



ugr

Universidad
de Granada

TESIS DOCTORAL

LA PERIODONTITIS CRÓNICA COMO FACTOR DE RIESGO PARA LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

DOCTORANDA:

MARÍA AMADA MARTÍN AMAT

DIRECTORES DE TESIS:

FRANCISCO LUIS MESA AGUADO

MIGUEL ARRABAL MARTÍN

Julio, 2018

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: María Amada Martín Amat
ISBN: 978-84-9163-962-6
URI: <http://hdl.handle.net/10481/52749>

RESUMEN TESEO

Introducción y Objetivo

La disfunción eréctil (DE) se define como la incapacidad en el hombre para tener una erección debido a causas psicológicas u orgánicas. Se ha relacionado con la periodontitis crónica (PC) porque ésta puede causar una mayor disfunción endotelial del sistema vascular del pene y afectar el flujo sanguíneo. Nuestro objetivo fue determinar la prevalencia de PC en pacientes con DE y evaluar la asociación de estas dos enfermedades con variables clínicas y bioquímicas.

Material y Métodos

Se realizó un estudio observacional en pacientes que asistieron al servicio de Urología. Los casos fueron pacientes diagnosticados con DE en la unidad de urología, de acuerdo con el Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF). Los pacientes de control fueron reclutados de la unidad de litotricia. Se recogieron datos sociodemográficos y se realizó un examen periodontal (profundidad de bolsa periodontal, pérdida de inserción clínica, índice gingival, índice de placa y número de dientes). La testosterona, el perfil lipídico, la proteína C-reactiva (PCR), la glucemia y la hemoglobina glicosilada (Hba1c) se evaluaron en muestras de suero. Se realizaron análisis bivariantes y de correlación.

Resultados

Se incluyeron 80 casos y 78 controles en el estudio. Un mayor número de pacientes con DE mostraron una extensión de periodontitis moderada o grave (28% en DE frente a 17% en los controles). El grupo de DE presentó una mayor extensión de periodontitis en comparación con los controles ($p = 0,021$). Se encontraron correlaciones inversas significativas entre la glucemia, Hba1c, PCR, severidad y extensión de la periodontitis y el IIEF. La PC se asoció con la DE con una $OR = 2.28$.

Conclusiones

PC se asoció con ED. Los pacientes con DE mostraron una mayor extensión de PC, según el índice de Arbes. La gravedad de la PC se asoció con una menor puntuación IIEF. Las variables bioquímicas mostraron una asociación inversa de IIEF con el estado inflamatorio sistémico, glucemia y Hba1c. Se encontró una asociación positiva entre los niveles de testosterona y los puntajes IIEF.

SUMMARY TESEO

Background & Aim

Erectile dysfunction (ED) is defined as the inability in the male to have an erection due to psychological or organic causes. It has been related to chronic periodontitis (CP) because CP can cause greater endothelial dysfunction of the penile vascular system, affecting the blood flow. Our aim was to determine the prevalence of CP in ED patients and to assess the association of these two diseases with clinical and biochemical variables.

Methods

An observational study was performed on patients that attended the Urology service. Cases were patients diagnosed with ED from the andrology unit, according to the International Index of Erectile Function (IIEF). Control patients were recruited from the lithotripsy unit. Sociodemographic data were gathered and a periodontal examination was performed (pocket probing depth, clinical attachment loss, gingival bleeding index, plaque index and number of teeth). Testosterone, lipid profile, C-reactive protein (CRP), glycaemia and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were assessed in serum samples. Bivariate and correlation analyses were performed.

Results

80 cases and 78 controls were included in the study. A greater number of ED patients showed moderate or severe periodontitis extension (28% in ED vs. 17% in controls). ED group presented a higher periodontitis extension compared to controls ($p=0.021$). Significant inverse correlations were found between glycaemia, HbA1c, CRP, periodontitis severity and extension and the IIEF. CP was associated with ED, OR= 2,28.

Conclusions

CP was associated con ED. Patients with ED showed a greater CP extension, according to the Arbes index. Severity of CP was associated with a lower IIEF score. Biochemical variables showed an inverse association of IIEF with the systemic inflammatory state, glycaemia, and hba1c. A positive association was found between testosterone levels and IIEF scores.

Parte de los resultados de esta Tesis Doctoral han sido publicados como artículo científico en una revista de impacto, Q1 del JCR:

- Martín A, Bravo M, Arrabal M, Magán-Fernández A, Mesa F. Chronic periodontitis is associated with erectile dysfunction. A case-control study in european population. J Clin Periodontol. 2018 Jul;45(7):791-798. doi: 10.1111/jcpe.12909. Epub 2018 May 28.

Resultados preliminares de esta Tesis Doctoral han sido utilizados para mi Trabajo Fin De Grado (TFG), con una calificación de Sobresaliente 10, y para mi Trabajo Fin de Máster (TFM) con una calificación de Sobresaliente 9,6.

También han sido presentados como comunicaciones a 4 congresos de odontología: uno a nivel local, dos a nivel nacional y uno a nivel internacional:

- “Relación entre periodontitis y disfunción eréctil en población española”. 50ª Reunión Anual Sepa Valencia, 12-14 de Mayo de 2016.
- “Periodontitis y Disfunción Eréctil. Un estudio de casos y controles”. I JORNADAS INTERNACIONALES DE ACTUALIZACIÓN DEL CONOCIMIENTO EN CIENCIAS DE LA SALUD. Granada, 20 de Enero de 2017.
- “Periodontitis y Disfunción Eréctil. Un estudio de casos y controles”. 51ª Reunión Anual Sepa Málaga. 25-27 de Mayo de 2017.
- “Relationship between chronic periodontitis and erectile dysfunction: an observational study on Spanish population”. Congreso Europeo de Periodoncia, Europerio 9. Amsterdam, 20-23 de Junio de 2018.

AGRADECIMIENTOS

Quiero dar mi más sincero agradecimiento:

- Al profesor Francisco Luis Mesa Aguado, sin duda esta tesis no se hubiera iniciado sin él, por motivarme a seguir y seguir en el mundo de la investigación siempre pasito a pasito, por ayudarme en cada paso y guiarme en su desarrollo, por contagiarme su entusiasmo con la investigación y su perseverancia.
- Al profesor Miguel Arrabal Martín, por darme la oportunidad de realizar este trabajo cuando sólo era una alumna de pregrado y ayudarme a llevarlo a término. Esta tesis no hubiera comenzado sin él.
- Al Dr. Fernando López-Carmona, por empezar esta aventura cuando éramos 3 y estar siempre dispuesto a ayudarme en cualquier cosa que necesitara sin poner excusa alguna.
- Al Dr. Manuel Bravo Pérez, por ayudarme en un mundo tan complejo como la estadística, por transmitirme el esmero y la precisión con la que la realiza.
- A Antonio Magán Fernández, por guiarme y aconsejarme en muchas ocasiones a lo largo de esta tesis y ayudarme en muchas otras, en definitiva, por ser un segundo tutor en odontología.
- A Rebeca, mi prima y eterna compañera los “lunes de doctorado”, por sentarse a mi lado muchas noches para motivarme a continuar.
- A Miguel Ángel, por su infinita paciencia a mi lado en esas tardes dedicadas a este proyecto, por entender mi motivación personal y compartirla conmigo.
- A mis amigas, las de toda una vida, por entender mis múltiples ausencias cada vez que nos reuníamos todas.
- A Clemen, mi madre, por TODO, por motivarme siempre a hacer lo que me gustara y apoyarme y ayudarme en cada paso que tuviera que dar para conseguirlo.



ÍNDICE

1. Introducción.....	15
1.1. Periodontitis Crónica (PC).....	15
1.2. PC y Aterosclerosis.....	17
1.2.1. PC como infección focal.....	20
1.2.2. PC y disfunción endotelial.....	20
1.2.3. PC y dislipemia.....	23
1.2.4. Elevación de marcadores en sangre comunes a PC y aterosclerosis.....	25
1.3. Disfunción Eréctil (DE).....	27
1.4. Periodontitis crónica (PC) y Disfunción Eréctil (DE).....	29
2. Justificación.....	33
3. Hipótesis.....	35
4. Objetivos.....	37
5. Material y Método.....	39
6. Resultados.....	43
7. Discusión.....	51
8. Conclusiones.....	57
9. Bibliografía.....	59
10. Anexos.....	75



1 INTRODUCCIÓN

1.1 PERIODONTITIS CRÓNICA:

La periodontitis crónica (PC) es una enfermedad infecciosa que afecta a los tejidos de soporte del diente y exhibe un amplio rango de manifestaciones clínicas, microbiológicas e inmunológicas. Está asociada y probablemente causada por una interacción dinámica y multifactorial entre agentes infecciosos específicos, la respuesta inmune del huésped, una exposición a un ambiente perjudicial y una genética predisponente [1].

Tiene una prevalencia del 47 % en adultos de más de 30 años, según la encuesta nacional de salud y nutrición americana del año 2012 [2], siendo la forma más común de periodontitis. La PC es la causa más frecuente de pérdida dentaria después de los 40 años, más incluso que la caries [3].

La PC se inicia siempre como un proceso inflamatorio gingival, gingivitis, muy frecuente en la pubertad y/o adolescencia, este estado de gingivitis mantenido ocasiona que uno de cada 2-3 pacientes a partir de los 30 años empiecen a perder inserción periodontal presentando evidentes signos clínicos y radiológicos de enfermedad sobre la quinta década de la vida. Aunque la PC se inicia y es mantenida por la presencia de un biofilm bacteriano, los mecanismos de defensa del huésped tienen un papel esencial en su patogenia y en la susceptibilidad intrínseca del paciente.

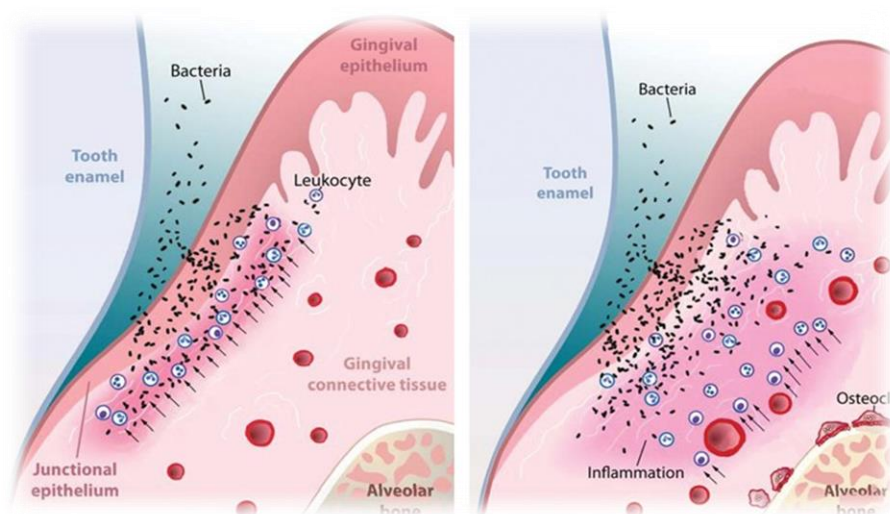


Figura 1. Respuesta inmunitaria inflamatoria de la periodontitis. Autor y col. [4]

Las características clínicas de la periodontitis crónica son: inflamación gingival (alteración de color y textura de la encía), sangrado al sondaje, resistencia reducida de los tejidos periodontales al sondaje y formación de una bolsa periodontal por la pérdida de inserción (tejido conectivo y hueso alveolar). La evolución natural de la enfermedad es hacia la pérdida del diente, con aparición de lesiones del tipo de retracción de la encía, exposición de la furca radicular, aumento de la movilidad dental, migración dentaria, supuración a través del surco, y síntomas del tipo de dolor sordo, sensación de empaquetamiento. Su diagnóstico se determina usando una combinación de anamnesis y hallazgos clínicos y radiológicos.

La presencia de bacterias periodontopatógenas a través de sus endotoxinas tipo LPS (lipopolisacáridos) van a estimular receptores de membrana TLR de macrófagos que va a originar el inicio de una señal intracitoplasmática para la codificación y síntesis de citoquinas proinflamatorias tipo PGE2, IL-1 β , TNF que inducen en el osteoclasto la destrucción ósea. También estas citoquinas y otras moléculas, inducen en células epiteliales, fibroblastos, macrófagos, células endoteliales, mastocitos, eosinófilos y neutrófilos, la capacidad de producir metaloproteinasas de la matriz extracelular, una familia de enzimas proteinasas tipo colagenasas, estromelisin, metaloelastasas, con capacidad de remodelar y degradar colágeno y otros componentes de la matriz.

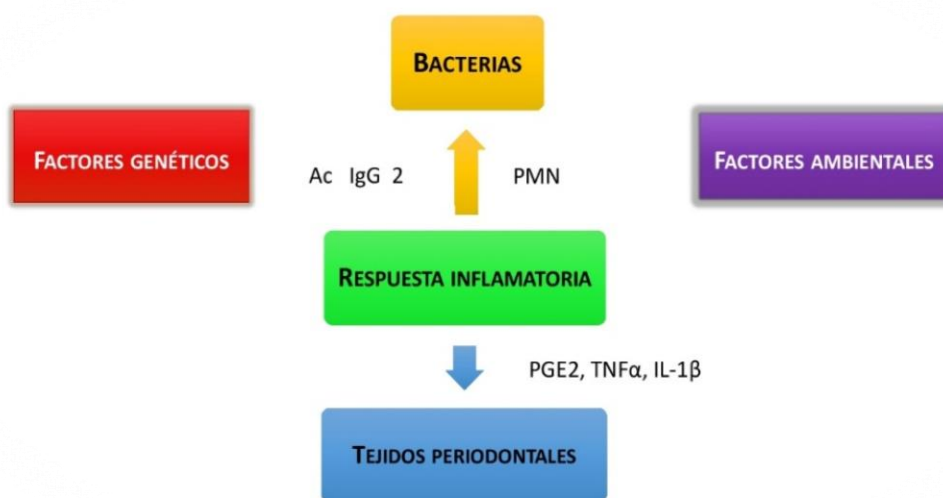


Figura 2. Esquema del mecanismo patogénico de la PC [5].

