

COVID-19 su patogenia y relación con enfermedades sistémicas como la enfermedad cardiovascular y la diabetes: ¿Podría la enfermedad periodontal aportar en esta relación?

COVID-19 pathogenesis and its relationship with systemic diseases such as cardiovascular disease and diabetes: Could periodontal disease contribute to this relationship?

Escobar Arregocés Francina María¹.

RESUMEN

La infección por el coronavirus del síndrome de dificultad respiratoria aguda 2 (SARS-CoV-2) ha generado una Pandemia. La enfermedad que genera esta infección ha sido llamada COVID-19. Uno de los principales mecanismos patogénicos en la COVID 19 es la tormenta de citoquinas, la cual es una respuesta inflamatoria sistémica mortal no controlada que resulta de la liberación de grandes cantidades de citocinas proinflamatorias. No todos los pacientes generan una respuesta inmunológica similar ante la infección por el SARS-CoV-2. Diferentes patologías de base en los pacientes como enfermedad cardiovascular, diabetes e hipertensión, podrían estar relacionadas con la sintomatología y el desenlace que se genera ante la infección viral. La enfermedad periodontal por su parte es una patología de etiología infecciosa y de naturaleza crónica que genera la destrucción de los tejidos que rodean el diente. Llama la atención, que las patologías que en la actualidad están alterando la morbilidad y la mortalidad en la COVID-19, han sido igualmente relacionadas en la literatura con la enfermedad periodontal. Se hace una mirada crítica a la relación de la enfermedad periodontal con la enfermedad cardiovascular y la diabetes y su posible impacto indirecto con la morbilidad en la COVID-19 lo cual a futuro debería llevar a investigar más sobre la respuesta inflamatoria sistémica crónica que produce la enfermedad periodontal.

Palabras clave: Enfermedad Periodontal, COVID-19, Enfermedad cardiovascular, Diabetes.

ABSTRACT

Coronavirus infection of Severe acute respiratory syndrome 2 (SARS-CoV2) has generated a Pandemic. The disease that generates this infection has been called COVID-19. One of the main pathogenic mechanisms in COVID 19 is the cytokine storm, which is an uncontrolled fatal systemic inflammatory response that results from the release of large amounts of proinflammatory cytokines. Not all patients generate a similar immune response to SARS-CoV-2 infection. Different pathologies such as cardiovascular disease, diabetes and hypertension, could be related to the symptoms and the outcome generated by the viral infection. Periodontal disease is a chronic and infectious illness that causes the destruction of the tissues surrounding the tooth. The pathologies that are currently altering morbidity and mortality in COVID-19 have also been related to periodontal disease. The relationship of periodontal disease with cardiovascular disease and diabetes and its possible indirect impact on morbidity in COVID-19 are analyzed, which should lead us to investigate the impact of periodontal disease on the systemic inflammatory response in the future.

Keywords: Periodontal disease, COVID-19, Cardiovascular disease, and Diabetes.

Investigadora Centro de Investigaciones Odontológicas CIO Pontificia Universidad Javeriana
 Docente Posgrado Periodoncia, Ortodoncia e Implantología Oral y reconstructiva en Universidad Javeriana, UNICOC y UNICIEO. Asesora Área estratégica de investigación Asociación colombiana facultades de odontología ACFO.
 Institución donde se realizó el artículo de revisión: Pontificia Universidad Javeriana Facultad Odontología. Departamento de Periodoncia. Dirección: Carrera 7 # 40-62 Bogotá, Colombia. Autor encargado de recibir las comunicaciones: Francina María Escobar Arregocés. Correo: escobar.f@javeriana.edu.co; celular: +573183764481. No se contó con financiamiento para la realización del artículo de revisión. El autor no muestra ningún tipo de conflicto de interés con respecto al artículo.

