

# Eficacia del tratamiento de la enfermedad periodontal sobre marcadores de riesgo cardiovascular

Effectiveness of the treatment of periodontal disease on markers of cardiovascular risk

ADRIANA COLONIA-GARCÍA<sup>1</sup>, ANDRÉS DUQUE-DUQUE<sup>2</sup>

Forma de citar: Colonia-García A, Duque-Duque A. Eficacia del tratamiento de la enfermedad periodontal sobre marcadores de riesgo cardiovascular. Rev Ces Med 2011; 25(2):181-192

## RESUMEN

**L**os principales factores de riesgo relacionados con eventos cardiovasculares son: edad, género, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, bajo nivel de lipoproteínas de alta densidad, genética, estrés, obesidad y sedentarismo; pero existen factores de riesgo no identificados aún para explicar el modelo cardiovascular. La enfermedad periodontal ha emergido en las últimas décadas como un posible factor de riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares. Una revisión sistemática presenta un riesgo relativo (RR) de 1,19 (IC 95 %, 1,08 -1,32) para la asociación entre la enfermedad periodontal y las enfermedades cardiovasculares y de 2,85 (IC 95 %, 1,78-4,56) para accidentes cerebrovasculares. La periodontitis tiene un efecto sistémico al producir gran cantidad de mediadores

---

1 Periodoncista, Universidad CES. adriana colonia18@gmail.com

2 Periodoncista, Magíster Epidemiología, Universidad CES. Grupo de investigación CBO-CES

**Recibido: noviembre 15 de 2011. Revisado: noviembre 22 de 2011. Aceptado: noviembre 25 de 2011**

inflamatorios (hipersecreción de citoquinas IL-1, IL-6, IL-8, prostaglandina E<sub>2</sub>, PCR y fibrinógeno). Se realizó una revisión narrativa acerca del impacto de la terapia periodontal mecánica y farmacológica sobre la función endotelial y sobre la disminución de sustancias pro-inflamatorias marcadoras de riesgo cardiovascular como la PCR y los niveles séricos de IL-6. Se concluye que la enfermedad periodontal es un factor de riesgo modificable, susceptible de ser prevenido y tratado con procedimientos de bajo riesgo, por lo tanto su tratamiento puede ser un componente integral de la cardiología preventiva.

## **PALABRAS CLAVE**

*Periodontitis*

*Enfermedades cardiovasculares*

*Marcadores biológicos*

*Factores de riesgo*

## **ABSTRACT**

The main risk factors associated with cardiovascular events include age, gender, hypertension, diabetes mellitus, smoking, low high-density lipoprotein, genetics, stress, obesity and physical inactivity. There are no identified risk factors still to explain the cardiovascular model. Periodontal disease has emerged in recent decades as a possible risk factor for developing cardiovascular events. A systematic review presents a relative risk (RR) of 1.19 (95% CI, 1.08 to 1.32) for the association between periodontal disease and cardiovascular disease and 2.85 (95% CI, 1, 78 to 4.56) for stroke. Periodontitis has a systemic effect to produce large amounts of inflammatory mediators (hyper secretion of cytokines IL-1, IL-6, IL-8, prostaglandin E<sub>2</sub>, CRP and fibrinogen). We conducted a narrative review of the impact of mechanical and drug periodontal therapy on endothelial function and decreased pro-inflammatory substances cardiovascular

risk markers such as CRP and serum IL-6. It is concluded that periodontal disease is a modifiable risk factor, which could be prevented and treated with low-risk procedures, so their treatment can be an integral component of preventive cardiology

## **KEY WORDS**

*Periodontal diseases*

*Cardiovascular diseases*

*Biological markers*

*Risk factors*

## **INTRODUCCIÓN**

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica que destruye los tejidos de soporte del diente. Su etiología es multifactorial pero requiere una biopelícula y una respuesta del huésped a ella, además de la participación de otros factores de riesgo. Se ha reportado una posible asociación entre la enfermedad periodontal con enfermedades y condiciones sistémicas, como eventos adversos del embarazo (1-4), diabetes mellitus (5-8), enfermedades pulmonares (9-11) y enfermedad de Alzheimer (12,13).