Una vez que se inicia la respuesta inflamatoria por la presencia del biofilm, ésta va a estar influenciada por la presencia de factores de riesgo, no modificables, como un determinado polimorfismo genético, que inducirá una hiperproducción de citoquinas proinflamatorias, sobre todo IL-1 β , u otro tipo de factores de riesgo ambientales modificables, que por su importancia mencionamos a continuación [6].

Tabaquismo: Está ampliamente demostrado en más de 250 estudios con diseños de todo tipo, la asociación positiva entre el hábito de fumar y la PC, con una OR entre 2,5 y 7.

Diabetes mellitus: La severidad y prevalencia de la PC son mayores en diabéticos, además, una PC puede descontrolar una diabetes, dificultar un control de la glucemia y, al contrario, una periodontitis tratada puede mejorar las cifras de glucosa e incluso reducir las necesidades de insulina [7].

Obesidad: Esta asociación podría deberse a un estado hiperinflamatorio crónico que se da en personas obesas.

Factores psicosociales (estrés): El estrés crónico y otros estados psicosomáticos pueden tener un efecto inmunosupresor con un mayor efecto en la acción bacteriana a nivel gingival.

1.2 PERIODONTITIS CRÓNICA Y ATEROSCLEROSIS:

En el año 1996 S. Offenbacher crea el concepto de Medicina Periodontal, para referirse a las implicaciones sistémicas de la PC. Estas implicaciones se han atribuido a dos posibles vías o mecanismos de producción, la vía directa, a través del paso de periodontopatógenos al torrente sanguíneo, o la vía indirecta, a través del paso de mediadores inflamatorios desde el foco inflamatorio gingival. [8]. Se han descrito asociaciones de la PC con los recién nacidos de bajo peso y/o prematuros, con el infarto de miocardio, con la demencia, con el síndrome metabólico y recientemente con la disfunción eréctil (DE) [9].

En la actualidad, hay una aceptación por parte de la comunidad científica, de considerar la lesión periodontal como un foco de infección crónica donde las bacterias, sus productos y/o los mediadores inmunitarios de la inflamación pasan a la sangre e interactúan en órganos distancia. Unos de estos órganos a distancia son los vasos sanguíneos. Se han aislado componentes de los patógenos periodontales en diferentes partes del cuerpo, como en las placas de ateroma de los vasos sanguíneos, la placenta, el saco amniótico, el tracto respiratorio, el páncreas, el apéndice y el colon [10].

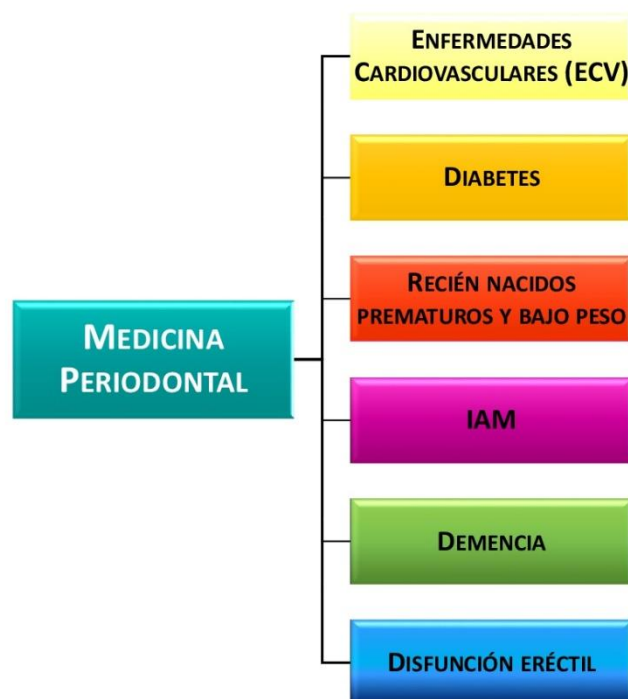


Figura 3. Implicaciones sistémicas relacionadas con la PC según múltiples estudios.

La aterosclerosis, una enfermedad de las arterias grandes, es la principal causa de enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular, y es la causa subyacente de alrededor del 50% de todas las muertes en las sociedades occidentales [11].

Ahora está claro que la aterosclerosis no es simplemente una consecuencia degenerativa inevitable del envejecimiento, sino que es más bien una afección inflamatoria crónica que puede convertirse en un evento clínico agudo por la ruptura de la placa de ateroma y la trombosis.

Debido a la naturaleza multifactorial de la periodontitis y la aterosclerosis, no es fácil confirmar una relación causal, y los resultados publicados son contradictorios. La mayoría de los estudios han demostrado que los marcadores elevados de exposición bacteriana sistémica en la enfermedad periodontal están fuertemente asociados con la enfermedad coronaria. Una explicación actual para la asociación epidemiológica entre la enfermedad cardiovascular y la periodontitis se basa en la formación de bolsas periodontales ulceradas que representan un punto de entrada para que los microorganismos entren en la circulación y órganos a distancia [12]. Algunos autores han explorado nuevas hipótesis sobre el posible vínculo fisiopatológico entre la aterosclerosis y la periodontitis, y han solicitado estudios descriptivos y transversales, casos y controles, estudios longitudinales y otros estudios intervencionistas bien diseñados sobre este tema (Meurman y col. [13]).

La PC y la aterosclerosis tienen muchos factores de riesgo en común. Las infecciones dentales crónicas, incluso de baja intensidad, pueden causar cambios ateroscleróticos en las arterias que pueden conducir a la enfermedad coronaria. El factor bacteriano puede jugar un papel importante en la inducción de lesiones endoteliales. La liberación de endotoxinas a partir de la descomposición de las células bacterianas conduce directamente al daño de las células endoteliales. Además de este efecto directo, las endotoxinas activan los fagocitos, liberando así radicales superóxidos reactivos que causan lesiones endoteliales. Durante la periodontitis, los microorganismos de la placa dental pueden diseminarse a través de la sangre para infectar el endotelio vascular y contribuir al comienzo de la aterosclerosis.

La evidencia científica hasta la fecha ha establecido la plausibilidad biológica de la periodontitis como un factor de riesgo para la aterosclerosis, pero se requieren estudios longitudinales de muestras grandes para determinar si existe una relación causal entre las dos enfermedades. Durante la última década, se ha sugerido un fondo genético común para la aterosclerosis y la periodontitis [14,15]. Los estudios que utilizan técnicas informáticas biomédicas (método basado en la asociación) han sugerido que 16 genes podrían desempeñar un papel en la relación entre la aterosclerosis y la periodontitis [16].

1.2.1 PERIODONTITIS CRÓNICA COMO INFECCIÓN FOCAL

En 1989, Kimmo Matilla comparó pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) y un grupo de control en Finlandia, realizando un examen dental y registrando los valores del índice dental. Informó que los pacientes con infección oral tenían un 30% más de probabilidad de IAM que aquellos sin ella [17]. Un segundo estudio en los mismos pacientes también incluyó datos de angiografía coronaria. El grado de oclusión de la arteria coronaria izquierda principal, coronaria derecha, circunfleja y arteria descendente anterior izquierda se calificó en una escala de 5 puntos. El análisis multifactorial mostró una asociación significativa (OR=1.4) entre la infección dental y la ateromatosis coronaria severa. Posteriormente, los investigadores se han centrado en investigar los mecanismos biológicos por los cuales la periodontitis puede conferir riesgo de enfermedades sistémicas. Los resultados de un reciente estudio de casos y controles realizado por nuestro grupo en España mostraron un OR de 3,31 (p=0,005) para la asociación entre la periodontitis y el infarto agudo de miocardio [18].

1.2.2 PERIODONTITIS CRÓNICA Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La disfunción endotelial, tradicionalmente conocida como la manifestación más temprana de la aterosclerosis, a menudo es el resultado de una alteración en el patrón fisiológico de la reversión del flujo sanguíneo o del esfuerzo cortante oscilante en los puntos de flexión y las bifurcaciones cercanas [19]. La PC puede causar disfunción endotelial, expresada por una disminución en los valores de la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial, probablemente por un aumento del engrosamiento de la íntima-media. Las bacterias periodontales o el aumento de los niveles sistémicos de citoquinas proinflamatorias podrían causar una alteración en la regulación del endotelio. La formación de la placa de ateroma en la íntima de los vasos sanguíneos de pequeño o mediano calibre sería el resultado de esta desregulación. Se cree que el inicio de la aterosclerosis se debe a alteraciones de la función del endotelio, activación plaquetaria y cambios oxidativos en las lipoproteínas plasmáticas [20].

Hace diez años, Deshpande, Khan y Genco presentaron la primera evidencia in vitro de la capacidad de *Porphyromona gingivalis* (*P. gingivalis*) para invadir las células endoteliales de la aorta bovina, las células endoteliales del corazón bovino y las células endoteliales de la vena umbilical humana, informando que se requieren fimbrias para este proceso [21]. Un año después, Chiu publicó los primeros hallazgos de un periodontopatógeno principal, *P. gingivalis*, en macrófagos de placas ateroscleróticas humanas de la arteria carótida [10].

Ha habido informes contradictorios sobre el aislamiento de otras bacterias prevalentes en la periodontitis (por ejemplo, *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*, *Tannerella Forsythia*, *Prevotella Intermedia* y *Treponema denticola*), incluso utilizando la misma tecnología (PCR). Haraszthy, Zambon, Trevisan, Zeid y Genco aislaron al menos un periodontopatógeno en el 44% de 50 muestras de placas de ateroma humanas [22]. Pucar, Milasin, Lekovic, Vukadinovic, Ristic, Putnik y Kenney, aislaron el ADN bacteriano en 9 de las 15 biopsias de la arteria coronaria y en ninguna de las 15 biopsias de la arteria mamaria interna [23]. Sin embargo, Aimetti, Romano y Nessi no detectaron ADN de ninguna de estas bacterias en muestras de endarterectomía de 33 pacientes con periodontitis crónica [24]. En un estudio preliminar de corte transversal, nuestro grupo utilizó la reacción en cadena de la polimerasa para evaluar la presencia de *P. gingivalis* en la placa subgingival y las muestras de placa de ateroma de 30 pacientes. *P. gingivalis* se detectó en 66.6% de las placas subgingivales y 26.6% de las placas de ateroma.

En modelos experimentales en conejos, *P. gingivalis* expresa la proteína asociada a la agregación plaquetaria (PAAP), una proteína de superficie similar al colágeno con capacidad para desencadenar la agregación plaquetaria. Por lo tanto, durante la periodontitis, la PAAP más la bacteriemia por *P. gingivalis* pueden aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos agudos [25].

La inoculación oral en ratones deficientes en apoE con *P. gingivalis* produjo infección periodontal y la activación de la respuesta inflamatoria del huésped, como lo demuestran los niveles elevados de IL-6 e IgG contra *P. gingivalis*. Además, los ratones infectados mostraron una activación vascular potenciada, reflejada por el aumento de la expresión aórtica de la molécula-1 de adhesión de células vasculares y del factor tisular y del receptor 2 y 4 tipo Toll en el tejido aórtico, lo que favorecería la formación temprana de aterosclerosis. [26,27] La administración intravenosa de *P. gingivalis* produjo un aumento

de 9 veces en el tamaño de la lesión aórtica proximal en ratones heterocigóticos con apoE, y la gravedad de la periodontitis en conejos se correlacionó claramente con la acumulación de lípidos aórticos [28,29]. In vitro, *P. gingivalis* aumentó la formación de células espumosas características de las lesiones ateroscleróticas en cultivos de células endoteliales humanas y macrófagos [30]. En un estudio reciente, la inoculación intravenosa de ratones con deficiencia de apolipoproteína E con *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* causó elevación de la expresión de la metaloproteínasa 9 de la matriz en las aortas y aumento del nivel de gelatinasa sérica y remodelación de la matriz, que se sabe promueven el desarrollo de aterosclerosis [31].

Otros estudios indirectos han utilizado diferentes tecnologías para evaluar esta asociación. Así, Beck, Eke, Lin, Madianos, Couper, Moss, Elter, Heiss y Offenbacher utilizaron ultrasonido de modo B de alta resolución para cuantificar el grosor de la carótida (capas íntima y media) como un marcador de disfunción endotelial, y midieron los niveles séricos de IgG contra 17 patógenos orales [32]. Seinost, Wimmer, Skerget, Thaller, Brodmann, Gasser, Bratschko y Pilger determinaron la disfunción endotelial mediante el uso de la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial en pacientes con periodontitis severa y comparando con controles sanos [33]. Engebretson, Lamster, Elkind, Rundek, Serman, Demmer, Sacco, Papapanou y Desvarieux, compararon la pérdida ósea alveolar de las radiografías panorámicas con la presencia o ausencia de placas de ateroma detectadas por ultrasonido en la arteria carótida [34]. Se encontró una asociación estadísticamente significativa en todos estos estudios.

Se ha descrito la posibilidad de reactividad cruzada o mimetismo molecular entre bacterias y autoantígenos. De acuerdo con esta hipótesis, la progresión de la aterosclerosis se puede explicar en términos de la respuesta inmune a las proteínas bacterianas de choque térmico (HSP). Debido a que el sistema inmune puede no ser capaz de diferenciar entre HSP bacteriana y HSP bacteriana, una respuesta inmune generada por el huésped frente a HSP patógenas puede dar como resultado una respuesta autoinmune a secuencias similares dentro del huésped. Además, las células endoteliales expresan HSP en la aterosclerosis, y las células T de reacción cruzada están presentes en las arterias y la sangre periférica de los pacientes con aterosclerosis [35].

Las células endoteliales de las arterias coronarias humanas se estimularon con factor de necrosis tumoral (FNT α) e IL-1, ambas informadas como elevadas en el suero de pacientes con periodontitis, en concentraciones un poco más altas que las observadas en estos pacientes. Este tratamiento estimula positivamente la expresión de moléculas de adhesión intercelular-1 y las moléculas de adhesión vascular-1, que son marcadores de disfunción endotelial [36].