INTRODUCCIÓN

La infección por el coronavirus del síndrome de dificultad respiratoria aguda 2 (SARS-CoV-2) ha generado una Pandemia. En diciembre de 2019, los adultos en Wuhan, capital de la provincia de Hubei en China, comenzaron a presentarse en hospitales locales con neumonía grave de causa desconocida. China notificó el brote a la Organización Mundial de la Salud y el 1 de enero se cerró el mercado de alimentos marinos de Huanan. El 7 de enero de 2020, el virus se identificó como un coronavirus que tenía más del 95% de homología con el coronavirus de murciélago y más del 70% de similitud con el SARS-CoV. Pronto se hizo evidente que la infección podía transmitirse desde personas sintomáticas y asintomáticas.¹⁻³

Los coronavirus son virus de ARN de sentido positivo que varían de 60 nm a 140 nm de diámetro con proyecciones en forma de espinas en su superficie que le dan una apariencia de corona bajo el microscopio electrónico y de ahí el nombre de Coronavirus. El SARS-CoV-2 es un coronavirus β (subgénero sarbecovirus, subfamilia Orthocoronavirinae). Los coronavirus (CoV) se dividen en cuatro géneros, incluidos α - / β - / γ - / δ . Los géneros α - y β CoV pueden infectar a los mamíferos, mientras que los géneros γ - y δ -CoV tienden a infectar a las aves.²

PATOGENIA DEL SARS-CoV-2

Varios grupos de científicos en China han descubierto que el SARS-CoV-2, al igual que el SARS-CoV, necesitan de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor para ingresar a las células. La unión del virus con los receptores de la célula huésped es un determinante significativo en la patogénesis de la infección. Cuando el Coronavirus infecta una célula, secuestra la maquinaria molecular existente para crear largas cadenas de proteínas requeridas por el virus para generar aún más copias de sí mismo por medio de la proteasa del Coronavirus que toman a las proteínas virales largas y las cortan en trozos más pequeños.⁴

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es el evento inmunopatológico común para las infecciones por SARS-CoV-2 y SARS-CoV. Uno de los principales mecanismos para el SDRA es la tormenta de citoquinas, la cual es una respuesta inflamatoria sistémica mortal no controlada que resulta de la liberación de grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF β , etc.) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, etc.) por células inmunoefectoras. La tormenta de citoquinas desencadenará un ataque violento del sistema inmune al cuerpo, causará SDRA y falla orgánica múltiple, y finalmente conducirá a la muerte en casos graves de infección por SARS-CoV-2, al igual que ocurre en SARS-CoV y MERS-CoV.⁵⁻⁷

COVID-19 LA DESREGULACION DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA Y LA TORMENTA DE CITOQUINAS

La COVID 19 es la enfermedad causada por el SARS-CoV-2. Chuan Qin y col en 2020 analizaron, 452 pacientes con COVID-19, 286 fueron diagnosticados como infección grave. Los casos severos tendían a tener recuentos de linfocitos más bajos, recuentos de leucocitos más altos con una relación más alta de linfocitos neutrófilos (NLR), así como porcentajes más bajos de monocitos, eosinófilos y basófilos. Se reportó niveles séricos más altos de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 e IL-6) y quimiocinas (IL-8) en pacientes con COVID-19 grave en comparación con individuos con enfermedad leve. Las citoquinas y quimiocinas juegan un papel importante en la inmunidad y la inmunopatología durante las infecciones por el virus.⁸

COVID-19 Y SUS COMORBILIDADES

La evidencia ha mostrado la importancia de la respuesta inflamatoria sistémica en el desarrollo de la enfermedad y su impacto también en la mortalidad. No todos los pacientes generan una respuesta inmunológica similar ante la infección por el SARS-CoV-2. Diferentes patologías de base en los pacientes podrían estar relacionadas con la sintomatología y el desenlace que se genera ante la infección viral. Los síntomas de esta patología pueden ir desde leves como tos, dolor de cabeza, fiebre entre otros, hasta muy severos como síndrome respiratorio agudo, falla cardíaca, falla multisistémica y muerte. Lo anterior hace relevante analizar las patologías o condiciones sistémicas que podrían estar impactando negativamente en el desarrollo y desenlace de la enfermedad por SARS-CoV-2.

