



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

HIPERLIPIDEMIA RELACIONADA CON LA
ENFERMEDAD PERIODONTAL.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

CÉSAR ENRIQUE ANDRADE YEDRA

TUTORA: Mtra. ANA PATRICIA VARGAS CASILLAS



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Solo puedo comenzar agradeciendo a ti Dios por mi vida, por cada uno de estos días que me has dado, por permitirme vivir tantas cosas, por la salud y la compañía que me has mandado.

A mi familia, gracias por todo, ustedes son mi base, mi apoyo y mi motor para seguir adelante.

Las palabras nunca serán suficientes para agradecerles a mis padres Narciso gracias por haber estado ahí cuando más necesite de tu apoyo y Joaquina.

En especial a ti madre gracias por haberme dado la vida, por enseñarme tanto, por cuidar de mí, por estar siempre a mi lado, por la confianza que me tuviste, el apoyo incondicional que siempre me has dado, los sacrificios que realizaste para poder solventar mi carrera, sin duda este logro también es tuyo, nunca podre recompensarte tantos sacrificios. Gracias por todo.

A mis tíos, en particular a mi tía Elvira y Sebastián que siempre estuvieron ahí cuando más los necesitaba, apoyándome en cada momento y que confiaron en mí sin dudarlos.

A mis amigos Mariana, Laura, Joseline, Frida, Hugo, Midori, Jorge por hacer que el tiempo siempre alcanzara, que la carrera fuera más divertida y por enseñarme el verdadero valor de la amistad.

A mi tutora, la Mtra. Ana Patricia Vargas Casillas, mis agradecimientos más sinceros por todo su esfuerzo y dedicación. No tengo con que recompensar todo el apoyo recibido durante este tiempo. Muchas gracias por la paciencia, por la comprensión y por esa pasión que imprime en su trabajo sin duda es un gran ejemplo. Dra. Quedo en deuda con usted por siempre.

A la Mtra. Amalia Cruz Chávez, por la paciencia con la que resolvió mis dudas para realizar este trabajo y por guiarnos de la mejor manera.

A todos aquellos profesores que dejaron una huella muy grande tanto en mi formación profesional como en la personal.

Al profesor, Gilberto Valderrama, gracias por sus palabras de aliento que me brindó en el momento que más las necesitaba para poder seguir adelante y poder conseguir este logro.

Al sistema de becas para estudiantes indígenas, por el apoyo que me brindaron durante toda la carrera, así como a cada uno de los tutores con los que conté, en especial a Darío que nunca dejó de confiar en mí. Muchísimas gracias

A la UÑAM, por abrirme sus puertas en la que fuera mi primera casa dentro de esta gran familia, la ENP. 4. A la Facultad de Odontología, gracias por cambiar mi vida, por acogerme de tal manera y regalarme los más hermosos momentos de ella hasta el día de hoy.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
OBJETIVO	8
CAPÍTULO 1. ENFERMEDAD PERIODONTAL	9
1.1 Periodontitis crónica.....	9
1.1.1 Extensión.....	11
1.1.2 Severidad.....	11
1.2 Periodontitis agresiva.....	11
1.2.1 Extensión.....	12
1.3 Periodontitis como manifestación sistémica.....	13
CAPÍTULO 2. LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS	14
2.1 Definición.....	14
2.2 Composición.....	14
2.3 Clasificación.....	17
2.3.1 Características principales de las lipoproteínas.....	19
2.4 Funciones.....	21
2.4.1 Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas.....	21
CAPÍTULO 3. HIPERLIPIDEMIA	23
3.1 Definición.....	23
3.2 Signos y síntomas.....	23
3.3 Sistemas de clasificación.....	23
3.3.1 Fenotipos de Fredrickson.....	23
3.3.2 OMS: hiperlipoproteinas.....	24
3.3.3 Según concentraciones de colesterol total y triglicéridos.....	25
3.3.4 Según su etiopatogenia y su base metabólica.....	25
3.3.5 Trastornos específicos causantes de hiperlipidemias	
Primarias.....	26

3.3.6 Hiperlipidemias primarias y secundarias.....	28
3.3.6.1 Hiperlipidemias primarias.....	28
3.3.6.2 Hiperlipidemias secundarias.....	40
3.4 Diagnóstico.....	45
3.5 Tratamiento.....	47
3.5.1 Tratamiento no farmacológico.....	47
3.5.1.1 Recomendaciones dietéticas.....	47
3.5.1.2 Pérdida de peso.....	48
3.5.2 Tratamiento farmacológico.....	48
3.5.2.1 Hipolipemiantes.....	48
CAPÍTULO 4. RELACIÓN DE LA ENFERMEDAD	
PERIODONTAL CON LA	
HIPERLIPIDEMIA.....	59
4.1 Asociación entre la hiperlipidemia y periodontitis.....	59
4.2 Estado periodontal en sujetos con hiperlipidemia.....	62
4.3 Efecto de la terapia periodontal no quirúrgica en los lípidos séricos en pacientes con hiperlipidemia y enfermedad periodontal.....	64
4.4 Tratamiento de la periodontitis y la hiperlipidemia con medicamentos.....	65
4.4.1 Estatinas.....	65
4.4.2 Simvastatina.....	67
CONCLUSIONES.....	69
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	70



INTRODUCCIÓN

La hiperlipidemia hace referencia a un perfil anormal de lípidos, que se caracteriza por presentar concentraciones elevadas en sangre de colesterol total, triglicéridos y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL siglas en inglés), junto con una disminución en los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL siglas en inglés).

La hiperlipidemia podría deberse a factores hereditarios, o más comúnmente a una condición adquirida. Por otra parte, es un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad cardiovascular de origen aterosclerótico es una de las principales causas de muertes en los países desarrollados y en vías de desarrollo. Los altos niveles de lípidos en suero están involucrados también en la patogénesis del aterosclerosis.

Recientemente la Federación Europea de Periodoncia y la Academia Americana de Periodontología, han categorizado a la enfermedad periodontal, como una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial causada por microorganismos, que se caracteriza por la destrucción progresiva de los tejidos de soporte del diente, que conduce a la pérdida de los dientes. La enfermedad periodontal es un importante problema de salud pública, ya que reduce en gran medida la calidad de vida; debido a la pérdida dental prematura, disfunción masticatoria, alteración en la estética, de la salud en general, y también contribuye al aumento de los costos de los tratamientos dentales. La periodontitis afecta desproporcionadamente a ciertos grupos. Es más frecuente y grave en grupos étnicos específicos, en grupos con desventaja social y en fumadores, diabéticos y obesos.



Se ha observado que existe una relación bidireccional entre la enfermedad periodontal y la hiperlipidemia. En la enfermedad periodontal hay un aumento en los niveles séricos de colesterol, triglicéridos y LDL, mientras que en la hiperlipidemia hay niveles significativamente más altos de indicadores de enfermedad periodontal. Por lo tanto, esta relación entre la enfermedad periodontal y la hiperlipidemia es un ejemplo de una enfermedad sistémica que predispone a la infección periodontal, y que una vez establecida la infección periodontal, se exagera la enfermedad sistémica.



OBJETIVO

Presentar la relación que existe entre la hiperlipidemia y la enfermedad periodontal.



CAPÍTULO 1. ENFERMEDAD PERIODONTAL

La enfermedad periodontal es una infección crónica, que es determinada por la interacción entre microorganismos, el sistema inmune, el medio ambiente y factores genéticos, que provocan una respuesta inflamatoria de los tejidos periodontales. Afecta a individuos de diferentes edades y se caracteriza, por una inflamación crónica que destruye los tejidos y que ocasiona la pérdida de inserción periodontal.¹

Es una condición patológica de los tejidos de soporte del diente (encía, cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar), provocada por la interacción de diversos factores. Presenta un determinado grupo de signos y síntomas clínicos, con hallazgos de laboratorio (radiográficos) como destrucción progresiva del ligamento periodontal y el hueso alveolar con formación de bolsas periodontales, recesiones gingivales o ambas.²

La enfermedad periodontal es un importante problema de salud pública, ya que reduce en gran medida la calidad de vida; ya que causa la pérdida dental prematura, disfunción masticatoria, alteración en la estética, de la salud en general, y también contribuye al aumento de los costos de los tratamientos dentales. La periodontitis afecta desproporcionadamente a ciertos grupos. Es más frecuente y grave en grupos étnicos específicos, en grupos con desventaja social y en fumadores, diabéticos y obesos.³

1.1 Periodontitis crónica.

Se le define como la enfermedad inflamatoria de los tejidos de soporte de los dientes, es de carácter sitio-específica, es causada por microorganismos



específicos. Se inicia como gingivitis inducida por placa dentobacteriana, que presenta pérdida de inserción (Cuadro 1).⁴

Periodontitis Crónica	
Características clínicas	Características radiográficas
Alteraciones de color, forma, consistencia y textura gingival	Ensanchamiento del ligamento periodontal
Cambios en posición del margen gingival	Pérdida del hueso alveolar en sentido vertical y horizontal
Pérdida de inserción clínica	
Profundidad al sondeo	
Depósitos de cálculo	
Sangrado al sondeo	
Migración dental	
Aumento de la movilidad dental	

Cuadro 1. Características clínicas y radiográficas de la periodontitis crónica.⁴

Muestra un rango de lento a moderado en cuanto al avance de la enfermedad, pero se pueden distinguir periodos de destrucción más rápidos. Este aumento en la velocidad de avance puede presentarse por el efecto de factores locales, sistémicos o ambientales que influyen en la interacción normal entre el huésped y los microorganismos.

- Factores locales que influyen en la acumulación de placa dentobacteriana como: factores anatómicos del diente, restauraciones mal ajustada o aparatología, fracturas dentarias.
- Las enfermedades como la diabetes mellitus y la infección por VIH pueden afectar las defensas de huésped.



- Factores ambientales como el tabaquismo y el estrés también afectan la respuesta del huésped ante la acumulación de placa.

La periodontitis crónica puede ser caracterizada por su extensión y severidad. La extensión indica el número de sitios afectados y es descrita como localizada y generalizada.

1.1.1 Extensión.

- Localizada. Es localizada si se encuentran afectados <30% de los sitios sondeados.
- Generalizada. Es generalizada cuando se están afectando $\geq 30\%$ de los sitios sondeados.

1.1.2 Severidad.

La periodontitis crónica, a su vez se divide, de acuerdo a la severidad que presenta, y con base en la pérdida de la inserción de los sitios afectados.

- Leve: 1 a 2 mm de pérdida clínica de la inserción.
- Moderada: 3 a 4 mm de pérdida clínica de la inserción.
- Severa: ≥ 5 mm de pérdida clínica de la inserción.⁴

1.2 Periodontitis agresiva.

Es una enfermedad periodontal destructiva que se desarrolla en etapas tempranas de la vida,⁵ (durante la segunda y tercera décadas de la vida, es decir, de los 10 a 30 años de edad).

Esta difiere de la forma crónica:

- Rápido avance de la enfermedad en pacientes sanos en otros aspectos.



- Ausencia de grandes cantidades de placa dentobacteriana y cálculo dental.
- Antecedentes familiares de una enfermedad grave que sugiere un rasgo genético.