1.2.3 PERIODONTITIS CRÓNICA Y DISLIPEMIA

Estudios previos han demostrado que ciertas infecciones bacterianas pueden elevar la concentración plasmática de lipoproteínas de muy baja densidad y de niveles de lipoproteínas de baja densidad en humanos [37,38]. El componente común de los patógenos periodontales Gram-negativos es el lipopolisacárido (LPS), la inyección de LPS bacteriano aumentó los niveles plasmáticos de lipoproteínas de muy baja densidad en ratas [39]. El efecto inmediato de esta elevación puede ser beneficioso, ya que estas lipoproteínas se unen al LPS bacteriano y neutralizan su efecto tóxico e inflamatorio. Por esta razón, esta alteración en el metabolismo de las lipoproteínas se considera parte de la respuesta inmune innata del huésped [37,38]. Sin embargo, la elevación crónica de la lipoproteína de muy baja densidad produce aterogénesis. Las lipoproteínas de baja densidad densas y pequeñas son particularmente aterogénicas y tienen poca afinidad por el receptor apoB / E, lo que retrasa su depuración sanguínea [40]. Penetran fácilmente la íntima vascular y tienen una gran afinidad por los glicosaminoglicanos vasculares, lo que los mantiene en contacto con la pared vascular durante un tiempo más prolongado [41].

En la infección por *P. gingivalis*, la acción de las proteinasas tipo Arg-gingipaína (Rgp) y Lys-gingipaína (Kgp) produce proteólisis selectiva de apoB-100 en partículas de LDL, crucial para la promoción de la aterosclerosis [42].

Otra endotoxina bacteriana, LPS de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, se asoció con fracciones de lipoproteínas proaterogénicas VLDL y, especialmente, LDL [31].

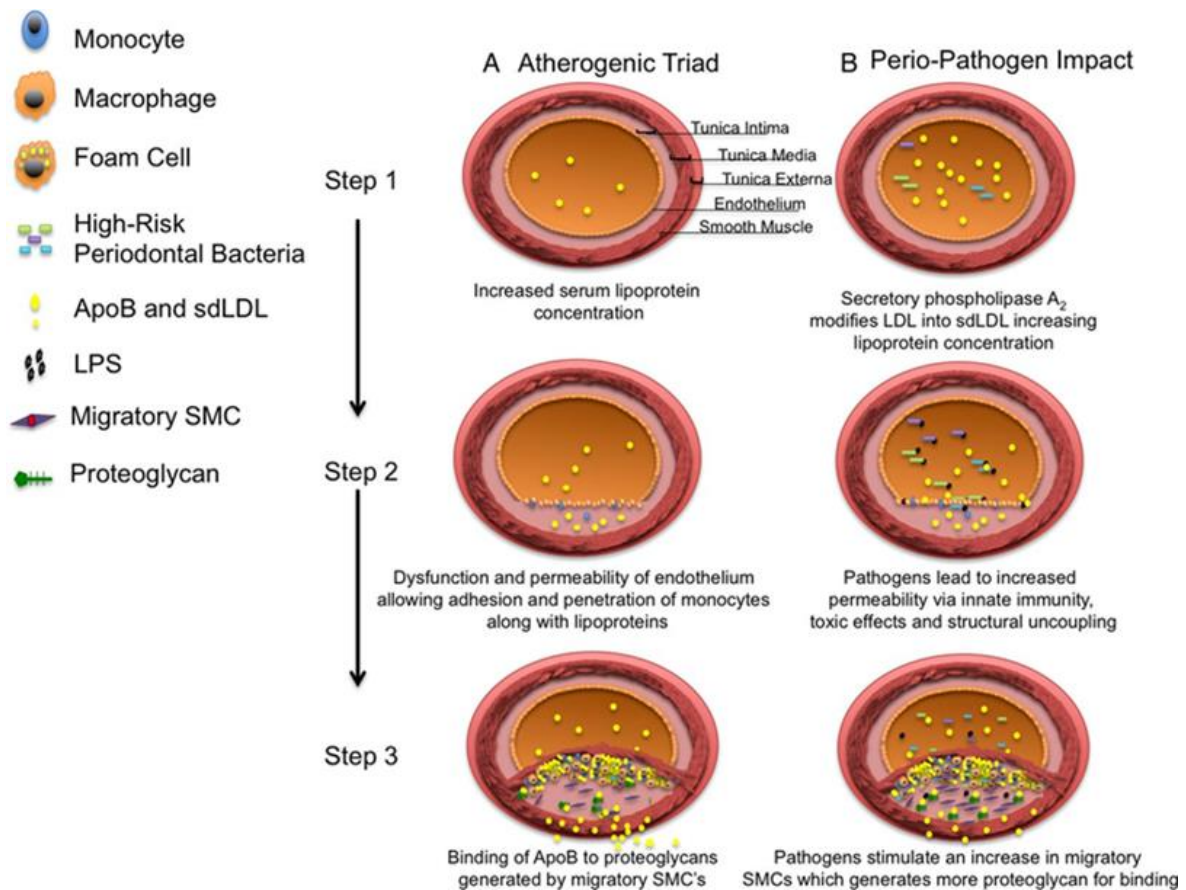


Figura 4. Tríada aterogénica en presencia y ausencia de patógenos periodontales de alto riesgo. Columna A: Ilustración de la tríada aterogénica. (1) Concentración de lipoproteínas en el suero, con cada lipoproteína que contiene ApoB. (2) Disfunción y permeabilidad del endotelio que permite que los monocitos se adhieran al endotelio y penetren en la íntima junto con las lipoproteínas. (3) Unión de ApoB a proteoglicanos derivados de SMC migratorias, así como conversión de monocitos a macrófagos, que se convierten en células espumosas. Columna B: Ilustración de cómo los patógenos periodontales de alto riesgo mejoran negativamente cada uno de los tres elementos causando una mayor aterogénesis. (1) En presencia de patógenos de alto riesgo, la concentración de ApoB aumenta. (2) En presencia de patógenos de alto riesgo, la disfunción endotelial y la permeabilidad se potencian por LPS. (3) En presencia de patógenos de alto riesgo, la unión de las lipoproteínas se ve reforzada por el aumento de SMC migratorias, que enriquecen la íntima con proteoglicanos. ApoB, apolipoproteína B; LDL, lipoproteína de baja densidad; LPS, lipopolisacáridos; LDL pequeña y densa, LDL pequeña y densa; SMC, células musculares lisas [43].

1.2.4 ELEVACIÓN DE MARCADORES EN SANGRE COMUNES A PC Y ATROSCLEROSIS

La respuesta de fase aguda es una respuesta fisiológica de cualquier organismo a cualquier tipo de daño, infección o neoplasia y se puede observar en diversos signos, incluidos cambios en la concentración de diversas proteínas plasmáticas que se sintetizan principalmente en el hígado. La primera proteína de fase aguda y la más accesible para el clínico, es la proteína C reactiva (PCR).

La PCR es una molécula pentamérica producida principalmente por el hígado en respuesta a señales derivadas de macrófagos, principalmente IL-6, como parte de la respuesta inmune innata a la infección bacteriana. La PCR tiene propiedades antibacterianas como un receptor soluble de reconocimiento de patrones bacterianos, que puede opsonizar bacterias para el uso de receptores de PCR en neutrófilos y macrófagos y puede fijar el complemento directamente como parte de la cascada clásica para lisar bacterias.

El desarrollo de la enfermedad cardiovascular se debe a lesiones ateroscleróticas y se asocia con una respuesta inflamatoria subclínica de bajo grado, como se observa en los niveles elevados de PCR. La PCR, como indicador de la inflamación sistémica, parece ser una herramienta muy útil para evaluar la función cardiovascular [44]. La periodontitis induce una respuesta inflamatoria e inmune periférica que se refleja en concentraciones elevadas de PCR [45,46] y factor de von Willebrand [47], y la progresión de la periodontitis se ha asociado con un aumento progresivo de los niveles de PCR [48].

Cuando se produce un fenómeno inflamatorio, por ejemplo, en asociación con una infección, los leucocitos polimorfonucleares (PMN) estimulados por citoquinas de macrófagos (IL-1, IL-6, IL-8, TNF) o productos bacterianos (LPS) se transforman en PMN activados. Como resultado de esta activación, se produce una liberación extracelular de enzimas lisosómicas, notablemente PR3 (proteínasa) y MPO (mieloperoxidasa). Antes de su liberación, estas enzimas experimentan una translocación de gránulos lisosomales a la superficie de la membrana celular. Si esto ocurre en presencia de ANCA (anticuerpos anticitoplasmáticos neutrófilos), la activación de leucocitos antes mencionada se amplifica, comenzando con el reconocimiento del antígeno (PR3 o MPO) por ANCA a través del fragmento Fab de este anticuerpo. Posteriormente, el complejo antígeno-anticuerpo formado en la superficie de los neutrófilos se internaliza y desencadena un importante

proceso de estimulación que sintetiza y libera una gran cantidad de enzimas lisosomales y radicales libres de oxígeno, que tienen una gran capacidad necrosante y bactericida e inician el daño endotelial.

Un estudio reciente demostró una correlación positiva entre los niveles séricos de PCR y el número de placas de ateroma [49] en pacientes con insuficiencia renal crónica, y mostró que aquellos con periodontitis avanzada tenían una concentración sérica de PCR significativamente más alta (13.2 ± 11.4 vs. 10.4 ± 14.4 ; $p < 0.05$) y el grosor íntima-media de la arteria carótida (0.742 ± 0.028 vs. 0.656 ± 0.019 , $p < 0.05$) versus aquellos sin periodontitis.

En uno de los pocos estudios de intervención publicados, el tratamiento periodontal exitoso de pacientes con periodontitis avanzada dio como resultado una mejoría significativa en la dilatación mediada por flujo en comparación con sujetos control, acompañada de una disminución significativa de las concentraciones de PCR [27].

La acumulación de células inmunes durante la inflamación vascular conduce a la formación de leucotrienos, mediadores inflamatorios derivados de lípidos implicados recientemente en la patogénesis de la aterosclerosis y que previamente se demostró que se producían en la periodontitis [50]. Los aumentos en las concentraciones de cisteinil-leucotrienos en el fluido crevicular gingival se correlacionaron con variables de periodontitis y aterosclerosis, y se propuso una mayor formación de leucotrienos como una posible relación entre la periodontitis y la aterosclerosis y un marcador de factor de riesgo para ambas enfermedades [51].

Los anticuerpos anticardiolipina (anti-CL), un tipo de anticuerpo antifosfolípido, interfieren con la función normal in vivo de los fosfolípidos y las proteínas de unión a fosfolípidos, que son cruciales para la regulación de la coagulación. Estos anticuerpos oxidan la cardiolipina y participan en el daño oxidativo del endotelio vascular, como lo indica la mayor expresión de las moléculas de adhesión, la secreción de citoquinas y la producción de metabolitos del ácido araquidónico [52]. Un estudio reciente mostró que la periodontitis crónica podría tener un papel causal en los niveles séricos elevados de anticuerpos anticardiolipina en individuos con hipertensión esencial. Los niveles elevados de anti-CL debido a la

periodontitis crónica pueden contribuir a un mayor riesgo de aterosclerosis en individuos con hipertensión esencial [53].

1.3 DISFUNCIÓN ERÉCTIL:

La disfunción eréctil (DE) ha sido descrita como la incapacidad reiterada o continua para lograr y mantener una erección suficiente que permita completar una relación sexual satisfactoria, con una prevalencia en población general del 24% [54].

La DE puede ser causada por razones orgánicas (vasculares, neurológicas, hormonales y producidas por fármacos), psicológicas o combinación de ambas [55]. Se habla de causas psicológicas cuando el pene no tiene ninguna alteración física, pero el paciente si presenta problemas psicológicos como la ansiedad (provocada con frecuencia por el miedo a no conseguir una erección o a defraudar a la pareja), la depresión y los problemas con la pareja e incluso el estrés [56].

Alrededor del 65% de los casos de DE están causados por una patología orgánica, y dentro de ésta, la disfunción vascular es la más común [57]. Hablamos de causas vasculares cuando el pene no puede acumular la sangre necesaria para conseguir una erección, generalmente porque ésta no llega en suficiente cantidad. Este hecho puede verse explicado por la patología aterosclerótica de los vasos sanguíneos, existiendo una hipótesis que compara los vasos sanguíneos del pene con las arterias coronarias, solo que de menor calibre. Por ello, se ven afectados con anterioridad a la aparición de ECV. Vlachopoulos et al [58], observaron que la prevalencia de DE era del 47% en pacientes con ECV, cifra muy superior al 24% en población general. Además, el trabajo demostró que la gravedad (IIEF < 10) y la duración (> 24 meses) de la DE indicaban un grave compromiso coronario según la angiografía. Fumar, sufrir hipertensión arterial, diabetes, algunas enfermedades cardíacas y variaciones en los niveles de colesterol en sangre pueden provocar trastornos vasculares que dificulten la erección.

Existen casos de DE con origen neurológico en los que se produce una interrupción en la transferencia de mensajes del cerebro al pene, debido a una lesión en los nervios implicados. Dichos casos corresponden a causas neurológicas. Algunos ejemplos son las

lesiones de la médula espinal, la esclerosis múltiple o las intervenciones quirúrgicas en la pelvis.

Las causas hormonales generalmente se deben a una falta de hormonas sexuales masculinas, como la testosterona. Se cree que la testosterona media en la función eréctil del pene, produciendo un adecuado nivel de óxido nítrico. Además, una deficiencia de testosterona provoca disfunción eréctil a causa de una disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico. Sin embargo, las teorías causales no están aún suficientemente estudiadas. Estudios como el de Kataoka et al, abogan por una terapia hormonal de testosterona para mejorar el grado de disfunción [59].



Figura 5. Factores de riesgo de la disfunción eréctil.

