forma u otra, dan respuesta al vínculo existente entre ambas enfermedades, pero es oportuno referirse a los resultados de Bale,⁽²⁸⁾ que a juicio de las autoras enriquecen dichas teorías. Este

autor planteó que hay tres elementos esenciales en la patogénesis de la arteriosclerosis:

1. Concentración sérica de lipoproteínas
2. Permeabilidad endotelial
3. Unión de lipoproteínas en la íntima arterial

Esta podría ser la evidencia científica de que las periodontitis causadas por microorganismos de alto riesgo, influyen en la tríada de la patogénesis de la arterioesclerosis de una manera adversa.

Diferentes estudios demuestran que la *Porphyromonas gingivalis* (Pg), es un patógeno clave en la etiología de la periodontitis crónica.^(18,19,21) Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que la bacteria también puede ingresar al torrente sanguíneo, interactuar con las células y tejidos del huésped y, en última instancia, contribuir a la patogénesis de la enfermedad cardiovascular.⁽¹⁸⁾

Los estudios que intentan explicar la relación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular, desde sus diferentes diseños metodológicos, muestran una marcada controversia.

Esta asociación ha sido difícil de comprobar en los estudios epidemiológicos, ya que presentan sesgos o factores de riesgo clásicos. La enfermedad cardiovascular comprende una diversidad de padecimientos también de origen multifactorial, lo que hace aún más complejo determinar su relación causa / efecto.

En el año 2012, Lockhart,⁽³⁰⁾ de la *American Heart Association*, señaló que la enfermedad periodontal no ha demostrado causar enfermedad vascular aterosclerótica y que el tratamiento de esta no previene la enfermedad vascular aterosclerótica. Su estudio apoya la falta de evidencia de una relación causal entre la periodontitis y la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, sí admite una asociación independiente de factores de riesgo confusos (es decir, factores de riesgo compartidos, entre los que se incluye el tabaquismo). Similares consideraciones se informaron en los estudios de Hayashi⁽³¹⁾ y Vedin,⁽³²⁾ en el año 2015.

Es válido señalar que en los últimos años se han comunicado diferentes resultados a favor de dicha asociación. González y colaboradores,⁽⁴⁾ conformaron dos grupos de estudio: el grupo de casos con pacientes que padecían enfermedades derivadas de la aterosclerosis y el grupo de controles con sujetos que no las habían presentado. Se homologaron según: edad, sexo y color de la piel. Se exploraron los factores de riesgo ateroscleróticos y la prevalencia y la gravedad de la EPIC. Una minoría de los pacientes presentó un periodonto sano. Los factores de riesgo más prevalentes fueron: la hipertensión arterial y la enfermedad periodontal.

De Angelis⁽³²⁾ investigó la asociación entre el estado bucal y la ECV en pacientes mayores de 65 años en Roma. Los hallazgos de este estudio confirman que existe un vínculo significativo entre la ECV y la salud bucal.

La investigación de Beukers y colaboradores⁽²⁷⁾ en Países Bajos reveló que los pacientes con periodontitis eran dos veces más propensos a tener un infarto, un accidente cerebrovascular o insuficiencia cardíaca grave. Para llegar a esa hipótesis, los autores revisaron las historias clínicas de 60 174 adultos mayores de 35 años, del Centro Académico de Odontología de Ámsterdam. En el contexto de la pesquisa, indagaron la relación entre la periodontitis y las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas. Se concluyó que un 4 % de los afectados con periodontitis padecía enfermedad cardiovascular aterosclerótica; solo un 2 % no padecían EP. Luego de considerar otros factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular (hipertensión, colesterol alto, diabetes y tabaquismo), se constató que los enfermos con periodontitis (59 %) eran más propensos a tener problemas cardíacos.

Ruiz y colaboradores,⁽³³⁾ al evaluar la disfunción endotelial a través de la vasodilatación mediada por flujo en la arteria braquial en pacientes fumadores con periodontitis crónica avanzada, y compararla con los pacientes fumadores sin enfermedad periodontal, observaron que el grupo de pacientes con periodontitis crónica avanzada tuvo diámetros resultantes luego de la prueba, que fueron significativamente menores que los del grupo de controles. Al evaluar las diferencias en porcentajes no se alcanzó significación estadística. El estudio

mostró una respuesta claramente menor en vasodilatación en el grupo con enfermedad periodontal.

