



UNIVERSIDAD
Finis Terrae

**NIVELES SÉRICOS DE PROTEÍNA C REACTIVA,
INTERLEUQUINA 6 Y FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA
EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE PERIODONTITIS
CRÓNICA LEVE-SEVERA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

JAVIERA IGNACIA PEÑAILILLO MONÁRDEZ

CONSTANZA CAROLINA SÁNCHEZ CRUZ

**Tesis presentada a la Facultad de Odontología de la Universidad Finis Terrae,
para optar al título de Cirujano Dentista**

Profesor Guía:

Dra. Pamela Pérez González

Dr. Hugo Buitano Faúndez

Santiago, Chile
2022

Índice

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	4
3. CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	5
3.1 Anatomía del Periodonto	
3.2 Enfermedades del Periodonto	
3.2.1 Gingivitis	
3.2.2 Periodontitis y clasificación	
3.3 Enfermedades Cardiovasculares	
3.4 Relación Periodontitis y Enfermedades Cardiovasculares	
3.5 Biomarcadores inflamatorios de daño cardiovascular	
3.6 Terapia Periodontal y Biomarcadores inflamatorios de daño cardiovascular	
4. CAPÍTULO II: METODOLOGÍA	15
4.1 Pregunta de Investigación	
4.2 Hipótesis	
4.3 Objetivo general y específicos	
4.4 Diseño del estudio	
4.5 Universo y muestra	
4.6 Criterios de inclusión y exclusión	
4.7 Variables	
4.8 Procedimiento para la selección y recolección de datos	
4.9 Procedimiento para la sistematización y el análisis e interpretación de los datos	
4.10 Consideraciones éticas	
5. CAPÍTULO III: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	20
5.1 Descripción de los resultados obtenidos	
5.2 Estudios incluidos para el análisis	
5.3 Principales hallazgos	
6. CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN	28
7. CAPÍTULO V: CONCLUSIÓN	36
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
9. ANEXOS	45

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de mortalidad a nivel mundial, y su génesis y gravedad pueden ser influenciadas por otras condiciones que provoquen un estado inflamatorio en el organismo, como la Periodontitis. La respuesta inflamatoria sistémica conlleva al aumento de los niveles de biomarcadores inflamatorios de daño cardiovascular como la Proteína C Reactiva (PCR), Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α) e Interleuquina 6 (IL-6), contribuyendo indirectamente a la aterogénesis o a efectos cardiovasculares adversos. **Objetivo:** Determinar el nivel sérico de mediadores inflamatorios (PCR, IL-6 y TNF- α) en pacientes con Periodontitis leve versus pacientes con Periodontitis severa.

Materiales y Métodos: Para la elaboración de esta revisión se lograron identificar un total de 118 artículos publicados en las bases de datos Pubmed, Cochrane Library, Epistemonikos, EBSCOhost y/o Sagepub, de los cuales solo 9 estudios cumplieron con todos los criterios de elegibilidad para la síntesis cualitativa.

Resultados: Se encontraron 8 estudios de cohorte, de los cuales 5 sugieren que el diagnóstico de Periodontitis crónica severa genera un aumento de biomarcadores inflamatorios como la PCR, IL-6 y TNF- α , pudiendo potenciar el estrés oxidativo y la disfunción endotelial, conllevando así a la aparición de fenómenos ateroscleróticos.

Conclusiones: De acuerdo con la evidencia analizada, los individuos con Periodontitis crónica severa presentan mayores niveles de PCR, IL-6 y TNF- α y junto con ello, mayor probabilidad de desarrollar eventos cardiovasculares a futuro.

Palabras clave: Periodontitis crónica, Biomarcadores de daño cardiovascular, Proteína C Reactiva, Factor de Necrosis Tumoral Alfa, Interleucina 6.

ABSTRACT

Background: Cardiovascular diseases (CVD) are the main cause of mortality worldwide, and their genesis and severity can be influenced by other conditions that cause an inflammatory state in the body, such as Periodontitis. The systemic inflammatory response leads to increase levels of inflammatory biomarkers of cardiovascular damage such as C-Reactive Protein (CRP), Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) and Interleukin 6 (IL-6), indirectly contributing to atherogenesis or adverse cardiovascular effects. **Objective:** To determine the serum level of inflammatory mediators (CRP, IL-6 and TNF- α) in patients with mild Periodontitis versus patients with severe Periodontitis.

Materials and Methods: For the preparation of this review, a total of 118 articles published in the Pubmed, Cochrane Library, Epistemonikos, EBSCOhost and/or Sagepub databases were identified, of which only 9 studies met all the eligibility criteria for qualitative synthesis.

Results: Eight cohort studies were found, of which five suggest that the diagnosis of severe chronic periodontitis generates an increase in inflammatory biomarkers such as CRP, IL-6 and TNF- α , which may potentiate oxidative stress and endothelial dysfunction, thus leading to the appearance of atherosclerotic phenomena.

Conclusions: According to the evidence, individuals with severe chronic periodontitis present higher levels of CRP, IL-6, and TNF- α , and along with this, a greater probability of developing cardiovascular events in the future.

Key words: Chronic periodontitis, cardiovascular damage biomarkers, C-Reactive Protein, Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α), Interleukin 6.

2. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) forman parte del grupo de enfermedades no transmisibles que afectan a órganos como el corazón y vasos sanguíneos. Estas constituyen la principal causa de mortalidad a nivel mundial y su génesis y gravedad pueden ser influenciadas por otras condiciones que provoquen un estado inflamatorio en el organismo, como la Periodontitis, enfermedad caracterizada por una respuesta inmunoinflamatoria asociada a la presencia de un biofilm disbiótico dominado por periodontopatógenos en los tejidos de soporte dentario, resultando en la pérdida de inserción y destrucción progresiva del aparato de inserción del diente, pudiendo o no asociarse a la formación de sacos periodontales (1, 2).

Registros epidemiológicos de la OMS muestran que en el año 2015 fallecieron aproximadamente 17,7 millones de personas alrededor del mundo debido a las ECV, lo que representa un 31% del total de muertes (1). En el informe del año 2017, la American Heart Association estima que cada 40 segundos una persona sufrirá un infarto agudo de miocardio (IAM) y que cada año 795.000 personas sufren un nuevo evento cerebrovascular (CVE) (3). A su vez, se estima que las enfermedades periodontales afectan cerca de 3.500 millones de personas, que constituye entre el 20% y 50% de la población mundial, siendo un problema de gran relevancia ya que ven afectada gravemente la calidad de vida (3, 4).

Hoy en día existe evidencia que apoya la asociación entre los estados inflamatorios sistémicos y las ECV. Se ha propuesto que la Periodontitis crónica involucra una respuesta inflamatoria que no solo incluye la cavidad oral, sino que también al organismo en general, pudiendo generar repercusiones sistémicas. La respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por la presencia de patógenos periodontales y sus endotoxinas, que conllevan al aumento de los niveles de los biomarcadores inflamatorios de daño cardiovascular dentro de los cuales se encuentran la Proteína C Reactiva (PCR) (en la actualidad, un factor de riesgo importante de infarto de miocardio), Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α), Interleuquina 6 (IL-6), entre otros, es el posible mecanismo propuesto para esta asociación, contribuyendo indirectamente a la aterogénesis o a resultados cardiovasculares adversos (5, 6, 7, 8, 9).

Debido a lo anterior, se podría inferir que la Periodontitis crónica no tratada contribuye al aumento de la carga inflamatoria sistémica, por lo que con su tratamiento se puede obtener un efecto beneficioso a nivel general en el organismo al disminuir los niveles de biomarcadores inflamatorios conocidos que se asocian a las ECV y reduciendo así el riesgo de estas. Lo anterior ha sido demostrado con algunos estudios, a través del tratamiento periodontal no quirúrgico (TPNQ) (10, 11, 12, 13) observando que la terapia periodontal a corto plazo eleva los marcadores inflamatorios hasta por una semana postratamiento, pero que estos se reducen significativamente después de 3 meses de la terapia (14).