Cabe destacar que una disfunción en la actividad del hígado también puede provocar disfunción eréctil. La cirrosis, la infección crónica por el virus de la hepatitis B y la hepatitis C son algunas de las enfermedades que afectan al hígado, y que pueden estar relacionadas con la aparición de DE. Casi dos tercios de los pacientes masculinos con cirrosis muestran DE según el estudio de Paternostro et al [60].

La severidad de la disfunción del hígado, la hipertensión portal, la hipertensión arterial y la diabetes fueron identificados como factores de riesgo de DE en dicho estudio. El 41% de los pacientes con un estado temprano de cirrosis, debido al virus de la hepatitis B, tienen DE según un estudio de Kim et al realizado en 2015 [61]. El 29,3 % de los pacientes con infección crónica del virus de la hepatitis C tienen DE según un estudio de Hunter et al [62], y el porcentaje es incluso mayor entre los pacientes que ya han desarrollado cirrosis.

La PC y DE comparten factores de riesgo y se asocian a condiciones sistémicas tales como el tabaco, la diabetes mellitus y las ECV [63-64]. Así mismo, la PC puede estar asociada con un mal control de la diabetes [65] y la DE podría estar asociada con un mal pronóstico cardiovascular en hombres diabéticos [66]. Además, se ha demostrado que muchos pacientes con DE asociada a la disminución de testosterona, presentan un mal control de la glucemia debido al déficit de dicha hormona [67]. Este último artículo explica que la testosterona modula la sensibilidad a la insulina, la tolerancia a la glucosa y que además tiene efecto sobre la secreción de insulina de los islotes pancreáticos aislados.

1.4 PERIODONTITIS CRÓNICA (PC) Y DISFUNCIÓN ERÉCTIL (DE):

Algunos estudios han demostrado que la PC puede inducir enfermedades vasculares sistémicas tales como la enfermedad coronaria, enfermedad cerebro vascular y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, mediante una disfunción endotelial [68-70]. La periodontitis comparte una serie de factores de riesgo con las enfermedades cardiovasculares (ECV), como una mayor incidencia en los varones adultos, fumadores, diabéticos y personas con estrés y/o un nivel socioeconómico bajo.

De acuerdo con la hipótesis más ampliamente establecida, la relación entre el infarto agudo de miocardio (IAM) y la periodontitis depende de factores de riesgo comunes a ambas enfermedades, con el consumo de tabaco como el principal factor de confusión. Otras hipótesis apuntan a la acción directa de patógenos periodontales que producen endotoxinas, y a la liberación de mediadores pro-inflamatorios por parte de los monocitos, causando la destrucción local y sistémica del tejido conectivo, favoreciendo así la agregación plaquetaria y eventos tromboembólicos. Incluso se ha propuesto que estos

patógenos periodontales o sus lipopolisacáridos pasan al torrente sanguíneo e invaden directamente el endotelio vascular, produciendo una lesión aterosclerótica y la posterior isquemia miocárdica [71]. Los lipopolisacáridos que pasan a la sangre pueden inducir la secreción en el hígado de proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva. Estas proteínas pueden formar depósitos en los vasos sanguíneos dañados, con la consiguiente activación de fagocitos y liberación de óxido nítrico, contribuyendo a la formación de ateromas [72].

Nuestro grupo de investigación ya tiene experiencia en el estudio de esta relación, estudiamos por primera vez (año 2005, Cueto et al [18]) en población española la asociación entre PC e IAM, en 149 pacientes infartados de edades comprendidas entre los 40 y los 75 años (72 casos y 77 controles). Concluyendo en dicho estudio que había evidencia de la asociación entre estas dos patologías (OR= 3.31), ajustando por los factores de riesgo conocidos del infarto agudo de miocardio.

Nueve años más tarde, en 2014, Marfil-Álvarez et al [73] relacionaron la extensión y la severidad del infarto agudo de miocardio con la periodontitis crónica del adulto. Seleccionaron 112 pacientes del hospital “Virgen de las Nieves” de Granada y les hicieron una angiografía, estudiaron la presencia de unos marcadores de necrosis cardíacas (Troponina I y Mioglobina), y la presencia de síntomas clínicos característicos.

Sólo 15 artículos se han publicado hasta la fecha, y todos en los últimos ocho años, sobre la relación entre PC y DE, cuatro de ellos revisiones sistemáticas publicadas en los últimos 2 años. Dicha asociación se explica mediante una disfunción endotelial, provocada a nivel de los vasos de los órganos sexuales masculinos, ya sea por las citoquinas proinflamatorias del foco oral o por acción directa de las bacterias gingivales [74].

En el único ensayo clínico recientemente publicado, en población turca, Eltas et al., demuestran que el tratamiento de la PC mejora el grado de DE [75]. Los cuatro artículos de revisión sistemática [76-79], encuentran una asociación positiva entre la PC y la DE con una odds ratio entre 1,53 y 3,35.



2 JUSTIFICACIÓN

No se conocen todas las causas de DE. La PC podría ser una causa más originando una disfunción endotelial en los vasos sanguíneos de los cuerpos cavernosos del pene, iniciada y/o mantenida por los periodontopatógenos o los mediadores proinflamatorios procedentes del foco inflamatorio gingival.

No hay ningún estudio relacionando PC y DE en población europea. Por lo tanto, se hace necesario profundizar más en la investigación sobre la asociación de estas dos patologías.



3 HIPÓTESIS

La periodontitis crónica ha sido ampliamente relacionada con una disfunción endotelial. Nuestra hipótesis es que una lesión en el endotelio de los vasos del pene, debida en parte a la inflamación crónica periodontal, podría provocar una disfunción eréctil de posible origen vasculogénica.



4 OBJETIVOS

Los objetivos de este estudio han sido:

- Determinar la prevalencia de periodontitis en un grupo de pacientes diagnosticados con disfunción eréctil.
- Valorar si la periodontitis se asocia con la disfunción eréctil.
- Valorar la presencia de un gradiente biológico entre la periodontitis y la disfunción eréctil.
- Determinar la relación entre las variables bioquímicas y la DE.



5 MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha diseñado un estudio observacional de casos y controles. Los sujetos de estudio fueron pacientes atendidos en el Servicio de Urología del Hospital Clínico Universitario “San Cecilio” desde noviembre de 2014 a junio de 2017. No se realizó un muestreo aleatorio, ya que se fueron incluyendo los pacientes que cumplían los criterios de inclusión previamente señalados de forma consecutiva. Para la realización de nuestro estudio contamos con la aprobación del comité ético del Hospital Clínico Universitario “San Cecilio” de Granada.

Se definió como caso aquel paciente con disfunción eréctil diagnosticada por el urólogo en el mismo servicio de urología a través del Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF), y como control al paciente que acudía al mismo servicio, pero en relación a otra patología urológica no relacionada con la disfunción eréctil y totalmente independiente, como litiasis renal, hidrocele, planificación familiar. Como criterios de inclusión se estableció la presencia de 11 o más dientes naturales en la dentición del paciente y que la edad del paciente estuviera comprendida entre 18 y 70 años. Este límite superior del rango de edad, se explica porque por encima de los 70 años, se considera que los problemas crónicos de tipo vascular (flujo vascular, endurecimiento arterial, etc.) son frecuentes y por lo tanto sus patologías asociadas. Como criterios de exclusión se determinó la existencia de enfermedades neoplásicas en el momento del estudio, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), infección sistémica o tratamiento con antibióticos sistémicos en el último mes y que no hubieran recibido un adecuado tratamiento periodontal en el último año.

Nuestras variables objeto de estudio fueron:

- Variables sociodemográficas: edad, consumo de alcohol (gramos de alcohol/día), hemos realizado una medición específica del consumo de alcohol, que se basa en gramos consumidos de alcohol por día, calculada mediante la Unidad de Bebida Estándar (UBE) [80]. Consumo de tabaco (cigarrillos/día), presencia o ausencia de diabetes y presencia o ausencia de patología cardiovascular (HTA, antecedentes de infarto, etc.).

- Variable urológica: el IIEF, índice internacional basado en una encuesta que consta de 15 preguntas, donde se evalúa la función eréctil, la función orgásmica, el deseo sexual, la satisfacción del acto sexual y la satisfacción global. De esas 15 preguntas nosotros realizamos sólo las correspondientes a la función eréctil, es decir, de la 1 a la 5 y la 15, según el cual un paciente puede obtener una puntuación comprendida entre 1 y 30. Todo paciente que obtenga una puntuación de 26 puntos o superior se considera sano, y obtener 25 puntos o menos se considera indicativo de disfunción eréctil [81]. Se pone como anexo el índice IIEF realizado.
- Variabes periodontales: el índice de placa de Tonetti, el cual se basa en valorar de forma visual la presencia o ausencia de placa en cada una de las superficies y otorgando un valor binario (0, ausente; 1, presente) [82], se obtendrá así el porcentaje de placa en el total de superficies. El índice de sangrado gingival de Ainamo y Bay, basado en la valoración del sangrado del surco, que es el primer signo de inflamación gingival y precede tanto al enrojecimiento como a la hinchazón de la encía, se expresa en porcentaje (número de lugares que sangran al sondaje x 100 / total de lugares estudiados en la boca de cada sujeto); se considera inflamación gingival cuando el índice de sangrado sea superior al 0% [83]. La gravedad y la extensión periodontal que se valoraron mediante los índices PRIM y Arbes respectivamente. El índice PRIM es la suma del número de bolsas multiplicado por la profundidad de cada bolsa y dividido por el número de dientes presentes en boca [73]. El índice de Arbes es el porcentaje de sitios con una pérdida de inserción mayor de 3 milímetros [84]. Fue considerado paciente con periodontitis aquel que poseía cuatro dientes con una o más bolsas con ≥ 4 mm de profundidad de sondaje, según el índice de López [84].
- Marcadores bioquímicos: Se recogió de las historias clínicas hospitalarias los siguientes datos bioquímicos, correspondientes a un tiempo anterior o posterior a la exploración periodontal pero no superior a los 30 días. Testosterona en ng/dL, glucemia en mg/dL, Lipoproteínas de alta densidad (HDL) en mg/dL, lipoproteínas de baja densidad (LDL) en mg/dL, colesterol total en mg/dL, triglicéridos en mg/dL, proteína C reactiva (PCR) en mg/L y hemoglobina glicosilada (HbA1c) en sangre periférica en forma de porcentaje.

Se recogió la información en una ficha diseñada especialmente para estos efectos. Adicionalmente tenía una parte destinada a recoger los datos del examen periodontal y variables urológicas y sociodemográficas. El examen oral se realizó con una luz médica de exploración frontal Heyne®, una sonda manual periodontal PCPUNC15 (Hu-Friedy®) y un espejo de exploración odontológica sin magnificación SE plus®, recogiendo todos los datos en la hoja de registro preparada para tal fin. El investigador que realizó la exploración clínica de los pacientes se encontró cegado, de manera que desconocía a qué grupo pertenece el paciente.

Creamos una base de datos con el paquete informático para análisis estadístico SPSS v.20.0 (IBM Inc., Chicago, IL, USA). Las variables sociodemográficas, periodontales, urológicas y bioquímicas fueron comparadas entre los dos grupos. Se usó el test de Mann–Whitney para la comparación de variables cuantitativas después de comprobar la no normalidad de la distribución con la prueba de Shapiro-Wilk. Finalmente, para identificar la fuerza de la asociación y el factor de confusión de las distintas variables, se construyó un modelo de regresión logística multivariante con todas aquellas variables que en las tablas 1, 2 y 3 presentaron en la comparación una significación de $p < 0.20$ y excluyendo aquellas con asociación (medias con $r_s > 0.70$ para evitar colinearidad). Se usó un método “backward Stepwise” basado en la significación estadística $p > 0.10$ para excluir una variable. Se consideró en todos los test como un nivel de significación de $p \leq 0.05$. Los test estadísticos correspondientes a las comparaciones bivariantes, aparecen descritos al pie de cada tabla.



6 RESULTADOS

Estudiamos 158 pacientes, 80 casos y 78 controles, pertenecientes al Servicio de Urología del Hospital Clínico Universitario “San Cecilio” de Granada.

En la **tabla 1** se observa una descriptiva del valor IIEF, la edad media de la muestra y los diferentes factores de riesgo comunes, como son el tabaco, el alcohol, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares. La muestra está matcheada por edad, no observándose diferencia significativa entre ambos grupos. La diabetes ($p=0,04$) y las enfermedades cardiovasculares ($p=0,04$) necesitan ser analizadas en un modelo multivariante.

Tabla 1. Asociaciones entre disfunción eréctil y variables generales de estudio (n=158).

Variable	Controles (n=78) media±sd / % ^a	Casos (n=80) media±sd / %	p-valor ^b
IIEF, media±sd	28±1	13±7	<0.01
6-10 (grave) - 11-16 (moderado) - 17-25 (leve) - 26-30 (No), %	0-0-0-100	44-26-30-0	
Edad (años), media±sd	53±8	53±9	0.75
23 a 39 - 40 a 49 - 50 a 59 - 60 a 69, %	6-24-49-21	8-21-51-20	
Tabaco. Nunca - Ex≥11 años - Ex≤10 años - 1 a 14 cig./día - ≥15 cig./día, %	40-24-15-13-8	33-21-21-12-12	0.22
Alcohol (gr./día), media±sd	10±15	9±10	0.68
0 - >0 a <10 - 10 a <20 - 20 a 96, %	37-36-10-17	35-33-17-15	
Diabetes, No - Sí, %	90-10	76-24	0.04
Enfermedades Cardiovasculares, No - Sí, %	64-36	46-54	0.04

a: Distribución porcentual sin decimales; b: Test Chi cuadrado (con corrección de continuidad) para Diabetes y Enfermedades Cardiovasculares, y test de Mann-Whitney para todas las demás variables.

En la **tabla 2** podemos observar las asociaciones entre la DE y las diferentes variables metabólicas-inflamatorias estudiadas. Sólo encontramos asociación estadísticamente significativa con los niveles de triglicéridos ($p<0,01$), la proteína C reactiva ($p=0,02$) y la hemoglobina glicosilada ($p=0,04$); estando la glucosa ($p=0,08$) cercana a la significación.