Para evaluar la relación entre el tratamiento periodontal y el impacto sobre la enfermedad cardiovascular (ECV) se realizó una revisión narrativa utilizando una estrategia de búsqueda desde 1990 hasta junio de 2011 en las bases de datos: *Pubmed*, *Embase* y *Clinical Trials* en *Cochrane*. Además se realizó una búsqueda manual en *J Periodontology*, *J Clin Periodontology*, *Periodontology* 2000, y *J Periodontal Research*. Los términos de búsqueda que se utilizaron fueron *Cardiovascular diseases*, *Periodontal diseases* y *Periodontal treatment*. Se utilizó la siguiente estrategia: ("Cardiovascular Diseases" Mesh ) AND "Periodontal Diseases" Mesh con 1909

resultados, ("Cardiovascular Diseases" Mesh ) AND "Periodontal Diseases" Mesh Clinical Trial, Randomized Controlled Trial con 48 resultados y ("Cardiovascular Diseases" Mesh ) AND "Periodontal Diseases" Mesh AND treatment con 35 resultados.

## ENFERMEDAD PERIODONTAL Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Existe evidencia acerca de la relación entre la enfermedad periodontal y un mayor riesgo de ECV, como infarto del miocardio (IM), ictus (enfermedad cerebro-vascular), enfermedad coronaria y periférica (14-22). Los principales factores de riesgo relacionados con ECV, son: edad, género, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, bajo nivel de HDL, genética, estrés, obesidad y sedentarismo (1). Existen factores de riesgo no identificados aún para explicar el modelo cardiovascular y uno de ellos podría ser la enfermedad periodontal.

Frecuentemente en las enfermedades periodontales se encuentran concentraciones elevadas de marcadores inflamatorios séricos asociadas con un mayor riesgo cardiovascular. Otras enfermedades crónicas, como aterosclerosis, artritis reumatoidea, diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, psoriasis también muestran este comportamiento. Algunos de los marcadores inflamatorios séricos más comúnmente encontrados son: interleuquinas (IL-6, 8, 10, 18), proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-PCR), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) (23).

Una revisión sistemática realizada por Janket y colaboradores encuentra mayor riesgo de futuros ECV en individuos con enfermedad periodontal con un RR de 1,19 (IC 95 %, 1,08-1,32), de 2,85 (IC 95 %, 1,78-4,56) para el ictus, y de

1,44 (IC 95 %, 1,20-1,73) en sujetos menores de 65 años (24).

Existe evidencia acerca de la plausibilidad biológica de esa asociación, y cómo la enfermedad periodontal influye sobre los marcadores inflamatorios relacionados con los ECV. Dado que la enfermedad periodontal puede ser prevenida y manejada con terapias de bajo riesgo (mecánica y farmacológica), ésta podría ser implementada en los programas preventivos cardiovasculares.

El propósito de este artículo es revisar la evidencia que soporta la influencia del tratamiento periodontal sobre la reducción de marcadores inflamatorios de riesgo cardiovascular y cambios positivos en la función endotelial.

### Aspectos patofisiológicos de la asociación entre la enfermedad periodontal y los eventos cardiovasculares

La enfermedad periodontal comparte con la ECV algunos factores de riesgo: ambas incrementan su frecuencia con la edad, son más prevalentes en hombres, más frecuentes en nivel socio-educativo bajo, y aumentan exponencialmente con el consumo de cigarrillo (25). También existe evidencia de que la enfermedad periodontal puede aumentar o modificar algunos factores de riesgo ya identificados de ECV (14).

Durante la enfermedad periodontal se produce una inflamación sostenida por un desequilibrio de la respuesta inmune local. Se ha encontrado hipersecreción de citoquinas IL-1, IL-6, IL-8, prostaglandina E<sub>2</sub>, PCR y fibrinógeno. Esta hipersecreción puede estar ligada a polimorfismos genéticos que regulan la respuesta inflamatoria (26).

Hay dos vías principales para la explicación biológica de la relación entre enfermedad periodontal y ECV: la hipótesis infecciosa o bacteriana y la hipótesis inflamatoria, siendo esta última probablemente la de mayor fundamento.