Por ello, la presente revisión pretende exponer evidencia científica actualizada sobre los niveles séricos de biomarcadores de daño cardiovascular (PCR, IL-6, TNF- α) en pacientes con Periodontitis leve versus pacientes con Periodontitis severa. Conformando así la información más relevante para el estudio y análisis de un problema de salud prevalente en la actualidad a nivel mundial, ya que, personas con un peor estado periodontal podrían tener un mayor riesgo de sufrir consecuencias cardiovasculares a largo plazo. Lo que permitiría a directivos, profesionales y personal vinculado a la salud, la investigación y construcción del conocimiento mediante fuentes confiables para la toma de decisiones clínicas odontológicas en base a la evidencia.

CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO

3.1 ANATOMÍA DEL PERIODONTO

El periodonto, cuya etimología proviene del griego “peri” (alrededor) “odonto” (diente), corresponde a la estructura anatómica formada por el periodonto de protección (la encía) y el periodonto de inserción (el ligamento periodontal, el cemento radicular y el hueso alveolar); funcionando como una sola unidad (2).

Este tiene como función unir y mantener el diente al tejido óseo otorgándole así soporte para mantenerlo en función, así como también es fundamental para mantener la integridad de la mucosa masticatoria (2).

Constituye una unidad de desarrollo, biológica y funcional, y está asociado a modificaciones en cuanto a su forma, respecto a alteraciones funcionales y del medio ambiente bucal (15).

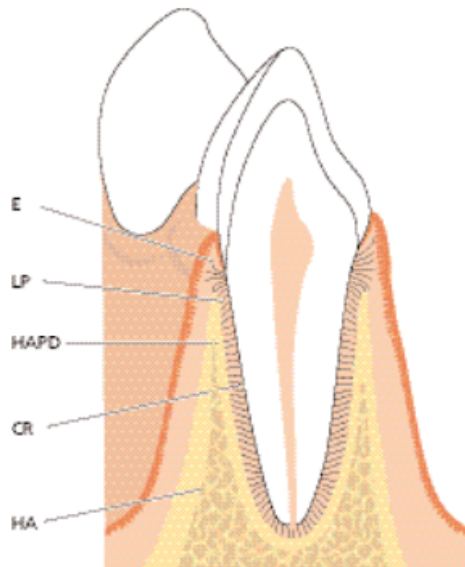


Figura 1. Anatomía de los tejidos periodontales.

E: encía, LP: Ligamento Periodontal, HAPD: Hueso alveolar propiamente dicho, CR: Cemento radicular, HA: Hueso alveolar.

Adaptado de: Lindhe, Lang. Periodontología clínica e implantología odontológica: 6a edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2017 (15).

3.2 ENFERMEDADES DEL PERIODONTO

Las enfermedades periodontales abarcan un amplio grupo de estados inflamatorios de los tejidos de inserción y soporte dentario, producidas por la acumulación de placa bacteriana en las superficies del diente, con la consecuente estimulación del sistema inmune del hospedero (2, 16). Dentro de estas, y siendo las más prevalentes a nivel mundial, se encuentran la Gingivitis y la Periodontitis (17, 18, 19).

En la actualidad, es conocido que el agente etiológico de las enfermedades periodontales corresponde a la placa bacteriana; sin embargo, aunque los patógenos presentes en la placa bacteriana son necesarios para causar la enfermedad, su presencia no es suficiente para producirla, ya que la expresión clínica de esta depende de cómo reacciona el hospedero a la extensión y la virulencia de la carga microbiana de los periodontopatógenos (2).

La iniciación y propagación de la enfermedad periodontal ocurre a través del desequilibrio o disbiosis de la microbiota oral comensal, que luego interactúa con el sistema inmune del hospedero implicando el origen de la inflamación de los tejidos periodontales.

Aquella respuesta inmune corresponde a un tipo de respuesta inespecífica como un intento para protegerse mediante la liberación de mediadores proinflamatorios como prostaglandina E (PgE), interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en respuesta a los patógenos periodontales y sus endotoxinas (2, 20).

Ante esto, si la respuesta del huésped es efectiva, la inflamación puede ser controlada por el sistema inmunitario, mientras que, si la noxa es persistente, esta puede provocar la destrucción del tejido conectivo periodontal y degeneración ósea a través de episodios de actividad e inactividad (2, 20).

En el año 1976, Page y Schroeder, describieron de forma secuencial las lesiones y hallazgos histopatológicos que ocurren durante el desarrollo de la inflamación gingival, y enumeraron varias etapas, siendo estas:

1) *Lesión inicial*: se produce en los primeros cuatro días de acumulación de placa dental, en donde ocurren cambios vasculares y una respuesta inmune dominada por polimorfonucleares neutrófilos (PMN) que es compatible también con salud clínica.

2) *Lesión temprana*: se produce desde el cuarto al décimo día; es caracterizada por un infiltrado denso de linfocitos; clínicamente, puede haber mayor edema junto con eritema (21).

3) *Lesión establecida*: ocurre después de 14 días; se caracteriza por abundantes linfocitos B, linfocitos TCD4 y plasmocitos, y clínicamente hay signos claros de gingivitis. Esta se puede mantener durante el tiempo, o bien puede progresar a una lesión avanzada.

4) *Lesión avanzada*: se produce después de meses y años; cerca de un 50% del total de las células corresponden a plasmocitos, y se encuentran también mediadores de la inflamación (interleucina 1 β , interleucina 6, factor de necrosis tumoral- α y la prostaglandina E2) que desempeñan un papel importante en la resorción ósea; clínicamente hay formación de sacos periodontales y pérdida ósea (16, 21).

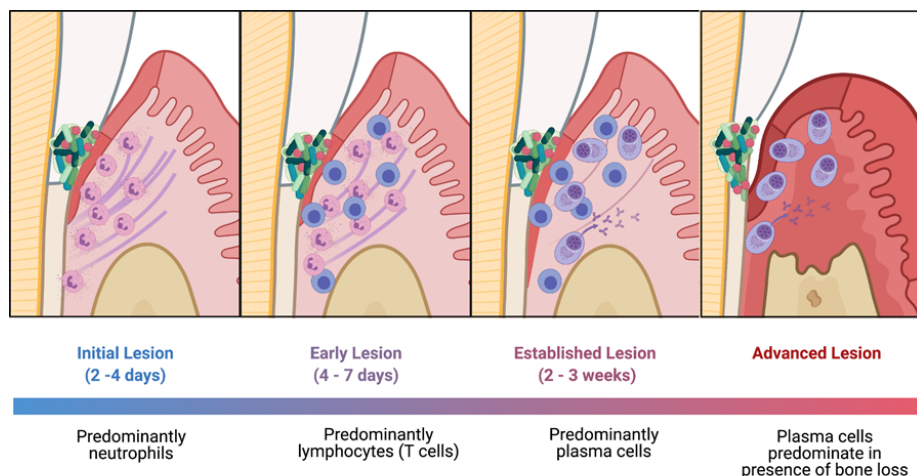


Figura 2. Patogénesis de la enfermedad periodontal.

Adaptado de: Mills M, Latimer J, Kotsakis G. *Immunological and Inflammatory Aspects of Periodontal Disease* (21).

Además, la gravedad de la enfermedad periodontal depende y está directamente relacionada con factores de riesgo ambientales y del huésped que pueden ser:

a) Modificables:

- Higiene oral: el control de placa bacteriana de forma mecánica y química reduce la inflamación gingival (2).
- Tabaquismo.
- Diabetes Mellitus.
- Nutricionales.
- Factores socioeconómicos.
- Estrés.

b) No modificables:

- Perfil genético y polimorfismo de la Interleuquina 1.
- Sexo.
- Algunas enfermedades sistémicas e inmunitarias (20, 22).

3.2.1 GINGIVITIS

La Gingivitis se define como una condición inflamatoria local del tejido gingival inducida por el acúmulo de biofilm de placa dental bacteriana.

