
Efectos del Tratamiento Periodontal sobre el Perfil Aterosclerótico

Trabajo Final de Grado



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Facultat d'Odontologia

Elisabet Roca Millan
Universitat de Barcelona
Facultat d'Odontologia
Convocatoria: 7 de julio 2016

ÍNDICE

Resumen	1
Introducción	2
Objetivo.....	8
Diseño	9
Materiales y métodos	10
Resultados.....	12
Discusión	20
Conclusiones	23
Bibliografía	24
Anexos.....	29

RESUMEN

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), de origen multifactorial y principal causa de morbilidad en los países desarrollados, se ha visto asociada en los últimos años a la enfermedad periodontal; patología inflamatoria crónica con la que comparte algunos factores de riesgo. Los pacientes periodontales tienen mayor riesgo de padecer sucesos cardiovasculares futuros, existen distintos mecanismos biológicos capaces de explicar la posible relación causal entre ambas. Sin embargo, aún no está claro el efecto del tratamiento periodontal sobre el perfil aterosclerótico y la prevención de futuros eventos. El objetivo de esta revisión narrativa es establecer la relación entre ambas patologías y el efecto del tratamiento periodontal sobre los parámetros proteína C-reactiva (PCR), fibrinógeno, triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, IL-6, TNF- α y leucocitos totales. La evidencia científica analizada demuestra que, en pacientes con periodontitis, el tratamiento periodontal es efectivo cuando hay enfermedad cardiovascular, mejorando significativamente el perfil aterosclerótico, respecto a los pacientes sanos, en quienes sólo en casos aislados se observa mejora.

The atherosclerotic cardiovascular disease is the leading cause of morbidity and mortality in developed countries. This is a disease of multifactorial etiology that has been related to periodontal disease, a chronic inflammatory disease, because both share some risk factors and common biological features. It has been observed that periodontal patients have an increased risk to suffer future cardiovascular events, and various biological mechanisms can explain the possible causal association between both pathologies. However, the effect of the periodontal therapy on the atherosclerotic profile and on the prevention of future events has not been clearly demonstrated. The aim of this narrative review is to elucidate the link between these two diseases and to clarify the effect of the periodontal treatment on C-reactive protein, fibrinogen, triglycerides, total cholesterol, HDL, LDL, VLDL, IL-6, TNF- α and total white cells. The examined scientific evidence reveals that, in patients with periodontitis, periodontal treatment improves the atherosclerotic profile and that this improvement is significantly higher in patients with concomitant cardiovascular disease than in otherwise healthy patients.

INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial causada por microorganismos y caracterizada por la destrucción de los tejidos de soporte del diente; que incluyen la encía, el ligamento periodontal y el hueso alveolar, conocidos comúnmente como periodonto.¹⁻⁵ La presencia de biofilm o placa dental es necesaria, pero no suficiente, para inducir la periodontitis, ya que es la respuesta inflamatoria del huésped contra estos microorganismos la que acaba produciendo la destrucción tisular.^{1,6} En los últimos 20 años, se han realizado numerosas investigaciones que demuestran la asociación entre la enfermedad periodontal (EP) y las enfermedades sistémicas, especialmente la enfermedad cardiovascular y la diabetes.^{7,8}

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) constituye un grupo de patologías inflamatorias crónicas que afectan al corazón y a los vasos sanguíneos.^{9,10} Éstas incluyen la cardiopatía isquémica, las enfermedades cerebrovasculares isquémicas y arterial periférica.^{4,10} En la actualidad, es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los países industrializados, y de muerte en todo el mundo.^{3,9-12} Se conocen los efectos beneficiosos del control de factores de riesgo tradicionales de la ECVA, como la hipercolesterolemia, la hipertensión y el tabaquismo.³ Éstos solo explican, aproximadamente, la mitad de las muertes por estas patologías y la mitad de los sucesos cardiovasculares severos.⁹

Hay evidencia científica sobre el papel clave de la inflamación en el desarrollo de la ECVA; diversos estudios epidemiológicos apoyan la asociación entre altos niveles de marcadores inflamatorios con un mayor riesgo de padecer enfermedad cardiovascular, así como entre la EP y el estado de inflamación sistémica.^{3,4,9,10,13-15}

En los últimos 10 años numerosas publicaciones han analizado la relación entre ambas patologías y los mecanismos de interacción, sin embargo, no hay certeza suficiente para establecer una relación causal.^{3,4,9,10,13-15}

En base a estos conocimientos, se estudia el beneficio potencial del tratamiento periodontal en la ECVA, ya que podría representar una nueva oportunidad terapéutica.³

ATEROGÉNESIS

La aterosclerosis, patología vascular de mayor prevalencia, es un proceso inflamatorio arterial crónico generalizado y progresivo caracterizado por el engrosamiento de las capas íntima y media, y la pérdida de la elasticidad. Se inicia con la placa de ateroma, constituida por tejido conectivo, células musculares lisas, infiltrantes y lípidos. Se produce en respuesta a la lesión endotelial y su etapa más temprana, la estría grasa, puede comenzar en los primeros momentos de vida, en la infancia o juventud.¹⁶

El endotelio es crucial en el mantenimiento de la función cardiovascular óptima,^{5,17,18} regula el tono vascular, sintetiza y secreta moléculas, y controla la homeóstasis, la coagulación, y las respuestas inflamatoria y aterogénica.¹⁸

La hipercolesterolemia, el tabaquismo, la hipertensión y la diabetes reducen la vasodilatación y conducen a un estado pro-inflamatorio y pro-trombótico conocido como disfunción endotelial;¹⁶ característico de las enfermedades cardiovasculares y que precede a la aterosclerosis.^{5,16}

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) atraviesan las uniones intercelulares de la pared arterial, acumulándose en el espacio subendotelial en cantidades que regula el endotelio, pero un aumento en la concentración plasmática da lugar a un engrosamiento en la pared vascular. Estas moléculas se unen a proteoglicanos incrementando la permanencia en la pared, pudiendo ser oxidadas por los radicales libres. Las LDL oxidadas inducen disfunción endotelial e inician la aterogénesis.¹⁶

Las células de la lesión endotelial emiten señales pro-inflamatorias como la liberación de quimiocinas, la expresión de moléculas de adhesión celular, la activación de las células musculares lisas, y finalmente la apoptosis. La afectación de la pared del vaso conlleva al aumento en la agregación plaquetaria e inicia la formación de trombos “in situ”, pudiendo provocar la oclusión vascular.^{17,19}

Disfunción endotelial

1. Alteración de la regulación del tono vasomotor con predominio del tono vasoconstrictor
 2. Tendencia al engrosamiento de la pared vascular que puede ser debido a: aumento del número/tamaño de las células musculares lisas, y/o fibroblastos, disminución de su apoptosis y/o aumento de la síntesis de matriz extracelular
 3. Incremento de la permeabilidad endotelial con pérdida de la función de barrera selectiva
 4. Sobreexpresión de moléculas quimiotácticas y de adhesión, y respuesta elevada a citocinas
 5. Mayor tendencia a la agregación plaquetaria y a la adhesión de éstas a las células endoteliales
 6. Mayor tendencia a la coagulación e ineficaz fibrinólisis, aumentando el riesgo trombótico
-

Tabla 1. Características de la disfunción endotelial.