## Hipótesis infecciosa y bacteremia de origen oral

La infección localizada genera una respuesta inflamatoria crónica que favorece el desarrollo y progresión de la aterosclerosis. Estudios en modelos animales sugieren que la infección con *Porfiromona gingivalis* activa la respuesta de fase aguda, la lipemia y aumenta la formación de la lesión ateromatosa (27,28). Los patógenos periodontales y sus antígenos se diseminan en el torrente sanguíneo y se depositan en el endotelio vascular. De esta forma se promueve la formación de trombos por la agregación plaquetaria (29).

La bacteremia transitoria es común después de procedimientos odontológicos como extracción dental (10-80 %), cirugía periodontal (36-88 %), raspado y alisado radicular subgingival (8-80 %), y profilaxis (40 %). También puede ocurrir durante actividades cotidianas como cepillarse los dientes y usar hilo dental (20-68 %) (30).

Se ha detectado ADN de bacterias periodontopatógenas en muestras de endarterectomía y en placas ateromatosas humanas carotídeas y aórticas (29,31-33). Un estudio confirmó la presencia de cuatro especies periodontopatógenas en pacientes con estenosis carotídea: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Porfiromona gingivalis* y *Prevotella intermedia*, (29,31).

## Hipótesis inflamatoria

Existe controversia acerca de la influencia de la respuesta inflamatoria sistémica que sigue a una infección crónica de bajo grado (34) sobre la patogénesis aterosclerótica y el posible uso de los biomarcadores inflamatorios para predecir futuros eventos cardiovasculares (35). En pacientes con periodontitis la liberación de li-

popolisacáridos bacterianos (14) desencadena una inflamación con una elevada producción de citoquinas (IL-1, IL-6, quimioquinas), proteínas de fase aguda, moléculas de adhesión (molécula de adhesión intercelular -ICAM-, molécula de adhesión celular vascular -VCAM-), TNF- $\alpha$  y MCP-1. Además se evidencia un aumento en el reclutamiento de linfocitos, en la ingesta de lípidos por los macrófagos y en la producción de metaloproteinasas (MMP's) (23).

Existe controversia acerca del papel de estos fenómenos sobre la homeostasis vascular (34). Un posible mecanismo es la disfunción endotelial, donde las infecciones crónicas como la periodontitis, podrían iniciar o modular la acumulación intravascular de células inflamatorias y lípidos (aterosclerosis) (14).

La proteína C reactiva (PCR) y la IL-6 son marcadores muy sensibles para evaluar el estado inflamatorio de un individuo. La PCR, un reactante de fase aguda, se produce principalmente en el hígado en respuesta a infección o trauma (25). La PCR induce la expresión de moléculas de adhesión celular (VCAM-1, P-selectina e ICAM-1 solubles), mediando así el reclutamiento de leucocitos en los sitios de inicio de ateromas y el daño posterior al endotelio vascular (23).

Un consenso de la Asociación Americana del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés) y del Centro para el Control de Enfermedades (CDC) se ha enfocado en la utilidad clínica de estos marcadores para identificar el riesgo de ECV. Agrupando datos epidemiológicos de 40 000 individuos sanos se identificaron tres categorías de riesgo cardiovascular basadas en los niveles de PCR encontrados (Cuadro 1) (35). Mientras que un meta-análisis reporta una diferencia de medias ponderada en la PCR (1,56 mg/l, IC 95 % 1,21-1,90,  $p < 0,00001$ ) entre pacientes con periodontitis y controles sanos (36).

## Cuadro 1. PCR según riesgo cardiovascular

Categorías de riesgo	PCR*
Bajo	<1 mg/l
Medio	1-3 mg/l
Alto	>3 mg/l
PCR sujetos sanos 0 - 12 mg/l	PCR sujetos periodontitis 0 - 14,4 mg/l

\* Proteína C Reactiva

La IL-6 es una citoquina pleiotrópica secretada por fibroblastos, células epiteliales y células mononucleares (monocitos-macrófagos) que participa en la coagulación, lo cual puede resultar en el desarrollo de aterosclerosis (25).