Se caracteriza clínicamente por presentar sangrado de las encías y por ser de carácter reversible (si hay reducción de la cantidad de placa bacteriana); además de una serie de cambios morfológicos tales como la pérdida de la forma de filo de cuchillo del margen gingival, aumento de tamaño y coloración eritematosa de las encías e irregularidades en su contorno.

Corresponde a la manifestación más temprana de enfermedad periodontal y constituye un requisito previo para el desarrollo de la Periodontitis. Sin embargo, no todos los casos de Gingivitis progresan a Periodontitis, ya que depende de las características inmunes propias del hospedero. Se reconoce que el manejo de esta condición corresponde a una estrategia fundamental para evitar la aparición de la Periodontitis (17,18, 19).

Respuesta inmune en la Gingivitis:

En la Gingivitis se produce una respuesta inmune de tipo innata y liderada por linfocitos T-CD4 del perfil Th1 (T helper), que produce IFN- γ e interleucina 2, y favorece una fuerte respuesta de macrófagos, PMNs y producción de anticuerpos tipo IgG.

Los anticuerpos producidos al ser altamente específicos y neutralizantes, generan que la Gingivitis no progrese tan rápidamente; los macrófagos fagocitan bacterias opsonizadas de forma más eficiente y estimulan una respuesta inmune adaptativa más activamente.

Si bien la Gingivitis corresponde a la inflamación del periodonto de protección, esta puede progresar a Periodontitis cuando el balance entre la respuesta inmune y la acumulación de bacterias y factores de virulencia se pierde, generando que el proceso inflamatorio persista en el tiempo e involucre un mayor reclutamiento de células inmunitarias para controlar la enfermedad (16).

3.2.2 PERIODONTITIS Y CLASIFICACIÓN

La Periodontitis corresponde a una enfermedad multifactorial inmunoinflamatoria crónica no resolutive, causada por un desequilibrio exacerbado de la microflora oral en donde predominan bacterias periodontopatógenas que provocan una desregulación en la respuesta del hospedero y con ello la destrucción de los tejidos periodontales (17, 18).

La característica clínica que distingue a la Periodontitis de la Gingivitis es la pérdida de inserción clínicamente detectable asociada a la presencia de un biofilm subgingival disbiótico, como resultado de la destrucción inflamatoria del ligamento periodontal y reabsorción del hueso alveolar. Esta pérdida suele ir acompañada de formación de sacos periodontales (aumento de la profundidad al sondaje) y cambios en la densidad y altura del hueso alveolar subyacente (2).

De esta forma, y de manera progresiva, se produce la destrucción de los tejidos de soporte de la pieza dentaria y, si la enfermedad no es tratada de forma oportuna, culmina con la pérdida de dientes a largo plazo (17, 18).

Respuesta inmune en la Periodontitis:

Al existir una microbiota subgingival más compleja, constantemente se estimula al sistema inmune, aumentando la acumulación de células inflamatorias, citoquinas (IL-6, IL-1 β , TNFa) y metaloproteinasas, los cuales se distribuyen de forma progresiva hasta la inserción de tejido conectivo y hueso alveolar, generando gradualmente pérdida de inserción a través de una cascada de mediadores inflamatorios que culmina con la activación de osteoclastos mediante la liberación del ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B (RANK-L), favoreciendo así la pérdida ósea.

Al no existir soporte periodontal, se produce la profundización patológica del surco gingival, presentándose clínicamente en forma de saco periodontal. Además, el epitelio de unión, que solía actuar como mecanismo de defensa, se ulcera y se encuentra con poca resistencia a la penetración de factores de virulencia y microorganismos hacia el tejido conectivo (16).

Clasificación

De acuerdo con el “Taller Internacional para la Clasificación de Enfermedades Periodontales” en el año 1999 por la Asociación Americana de Periodoncia (AAP) (2), las enfermedades periodontales se clasifican como:

- A. Periodontitis crónica.
- B. Periodontitis agresiva.
- C. Periodontitis como manifestación de una enfermedad sistémica.
- D. Enfermedad periodontal necrotizante.
- E. Abscesos del periodonto.
- F. Lesión endodóntica asociada a Periodontitis.
- G. Deformidades o afecciones del desarrollo o adquiridas (23).

Periodontitis crónica:

Constituye la forma más común de Periodontitis en las personas adultas (2).

En el año 2016, 10% de la población global presentaba Periodontitis crónica en su forma severa, equivalente a 743 millones de personas afectadas, siendo esta la sexta enfermedad a nivel mundial más prevalente y la principal causa de pérdida de dientes en la población adulta (24).

Particularmente en Chile, Gamona et al. realizó un estudio en 15 regiones en el año 2010, evaluando la condición periodontal en 2 cohortes de edad en adultos de 35-44 y adultos mayores de 65-74, dentro del cual se indica que la prevalencia de la pérdida de inserción interproximal >3 mm en el primer grupo es de un 93,4%, mientras que entre los 65 y 74 años es de un 97,5% del total de individuos, de los cuales se esperaba al inicio del estudio que fuesen un 80% aquellos que poseían Periodontitis crónica (desde leve a severa) (25).

La severidad de la Periodontitis crónica se ha determinado tradicionalmente como leve (pérdida de Nivel de Inserción Clínico -NIC- de 1 a 2 mm), moderada (pérdida de NIC de 3 a 4

mm) o severa (también nombrada como “grave” o “avanzada” en la literatura) (pérdida de NIC ≥ 5 mm); mientras que su extensión se determina en base a los dientes afectados por pérdida ósea, pudiendo ser localizada (igual o menos del 30% de los dientes afectados) o generalizada (más del 30% de dientes afectados) (2).

Además, existe también una correlación positiva entre el progreso de la severidad y extensión de la Periodontitis crónica con el incremento de la edad de la población, de forma que, a mayor edad la extensión y severidad de la pérdida de inserción aumenta, conllevando en muchos casos a la pérdida dental (26, 27).

Generalmente la Periodontitis crónica tiene una tasa de progresión de la enfermedad de lenta a moderada, aunque también se pueden observar períodos de destrucción más rápida, que puede deberse al impacto de factores locales (placa bacteriana), sistémicos (Diabetes Mellitus) o ambientales (Tabaquismo) que pueden influir en la interacción normal hospedero-bacteria (2).

La denominación de "Periodontitis crónica" no se ha conservado en la nueva clasificación de enfermedades periodontales desarrollada por la AAP y la Federación Europea de Periodoncia en el taller del año 2017. Sin embargo, para esta revisión, se mantendrá el descriptor "crónico" de la clasificación de 1999 debido a la existencia de una mayor cantidad de estudios con este parámetro (23).

Actualmente hay evidencia que describe que la Periodontitis, al ser una enfermedad inflamatoria localizada, puede conducir a un estado inflamatorio sistémico y generalizado, afectando negativamente la salud al relacionarse con diversas enfermedades y condiciones, como por ejemplo: enfermedades cardiovasculares (ECV), enfermedades neurodegenerativas, efectos y resultados adversos del embarazo (parto prematuro, bajo peso al nacer, preeclampsia), Diabetes Mellitus, enfermedades respiratorias, entre otras (2, 12, 28).

3.3 ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

La Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un grupo de desórdenes del corazón y de los vasos sanguíneos, en las que se encuentran: cardiopatía coronaria, enfermedades cerebrovasculares, arteriopatías periféricas, cardiopatía reumática, cardiopatías congénitas, trombosis venosas profundas y embolias pulmonares; y constituyen la principal causa de muerte a nivel global. Se estima que en el año 2015 murieron por esta razón cerca de 17,7 millones de personas, lo cual representa un 31% de todas las muertes registradas en el mundo (1).

Las ECV son enfermedades de carácter crónico y evolucionan paulatinamente a lo largo de la vida siendo asintomáticas durante mucho tiempo hasta que la enfermedad ya avanzada causa síntomas o bien, el primer síntoma puede ser la muerte súbita (1, 29).