Destacamos que no se encuentra una diferencia significativa con la testosterona como otros estudios sugieren ($p=0,69$).

Tabla 2. Asociaciones entre disfunción eréctil y variables analíticas (n=158).

Variables	Controles (n=78)		Casos (n=80)		p-valor ^c
	n ^a	media±sd / % ^b	n	media±sd / %	
Testosterona (ng/dL), media±sd <300 (baja) - 300 a 1000 (normal), %	61	384±140 23-77	70	359±107 26-74	0.69
Colesterol (mg/dL), media±sd <200 (normal) - 200 a 239 (límite) - ≥240 (alto), %	73	196±40 48-40-12	79	200±46 54-25-20	0.82
Triglicéridos (mg/dL), media±sd <150 (normal) - 150 a 199 (límite alto) - ≥200 (alto), %	73	128±87 78-10-12	78	151±75 60-21-19	<0.01
Colesterol HDL (mg/dL), media±sd <40 (bajo) - 40 a 59 (normal) - ≥60 (alto), %	71	52±12 14-63-23	78	50±10 15-64-21	0.41
Colesterol LDL (mg/dL), media±sd <100 (óptimo) - 100 a 129 (cercano al óptimo) - 130 a 159 (límite alto) - ≥160 (alto), %	71	120±35 28-31-30-11	77	123±40 30-31-25-14	0.92
Proteína C reactiva (mg/L), media±sd <1 (riesgo bajo) - 1 a 3 (riesgo intermedio) - >3 (riesgo alto), %	65	3.24±4.69 23-46-31	73	4.47±5.23 18-34-48	0.02
Glucosa (mg/dL), media±sd <72 (baja) - 72-100 (normal) - >100 (alta), %	74	93±19 3-73-24	79	105±43 3-63-34	0.08
Hb. glicosilada (%), media±sd <5.7 (normal) - 5.7-6.4 (prediabetes) - ≥6.5 (diabetes), %	65	5.60±0.69 71-21-8	69	5.86±0.91 58-26-16	0.04

a: Las diferencias con 78 (controles) o 80 (casos) corresponder a los valores perdidos de una variable dada; b: Percentiles de distribución sin decimales; c: Mann-Whitney test.

En la **tabla 3** se encuentran representadas las variables orales y periodontales incluidas en este estudio. Observamos una asociación estadísticamente significativa con el número de bolsas periodontales de entre 4-6 mm ($p=0,05$), con el índice de López ($p=0,05$) y con el número de sitios con pérdida de inserción mayor de 3 mm ($p<0,01$).

Tabla 3. Asociaciones entre disfunción eréctil y variables orales (n=158).

VARIABLES	Controles (n=78) media±sd / % ^a	Casos (n=80) media±sd / %	p-valor ^b
Nº dientes, media±sd	28±5	28±4	0.31
Índice placa (%), media±sd	67±31	69±29	0.52
Índice gingival (%), media±sd	30±24	32±26	0.69
Nº bolsas 4-6 mm., media±sd	18.9±17.9	19.0±20.9	0.05
Nº bolsas 7 mm. ó más, media±sd	0.2±0.8	0.4±1.3	0.45
PIRIM (Total/Dientes), media±sd	2.79±3.93	3.90±4.73	0.06
Nº sitios pérdida inserción >3 mm., media±sd	23±24	35±31	<0.01
López, No - Sí, %	42-58	26-74	0.05

a: Percentiles de distribución sin decimales; b: Test Chi cuadrado (con corrección de continuidad) para López, y Test de Mann-Whitney para todas las demás variables.

En la **tabla 4** estudiamos las asociaciones entre el IIEF y las variables odontológicas mediante un análisis multivariante. Observamos que los pacientes con disfunción eréctil tienen más probabilidad de sufrir enfermedades cardiovasculares con una OR=2,06 (p=0.04), tener más alto los triglicéridos en el rango de entre 150 y 199 con una OR=2,74 (p=0.05), y tener periodontitis activa según el índice de López, con una OR=2,28 (p=0,02).

Tabla 4. Modelo de regresión logística con disfunción eréctil como variable dependiente (n=158 pacientes: 78 controles + 80 casos)^a.

Variables	n	$\beta \pm se$	OR	p-valor
Enfermedad Cardiovascular				
No (Referencia)	87	0.00	1.00	0.04
Sí	71	0.72±0.34	2.06	

Triglicéridos (mg/dL)				
<150 (normal) (Referencia)	104	0.00	1.00	0.10
150 a 199 (Límite alto)	23	1.01±0.51	2.74	0.05
≥200 (Alto)	24	0.67±0.49	1.95	0.17
Perdido	7	-0.69±0.88	0.50	0.43

Periodontitis (López)				
No (Referencia)	54	0.00	1.00	0.02
Sí	104	0.83±0.36	2.28	

a: Vea los métodos para una descripción de la estrategia para construir el modelo. En métodos: las variables potenciales fueron las de las Tablas 1, 2 y 3, con un bivalente p-valor $x < 0.20$, y excluyendo aquellos con asociación (medida por $r_s > 0.70$ para evitar colinealidad). Se utilizó un método por pasos hacia atrás basado con la significación estadística, con $p > 0.10$ para excluir una variable. b: OR = Odds ratio ($=e^\beta$).

En la **tabla 5** estudiamos las diferentes asociaciones entre la disfunción eréctil, medida con el IIEF, y las distintas variables de estudio mediante las correlaciones de Spearman.

En cuanto a variables generales observamos una asociación inversamente proporcional entre la DE, medida con el IIEF, y la diabetes y las enfermedades cardiovasculares, ambas con una $p < 0.01$ y $p = 0.02$ respectivamente.

En cuanto a variables analíticas observamos una relación directamente proporcional entre la testosterona y el IIEF ($p = 0.04$), e inversamente proporcional entre el IIEF y los triglicéridos ($p = 0.01$), la PCR ($p < 0.01$), la glucosa ($p = 0.01$) y la hemoglobina glicosilada ($p < 0.01$).

Por último, en cuanto a variables orales, observamos una relación inversamente proporcional entre el IIEF y el número de bolsas de 4-6 mm ($p = 0.01$), el índice PIRIM ($p < 0.01$), el índice Arbes ($p < 0.01$) y el índice de López ($p < 0.01$).

Tabla 5. Asociaciones entre disfunción eréctil medida como variable cuantitativa (IIEF) y variables de estudio.

VARIABLES	n	r ^s	p-valor
VARIABLES GENERALES			
Edad (años)	158	-0.06	0.43
Tabaco. Nunca...a... ≥ 15 cig./día %	158	-0.07	0.41
Alcohol (gr./día)	158	0.04	0.60
Diabetes	158	-0.23	<0.01
Enfermedades Cardiovasculares	158	-0.19	0.02
VARIABLES ANALÍTICAS			
Testosterona (ng/dL)	131	0.18	0.04
Colesterol (mg/dL)	152	-0.00	0.97
Triglicéridos (mg/dL)	151	-0.21	0.01
Colesterol HDL (mg/dL)	149	0.04	0.64
Colesterol LDL (mg/dL)	148	0.02	0.84
Proteína C reactiva (mg/L)	138	-0.24	<0.01
Glucosa (mg/dL)	153	-0.20	0.01
Hb. glicosilada (%)	134	-0.24	<0.01
VARIABLES ORALES			
Nº dientes	158	0.12	0.15
Índice placa (%)	158	-0.05	0.50
Índice gingival (%)	158	-0.02	0.82
Nº bolsas 4-6 mm	158	-0.20	0.01
Nº bolsas 7 mm ó más	158	-0.09	0.27
Bolsas Totales (Σ bolsas x mm)	158	-0.20	0.01
Índice periodontal (Total/Dientes)	158	-0.21	<0.01
Nº sitios pérdida inserción >3 mm	158	-0.26	<0.01
Índice ARBES	158	-0.27	<0.01
López	158	-0.22	<0.01

a: coeficiente de correlación de Spearman.

En la **tabla 6** estudiamos las asociaciones entre las variables generales y las analíticas y de salud oral mediante correlaciones de Spearman.

Podemos apreciar que hay una asociación inversamente proporcional y significativa entre el número de dientes presentes en boca y la edad, las enfermedades cardiovasculares, los triglicéridos, la PCR y la glucosa. En cambio, hay una asociación directamente proporcional y estadísticamente significativa entre la diabetes y los índices de placa y gingival.

Además, observamos una asociación directamente proporcional entre el IP y triglicéridos, la PCR y la glucosa; e inversamente proporcional con el colesterol HDL. También se observa una relación directamente proporcional entre la hemoglobina glicosilada y la glucosa con el IG. Siguiendo esta línea, se observa que la glucosa tiene una asociación directamente proporcional con el número de bolsas mayores de 7 mm, el índice PRIM y el índice ARBES.

Tabla 6. Asociaciones entre variables generales y analíticas y de salud oral.

Variables	Nº Dientes	IP	IG	Bol4	Bol7	Total	IPer	>8	Arbes	López
Variables Generales										
Edad (años)	-0.36*	0.11	0.05	-0.09	0.04	-0.08	-0.05	0.04	0.09	-0.06
Tabaco. Nunca...a... ≥15 cig./día, %	-0.14	0.11	-0.09	-0.04	-0.03	-0.05	-0.03	0.02	0.05	-0.02
Alcohol (gr./día)	-0.05	-0.06	-0.15	-0.00	0.08	0.01	0.01	-0.01	0.00	0.04
Diabetes	-0.06	0.18*	0.23*	0.12	0.11	0.13	0.14	0.14	0.13	0.08
Enfermedades Cardiovasculares	-0.23*	0.09	0.12	-0.02	0.05	-0.01	0.01	0.02	0.05	-0.05
Variables Analíticas										
Testosterona (ng/dL)	0.05	-0.15	-0.16	-0.04	0.04	-0.04	-0.06	-0.07	-0.08	0.01
Colesterol (mg/dL)	0.08	0.05	0.03	-0.06	0.03	-0.06	-0.07	-0.10	-0.12	-0.14
Triglicéridos (mg/dL)	-0.17*	0.10*	0.07	0.01	-0.00	0.01	0.02	0.03	0.05	-0.09
Colesterol HDL (mg/dL)	0.12	-0.17*	-0.09	-0.01	0.04	-0.00	-0.01	-0.06	-0.08	0.02
Colesterol LDL (mg/dL)	0.09	0.10	0.07	-0.04	0.03	-0.05	-0.06	-0.10	-0.13	-0.11
Proteína C reactiva (mg/L)	-0.25*	0.29*	0.16	0.01	0.04	0.00	0.03	0.09	0.12	-0.03
Glucosa (mg/dL)	-0.33*	0.23*	0.26*	0.12	0.20*	0.12	0.16*	0.18*	0.21*	0.03
Hb. glicosilada (%)	-0.12	0.16	0.18*	0.02	0.10	0.02	0.04	0.10	0.11	0.04

a: coeficiente de correlación de Spearman.



7 DISCUSIÓN

Nuestros resultados mostraron una asociación entre PC y ED. Esta asociación fue independiente de otras comorbilidades conocidas. Los hombres con PC tenían 2,17 veces más probabilidades de presentar disfunción eréctil en comparación a los hombres con periodonto sano.

La asociación entre PC y otras patologías sistémicas puede verse afectado según la definición de periodontitis utilizada (Manau y col., 2008 [86]). En este estudio, adoptamos una definición estricta de periodontitis, tal como lo propusieron López y col. [85], que ha sido utilizada previamente por nuestro grupo (Mesa y col., 2013 [87]) y otros autores (Gomes-Filho y col., 2007[88]). Esta definición requiere la presencia de cuatro o más dientes que muestren una o más bolsas periodontales ≥ 4 mm, pérdida de inserción ≥ 3 mm y sangrado al sondaje en el mismo sitio (López y col., 2002[85]). Además, otras tres variables periodontales (sitios con bolsas periodontales de 4-6 mm, nº de sitios con pérdida de inserción > 3 mm e índice PIRIM) también fueron más altas en el grupo de casos. Estas variables también mostraron una correlación inversa significativa con la puntuación IIEF, lo que hace que la asociación sea más fuerte.

En los últimos años se han publicado un total de 15 estudios sobre PC y DE, todos ellos realizados en población asiática. Dejando de lado el publicado por Matsumoto et al., en el que evalúan el estado periodontal a través de un cuestionario por correo electrónico (Matsumoto y col., 2014 [89]), sólo dos estudios observacionales realizan una evaluación adecuada del estado periodontal (Sharma y col., 2011 [74]; Oguz y col. 2013[90]). Sus resultados coinciden con los de nuestro estudio, pero nos gustaría hacer algunas observaciones. Oguz et al, emplearon como variables periodontales un índice de placa, índice de sangrado, porcentaje de sitios con más de 4 mm de profundidad al sondaje y porcentaje de sitios con pérdida de inserción de más de 4 mm; encontrando ellos una relación estadísticamente significativa. En cambio, en el estudio de Sharma et al [74], la relación estadística no llegó a ser significativa ($p=0,128$). Ambos estudios se realizan en una muestra muy joven (edad media de 35 años, rango de 30-40 años), donde la prevalencia de DE sería muy baja (Krane y col., 1989 [91]). Además, los casos de periodontitis en una población tan joven se pueden considerar como periodontitis agresiva, con varias

características que difieren de la PC. También se debe considerar que en ambos estudios no se hace un control estadístico de los factores de confusión, y Sharma y col. no incluyen tampoco un grupo control para comparar (Sharma y col., 2011 [74]). En el estudio llevado a cabo por Matsumoto y col. en 2014 [89], se utiliza una versión reducida del IIEF (IIEF-5), en el que 4 apartados se valoran globalmente de 0-5 y uno de 1-5. Por lo tanto, el rango de puntuación del cuestionario completo oscila entre 1 y 25. En nuestro estudio se utiliza el IIEF pormenorizado, donde solo valoramos las 6 preguntas correspondientes al apartado de función eréctil, con un rango de puntuación entre 1 y 30. En los resultados en el mismo estudio de Matsumoto y col., sólo se obtiene significación estadística en el apartado de función eréctil, el mismo valorado en nuestro estudio; y el resto de ítems (función orgásmica, deseo sexual, satisfacción del acto sexual y satisfacción global) no aportaron resultados significativos.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio en población europea y el primero que compara con marcadores bioquímicos plasmáticos, ya que algunos de ellos pueden ser indicadores comunes y factores de riesgo para ambas patologías. Billups y col. [92] estudiaron la relación entre DE y algunos parámetros bioquímicos, no encontrando relación estadísticamente significativa entre DE y triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL y glucosa; y en cambio, sí entre DE y PCR.