La IL-6 y la PCR se relacionan directamente porque la IL-6 es la principal citoquina que regula la expresión hepática de la PCR, y esta última amplifica la respuesta inflamatoria y pro-coagulante. La IL-6 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1 (23).

El fibrinógeno es la principal proteína plasmática de la coagulación, un co-factor de la agregación plaquetaria y un reactante de fase aguda (25) que se encuentra aumentado en individuos con mayor riesgo de ECV.

La enfermedad periodontal también puede causar liberación de MMP's. La MMP-8 genera mayor destrucción tisular en pacientes con periodontitis y ECV. Los periodontopatógenos pueden sobre-regular la expresión de MMP-9 que digiere componentes estructurales de la matriz extracelular, importante en la patogénesis de la enfermedad vascular (37,38).

### Efecto del tratamiento periodontal sobre los factores de riesgo cardiovascular

Se han realizado ensayos clínicos de intervención periodontal para medir el comportamien-

to de PCR, fibrinógeno, amiloide-A sérico y citoquinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ). También se ha medido la dilatación mediada por flujo vascular (DMF) (20,39-41).

Aunque existe controversia acerca del papel fisiológico de la PCR como valor pronóstico de riesgo cardiovascular se ha recomendado que es apropiado hacer modificaciones en el estilo de vida en pacientes con niveles de PCR elevados, tales como controlar obesidad, hábito de fumar, diabetes y falta de ejercicio (42,43).

Ebersole y Machen fueron los primeros en reportar el impacto del tratamiento periodontal en la PCR. Utilizando tratamiento periodontal (raspado y alisado radicular) y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (flurbiprofeno), encontraron que estos tratamientos podrían reducir los niveles séricos de PCR (44).

En una población escocesa (11 869 sujetos mayores de 35 años) se reportaron 555 ECV, 170 fueron mortales y 411 se atribuyeron a cardiopatía coronaria. Al ajustar diferentes variables, los participantes con higiene oral deficiente (menos de un cepillado/día) tuvieron mayor riesgo (70 %) de ECV y muerte, que aquellos que cepillaban sus dientes dos veces/día. Se encontró una asociación significativa entre la frecuencia del cepillado y marcadores de inflamación sistémica. Los sujetos que menos se cepillaban presentaron concentraciones aumentadas de PCR (4,18  $\pm$  6,95mg/l) y de fibrinógeno (2,98  $\pm$  0,77mg/l) (41).

El tratamiento periodontal no quirúrgico aún en pacientes sistémicamente sanos y sin ninguna otra fuente de inflamación evidente, puede reducir los niveles de hs-PCR e IL-6. Marcaccini y colaboradores encontraron concentraciones plasmáticas de IL-6 en el grupo control (n=20) de 0,25 pg/ml (0,25-0,49 pg/ml) antes del tratamiento y 0,35 pg/ml (0,25-1,8 pg/ml) tres meses después del tratamiento. En el grupo experimental (n=25) con periodontitis fueron de 3,3



pg/ml (0,25-41,2 pg/ml) al inicio del estudio y 0,25 pg/ml (0,25-21,5 pg/ml) al final del tratamiento. La hs-PCR inicialmente tuvo un promedio de 1,2 mg/l y de 0,9 mg/l en el grupo experimental y control, respectivamente (valor  $p > 0,05$ ). Hubo una disminución mayor del 50 % en las concentraciones de IL-6 y hs-CRP en el grupo experimental a los tres meses después de la terapia (23).

El ligando CD<sub>40</sub> también puede estar aumentado en pacientes con periodontitis, sin embargo, no disminuyó a los tres meses después del tratamiento. Las concentraciones de MCP-1, sP-selectin, sVCAM-1 y sICAM-1 se comportaron igual. Todos los parámetros clínicos periodontales (profundidad de bolsa, sangrado al sondaje) mejoraron después de la terapia periodontal, sólo la IL-6 mostró una correlación positiva con la enfermedad y el número de sitios con profundidad al sondaje mayor de 4 mm. Los resultados sugieren que el aumento de IL-6 y PCR puede ser causado en algunos casos por inflamación periodontal (23).