La mayoría de las ECV pueden prevenirse actuando de forma oportuna sobre los factores de riesgo modificables de estas, que corresponden a: tabaquismo, actividad física inadecuada, presión arterial elevada, aumento de peso corporal (obesidad) y aumento de los niveles de grasa en la sangre (colesterol, triglicéridos).

Los efectos de los factores de riesgo conductuales pueden manifestarse en las personas en forma de hipertensión arterial, hiperglucemia, hiperlipidemia y sobrepeso u obesidad. Además, son indicativos de un aumento del riesgo de sufrir ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca y otras complicaciones. Por lo tanto, el principal

objetivo del manejo de los factores de riesgo modificables es reducir la morbilidad y la mortalidad por ECV (1, 29).

Uno de los procesos patológicos más frecuentes en los casos de enfermedad cardiovascular corresponde a la aterosclerosis, en la cual se desarrollan placas fibrograsosas en las arterias coronarias. Las lesiones aparecen tempranamente y avanzan desarrollando una disfunción endotelial y progresan a formas más graves causando lesiones obstructivas (30).

3.4 RELACIÓN PERIODONTITIS CRÓNICA Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Recientemente, se ha tomado gran atención al papel etiológico de las enfermedades inflamatorias agudas o crónicas en las ECV o con un riesgo significativamente mayor de eventos cardiovasculares adversos. Entre las enfermedades inflamatorias crónicas, la Periodontitis podría ser la más común (31, 32).

Diferentes investigadores han identificado una asociación indirecta entre las enfermedades cardiovasculares y la Periodontitis, debido a que comparten factores de riesgo, como el tabaquismo y la diabetes mellitus, sugiriendo mecanismos fisiopatológicos comunes que desencadenan un aumento de la inflamación sistémica pudiendo así la Periodontitis tener influencia sobre el estado cardiovascular.

Algunos investigadores han concluido que podría haber una asociación de leve a moderada entre dichas entidades debido a que se han hallado la presencia de antígenos bacterianos en placas ateromatosas y la presencia de patógenos periodontales en lesiones vasculares (2, 23, 32).

Los mecanismos por los que la Periodontitis y las ECV estarían relacionadas describen que los niveles de inflamación sistémica aumentan cuando la Periodontitis está presente y se produce la liberación de citoquinas proinflamatorias. Además, se plantea que tanto los microorganismos periodontopatógenos y sus productos pueden ingresar en el torrente sanguíneo y diseminarse a órganos distantes, pudiendo inducir vías inflamatorias inmunes innatas específicas de células y causando y manteniendo un estado crónico de inflamación en sitios distantes de la cavidad oral (2, 23).

La evidencia disponible sugiere que el rol del estado periodontal en la prevalencia de bacteriemias después de la masticación, cepillado y raspado presenta una alta prevalencia/incidencia y una alta biodiversidad, incluyendo a patógenos periodontales en pacientes con Periodontitis, y en contraposición a pacientes sanos o con gingivitis (33).

Prueba de esto ha sido la detección de varios periodontopatógenos, como *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *P. intermedia* y *A. actinomycetemcomitans* en ateromas carotídeos mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), lo que podría:

- 1) Inducir la activación y agregación plaquetaria a través de la expresión de proteínas asociadas a la agregación plaquetaria (PAAP). Las plaquetas activadas y agregadas podrían desempeñar un papel importante en la formación de ateromas y la trombosis, hasta conducir finalmente a eventos cardiovasculares (23).
- 2) Las bacterias liberan mediadores proinflamatorios que generan un aumento de los reactantes de fase aguda, aumentando el riesgo de ruptura de las placas ateroscleróticas (34).
- 3) Los microorganismos aumentan su número en la capa íntima de las arterias coronarias, de modo que se va a iniciar una cascada de inflamación que tendrá como fin apoptosis y disfunción endotelial (34).

Ante la evidencia de una asociación positiva entre las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades inflamatorias crónicas, particularmente la Periodontitis, se torna interesante

reconocer el estado inflamatorio sistémico que conlleve a un mayor riesgo cardiovascular, en aquellos pacientes que presentan grados leves de Periodontitis crónica comparado con grados más severos (2).

Durante los años 2002-2013 H.J. Cho y colaboradores llevaron a cabo un estudio de seguimiento retrospectivo de 10 años en la población coreana, incluyendo un total de 298.128 participantes. En este estudio se observó que la Periodontitis severa tiene una tasa de incidencia mayor en un 26% para Infarto agudo al miocardio y un 13% para Accidente Cerebrovascular, comparado con el grupo sin Periodontitis (35).

De la misma manera, Gomes-Filho y otros autores en un estudio caso-control en donde se incluyeron 621 participantes de un hospital en Salvador - Bahía, sugirieron que cuanto más severa es la condición periodontal, mayor es la relación con el infarto de miocardio (36).

Sin embargo, para poder reconocer un estado inflamatorio sistémico, diferentes estudios han correlacionado una serie de biomarcadores moleculares inflamatorios presentes en pacientes con Periodontitis tales como las proteínas de fase aguda, entre ellas, la Proteína C Reactiva (PCR), y citoquinas como la Interleuquina 6 (IL-6) y el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α), los cuales conllevarían a un mayor riesgo de sufrir ECV o sus complicaciones y cuyos niveles séricos tendrían una relación directamente proporcional con el grado de severidad de la Periodontitis.

3.5 BIOMARCADORES DE DAÑO CARDIOVASCULAR

La enfermedad periodontal se asocia con el aumento en los niveles de marcadores de la inflamación, como lo son la PCR, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina-1, interleucina-6 e interleucina-8; y una interacción entre ellos puede contribuir con la generación y posterior ruptura de placas de ateroma (34).

Proteínas de fase aguda:

Las proteínas de fase aguda son moléculas producidas en el hígado y secretadas tras un estímulo desencadenante durante procesos inflamatorios agudos y crónicos, por ejemplo, la Periodontitis, producto del aumento de niveles de citoquinas proinflamatorias circulantes.

Dentro de las proteínas de fase aguda, la Proteína C Reactiva (PCR) es la más conocida, la cual es una proteína plasmática sintetizada por el hígado y los adipocitos. Esta es reconocida por ser un importante biomarcador de un amplio espectro de afecciones -principalmente inflamatorias-, como inflamación sistémica, infecciones, neoplasias (linfoma) y trastornos reumáticos mediados por el sistema inmunitario, como artritis reumatoide y vasculitis (37).

Ha sido hallada dentro y fuera de los tejidos gingivales en respuesta a un aumento de la IL-6 y el TNF- α . Al-Ghurabei en un estudio de caso-control realizado en 75 participantes durante los años 2010-2011, midieron la concentración sérica de diferentes biomarcadores inflamatorios e identificaron que los niveles de PCR e IL-6 fueron considerablemente más altos en aquellos pacientes diagnosticados con Periodontitis crónica severa en comparación con aquellos pacientes sanos (28, 37).

Además, la proteína C reactiva ultrasensible (PCR hs) mide el riesgo cardíaco y cerebrovascular, de forma que existe un interés especial debido a ser un marcador de factor de riesgo (37).

Esta ha sido definida como un marcador establecido de riesgo de ECV (como el infarto agudo al miocardio, accidentes cerebrovasculares, entre otros), tal como lo demuestran varios estudios al presentar una asociación entre niveles séricos elevados de PCR con un mayor riesgo de ECV (34, 38).

Citoquinas:

Corresponden a proteínas solubles que transfieren información a diferentes células. Distintos estudios han demostrado que las personas con Periodontitis tienen concentraciones más altas de citoquinas proinflamatorias circulantes comparadas con individuos sanos.

Delange, en un ensayo clínico el año 2010 llevado a cabo en 59 indios americanos/nativos de Alaska observó una asociación positiva de la Periodontitis moderada con los niveles de IL-6, pero no así con la Periodontitis severa, ya que esta careció de significación cuando fueron agregadas otras variables estudiadas (37).