Los factores etiológicos no siempre son consistentes en cada caso. Se han encontrado indicaciones sobre los factores sistémicos pueden llegar a tener un papel importante.⁶

Las lesiones periodontales muestran un patrón distintivo en su etapa inicial, radiográficamente se puede observar una pérdida ósea en sentido vertical en las superficies proximales de los dientes posteriores y por lo general es bilateral y con una rápida pérdida de inserción.⁵ También se le divide en localizada y generalizada.⁶

1.2.1 Extensión.

- Localizada.
 - Prevalencia mayor en hombres que en mujeres, presentando una variación considerable, entre los continentes y a su vez entre los diferentes grupos raciales/étnicos.⁵
 - Inicio circumpuberal de la enfermedad.
 - Respuesta fuerte por parte de los anticuerpos séricos frente a los agentes infecciosos.⁶
 - Pérdida de tejidos periodontales localizada que afecta primeros molares o incisivos permanentes, debe afectar al menos a dos molares y no afecta a otros dientes que no sean molares e incisivos.⁷



- Generalizada.
 - Afecta a personas menores de 30 años de edad, pero puede llegar a afectar a personas mayores.⁶
 - Los pacientes tienen una respuesta sérica deficiente de anticuerpos antes los agentes patógenos.
 - Presenta una naturaleza episódica de pronunciada destrucción con pérdida de inserción y hueso alveolar.
 - La pérdida de inserción interproximal es de manera generalizada, afecta por lo menos a tres dientes permanentes, que no sean los primeros molares e incisivos.⁷

1.3 Periodontitis como manifestación de enfermedad sistémica.

Una de las características que comparten la periodontitis crónica con la agresiva es que las personas infectadas no presentan condiciones médicas o de salud general conocidas, que pudieran contribuir al desarrollo de la periodontitis.⁸ De acuerdo con la clasificación de 1999 realizada por la Academia Americana de Periodontología, si un individuo tiene una enfermedad sistémica que puede profundamente modificar el inicio y el curso de las infecciones periodontales, la periodontitis resultante puede clasificarse como Periodontitis como Manifestación de Enfermedad Sistémica.⁹ Ejemplos de esto incluyen casos de periodontitis inducida por placa severa asociada con inmunosupresión adquirida vía quimioterapia¹⁰ infección viral^{11,12} defectos hereditarios en la función de los neutrófilos^{13,14} así como otras perturbaciones sistémicas en la interacciones hospedero-parásito.^{15,16,17} Este término debe usarse solamente cuando la enfermedad sistémica altere profundamente la capacidad del hospedero para batallar con la agresión bacteriana asociada con la periodontitis.⁸

CAPÍTULO 2. LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS

2.1 Definición.

Las lipoproteínas plasmáticas son complejos macromoleculares, compuestos por lípidos y proteínas esenciales que sirven para el transporte del colesterol, los triglicéridos y vitaminas liposolubles.¹⁸

2.2 Composición.

Las lipoproteínas establecen un sistema polidisperso y heterogéneo de partículas con una morfología casi esférica, compuestas por: (fig. 1)

- Núcleo central hidrófobo, que se encuentra formado por lípidos no polares, es decir, triglicéridos y de ésteres colesterilo (colesterol esterificado).
- Capa de lípidos hidrófilos, que contiene fosfolípidos y colesterol no esterificado.
- Proteínas específicas que actúan de manera recíproca con los lípidos corporales, estas proteínas son denominadas *apolipoproteínas* o *apoproteínas*.¹⁹

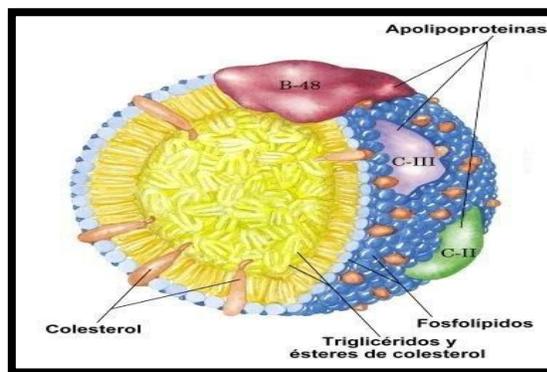


Fig. 1 Estructura de la lipoproteína plasmática.²⁰

Las apolipoproteínas son necesarias para el ensamblado, el mantenimiento de la estructura y la función de la partícula lipoproteica. Estas intervienen en el metabolismo, ya que actúan como activadoras o inhibidoras de enzimas importantes del metabolismo de las lipoproteínas.¹⁸ De igual manera intervienen en la transferencia de lípidos de unas partículas a otras y para mediar la fijación o interacción con receptores celulares específicos de la superficie.¹⁹ (fig. 2)

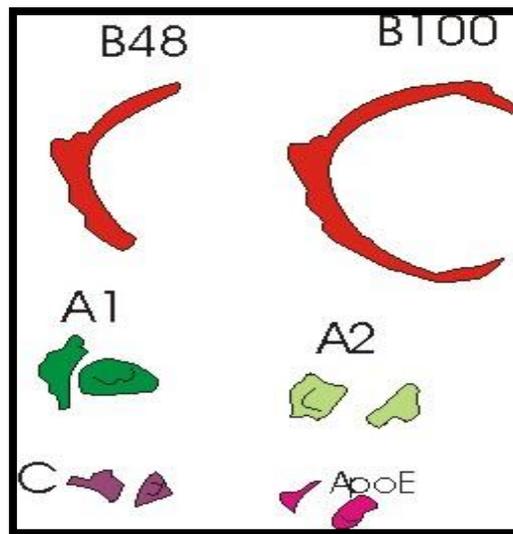


Fig. 2 Configuración de la porción globular que se presenta en la superficie de la lipoproteína, de diferentes familias de apolipoproteínas.²¹

Las apolipoproteínas en su mayoría son sintetizadas por el hígado y el intestino (Cuadro 2).¹⁸



Principales clases de Apolipoproteínas			
Apolipoproteína	Sitio de origen	Asociación con lipoproteína	Función
ApoA-I	Intestino, hígado	HDL, quilomicrones	Proteína estructural de HDL
ApoA-II	Hígado	HDL, quilomicrones	Proteína estructural de HDL
ApoA-IV	Intestino	HDL, quilomicrones	Se desconoce
ApoA-V	Hígado	VLDL, quilomicrones	Estimula la lipólisis de triglicéridos
ApoB-48	Intestino	Quilomicrones	Proteína estructural de quilomicrones
ApoB-100	Hígado	VLDL, IDL, LDL, Lp(a)	Proteína estructural
ApoC-I	Hígado	Quilomicrones, VLDL, HDL	Se desconoce
ApoC-II	Hígado	Quilomicrones, VLDL, HDL	Cofactor de LPL
ApoC-III	Hígado	Quilomicrones, VLDL, HDL	Inhibe la unión de lipoproteína a receptores

Cuadro 2. Principales características de las apolipoproteínas.¹⁸

- **Colesterol:** molécula orgánica, que es el principal esteroide en los tejidos animales. Se encuentra en las membranas de células y constituye típicamente del 30 al 40% de los lípidos de membrana.²² Se



encarga de modular la fluidez de la membrana, es un precursor metabólico de otros esteroides como hormonas esteroideas, ácidos biliares y de la vitamina D en tejidos especializados. También funciona como reserva para el hígado. Asimismo, constituye un componente de las lipoproteínas plasmáticas.²³

- Ésteres de colesterilo: la mayor parte del colesterol plasmático se encuentra en forma esterificada, lo que hace que la molécula sea más hidrofóbica que el colesterol libre. No se encuentran en la membrana, y normalmente solo están presentes en cantidades pequeñas en la mayoría de las células. Por su hidrofobicidad, el colesterol y sus ésteres deben ser transportados asociados a proteínas como componentes de una partícula lipoproteica o ser solubilizados mediante fosfolípidos y sales biliares en la bilis.²³
- Triglicéridos: molécula orgánica, compuesta por ésteres de glicerol con tres ácidos grasos. Funcionan como almacén de energía en las células, constituyendo reserva de energía mucho más eficaces que los carbohidratos.²²

2.3 Clasificación.

Las partículas lipoproteicas se diferencian entre sí por la distinta proporción de colesterol, triglicéridos y fosfolípidos que contienen, así como por las diferentes apolipoproteínas que se integran a cada estructura.¹⁹ Las lipoproteínas del plasma se les ha dividido en cinco clases principales, según sus densidades relativas (Cuadro 3).¹⁸

Principales clases de lipoproteínas	
Lipoproteínas	Densidad (kg/L)
Quilomicrones/quilomicrones remanentes	0,93 Kg/L
VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad)	0,93-1,006 kg/L
IDL (lipoproteínas de densidad intermedia)	1,006-1,019 Kg/L
LDL (lipoproteínas de baja densidad)	1,19-1,063 Kg/L
HDL (lipoproteínas de alta densidad)	1,063-1210 Kg/L

Cuadro 3. La densidad está determinada por la cantidad de lípidos y proteínas por partícula.¹⁸

Dentro de las lipoproteínas, las lipoproteínas de alta densidad (HDL siglas en inglés) son las de menor tamaño, mientras que los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL siglas en inglés) son las de mayor tamaño.¹⁸ En condiciones fisiológicas solo se les encuentra a los quilomicrones en el plasma después de una comida grasa.¹⁹ La mayoría de los triglicéridos del plasma son transportados en forma de quilomicrones o VLDL y la mayor parte del colesterol es transportado en forma de ésteres de colesterol en las lipoproteínas de baja (LDL siglas en inglés) y alta densidad.¹⁸ (fig. 3)



Fig. 3 Diferencias de tamaño de las lipoproteínas.²⁴

2.3.1 Características principales de las lipoproteínas.

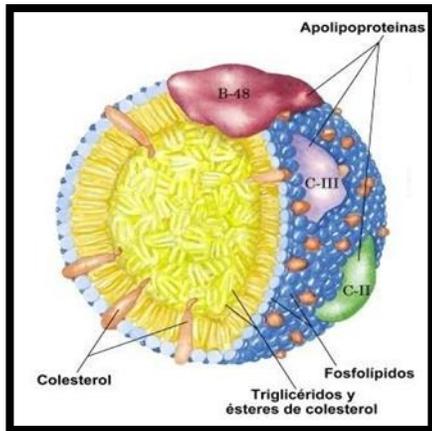


Fig. 4 Quilomicrón.²⁰

- Compuesto principalmente por lípidos, vitaminas liposolubles y colesterol de la dieta.²² (fig. 4)
- Sintetizado en el intestino.
- Transporta los lípidos y el colesterol de la dieta, desde el intestino hasta los tejidos periféricos.²²

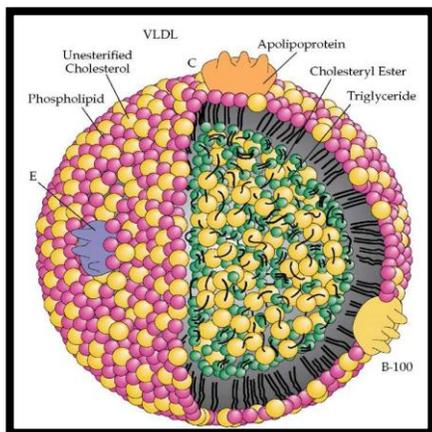


Fig. 5 Lipoproteína de muy baja densidad (VLDL).²⁵

- Compuesto principalmente por triglicéridos endógenos, fosfolípidos y colesterol.²² (fig. 5)
- Sintetizado en el hígado (e intestino).
- Transporta los triglicéridos sintetizados en el hígado, al tejido adiposo, y del tejido adiposo a los órganos de consumo: principalmente músculo rojo y corazón.²²



Fig. 6 Lipoproteína de densidad intermedia (IDL).²⁵

- Compuesto principalmente por triglicéridos endógenos, fosfolípidos y colesterol.²² (fig. 6)
- Sintetizado en la circulación (VLDL) e hígado.
- Proceden de las VLDL. Tras la hidrolisis de los triglicéridos endógenos, en los capilares son captados por el hígado. Precursoras de las LDL.²²

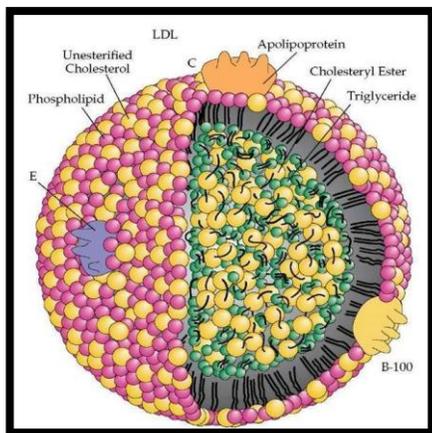


Fig. 7 Lipoproteína de baja densidad (LDL).²⁵

- Compuesto principalmente por triglicéridos, y 45% de colesterol.²¹ (fig. 7)
- Sintetizado en la circulación (VLDL e IDL) e hígado.
- Principal transporte del colesterol sintetizado en el hígado y se encarga de la liberación a los tejidos periféricos.²²

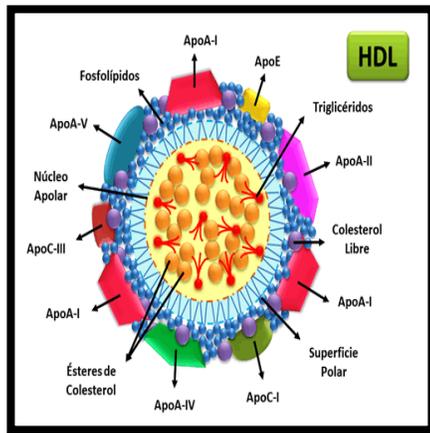


Fig. 8 Lipoproteína de alta densidad (HDL).²⁵

- Compuesto por el 50% de proteínas, 50% lípidos y 30% de fosfolípidos.²² (fig. 8)
- Sintetizado en el hígado (e intestino).
- Elimina el exceso de lípidos y colesterol de los tejidos y lo transporta al hígado para su metabolismo y/o eliminación.²²

2.4 Funciones.

La principal función que desempeñan las lipoproteínas, es la de empaquetamiento y transportación de lípidos hidrófobos (principalmente triglicéridos, ésteres colesterilo), además de vitaminas liposolubles por medio de los líquidos del organismo (plasma, líquido intersticial, y linfa), desde el intestino y el hígado hacia los tejidos periféricos. También desempeñan un papel importante en la absorción del colesterol de los alimentos, los ácidos grasos de cadena larga y de las vitaminas liposolubles.¹⁸ Así como el transporte del colesterol desde los tejidos hacia el hígado para su eliminación del organismo en forma de ácidos biliares.¹⁹

2.4.1 Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas.