Un estudio de D'Aiuto y colaboradores indica que la terapia periodontal de raspado y alisado radicular puede reducir significativamente la PCR y los niveles séricos de IL-6. Al evaluar 94 sujetos tratados con periodontitis severa generalizada, se observó una reducción significativa ( $p < 0,0001$ ) de IL-6 sérica (0,2 ng/l, IC 95 % 0,1-0,4 ng/l) y PCR (0,5 mg/l, IC 95 % 0,4 -0,7,) seis meses después del tratamiento. Aunque la reducción promedio de la PCR con la terapia periodontal fue modesta, los pacientes que tuvieron una mejor respuesta a la terapia periodontal también tuvieron una tendencia a disminuir de categoría de riesgo cardiovascular basadas únicamente en los valores de PCR (OR 4,8, IC 95 %: 1,4-15,8) presentados en el Cuadro 1, sin tener en cuenta las estimaciones de riesgo clásicas (fumar, diabetes, obesidad, hiperlipidemia, hipertensión, edad y género), y al ajustar variables como edad, sexo, origen étnico y hábito de fumar. A mayor extensión y severidad de la periodontitis hubo mayor ten-

dencia a una PCR elevada (OR 5,6; IC 95 % 1,2-27,4) (35,45).

Estudios posteriores confirman estos hallazgos con terapia antibiótica local (microesferas de tetraciclina) adjunta a la terapia mecánica, además reportan disminución en colesterol total y de baja densidad, y en el conteo de leucocitos (45,46).

La disfunción endotelial es un evento temprano en la aterosclerosis antes de que la evidencia anatómica aparezca. La dilatación mediada por flujo (DMF) de la arteria braquial es un método no invasivo para evaluar la función endotelial (39,47). Se ha reportado un deterioro funcional de la arteria braquial en pacientes con enfermedad periodontal, en ausencia de alteraciones estructurales de la pared vascular (20,39).

Seinost y colaboradores evaluaron la función endotelial en 30 sujetos con periodontitis severa y 31 sujetos control por medio de DMF en arteria braquial. Se realizó tratamiento periodontal no quirúrgico, enjuagues con gluconato de clorhexidina al 0,1% y administración de antibióticos sistémicos (amoxicilina + ácido clavulánico + metronidazol). Se encontró una reducción en la carga bacteriana y mayor dilatación de las paredes vasculares en el grupo experimental, regresando a valores comparables al grupo control. No está claro si el efecto sobre la función endotelial y la PCR en realidad se debió al tratamiento periodontal mecánico o farmacológico (20).

El grupo de Tonetti estudió en 120 sujetos con periodontitis severa el efecto en la DMF del tratamiento periodontal. Se administró un tratamiento intensivo (alisado radicular, extracciones mandatorias y microesferas de minociclina) al grupo experimental ( $n=61$ ), mientras que el grupo control recibió tratamiento en la comunidad ( $n=59$ ). Encuentran mayor DMF en el grupo de experimentación luego de 60 días (40). Mercanoglu reporta hallazgos similares y concluye que la función endotelial en pacientes con periodon-

titis se encuentra alterada pero se recupera después de la terapia periodontal (39).

Aunque muchos estudios han demostrado una reducción en uno o más marcadores después de la terapia periodontal (20,39,40,45,46), varios ensayos no han mostrado ningún efecto (48,49). Ide y colaboradores tomaron 39 sujetos con periodontitis crónica moderada a severa y no fumadores, se les realizó tratamiento no quirúrgico, tras seis semanas se evaluaron parámetros clínicos e inflamatorios. Encontraron que la terapia no influyó en los niveles circulantes de PCR sérica, fibrinógeno, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  o  $\alpha$ -amiloides-A. Estos hallazgos sugieren que el solo tratamiento periodontal puede ser insuficiente para reducir el riesgo de ECV (48).

Offenbacher y colaboradores realizaron un ensayo clínico denominado *Periodontitis y eventos vasculares* (PAVE). Para ello, tomaron 303 sujetos con periodontitis e historia de ECV, quienes fueron aleatorizados a un grupo de intervención periodontal (n=151) que consistió en raspado y alisado radicular en boca completa, y a un grupo control tratado en la comunidad (n=152). Usando análisis por intención de tratar no hubo un efecto significativo en los niveles de hs-PCR sérica ni en IL-1 $\beta$  en fluido crevicular (producido en el surco gingival) en el primer grupo comparado con el control. Sin embargo en la discusión se plantea que la obesidad pudo mantener los niveles de hs-PCR altos por lo que la terapia periodontal en esta muestra no tuvo un impacto en su reducción (49).