Las células T activadas migran al subendotelio promoviendo la producción de citocinas, especies reactivas de oxígeno y metaloproteinasas (MMPs). Los monocitos y leucocitos, en las placas, ingieren las LDL de las estrías constituyendo las células espumosas que aumentan la respuesta inflamatoria.^{14,19}

La degradación de la matriz extracelular por las MMPs estimulará la proliferación y migración de células musculares lisas hacia la íntima y la fibrosis, dando lugar a la lesión aterosclerótica madura. El crecimiento de la placa puede ocasionar la fisura de la pared vascular, poniéndose en marcha la cascada de coagulación y aumentando el riesgo de trombosis.^{14,19} Al evolucionar el proceso inflamatorio, la lesión se inestabiliza disminuyendo las células musculares y la producción de colágeno, ocasionando la posible ruptura de la placa.^{14,18}

ASOCIACIÓN ENTRE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA

Para poder establecer una asociación de causalidad entre dos enfermedades es necesario que se cumplan los criterios de Bradford: la asociación epidemiológica, la plausibilidad biológica (existencia de mecanismos científicos lógicos que expliquen esta relación) y el impacto del tratamiento de una enfermedad en la otra.¹³

En el caso de la EP y la ECVA se han propuesto distintos mecanismos capaces de explicar este vínculo. Múltiples estudios han determinado de manera estadísticamente significativa que los pacientes con periodontitis tienen un mayor riesgo de padecer ECVA; independientemente del resto de factores de riesgo.^{4,20,21} Aún así, son necesarios más ensayos intervencionistas bien diseñados, para poder observar el impacto real del tratamiento periodontal en la prevención de la ECVA.⁴

Los tres mecanismos propuestos que relacionan estas dos patologías son: la infección metastásica, la inflamación sistémica y la respuesta inmunológica del huésped.^{5,10,13}

Infección metastásica

En la periodontitis, la infección no sólo se limita a los tejidos, sino que es habitual la bacteriemia por la alteración de tejidos ulcerados tras el cepillado o la masticación, diseminándose los microorganismos y sus toxinas.^{10,13}

Las bacterias circulantes invaden células endoteliales y se difunden a vasos profundos. El endotelio infectado aumenta la liberación de quimiocinas proinflamatorias al lumen, activando los monocitos circulantes y promoviendo la adhesión y diapédesis de los macrófagos. Los leucocitos transmigrados pueden contener en su interior bacterias fagocitadas que suponen una segunda vía de propagación.¹⁷

Los productos secretados por macrófagos y células espumosas estimulan la proliferación de las células musculares lisas favoreciendo la formación de la placa de ateroma.¹⁷

Inflamación sistémica

Generalmente, cuando las bacterias llegan a la circulación son eliminadas. Sin embargo, algunas de ellas pueden persistir en localizaciones distantes mediante sus factores de virulencia, que actúan como antígenos (Ag) solubles pudiendo desencadenar una inflamación sistémica.¹³

Son las células linfocitarias, las endoteliales y los hepatocitos quienes, al detectar la presencia de estos Ags, segregan moléculas proinflamatorias como citocinas o proteína C reactiva (PCR). Estos mediadores producidos por los tejidos (IL-1 β , IL-6, TNF- α y PGE₂) pueden llegar a la circulación y potenciar el estado de inflamación sistémica.^{7,13}

Este contexto puede generar disfunción endotelial y contribuir a la aterogénesis o a otros sucesos cardiovasculares adversos.^{5,10,13}

Respuesta inmunológica

Si la lesión periodontal aguda persiste, las células dendríticas presentan Ags bacterianos a las células B del sistema adaptativo. Estos linfocitos son los encargados de la inmunidad humoral y los T de la celular. Las células T CD8 activadas eliminan las “células diana” infectadas y activan a los macrófagos en la infección y los T CD4 activan a macrófagos, a las B y a otras T.¹³

El mecanismo inmunológico que puede tener un papel clave en la aterogénesis es conocido como reacción inmune cruzada de autoanticuerpos. Ésta es debida a la gran similitud entre las proteínas de choque térmico (HSP) de las células endoteliales humanas (principalmente la HSP60) y las bacterianas (sobretudo el antígeno GroEL de *Porphyromonas gingivalis*).^{5,7,8,10,14,22}

Los linfocitos T son incapaces de distinguir entre estas moléculas (GroEL bacteriano y HSP60 humana) dando lugar a una respuesta autoinmune contra las propias células del endotelio vascular, que puede derivar en disfunción endotelial y desarrollo de aterosclerosis.^{5,7,8,10,14,22}

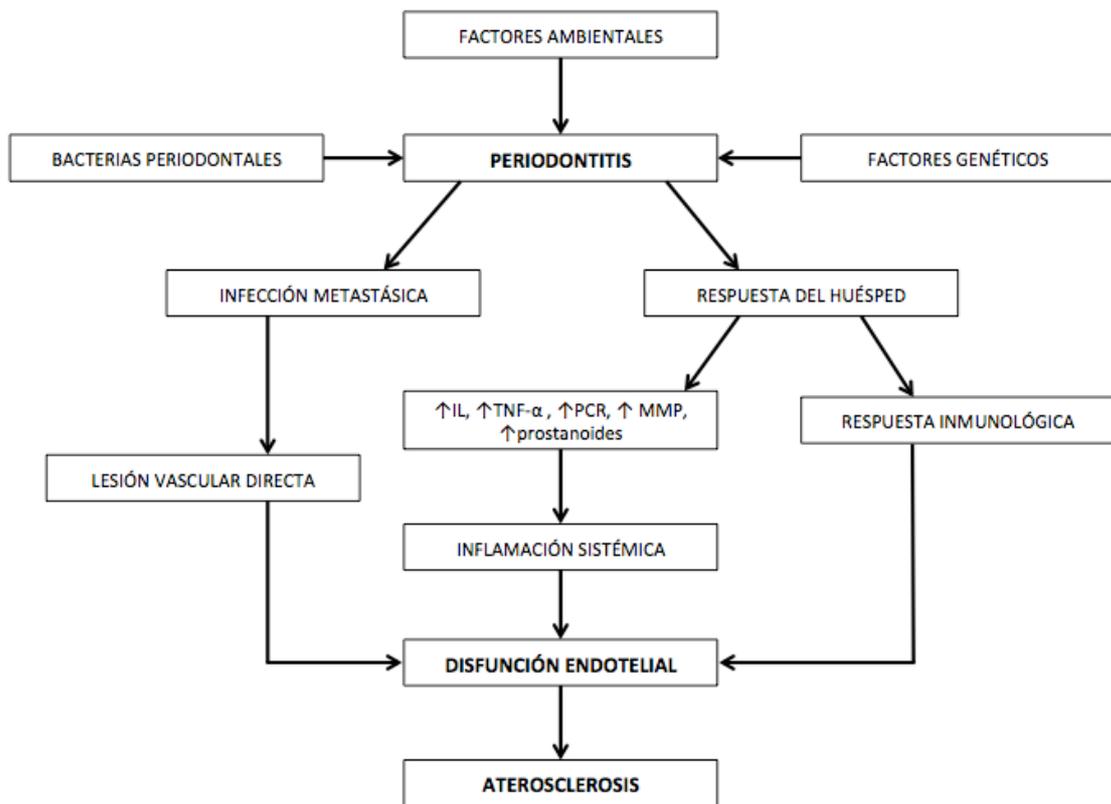


Figura 1. Mecanismos propuestos que relacionan la enfermedad periodontal con la aterosclerosis.

OBJETIVO

Esta revisión narrativa pretende establecer, a partir de la evidencia científica actual, la asociación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, así como el efecto del tratamiento periodontal sobre los parámetros pertenecientes al perfil aterosclerótico como: PCR, IL-6, TNF- α , triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, leucocitos totales y fibrinógeno.

DISEÑO

Se ha realizado una revisión narrativa con el fin de sintetizar la información científica disponible y aumentar la validez de las conclusiones respecto a los estudios originales primarios.

MATERIALES Y MÉTODOS

Búsqueda de literatura

Se hizo la búsqueda de artículos científicos en las bases de datos PUBMED/MEDLINE y CENTRAL. Se seleccionaron publicaciones sobre la asociación entre ECVA y EP, sobre la patogenia de la EP y, por último, sobre el efecto del tratamiento periodontal en el perfil ateroesclerótico.

Las palabras clave utilizadas fueron las siguientes: "*periodontal disease*", "*atherosclerosis*", "*cardiovascular disease*", "*pathogenesis*", "*periodontal treatment*" y "*periodontal therapy*".