La PCR es una proteína de fase aguda secretada por el hígado en el plasma. Es un biomarcador inespecífico, pero extremadamente sensible de inflamación sistémica e infección. Actualmente es considerado por la literatura científica como un factor de riesgo para ECV y enfermedad vascular subclínica (Emerging Risk Factors Collaboration et al. 2010, Prugger et al., 2013[93]). Tanto PC como ED también se han asociado con niveles más altos de PCR en plasma (Tuter y col., 2007 [93]; Gomes-Filho y col., 2011 [94]; Solak y col., 2014 [95]). En nuestro estudio, un 48% de los casos presentaron niveles elevados de PCR (por encima de 3 mg/L), en comparación con el 31% de los controles, lo que indica un alto riesgo de ECV. También se observó un mayor número de ECV en el grupo con DE (54% de prevalencia), y por otro lado, los pacientes con ECV tuvieron más probabilidades de presentar DE (OR = 1.89, p = 0.09). Teniendo en cuenta que el 74% de los pacientes con DE fueron diagnosticados de PC, la infección periodontal podría contribuir en primer lugar a la disfunción endotelial de los vasos pequeños, como los de la vasculatura del pene y

posteriormente podrían verse afectados vasos más grandes como las arterias coronarias. Un estudio reciente en 3.990 hombres con un seguimiento de 15 años ha informado que la hipertrigliceridemia estaba presente en un 15% - 21% de los sujetos diagnosticados con disfunción eréctil, con un deterioro en el flujo sanguíneo del pene. Los autores concluyen que los triglicéridos altos son un predictor de ED aterogénica (Corona y col., 2016 [96]). También se ha descrito el papel de los triglicéridos moderadamente elevados en la fisiopatología de los eventos vasooclusivos (Lamarre y col., 2013 [97]), y los brotes posteriores al brote. Parece que la causa determinante de este hecho es el aumento de la viscosidad sanguínea (Minato y col., 2017 [98]). Esto podría causar una desaceleración del flujo sanguíneo con una mayor repercusión en los vasos pequeños. En nuestro estudio, el grupo de DE presentó unas cifras de triglicéridos más altos en comparación con los controles, y un 19% tenía niveles superiores a 200 mg/dL, demostrando en nuestro análisis ser una variable predictora independiente de DE.

La causa más común de DE es la enfermedad vascular (Chiurlia y col., 2005 [99]). Aunque IIEF no puede distinguir entre DE vasculogénica, hormonal o psicógena, nuestros resultados se refieren a la DE de origen vascular al excluir otras posibles causas. Así, los niveles promedio de testosterona fueron normales (> 350 ng/dL), y similares en ambos grupos de estudio. Ninguno de los participantes del estudio recibió terapia para la ansiedad, el estrés o la depresión. Por lo tanto, el origen vasculogénico de nuestros casos lo asumimos por exclusión. El diagnóstico exacto de DE de origen vasculogénica se obtiene mediante eco-color Doppler (con una inyección intracavernosa de alprostadil y solución de contraste) o una medición-monitorización del pene durante la noche (prueba de tumescencia nocturna del pene). Ambas pruebas se consideraron invasivas y no se realizaron por razones éticas.

La PC y la DE comparten una serie de factores de riesgo sistémicos y comorbilidades como la edad, el tabaquismo, la diabetes y la ECV (Roth y col., 2003 [100]; Chew y col., 2009 [101]). Tanto la edad como el hábito de fumar fueron similares entre ambos grupos. La diabetes se evaluó como variable binaria (sí, no) además de determinarse los niveles de glucemia y HbA1c. El 34% de los pacientes con disfunción eréctil tenían niveles de glucosa en plasma superiores a 100 mg/dL (versus 24% de los controles) y el 16% tenían niveles de HbA1c por encima del 6.5% (versus 8% de los controles), diagnóstico de diabetes según la Asociación Americana de Diabetes (Reunión Internacional de Expertos de 2009 [102]).

Keller y col. en 2012 [103] y Tsao y col. en 2015 [104] informaron resultados similares en población taiwanesa, pero llevaron a cabo ambos estudios utilizando datos de una base de datos nacional de salud. Sólo usan la diabetes como variable binaria, sin informar datos sobre la glucemia o la HbA1c, y no analizan la diabetes como un predictor individual de DE. A pesar de encontrar significación estadística en el análisis bivariante, después de ajustar los factores de confusión (ver material y métodos), la diabetes no desempeña un papel en la asociación entre PC y DE en nuestro estudio. Además, la diabetes no fue un predictor de DE. Este hallazgo puede explicarse por el hecho de que todos los pacientes diabéticos estaban en tratamiento y que, incluso con niveles medios más altos de HbA1c en el grupo de casos, no eran lo suficientemente altos, probablemente debido a la terapia. La PC perjudica el control glucémico y, debido a que los pacientes con PC del grupo de casos no habían recibido tratamiento periodontal, esto podría explicar que los pacientes diabéticos no alcanzaran niveles normales de HbA1c (Teeuw y col., 2010 [105]). La diabetes se ha considerado una causa directa de la disfunción eréctil, que se explica por la microangiopatía de los vasos del pene. Sin embargo, la evidencia científica disponible, informa niveles más altos de HbA1c que los de nuestro estudio (>8%) para ser predictores de DE (Rhoden y col., 2005 [106]).

Sólo un ensayo clínico hasta la fecha, realizado en población turca, ha evaluado el efecto de la terapia periodontal no quirúrgica en la disfunción eréctil. Publicaron una mejora significativa en la salud periodontal y en los valores del IIEF en el grupo de tratamiento después de 3 meses de seguimiento (Eltas y col., 2013 [75]). Estos resultados respaldan la hipótesis de que el tratamiento periodontal reduciría la inflamación sistémica (siguiendo la relación previamente establecida entre la PC y los biomarcadores sistémicos de inflamación) e indirectamente mejoraría la función eréctil. Recientemente se han publicado cuatro revisiones sistemáticas [38-41], que encuentran una asociación positiva entre la PC y la DE con un rango de odds ratio que oscila entre 1,53 y 3,35, con el inconveniente que se mezclan estudios pertenecientes a poblaciones de raza y etnias diferentes.

Entre las limitaciones de este estudio, algunas se derivan del diseño epidemiológico del estudio, tratándose de un estudio de casos y controles. En este tipo de estudio, el sesgo de selección (en casos y / o controles) y / o el sesgo de confusión siempre son una posibilidad. Aunque podría argumentarse que los controles deberían ser personas sanas de la población

general, según Rothman, al seleccionar los controles, el objetivo principal debería ser sujetos representativos del que podría convertirse en casos del estudio. Este principio se cumple en nuestro estudio. También se debe tener en cuenta la dificultad o incluso la imposibilidad que pueda tener el reclutamiento de pacientes control fuera del contexto de un entorno de urología. En cuanto a la posible presencia de sesgo de confusión, se realizó un análisis multivariante ajustando por factores de riesgo conocidos, aunque este análisis siempre está limitado sólo a factores conocidos. Otra posible limitación es el uso de un cuestionario autoadministrado (como IIEF) para el diagnóstico de DE. Aunque validado internacionalmente, podría ser difícil de entender y responder para pacientes de bajo nivel socioeconómico. El IIEF se centra en la capacidad de erección y penetración e ignora otros aspectos de la vida sexual, y no distingue entre las diferentes etiologías de la disfunción eréctil.

Para lograr una mejor comprensión de la relación entre la PC y la ED de origen vasculogénica, se necesitan estudios longitudinales que evalúen la disfunción endotelial del pene con una técnica objetiva. La evaluación de la dilatación mediada por flujo, considerada la herramienta estándar de oro en epidemiología vascular (Punj y col., 2017 [107]), sería una opción.

Nuestros resultados, dentro de las limitaciones de un estudio observacional, respaldan y apoyan la idea de incluir la salud oral, y en particular la salud periodontal, como un aspecto a considerar por los urólogos en el tratamiento de la disfunción eréctil.



8 CONCLUSIONES

Las conclusiones del estudio fueron:

- Se observó una prevalencia de Periodontitis Crónica del 74% en el grupo de pacientes diagnosticados con Disfunción Eréctil.
- Los pacientes con Periodontitis Crónica tuvieron 2,28 veces más de probabilidad de sufrir una disfunción eréctil.
- Se observó un gradiente biológico entre la Periodontitis Crónica y la Disfunción Eréctil. La gravedad de la Periodontitis Crónica se asoció con una menor puntuación IIEF. Asociación inversamente proporcional entre el IIEF y el índice de extensión periodontal.
- Las variables bioquímicas mostraron una asociación entre el IIEF y los niveles de triglicéridos, proteína C reactiva y la hemoglobina glicosilada.



9 BIBLIOGRAFÍA

- [1]. Slots J. Periodontology: past, present, perspectives. *Periodontol 2000*. 2013;62(1):7-19.
- [2]. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ, Cdc Periodontal Disease Surveillance workgroup: James Beck GDRP. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res*. 2012;91(10):914-20.
- [3]. Mesa, F.; López, C.; Bravo, M. Periodoncia y Osteointegración., 1997, 7, 25.
- [4]. Graves DT, Oates T, Garlet GP. Review of osteoimmunology and the host response in endodontic and periodontal lesions. *J Oral Microbiol*. 2011; doi: 10.3402/jom.v3i0.5304.
- [5]. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol*. 1996 Nov; 1(1):821-78.
- [6]. Periodontología Clínica e Implantología odontológica. J. Lindhe, Niklaus P. Lang. Ed. Medica Panamericana. 6ª Edición.
- [7]. Liew AK, Punnanithinont N, Lee YC, Yang J. Effect of non-surgical periodontal treatment on HbA1c: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aust Dent J*. 2013 Sep;58(3):350-7.
- [8]. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol*. 1996;67(10 Suppl):1103-13.
- [9]. Zadik Y, Bechor R, Galor S, Justo D, Heruti RJ. Erectile dysfunction might be associated with chronic periodontal disease: two ends of the cardiovascular spectrum. *J Sex Med*. 2009;6(4):1111-6.

- [10]. Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J.* 1999 Nov;138(5 Pt 2):S534-6.
- [11]. Lüscher AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 2000 Sep 14;407(6801):233-41.
- [12]. Loos BG. Systemic Markers of Inflammation in Periodontitis. *J Periodontol.* 2005 Nov;76 Suppl 11S:2106-2115.
- [13]. Meurman JH, Sanz M, Janket SJ. Oral health, atherosclerosis, and cardiovascular disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004 Nov 1;15(6):403-13.
- [14]. Kornman KS1, Duff GW. Candidate genes as potential links between periodontal and cardiovascular diseases. *Ann Periodontol.* 2001 Dec;6(1):48-57.
- [15]. Mattila KJ, Pussinen PJ, Paju S. Dental Infections and Cardiovascular Diseases: A Review. *J Periodontol.* 2005 Nov;76 Suppl 11S:2085-2088.
- [16]. Hettne KM, Weeber M, Laine ML, ten Cate H, Boyer S, Kors JA, Loos BG. Automatic mining of the literature to generate new hypotheses for the possible link between periodontitis and atherosclerosis: lipopolysaccharide as a case study. *J Clin Periodontol.* 2007 Dec;34(12):1016-24.
- [17]. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL, Jungell PS, Isoluoma M, Hietaniemi K, Jokinen MJ. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ.* 1989 Mar 25;298(6676):779-81.
- [18]. Cueto A, Mesa F, Bravo M, Ocaña-Riola R. Periodontitis as risk factor for acute myocardial infarction. A case control study of Spanish adults. *J Periodontol Res.* 2005 Feb;40(1):36-42.
- [19]. Moreno PR, Sanz J, Fuster V. Promoting mechanisms of vascular health: circulating progenitor cells, angiogenesis, and reverse cholesterol transport. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jun 23;53(25):2315-23.

- [20]. Stypułkowska J, Lyszczarz R, Błazowska K. The role of chronic dental bacterial infections in the aetiopathogenesis of ischaemic heart disease. *Wiad Lek.* 2002;55 Suppl 1(Pt 2):922-6.
- [21]. Deshpande RG, Khan MB, Genco CA. Invasion of aortic and heart endothelial cells by *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun.* 1998 Nov;66(11):5337-43.
- [22]. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol.* 2000 Oct;71(10):1554-60.
- [23]. Pucar A, Milasin J, Lekovic V, Vukadinovic M, Ristic M, Putnik S, Kenney EB. Correlation between atherosclerosis and periodontal putative pathogenic bacterial infections in coronary and internal mammary arteries. *J Periodontol.* 2007 Apr;78(4):677-82.
- [24]. Aimetti M, Romano F, Nessi F. Microbiologic analysis of periodontal pockets and carotid atheromatous plaques in advanced chronic periodontitis patients. *J Periodontol.* 2007 Sep;78(9):1718-23.
- [25]. Herzberg MC, Weyer MW. Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases. *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):151-60.
- [26]. Lalla E, Lamster IB, Hofmann MA, Bucciarelli L, Jerud AP, Tucker S, Lu Y, Papapanou PN, Schmidt AM. Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Aug 1;23(8):1405-11.
- [27]. Gibson FC 3rd, Hong C, Chou HH, Yumoto H, Chen J, Lien E, Wong J, Genco CA. Innate immune recognition of invasive bacteria accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation.* 2004 Jun 8;109(22):2801-6.