Por lo general, en dichos estudios el tratamiento activo aplicado fue el desbridamiento mecánico profesional en comparación con un grupo control que recibió el tratamiento al final del estudio después de la medición de los resultados. El tratamiento incluyó cirugía periodontal o la administración local o sistémica de antibióticos. En algunos casos el grupo control fue de pacientes periodontales no tratados o pacientes que recibieron atención en la comunidad (50).

## COMENTARIOS FINALES

La opinión actual, aunque basada en datos de diversa calidad, parece estar a favor de una asociación leve a moderada entre la enfermedad periodontal y un mayor riesgo cardiovascular, pero se sugiere investigar más acerca de cómo la enfermedad periodontal de forma independiente pudiera llegar a contribuir en la patogénesis de la aterosclerosis.

El consenso del *Sexto Taller Europeo de Periodoncia* sugiere poner especial énfasis en la plausibilidad biológica de la relación y en los efectos que tienen las diferentes intervenciones periodontales sobre los marcadores de riesgo cardiovascular (5). Para evaluar la causalidad de la relación se requieren estudios de larga duración, muy costosos y controlados, y estudios de intervención para responder por qué la terapia periodontal podría considerarse como un potencial tratamiento cardioprotector (15,24,50-52).

Los resultados de estos estudios deben interpretarse con cautela: existen diferentes definiciones de enfermedad periodontal, además el comportamiento puede ser diferente en casos de gingivitis o periodontitis o de acuerdo a la extensión y la severidad de la enfermedad; además, el tamaño de la muestra en la mayoría de los estudios puede ser insuficiente para detectar los efectos del tratamiento.

Se sugiere realizar estudios en pacientes que ya hayan presentado un evento cardiovascular previo y evaluar la probabilidad de la disminución de eventos posteriores. La duración de los estudios puede ser muy breve para observar resultados significativos. De hecho, el proceso de la aterosclerosis a menudo toma años en su desarrollo. Tal vez un tratamiento periodontal a corto plazo podría no tener un efecto apreciable en eventos de largo plazo (50). La falta de un tratamiento periodontal estándar aceptado representa una heterogeneidad considerable en los resultados de los diferentes estudios. La defini-

ción o el punto de corte de éxito del tratamiento no han sido bien establecidos.

La utilización clínica de la PCR como herramienta de predicción de futuro riesgo cardiovascular, todavía se considera opcional. Ensayos clínicos controlados aleatorizados en la prevención primaria (personas sanas) y secundaria (pacientes que sufren de enfermedad cardiovascular) están tratando de demostrar la verdadera utilidad de este marcador (35).

Es fundamental hacer énfasis en que aún no se han llevado a cabo grandes estudios aleatorizados, multicéntricos y controlados para demostrar definitivamente los beneficios potenciales de la terapia periodontal para reducir los niveles de PCR, o lo que es más importante, si los tratamientos periodontales reducen el riesgo cardiovascular global. Algo alentador desde una perspectiva de salud es que la enfermedad periodontal representa un factor de riesgo potencialmente modificable que es prevenible y tratable con terapias predecibles que suponen un riesgo insignificante. Teniendo en cuenta que por lo menos la terapia periodontal mejoraría la salud oral, se puede sugerir que se constituya como un componente integral de la cardiología preventiva (15,50).

En conclusión, aunque existe controversia y falta de evidencia más contundente acerca del papel del tratamiento periodontal en el control de los marcadores de riesgo cardiovasculares, se recomienda dentro de las modificaciones del estilo de vida de los pacientes realizar tratamientos preventivos y correctivos de la enfermedad periodontal.

### Conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de interés con respecto a la relación entre enfermedad periodontal y cardiovascular. Esta revisión hace parte de los requisitos de grado para optar al título de periodoncista de uno de los participantes en la revisión.