Criterios de inclusión

Solo se admitieron en la búsqueda aquellos artículos escritos en inglés. Por lo que respecta a la asociación entre ECVA y EP, así como a la patogenia de la EP, inicialmente la búsqueda se limitó a revisiones narrativas, sistemáticas y metaanálisis publicados en los dos últimos años, con el fin de obtener una base teórica firme y actualizada. Se añadieron 9 artículos de interés publicados entre los años 2011 y 2013.

En referencia al efecto del tratamiento periodontal sobre el perfil ateroesclerótico, la búsqueda se limitó a los últimos diez años y se incluyeron todos los artículos experimentales en inglés, independientemente de su diseño. Inicialmente se seleccionaron sin tener en cuenta los criterios de enfermedad periodontal, el tipo de tratamiento aplicado, los parámetros ateroescleróticos analizados, el tamaño de la muestra, el rango de edad ni el periodo de seguimiento. Finalmente se estableció como criterio la inclusión de los parámetros: PCR, IL-6, TNF- α , triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, leucocitos totales o fibrinógeno. Además, para realizar la discusión se descartaron aquellos ensayos no randomizados y/o que no presentaran grupo control con enfermedad periodontal no tratada.

En la búsqueda inicial se encontraron 997 artículos disponibles, de los cuales, tras aplicar los criterios de inclusión se excluyeron 733, quedando un total de 264. Tras la lectura de los títulos y resúmenes el número de publicaciones seleccionadas para realizar la revisión narrativa se redujo a 25, descartando aquellos que no estudiaban el efecto de la terapia periodontal sobre parámetros del perfil ateroesclerótico.

Finalmente se excluyeron dos ensayos tras la lectura completa del texto debido a que no analizaban los parámetros comentados, obteniendo un total de 23.

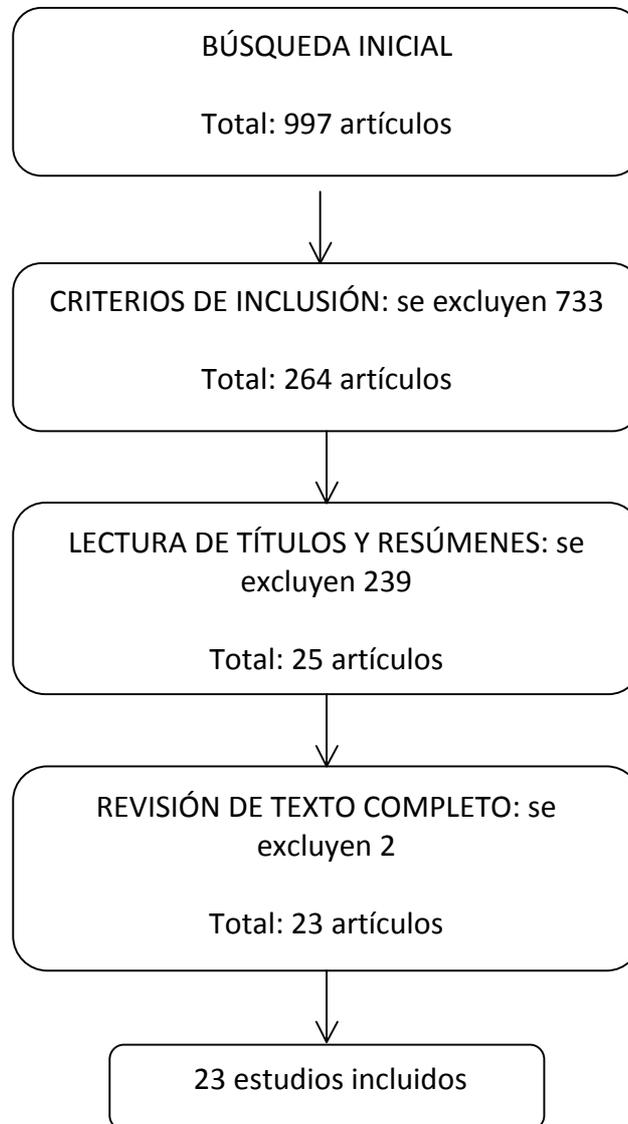


Figura 2. Selección de los ensayos incluidos en la revisión narrativa.

RESULTADOS

En esta revisión narrativa se han analizado un total de veintitrés estudios que cumplen los criterios de inclusión y evalúan el efecto del tratamiento periodontal sobre distintos parámetros hematológicos y bioquímicos, que pueden tener un papel clave en el desarrollo de la patología cardiovascular aterosclerótica. En la mayoría de los trabajos el tratamiento periodontal realizado ha sido el desbridamiento mecánico (DM) excepto en cuatro de ellos.

En el estudio de Tonetti y cols.²³ el desbridamiento se acompañó de la aplicación de minociclina local. En el de Payne y cols.²⁴ el tratamiento utilizado consistió en dosis subantimicrobianas de doxiciclina dos veces al día. Monteiro y cols.²⁵ establecieron que aquellos pacientes que tras el DM presentaran una profundidad de sondaje ≥ 5 mm recibieran tratamiento periodontal quirúrgico. Por último, en el estudio de D'Aiuto y cols.²⁶ el grupo de tratamiento estándar se sometió a desbridamiento mecánico sólo, mientras que en el de tratamiento intensivo se adicionó la aplicación de minociclina local al desbridamiento.

Proteína C-reactiva (PCR)

Es una proteína plasmática circulante de fase aguda que se produce en respuesta a distintos estímulos inflamatorios, como son el aumento de interleucina-6 (IL-6) y de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).^{3,27} Es producida por el hígado, los adipocitos y las células musculares lisas vasculares.³ Se encuentra incrementada ante infecciones, procesos inflamatorios y cáncer,³ por lo que es considerada un marcador de inflamación sistémica.^{10,14,27}

Los niveles séricos de PCR se han visto aumentados en pacientes con periodontitis^{7,14} y su concentración ha sido propuesta como marcador de riesgo de la ECVA.^{3,14} Esta proteína es capaz de estimular la producción de moléculas de adhesión y citocinas por parte de las células endoteliales;¹⁸ se ha observado que, en ausencia de inflamación, niveles de PCR de 3 mg/ml implican aproximadamente el doble de riesgo cardiovascular.^{3,19}

De los veinte artículos analizados que cuantificaron el efecto del tratamiento periodontal sobre los niveles de PCR séricos, se observó que en nueve de ellos estos valores se redujeron de manera significativa tras el tratamiento,^{24,25,27-33} mientras que en ocho no se produjeron variaciones significativas.^{23,34-40}

En cuanto a los otros tres, en el estudio de D'Aiuto y cols.²⁶ los resultados obtenidos estaban relacionados con el tipo de tratamiento periodontal realizado, encontrando una disminución significativa de PCR sérica tras el desbridamiento junto con minociclina local (tratamiento intensivo), no siendo así en el tratamiento estándar (raspado y alisado radicular). Por último, en los dos estudios de Bresolin y cols.^{41,42} se detectó una reducción significativa en los sujetos tratados con raspado y alisado radicular en varias sesiones, mientras que no fueron significativos para la desinfección bucal completa obtenida tras el raspado y alisado radicular en una sola sesión junto con clorhexidina.

Citocinas

Son pequeñas proteínas solubles que transfieren información entre las células,³ inician y perpetúan la inflamación, y regulan la respuesta.¹³ Se incluyen las interleucinas, los factores de crecimiento, las quimiocinas y los interferones;³ siendo el TNF- α , la IL-6 y la IL-1 β las implicadas inicialmente en la patogénesis de la enfermedad periodontal.¹³

Citocinas	Efecto aterosclerótico
IL-6	Acción proinflamatoria; promoción de la coagulación
TNF- α	Acción proinflamatoria; activación de los monocitos y neutrófilos; estimula la expresión de moléculas de adhesión celular endotelial; promoción de la angiogénesis
IL-1	Inflamación de la pared vascular; quimiotaxis de leucocitos; adherencia o rotura de la placa
IL-8	Efectos quimiotácticos y mitogénicos sobre las células musculares lisas vasculares; favorece la infiltración de monocitos en el espacio subendotelial
IL-10	Acción antiinflamatoria

Tabla 2. Efecto aterosclerótico de las citocinas.