- [28]. Li L, Messas E, Batista EL Jr, Levine RA, Amar S. *Porphyromonas gingivalis* infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation*. 2002 Feb 19;105(7):861-7.
- [29]. Jain A, Batista EL Jr, Serhan C, Stahl GL, Van Dyke TE. Role for periodontitis in the progression of lipid deposition in an animal model. *Infect Immun*. 2003 Oct;71(10):6012-8.
- [30]. Kuramitsu HK, Miyakawa H, Qi M, Kang IC. Cellular responses to oral pathogens. *Ann Periodontol*. 2002 Dec;7(1):90-4.
- [31]. Tuomainen AM, Jauhiainen M, Kovanen PT, Metso J, Paju S, Pussinen PJ. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* induces MMP-9 expression and proatherogenic lipoprotein profile in apoE-deficient mice. *Microb Pathog*. 2008 Feb;44(2):111-7.
- [32]. Beck JD, Eke P, Lin D, Madianos P, Couper D, Moss K, Elter J, Heiss G, Offenbacher S. Associations between IgG antibody to oral organisms and carotid intima-medial thickness in community-dwelling adults. *Atherosclerosis*. 2005 Dec;183(2):342-8.
- [33]. Seinost G, Wimmer G, Skerget M, Thaller E, Brodmann M, Gasser R, Bratschko RO, Pilger E. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *Am Heart J*. 2005 Jun;149(6):1050-4.
- [34]. Engebretson SP, Lamster IB, Elkind MS, Rundek T, Serman NJ, Demmer RT, Sacco RL, Papapanou PN, Desvarieux M. Radiographic measures of chronic periodontitis and carotid artery plaque. *Stroke*. 2005 Mar;36(3):561-6.
- [35]. Ford PJ, Gemmell E, Timms P, Chan A, Preston FM, Seymour GJ. Anti- *P. gingivalis* response correlates with atherosclerosis. *J Dent Res*. 2007 Jan;86(1):35-40.
- [36]. Honda T, Oda T, Yoshie H, Yamazaki K. Effects of *Porphyromonas gingivalis* antigens and proinflammatory cytokines on human coronary artery endothelial cells. *Oral Microbiol Immunol*. 2005 Apr;20(2):82-8.

- [37]. Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR, Grunfeld C. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis.* 2000 Jun;181 Suppl 3:S462-72.
- [38]. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, Grunfeld C. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res.* 2004 Jul;45(7):1169-96.
- [39]. Feingold KR, Staprans I, Memon RA, Moser AH, Shigenaga JK, Doerrler W, Dinarello CA, Grunfeld C. Endotoxin rapidly induces changes in lipid metabolism that produce hypertriglyceridemia: low doses stimulate hepatic triglyceride production while high doses inhibit clearance. *J Lipid Res.* 1992 Dec;33(12):1765-76.
- [40]. Campos H, Arnold KS, Balestra ME, Innerarity TL, Krauss RM. Differences in receptor binding of LDL subfractions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996 Jun;16(6):794-801.
- [41]. Hurt-Camejo E, Camejo G, Rosengren B, Lopez F, Wiklund O, Bondjers G. Differential uptake of proteoglycan-selected subfractions of low density lipoprotein by human macrophages. *J Lipid Res.* 1990 Aug;31(8):1387-98.
- [42]. Hashimoto M, Kadowaki T, Tsukuba T, Yamamoto K. Selective proteolysis of apolipoprotein B-100 by Arg-gingipain mediates atherosclerosis progression accelerated by bacterial exposure. *J Biochem.* 2006 Nov;140(5):713-23.
- [43]. Bale BF, Doneen AL, Vigerust DJ. High-risk periodontal pathogens contribute to the pathogenesis of atherosclerosis. *Postgrad Med J.* 2017 Apr;93(1098):215-220.
- [44]. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice:

A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003 Jan 28;107(3):499-511.

[45]. Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De Nardin E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol*. 2001 Sep;72(9):1221-7.

[46]. D'Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodontal Res*. 2004 Aug;39(4):236-41.

[47]. Leivadaros E, van der Velden U, Bizzarro S, ten Heggeler JM, Gerdes VE, Hoek FJ, Nagy TO, Scholma J, Bakker SJ, Gans RO, ten Cate H, Loos BG. A pilot study into measurements of markers of atherosclerosis in periodontitis. *J Periodontol*. 2005 Jan;76(1):121-8.

[48]. Craig RG, Yip JK, So MK, Boylan RJ, Socransky SS, Haffajee AD. Relationship of destructive periodontal disease to the acute-phase response. *J Periodontol*. 2003 Jul;74(7):1007-16.

[49]. Franek E, Blaschky R, Kolonko A, Mazur-Psonka L, Łangowska-Adamczyk H, Kokot F, Wiecek A. Chronic periodontitis in hemodialysis patients with chronic kidney disease is associated with elevated serum C-reactive protein concentration and greater intima-media thickness of the carotid artery. *J Nephrol*. 2006 May-Jun;19(3):346-51.

[50]. Emingil G, Cinarcik S, Baylas H, Coker I, Hüseyinov A. Levels of leukotriene B4 in gingival crevicular fluid and gingival tissue in specific periodontal diseases. *J Periodontol*. 2001 Aug;72(8):1025-31.

[51]. Bäck M, Airila-Månsson S, Jogestrand T, Söder B, Söder PO. Increased leukotriene concentrations in gingival crevicular fluid from subjects with periodontal disease and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2007 Aug;193(2):389-94.

[52]. Rand JH. The antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007:136-42.

[53]. Türkoğlu O, Barış N, Kütükçüler N, Senarslan O, Güneri S, Atilla G. Evaluation of serum anti-cardiolipin and oxidized low-density lipoprotein levels in chronic periodontitis patients with essential hypertension. *J Periodontol*. 2008 Feb;79(2):332-40.

[54]. Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, Rosen RC, Andersson KE, Althof S, Christ G, Hatzichristou D, Hirsch M, Kimoto Y, Lewis R, McKenna K, MacMahon C, Morales A, Mulcahy J, Padma-Nathan H, Pryor J, de Tejada IS, Shabsigh R, Wagner G. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med* 2004;1:6–23.

[55]. Heidelbaugh JJ. Management of erectile dysfunction. *Am Fam Physician* 2010;81:305–12.

[56]. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: Longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol* 2000;163:460–3.

[57]. Chiurlia E, D'Amico R, Ratti C, Granata AR, Romagnoli R, Modena MG. Subclinical coronary artery atherosclerosis in patients with erectile dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1503–6.

[58]. Vlachopoulos C, Jackson G, Stefanadis C, Montorsi P. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Eur Heart J*. 2013 Jul;34(27):2034-46.

[59]. Kataoka T, Hotta Y, Maeda Y, Kimura K. Testosterone Deficiency Causes Endothelial Dysfunction via Elevation of Asymmetric Dimethylarginine and Oxidative Stress in Castrated Rats. *J Sex Med*. 2017 Dec;14(12):1540-1548.

[60]. Paternostro R, Heinisch BB, Reiberger T, Mandorfer M, Schwarzer R, Seeland B, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Ferlitsch A. Erectile dysfunction in cirrhosis is impacted

by liver dysfunction, portal hypertension, diabetes and arterial hypertension. *Liver Int.* 2018 Jan 24.

[61]. Kim M, Kim SY, Rou WS, Hwang SW, Lee BS. Erectile dysfunction in patients with liver disease related to chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol.* 2015 Dec;21(4):352-7.

[62]. Hunter SS, Gadallah A, Azawi MK, Doss W. Erectile dysfunction in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Arab J Gastroenterol.* 2014 Mar;15(1):16-20.

[63]. Roth A, Kalter-Leibovici O, Kerbis Y, Tenenbaum-Koren E, Chen J, Sobol T, Raz I. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in men with diabetes, hypertension, or both diseases: A community survey among 1,412 Israeli men. *Clin Cardiol* 2003;26:25–30.

[64]. Chew KK, Bremner A, Stuckey B, Earle C, Jamrozik K. Is the relationship between cigarette smoking and male erectile dysfunction independent of cardiovascular disease? Findings from a populationbased cross-sectional study. *J Sex Med* 2008 (in press).

[65]. Mealey BL. Periodontal disease and diabetes. A two-way street. *J Am Dent Assoc* 2006;137:26S–31S.

[66]. Heruti RJ, Uri I, Arbel Y, Swartzon M, Galor S, Justo D. Erectile dysfunction severity might be associated with poor cardiovascular prognosis in diabetic men. *J Sex Med* 2007;4:465–71.

[67]. Álvarez Álvarez, Aimée M.; González Suárez, Roberto M.; Marrero Falcón, Miguel A. Papel de la testosterona y el cortisol en el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2. *Revista Cubana de Endocrinología*, 2010, vol. 21, no 1, p. 80-90.

[68]. Bobetsis YA, Barros SP, Offenbacher S. Exploring the relationship between periodontal disease and pregnancy complications. *J Am Dent Assoc* 2006; 137:7–13.

- [69]. Chang ST, Chu CM, Hsu JT, Hsiao JF, Chung CM, Ho C, Peng YS, Chen PY, Shee JJ. Independent determinants of coronary artery disease in erectile dysfunction patients. *J Sex Med* 2010;7:1478–87.
- [70]. Mealey BL, Klokkevold PR. Periodontal medicine. In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA, eds. *Carranza's clinical periodontology*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 2002:229–44.
- [71]. Parkar SM, Modi GN, Jani J. Periodontitis as risk factor for acute myocardial infarction: A case control study. *Heart Views: The Official Journal of the Gulf Heart Association* 2013;14(1):5-11.
- [72]. Ross R. Atherosclerosis – An inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:115–26.
- [73]. Marfil-Álvarez R, Mesa F, Arrebola-Moreno A, Ramírez-Hernández JA, Magán-Fernández A, O'Valle F, Galindo-Moreno P, Catena A. Acute myocardial infarct size is related to periodontitis extent and severity. *J Dent Res* 2014; 93(10):993-998.
- [74]. Sharma A, Pradeep AR, Raju PA. Association between chronic periodontitis and vasculogenic erectile dysfunction. *J Periodontol*. 2011;82(12):1665-9.
- [75]. Eltas A, Oguz F, Uslu MO, Akdemir E. The effect of periodontal treatment in improving erectile dysfunction: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2013;40(2):148-54.
- [76]. Kellesarian SV, Kellesarian TV, Ros Malignaggi V, Al-Askar M, Ghanem A, Malmstrom H, Javed F. Association Between Periodontal Disease and Erectile Dysfunction: A Systematic Review. *Am J Mens Health*. 2016 Mar 29.
- [77]. Wang Q, Kang J, Cai X, Wu Y, Zhao L. The association between chronic periodontitis and vasculogenic erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2016 Mar; 43(3):206-15.

- [78]. Liu LH, Li EM, Zhong SL, Li YQ, Yang ZY, Kang R, Zhao SK, Li FT, Wan SP, Zhao ZG. Chronic periodontitis and the risk of erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res*. 2017 Jan;29(1):43-48.
- [79]. Singh VP, Nettemu SK, Nettem S, Hosadurga R, Nayak SU. Oral Health and Erectile Dysfunction. *J Hum Reprod Sci*. 2017 Jul-Sep;10(3):162-166.
- [80]. Saunders y cols., 1993 Grupo de trabajo de Socidrogalcohol, 1996.
- [81]. R.C Rosen , J.C Cappelleri and N.Gendrano III. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res*. 2002 Aug;14(4):226-44.
- [82]. Tonetti MS. The future of periodontology: new treatments for a new era. *J Int Acad Periodontol*. 2002 Jul;4(3):110-4.
- [83]. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*. 1975;25(4):229-35.
- [84]. Arbes SJ Jr, Slade GD, Beck JD (1999). Association between extent of periodontal attachment loss and self-reported history of heart attack: an analysis of NHANES III data. *J Dent Res* 78:1777-1782.
- [85]. López NJ, Smith PC, Gutiérrez J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease. *J Periodontol* 2002; 73(8):911-24.
- [86]. Manau C, Echeverria A, Agueda A, Guerrero A, Echeverria JJ. Periodontal disease definition may determine the association between periodontitis and pregnancy outcomes. *J Clin Periodontol*. 2008 May;35(5):385-97.
- [87]. Mesa F, Pozo E, Blanc V, Puertas A, Bravo M, O'Valle F. Are periodontal bacterial profiles and placental inflammatory infiltrate in pregnancy related to birth outcomes?. *J Periodontol*. 2013 Sep;84(9):1327-36.

[88]. Gomes-Filho, I. S., Cruz, S. S., Rezende, E. J., Dos Santos, C. A., Soledade, K. R., Magalhaes, M. A., de Azevedo, A. C., Trindade, S. C., Vianna, M. I., Passos Jde, S. & Cerqueira, E. M. Exposure measurement in the association between periodontal disease and prematurity/low birth weight. *Journal of clinical periodontology*, 2007; 34:957-963.

[89]. Matsumoto S, Matsuda M, Takekawa M, Okada M, Hashizume K, Wada N, et al. Association of ED with chronic periodontal disease. *Int J Impot Res*. 2014;26(1):13-5.

[90]. Oguz F, Eltas A, Beytur A, Akdemir E, Uslu MO, Gunes A. Is there a relationship between chronic periodontitis and erectile dysfunction? *J Sex Med*. 2013;10(3):838-43.

[91]. Krane, R. J., Goldstein, I. & Saenz de Tejada, I. Impotence. *The New England journal of medicine*. 1989; 321:1648-1659.

[92]. Billups KL1, Kaiser DR, Kelly AS, Wetterling RA, Tsai MY, Hanson N, Bank AJ. Relation of C-reactive protein and other cardiovascular risk factors to penile vascular disease in men with erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2003 Aug; 15(4):231-6.