Las alteraciones de número son las que mejor se conocen y de las cuales se dispone de una mayor evidencia que las vincula a la predisposición de padecer ciertas enfermedades, principalmente cardiovasculares, aunque, existen datos que demuestran que incluso las concentraciones que se



consideran normales pudieran llegar a asociarse a alteraciones en la composición relativa de las partículas lipoproteicas o a una acumulación de ciertas subclases de lipoproteínas que pueden tener trascendencia clínica en cuanto a la predisposición a enfermedad cardiovascular. No existen cifras umbral de concentraciones de colesterol y triglicéridos que permitan separar lo normal de lo anormal.¹⁹ Las cifras que se aconsejan, más que normales, para la población en general son:²⁶

- Colesterol total: inferior a 200 mg/dL.¹⁹ Normal-alto: entre 200 y 240 mg/dL. Alto: superior a 240 mg/dL.²⁷
- Colesterol LDL: Normal: inferior a 100 mg/dL. Normal-alto: entre 100 y 160 mg/dL. Alto: superior a 160 mg/dL.²⁶
- Colesterol HDL: Normal (hombre): superior a 35 mg/dL; mujer: superior a 40 mg/dL.²⁶
- Triglicéridos: inferiores a 150mg/dL.¹⁹ Normal-alto: entre 150 y 200 mg/dL. Alto: superior a 200 mg/dL.²⁷



CAPÍTULO 3. HIPERLIPIDEMIA

3.1 Definición.

Son enfermedades asintomáticas, detectadas por concentraciones sanguíneas anormales de lipoproteínas plasmáticas. Son detectables midiendo la concentración sanguínea de lípidos que transportan las lipoproteínas. Es decir, por valores anormales de colesterol, triglicéridos y/o colesterol HDL y/o LDL.²⁸

3.2 Signos y síntomas.

La hiperlipidemia por sí sola no presenta sintomatología, pero puede producir enfermedades vasculares sintomáticas, como enfermedades arteriales coronarias y enfermedades arteriales periféricas.

- Las concentraciones altas de LDL causan xantelasma palpebral, arco corneal y xantomas tendinoso que se ubican en los tendones de Aquiles, del codo, de la rodilla, encima de las articulaciones metacarpofalángicas y xantomas palmares y tuberosos.
- Cuando las concentraciones de triglicéridos aumentan demasiado se pueden presentar xantomas eruptivos en el tronco, espalda, codos, nalgas, rodillas, manos y pies. Causan pancreatitis aguda y puede presentarse lipemia retiniana.²⁹

3.3 Sistemas de clasificación.

3.3.1 Fenotipos de Fredrickson.

En 1967 Fredrickson juntos con otros médicos de su época fueron los primeros en clasificar las Hiperlipidemias con base en los patrones de aumento de las



partículas lipoproteínicas y de los lípidos que se acumulan en sangre (Cuadro 4).²⁹

Fenotipo	Lipoproteínas que aumentan	Lípidos que aumentan en sangre
I	Quilomicrones	Triglicéridos
Ila	LDL	Colesterol
Ilb	LDL y VLDL	Triglicéridos y colesterol
III	VLDL y residuos de quilomicrones	Triglicéridos y colesterol
IV	VLDL	Triglicéridos
V	Quilomicrones y VLDL	Triglicéridos y colesterol

Cuadro 4. Patrones de las lipoproteínas (Fenotipos de Fredrickson).²⁹

3.3.2 OMS: hiperlipoproteínas.

Posteriormente en 1970 la OMS adopta el sistema de clasificación de Fredrickson, agregando el tipo de hiperlipidemia que se desarrolla según la lipoproteína que se acumula (Cuadro 5).¹⁹

TIPO	LIPOPROTEÍNA ACUMULADA EN EL PLASMA	HIPERLIPIDEMIA PREDOMINANTE
I	Quilomicrones	Hipertrigliceridemia
IIA	LDL	Hipercolesterolemia
IIB	LDL y VLDL	Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia
III	IDL	Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia
IV	VLDL	Hipertrigliceridemia
V	Quilomicrones y VLDL	Hipertrigliceridemia

Cuadro 5. Clasificación de las hiperlipoproteínas (OMS, 1970).¹⁹



3.3.3 Según concentraciones de colesterol total y triglicéridos.

Ferreras en su libro de medicina interna cita una clasificación que se basa según los lípidos y el colesterol total (Cuadro 6).¹⁹

TIPO	COLESTEROL TOTAL	TRIGLICÉRIDOS
Hipercolesterolemia	>200 mg/dL	<200 mg/dL
Hiperlipemia mixta	>200 mg/dL	>200 mg/dL
Hipertrigliceridemia	>200 mg/dL	>200 mg/dL

Cuadro 6. Clasificación terapéutica basada en la concentración de colesterol total y triglicéridos .¹⁹

3.3.4 Según su etiopatogenia y su base metabólica.

Otra clasificación de las hiperlipidemias toma en cuenta su diferenciación etiopatogénica. En el cuadro 7, se indica el sistema de clasificación de las hiperlipidemias primarias basada en su mecanismo patogénico.¹⁹

ENTIDAD	ETIOPATOGENIA	BASE METABÓLICA
Hipercolesterolemia familiar	Mutación del receptor LDL	↓ Catabolismo LDL ↑ Síntesis LDL
Apoproteína B100 defectuosa familiar	Mutación PCSK9 Mutación del gen APO-B	↓ Catabolismo LDL ↓ Interacción LDL-receptor
Hipercolesterolemia autosómica recesiva	Mutación LDLRAP1 (ARH)	↓ Catabolismo LDL
Hipercolesterolemia poligénica	Multifactorial, genética y ambiental	↓ Catabolismo LDL ↑ Síntesis LDL



ENTIDAD	ETIOPATOGENIA	BASE METABÓLICA
Hiperlipemia familiar combinada	Desconocida	↑ Síntesis apo-B
Disbetalipoproteinemia tipo III	Fenotipo apo-E Otras mutaciones de la apo-E	↓ Catabolismo IDL
Déficit de LPL	Mutaciones del gen LPL	↓ Catabolismo quilomicrones
Déficit de apo-C _{II}	Mutaciones del gen APO-C _{II}	↓ Catabolismo quilomicrones
Hipertrigliceridemia familiar moderada	Desconocida	↓ Catabolismo VLDL
Hipertrigliceridemia familiar grave (tipo V familiar)	Desconocida. En ciertos casos, defectos de la LPL	↓ Catabolismo quilomicrones y VLDL ↑ Síntesis quilomicrones y VLDL

Cuadro 7. Clasificación de las hiperlipidemias según su etiopatogenia y su base metabólica.¹⁹

3.3.5 Trastornos específicos causantes de hiperlipidemias primarias.

Otro sistema de clasificación se basa en los trastornos específicos causantes de hipercolesterolemias, hipertrigliceridemias e hiperlipemias mixtas.¹⁹



Entidad	Prevalencia
Hipercolesterolemias primarias	
Hipercolesterolemia familiar	
Heterocigota	1/500
Homocigota	1/1000000
Apoproteína B100 defectuosa familiar	Probablemente 1/500
Hipercolesterolemia autosómica recesiva	Muy rara
Hipercolesterolemia poligénica	Probablemente 2/100
Hiperlipemia familiar combinada	1/100
Hiperalfalipoproteinemia familiar	-
Hiperlipemias mixtas	
Disbetalipoproteinemia familiar (tipo III)	1/10000
Hiperlipemia familiar combinada	1/100
Hiperlipemia mixta esporádica	-
Hipertrigliceridemias primarias	
Déficit de lipoproteín-lipasa	1/1000000
Déficit de apo-C_{II}	Probablemente 1/1000000
Hipertrigliceridemia familiar (moderada)	1/100
Hipertrigliceridemia familiar grave (tipo V)	-
Hiperlipemia familiar combinada	1/100
Hipertrigliceridemia esporádica	-

Cuadro 8. Clasificación de las hiperlipidemias primarias.¹⁹



Desde un aspecto clínico es importante precisar el diagnóstico de las hiperlipidemias, ya que existen diversas entidades lo que implica tratamientos, evoluciones y pronósticos diferentes, a la par que la detección de formas similares permite la identificación temprana en individuos sanos.²⁰

3.3.6 Hiperlipidemias primarias y secundarias.

La primera distinción que se debe de establecer son las formas primarias y secundarias de la enfermedad, en donde las formas secundarias son originadas debido al aumento de la concentración lipídica, que no se debe a la presencia de alteraciones propias del metabolismo de lípidos. Sin embargo, dada la frecuencia de las alteraciones lipoproteicas, es común su existencia.¹⁹

3.3.6.1 Hiperlipidemias primarias.

I. Hipercolesterolemias primarias.

a) Hipercolesterolemia familiar.

Enfermedad hereditaria, que se transmite de manera autosómica dominante, a consecuencia de mutaciones del gen receptor de las LDL, lo que conlleva a la alteración funcional y, como consecuencia de esta, la acumulación de LDL en el plasma. Esta enfermedad monogénica es la más frecuente. Se distinguen dos formas:

- Heterocigota.
- Homocigota.¹⁹

Los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, suelen mantenerse asintomáticos, pueden presentar lesiones cutáneas secundarias al depósito de ésteres de colesterol en la piel y los tendones. Los xantomas tendinosos, suelen localizarse en los músculos tensores de los dedos de las manos. Es característico el engrosamiento del tendón de Aquiles.¹⁹ (fig.9)



Fig. 9 Xantoma tendinoso en tendón de Aquiles.³⁰

Hay presencia de xantomas tuberoso en codos, rodillas y nalgas.¹⁹ (fig. 10) De igual manera se pueden observar xantelasma, que son depósitos en forma de pequeñas tumoraciones aplanadas y amarillentas en lo párpados, (fig. 11) y el arco corneal debido al depósito de colesterol alrededor de la córnea. Se pueden llegar a observar otras manifestaciones clínicas como poliartralgiyas y verdaderas poliartritis migratorias.¹⁹



Fig. 10 Xantoma tuberoso en nalgas.³¹



Fig. 11 Xantelasma en párpados.³²

La forma homocigota es mucho más grave, la primera manifestación clínica suelen ser los xantomas cutáneos en manos, codos, rodillas, tobillos y nalgas, con la diferencia de que se producen de manera acelerada.¹⁹ (fig. 12) El verdadero problema es la aparición temprana de cardiopatía isquémica.¹⁹



Fig. 12. Xantomas cutáneos en manos y rodillas.³³

b) Apolipoproteína B100 defectuosa familiar.

Enfermedad causada por el defecto en la estructura de la apo-B100 debido a la sustitución de una adenina por una guanina.¹⁹ El defecto familiar de la apo-B100 es debido a la mutación en el dominio de la apo-B100 que se une con el receptor de la LDL. A consecuencia de la mutación en la apo-B100, las LDL que se unen a su receptor con menos afinidad son retiradas de la circulación con menos rapidez. Este trastorno se hereda de manera dominante, es una causa rara de hipercolesterolemia. Esta enfermedad es caracterizada por una elevación de los valores plasmáticos de LDL-C, con triglicéridos normales. Presenta xantomas tendinosos.¹⁸ (fig. 13)



Fig. 13. Xantomas tendinosos en manos.³⁴

c) Hipercolesterolemia autosómica recesiva.

Es un trastorno raro, como consecuencia de una mutación en la proteína ARH (proteína adaptadora LDLR) que es necesaria para la endocitosis hepática que es mediada por el receptor a LDL. (fig. 14) Esta enfermedad se caracteriza por presentar hipercolesterolemia, xantomas tendinosos, cardiopatía coronaria prematura. Se debe precisar el diagnóstico diferencial con hipercolesterolemia familiar homocigota.¹⁸

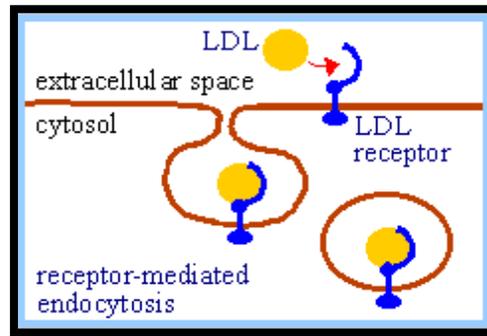


Fig. 14 Receptor LDL.³⁵

d) Hiperlipemia familiar combinada.