Dentro de la familia de las citoquinas se incluyen las interleuquinas (IL), las cuales desempeñan un papel fundamental en los procesos pro y antiinflamatorios, incluidas las enfermedades cardiovasculares y la Periodontitis.

Dentro del estudio realizado por Beck et al., se identificó la asociación de riesgo entre la IL-6 con Aterosclerosis al medirse mediante ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) (39).

La IL-6 ha sido una de las interleuquinas más estudiadas, al ser una citoquina proinflamatoria y procoagulante clave involucrada en el desencadenamiento de una respuesta inflamatoria sistémica y su síntesis se ve estimulada por IL-1 y el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α). Además, es uno de los impulsores más potentes de la producción de PCR, lo que sugiere una vía posible por la cual la IL-6 contribuye a aumentar el riesgo de ECV. Sin embargo, también se ha demostrado que la IL-6 tiene una asociación independiente con la ECV después de controlar la PCR. Por lo tanto, el aumento de los niveles de IL-6 puede desempeñar un papel en la enfermedad sistémica además de su impacto en las proteínas de fase aguda (37, 38).

Otra citoquina proinflamatoria importante, que causa daño al tejido periodontal y se produce en respuesta a bacterias y a patrones moleculares asociados a patógenos provenientes de bacterias, es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Esta citoquina participa en el reclutamiento de leucocitos para el tejido inflamado, la permeabilidad vascular y la producción de quimiocinas (40).

El TNF- α es un predictor independiente significativo de eventos cardiovasculares. Tiene el potencial de promover la infiltración celular en las placas de ateroma a través de la activación endotelial y puede inducir disfunción endotelial e inestabilidad de las placas de ateroma.

El TNF- α promueve la expresión de citoquinas, moléculas de adhesión y la migración de las células endoteliales. Además, promueve la interacción entre los leucocitos circulantes y el endotelio a través del alza de moléculas de adhesión como la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1) (41). VCAM-1 une monocitos y linfocitos al endotelio, constituyendo el primer paso en la invasión de la pared vascular.

Por otra parte, el TNF- α aumenta la expresión de fractalquina (molécula que actúa como quimioquina y molécula de adhesión), lo que media directamente en la captura y adhesión de los leucocitos que expresan dicha quimioquina, provocando una activación leucocitaria adicional. Esta red de citocinas promueve el desarrollo de la vía Th1, que es fuertemente proinflamatoria e induce la activación de macrófagos, la producción de superóxido y la actividad de proteasas, determinando una potente cascada inflamatoria que favorece la transición de una placa estable a una placa inestable o rota (42).

Varios autores han demostrado altas concentraciones de TNF- α en el fluido gingival crevicular en sitios con destrucción periodontal activa y las personas con Periodontitis han mostrado una mayor concentración sérica de TNF- α en comparación con individuos sin Periodontitis (38, 43).

En un estudio realizado por Ertugrul y colaboradores en 84 pacientes el año 2011, se detectaron altos niveles de TNF- α en el fluido gingival crevicular de sujetos con Periodontitis crónica, lo cual podría perpetuar y agravar la respuesta inflamatoria sistémica (44).

3.6 TERAPIA PERIODONTAL Y BIOMARCADORES DE DAÑO CARDIOVASCULAR

Actualmente se reconoce a la medicina periodontal como una disciplina cuyo objetivo es establecer una relación o asociación entre las enfermedades periodontales y distintas enfermedades sistémicas. Aunque hasta el día de hoy, la relación causal entre la Periodontitis y las ECV requiere mayor investigación, la evidencia disponible permite plantear que el tratamiento de la enfermedad Periodontal ayuda a disminuir, por tanto, los niveles de biomarcadores inflamatorios y con ello el riesgo de ECV en personas que padecen Periodontitis (45, 46).

Considerando el rol etiológico que tienen las bacterias periodontopatógenas en la patogenia y progresión de la Periodontitis, lógicamente, el objetivo principal del tratamiento periodontal -a través de la instrumentación supra y subgingival, de forma mecánica o manual- es minimizar o controlar los factores etiológicos para reestablecer el equilibrio perdido entre los microorganismos de la cavidad oral y de la misma forma, disminuir la respuesta inflamatoria sistémica producida. Esto último podría repercutir beneficiosamente de forma sistémica en el cuerpo, tal como se ha visto demostrado, por ejemplo, en el control glicémico en personas con Diabetes Mellitus tipo 2; y que podría resultar beneficioso para reducir la carga inflamatoria sistémica en las ECV (43, 46, 47).

En un estudio de caso-control realizado por Caúla y cols. en una clínica de Río de Janeiro en 64 participantes, se observó que el tratamiento periodontal fue eficaz para mejorar los parámetros periodontales y reducir el nivel de PCR, velocidad de sedimentación globular (VSG), colesterol total, y triglicéridos después de 6 meses. Dicho estudio concluyó que probablemente la disminución de estos marcadores reducía el riesgo de ECV (23).

Considerando la evidencia disponible, aún no se tiene certeza de si la terapia periodontal reduce por sí misma el riesgo de eventos cardiovasculares, aunque actualmente la evidencia sugiere que el tratamiento periodontal puede mejorar algunos parámetros bioquímicos. Se necesitan más estudios clínicos con períodos de seguimiento más largos, grupos controles éticamente aceptables, una gran cantidad de participantes y análisis periódicos regulares para establecer el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico (32, 43).

CAPÍTULO II: METODOLOGÍA

2.1 Pregunta de Investigación

¿Los pacientes con diagnóstico de Periodontitis severa poseen mayores niveles séricos de Proteína C Reactiva, Interleuquina 6 y Factor de necrosis tumoral alfa en comparación con los pacientes con diagnóstico de Periodontitis leve?

2.2 Hipótesis

Los pacientes con diagnóstico de Periodontitis severa poseen mayores niveles séricos de Proteína C Reactiva, Interleuquina 6 y Factor de Necrosis Tumoral Alfa en comparación con aquellos pacientes con diagnóstico de Periodontitis leve.

2.3 Objetivo General

Determinar el nivel sérico de mediadores inflamatorios (PCR, IL-6 y TNF- α) en pacientes con Periodontitis leve versus pacientes con Periodontitis severa.

2.4 Objetivos Específicos

1. Describir los niveles séricos de Proteína C Reactiva, Interleuquina-6 y Factor de Necrosis Tumoral Alfa en pacientes con Periodontitis crónica leve.
2. Describir los niveles séricos de Proteína C Reactiva, Interleuquina-6 y Factor de Necrosis Tumoral Alfa en pacientes con Periodontitis crónica severa.

2.5 Diseño del estudio

La presente investigación utiliza como estrategia metodológica y diseño de estudio la revisión sistemática de documentos actualizados que serán analizados de manera cualitativa, con el objetivo de exponer la evidencia científica actualizada sobre los niveles séricos de biomarcadores de daño cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Periodontitis crónica leve y severa, documentando así el impacto que tiene la Periodontitis sobre el estado sistémico general.

2.6 Universo y muestra

El universo de este estudio se constituye por un total de 118 artículos, los cuales han sido publicados en Pubmed, Cochrane Library, Epistemonikos, EBSCOhost y/o Sagepub. Mientras que la muestra se constituye por un total de 9 artículos, siendo estos, resultado de la búsqueda y que cumplen con todos los criterios de inclusión especificados.

2.7 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Estudios observacionales analíticos de tipo caso-control, cohorte y ensayos controlados aleatorizados, cuyo fin sea determinar los niveles séricos de marcadores inflamatorios (PCR, IL-6 y/o TNF- α) de pacientes con diagnóstico de Periodontitis crónica leve y severa.
- Estudios publicados desde el año 2010 en adelante, en idiomas inglés y español.
- Estudios que presentan una muestra superior a 10 sujetos.
- Estudios con pacientes mayores de 35 años.
- Estudios con pacientes con diagnóstico de Periodontitis crónica leve y severa de acuerdo con la clasificación de 1999 por la Academia Americana de Periodoncia (AAP).
- Estudios con pacientes sin enfermedades sistémicas.