En este sentido, Fei Zhou y colaboradores⁹ en un estudio de cohorte multicéntrico retrospectivo, analizaron 191 pacientes de los cuales 137 fueron dados de alta y 54 murieron en el hospital. 91 (48%) pacientes, tenían una comorbilidad, siendo la hipertensión la más común (58 [30%] pacientes), seguida de diabetes (36 [19%] pacientes) y enfermedad coronaria (15 [8%] pacientes).

Chaoqun Ma y cols¹⁰, realizaron una revisión sistemática y meta-análisis para identificar los predictores de la gravedad y mortalidad de la enfermedad. Revisaron un total de 30 estudios que incluían 53.000 pacientes con COVID-19. El predictor de la gravedad de la enfermedad incluyó edad ≥ 50 años, odds ratio [OR] = 2.61; IC 95%, 2.29-2.98), hombres (OR = 1.348, IC 95%, 1.195-1.521), fumar (OR = 1.734, IC 95%, 1.146-2.626) y cualquier comorbilidad (OR = 2.635, IC 95%, 2.098-3.309), especialmente enfermedad renal crónica (ERC, OR = 6.017; IC 95%, 2.192-16.514), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, OR = 5.323; IC 95%, 2.613-10.847) y enfermedad cerebrovascular (OR =

3.219; IC 95%, 1.486-6.972). Mientras que la vejez (≥ 60 años, RR = 9,45; IC 95%, 8.09-11.04), seguido de enfermedad cardiovascular (RR = 6,75; IC 95%, 5,40-8,43) hipertensión (RR = 4,48; IC 95%, 3,69-5,45) y diabetes (RR = 4,43; IC 95%, 3,49-5,61) se reportaron como factores pronósticos independientes para muerte relacionada con la COVID-19.

Así mismo Jing Yang y cols¹¹ realizaron un metaanálisis cuyo objetivo era evaluar la prevalencia de comorbilidades en los pacientes con infección por COVID-19 y el riesgo de enfermedades subyacentes en pacientes graves, en comparación con pacientes no graves. Las comorbilidades más prevalentes fueron la hipertensión (17 ± 7 , IC 95% 14-22%) y diabetes (8 ± 6 , IC 95% 6-11%), seguido de enfermedades cardiovasculares (5 ± 4 , IC 95% 4-7%) y enfermedad del sistema respiratorio (2 ± 0 , IC 95% 1-3%).

Tao Guo y colaboradores¹² evaluaron la asociación de la enfermedad cardiovascular subyacente (ECV) y la lesión miocárdica con resultados fatales en pacientes con COVID-19. De los 187 pacientes con COVID-19, 144 pacientes (77%) fueron dados de alta y 43 pacientes (23%) murieron. La edad media (DE) fue de 58.50 (14.66) años. En general, 66 (35.3%) tenían ECV subyacente, incluyendo hipertensión, enfermedad coronaria y cardiomiopatía. Consideraron a la inflamación como un mecanismo potencial para la lesión miocárdica y sugerían el tratamiento agresivo para pacientes con alto riesgo de lesión miocárdica.

Lippi y cols¹³ evaluaron la asociación de hipertensión y COVID-19 grave y fatal. Reportaron que la hipertensión se asociaba con un riesgo significativamente de enfermedad grave por COVID-19 (OR: 2.49 [IC 95%: 1.98-3.12] I² = 24%), así como con un riesgo de mortalidad significativamente más alto (OR: 2.42 [IC 95%: 1.51-3.90] I² = 0%). En la meta-regresión, se observó una correlación significativa con el aumento en la edad media de los pacientes con COVID-19 grave asociado con un aumento de las probabilidades logarítmicas de hipertensión y gravedad ($p = 0.03$). Los resultados de este análisis sugerirían que la hipertensión puede estar asociada con un riesgo hasta 2.5 veces mayor de COVID-19 grave y mortal, especialmente entre las personas mayores.