El uso de un método sistemático y ordenado de búsqueda ayudó a limitar el riesgo de evidencia no revisada, aunque la intención de esta revisión no era realizar metanálisis de los hallazgos.

## REFERENCIAS

1. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, Genco R, Goldfine A, Libby P, et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 2009 Jul 1;104(1):59–68.
2. Dasanayake AP, Gennaro S, Hendricks-Muñoz KD, Chun N. Maternal periodontal disease, pregnancy, and neonatal outcomes. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2008 Feb;33(1):45-9.
3. López R. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. *Evid Based Dent.* 2008;9(2):48.
4. Corbella S, Taschieri S, Francetti L, De Siena F, Del Fabbro M. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Odontology / the Society of the Nippon Dental University [Internet].* 2011 Jul 8 [citado 2011 Sep 26]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21739194>
5. Kinane D, Bouchard P. Periodontal diseases and health: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J. Clin. Periodontol.* 2008 Sep;35(8 Suppl):333–7.
6. Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nature Reviews. Endocrinology [Internet].* 2011 Jun 28 [citado 2011 Sep 26]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21709707>



7. Straka M. Oral manifestations of diabetes mellitus and influences of periodontological treatment on diabetes mellitus. *Bratisl Lek Listy*. 2011;112(7):416–20.
8. Saini R, Saini S, Sugandha R. Periodontal disease: The sixth complication of diabetes. *J Family Community Med*. 2011 Ene;18(1):31.
9. Bowen DM. Periodontal disease and chronic obstructive pulmonary disease. *J Dent Hyg*. 2011;85(3):162–5.
10. Sharma N, Shamsuddin H. Association between respiratory disease in hospitalized patients and periodontal disease: a cross-sectional study. *J. Periodontol*. 2011 Ago;82(8):1155–60.
11. Zhou X, Wang Z, Song Y, Zhang J, Wang C. Periodontal health and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2011 Ene;105(1):67–73.
12. Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimers Dement*. 2008 Jul;4(4):242–50.
13. Miklossy J. Emerging roles of pathogens in Alzheimer disease. *Expert Rev Mol Med*. 2011;13:e30.
14. Yao Z, Yang J, Pan L, Chen Z. Periodontal treatment: potential to reduce cardiovascular morbidity and/or mortality. *Med Hypotheses*. 2009 Jul;73(1):33–5.
15. Offenbacher S, Beck JD. A perspective on the potential cardioprotective benefits of periodontal therapy. *Am. Heart J*. 2005 Jun;149(6):950–4.
16. Genco R, Offenbacher S, Beck J. Periodontal disease and cardiovascular disease: epidemiology and possible mechanisms. *J Am Dent Assoc*. 2002 Jun;133 Suppl:14S-22S.
17. Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen M, Huttunen JK. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin Infect Dis*. 1995 Mar;20(3):588–92.
18. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol*. 1996 Oct;67(10 Suppl):1123–37.
19. Joshipura KJ, Rimm EB, Douglass CW, Trichopoulos D, Ascherio A, Willett WC. Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res*. 1996 Sep;75(9):1631–6.
20. Seinost G, Wimmer G, Skerget M, Thaller E, Brodmann M, Gasser R, et al. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *Am. Heart J*. 2005 Jun;149(6):1050–4.
21. Beck JD, Elter JR, Heiss G, Couper D, Mauriello SM, Offenbacher S. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 Nov;21(11):1816–22.
22. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR Jr, Papapanou PN, et al. Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Stroke*. 2003 Sep;34(9):2120–5.
23. Marcaccini AM, Meschiari CA, Sorgi CA, Saraiva MCP, de Souza AM, Faccioli LH, et al. Circulating interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein decrease after periodon-