En cinco de los diez estudios analizados se obtuvo una disminución significativa de los niveles séricos de la IL-6 tras el tratamiento periodontal (DM a excepción del estudio de Monteiro y cols.).^{25,30,33,41,42} En otros tres, los cambios producidos no fueron suficientemente significativos.^{23,24,36} D'Aiuto y cols.²⁶ detectaron una reducción significativa tras el tratamiento periodontal intensivo, mientras que después del tratamiento estándar los niveles no sufrieron cambios. En el estudio de Ushida y cols.⁴⁰ se observó una mejoría significativa tras el DM por cuadrantes, mientras que los resultados no fueron significativos en el tratamiento en una sesión.

Los niveles de TNF- α se vieron disminuidos significativamente en el estudio de Koppolu y cols.³² tras el tratamiento, mientras que Bresolin y cols.^{41,42}, Monteiro y cols.²⁵ y Payne y cols.²⁴ no observaron efectos significativos.

Perfil lipídico

Diversos estudios indican que las concentraciones séricas de lípidos potencialmente inflamatorios, como son las lipoproteínas de baja densidad (LDL), los triglicéridos (TG) y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) están aumentadas en pacientes con periodontitis. Estas formas proteicas penetran fácilmente en la pared de los vasos y son modificadas e incorporadas en la placa aterosclerótica.¹⁴

En gran parte de estudios no se obtuvo reducción significativa en los niveles séricos de triglicéridos tras el tratamiento periodontal,^{23,24,26,27,34,35,39,43} excepto en los de Monteiro y cols.²⁵, Caúla y cols.²⁸, Bresolin y cols.^{41,42} y Pejicic y cols.⁴⁴

Respecto al colesterol total (CT), en cuatro se detectó mejora significativa,^{28,41,42,44} no siéndolo en otros ocho.^{23-25,27,35,36,39,43} D'Aiuto y cols.²⁶ encontraron una mejora significativa de los niveles tras el tratamiento periodontal intensivo, mientras que el tratamiento estándar no consiguió reducirlos significativamente.

En prácticamente todos los estudios que analizaron el efecto de la terapia sobre las lipoproteínas de alta densidad (HDL) no observaron diferencias significativas en los niveles séricos.^{23-25,28,34-36,39,42-44} En el estudio de Leite y cols.²⁷ se detectó un aumento significativo y en el de D'Aiuto y cols.²⁶ este efecto se produjo después del tratamiento

estándar, no siendo así en el tratamiento intensivo. Bresolin y cols.⁴¹ observaron reducción significativa en uno de los grupos.

En cuanto a la LDL, la gran mayoría de estudios experimentales no encontraron cambios significativos después del tratamiento periodontal.^{23-25,27,28,34,35,39,43} Sin embargo, en el estudio de Pejčić y cols.⁴⁴ sí se observó descenso significativo.

D'Aiuto y cols.²⁶ detectaron una mejora significativa tras el tratamiento intensivo y no para el estándar. En el estudio de Bresolin y cols.,⁴¹ se produjo mejora significativa tras el tratamiento periodontal convencional, mientras que no se logró después del tratamiento en una sola sesión y asociado a antimicrobianos tópicos con base de clorhexidina (desinfección bucal completa).

La lipoproteína de muy baja densidad se vio disminuida significativamente en todos los estudios revisados^{39,41,42} a excepción del de Payne y cols.²⁴

Fibrinógeno

Es un factor de riesgo importante en la ECVA;^{3,14} niveles elevados indican inflamación sistémica.¹⁴ Altas cantidades de fibrinógeno aumentan la viscosidad de la sangre,¹⁴ activan la agregación plaquetaria y promueven la migración y proliferación de las células musculares lisas.¹⁸

En todos los estudios analizados que evaluaron el efecto del tratamiento periodontal respecto a los niveles séricos de fibrinógeno se obtuvo una reducción significativa.^{29,30,33,34,41,42}

Leucocitos

Representan un marcador fiable de la inflamación sistémica y sus niveles se correlacionan adecuadamente con la respuesta del sujeto frente a variedad de estímulos.^{26,39} Éste ha sido asociado también a una predicción significativa de sucesos cardiovasculares futuros;^{25-27,39} una concentración de leucocitos elevada es considerada un factor de riesgo cardiovascular.²⁵

En la mitad de los artículos seleccionados en la presente revisión que evaluaban el efecto de la terapia periodontal sobre el número de células blancas sanguíneas se obtuvo una reducción significativa tras el tratamiento,^{25,26,29,45} no existiendo mejora significativa en los demás.^{27,34,35,39}

Tabla 3. Efecto del tratamiento periodontal sobre el perfil ateroesclerótico.

Parámetros hematológicos y bioquímicos	Efecto del tratamiento periodontal	Referencias
PCR	Disminución significativa	Leite y cols. 2014; Bokhari y cols. 2013; Caúla y cols. 2014; Vidal y cols. 2009; Payne y cols. 2011*; Patil y cols. 2013; Koppolu y cols. 2013; Vidal y cols. 2013; Monteiro y cols. 2012*
	No hay diferencia significativa	Taylor y cols. 2010; Siqueira y cols. 2013; Kapellas y cols. 2014; Offenbacher y cols. 2009; Hada y cols. 2015; Li y cols. 2013; Tonetti y cols. 2007*; Ushida y cols. 2008
	Disminución significativa en función del tipo de tratamiento periodontal	D'Aiuto y cols. 2006*; Bresolin y cols. 2014; Bresolin y cols. 2013
IL-6	Disminución significativa	Vidal y cols. 2009; Bresolin y cols. 2014; Bresolin y cols. 2013; Vidal y cols. 2013; Monteiro y cols. 2012*
	No hay diferencia significativa	Kapellas y cols. 2014; Tonetti y cols. 2007*; Payne y cols. 2011*
	Disminución significativa en función del tipo de tratamiento periodontal	D'Aiuto y cols. 2006*; Ushida y cols. 2008
Triglicéridos	Disminución significativa	Pejcic y cols. 2011; Caúla y cols. 2014; Bresolin y cols. 2014; Bresolin y cols. 2013; Monteiro y cols. 2012*
	No hay diferencia significativa	D'Aiuto y cols. 2006*; Leite y cols. 2014; Taylor y cols. 2010; Bhardwaj y cols. 2015; Siqueira y cols. 2013; Hada y cols. 2015; Tonetti y cols. 2007*; Payne y cols. 2011*
Colesterol Total	Disminución significativa	Pejcic y cols. 2011; Caúla y cols. 2014; Bresolin y cols. 2014; Bresolin y cols. 2013
	Aumento significativo	Taylor y cols. 2010

	No hay diferencia significativa	Leite y cols. 2014; Bhardwaj y cols. 2015; Siqueira y cols. 2013; Kapellas y cols. 2014; Hada y cols. 2015; Tonetti y cols. 2007*; Payne y cols. 2011*; Monteiro y cols. 2012*
	Disminución significativa en función del tipo de tratamiento periodontal	D'Aiuto y cols. 2006*
HDL	Aumento significativo	Leite y cols. 2014
	No hay diferencia significativa	Pejcic y cols. 2011; Taylor y cols. 2010; Bhardwaj y cols. 2015; Caúla y cols. 2014; Siqueira y cols. 2013; Kapellas y cols. 2014; Hada y cols. 2015; Tonetti y cols. 2007*; Payne y cols. 2011*; Bresolin y cols. 2013; Monteiro y cols. 2012*
	Aumento significativo en función del tipo de tratamiento periodontal	D'Aiuto y cols. 2006*
	Disminución significativa en función del tipo de tratamiento periodontal	Bresolin y cols. 2014
LDL	Disminución significativa	Pejcic y cols. 2011
	No hay diferencia significativa	Leite y cols. 2014; Taylor y cols. 2010; Bhardwaj y cols. 2015; Caúla y cols. 2014; Siqueira y cols. 2013; Hada y cols. 2015; Tonetti y cols. 2007*; Payne y cols. 2011*; Monteiro y cols. 2012*
	Disminución significativa en función del tipo de tratamiento periodontal	D'Aiuto y cols. 2006*; Bresolin y cols. 2014
	Aumento significativo en función del tipo de tratamiento periodontal	Bresolin y cols. 2013
VLDL	Disminución significativa	Hada y cols. 2015; Bresolin y cols. 2014; Bresolin y cols. 2013
	No hay diferencia significativa	Payne y cols. 2011*