Criterios de exclusión:

- Reportes de casos y series de casos.

- Estudios en pacientes que no informen del estado inflamatorio sistémico medido con marcadores inflamatorios.
- Estudios en personas edéntulas.

2.8 Variables

Las variables a estudiar en esta revisión corresponden a la severidad de la Periodontitis crónica (clasificándose como leve o severa), siendo esta, la variable independiente. Mientras que la variable dependiente corresponde a los niveles séricos de mediadores inflamatorios (PCR, IL-6 y TNF- α).

Tabla 1. Operacionalización de las variables estudiadas.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Naturaleza de la variable	Nivel de medición	Instrumento u obtención de datos	Indicador o codificación
Severidad de la Periodontitis Crónica	Presencia de pérdida de inserción, la cual suele ir acompañada de aumento de la profundidad al sondaje y cambios en la densidad y altura del hueso alveolar subyacente.	La severidad de la Periodontitis se determina como leve cuando existe pérdida de NIC de 1 a 2 mm, y grave/severa cuando existe pérdida de NIC ≥ 5 mm), según la clasificación de enfermedades periodontales del año 1999.	Cualitativa	Ordinal	Observacional: examen clínico	- Leve: 0 - Severa: 1
Marcador Inflamatorio: PCR	Glicoproteína sintetizada en el hígado en respuesta a procesos inflamatorios mediados por el factor de necrosis tumoral α , interleuquina 1 e interleuquina 6.	Biomarcador considerado factor de riesgo cardiovascular medido a través del examen de PCR ultrasensible mediante una muestra de suero. Valores normales y que implican un bajo riesgo cardiovascular según la American Heart Association (AHA): <1.0 mg/L	Cualitativa	Nominal: dicotómica	Observacional: exámenes sanguíneos	- Niveles normales: 0 - Niveles aumentados : 1
	Citoquina proinflamatoria y procoagulante clave	Biomarcador considerado factor de riesgo				

Marcador Inflamatorio: IL-6	involucrada en el desencadenamiento de una respuesta inflamatoria sistémica.	cardiovascular: marcador de inflamación medido a través de determinaciones secuenciales de IL-6 en suero. Valores normales: ≤ 7.0 pg/mL	Cualitativa	Nominal: dicotómica	Observacional: exámenes sanguíneos	Niveles normales: 0 Niveles aumentados : 1
Marcador Inflamatorio: TNF-α	Citoquina producida principalmente por los monocitos/macrófagos. Es miembro de un grupo de otras citoquinas que estimulan la fase aguda de la reacción inflamatoria. Su liberación produce activación local del endotelio vascular y aumento de la permeabilidad vascular, que conduce al reclutamiento de las células inflamatorias, inmunoglobulinas y complemento. También aumenta la activación y adhesión plaquetaria.	Biomarcador considerado factor de riesgo cardiovascular: marcador de inflamación. Valores normales de referencia a través del método de ELISA: 0 - 17.3 pg/mL	Cualitativa	Nominal: dicotómica	Observacional: exámenes sanguíneos	Niveles normales: 0 Niveles aumentados : 1

2.9 Técnicas de recolección de datos.

En base a la pregunta de investigación y a los criterios de inclusión y exclusión definidos, el proceso de recolección de datos se inició con la búsqueda y selección de diversas publicaciones en bases de datos y revistas científicas (Pubmed, Cochrane, Epistemonikos, EBSCO, Sagepub).

Una vez recolectadas todas las publicaciones, correspondientes a un total de 118 artículos, se eliminaron las duplicadas según el título del documento, luego se leyeron los abstracts y el texto completo cuando se consideró de utilidad. Dos revisores independientes analizaron los estudios de la base de datos de forma separada, clasificando los estudios incluidos de aquellos que no en una tabla; aquellos que se incluyeron en el trabajo de investigación son los que se repitieron en ambos revisores. En los casos de discrepancia de forma individual, se leyeron los estudios de forma conjunta y se llegó a la conclusión de incluirlo o no.

Los artículos fueron clasificados según el tipo de estudio, año de publicación, idioma y tamaño de muestra. No se utilizó ningún software para la selección de los artículos científicos.

En cuanto a las características de los participantes de los estudios, se consideraron aquellas especificadas en los criterios de inclusión: diagnóstico de Periodontitis crónica leve y severa según la clasificación de 1999, ausencia de compromiso cardiovascular actual o previo y/o episodios relacionados (Infarto Agudo al Miocardio, Accidente Cerebrovascular) y edad mayor a 35 años.

A la vez, se planteó un proceso sistematizado de selección, lo que permite reproducir el proceso y reducir errores a través de la metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for

Systematic Reviews and Meta-Analyses) con el fin de transparentar toda la información encontrada, y también para identificar, seleccionar, evaluar y sintetizar los estudios a partir del uso de un diagrama de flujo y una lista de verificación (48).

Estrategia de Búsqueda:

La estrategia de búsqueda se realizó en las bases de datos Pubmed, Cochrane, Epistemonikos, EBSCO y Sagepub; utilizando dentro de los criterios de búsqueda, palabras claves como: "Periodontitis", "Chronic Periodontitis", "Cardiovascular biomarkers", "Reactive C Protein", "RCP", "Interleukin 6", "IL-6", "Tumor necrosis factor alpha", "TNF- α " utilizando los conectores booleanos "AND" y "OR".

2.10 Análisis e interpretación de los datos:

Con la finalidad de garantizar la calidad de la información, se aplicaron las Herramientas de evaluación de la calidad del estudio creadas por la NHLBI el año 2013, claves para la validez interna de un estudio y evitar sesgos. Estas herramientas permiten clasificar la calidad del estudio en buena, regular o pobre, y cada diseño de estudio en particular tendrá su escala específica pero la clasificación final será igual para todos. Solo se resumió la información de aquellos estudios con una calidad buena o regular (49).

Finalmente se realizó el análisis cualitativo y síntesis con base a los resultados identificados a partir de la revisión de cada uno de los artículos. Para este proceso se combinaron, integraron y resumieron los principales hallazgos identificados en cada artículo mediante tablas de resumen de la evidencia que incluyen:

- Identificación del estudio: autores y país.
- Año de publicación del estudio.
- Problema estudiado o hipótesis.
- Características de los individuos: edad, sexo, diagnósticos.
- Diseño del estudio.
- Resultados.
- Valoración de la calidad o validez de los estudios.
- Susceptibilidad del estudio a posibles sesgos, aspectos destacables y limitaciones del estudio, y explicaciones que los autores presentan de los resultados.

2.11 Consideraciones éticas

El presente estudio al ser revisión de estudios clínicos no tiene consideraciones éticas involucradas.

Las autoras no tienen conflictos de interés que declarar.

CAPÍTULO III: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

5.1 Sistematización y descripción de los resultados obtenidos

En la figura 3 se diagrama y se observa el proceso para obtener el número final de artículos seleccionados para la realización de la revisión; donde se pudieron identificar un total de 118 artículos entre las bases de datos utilizadas -Pubmed, Cochrane, Epistemonikos, EBSCO y Sagepub-, de los cuales se eliminaron 48 ya que estaba duplicados.

Luego de leer los resúmenes de los 70 artículos restantes, se eliminaron 29 artículos al no cumplir con los criterios de inclusión. Tras la lectura completa de los artículos, solo 9 artículos cumplieron con los criterios de elegibilidad para la síntesis cualitativa.

A continuación, en la figura 3 se diagrama el proceso descrito.