Weina Guo y cols¹⁴ analizaron a la diabetes como un factor de riesgo para la progresión y el pronóstico de COVID-19 y reportaron que los pacientes con COVID-19 sin otras comorbilidades pero con diabetes ($n = 24$) tenían un mayor riesgo de neumonía severa, liberación de enzimas relacionadas con lesiones tisulares, respuestas de inflamación excesiva no controlada y estado hipercoagulable asociado con la desregulación del metabolismo de la glucosa. Además, los niveles séricos de biomarcadores relacionados con la inflamación, como IL-6, proteína

C reactiva, ferritina sérica e índice de coagulación, dímero D, fueron significativamente más altos ($P < .01$) en pacientes diabéticos en comparación con aquellos sin la diabetes, lo que sugeriría que los pacientes con diabetes son más susceptibles a una tormenta inflamatoria que eventualmente conduce a un rápido deterioro por COVID-19.

ENFERMEDAD PERIODONTAL Y SU RELACIÓN CON LAS PATOLOGÍAS SISTÉMICAS QUE IMPACTAN LA COVID-19

La enfermedad periodontal (EP) es una patología de etiología infecciosa y de naturaleza crónica la cual si no es tratada puede terminar en la destrucción de los tejidos de soporte del diente. Su etiología primaria es la biopelícula bacteriana¹⁵. Llama la atención, que las patologías que en la actualidad están alterando la morbilidad y la mortalidad en la COVID-19 como la enfermedad cardiovascular la hipertensión y la diabetes entre otras afecciones sistémicas, han sido igualmente relacionadas en la literatura con la enfermedad periodontal.¹¹

Si ampliamos la perspectiva de la historia natural de la enfermedad periodontal y miramos a la periodontitis como una potencial exposición por sí misma, comenzamos entonces a visualizar el riesgo en el contexto de la medicina. La hipótesis central de la medicina periodontal señala que la infección periodontal presenta una respuesta inflamatoria que traspasa el nivel local y llega al nivel sistémico. Al ser esta una infección crónica con periodos de agudización se debe tener en cuenta que están involucrados mecanismos moleculares que modulan la respuesta inmune del huésped ante el reto bacteriano. De modo interesante, pacientes con enfermedad cardiovascular y periodontitis comparten muchos factores de riesgo. Ambas condiciones tienden a ocurrir más comúnmente en las poblaciones mayores, predominantemente en sexo masculino, usan el tabaco en proporción más alta y relatan niveles de tensión arterial más elevados.¹⁶

En el transcurso de la respuesta inmune a la agresión periodontal, ocurren eventos que derivan en el aumento de la liberación local de mediadores de la inflamación (TNF α , IL-1 β , PGE2, IL-6, etc.), que al pasar al torrente sanguíneo, por la vasodilatación propia del evento inmunológico local, traen como consecuencia un aumento sérico de mediadores pro inflamatorios, estos han sido relacionados con la formación de ateromas por la inducción de la producción de reactantes de fase aguda, los cuales aumentan la actividad inflamatoria en lesiones ateroscleróticas, acelerando el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y en la misma medida han sido relacionados con la resistencia a la insulina. D'Aiuto y cols¹⁷, encontraron una asociación fuerte entre el número de bolsas periodontales, el incremento de proteína C Reactiva y el riesgo de

enfermedad cardiovascular. También analizó los niveles de este reactante de fase aguda, posterior a la terapia mecánica y encontró que se disminuían notablemente.