[93]. Tuter, G., Kurtis, B. & Serdar, M. Evaluation of gingival crevicular fluid and serum levels of high-sensitivity C-reactive protein in chronic periodontitis patients with or without coronary artery disease. *Journal of periodontology*. 2007; 78: 2319-2324.

[94]. Gomes-Filho, I. S., Freitas Coelho, J. M., da Cruz, S. S., Passos, J. S., Teixeira de Freitas, C. O., Aragao Farias, N. S., Amorim da Silva, R., Silva Pereira, M. N., Lima, T. L. & Barreto, M. L. Chronic periodontitis and C-reactive protein levels. *Journal of periodontology*. 2011; 82 :969-978.

[95]. Solak, Y., Akilli, H., Kayrak, M., Aribas, A., Gaipov, A., Turk, S., Perez-Pozo, S. E., Covic, A., McFann, K., Johnson, R. J. & Kanbay, M. Uric acid level and erectile dysfunction in patients with coronary artery disease. *The journal of sexual medicine*. 2014; 11: 165-172.

[96]. Corona, G., Cipriani, S., Rastrelli, G., Sforza, A., Mannucci, E. & Maggi, M. High Triglycerides Predicts Arteriogenic Erectile Dysfunction and Major Adverse Cardiovascular Events in Subjects With Sexual Dysfunction. *The journal of sexual medicine*. 2016; 13: 1347-1358.

[97]. Lamarre, Y., Lalanne -Mistrih, M. L., Romana, M., Lemonne, N., Mougengel, D., Waltz, X., Tressieres, B., Etienne -Julan, M., Tarer, V., Hardy -Dessources, M. D. & Connes, P. Male gender, increased blood viscosity, body mass index and triglyceride levels are independently associated with systemic relative hypertension in sickle cell anemia. *PLoS One* 8. 2013; e66004. doi:10.1371/journal.pone.0066004.

[98]. Minato, S., Takenouchi, A., Uchida, J., Tsuboi, A., Kurata, M., Fukuo, K. & Kazumi, T. Association of Whole Blood Viscosity With Metabolic Syndrome in Type 2 Diabetic Patients: Independent Association With Post -Breakfast Triglyceridemia. *Journal of clinical medicine research*. 2017; 9:332 -338.

[99]. Chiurlia, E., D'Amico, R., Ratti, C., Granata, A. R., Romagnoli, R. & Modena, M. G. Subclinical coronary artery atherosclerosis in patients with erectile dysfunction. *Journal of the american college of cardiology*. 2005; 46:1503 -1506.

[100]. Roth, A., Kalter -Leibovici, O., Kerbis, Y., Tenenbaum -Koren, E., Chen, J., Sobol, T. & Raz, I. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in men with diabetes, hypertension, or both diseases: a community survey among 1,412 Israeli men. *Clinical cardiology*. 2003; 26:25 -30.

[101]. Chew, K. K., Bremner, A., Stuckey, B., Earle, C. & Jamrozik, K. Is the relationship between cigarette smoking and male erectile dysfunction independent of cardiovascular disease? Findings from a population -based cross -sectional study. *The journal of sexual medicine*. 2009; 6:222-231.

[102]. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32:1327-1334.

[103]. Keller JJ, Chung SD, Lin HC. A nationwide population-based study on the association between chronic periodontitis and erectile dysfunction. *J Clin Periodontol*. 2012;39(6):507-12.

[104]. Tsao CW, Liu CY, Cha TL, Wu ST, Chen SC, Hsu CY. Exploration of the association between chronic periodontal disease and erectile dysfunction from a population-based view point. *Andrologia*. 2015; 47(5):513-8.

[105]. Teeuw, W. J., Gerdes, V. E. & Loos, B. G. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010; 33:421-427.

[106]. Rhoden, E. L., Ribeiro, E. P., Riedner, C. E., Teloken, C. & Souto, C. A. Glycosylated haemoglobin levels and the severity of erectile function in diabetic men. *BJU international*. 2005; 95:615-617.

[107]. Punj, A., Shenoy, S. B. & Subramanyam, K. Comparison of Endothelial Function in Healthy Patients and Patients With Chronic Periodontitis and Myocardial Infarction. *Journal of periodontology*. 2017; 88:1234-1243.

[108]. Zuo Z, Jiang J, Jiang R, Chen F, Liu J, Yang H, Cheng Y. Effect of periodontitis on erectile function and its possible mechanism. *J Sex Med*. 2011 Sep; 8(9):2598-605.

[109]. Uppal RS, Bhandari R, Singh K. Association between erectile dysfunction and chronic periodontitis: a clinical study. *Indian J Dent Res*. 2014 Jul-Aug; 25(4):430-3.

[110]. Lee JH, Lee JS, Park JY, Choi JK, Kim DW, Kim YT, Choi SH. Association of Lifestyle-Related Comorbidities With Periodontitis: A Nationwide Cohort Study in Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jan; 95(2):e365d.

[111]. Lee JH, Choi JK, Kim SH, Cho KH, Kim YT, Choi SH, Jung UW. Association between periodontal flap surgery for periodontitis and vasculogenic erectile dysfunction in Koreans. *J Periodontal Implant Sci.* 2017 Apr;47(2):96-105.



10 ANEXOS



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

DON JAVIER SALMERÓN ESCOBAR, EN CALIDAD DE PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE LA PROVINCIA DE GRANADA,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado favorablemente, en su reunión celebrada el día 29 de septiembre de 2014, el proyecto, presentado por el Dr. Miguel Arrabal Martín, F. E. A. de Urología del Complejo Hospitalario Universitario de Granada (San Cecilio) y el Dr. Luis Mesa Aguado. Profesor Titular Departamento de Estomatología Universidad de Granada, titulado: "Relación entre periodontitis crónica y disfunción eréctil en población española".

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el mencionado estudio.

Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.

Y que este Comité acepta que dicho proyecto sea realizado en dichos Centros.

Lo que firmo en Granada, a veintidós de diciembre de dos mil catorce.



1472

HOSPITAL UNIVERSITARIO "San Cecilio"
Avda. Dr. Díaz Vial, 16. 18012 - GRANADA
Tfno.: 958 02 30 00

HOJA INFORMATIVA PARA EL PACIENTE

Relación entre periodontitis y disfunción eréctil en población española

Antes de proceder a la firma del consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Naturaleza

Usted va a participar en un estudio de investigación sobre enfermedad periodontal, comúnmente conocida como piorrea, y disfunción eréctil, que cumple con las normas éticas aprobadas en la declaración de Helsinki y cuyos objetivos son:

- Determinar la prevalencia de periodontitis en un grupo de pacientes diagnosticados con disfunción eréctil.
- Valorar la presencia de un gradiente biológico entre la periodontitis y la disfunción eréctil.
- Valorar si la periodontitis es un determinante de riesgo para el desarrollo de la disfunción eréctil.

Para alcanzar esos objetivos, el investigador precisa:

- 1) Que conteste un cuestionario indicando sus datos personales y hábitos.
- 2) Que le realice un examen bucal consistente en explorar la encía con una sonda periodontal para detectar lesiones de periodontitis.

Importancia

Con la valoración de los parámetros analizados, se pretende conocer si la periodontitis guarda relación con la disfunción eréctil. Así mismo, también se pretende valorar si una mayor gravedad de periodontitis se corresponde con una mayor gravedad en la disfunción eréctil.

Implicaciones para el paciente

- La participación es totalmente voluntaria.
- El donante/paciente puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Riesgos de la investigación para el donante/paciente

La exploración periodontal tiene un carácter totalmente diagnóstico y no conlleva riesgo alguno para el paciente.

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con el investigador principal del proyecto en el teléfono: ----- o en el correo electrónico: _____.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Relación entre periodontitis y disfunción eréctil en población española

De conformidad con lo dispuesto en la legislación vigente:

- Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad.
- Ley 2/1998, de 15 de junio, de Salud de Andalucía. (BOJA núm.74 de 4 de julio de 1998.
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. (BOE núm.274 de 15 de noviembre de 2002).

Yo D/Dña.....,
con DNI núm..... y mayor de edad

- He leído la hoja de información que se me ha entregado junto con este consentimiento.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio “Relación entre periodontitis y disfunción eréctil en población española”.
- He recibido suficiente información sobre el estudio “Relación entre periodontitis y disfunción eréctil en población española”.
- He hablado con el odontólogo investigador _____.
- Deseo ser informado/a de los resultados obtenidos y otros datos de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos.

Sí

No

- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.

- Las muestras obtenidas en este estudio solo serán utilizadas para los fines específicos del mismo.

- Comprendo que mi participación es voluntaria y que presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 1. Cuando quiera.
 2. Sin tener que dar explicaciones.
 3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

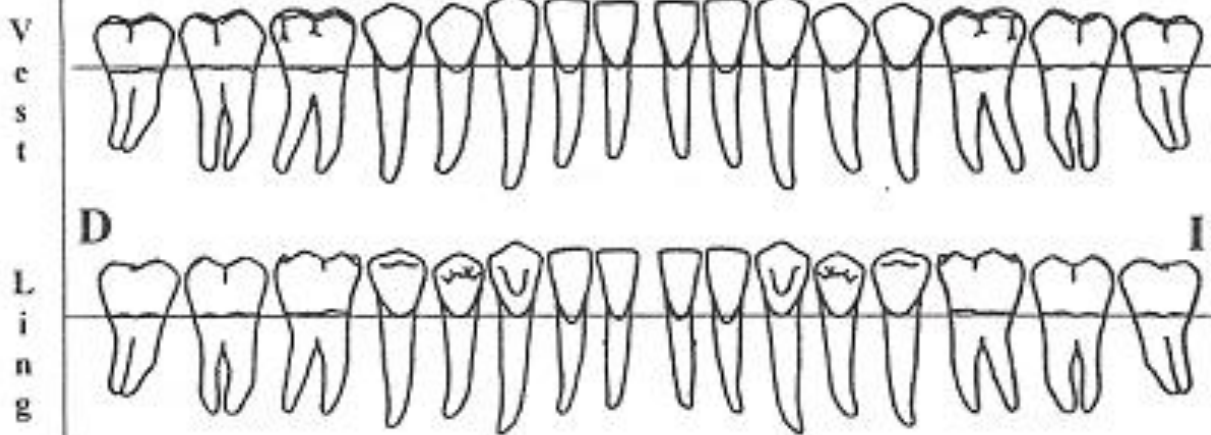
Fecha

Firma del paciente

Fecha

Firma del Investigador y DNI

	4.8	4.7	4.6	4.5	4.4	4.3	4.2	4.1	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8
Profundidad de sondaje																
Nivel de inserción																
Movilidad dentaria																
Compromiso de furca																



	4.8	4.7	4.6	4.5	4.4	4.3	4.2	4.1	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8
Profundidad de sondaje																
Nivel de inserción																
Movilidad dentaria																
Compromiso de furca																

Índice de Sangrado Gingival

Valor total:

Índice de placa

Valor total:

IIEF (International Index of Erectile Function)

Durante las 4 últimas semanas:	Sin activ sexual	Casi nunca o nunca	Menos de la ½ de veces	La ½ de las veces	Más de la ½ de las veces	Casi siempre o siempre
1. ¿Con qué frecuencia logró una erección durante la activ sexual?	0	1	2	3	4	5
2. Cuando tuvo erección, ¿con qué frecuencia fue suficiente la rigidez para la penetración?	0	1	2	3	4	5
3. ¿Con qué frecuencia logró penetrar a su pareja?	0	1	2	3	4	5
4. ¿Con qué frecuencia logró mantener la erección después de la penetración?	0	1	2	3	4	5
	Sin activ sexual	Extrem difícil	Muy difícil	Difícil	Algo difícil	Sin dificultad
5. ¿Cuál fue el grado de dificultad para mantener la erección hasta completar la relación sexual?	0	1	2	3	4	5
	Ninguna	1-2 veces	3-4 veces	5-6 veces	7-10 veces	11 o más
6. ¿Cuántas veces intentó una relación sexual?	0	1	2	3	4	5
	Sin activ sexual	Casi nunca o nunca	Menos de la ½ de veces	La ½ de las veces	Más de la ½ de las veces	Casi siempre o siempre
7. ¿Con qué frecuencia resultó satisfactoria para usted?	0	1	2	3	4	5
	Sin activ sexual	Nada	No mucho	Algo	Bastante	Mucho
8. ¿Cuánto ha disfrutado la relación sexual?	0	1	2	3	4	5
	Sin activ sexual	Casi nunca o nunca	Menos de la ½ de veces	La ½ de las veces	Más de la ½ de las veces	Casi siempre o siempre
9. Durante la estimulación o la relación sexual, ¿con qué frecuencia eyaculó?	0	1	2	3	4	5
10. Durante la relación sexual, ¿con qué frecuencia tuvo orgasmo (con o sin eyaculación)?	0	1	2	3	4	5
		Casi nunca	En algunos momentos	Buena parte del tiempo	La > parte del tiempo	Casi siempre o siempre
11. ¿Con qué frecuencia ha tenido un deseo sexual?		1	2	3	4	5
		Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto	Muy alto
12. ¿Cómo calificaría su nivel de deseo sexual?		1	2	3	4	5
		Muy insatisfecho	Bastante insatisfecho	Indiferente	Satisfecho	Muy satisfecho
13. ¿Cuál ha sido su satisfacción con su vida sexual en general?		1	2	3	4	5
14. ¿Cuál ha sido su satisfacción en la relación sexual con su pareja?		1	2	3	4	5
		Muy bajo o nulo	Bajo	Moderado	Alto	Muy alto
15. ¿Cómo calificaría la confianza que tiene en poder lograr y mantener una erección?		1	2	3	4	5

Interpretación del resultado

Dominios	Puntuación	Severidad de la disfunción eréctil (puntuación en el dominio de función eréctil)
Función eréctil (P1-5 y P15)		
Satisfacción en la relación sexual (P6-8)		Severa
Función orgásmica (P9-10)		Moderada
Deseo sexual (P11-12)		Leve
Satisfacción global (P13-14)		Sin disfunción eréctil

6-10
11-16
17-25
26-30