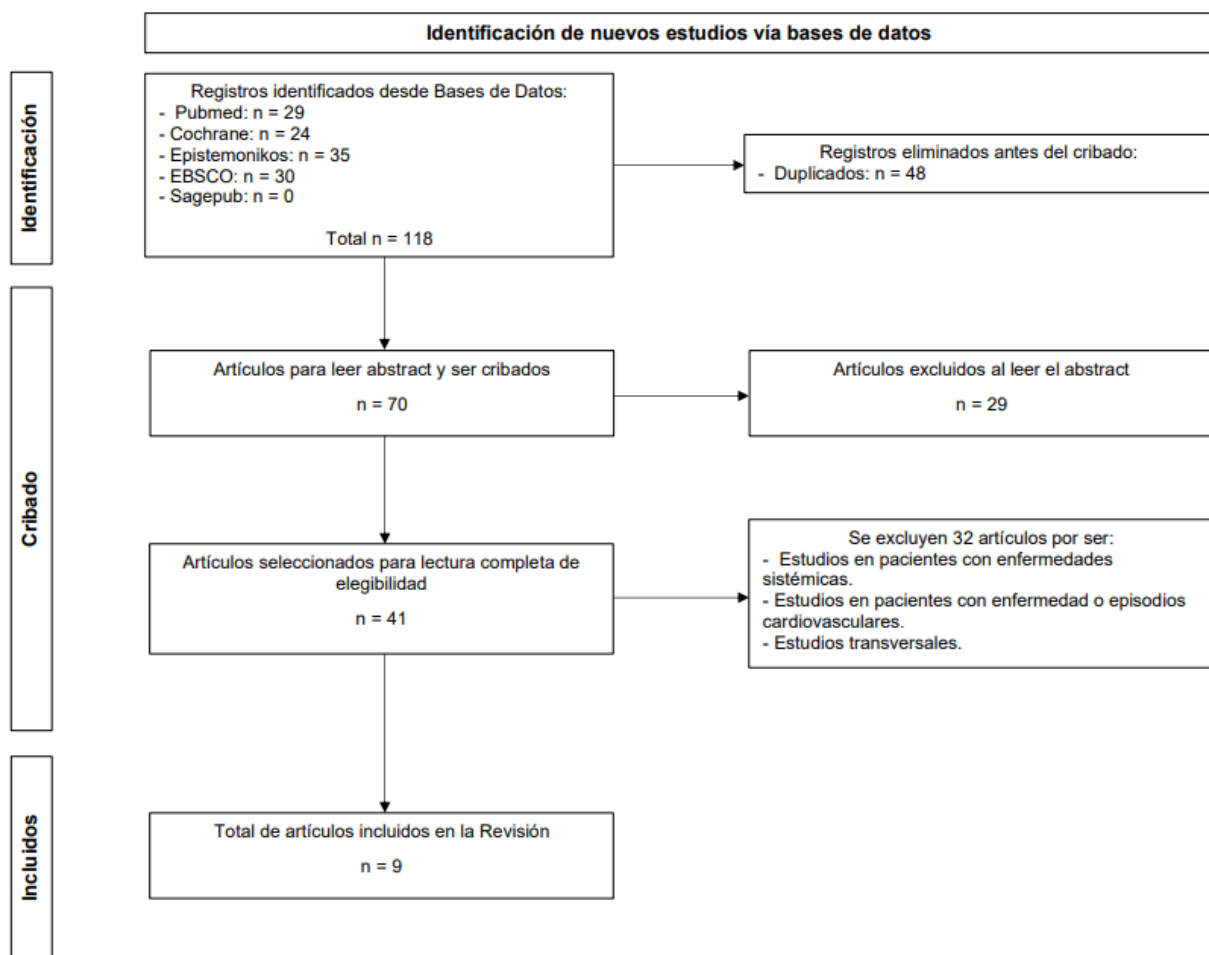


Figura 3. Diagrama de flujo del estudio según el modelo PRISMA 2020.

Elaboración propia.

5.2 Estudios incluidos para el análisis y principales hallazgos

Tras la revisión de los artículos y la evidencia científica sobre los niveles de biomarcadores de daño cardiovascular en pacientes con Periodontitis crónica leve y severa, se encontraron:

Artículo	Autores y País	Año de publicación	Problema estudiado o Hipótesis	Características de los Individuos	Diseño del estudio	Resultados	Calidad del estudio	Limitaciones y sesgos
Biomarkers of cardiovascular disease are increased in untreated chronic periodontitis: a case control study	JH Ramírez, B Parra, S Gutiérrez, RM Arce, A Jaramillo, Y Ariza, A Contreras. Colombia.	2014	La periodontitis crónica severa a moderada, se asocia con disfunción endotelial y niveles séricos elevados de biomarcadores de enfermedades cardiovasculares.	44 participantes (22 con periodontitis, 22 sanos) >25 años, ambos sexos, pacientes sanos, no fumadores, con gingivitis o periodontitis crónica leve, moderada y severa.	Caso control	El 45% de los pacientes de ambos grupos tienen niveles de PCR > 3 mg/L compatibles con personas sanas con alto riesgo cardiovascular. No obstante, no hubo diferencias en los niveles de PCR entre casos y controles.	Buena	La baja potencia del tamaño de la muestra seleccionada puede explicar el fracaso del estudio para demostrar diferencias significativas en la FMD, la PCR y otros biomarcadores de ECV. El reclutamiento de controles periodontalmente sanos según las definiciones estándar no se pudo aplicar en este estudio debido a la alta prevalencia de enfermedad periodontal en Colombia.
Oxidative stress, chronic inflammation, and telomere length in patients with periodontitis	Stefano Masi a,b , Klelia D. Salpea, KaWa Li, Mohamed Parkar, Luigi Nibali, Nikos Donos, Kalpesh Patel, Stefano Taddei, John E. Deanfield, Francesco D'Aiuto, Steve E. Humphries. Inglaterra.	2010	Determinar la longitud de los telómeros leucocitarios (LTL) en individuos con periodontitis y controles, explorando su relación con la inflamación sistémica y el estrés oxidativo.	563 participantes (358 con periodontitis crónica severa, 207 como grupo control), ambos sexos, >40 años.	Caso control	Los pacientes periodontales tienen niveles séricos más altos de CRP y recuentos de leucocitos en comparación con los controles, y los pacientes periodontales presentaron LTL más cortos en comparación con el grupo control.	Buena	En este estudio, la proporción de casos a controles es de 1:0.6, y la inclusión de un número igual de sujetos de control mejoraría la potencia y una mejor representación .
Association between Periodontopathogens and CRP Levels in Patients with Periodontitis in Serbia	Ana Pejčić, Ljiljana Kesic, Jelena Milasin. Serbia.	2011.	La periodontitis desencadenada por agresión bacteriana, es una enfermedad inflamatoria crónica y la producción de citoquinas circulantes puede contribuir al desarrollo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular entre pacientes con periodontitis.	75 participantes (50 con periodontitis moderada y severa, 25 sin periodontitis), ambos sexos, >20 años.	Caso control	Los niveles de PCR fueron significativamente más elevados entre los individuos con periodontitis severa (8,25 mol/L), y entre los individuos con periodontitis moderada (4,93 mol/L) que en los controles (1,09 mol/L)	Buena	Se indica que cuando se analizan como variables continuas, cada indicador de salud periodontal puede estar asociado con el índice de masa corporal, de modo que puede alterar los resultados.