Latorre, Escobar y Cols¹⁸, realizaron una investigación en pacientes con infarto agudo al miocardio cuyo propósito era determinar si los valores de proteína C reactiva Ultra sensible (PCR Us) relacionados con la enfermedad periodontal, se encontraban asociados como marcadores de riesgo para el infarto agudo de miocardio (IAM). Se concluyó que la periodontitis crónica de moderada a avanzada puede aumentar el riesgo de infarto agudo de miocardio al aumentar los niveles de PCR Us. En la misma línea, Sarmiento y colaboradores en 2015¹⁹ realizaron un estudio de casos y controles con el propósito de analizar la posible relación entre la enfermedad periodontal y el infarto agudo al miocardio utilizando como parámetro de medición el incremento en los niveles de PCR Us. Concluyeron que La PCR Us se eleva ante procesos infecciosos e inflamatorios, encontrándose una asociación ente la enfermedad periodontal, la PCR y el infarto agudo al miocardio.

Aristizábal y cols²⁰, realizaron una revisión sistemática de la literatura para determinar si la enfermedad periodontal es un factor de riesgo para la disfunción endotelial en pacientes entre 40 y 80 años de edad. La revisión no encontró evidencia que relacionara la enfermedad periodontal como factor de riesgo para la disfunción endotelial; sin embargo, reportaron que la terapia periodontal a largo plazo lograba una mejoría en la función del endotelio vascular.

La enfermedad periodontal ha sido también relacionada con la diabetes y en este sentido se ha reportado que la infección periodontal altera el estado endocrino metabólico lo cual conlleva a la dificultad de controlar la glucosa en sangre e incrementa la resistencia a la insulina. Los mecanismos por los cuales la infección periodontal resulta en resistencia a la insulina no son totalmente claros. Se ha señalado que infecciones crónicas de Gram negativos y la endotoxemia crónica, como la que se presenta en la enfermedad periodontal, resulta en una elevada producción de IL1 Beta, FNT alfa, IL6. Estas Citoquinas podrían inducir la resistencia a la insulina y agravar el control metabólico en pacientes diabéticos, debido a que el FNT alfa inhibe la fosforilación del receptor de la insulina resultando en resistencia a la misma.²¹

Es así como Escobar Latorre y Cols²² buscando analizar la respuesta inflamatoria sistémica que desencadena la enfermedad periodontal y la diabetes realizaron un estudio de casos y controles con el propósito de evaluar el impacto de estas dos patologías sobre la PCR Us, en pacientes con y sin infarto agudo de miocardio. Los resultados mostraron que el valor medio de PCR Us encontrado en los pacientes diabéticos con periodontitis crónica severa fue de 5,31 mg/L y en pacientes no diabéticos

con periodontitis crónica fue de 2,38 mg/L con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.001$). Pacientes con infarto agudo al miocardio, diabetes y enfermedad periodontal presentaron niveles de proteína C reactiva de 6.16 mg/L. Se pudo concluir que tanto la diabetes como la periodontitis, pueden incrementar la respuesta inflamatoria sistémica al aumentar los niveles de PCR Us, y así mismo al coincidir, podrían actuar como enfermedades comórbidas para el infarto agudo al miocardio.

CONSIDERACIONES FINALES Y RECOMENDACIONES

El mundo se encuentra detenido por la Pandemia generada por el SARS-CoV 2. Se hace relevante analizar detalladamente los factores de riesgo y las patologías que han impactado de manera negativa en la COVID-19. La posibilidad que tiene este virus de transmitirse y de contaminar al hombre es alta, pero se hace muy interesante que no a todos logra enfermar por igual y tiende a ser más letal para las personas que tienen patologías de base como la hipertensión, la enfermedad cardiovascular y la diabetes. La respuesta inflamatoria crónica que de base presente un paciente al momento de ser infectado por el virus, emerge como un factor determinante en la patogenia de esta patología y podría llegar a generar la diferencia entre ser portadores del virus asintomático, tener síntomas muy leves o tener un cuadro muy severo y llegar a la muerte. Desde el punto de vista clínico la odontología y la medicina se encuentran con muchas preguntas de investigación clínica por resolver. A partir de ahora se debe investigar más sobre las relaciones de comorbilidad entre enfermedad periodontal, enfermedad cardiovascular, diabetes y así mismo su posible impacto en la morbilidad y en la mortalidad de pacientes con COVID-19, lo cual sería trascendente en el campo de la salud pública, a nivel local y mundial.