Leucocitos	Disminución significativa	D'Aiuto y cols. 2006*; Banthia y cols. 2013; Bokhari y cols. 2013; Monteiro y cols. 2012*
	No hay diferencia significativa	Leite y cols. 2014; Taylor y cols. 2010; Siqueira y cols. 2013; Hada y cols. 2015
Fibrinógeno	Disminución significativa	Taylor y cols. 2010; Bokhari y cols. 2013; Vidal y cols. 2009; Bresolin y cols. 2014; Bresolin y cols. 2013; Vidal y cols. 2013
TNF-α	Disminución significativa	Koppolu y cols. 2013
	No hay diferencia significativa	Payne y cols. 2011*; Bresolin y cols. 2014; Bresolin y cols. 2013; Monteiro y cols. 2012*

* A excepción de los estudios señalados con este símbolo, el tratamiento periodontal efectuado fue desbridamiento mecánico (DM). Tonetti y cols. 2007: se realizó desinfección bucal completa junto con aplicación de minociclina local. Payne y cols. 2011: tratamiento antibiótico con dosis subantimicrobiana de doxiciclina dos veces al día durante dos años. D'Aiuto y cols. 2006: en el grupo de tratamiento estándar se aplicó DM mientras que en el grupo de tratamiento intensivo el desbridamiento se acompañó de la aplicación de minociclina local. Monteiro y cols. 2012: aquellos pacientes que tras el DM presentaron una profundidad de sondaje ≥ 5 mm recibieron tratamiento periodontal quirúrgico.

DISCUSIÓN

En la presente revisión narrativa los resultados obtenidos son muy diversos. Esta falta de concordancia entre estudios puede ser debida a muchos factores, principalmente, a que hay gran heterogeneidad entre ellos. Difieren en los criterios de enfermedad periodontal, en el tamaño de la muestra, en la demografía de las poblaciones estudiadas, en el tratamiento periodontal realizado, en el periodo de seguimiento y en los criterios de exclusión.

Se seleccionaron diez parámetros, los pertenecientes al perfil lipídico, y los marcadores de inflamación sistémica y trombosis estudiados con mayor frecuencia.

Los niveles de fibrinógeno son el único parámetro hematológico del cual hay homogeneidad; el desbridamiento mecánico consigue disminuir significativamente los valores séricos, reduciendo el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA). Este resultado se observa en todos los estudios analizados.

Debido a la gran heterogeneidad, con el fin de comparar los resultados obtenidos y llevar a cabo la discusión, se han excluido aquellos ensayos no randomizados y/o que no presentan grupo control con patología periodontal no tratada. Se discuten a continuación los resultados de los diez estudios restantes, aquellos mejor diseñados y que ofrecen mayor evidencia. Éstos se pueden dividir en función de la salud sistémica de la muestra.

Pacientes con patología cardiovascular	Pacientes sistémicamente sanos
Bokhari y cols. 2013	Caúla y cols. 2014
Koppolu y cols. 2013	Hada y cols. 2015
Offenbacher y cols. 2009	Kapellas y cols. 2014
Vidal y cols. 2009	Payne y cols. 2011
	Tonetti y cols. 2007
	Taylor y cols. 2010

Tabla 4. Estudios incluidos en la discusión.

En tres^{29,32,41} de los cuatro estudios realizados en pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) se obtuvo una mejora significativa de los niveles de PCR tras la terapia periodontal. Mientras que, de los seis que trataban con pacientes

sistémicamente sanos, este resultado solo se observó en dos.^{24,28} Los pacientes con patología consiguieron mucho más beneficio del tratamiento periodontal, reduciéndose considerablemente la inflamación sistémica y disminuyendo el riesgo cardiovascular.

Sólo en una³⁰ publicación se analizó el parámetro IL-6 en pacientes con ECV, alcanzando una mejoría evidente. Contrariamente, no hubo ninguna alteración en los niveles de IL-6 en pacientes sanos.^{23,24,36} Esto indica que, en ausencia de patología de base, el tratamiento resulta ineficaz en la mejora de este valor; no habiendo variación en el estado inflamatorio sistémico.

Las variables en referencia al perfil lipídico no fueron analizadas en pacientes con ECV, de modo que este debería ser el objetivo de futuros ensayos, teniendo en cuenta la relación establecida entre el tratamiento periodontal y la mejora de los marcadores de riesgo cardiovascular en estos pacientes.

En cuanto a pacientes sanos, los niveles de HDL y LDL no mejoraron en ninguno de los ensayos. El CT solamente mejoró significativamente en uno²⁸ de seis, los triglicéridos en uno²⁸ de cinco y la VLDL en uno³⁹ de los dos que la medían. Por lo tanto, en pacientes sin patología sistémica la terapia periodontal no mejora el perfil lipídico por lo que respecta a los triglicéridos, CT, HDL y LDL. Serían necesarios más estudios que analizaran la variación de la VLDL.

El valor total de leucocitos mejoró considerablemente en el estudio de Bokhari y cols.,²⁹ el único que lo valoró en pacientes con patología cardiovascular. Sin embargo, en pacientes sin patología de base el tratamiento no obtuvo ese efecto en ningún caso.

Los niveles séricos de fibrinógeno se redujeron significativamente en todos los casos,^{29,30,34} independientemente del estado de salud sistémica. De modo que este parece ser uno de los parámetros más fácilmente modificables mediante el tratamiento periodontal.

Por último, los niveles de TNF- α disminuyeron considerablemente en el estudio de Koppolu y cols.,³² el único que estudió este parámetro en pacientes con ECV. En cambio, cuando se consideró en pacientes sanos, no se detectaron mejorías.²⁴

Valorando estos resultados, se puede deducir que los pacientes con ECV tienen una mejor respuesta del perfil ateroesclerótico tras el tratamiento periodontal que aquellos pacientes sistémicamente sanos. Por tanto, la terapia periodontal puede reducir el riesgo cardiovascular, disminuyendo la tasa de sucesos cardiovasculares agudos. No se puede decir lo mismo de los pacientes sanos, donde en algunos casos se observa mejora, pero no lo suficiente para establecer que el tratamiento periodontal pueda reducir el riesgo cardiovascular. Estas observaciones, no obstante, deberían contrastarse con los resultados obtenidos en otras revisiones y metaanálisis.

Así, en el reciente metaanálisis de Teeuw y cols.⁴⁶ se constató una mejora significativa de los niveles de PCR, IL-6, TNF- α , fibrinógeno, colesterol total y HDL-C tras el tratamiento periodontal. Ésta fue aún mayor cuando sólo se tuvieron en cuenta los pacientes con comorbilidad, produciéndose también un progreso notorio en el nivel de triglicéridos.

Sin embargo, en el estudio de Bresolin y cols.,⁴² donde se analizaban el CT, los triglicéridos, la HDL, la LDL, la VLDL, el fibrinógeno, la PCR, la IL-6 y el TNF- α , y realizado en sujetos con patología cardiovascular, los resultados fueron prácticamente idénticos al ensayo⁴¹ realizado posteriormente con el mismo diseño pero sobre una muestra sistémicamente sana.

Aplicando los criterios de causalidad de Bradford, nos encontramos frente a una relación en la que: existe plausibilidad biológica y se cumple la asociación epidemiológica. Yu y cols.²¹ encontraron que los pacientes periodontales tienen un riesgo considerablemente mayor de padecer sucesos cardiovasculares futuros, mientras que el impacto del tratamiento periodontal sobre la ECVA aún se está estudiando.