Es un trastorno que se caracteriza por presentar una elevación de apo-B¹⁹ en plasma y por el incremento moderado en los valores de los triglicéridos (VLDL) y colesterol (LDL) al igual por presentar una disminución en valores de HDL-colesterol. Constituyen el trastorno de lípidos más frecuente, su mecanismo de herencia obedece un patrón autosómico dominante, de este modo los familiares afectados tienen uno de los tres fenotipos hiperlipémicos posibles:¹⁸

- 1) Aumento de valores plasmáticos de LDL¹⁸ (Hipercolesterolemia, fenotipo IIA).¹⁹



- 2) Mayores valores plasmáticos de triglicéridos por incremento en el valor de VLDL¹⁸ (Hipertrigliceridemia, fenotipo IV).¹⁹
- 3) Aumento de valores plasmáticos de ambas lipoproteínas¹⁸ (Hiperlipidemia mixta o combinada, fenotipo IIB).¹⁹

Mientras los valores de las anteriores se encuentran elevados, las concentraciones de HDL-colesterol son inferiores a las normales.¹⁹ Debido al aumento en las concentraciones de apo-B, que son desproporcionadamente grandes en comparación con la concentración de LDL, estas lipoproteínas son más pequeñas y densas, lo que es un signo característico de este trastorno, por esta razón la hiperapobetalipoproteinemia, podría constituir una forma de hiperlipidemia familiar combinada, ya que presenta valores plasmáticos aumentados de apo-B con valores normales de LDL. En estos pacientes no aparecen xantomas.¹⁸

e) Hipercolesterolemia poligénica.

Identidad mal definida, que se le caracteriza por una tendencia particular a presentar hipercolesterolemia aislada, en la cual intervienen factores ambientales con interacción de diversos factores genéticos. Se caracteriza por una mayor síntesis de LDL, pero con una menor tasa catabólica. Se ha encontrado una posible relación entre factores poligénicos que interaccionan con factores ambientales, en particular con la dieta, ya que facilita la expresión de la alteración lipídica.¹⁹

No es considerada como tal una enfermedad, sino como un factor de riesgo para padecer una afección isquémica coronaria, es asintomática y solo se



detecta mediante la determinación de las concentraciones de colesterol total y de LDL-colesterol en plasma.

El colesterol total no suele ser muy superior a los 300mg/dL y la media es de alrededor de 265mg/dL, estas concentraciones suelen estar elevadas debido a las partículas de LDL, mientras que los triglicéridos se encuentran normales y la fracción HDL suele estar algo disminuida.¹⁹

f) Hiperalfalipoproteinemia familiar.

El encontrar concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol no siempre indicara una elevación de las LDL. En algunas ocasiones, este incremento en las concentraciones del colesterol transportado por las HDL podría ser responsable de hipercolesterolemia, principalmente en los niños y mujeres en edad fértil.

Se han descrito al menos dos mecanismos patogénicos: la probable hiperproducción de apo-A y un déficit de PTEC (Proteína Transportadora de Ésteres de Colesterol). Las concentraciones de HDL-colesterol que se pueden encontrar oscilan entre 100 y 200 mg/dL. La importancia de su identificación, es debida a que este trastorno parece estar asociado a un menor riesgo vascular y a una mayor longevidad, por lo tanto, no requiere de tratamiento.¹⁹



II. Hipertrigliceridemias primarias.

- a) Deficiencias familiares de lipoproteín-lipasa, de apoproteína C_{II} y de apoproteína A_V.

Estas deficiencias familiares de LPL, apo-C_{II} y apo-A_V se heredan por un mecanismo autosómico recesivo en el caso de las dos primeras y de manera recesiva o dominante según el tipo de mutación de la tercera. En el caso de las tres su característica principal es el acumulo de quilomicrones en el plasma en ayuno debido a la ausencia de la actividad catalítica de la LPL, esta ausencia causa una hipertrigliceridemia masiva. La característica de las deficiencias es la presencia de quilomicrones en el plasma en ayunas con valores de triglicéridos superiores a 1000mg/dL.

La deficiencia de LPL se expresa de manera temprana desde la infancia, mientras que las deficiencias de apo-C_{II} y de apo-A_V, es de manera más tardía, pero menos grave, en general todas estas deficiencias se expresan con el cuadro clínico conocido como *síndrome quilomicronémico*.¹⁹

Los heterocigotos LPL obligados muestran algunos incrementos leves a moderados de los triglicéridos¹⁸ acompañados con una disminución del HDL-colesterol, asociada o no con un aumento de LDL, o bien pueden no expresar la enfermedad ya que los lípidos plasmáticos son normales.¹⁹ Mientras que los heterocigotos para la mutación de apo-C_{II} no presentan hipertrigliceridemia.¹⁸

Síndrome quilomicronémico.

Es la expresión clínica de los tres tipos de deficiencia familiar, pero también se puede presentar en otros tipos de hipertrigliceridemias, este síndrome se caracteriza por presentar concentraciones plasmáticas de triglicéridos

superiores a los 2000mg/dL, aunque puede aparecer en ocasiones desde los 500mg/dL.¹⁹

Los síntomas característicos que presenta son dolor abdominal, con intensidad variable, que se localiza en el epigastrio en la región periumbilical con irradiación lumbar, debido a la pancreatitis aguda a consecuencia de una mayor liberación de ácidos grasos de los quilomicrones que se unen a la albumina en los capilares pancreáticos.

En los casos que los triglicéridos superan los 2000mg/dL¹⁹ es común observar que los vasos retinianos muestran una opalescencia conocida como lipemia *retinalis* o retiniana¹⁸, que se caracteriza por presentar un color rosa pálido de las vénulas, arteriolas y fundus, sin alteración en la función visual (fig. 15).¹⁹



Fig. 15 Lipemia retinalis.¹⁹

Es común que aparezcan xantomas eruptivos, en forma de pequeñas pápulas blanco amarillentas e indoloras, que surgen como consecuencia de la acumulación de triglicéridos en los macrófagos de la piel, que se encuentran

principalmente en el dorso, glúteos, rodillas, y en general en zonas de la piel que se ven sometidas a presión y se pueden acompañar por prurito.¹⁸ (fig. 16)



Fig.16 Xantomias eruptivas en rodillas.¹⁹

Otro síntoma existente es la hepatoesplenomegalia, como consecuencia de la captación de quilomicrones circulantes por parte de las células reticuloendoteliales del hígado y el bazo.¹⁸

De manera excepcional y sin explicación patogénica algunos de estos pacientes presentan enrojecimiento facial después de la ingesta de alcohol, depresión, demencia, pérdida de la memoria reciente y disnea.¹⁹

b) Hipertrigliceridemia familiar (hiperlipoproteinemia de tipo IV).

Esta enfermedad se caracteriza por un aumento de triglicéridos que son transportados por la VLDL, y en algunas ocasiones, por la presencia de quilomicrones en ayunas.¹⁹ La forma de transmisión obedece un patrón autosómico dominante de causa desconocida.¹⁸ El aumento de los triglicéridos es debido a una mayor síntesis por parte de hígado, con una tasa normal de producción de apo-B100, hace que las partículas segregadas de VLDL al plasma contengan una mayor cantidad de triglicéridos, y sean de un tamaño superior al normal.¹⁹



Los valores plasmáticos de triglicéridos que se encuentran son de 250 a 1000 mg/dL, de la misma manera el colesterol puede estar normal o ligeramente incrementado (<250 mg/dL) y una menor concentración de HDL-colesterol. Las VLDL son la clase principal de lipoproteínas que cuya concentración se ve aumentada en esta enfermedad, por lo que también se le conoce como hiperlipoproteinemia de tipo IV. Mayores valores de VLDL dependen de aumento en la síntesis de la misma, al igual que a un menor catabolismo de esta lipoproteína o a una combinación de ambos mecanismos. Existe una forma más grave de hiperlipidemia en la que se ven aumentados tanto los valores de VLDL y los quilomicrones (hiperlipidemia de tipo V). Algunos factores como el aumento en el consumo de carbohidratos, la obesidad, la resistencia a la insulina el consumo de alcohol y tratamientos con estrógenos, tienden a incrementar la síntesis de VLDL que pueden exacerbar la enfermedad.¹⁸

III. Hiperlipemias mixtas primarias.

a) Disbetalipoproteinemia familiar (Hiperlipoproteinemia Tipo III).

Es una de las hiperlipidemias poco frecuentes,¹⁹ se le conoce también como hiperlipoproteinemia de tipo III o enfermedad beta amplia familiar,¹⁸ se caracteriza por hiperlipidemia mixta debida a la acumulación plasmática de partículas residuales de quilomicrones y VLDL (IDL), mejor conocidas como partículas de lipoproteínas β -VLDL. Las partículas residuales de quilomicrones se encargan del transporte de grasa exógena y contienen apo-B48, a su vez las IDL, proviene de las VLDL, hepáticas, y contiene apo-B100. Las dos contienen apo-E, triglicéridos y ésteres de colesterol, su acumulación en el plasma, eleva por lo tanto el colesterol y los triglicéridos, lo que da lugar a que se desarrolle la hiperlipemia mixta,¹⁹ con concentraciones de LDL y HDL son

normales o están disminuidas.¹⁸ El aumento de las partículas β -VLDL en el plasma es lo que conlleva al aumento en el colesterol y triglicéridos a valores que oscilan entre los 300 y 1000 mg/dL. Al estar aumentadas estas partículas, los macrófagos las captan y como consecuencia se convierten en células espumosas, debido al gran contenido de ésteres de colesterol.¹⁹

En la mayoría de los casos los factores, como una dieta abundante en grasa, diabetes mellitus, obesidad, hipotiroidismo, nefropatías, deficiencia de estrógeno y el consumo de alcohol o algunos fármacos, pueden desencadenar la aparición de hiperlipoproteinemia.¹⁸

Clínicamente se observan dos tipos característicos *de xantomas cutáneos*, los xantomas *planos* estriados (palmares o xanthomata striata palmaris), son de coloración amarillo naranja, se ubican en las palmas, pliegues interdigitales¹⁹ y muñecas (fig. 17), y xantomas *tuberoeruptivos* que comienzan su formación como un cumulo de pápulas pequeñas en codos, rodillas, glúteos y pueden alcanzar el diámetro de uvas pequeñas.¹⁸ (Fig. 18)



Fig. 17 Xanthomata striata palmaris.³⁶



Fig. 18 Xantoma tuberoeruptivo.³⁷

Es frecuente la aparición de arco corneal prematuro, (fig. 19) y xantelasmas.¹⁹
(fig. 11)

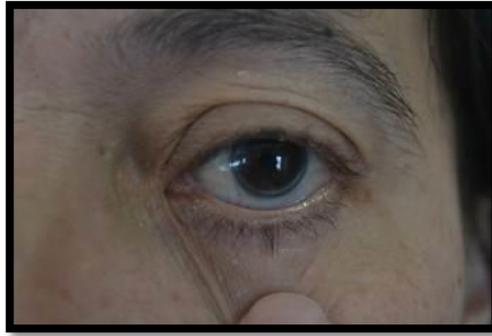


Fig. 19 Arco corneal.³⁸

Es característico el desarrollo de aterosclerosis, generalizada prematura y grave, afectado principalmente a las arterias coronarias, carótida interna, aorta abdominal, femoral y sus ramas. De la misma forma hay un desarrollo de cardiopatía isquémica, insuficiencia vascular cerebral, claudicación intermitente, gangrena de extremidades. En los varones, la sintomatología aparece a partir de los 40 años, y en las mujeres desde la menopausia.¹⁹

b) Hiperlipemias mixtas combinadas.

Son un grupo heterogéneo de individuos con hiperlipemia mixta (elevación de colesterol y triglicéridos, con fenotipo IIB, III o IV), pero no detectable en familiares de primer grado, que no tiene relación con causas secundarias (obesidad, diabetes o síndrome metabólico), su etiología es desconocida. En estos pacientes los valores de HDL colesterol, suelen estar descendidos, clínicamente se comportan como las hiperlipoproteinemias genéticas primarias, con riesgo de cardiopatía isquémica.¹⁹



3.3.6.2 Hiperlipidemias secundarias.

Las alteraciones del perfil lipoproteico plasmático o fenocopias con las que expresan las llamadas hiperlipidemias secundarias son superponibles a los distintos fenotipos con los que se manifiestan las hiperlipidemias primarias.