Es muy importante aclarar que a la fecha no existe evidencia que relacione directamente a la enfermedad periodontal con la COVID-19 y en este sentido hay mucho por investigar. Pese a lo anterior, existe evidencia en donde se relaciona a la infección periodontal con las enfermedades sistémicas que alteran la evolución de la COVID-19. Ante esta mirada, la odontología y la especialidad de periodoncia debe aportar a la investigación en esta temática en la búsqueda de controlar un posible factor de riesgo indirecto, apostando a reducir de esta forma la morbilidad por este virus y estar preparados a proporcionar una respuesta cada vez más efectiva y preventiva en pandemias futuras.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020;87(4):281–286. doi:10.1007/s12098-020-03263-6

2. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11. Published 2020 Mar 13. doi:10.1186/s40779-020-00240-0
3. Chan-Yeung M, Xu RH. SARS: epidemiology. *Respirology.* 2003;8:S9–14. doi: 10.1046/j.1440-1843.2003.00518.x.
4. Lu, R. Zhao, X. Li, J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding *Lancet* (2020), 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
6. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10(2):102:108. doi:10.1016/j.jpha.2020.03.0017 Z. Xu, L. Shi, Y. Wang, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome *Lancet Resp. Med.* (2020), 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
7. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2020 Feb 25;:]. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X
8. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
9. Chaoqun Ma; Jiawei Gu; Pan Hou, MD; Liang Zhang; Yuan Bai, MD1; Zhifu Guo, MD1; Hong Wu, MD1; Bili Zhang; Pan Li, MD, MD1*; Xianxian Zhao. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037572>
10. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y, Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis, *International Journal of Infectious Diseases* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
11. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [published online ahead of print, 2020 Mar 27]. *JAMA Cardiol.* 2020; e201017. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
12. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension and its severity or mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. *Pol Arch Intern Med.* 2020;10.20452/pamw.15272. doi:10.20452/pamw.15272
13. Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020; e3319. doi:10.1002/dmrr.3319
14. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000.* 1997;14(1):33–53
15. Paquette DW, Madianos P, Offenbacher S, et. al. The Concept of “Risk” and the Emerging Discipline of Periodontal Medicine. *J Contemp Dent Pract* 1999 Oct;(1)1: 001-008
16. D’aiuto F et al. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodont Res* 2004;39:236-241
17. Latorre, C; Escobar, F; Velosa, J; Ferro, M, Ruiz, A Ultrasensitive C reactive Protein in patient with Periodontal disease and Risk of acute Myocardial Infarction. *Cardiol Res* 2011 (2) 1 27-35
18. Sarmiento LR, Velosa J, Arango D, Villegas M, Latorre C, Escobar F. Relación entre la presencia de enfermedad periodontal y el infarto agudo al miocardio por medio de la proteína C reactiva ultrasensible: primera parte. *Univ Odontol.* 2015 Jul-Dic; 34(73): 139-148. <http://dx.doi.org/10.11144/Javeriana.uo34-73.rpep>
19. Aristizabal P; Gomez P; Escobar, F; Velosa, J Asociación entre enfermedad periodontal y Disfuncion endothelial; Una revision sistematica de la Literatura. *Univ Odontol* 2013 32 (69) 147- 160
20. Tan WC, Tay FBK, Lim LP. Diabetes as a risk factor for periodontal disease: current status and future considerations. *Ann Med Singapore.* 2006;35(8):571.
21. Escobar F, Latorre C, Velosa J, Ferro MB, Ruiz A. Relation between ultra-sensitive C-reactive protein, diabetes and periodontal disease in patients with and without myocardial infarction. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(4):362–8.