De acuerdo con lo que concluyen Ouyang y cols.²⁰ y D'Aiuto y cols.,³ aunque los resultados indican que hay una posible relación causal debido al efecto positivo del tratamiento periodontal sobre los factores de riesgo cardiovasculares, en pacientes con patología, son necesarios más estudios intervencionistas a gran escala que evalúen el efecto de esta terapia sobre la incidencia de eventos cardiovasculares para confirmar o negar la causalidad entre ambas enfermedades.

CONCLUSIONES

1. El tratamiento periodontal mejora significativamente el perfil ateroesclerótico en pacientes con ECV.
- Periodontal treatment improves significantly the atherosclerotic profile in patients with cardiovascular disease.
2. En pocos estudios mejoran los parámetros hematológicos, en individuos sistémicamente sanos, tras la terapia periodontal.
- Few studies show an improvement in haematological parameters, after periodontal treatment, in systemically healthy subjects.
3. Los pacientes con patología cardiovascular de base resultan mucho más beneficiados del tratamiento periodontal.
- The benefits of periodontal treatment are considerably larger in patients with cardiovascular disease.
4. Los niveles de fibrinógeno son fácilmente modificados mediante la terapia, independientemente del estado de salud sistémica.
- Fibrinogen levels are easily modified by the therapy, independently of the systemic status.
5. Son necesarios más estudios que evalúen el efecto del tratamiento periodontal sobre la incidencia de sucesos cardiovasculares agudos.
- More clinical trials are needed to evaluate the effect of periodontal treatment on the occurrence of future cardiovascular events.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol.* 2014;35:3-11.
2. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:30-44.
3. D'Aiuto F, Orlandi M, Gunsolley JC. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. *J Clin Periodontol.* 2013;40:S85-S105.
4. 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:S24-9.
5. Gurav AN. The implication of periodontitis in vascular endothelial dysfunction. *Eur J Clin Invest.* 2014;44:1000-9.
6. Ji S, Choi YS, Choi Y. Bacterial invasion and persistence: critical events in the pathogenesis of periodontitis? *J Periodontal Res.* 2015;50:570-85.
7. Cullinan MP, Seymour GJ. Periodontal disease and systemic illness: will the evidence ever be enough? *Periodontol 2000.* 2013;62:271-86.
8. Bartova J, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Mysak J, Prochazkova J, Duskova J, et al. Periodontitis as a risk factor of atherosclerosis. *J Immunol Res.* 2014;2014:636893.
9. Aarabi G, Eberhard J, Reissmann DR, Heydecke G, Seedorf U. Interaction between periodontal disease and atherosclerotic vascular disease - Fact or fiction? *Atherosclerosis.* 2015;241:555-60.
10. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125:2520-44.
11. Amar S, Engelke M. Periodontal innate immune mechanisms relevant to atherosclerosis. *Mol Oral Microbiol.* 2015;30:171-85.
12. Carramolino-Cuéllar E, Tomás I, Jiménez-Soriano Y. Relationship between the oral cavity and cardiovascular diseases and metabolic syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014;19:e289-94.

13. Van Dyke TE, van Winkelhoff AJ. Infection and inflammatory mechanisms. *J Clin Periodontol.* 2013;40:S1-S7.
14. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol.* 2013;40:S51-S69.
15. Dietrich T, Sharma P, Walter C, Weston P, Beck J. The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *J Clin Periodontol.* 2013;40:S70-S84.
16. Merino Sánchez J. *Conceptos clave en dislipemia y arteriosclerosis.* Barcelona: Scientific Communication Management; 2003.
17. Reyes L, Herrera D, Kozarov E, Roldán S, Progulske-Fox A. Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology. *J Clin Periodontol.* 2013;40:S30-S50.
18. Saffi MA, Furtado MV, Polanczyk CA, Montenegro MM, Ribeiro IW, Kampits C, et al. Relationship between vascular endothelium and periodontal disease in atherosclerotic lesions: Review article. *World J Cardiol.* 2015;7:26-30.
19. Nguyen CM, Kim JW, Quan VH, Nguyen BH, Tran SD. Periodontal associations in cardiovascular diseases: The latest evidence and understanding. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2015;5:203-6.
20. Ying Ouyang X, Mei Xiao W, Chu Y, Ying Zhou S. Influence of periodontal intervention therapy on risk of cardiovascular disease. *Periodontol* 2000. 2011;56:227-57.
21. Yu Y-H, Chasman DI, Buring JE, Rose L, Ridker PM. Cardiovascular risks associated with incident and prevalent periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2015;42:21-28.
22. Kurita-Ochiai T, Tamamoto M. Periodontal pathogens and atherosclerosis: implications of inflammation and oxidative modification of LDL. *Biomed Res Int.* 2014;2014:595981.
23. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med.* 2007;356:911-20.
24. Payne JB, Golub LM, Stoner JA, Lee HM, Reinhardt RA, Sorsa T, et al. The effect of subantimicrobial-dose-doxycycline periodontal therapy on serum biomarkers of systemic inflammation: a randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. *J Am Dent Assoc.* 2011;142:262-73.

25. Monteiro AM, Jardini MA, Giampaoli V, Alves S, Figueiredo Neto AM, Gidlund M. Measurement of the nonlinear optical response of low-density lipoprotein solutions from patients with periodontitis before and after periodontal treatment: evaluation of cardiovascular risk markers. *J Biomed Opt.* 2012;17:115004.
26. D'Aiuto F, Parkar M, Nibali L, Suvan J, Lessem J, Tonetti MS. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J.* 2006;151:977-84.
27. Leite AC, Carneiro VM, Guimarães Mdo C. Effects of periodontal therapy on C-reactive protein and HDL in serum of subjects with periodontitis. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2014;29:69-77.
28. Caúla AL, Lira-Junior R, Tinoco EM, Fischer RG. The effect of periodontal therapy on cardiovascular risk markers: a 6-month randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2014;41:875-82.
29. Bokhari SA, Khan AA, Butt AK, Azhar M, Hanif M, Izhar M, et al. Non-surgical periodontal therapy reduces coronary heart disease risk markers: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol.* 2012;39:1065-74.
30. Vidal F, Figueredo CM, Cordovil I, Fischer RG. Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension. *J Periodontol.* 2009;80:786-91.
31. Patil VA, Desai MH. Effect of periodontal therapy on serum C-reactive protein levels in patients with gingivitis and chronic periodontitis: a clinicobiochemical study. *J Contemp Dent Pract.* 2013;14:233-7.
32. Koppolu P, Durvasula S, Palaparthi R, Rao M, Sagar V, Reddy SK, et al. Estimate of CRP and TNF-alpha level before and after periodontal therapy in cardiovascular disease patients. *Pan Afr Med J.* 2013;15:92.
33. Vidal F, Cordovil I, Figueredo CM, Fischer RG. Non-surgical periodontal treatment reduces cardiovascular risk in refractory hypertensive patients: a pilot study. *J Clin Periodontol.* 2013;40:681-7.
34. Taylor B, Tofler G, Morel-Kopp MC, Carey H, Carter T, Elliott M, et al. The effect of initial treatment of periodontitis on systemic markers of inflammation and cardiovascular risk: a randomized controlled trial. *Eur J Oral Sci.* 2010;118:350-6.