Son diversas las enfermedades en las que se pueden observar cambios significativos en las concentraciones plasmáticas de las lipoproteínas,¹⁸ aunque la mayoría de ellas son anecdóticas por la rareza con la que se presentan, mientras que en los demás casos se trata de enfermedades agudas o situaciones transitorias, por lo que la posible consecuencia en el riesgo cardiovascular es irrelevante.¹⁹

En el cuadro 9 se menciona las diversas enfermedades y fármacos que actúan como formas secundarias de hiperlipidemia en relación con la lipoproteína que se ve aumentada en el plasma como consecuencia de la enfermedad.¹⁸



LDL	HDL	VLDL	IDL	Quilomicrones
Hipotiroidismo	Alcohol	Obesidad	Mieloma múltiple	Enfermedad autoinmune
Síndrome nefrótico	Ejercicio	Diabetes mellitus tipo II	Gammapatía monoclonal	Diabetes mellitus tipo II
Colestasis	Exposición a hidrocarburos clorados	Enfermedad por almacenamiento de glucógeno	Enfermedad autoinmune	
Porfiria aguda intermitente	Fármacos: - estrógenos	Hepatitis	Hipotiroidismo	
Anorexia nerviosa		Alcohol		
Hepatoma		Insuficiencia renal		
Fármacos: - tiazidas		Síndrome de Cushing		
ciclosporinas - tegretol		Embarazo		
		Fármacos: estrógenos, bloqueadores beta, glucocorticoides, resinas fijadoras de ácidos biliares, ácido retinoico		

Cuadro 9. Formas secundarias de hiperlipidemia.¹⁸



Otro sistema de clasificación de las causas de hiperlipidemia secundaria, es el que toma como base el tipo de hiperlipidemia que se desarrolla, según la enfermedad que se presenta y el tipo de fármaco (Cuadro 10).¹⁹

Hipertrigliceridemia
Acromegalia
Alcohol
Derivación ileal
Diabetes mellitus
Embarazo y lactancia
Estrés, sepsis, quemaduras
Fármacos (betabloqueantes, estrógenos, glucocorticoides, isotretinoína, resinas de intercambio iónico, rosiglitazona, tiazidas)
Gammapatías monoclonales y linfomas
Glucogenosis
Hepatitis aguda
Insuficiencia renal crónica
Lipodistrofias
Lupus eritematoso sistémico
Obesidad y síndrome metabólico
SIDA y tratamiento antirretroviral con inhibidores de la proteasa
Síndrome de Cushing
Hipercolesterolemia (aumento de LDL)
Anorexia nerviosa
Colestasis
Fármacos (ciclosporina, inhibidores de la proteasa, pioglitazona, progestágenos, rosiglitazona, tiazidas ^(II))
Hepatocarcinoma
Hipotiroidismo
Porfiria aguda intermitente
Síndrome nefrótico

Cuadro 10. Principales causas de hiperlipidemia secundarias.¹⁹



a. Fármacos que ocasionan hiperlipidemia.

Muchos fármacos son capaces de inducir hiperlipidemias, ya que causan un impacto importante sobre el metabolismo de los lípidos y pueden llegar a ocasionar alteraciones en el perfil de las lipoproteínas (Cuadro 11 y 12).¹⁸

Estrógenos	Aumento de triglicéridos y *HDL-colesterol por una mayor síntesis hepática de VLDL. *HDL-colesterol por una disminución de la actividad de la lipasa hepática.
	Disminución de LDL-colesterol, por aumento de la actividad de receptores hepáticos para LDL.
Progestágenos	Aumento de LDL-colesterol.
	Contrarresta efectos de los estrógenos. ¹⁹

Cuadro 11. Principales fármacos del tratamiento hormonal sustitutivo que afectan el metabolismo de lípidos.¹⁹

Diuréticos tiazídicos	Aumento de triglicéridos y LDL-colesterol.
	Uso prolongado y a dosis bajas no modifican los lípidos plasmáticos.
Betabloqueantes	Aumento moderado de triglicéridos y disminución de HDL-colesterol.
	Selectivos con actividad simpaticomimética intrínseca, no modifican el perfil lipoproteico.
Alfabloqueantes	Efecto beneficioso, disminuyen las concentraciones de LDL-colesterol.
Bloqueantes de canales de calcio	Efecto neutro sobre los lípidos.

Cuadro 12. Principales antihipertensivos que afectan el metabolismo de lípidos.¹⁹



b. Fármacos antirretrovirales.

La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), que se encuentra compuesto por combinaciones de fármacos que incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y nucleótidos (ITIANt), inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITIAN) e inhibidores de la proteasa viral (IP), ha significado la aparición de un cuadro metabólico, que se caracteriza por la resistencia a la insulina, dislipidemia y alteraciones de la distribución de la grasa corporal con pérdida de grasa subcutánea y un relativo aumento de la grasa central, de la grasa de las mamas, y de la parte superior de la espalda (Cuadro 13).¹⁹

IP (inhibidores de la proteasa viral).	IP clásicos y análogos de la timidina, presentan, un mal perfil lipídico.
	Ritonavir, lopinavir, tripanavir. Inhiben degradación de la apo-B100, elevan producción de VLDL, e incrementan concentración de plasmática de triglicéridos.
	Atazanavir, saquinavir, duravir. Mejor perfil lipídico.
ITIAN (inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos).	Afectan metabolismo lipídico por un mecanismo de toxicidad mitocondrial.
	4dt. Incrementa niveles de colesterol plasmático y triglicéridos.
	Abacavir, tenofovir disminuyen niveles plasmáticos.



ITINAN (inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos).	Nevirapina, efavirenz. Aumentan la HDL-colesterol, secundario al incremento de la síntesis hepática de apoA-I.
	Aumento de triglicéridos.
	Mejoran la hipertrigliceridemia de los IP.
Agentes antirretrovirales de nuevas familias. Efecto neutro sobre el perfil lipídico, e incluso pueden mejorarlo.	Segunda generación: etravirina rilpivirina, alteran lípidos en menor medida.
	Inhibidores de nueva entrada: enfuvirtida, maraviroc.
	Proteína integrasa del HIV: raltegravir.

Cuadro 13. Principales fármacos antirretrovirales.¹⁹

3.4 Diagnóstico.

Las hiperlipidemias se diagnostican midiendo los lípidos en suero, aunque se puede sospechar, con los hallazgos físicos característicos en la exploración.²⁹

Las bases para los estudios de diagnóstico y tratamiento de los trastornos de los lípidos fueron convenidas por un grupo de expertos del *Adult Treatment Panel (ATP)*, convocado por el *National Cholesterol Education Program (NCEP)* del *National Heart Lung and Blood Institute*, de Estado Unidos. Los lineamientos, publicados en el 2001, recomiendan que a todos los adultos de más de 20 años de edad se practiquen un perfil lipídico de colesterol, triglicéridos, LDL-colesterol y HDL-colesterol, después de un ayuno nocturno de 12 horas. Para obtener los niveles de colesterol total y los triglicéridos en el plasma se determinan enzimáticamente y después se cuantifica el colesterol del sobrenadante tras la precipitación de las lipoproteínas que contienen apo-B para medir las HDL-colesterol. Mientras que las LDL-colesterol se calculan utilizando la ecuación de Friedewald:

$$LDL\text{-colesterol} = \text{colesterol total} - (\text{triglicéridos}/5) - HDL\text{-colesterol}.$$



VLDL-colesterol se calcula al dividir los triglicéridos entre cinco y esto refleja la relación de colesterol/triglicéridos en las partículas de VLDL. La ecuación anterior es exacta si la prueba se realiza con ayuno de 12 horas y si los triglicéridos no rebasan los 300mg/dL aproximadamente, no puede ser utilizada si los triglicéridos rebasan los 400mg/dL. En estos casos para la cuantificación de LDL-colesterol, es necesario la utilización de técnicas de centrifugación u otras cuantificaciones directas de LDL-colesterol.¹⁸

La importancia del diagnóstico es determinar el tipo lipoproteínas que se encuentran aumentadas o disminuidas, para poder llevar a cabo una clasificación. La propuesta por Fredrickson (Cuadro 6) y la OMS (Cuadro 4), basada en fenotipos, sigue vigente, aunque está siendo reemplazado por el complejo campo de las hipertrigliceridemias. La detección de una hiperlipidemia, deberá complementarse con la anamnesis y la exploración física del paciente, con hincapié en los siguientes puntos:

- *Hábitos personales:* Consumo de tabaco, alcohol, dieta, estilo de vida, ejercicio físico, estrés y variaciones del peso corporal.
- *Toma de medicamentos:* Aquellos que puedan influir directamente sobre los lípidos, la glucemia y la presión arterial (betabloqueantes, tiazidas, glucocorticoides).
- *Antecedentes personales:* Búsqueda de manifestaciones subjetivas de isquemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus y otros procesos causantes de hiperlipidemias secundarias (hipotiroidismo, síndrome nefrótico, cirrosis biliar).
- *Antecedentes familiares:* Arterioesclerosis, hiperlipidemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad.¹⁹



3.5 Tratamiento.

En general el tratamiento estará indicado para todos aquellos individuos con enfermedad cardiovascular (prevención secundaria) y para algunos sin ella (prevención primaria).²⁹ El tratamiento de las hiperlipidemias debe acompañarse de la detección y control de los factores de riesgo.¹⁹

3.5.1 Tratamiento no farmacológico.

3.5.1.1 Recomendaciones dietéticas.

La dieta es el principal factor exógeno que influye directamente sobre los lípidos plasmáticos y el tratamiento inicial de cualquier hiperlipidemia debe ser la modificación de la dieta.¹⁹ Se debe evaluar el tipo de dieta y hacer sugerencias y modificaciones. Cuando existe una mayor concentración de LDL-colesterol habrá que restringir el consumo de grasas saturadas y colesterol en los alimentos. En la hipertrigliceridemia, también deberá limitarse el consumo de azúcares simples. Para la hipertrigliceridemia grave, es decisiva la restricción de toda ingesta total de grasas. La dieta que más se utiliza para disminuir el valor de la LDL-colesterol, es la “dieta del paso 1” ideada por la American Heart Association.

Dieta de paso 1.

Grasa total < 30% calorías

- Grasa saturada < 10% poliinsaturada < 10% monoinsaturadas < 10%.
- Carbohidrato 50 - 60 % cal. Proteína 10-20% cal. Colesterol <300mg/día.

Las calorías totales deben ser calculadas según el peso deseable.¹⁸



3.5.1.2 Pérdida de peso y ejercicio.

El tratamiento de la obesidad, tiene una trascendencia favorable en los valores de lípidos plasmáticos, tienden a disminuir los valores de triglicéridos y los de HDL-colesterol aumentan en obesos, después de la disminución ponderal. El ejercicio aeróbico regular tiene un efecto positivo en los lípidos en gran medida por la disminución ponderal acompañante. Los ejercicios aeróbicos solo incrementan muy poco los valores plasmáticos de HDL-colesterol, pero generan beneficios cardiovasculares que rebasan los efectos en los valores lipídicos.¹⁸

3.5.2 Tratamiento farmacológico.

En base a las recomendaciones dietéticas, se espera una reducción de la colesterolemia del 10-15% sobre las cifras basales. Si al cabo de 8 semanas de dieta no se han alcanzado los objetivos terapéuticos, se añadirá un tratamiento farmacológico. En las hiperlipidemias de alto riesgo, el tratamiento farmacológico se pautará desde el principio, junto con la dieta.¹⁹

3.5.2.1 Hipolipemiantes.

Los hipolipemiantes es un grupo heterogéneo de fármacos que tiene en común el actuar por distintos mecanismos de acción sobre los lípidos, mejorando así el perfil lipídico. Esta mejora no sólo es por el descenso de algunas fracciones lipídicas (colesterol y triglicéridos), además pueden mejorar los niveles de colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad o de HDL.³⁹

Estos fármacos, que son principalmente usados para el control de las hiperlipidemias, permiten la posibilidad de asociarse entre ellos con el fin de



complementarse en la consecuencia del objetivo marcado o de suplementarse en el control de las diferentes fracciones lipídicas (Cuadro 14).³⁹

Tratamiento	Descenso LDL (%)	Incremento HDL (%)	Disminución triglicéridos (%)
Monoterapia			
Estatinas	25-63	4-12	14-29
Ezetimiba	18-25	1	9
Resinas	10-18	3	Neutro o ↑
Ácido Nicotínico	10-20	14-35	30-70
Fibratos	4-21	11-13	30
Asociaciones			
Ezetimiba/Estatinas	55-70	10-15	30-35
Estatinas/Fenofibrato	40-45	15-20	50-55
Estatinas/Niacina	45-50	30-35	45-50

Cuadro 14. Efecto de los diferentes hipolipemiantes y sus asociaciones sobre las diferentes fracciones lipídicas.³⁹

La elección del fármaco adecuado estará en función de la fracción o fracciones lipídicas que se tengan que modificar, y de la tolerabilidad por parte del paciente. Algunos de los fármacos pueden modificar el fenotipo de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), haciendo que su fenotipo de lipopartícula LDL pequeña y densa, frecuente en los pacientes diabéticos y con síndrome metabólico, se modifique a un fenotipo de lipopartícula de LDL de mayor tamaño y menor densidad y, por lo tanto, menos aterogénica.³⁹



La verdadera importancia de los fármacos hipolipemiantes está dada por la disminución del riesgo de sufrir eventos cardiovasculares. El empleo de estos fármacos, en sujetos que no han sufrido un evento cardiovascular (Prevención Primaria) como en aquellos que ya han sufrido un evento cardiovascular (Prevención Secundaria). Por esta razón y dado el diferente riesgo absoluto que presentan los sujetos en prevención secundaria respecto a aquellos en prevención primaria, la reducción del riesgo absoluto será superior en los sujetos en prevención secundaria.³⁹

Las indicaciones de los fármacos hipolipemiantes vienen determinadas por aquellas enfermedades para las que han sido aprobados (Cuadro 15).³⁹

Inhibidor selectivo de la absorción de colesterol	
Ezetimiba	Asociada a las estatinas en la hipercolesterolemia primaria y familiar homocigótica o en monoterapia si no se toleran las estatinas o están contraindicadas; sitosterolemia homocigótica.
Resinas de intercambio iónico	
Colestipol	Hiperlipidemias, sobre todo tipo IIa.
Colestiramina	Hiperlipidemia, sobre todo de tipo IIa; prevención primaria de la ECV en varones de 35-59 años con hipercolesterolemia primaria; prurito asociado con obstrucción biliar parcial y cirrosis biliar primaria; trastornos diarreicos.
Filicol	Hiperlipidemia primaria mixta (en combinación con fármacos con acción sobre los triglicéridos); prurito asociado a obstrucción biliar parcial.