Por otra parte, Lumertz⁽³⁴⁾ estudió la presencia de los patógenos periodontales (*Actinomyces comitans*, *P. gingivalis* y *Prevotella intermedia*) en ateromas de la carótida. La población correspondió a la totalidad de 38 pacientes que fueron sometidos a cirugía cardiovascular y que presentaban periodontitis crónica avanzada. Por medio de la técnica reacción en cadena de la polimerasa, no se detectó la presencia de ninguno de los patógenos periodontales analizados.

Los resultados alcanzados por Stewart⁽³⁵⁾ proporcionan evidencia de la presencia de ADN de bacterias bucales en el tejido cardíaco, con un impacto diferente sobre la inflamación del tejido auricular y del miocardio. Se identificó la influencia de los hallazgos periodontales, pero su relevancia aún no es clara. Por lo tanto, se requieren más investigaciones clínicas con implicaciones a largo plazo.

Sin embargo, en otros estudios que incluían sujetos que presentaban enfermedad periodontal con arteriosclerosis de las arterias coronarias, donde 134 pacientes fueron sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea, se extrajo el ADN y los genes 16S se amplificaron, se clonaron y se secuenciaron. Se encontraron 17 filotipos idénticos en muestras de ateroma y subgingivales, lo que indicó una posible translocación bacteriana entre las bolsas periodontales y las arterias coronarias. Se concluyó que las bolsas periodontales y placas ateromatosas de pacientes con enfermedades cardiovasculares pueden presentar similitudes en la diversidad microbiana.⁽³⁶⁾

La investigación de Oliveira y colaboradores⁽³⁷⁾ mostró que las *S. mutans*, *Prevotella intermedia*, *P. gingivalis* y *Treponema denticola* se detectan con frecuencia en muestras de válvulas cardíacas cuando se utiliza el método de la reacción en cadena de la polimerasa, pues corrobora los hallazgos previos. La alta tasa de detección de *S. mutans* en las muestras de placa dental puede sugerir que la *S. mutans* encontrada en las muestras de válvula se originó a partir de la cavidad bucal. Sin embargo, existe la posibilidad de detectar ADN de bacterias muertas debido a la alta sensibilidad de la PCR en tiempo real.

Widziolet y colaboradores⁽³⁸⁾ publicaron evidencia en vivo de un modelo de

infección sistémica de larvas de pez cebra. Estos autores mostraron que la Pg se adhiere rápidamente y penetra en el endotelio vascular del pez cebra, lo cual provoca una mortalidad dependiente de la dosis y del tiempo, con desarrollo asociado de edemas pericárdicos y del daño cardíaco. Una de las principales ventajas del uso del pez cebra para el estudio de enfermedades infecciosas es la posibilidad de obtener imágenes no invasivas a nivel celular en tiempo real. Dado que las larvas de pez cebra son transparentes, el destino de las bacterias, marcadas fluorescentemente después de la inyección a las larvas de pez cebra, se puede comparar con células hospedadoras marcadas con fluorescencia.

Kimihiro y colaboradores⁽³⁹⁾ realizaron un estudio en perros con el propósito de examinar si las bacterias de la enfermedad periodontal dañan directamente los vasos sanguíneos al producir un modelo de trastorno vascular periférico inducido por bacterias de la enfermedad periodontal. Estos autores confirmaron que las bacterias periodontopatógenas tienen efectos directos sobre los vasos sanguíneos, lo que había sido simplemente una hipótesis hasta ese momento.

Chukkapalli y colaboradores⁽³⁹⁾ examinaron ratones con los objetivos de describir las bacterias periodontales que infectan el periodonto, y evaluar si estas pueden también infectar los tejidos vasculares y agravar las lesiones ateroscleróticas aórticas tempranas preexistentes en los ratones. Estos se infectaron por vía bucal con el colonizador bacteriano intermedio *Fusobacterium nucleatum* durante las primeras 12 semanas, seguido de colonizadores bacterianos tardíos (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythia*) durante las 12 semanas restantes; se imitó la colonización ecológica de la microbiota bucal humana. Los ratones infectados tenían niveles significativos de anticuerpos IgG e IgM, resorción ósea alveolar, y mostraron una migración apical del epitelio de unión que revela la inducción de la enfermedad periodontal. Estos resultados respaldan la capacidad de las bacterias bucales para causar trastornos en los tejidos vasculares en ratones.