35. Siqueira MA, Fischer RG, Pereira NR, Martins MA, Moss MB, Mendes-Ribeiro AC, et al. Effects of non-surgical periodontal treatment on the L-arginine-nitric oxide pathway and oxidative status in platelets. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2013;238:713-22.
36. Kapellas K, Maple-Brown LJ, Jamieson LM, Do LG, O'Dea K, Brown A, et al. Effect of periodontal therapy on arterial structure and function among aboriginal australians: a randomized, controlled trial. *Hypertension*. 2014;64:702-8.
37. Offenbacher S, Beck JD, Moss K, Mendoza L, Paquette DW, Barrow DA, et al. Results from the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. *J Periodontol*. 2009;80:190-201.
38. Li X, Tse HF, Yiu KH, Zhang C, Jin LJ. Periodontal therapy decreases serum levels of adipocyte fatty acid-binding protein in systemically healthy subjects: a pilot clinical trial. *J Periodontal Res*. 2013;48:308-14.
39. Hada DS, Garg S, Ramteke GB, Ratre MS. Effect of Non-Surgical Treatment on Clinical and Biochemical Risk Markers of Cardiovascular Disease: A Randomized Trial. *J Periodontol*. 2015;86:1201-11.
40. Ushida Y, Koshy G, Kawashima Y, Kiji M, Umeda M, Nitta H, et al. Changes in serum interleukin-6, C-reactive protein and thrombomodulin levels under periodontal ultrasonic debridement. *J Clin Periodontol*. 2008;35:969-75.
41. Bresolin AC, Pronsatti MM, Pasqualotto LN, Nassar PO, Jorge AS, da Silva EA, et al. Effectiveness of periodontal treatment on the improvement of inflammatory markers in children. *Arch Oral Biol*. 2014;59:639-44.
42. Bresolin AC, Pronsatti MM, Pasqualotto LN, Nassar PO, Jorge AS, da Silva EA, et al. Lipid profiles and inflammatory markers after periodontal treatment in children with congenital heart disease and at risk for atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:703-9.
43. Bhardwaj S, Prabhuji ML, Karthikeyan BV. Effect of non-surgical periodontal therapy on plasma homocysteine levels in Indian population with chronic periodontitis: a pilot study. *J Clin Periodontol*. 2015;42:221-7.

44. Pejcic A, Kesic L, Brkic Z, Pesic Z, Mirkovic D. Effect of periodontal treatment on lipoproteins levels in plasma in patients with periodontitis. *South Med J.* 2011;104:547-52.
45. Banthia R, Jain P, Banthia P, Belludi D, Parwani S, Jain A. Effect of phase I periodontal therapy on pro-coagulant state in chronic periodontitis patients - a clinical and haematological study. *J Ir Dent Assoc.* 2013;59:183-8.
46. Teeuw WJ, Slot DE, Susanto H, Gerdes VEA, Abbas F, D'Aiuto F, et al. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2014;41:70-9.

Anexo 1. Revisiones y metaanálisis consultados.

Autor y año	Tipo de estudio	Número de artículos	Resultados y conclusiones
Ying Ouyang y cols. 2011	Revisión narrativa	126	La terapia periodontal tiene un impacto positivo en los factores de riesgo establecidos para la ECVA. Los estudios intervencionistas indican una posible relación causal entre EP y ECVA.
Lockhart y cols. 2012	Revisión narrativa	282	Existe asociación entre EP y ECVA pero no se puede considerar relación de causalidad. El TP reduce la inflamación sistémica y la disfunción endotelial.
Cullinan y Seymour 2013	Revisión narrativa	162	Se necesitan más estudios bien diseñados que evalúen el efecto del TP sobre los eventos cardiovasculares.
D'Aiuto y cols. 2013	Revisión sistemática	236	El TP induce una respuesta inflamatoria a corto plazo seguida de una reducción progresiva y constante de la inflamación sistémica y una mejora de la función endotelial. Aun así, la evidencia de que estos cambios aumenten o reduzcan la ECVA en personas con periodontitis a largo plazo, es limitada.
Dietrich y cols. 2013	Revisión sistemática	80	No hay evidencia suficiente de la asociación entre EP e incidencia de eventos cardiovasculares secundarios.
Tonetti y cols. 2013	Informe del Consenso entre la EFP/AAP	Consenso entre especialistas y revisión de 14 artículos	Evidencia epidemiológica que indica que la periodontitis supone un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular futura.
Reyes y cols. 2013	Revisión narrativa	200	Las bacterias periodontales contribuyen a la aterosclerosis.
Schenkein y Loos 2013	Revisión narrativa	151	La periodontitis puede contribuir a un aumento de los mediadores y marcadores inflamatorios sistémicos asociados a un mayor riesgo de ECVA.

ECVA: Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica; EP: Enfermedad Periodontal; TP: Tratamiento Periodontal; ECV: Enfermedad Cardiovascular

Van Dyke y van Winkelhoff 2013	Revisión narrativa	92	Los estudios epidemiológicos demuestran que existe asociación entre ambas patologías y estudios animales sugieren la existencia de plausibilidad biológica. Sin embargo, la causalidad no se ha podido demostrar.
Amar y Engelke 2014	Revisión narrativa	116	La infección por patógenos como la <i>Porphyromonas gingivalis</i> exacerbaban la aterosclerosis.
Bartova y cols. 2014	Revisión narrativa	96	Distintos mecanismos explican cómo las bacterias de la placa dental pueden iniciar o agravar el proceso aterosclerótico.
Carramolino-Cuéllar y cols. 2014	Revisión narrativa	40	Existe asociación entre EP y ECVA pero no hay evidencia suficiente para decir que la EP constituye una causa independiente de ECV o que su tratamiento contribuye a prevenir sucesos cardiovasculares.
Gurav 2014	Revisión sistemática	84	La periodontitis crónica induce disfunción endotelial, y el TP puede mejorar la función del endotelio vascular alterado.
Hajishengallis 2014	Revisión narrativa	83	La inhibición de la inflamación es esencial en el tratamiento de la periodontitis.
Kurita-Ochiai y Yamamoto 2014	Revisión narrativa	79	Existe gran evidencia de la asociación entre EP y ECVA. Sin embargo, la EP no es un factor de riesgo independiente, pero actúa juntamente con la hiperlipidemia exacerbando la lesión aterosclerótica.
Aarabi y cols. 2015	Revisión narrativa	101	Se necesitan más estudios de cohortes de larga duración y ensayos clínicos randomizados, para poder concluir que la relación entre ambas patologías sea causal.
Hajishengallis 2015	Revisión narrativa	171	El efecto pro-inflamatorio y la respuesta inmune inducida por las bacterias periodontales no solo causan daño en el periodonto, sino que tienen repercusiones a nivel sistémico.
Ji y cols. 2015	Revisión narrativa	176	La invasión del tejido gingival por bacterias es clave en el inicio de la periodontitis y su persistencia deriva en inflamación crónica.

Saffi y cols. 2015	Revisión narrativa	39	El TP reduce el riesgo cardiovascular mejorando los niveles plasmáticos de marcadores inflamatorios, trombóticos y moléculas de adhesión, así como mejorando la función endotelial.
Nguyen y cols. 2015	Revisión narrativa	17	Existe evidencia epidemiológica, clínica y experimental para los mecanismos por los cuales la bacteriemia induce lesiones pro-aterogénicas y para la reducción en la inflamación sistémica por el TP.
Teeuw y cols. 2014	Revisión sistemática y metaanálisis	25 ensayos, incluyendo 1748 pacientes periodontales	El TP mejora la función endotelial y reduce los biomarcadores de la enfermedad aterosclerótica, especialmente en aquellos con antecedentes de ECV y/o diabetes.

Anexo 2. Estudios experimentales consultados.

Autor y año	Tipo de estudio / Duración	Muestra	Resultados y conclusiones
D'Aiuto y cols. 2006	Ensayo clínico randomizado / 6 meses	N= 40 - 20 grupo intervención 1 - 20 grupo intervención 2 Lugar del estudio: Reino Unido	El TP intensivo reduce los marcadores de inflamación sistémica, la presión arterial sistólica y mejora el perfil lipídico, lo que modifica el riesgo cardiovascular respecto al tratamiento estándar.
Tonetti y cols. 2007	Ensayo clínico randomizado / 6 meses	N= 120 - 61 grupo intervención - 59 grupo control Lugar del estudio: Reino Unido	El TP intensivo provocó inflamación sistémica aguda y disfunción endotelial a corto plazo, aunque tras 6 meses hubo mejora en la función endotelial.
Ushida y cols. 2008	Ensayo clínico randomizado / 1 mes	N= 36 - 12 grupo intervención 1 - 12 grupo intervención 2 - 12 grupo intervención 3 Lugar del estudio: Japón	El RAR completo en una sesión aumentó el nivel de IL-6 en plasma y redujo la trombomodulina soluble en mayor medida que el desbridamiento mecánico por cuadrantes. De modo que la desinfección a boca completa (full mouth) tiene efectos transitorios más fuertes sobre la función endotelial.
Offenbacher y cols. 2009	Ensayo clínico randomizado multicéntrico / 12 meses	N= 303 - 151 grupo intervención - 152 grupo control Lugar del estudio: EEUU	Hay que considerar el papel crítico de la obesidad y del cuidado preventivo y periodontal riguroso, en los ensayos diseñados para reducir el riesgo cardiovascular.