Fibratos	
Bezafibrato	Hiperlipidemia de tipo IIa, IIb, III, IV y V.
Fenofibrato	Hiperlipidemia de tipo IIa, IIb, III, IV y V.
Gemfibrozilo	Hiperlipidemia de tipo IIa, IIb, III, IV y V; prevención primaria en la ECV en varones con hiperlipidemia.
Estatinas	
Atorvastatina	Hipercolesterolemia primaria, hipercolesterolemia familiar heterocigótica y homocigótica e hiperlipidemia combinada (mixta).
Rosuvastatina	Hipercolesterolemia primaria, (tipo IIa, incluida la hipercolesterolemia familiar heterocigótica), hiperlipidemia mixta (tipo IIb) o hipercolesterolemia familiar homocigótica.
Simvastatina	Hipercolesterolemia primaria, hipercolesterolemia familiar homocigótica o hiperlipidemia combinada (mixta). Prevención de los episodios cardiovasculares de pacientes con ECV ateroesclerótica o diabetes mellitus. Cardiopatía coronaria.
Fluvastatina	Hipercolesterolemia primaria o hiperlipidemia combinada (mixta-tipos IIa y IIb); para frenar la progresión de la aterosclerosis coronaria en la hipercolesterolemia primaria y la enfermedad coronaria concomitante; prevención de los episodios coronarios después de la intervención coronaria percutánea.
Lovastatina	Reducción de niveles elevados de colesterol total y colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria; enlentecimiento de la progresión del ateroescclerosis coronaria en pacientes hipercolesterolémicos con cardiopatía coronaria.



Pravastatina	Hipercolesterolemia primaria o hiperlipidemia primaria (mixta); prevención de las complicaciones cardiovasculares entre los pacientes con hipercolesterolemia; prevención de episodios cardiovasculares, en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o angina inestable; reducción de hiperlipidemia en pacientes en tratamiento inmunosupresor tras un trasplante de órgano sólido.
Otros	
Ácido Nicotínico	Asociada a la estatina en hiperlipidemia o utilizado por si solo si no se tolera la estatina.
Omega-3	Complemento para la reducir los triglicéridos plasmáticos en la hipertrigliceridemia grave.

Cuadro 15. Indicaciones aprobadas para los fármacos hipolipemiantes.³⁹

Toda acción farmacológica hipolipemiante debe ir acompañada de las adecuadas modificaciones en los estilos de vida. Sin embargo, estas indicaciones aprobadas de los diferentes fármacos hipolipemiantes no determinan en que pacientes en concreto se han de emplear, cual fármaco será el de elección y, en el supuesto de que este sea titulable, sea de emplear.

El empleo de los fármacos hipolipemiantes, al igual que ocurre con cualquier otro fármaco, implica la posibilidad de aparición de efectos secundarios, que pudieran ser peligrosos. (Cuadro 16).³⁹



Efectos adversos de los hipolipemiantes	
Ezetimiba	Trastornos gastrointestinales, cefalea, fatiga, mialgia. Raramente: reacciones de hipersensibilidad. Muy raramente: pancreatitis, colelitiasis, colecistitis, trombocitopenia de CK, miopatía y rabiomilosis.
Resinas	Estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, molestias gastrointestinales, la hipertrigliceridemia puede empeorar. Mayor tendencia hemorrágica.
Fibratos	
Bezafibrato y Fenofibrato	Trastornos digestivos, erupción, prurito. Con menos frecuencia: cefalea, fatiga, mareos, insomnio. Raramente: colelitiasis, hepatomegalia, colestasis, hipoglucemia, impotencia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, aumento del riesgo de hemorragia, alopecia, reacciones de fotosensibilidad, elevación de CK, miotoxicidad con particular riesgo en la insuficiencia renal.
Gemfibrozilo	Alteraciones gastrointestinales, cefalea, fatiga, vértigo, eczema, erupción. Con menos frecuencia: fibrilación auricular. Raramente: pancreatitis, apendicitis, alteración de la función hepática, mareos, parestesia, disfunción sexual, trombocitopenia, anemia, leucopenia, eosinofilia, acción contra la médula ósea, mialgia, miopatía, miastenia, miositis acompañada de aumento de CK, visión borrosa, dermatitis exfoliativa, alopecia y fotosensibilidad.



Estatinas

Con carácter general	<p>Cefalea, anomalías de la función hepática, parestesias, dolor abdominal, flatulencia, estreñimiento, diarreas, náuseas y vómitos.</p> <p>Mialgias, miositis y miopatía.</p> <p>Raramente: reacciones de erupción e hipersensibilidad.</p>
Atorvastatina	<p>Angina, insomnio, mareos, hipoestesia, artralgia, dolor de espalda.</p> <p>Con menor frecuencia: anorexia, malestar general, aumento de peso, amnesia, impotencia, trombocitopenia, acúfenos y alopecia.</p> <p>Raramente: pancreatitis, neuropatía periférica y edema periférico.</p> <p>Muy raramente: ictericia colestásica, hipoglucemia y síndrome de Stevens Johnson.</p>
Fluvastatina	<p>Insomnio.</p> <p>Muy raramente: disestesias, hipoestesia, neuropatía periférica, trombocitopenia, vasculitis, eczema, dermatitis, exantema bulloso y síndrome similar al lupus eritematoso.</p>
Lovastatina	<p>Las generales.</p>
Pravastatina	<p>Con menos frecuencia: fatiga, mareos, trastornos del sueño, micción anormal, disfunción sexual, trastornos visuales, alopecia.</p> <p>Muy raramente: pancreatitis, ictericia, necrosis hepática fulminante, neuropatía periférica, síndrome lúpico.</p>
Rosuvastatina	<p>Mareos y astenia, proteinuria.</p> <p>Raramente: ictericia, artralgia, y polineuropatía.</p>



Simvastatina	Alopecia, anemia, mareos, neuropatía periférica, astenia, hepatitis, ictericia, pancreatitis.
Otros	
Ácido Nicotínico	Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, pruritos, erupciones. Más raramente: taquicardia, palpitaciones, falta de respiración, edema periférico, cefalea, mareos, aumento del ácido úrico, hipofosfatemia, tiempo de protrombina prolongado y número reducido de plaquetas. Raramente: hipotensión, síncope, rinitis, insomnio, tolerancia reducida a la glucosa, mialgia, miopatía y miastenia. Muy raramente: anorexia, rabdomiolisis.
Omega-3	Dispepsia, náuseas.

Cuadro 16. Efectos adversos de los hipolipemiantes.³⁹

En base en las indicaciones aprobadas para los diferentes fármacos hipolipemiantes, se debe decidir cuál será el más conveniente, para cada caso. Por lo que es importante tener en cuenta el mecanismo de acción de los diferentes fármacos (Cuadro 17).³⁹

Ezetimiba	Disminuye la absorción intestinal del colesterol y de los esteroides disminuyendo la formación de quilomicrones. Aumento compensatorio parcial de la síntesis de colesterol y sobreexpresión de los receptores hepáticos de LDL.
------------------	---



Resinas	Aumenta la eliminación de los ácidos biliares en las heces debido a la interrupción de la recirculación enterohepática. Reducen el depósito de colesterol hepático produciéndose un aumento en la síntesis hepática de colesterol y una sobreexpresión de los receptores de LDL.
Estatinas	Disminuyen la síntesis de colesterol. Sobreexpresión de los receptores hepáticos de LDL.
Fibratos	Disminución de la producción de la ApoC-III e incrementan la producción de las ApoA-I, la ApoA-II, proteína transportadora de ácidos grasos, la actividad de la lipoproteínlipasa y la oxidación de ácidos grasos.
Ácido Nicotínico	Disminuye la liberación de los ácidos grasos libres e inhibe la acción de la diacilglicerolaciltransferasas, disminuyendo la síntesis de triglicéridos y de ApoB-100. Disminuye el catabolismo de las lipoproteínas de HDL.
Omega-3	Supresión de la lipogénesis hepática e incremento de la oxidación de los ácidos grasos tanto a nivel hepático como en el músculo esquelético.

Cuadro 17. Mecanismo de acción de los fármacos hipolipemiantes.³⁹

Los fármacos hipolipemiantes presentan diferentes acciones, tanto cualitativas como cuantitativas, sobre las fracciones lipídicas. Los fármacos hipolipemiantes han demostrado un mayor beneficio, tanto en la disminución del LDL-colesterol como en la reducción del riesgo cardiovascular, han sido las estatinas. Las estatinas han demostrado este efecto beneficioso tanto en prevención primaria como en prevención secundaria. Por ello, en la reducción del riesgo cardiovascular serán las estatinas los fármacos hipolipemiantes de elección, siempre que estén indicadas, no estén contraindicadas y sean bien toleradas.³⁹



Se debe utilizar la estatina según las condiciones de cada enfermedad, es decir, aquella con la potencia suficiente para alcanzar el nivel óptimo de LDL-colesterol. No todas las estatinas tienen la misma potencia (Cuadro 18).³⁹

	Reducción LDL-colesterol (%)	Incremento HDL (%)	Reducción triglicéridos (%)
Atorvastatina	26-60	5-13	17-53
Fluvastatina	26-36	3-11	12-25
Lovastatina	21-42	2-10	6-27
Pravastatina	22-34	2-12	15-24
Rosuvastatina	45-63	8-14	10-35
Simvastatina	26-47	8-16	12-34

Cuadro 18. Efecto de las estatinas sobre los lípidos.³⁹

El porcentaje de reducción de LDL-colesterol que se tenga que conseguir, indicara la estatina que se ha de usar para el inicio del tratamiento, además de la necesidad de valorar otras características.

Cuando se decide que estatina es la que mejor se adapta a las características del paciente, al tipo de hiperlipidemia y a la intensidad de la misma, se debe conocer a que dosis va a ser necesario administrarla. Generalmente se comienzan con dosis bajas o moderadas que hayan demostrado un efecto hipolipemiente aceptable, y en función a la respuesta individual a la misma y de la aparición o no de efectos adversos, seguir administrando hasta alcanzar el efecto hipolipemiente deseado.



Cuando no se alcanza el objetivo con la dosis máxima aprobada o de no tolerar la dosis necesaria, es necesario asociar otros fármacos que ayuden a alcanzar el objetivo de LDL-colesterol. El ezetimiba y las resinas son, fundamentalmente, los fármacos de elección. Las resinas presentan con mayor frecuencia efectos secundarios, relacionados principalmente con su intolerancia digestiva. Para el empleo de las resinas, es preciso que la toma de otros fármacos se separe de la toma de la misma, tomando el resto de fármacos o bien dos horas antes, o 4 horas después de la toma de la resina.³⁹



CAPÍTULO 4. RELACIÓN DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL CON LA HIPERLIPIDEMIA

Existe una relación bidireccional entre la enfermedad periodontal y la hiperlipidemia. Varios estudios señalan que los pacientes con enfermedad periodontal, tienen concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol, LDL y de triglicéridos, en comparación con sujetos sin enfermedad periodontal.^{40,41,42} Del mismo modo, los pacientes con diagnóstico de hiperlipidemia presentan niveles significativamente más altos de indicadores de enfermedad periodontal, que los sujetos con un metabolismo lipídico normal.^{43, 44}

4.1 Asociación entre la hiperlipidemia y periodontitis.

Basados en que la hiperlipidemia y la hiperglicemia son los principales factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular y que en años recientes se ha tenido evidencia de que la enfermedad periodontal también está asociada con diversas enfermedades relacionadas a la hiperlipidemia (obesidad, diabetes), se inician estudios buscando una asociación entre la periodontitis y la hiperlipidemia.

El primer estudio reportado en la literatura midió los niveles de lípidos en plasma y de glucosa en sangre, en 39 sujetos en ayunas con enfermedad periodontal, con un rango de edad entre 50-60 años, se compararon los resultados obtenidos con 40 sujetos control de la misma edad y sexo. Ambos grupos fueron sistémicamente sanos de acuerdo con su historial médico.



El estudio concluyó que, los datos obtenidos no permiten determinar si existe una relación entre la enfermedad periodontal, los niveles de lípidos en plasma y glucosa en sangre.⁴⁵

Posteriormente se llevó a cabo un estudio en 40 pacientes con periodontitis, que al momento no sabían que presentaban hiperlipidemia. Para la evaluación periodontal se levantó un índice de necesidades de tratamiento periodontal (CPITN siglas en inglés). Mientras que para la medición de lípidos se tomaron muestras de sangre para su correspondiente análisis. Sus resultados mostraron que la HDL y LDL colesterol fueron más altas en pacientes con periodontitis, pero no tuvieron diferencia significativa con los controles.