Los autores de esta revisión coinciden con los planteamientos de Nguyen y colaboradores,⁽¹²⁾ los cuales consideran que la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular comparten factores de riesgo comunes como: el

tabaquismo y la diabetes mellitus, además de los marcadores inflamatorios sistémicos que se han detectado en ambas enfermedades.

CONCLUSIONES

Existe un creciente respaldo en la literatura científica que demuestra una relación entre las enfermedades periodontales y las enfermedades cardiovasculares, desde el punto de vista etiopatogénico. Diversos autores reconocen a la periodontitis como un nuevo integrante en la lista de factores de riesgo cardiovascular, debido a los patógenos de alto riesgo que pueden influir negativamente en la tríada de la patogénesis de la aterosclerosis. Se desconoce con exactitud la magnitud de la asociación entre la periodontitis y las enfermedades cardiovasculares, por lo que será necesario continuar con esta línea de investigación en futuras publicaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Armas Cándano A, Pérez Hernández LY, Lemus Martínez Y, Collazo Martínez Y, Labrador Falero DM. Probabilidad de enfermedad periodontal en función de los factores de riesgo empleando modelo matemático. Rev Cienc Méd Pinar del Río [internet]. mar.-abr. 2017 [citado 12 dic. 2017];21(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942017000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
2. Sarduy Bermúdez L, González Díaz ME, de la Rosa Samper H, Morales Aguiar DR. Etiología y patogenia de la enfermedad periodontal inmuno-inflamatoria crónica. En: Compendio de Periodoncia. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017. p. 92-9.
3. Almarales Sierra C. Repercusión de la enfermedad periodontal con las enfermedades sistémicas. Enfermedad periodontal. En: Padrón Chacón R, Almarales Sierra C, Pérez Cárdenas JC, Castellanos Hernández O. Temas de Medicina en Periodoncia. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2014. p. 326-7.

4. González Díaz ME, Hernández Álvarez A, Fernández Arce L, Morales Aguiar DR. Estado periodontal de pacientes con factores de riesgo aterotrombóticos y algunas enfermedades consecuentes. Rev Méd Electrón [internet]. jul.-ago. 2017 [citado 10 dic. 2017];39(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242017000400003
5. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2017 [internet]. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2018 [citado 29 ago. 2018]. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2018/04/Anuario-Electronico-Espa%C3%B1ol-2017-ed-2018.pdf>
6. Carvalho Goulart A, Armani F, Arap AM, Nejm T, Barros Andrade J, Bittar Bufarah H, *et al* . Relationship between periodontal disease and cardiovascular risk factors among young and middle-aged Brazilians. Cross-sectional study. Sao Paulo Med J [internet]. 2017 May-Jun. [citado 11 dic. 2017];135(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802017000300226&lng=en
7. 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 [internet]. mar. 2016 [citado 12 dic. 2016];32(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252016000100013
8. Bartova J, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Mysak J, Prochazkova J , Duskova J, *et al* . Periodontitis as a Risk Factor of Atherosclerosis. J Immunol Res [internet]. 2014 Mar. 23 [citado 22 dic. 2017];2014:[aprox. 25 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3987959/>
9. Yu YH, Chasman DI, Buring JE, Rose L, Ridker PM. Cardiovascular risks associated with incident and prevalent periodontal disease. J Clin Periodontol [internet]. 2015 Jan. 9 [citado 24 ene. 2018];42(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4300240/>
10. López Ilisástigui A, Trotman Vinagera I, Hierrezuelo Alonso H. Enfermedad periodontal inmunoinflamatoria crónica en pacientes con aterosclerosis. Estudio preliminar. Invest Medicoquir [internet]. jul.-dic. 2016 [citado 20 ene.

2018];8(2):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=69682>

11. Chrysanthakopoulos NA, Oikonomou AA. Periodontal disease as a possible risk factor for atherosclerotic cardiovascular diseases in a Greek adult population. ARH Ann Res Hosp [internet]. Apr. 2017 [citado 20 ene. 2018];1(4):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://arh.amegroups.com/article/view/3665/4415>

12. Nguyen CM, Kim JW, Quan VH, Nguyen BH, Tran SD. Periodontal associations in cardiovascular diseases: The latest evidence and understanding. J Oral Biol Craniofac Res [internet]. 2015 Jul. 29 [citado 20 ene. 2018];5(3):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S2212426815000664?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2212426815000664%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F>