- tal therapy in otherwise healthy subjects. *J. Periodontol.* 2009 Abr;80(4):594–602.
24. Janket S-J, Baird AE, Chuang S-K, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003 May;95(5):559–69.
  25. Ying Ouyang X, Mei Xiao W, Chu Y, Ying Zhou S. Influence of periodontal intervention therapy on risk of cardiovascular disease. *Periodontol.* 2000. 2011 Jun;56(1):227–57.
  26. López NJ, Quintero A, Llancaqueo M, Jara L. Effects of periodontal therapy on markers of systemic inflammation in patients with coronary heart disease risk. *Rev Med Chil.* 2009 Oct;137(10):1315–22.
  27. Castell JV, Andus T, Kunz D, Heinrich PC. Interleukin-6. The major regulator of acute-phase protein synthesis in man and rat. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1989;557:87–99; discussion 100–1.
  28. Yamauchi-Takahara K, Ihara Y, Ogata A, Yoshizaki K, Azuma J, Kishimoto T. Hypoxic stress induces cardiac myocyte-derived interleukin-6. *Circulation.* 1995 Mar 1;91(5):1520–4.
  29. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J. Periodontol.* 2000 Oct;71(10):1554–60.
  30. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J. Clin. Periodontol.* 2006 Jun;33(6):401–7.
  31. Stelzel M, Conrads G, Pankuweit S, Maisch B, Vogt S, Moosdorf R, et al. Detection of *Porphyromonas gingivalis* DNA in aortic tissue by PCR. *J. Periodontol.* 2002 Ago;73(8):868–70.
  32. Kozarov EV, Dorn BR, Shelburne CE, Dunn WA Jr, Progulské-Fox A. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005 Mar;25(3):e17–8.
  33. Padilla C, Lobos O, Hubert E, González C, Matus S, Pereira M, et al. Periodontal pathogens in atheromatous plaques isolated from patients with chronic periodontitis. *J. Periodont Res* 2006 Ago;41(4):350–3.
  34. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002 Mar 5;105(9):1135–43.
  35. D’Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J. Periodont. Res.* 2004 Ago;39(4):236–41.
  36. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 2008 Abr;35(4):277–90.
  37. Furuholm J, Sorsa T, Qvarnström M, Janket S-J, Tervahartiala T, Nuutinen P, et al. Salivary matrix metalloproteinase-8 in patients with and without coronary heart disease may indicate an increased susceptibility to periodontal disease. *J. Periodont. Res.* 2006 Oct;41(5):486–9.
  38. Söder B, Airila Månsson S, Söder P-O, Kari K, Meurman J. Levels of matrix metalloproteinases-8 and -9 with simultaneous presence of periodontal pathogens in gingival crevicular fluid as well as matrix metalloproteinase-9 and cholesterol in blood. *J. Periodont. Res.* 2006 Oct;41(5):411–7.
  39. Mercanoglu F, Oflaz H, Oz O, Gökbuget AY, Gençellac H, Sezer M, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic periodontitis and its improvement after initial

- periodontal therapy. *J. Periodontol.* 2004 Dic;75(12):1694–700.
40. 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 Mar 1;356(9):911–20.
  41. de Oliveira C, Watt R, Hamer M. Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: results from Scottish Health Survey. *BMJ.* 2010;340:c2451.
  42. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein, subclinical atherosclerosis, and risk of cardiovascular events. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002 Oct 1;22(10):1512–3.
  43. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein: a surrogate risk marker or mediator of atherothrombosis? *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2003 Nov;285(5):R1250–2.
  44. Ebersole JL, Machen RL, Steffen MJ, Willmann DE. Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clin. Exp. Immunol.* 1997 Feb;107(2):347–52.
  45. D’Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J. Dent. Res.* 2004 Feb;83(2):156–60.
  46. D’Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J. Dent. Res.* 2005 Mar;84(3):269–73.
  47. Enderle MD, Schroeder S, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Haering HU, et al. Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Heart.* 1998 Oct;80(4):349–54.
  48. Ide M, McPartlin D, Coward PY, Crook M, Lumb P, Wilson RF. Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. *J. Clin. Periodontol.* 2003 Abr;30(4):334–40.
  49. 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 Feb;80(2):190–201.
  50. Scannapieco FA, Dasanayake AP, Chhun N. Does periodontal therapy reduce the risk for systemic diseases? *Dent. Clin. North Am.* 2010 Ene;54(1):163–81.
  51. Mustapha IZ, Debrey S, Oladubu M, Ugarte R. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *J. Periodontol.* 2007 Dic;78(12):2289–302.
  52. Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2008 Dic;23(12):2079–86.