Llegaron a la conclusión de que la hiperlipidemia puede estar asociada a la periodontitis en sujetos sanos. Sin embargo, no está del todo claro si la periodontitis causa aumento en los niveles de lípidos en la sangre o si la hiperlipidemia es un factor de riesgo para que se presente la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular.⁴⁶

Otro estudio publicado en el mismo año, también buscó verificar la relación que existe entre el aumento de los niveles de lípidos en sangre y la enfermedad periodontal. Para este estudio se seleccionaron 60 individuos, que se dividieron en dos grupos, un grupo con pacientes que tenían periodontitis y el otro grupo pacientes sin periodontitis. Para esto se llevó a cabo un examen periodontal donde se evaluaron la profundidad al sondeo, la pérdida clínica de inserción y los índices gingivales y de placa. Además, se tomó una muestra de sangre para su análisis.



Encontrando que los niveles de colesterol y triglicéridos en pacientes con periodontitis fueron mayores, pero no fueron estadísticamente diferentes de los pacientes sanos. Con base en los resultados que obtuvieron, concluyeron que no existía una relación significativa entre la enfermedad periodontal y los niveles de colesterol.⁴⁷ Al igual que otros estudios^{48, 49} han rechazado esta relación.

Sin embargo, otros estudios han demostrado que si existe una asociación. Un estudio, cuyo objetivo fue investigar la asociación entre los niveles de lípidos séricos y la periodontitis, así como la asociación con el peso corporal. Fue llevado a cabo en 1297 pacientes menores de 50 años de edad, con periodontitis evaluada por la presencia de dientes con bolsas periodontales profundas. Fueron tomadas muestras de sangre para el análisis de los niveles séricos de triglicéridos, HDL y LDL-colesterol.

En este estudio los niveles de lípidos séricos, no tuvieron asociación con la enfermedad periodontal en los sujetos con peso normal. Sin embargo, los sujetos con obesidad, presentaron niveles de triglicéridos séricos altos y un nivel bajo de HDL-colesterol, lo que implica que pudieran estar en mayor riesgo de presentar enfermedad periodontal.⁵⁰

Otro estudio reciente que se realizó para poder determinar la relación entre la periodontitis crónica y los niveles de lípidos en sangre. Para ello se seleccionaron 90 pacientes (45 con periodontitis crónica y 45 sanos). Se les realizó sondeo periodontal, excluyendo los terceros molares. Se les tomaron muestras de sangre para análisis de triglicéridos y lípidos.



Los resultados demostraron que el colesterol total y los niveles de triglicéridos fueron significativamente mayores en los pacientes con periodontitis en comparación con los sujetos sanos. En contraste los niveles de LDL y HDL-colesterol fueron mayores en el grupo experimental, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa, Por lo que la hiperlipidemia puede estar asociada con la enfermedad periodontal.⁵¹

De igual manera otros estudios^{52,53} han confirmado la relación entre la periodontitis crónica y el aumento en el nivel de lípidos, sin embargo, todos estos estudios tenían distintos diseños, tamaños de muestras diferentes, metodologías para el diagnóstico de la enfermedad periodontal y el análisis de los niveles de lípidos fueron diferentes en cada uno de ellos.

4.2 Estado periodontal en sujetos con hiperlipidemia.

La asociación entre los lípidos plasmáticos y la enfermedad periodontal ha sido estudiada sobre todo en pacientes con periodontitis crónica, pero poco son los datos en relación con el estado periodontal de los pacientes con hiperlipidemia.⁵⁴

Un estudio evaluó 51 pacientes con hiperlipidemia diagnosticada y 47 sin la enfermedad. Se tomaron niveles de triglicéridos en plasma, colesterol total, así como, LDL-colesterol y HDL-colesterol. Del mismo modo se evaluaron parámetros periodontales, como el índice de placa (IP), la profundidad del sondaje (PD), el nivel de inserción clínica (NIC) y el porcentaje de sitios con sangrado al sondaje (BOP siglas en inglés [%]).



Obteniendo que los parámetros periodontales en los pacientes con hiperlipidemia fueron significativamente mayores que el de los pacientes sanos. Por lo que los pacientes hiperlipidémicos son más propensos a desarrollar alguna afectación en el periodonto.⁵⁵

Posteriormente se realizó un estudio en 60 pacientes mujeres, 30 diagnosticadas con hiperlipidemia y 30 sanas. El objetivo de este estudio fue evaluar el estado periodontal en pacientes con hiperlipidemia y así determinar si existe alguna asociación entre las dos enfermedades. Para esto se evaluaron en ambos grupos el índice de masa corporal (IMC) y los niveles de triglicéridos, el colesterol total, LDL-colesterol y HDL-colesterol en plasma, mediante la toma de muestras de sangre. Se evaluaron parámetros periodontales como el IP, PD, NIC y BOP (%).

Las mujeres con hiperlipidemia mostraron parámetros periodontales mayores en comparación con el grupo de mujeres sanas. Sin embargo, debido a que el tamaño de la población de estudio fue pequeño, la asociación exacta entre la hiperlipidemia y la enfermedad periodontal no es del todo claro.⁵⁶

Recientemente se publicó un artículo cuyo objetivo principal fue evaluar el estado de salud del periodonto en pacientes con hiperlipidemia y así determinar si hay una relación entre las dos enfermedades. Este estudio se realizó en pacientes que estaban diagnosticados con hiperlipidemia pero que desconocían si padecían la enfermedad periodontal. Se evaluaron 60 sujetos con hiperlipidemia y 60 sanos. Se tomaron muestras de sangre para la evaluación de triglicéridos, colesterol total y LDL-colesterol y HDL-colesterol. Del mismo modo se evaluaron parámetros periodontales.



Los resultados arrojaron que los parámetros periodontales fueron mayores para los pacientes con hiperlipidemia en comparación con los pacientes sanos, una hiperlipidemia mal controlada también ocasionó una mayor destrucción del periodonto. Existe una relación cíclica entre los niveles de lípidos, la periodontitis y la salud sistémica.

Con base en estos estudios, los médicos y los dentistas deben de tener en cuenta que una existe entre ambas enfermedades, sobre todo en el momento en el que se decide comenzar un tratamiento.⁵⁷

4.3 Efecto de la terapia periodontal no quirúrgica en los lípidos séricos en pacientes con hiperlipidemia y enfermedad periodontal.

Existen en la literatura pocos estudios que sugieren que el control de la enfermedad periodontal puede llevar a una disminución de los lípidos sanguíneos en pacientes con hiperlipidemia.

Un artículo evaluó el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico en pacientes con periodontitis crónica e hiperlipidemia. Se evaluaron 30 pacientes don hiperlipidemia y periodontitis crónica, fueron asignados al azar en un grupo de estudio y un grupo control. El grupo de estudio recibió instrucciones de higiene oral y se les realizo raspado y alisado radicular de los dientes que lo necesitaban, mientras que al grupo control solo se les dio instrucciones de higiene oral. Ambos grupos se les tomó muestras de sangre para el análisis de niveles de lípidos y también se midieron los parámetros periodontales. Como resultados obtuvieron que el grupo estudio mostro una disminución significativa en los niveles de LDL junto con una disminución en los parámetros periodontales, en comparación con los parámetros iniciales. El grupo control



solo mostró disminución en parámetros periodontales de índice de placa e índice gingival.

La terapia periodontal no quirúrgica local, mostró una mejoría en la salud periodontal, con una disminución significativa de niveles de LDL en pacientes con hiperlipidemia y periodontitis crónica. Concluyendo que la terapia periodontal no quirúrgica local, puede ser un coadyuvante en el control de la hiperlipidemia.⁵⁸

4.4 Tratamiento de la periodontitis y la hiperlipidemia con medicamentos.

4.4.1 Estatinas.

El impacto de las estatinas sobre la salud periodontal, permanece en gran medida inexplorada.

El primer artículo reportado hace una evaluación del efecto del tratamiento periodontal en el fluido sérico y gingival crevicular midiendo los niveles de citocinas proinflamatorias en pacientes hiperlipidémicos con periodontitis. Su estudio abarcó 52 pacientes con hiperlipidemia y periodontitis y 28 pacientes con periodontitis, pero sistémicamente sanos. Fueron tratados con tratamiento periodontal no quirúrgico consistente en raspado y alisado radicular y la administración de estatinas. Determinan que la combinación de la terapia periodontal y el tratamiento antilipémico puede proveer efectos benéficos en el control metabólico e inflamatorio de la hiperlipidemia.⁵⁹

Posteriormente existe un estudio que también evaluó el estado periodontal en pacientes con hiperlipidemia, con tratamiento de estatinas. Realizó un estudio



transversal con 94 pacientes con hiperlipidemia, de los cuales 50 recibieron tratamiento con estatinas y 44 sin tratamiento farmacológico y un grupo de control formado por 46 individuos sanos. Se evaluaron parámetros periodontales y se tomaron muestras de sangre para el análisis de triglicéridos, colesterol total, LDL-colesterol y HDL-colesterol.

Se encontró que los parámetros periodontales de PD y IG fueron significativamente mayores en los pacientes con hiperlipidemia sin tratamiento farmacológico, en comparación con los sujetos sanos y el grupo de pacientes con hiperlipidemia bajo tratamiento con estatinas. Los parámetros periodontales entre los pacientes con tratamiento farmacológico de estatinas y el grupo de pacientes sanos no difirieron significativamente. Se concluyó que las estatinas tienen un impacto positivo en la salud periodontal, además de controlar los niveles de lípidos.⁵⁴

Posteriormente se publicó un estudio que trató de evaluar la asociación del consumo de estatinas en hiperlipidemia con el estado periodontal. Se llevó a cabo un estudio transversal en 150 participantes, entre estos 50 individuos sanos, 50 pacientes con hiperlipidemia sin tratamiento farmacológico y 50 pacientes con tratamiento farmacológico de estatinas, durante un periodo de 3 meses. Se evaluaron parámetros periodontales y niveles de lípidos en plasma.

Encontraron que los pacientes con hiperlipidemia sin tratamiento, tuvieron mayor enfermedad periodontal, comparados con los pacientes hiperlipidémicos con tratamiento de estatinas y los sanos.



Concluyeron que las estatinas pueden tener un efecto antiinflamatorio que beneficia en el tratamiento de la enfermedad periodontal.⁶⁰

En el mismo año existe otro estudio en el cual evaluaron la respuesta del tratamiento periodontal no quirúrgico en pacientes con hiperlipidemia y si el uso de estatinas en estos pacientes influye en la respuesta al tratamiento.

Este estudio lo realizaron en 107 sujetos con periodontitis crónica, 35 sujetos normolipidémicos, 36 con hiperlipidemia sin tratamiento farmacológico y 36 hiperlipidémicos con tratamiento de estatinas. Se evaluaron parámetros periodontales y niveles de lípidos en plasma.

Obtuvieron como resultados que los sujetos normolipidémicos y el grupo de pacientes con hiperlipidemia con tratamiento de estatinas mostraron una mejoría significativa en los parámetros periodontales, en comparación con los hiperlipidémicos sin tratamiento.