TP: Tratamiento Periodontal; RAR: Raspado y Alisado Radicular; IL: Interleucina; PCR: Proteína C-Reactiva; MMP: Metaloproteínasa de Matriz; HDL: Lipoproteína de Alta Densidad; EP: Enfermedad Periodontal; ECV: Enfermedad Cardiovascular; VLDL: Lipoproteína de Muy Baja Densidad; LDL: Lipoproteína de Baja Densidad.

Vidal y cols. 2009	Ensayo clínico randomizado / 3 meses	N= 22 - 11 grupo intervención - 11 grupo control Lugar del estudio: Brasil	El TP no quirúrgico fue efectivo en mejorar la clínica periodontal y en reducir los niveles plasmáticos de IL-6, PCR y fibrinógeno, en pacientes hipertensos con periodontitis severa.
Taylor y cols. 2010	Ensayo clínico randomizado / 3 meses	N= 125 - 61 grupo intervención - 64 grupo control Lugar del estudio: Australia	Aumento significativo de la hemoglobina y el hematocrito tras el TP.
Payne y cols. 2011	Ensayo clínico randomizado / 2 años	N= 113 - 51 grupo intervención - 62 grupo control Lugar del estudio: EEUU	El tratamiento con doxiciclina subantimicrobiana redujo significativamente el nivel de PCR de alta sensibilidad y la MMP-9; aunque aumentaron los niveles de HDL en las mujeres postmenopáusicas de más de 5 años.
Pejcic y cols. 2011	Ensayo clínico / 12 meses	N= 75 - 50 grupo intervención - 25 grupo control Lugar del estudio: Serbia	La EP afecta significativamente a los niveles de lipoproteínas del plasma y sugiere que después del TP disminuyen. Las lipoproteínas son posibles factores tempranos del elevado riesgo cardiovascular en individuos con EP.
Monteiro y cols. 2012	Ensayo clínico / 12 meses	N= 40 (grupo intervención) Lugar del estudio: Brasil	El TP provoca cambios sistémicos en muchos marcadores, reduciendo el riesgo de ECV y aterosclerosis. La respuesta óptica no lineal Z-Scan es una manera innovadora de evaluar el éxito del tratamiento periodontal.
Banthia y cols. 2013	Ensayo clínico / 2 semanas	N= 30 (grupo intervención) Lugar del estudio: India	El TP es importante para reducir el nivel total de leucocitos y plaquetas, posiblemente disminuyendo así el riesgo a desarrollar ECV.

Bokhari y cols. 2013	Ensayo clínico randomizado / 2 meses	<p>N= 317</p> <ul style="list-style-type: none"> - 212 grupo intervención - 105 grupo control <p>Lugar del estudio: Pakistán</p>	En pacientes con enfermedad coronaria y periodontitis, el TP mecánico no quirúrgico, redujo significativamente los niveles de PCR, fibrinógeno y células blancas.
Bresolin y cols. 2013	Ensayo clínico randomizado / 6 meses	<p>N= 33</p> <ul style="list-style-type: none"> - 17 grupo intervención 1 - 16 grupo intervención 2 <p>Lugar del estudio: Brasil</p>	Los dos tratamientos mejoran la clínica de la EP, el perfil lipídico y los marcadores inflamatorios, sin diferencias entre ellos.
Koppolu y cols. 2013	Ensayo clínico randomizado / 8 semanas	<p>N= 40</p> <ul style="list-style-type: none"> - 20 grupo intervención - 20 grupo control <p>Lugar del estudio: India</p>	Relación causal entre EP y ECV ya que disminuyen considerablemente los marcadores inflamatorios después del TP.
Li y cols. 2013	Ensayo clínico / 3 meses	<p>N= 24</p> <ul style="list-style-type: none"> - 12 grupo intervención - 12 grupo control <p>Lugar del estudio: China</p>	El TP puede reducir significativamente los niveles de proteína de unión a ácidos grasos de los adipocitos.
Patil y Desai 2013	Ensayo clínico / 3 meses	<p>N= 60</p> <ul style="list-style-type: none"> - 20 grupo control - 20 grupo intervención 1 - 20 grupo intervención 2 <p>Lugar del estudio: Brasil</p>	El nivel de PCR es superior en pacientes periodontales frente a pacientes sanos; con el TP los niveles disminuyen.
Siqueira y cols. 2013	Ensayo clínico / 3 meses	<p>N= 16</p> <ul style="list-style-type: none"> - 8 grupo intervención - 8 grupo control <p>Lugar del estudio: Brasil</p>	Alteraciones de la vía L-arginina-NO-cGMP intraplaquetaria y del equilibrio oxidante-antioxidante asociados a una respuesta inflamatoria sistémica, pueden derivar en disfunción plaquetaria que puede contribuir a aumentar el riesgo de ECV en pacientes con EP.

Vidal y cols. 2013	Cohorte prospectivo / 6 meses	N= 26 (grupo intervención) Lugar del estudio: Brasil	El TP redujo significativamente los niveles de PCR, IL-6, fibrinógeno, presión arterial, masa ventricular izquierda y rigidez arterial, disminuyendo el riesgo cardiovascular en los pacientes con hipertensión refractaria.
Bresolin y cols. 2014	Ensayo clínico randomizado / 6 meses	N= 29 - 15 grupo intervención 1 - 14 grupo intervención 2 Lugar del estudio: Brasil	Los dos tratamientos periodontales fueron eficaces en mejorar los marcadores inflamatorios.
Caúla y cols. 2014	Ensayo clínico randomizado / 6 meses	N= 64 - 32 grupo intervención - 32 grupo control Lugar del estudio: Brasil	El TP no quirúrgico redujo los niveles de marcadores inflamatorios sistémicos y mejoró el perfil lipídico.
Kapellas y cols. 2014	Ensayo clínico randomizado / 12 meses	N= 273 - 138 grupo intervención - 135 grupo control Lugar del estudio: Australia	El TP redujo el espesor arterial pero no la función en estos pacientes con EP.
Leite y cols. 2014	Ensayo clínico / 9-12 meses	N= 55 - 28 grupo intervención - 27 grupo control Lugar del estudio: Brasil	En los pacientes con EP sistémicamente sanos, el TP se asocia con una disminución de la PCR y un aumento de la HDL.
Bhardwaj y cols. 2015	Ensayo clínico / 3 meses	N= 40 - 20 grupo intervención - 20 grupo control Lugar del estudio: India	Relación directa entre la homocisteína y la periodontitis crónica. El TP no quirúrgico reduce el nivel de homocisteína y contribuye a la prevención de la ECV.

Hada y cols. 2015	Ensayo clínico randomizado / 6 meses	N= 55 - 30 grupo intervención - 25 grupo control Lugar del estudio: India	Después del TP no quirúrgico, se observó una reducción de triglicéridos, VLDL y leucocitos, y un aumento de la PCR, colesterol total, HDL y LDL. Reducción significativa de la presión arterial sistólica y de las VLDL.
Yu y cols. 2015	Cohorte prospectivo / 2 años y 9 meses	N= 39863 mujeres de ≥ 45 años Lugar de estudio: EEUU	Los nuevos casos de EP aumentan significativamente el riesgo de sucesos cardiovasculares.