13. Mur Villar N, García San Juan CM, Castellanos González M, Sexto Delgado N, Méndez Castellanos CM, Gamio Pruna W. La influencia de la obesidad y la aterosclerosis en la etiología y patogenia de las enfermedades periodontales. Medisur [internet]. ene.-feb. 2017 [citado 19 dic. 2017];15(1):[aprox. 14 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2017000100013&lng=es

14. Yang S, Sheng Zhao L, Cai C, Shi Q, Wen N, Xu J. Association between periodontitis and peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord [internet]. 2018 Jul. 6 [citado 22 jul. 2018];18:[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6035462/>

15. Singer RH, Stoutenberg M, Feaster DJ, Cai J, Hlaing WM, Metsch LR, *et al.* The association of periodontal disease and cardiovascular disease risk: Results from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. J Periodontol [internet]. 2018 Jul. [citado 22 jul. 2018];89(7):[aprox. 18 p.]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/JPER.17-0549>

16. Çalapkorur MU, Alkan BA, Tasdemir Z, Akcali Y, Saatçi E. Association of peripheral arterial disease with periodontal disease: analysis of inflammatory cytokines and an acute phase protein in gingival crevicular fluid and serum. J

Periodont Res [internet] 2017 Jun [citado 22 dic. 2017];52:[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jre.12419>

17. Eno-Belingá LE, Bell Ngan W, Lemougoum D, Patrick Essam Nlo'o AS, Bongue B, Ngonó A, *et al.* Association between periodontal diseases and cardiovascular diseases in Cameroon. J Public Health Afr [internet]. 2018 Jul. 6 [citado 22 ago. 2018];9(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6057715/>

18. Orrego-Cardozo M, Parra-Gil MA, Salgado-Morales YP, Muñoz-Guarín E, Fandiño-Henao V. *Porphyromonas gingivalis* y enfermedades sistémicas. CES Odontol [internet]. ene.-jun. 2015 [citado 16 ene. 2018];28(1):[aprox. 17 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-971X2015000100006

19. Rydén L, Buhlin K, Klinge B. Periodontitis Increases the Risk of a First Myocardial Infarction: A Report From the PAROKRANK Study. Circulation [internet]. 2016 Feb. [citado 10 dic. 2017];133(6):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidolD=89067>

20. Lönn J, Ljunggren S, Klarström-Engström K, Demirel I, Bengtsson T, Karlsson H. Lipoprotein modifications by gingipains of *Porphyromonas gingivalis*. J Periodontal Res [internet]. 2018 Jan. 17 [citado 16 feb. 2018];53(3):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5969291/>

21. Scott DA, Krauss JL. *Neutrophils* in periodontal inflammation. Front Oral Biol [internet]. 2012 [citado 22 abr. 2018];15:[aprox. 28 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3335266/>

22. Sreeramkumar V, Adrover JM, Ballesteros I, Cuartero MI, Rossaint J, Bilbao I, *et al.* Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation. Science [internet]. 2014 Dec. 5 [citado 26 ene. 2018]; 346(6214):[aprox. 5 p.]. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4280847/>

23. Hajishengallis G, Moutsopoulos NM, Hajishengallis E, Chavakis T. Immune and regulatory functions of neutrophils in inflammatory bone loss. Semin Immunol [internet]. 2016 Feb. 28 [citado 29 ene. 2018];28(2):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4867283/>

24. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory Mechanisms Linking Periodontal Diseases to Cardiovascular Diseases. *J Clin Periodontol* [internet]. 2013 Apr. [citado 15 ene. 2018];40(0 14):[aprox. 19 p.]. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4554326/>
25. Calle CM, Ángel MP, Duque A, Giraldo A. Enfermedad periodontal y su relación con las enfermedades cardiovasculares. *CES Odontol* [internet]. ene.-jun. 2012 [citado 15 ene. 2018];25(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-971X2012000100008
26. Beukers NG, MG. van der Heijden G, van Wijk AJ, Loos BG. Periodontitis is an independent risk indicator for atherosclerotic cardiovascular diseases among 60 174 participants in a large dental school in the Netherlands. *J Epidemiol Community Health* [internet]. 2016 [citado 5 mar. 2018];0:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://jech.bmj.com/content/jech/early/2016/08/08/jech-2015-206745.full.pdf>
27. Field Bale B, Doneen AL, Vigerust DJ. High-risk periodontal pathogens contribute to the pathogenesis of atherosclerosis. *BMJ Postgraduate Med J* [internet]. 2017 [citado 19 feb. 2018];93(1098):[aprox. 6 p.]. Disponible en <https://pmj.bmj.com/content/93/1098/215>
28. Amar S, Engelke M. Periodontal Innate Immune Mechanisms Relevant to Atherosclerosis. *Mol Oral Microbiol* [internet]. 2015 Jun. [citado 19 abr. 2018];30(3):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4420648/>
29. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, *et al.* Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* [internet]. 2012 May 22 [citado 6 feb. 2018];125:[aprox. 25 p.]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIR.0b013e31825719f3>
30. Hayashi S, Yamada H, Fukui M, Ito H, Sata M. Correlation Between Arteriosclerosis and Periodontal Condition Assessed by Lactoferrin and α 1-Antitrypsin Levels in Gingival Crevicular Fluid. *Int Heart J* [internet]. 2015 Nov.

[citado 6 feb. 2018];56(6):[aprox. 5 p.]. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/ihj/56/6/56_15-218/pdf

31. De Angelis F, Basili S, Giovanni F, Dan Trifan P, Di Carlo S, Manzon L. Influence of the oral status on cardiovascular diseases in an older Italian population. *Int J Immunopathol Pharmacol* [internet]. 2018 Jan. 24 [citado 6 feb. 2018];31:[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0394632017751786>

32. Ruiz ÁJ, Latorre C, Escobar FM, Velosa J, Ferro MB, Uriza F, *et al.* Asociación entre enfermedad periodontal y disfunción endotelial valorada por vasodilatación mediada por flujo en la arteria braquial. Estudio piloto. *Rev Colomb Cardiol* [internet]. ene.-feb. 2013 [citado 15 feb. 2018];20(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120563313700196>

33. Lumertz Saffi MA, Vargas Furtado M, Polanczyk CA, Munhoz Montenegro M, Josephson Ribeiro IW, Kampits C, *et al.* Relationship between vascular endothelium and periodontal disease in atherosclerotic lesions. Review article. *World J Cardiol* [internet]. 2015 Jan. 26 [citado 6 feb. 2018];7(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4306203/>

34. Stewart R, West M. Increasing Evidence for an Association between Periodontitis and Cardiovascular Disease. *Circulation* [internet]. 2016 Feb. 9 [citado 31 ene. 2018];133(6):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020869>

35. Forte Oliveira FA, Fernandes Forte CP, De Barros Silva PG, Lopes CB, Carvalho Montenegro R, Campos Ribeiro dos Santos ÂK, *et al.* Molecular Analysis of Oral Bacteria in Heart Valve of Patients with Cardiovascular Disease by Real-Time Polymerase Chain Reaction. *Medicine (Baltimore)* [internet]. 2015 oct. 30 [citado 16 feb. 2018];94(47):[aprox. 20 p.]. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5058980/>

36. Ramírez JH, Parra B, Gutiérrez S, Arce RM, Jaramillo A, Ariza Y, *et al.* Biomarkers of cardiovascular disease are increased in untreated chronic periodontitis: a case control study. *Australian Dent J* [internet]. 2014 [citado 15 feb. 2018];59:[aprox. 8 p.]. Disponible en:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/adj.12139/pdf>

37. Widziolak M, Prajsnar TK, Tazzyman S, Stafford GP, Potempa J, Murdoch C. Zebrafish as a new model to study effects of periodontal pathogens on cardiovascular diseases. *Sci Rep* [internet]. 2016 Oct. 25 [citado 19 abr. 2018];6:[aprox. 25 p.]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep36023>
38. Igari K, Inoue Y, Iwai T. An Experimental Model of Peripheral Vascular Disease Involving the Intravenous Injection of Oral Bacteria. *Ann Vasc Dis* [internet]. 2016 Sep. 26 [citado 16 feb. 2018];9(4):[aprox. 5 p.]. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5174984/>
39. Chukkapalli SS, Easwaran M, Rivera-Kweh MF, Velsko IM, Ambadapadi S, Dai J, *et al.* Sequential colonization of periodontal pathogens in induction of periodontal disease and atherosclerosis in LDLR^{null} mice. *Pathog Dis* [internet]. 2017 Jan. 19 [citado 26 feb. 2018];75(1):[aprox. 18 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5353996/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.