Concluyeron que las estatinas parecen mejorar la respuesta clínica del tratamiento periodontal en comparación con lo que no están bajo tratamiento farmacológico con estatinas, esto se debe a que los altos niveles de lípidos en sangre son perjudiciales para la resolución de la inflamación post-tratamiento periodontal. Los resultados del estudio sugieren un posible papel coadyuvante de las estatinas en el tratamiento periodontal que merece estudios futuros.⁶¹

4.4.2 Simvastatina.

Las estatinas pueden tener una influencia a nivel periodontal por tres mecanismos diferentes:



- I. Efecto hipolipidémico que da lugar a una mejoría indirecta de los parámetros periodontales por la disminución de los valores de lípidos.⁶²
- II. Ejercen una acción antiinflamatoria.^{54,63,64}
- III. Efecto sobre el metabolismo óseo, aunque los resultados de este último han sido motivo de controversias.^{65,66}

La estatina en la que se ha visto y estudiado el tercer mecanismo es la simvastatina, un artículo publicado en el presente año, en el que evaluaron si el consumo de la simvastatina y la hiperlipidemia están asociados con la enfermedad periodontal y el metabolismo óseo.⁶²

Los resultados sugieren que la ingesta de simvastatina en la hiperlipidemia se asocia con un aumento en el metabolismo óseo, y esto podría inhibir la resorción ósea y la pérdida de inserción periodontal, presentes en la enfermedad periodontal.⁶²



CONCLUSIONES

- La asociación entre hiperlipidemia y la enfermedad periodontal es contradictoria, ya que algunos estudios la apoyan y otros la rechazan. Las diferencias pueden deberse a la poca cantidad de estudios, o a el tipo de estudio que se llevó, a cabo, al tamaño de las muestras, las diferentes metodologías para el diagnóstico de las enfermedades. Por lo que es necesario más estudios para conocer realmente la relación de ambas.
- Los sujetos con hiperlipidemia, presentan una mayor prevalencia de enfermedad periodontal, debido a que los parámetros periodontales como el índice de placa (IP), profundidad del sondaje (PD), nivel de inserción clínica (NIC) y porcentaje de sitios con sangrado al sondaje (BOP), se encuentran aumentados. Sin embargo, no está claro si la periodontitis provoca un aumento en los niveles de lípidos plasmáticos o la hiperlipidemia es un factor de riesgo para la enfermedad periodontal.
- Las estatinas mejoran la respuesta al tratamiento periodontal no quirúrgico, ya que pueden presentar efectos antiinflamatorios, además de controlar los niveles de lípidos.
- La simvastatina puede inhibir la resorción ósea y la pérdida de inserción periodontal, de la enfermedad periodontal.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000* 1994; 5: 78-111.
2. Slots J. Periodontology: Past, Present, Perspectives. *Periodontol 2000* 2013; 62: 7-19.
3. Tonetti MS, Van Dyke TE. Working group 1 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: Consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol* 2013; 40 (Suppl 14): S24-9.
4. Lindhe J, Ranney R, Lamster I, Charles A, Chung CH-P, Flemming T, et al. Consensus report: Chronic Periodontitis. *Ann Periodontol* 1999; 4: 38-38.
5. Albandar, JM. Aggressive and acute periodontal diseases. *Periodontol 2000* 2014; 65: 7-12
6. Lang NP, Bartold M, Culinan M, Jeffcoat M, Mombelli A, Murakami S, et al. Consensus report: Aggressive Periodontitis. *Ann Periodontol*. 1999; 4: 53-53.
7. Newman GM, Takei H, Klokkevold RP, Carranza AF. Carranza's Clinical Periodontology 10a ed. México, D.F.: Editorial McGraw-Hill Interamericana; 2010. Pp. 100-106
8. Armitage GC, Cullinan MP. Comparison of the clinical features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000* 2010; 53: 12-27.
9. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4: 1-6.
10. Hou G-L, Tsai CC. Oral manifestations of agranulocytosis associated with methimazole therapy. *J Periodontol* 1988; 59: 244-248.



11. Lamster IB, Grbic JT, Bucklan RS, Mitchell-Lewis D, Reynolds HS, Zambon JJ. Epidemiology and diagnosis of HIV-associated periodontal diseases. *Oral Dis* 1997; 3(Suppl.): S141–S148.
12. Paster BJ, Russell MK, Alpagot T, Lee AM, Boches SK, Galvin JL, Dewhirst FE. Bacterial diversity in necrotizing ulcerative periodontitis in HIV-positive subjects. *Ann Periodontol* 2002; 7: 8–16.
13. Carlsson G, Wahlin Y-B, Johansson A, Olsson A, Eriksson T, Claesson R, Hañstroñm L, Henter J-I. Periodontal disease in patients from the original Kostman family with severe congenital neutropenia. *J Periodontol* 2006; 77: 744–751.
14. Dababneh R, Al-Wahadneh A, Hamadneh S, Khouri A, Bissada NF. Periodontal manifestation of leukocyte adhesion deficiency type I. *J Periodontol* 2008; 79: 764–768.
15. Alaluusua S, Kivitie-Kallio S, Wolf J, Haavio M-L, Asikainen S, Pirinen S. Periodontal findings in Cohen syndrome with chronic neutropenia. *J Periodontol* 1997; 68: 473–478.
16. Bailleul-Forestier I, Monod-Broca J, Benkerrou M, Mora F, Picard B. Generalized periodontitis associated with Chediak-Higashi syndrome. *J Periodontol* 2008; 79: 1263–1270.
17. Deas DE, Mackey SA, McDonnell HT. Systemic disease and periodontitis: manifestations of neutrophil dysfunction. *Periodontol* 2000 2003; 32: 82–104.
18. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's: Principles of Internal Medicine*. 17a. ed. México: Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, 2008. Pp. 2416-2429.
19. Farreras P, Rozman C. *Medicina interna*. 17a. ed. Barcelona España: Editorial Elsevier, 2012. Volumen II. Pp. 1730-1751.



20. Definición de lipoproteínas. Hallado en:

<http://www.definicionabc.com/salud/lipoproteinas.php>

21. Configuración de la apolipoproteínas. Hallado en:

<http://tomas.valdes.eresmas.net/figuraweb/apoproteinas.htm>

22. Feduchi, E, Blasco I, Romero C, Yañez, E. Bioquímica. Conceptos esenciales. 1a. ed. Madris: Editorial Medica Panamericana, 2010. Pp. 42-54 y 256-261

23. Champe PC, Harvey AR, Ferrier RD. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry. 4a. ed. Baltimore, USA. Editorial Lippincott Williams & Wilkins, 2008. Pp.219-220

24. Riesgo cardiovascular en la dislipidemia de la diabetes tipo II. Hallado en: <http://hospitalwebquest.wikispaces.com/Riesgo+Cardiovascular+en+la+Dislipidemia+de+la+Diabetes+Tipo+2?showComments=1>

25. Características principales de las lipoproteínas. Hallado en: <http://www.bianoti.com/gallery-vldl-structure.html>

26. Daniels TF, Killinger KM, Michal JJ, Wright RJ Jr, Jiang Z. Lipoproteins, cholesterol homeostasis and cardiac health. Int J Biol Sci 2009; 5: 474-488.

27. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. JAMA 1986; 256(20): 2835-2838.

28. Aguilar CA, Gómez FJ, Lerman I, Vázquez C, Pérez O, Posadas C. Diagnóstico y tratamiento de las Dislipidemias; Postura de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Rev Endocrinol Nutr 2004; 12(1): 7-41. Hallado en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2004/er041b.pdf>



29. Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berwits M. El Manual Merck de Diagnóstico y Tratamiento. 11a. ed. Madrid: Editorial Elsevier, 2007. Pp. 1414-1430.
30. Xantoma tendinoso en tendón de Aquiles. Hallado en: <http://image.slidesharecdn.com/xantomas-140602004624-phpapp01/95/xantomas-11-638.jpg?cb=1401670043>
31. Hiperlipoproteinemias. Hallado en: <http://www.encyclopediadermatologica.com/Atlas/Enfermedades/Sistematicas%20hiperlipoproteinemias/>
32. Xantelasma. Hallado en: <http://www.angelarteaga.es/es/xantelasma-c-16.php>
33. Colesterol familiar. Hallado en: https://www.cholesterolfamiliar.org/wpimages/wp82f4a6d0_05_06.jpg
34. Xantomas tendinosos en manos. Hallado en: <http://image.slidesharecdn.com/xantomas-140602004624-phpapp01/95/xantomas-10-638.jpg?cb=1401670043>
35. Receptor LDL. Hallado en: <https://www.rpi.edu/dept/bcbp/molbiochem/MBWeb/mb2/part1/chime/ldlreceptor/ldl-index.html>
36. What is Biochemistry-Dysbetalipoproteinemia. Hallado en: <http://www.medicalrealm.net/what-is-biochemistry---dysbetalipoproteinemia.html>
37. Dislipidemia. Hallado en <http://es.slideshare.net/saitam03/dislipemia-7>
38. Hipercolesterolemia familiar. Hallado en: <https://www.cholesterolfamiliar.org/hipercolesterolemia-familiar/diagnostico-clinico-y-genetico-de-la-hf/>



39. Serrano CA. Indicaciones de los hipolipemiantes. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2010; 34: 41-48.
40. Cutler CW, Shinedling EA, Nunn M, Jotwani R, Kim BO, Nares S, et al. Association between periodontitis and hiperlipidemia: ¿Cause or effect? *J Periodontol* 1999; 70: 1429-1434.
41. Penumarthy S, Penmetsa GS, Mannem S. Assessment of serum levels of triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol in periodontitis patients. *J Indian Soc Periodontol* 2013; 17: 30–35.
42. Sandi RM, Pol KG, Basavaraj P, Khuller N, Singh S. Association of serum cholesterol, triglyceride, high and low density lipoprotein (HDL and LDL) levels in chronic periodontitis subjects with risk for cardiovascular disease (CVD): A cross sectional study. *J Clin Diagn Res* 2014; 8: 214–216.
43. Lee JB, Yi HY, Bae KH. The association between periodontitis and dyslipidemia based on the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Periodontol* 2013; 40: 437–442.
44. Noack B, Jachmann I, Roscher S, Sieber L, Kopprasch S, Lück C, et al. Metabolic diseases and their possible link to risk indicators of periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71: 898–903.
45. Losche W, Karapetow F, Pohl A, Pohl C, Kocher T. Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 537-541.
46. Moeintaghavi A, Haerian-Ardakani A, Talebi-Ardakani M, Tabatabaie I. Hyperlipidemia in patients with periodontitis. *J Contemp Dent Pract* 2005; 6: 78–85.



47. Machado ACP, Quirino MRS, Nascimento LFC. Relation between chronic periodontal disease and plasmatic levels of triglycerides, total cholesterol and fractions. *Braz Oral Res* 2005; 19: 284-289.
48. Korhonen S, Saxlin T, Suominen L, Jula A, Knuuttila M, Ylostalo P. Serum cholesterol ratios and periodontal infection: results of the Health 2000 Survey. *J Clin Periodontol*. 2011; 38(9): 787–794.
49. Hamissi J, Shahsavarani MT, Hamissi H. A Comparison of Serum Lipid Profile between Periodontitis. Patients and Healthy Individuals. *Iran Red Crescent Med J*. 2011; 13(4): 283-284.
50. Saxlin T, Suominen-Taipale L, Kattainen A, Marniemi J, Knuuttila M, Ylöstalo P. Association between serum lipid levels and periodontal infection. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 1040–1047.
51. Golpasand HL, Zakavi F, Hajizadeh F, Saleki M. The Association between Hyperlipidemia and Periodontal Infection. *Iran Red Crescent Med J* 2014; 16(12): 1-4.
52. Katz J, Chaushu G, Sharabi Y. On the association between hypercholesterolemia, cardiovascular disease and severe periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2001; 28(9): 865–868.
53. Katz J, Flugelman MY, Goldberg A, Heft M. Association between periodontal pockets and elevated cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Periodontol* 2002; 73(5): 494–500.
54. Sangwam A, Tewari S, Singh H, Sharma RK, Narula SC. Periodontal status and hiperlipidemia: Statin users versus non-users. *J Periodontol* 2013; 84: 3-12.
55. Fentoğlu O, Oz G, Taşdelen P, Uskun E, Aykaç Y, Bozkurt FY. Periodontal status in subjects with hyperlipidemia. *J Periodontol* 2009; 80: 267–273.



-
56. Awartani F, Atassi F. Evaluation of periodontal status in subjects with hyperlipidemia. *J Contemp Dent Pract* 2010; 11: 33–40.
57. Shivakumar T, Patil VA, Desai MH. Periodontal status in subjects with hyperlipidemia and determination of association between hyperlipidemia and periodontal health: A clinicobiochemical study. *J Contemp Dent Pract* 2013; 14:785–789.
58. Tawfig A. Effects of non-surgical periodontal therapy on serum lipids and C-reactive protein among hyperlipidemic patients with chronic periodontitis. *J Int Soc Prev Community Den* 2015; 5(Suppl 1): S49-S56.
59. Fentoğlu Ö, Kirzioğlu FY, Özdem M, Kocak H, Sütçü R, Sert T. Proinflammatory cytokine levels in hyperlipidemic patients with periodontitis after periodontal treatment. *Oral diseases* 2012; 18: 299-306.
60. Sayar F, Fallah S, Akhondi N, Jamshidi, S. Association of serum lipid indices and statin consumption with periodontal status. *Oral diseases* 2016; 22: 775-780.
61. Sangwam A, Tewari S, Singh H, Sharma RK, Narula SC. Effect of hiperlipidemia on response to nonsurgical periodontal therapy: Statin users versus nonuser. *Eur J Dent* 2016; 10: 69-76.
62. Magan-Fernandez A, Papay-Ramírez L, Tomás J, Marfil-Alvarez R, Rizzo M, Bravo M, Mesa F. Association of simvastatin and hyperlipidemia with periodontal status and bone metabolism markers. *J Periodontol* 2014; 85: 1408-1415.
63. Fentoglu O, Köroglu BK, Kara Y, et al. Serum lipoprotein-associated phospholipase A2 and C-reactive protein levels in association with periodontal disease and hyperlipidemia. *J Periodontol* 2011; 82: 350-359



-
64. Suresh S, Narayana S, Jayakumar P, Sudhakar U, Pramod V. Evaluation of anti-inflammatory effect of statins in chronic periodontitis. Indian J Pharmacol 2013; 45: 391-394.
65. Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. Science 1999; 286: 1946-1949.
66. Hatzigeorgiou C, Jackson JL. Hydroxymethylglutarylcoenzyme A reductase inhibitors and osteoporosis: A meta-analysis. Osteoporos Int 2005; 16: 990-998.