Artículo	Autores y País	Año de publicación	Problema estudiado o Hipótesis	Características de los Individuos	Diseño del estudio	Resultados	Calidad del estudio	Limitaciones y sesgos
Comparison of C - reactive protein Levels in Chronic Periodontitis Patients with Normal Subjects	Somaye Ansari Moghaddam, Siavash ZadFatah, Sirous Risbaf Fakour, Alireza Ansari Moghaddam, Mohammad Naebi. Irán.	2017	La periodontitis puede resultar en una respuesta inflamatoria sistémica aumentada con niveles más altos de PCR.	80 participantes (40 con periodontitis crónica severa, 40 sanos), ambos sexos, >40 años.	Caso control	Relación significativa entre el estado de salud periodontal y la PCR. Se observó que la extensión de los niveles de PCR aumenta en pacientes con periodontitis (p<0,001) y se relaciona con la gravedad de la enfermedad.	Buena	Por el diseño del estudio es imposible determinar la causalidad de la asociación, así como se sabe si la asociación va a ser constante a lo largo del tiempo en esta población. Tamaño limitado de la población de estudio, por lo que los datos deben interpretarse con precaución.
Evaluation of serum anti-Cardiolipin antibody, hs-CRP and IL-6 levels in chronic periodontitis as possible risk factors for cardiovascular diseases	Batool H. Al-Ghurabei. Irak.	2012.	Los Anticuerpos Anti-cardiolipina (ACLA), hs-CRP e IL-6 son posibles factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con Periodontitis crónica.	75 participantes (25 con periodontitis crónica moderada, 20 con periodontitis crónica severa, 30 sanos), ambos sexos, >30 años.	Caso control	Los niveles séricos medios de ACLA-IgG, hs-CRP y el nivel sérico mediano de IL-6 fueron significativamente más altos (p<0.05, p<0.001) en el grupo de pacientes que en los controles.	Buena.	No pudo mostrar ninguna diferencia significativa en los niveles séricos de ACLA-IgM entre los pacientes y los grupos de control, así como entre los que posean PC severas y moderada; a diferencia de otros estudios que encontraron un aumento significativo en el nivel sérico de ACLA-IgM en pacientes con periodontitis grave en comparación con individuos sanos.
Gingival Crevicular Fluid and Plasma Acute-Phase Cytokine Levels in Different Periodontal Diseases	Sema Becerik, Veli Ozgen Ozturk, Hanika Atmaca, Gül Atilla and Gülnur Ermingil. Turquía.	2012.	Los niveles del fluido gingival crevicular y plasmáticos de las citocinas de fase aguda pueden aumentar en la periodontitis.	80 participantes (20 con periodontitis crónica, 20 con periodontitis agresiva generalizada, 20 con gingivitis y 20 sanos), ambos sexos; grupo crónica entre 35 a 50 años.	Caso control	En el presente estudio, se investigaron los niveles plasmáticos de las citocinas de fase aguda para ver si la modulación de las proteínas de fase aguda se produce local y/o indirectamente, y se encontraron niveles similares de citocinas plasmáticas en los grupos de estudio.	Buena	No se incluye dentro del estudio la severidad correspondiente a periodontitis crónica leve.

Artículo	Autores y País	Año de publicación	Problema estudiado o Hipótesis	Características de los Individuos	Diseño del estudio	Resultados	Calidad del estudio	Limitaciones y sesgos
Comparative Evaluation of Serum Tumor Necrosis Factor α in Health and Chronic Periodontitis: A Case-Control Study	Prince Jain, Aditi Ved, Rajat Dubey, Neha Singh, Anuj Singh Parihar, and Rochira Maytreyye. India.	2020	Estimar el nivel de TNF- α en suero, su relación con la enfermedad periodontal y explorar la posibilidad de utilizar el nivel de TNF- α en suero como un "marcador" bioquímico de enfermedad periodontal.	40 participantes (20 con periodontitis crónica, 20 sanos), >24 años.	Caso control	Los valores de TNF- α eran significativamente más altos para los pacientes con periodontitis crónica que para los controles sanos.	Buena	No específica severidad de periodontitis, se asume que es moderada-severa porque especifica que tienen sitios con sondaje >4mm.
The Markers of Systemic Inflammation in Patients with Chronic Periodontitis: Leukocytes, C-reactive Protein and Fibrinogen	Pejic Ana, Kojovic Draginja, Mirkovic Dimitrije, Minic Ivan, Stojanovic Mariola. Serbia.	2013	La periodontitis desencadenada por agresión bacteriana es una enfermedad inflamatoria crónica y la producción de citoquinas circulantes puede contribuir al desarrollo de aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, nacimiento prematuro de niños con bajo peso corporal y diabetes.	75 participantes (60 con periodontitis crónica moderada y severa, 25 sanos), >20 años.	Caso control	Los niveles de PCR en suero fueron más altos en pacientes con periodontitis crónica severa (con profundidad de sacos mayores a 5 mm) comparados con los controles sanos.	Buena.	En este estudio, la proporción de casos a controles es de 2:1, y la inclusión de un número igual de sujetos de control mejoraría la potencia y una mejor representación.
Serum Cytokines Profiles and Some Salivary Parameters in Chronic Periodontitis Patients in Mosul - Iraq	Zeyad T. Al-Rassam, Mahmoud Y. M. Taha. Irak.	2014	Medir los niveles séricos de IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN- γ y TNF- α en pacientes con periodontitis crónica en Mosul y compararlos con el grupo de control.	109 participantes (91 con periodontitis crónica y 18 sanos), ambos sexos, \geq 18 años con edad promedio de 37 años.	Caso control	Se mostraron incrementos en los niveles plasmáticos de IL-6 y TNF- α en pacientes con periodontitis crónica, pero no mostraron diferencias estadísticas significativas entre los grupos de estudio.	Regular.	Autores indican que los resultados que no eran estadísticamente significativos se podían deber a la extensión de la periodontitis, ya que la mayoría de los pacientes mostraron periodontitis crónica localizada. También se podía deber a que los sujetos del grupo de control pueden tener enfermedades subclínicas que confunden el resultado.

Tabla 2. Resultados de la búsqueda.

Con respecto a los artículos encontrados y sus diseños de estudios, el 100% de los artículos corresponden a estudios de tipo caso-control, no se encontraron estudios de tipo cohorte y ensayos clínicos aleatorizados. Del total de los estudios encontrados, 8 presentan una buena calidad de evidencia según lo determinado por las herramientas de evaluación de calidad de la evidencia de la NHLBI, mientras que sólo 1 artículo presenta calidad regular. A continuación, se describen los principales hallazgos en los estudios encontrados:

S. Masi y colaboradores, durante los años 2002 al 2006, en Inglaterra, evaluaron la longitud de los telómeros leucocitarios (LTL) en 563 individuos, hombres y mujeres >40 años, explorando su relación con la inflamación sistémica y el estrés oxidativo mediante una muestra de sangre en donde se evaluaron biomarcadores como la PCR e IL-6. Del total de los individuos, 356 fueron diagnosticados con Periodontitis, de estos, 71 participantes presentaban Periodontitis agresiva (casos), 285 presentaban Periodontitis crónica severa (casos) y 207 presentaban salud periodontal (controles). Los resultados del estudio indicaron que los casos presentaron niveles séricos más altos de PCR en comparación con el grupo control. Mientras que, dentro de los casos, los pacientes diagnosticados con Periodontitis crónica severa tenían una LTL más corta comparado con los pacientes con Periodontitis agresiva. Sin embargo, solo los niveles de PCR fueron estadísticamente significativos ($P < 0,001$) a diferencia de los niveles séricos de IL-6 ($P = 0,529$) (50).

Mientras que, en el estudio realizado por Al-Ghurabei. B. entre los años 2010 y 2011 en donde evaluó la presencia de anticuerpos anti-cardiolipina (ACLA)-IgG e -IgM, e investigó los niveles sistémicos de marcadores inflamatorios de enfermedades cardiovasculares como la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) e IL-6 en 45 pacientes iraquíes con Periodontitis crónica moderada ($n=25$) y severa ($n=20$).

Los resultados revelaron que tanto los niveles séricos medios de ACLA-IgG, hs-CRP y el nivel sérico medio de IL-6 fueron significativamente más altos ($p < 0,05$, $p < 0,001$) en el grupo de casos en comparación con el grupo control.

Con respecto a la comparación entre los pacientes con Periodontitis moderada y severa, el grupo diagnosticado con Periodontitis crónica severa mostró una elevación significativa ($p < 0,05$, $p < 0,001$) en los niveles séricos de ACLA-IgG, hs-CRP e IL-6.

Además, los niveles de hs-CRP mostraron una correlación positiva significativa con cada uno de los parámetros clínicos periodontales (profundidad al sondaje, nivel de inserción clínico, sangrado al sondaje), mientras que el nivel de IL-6 reveló una correlación positiva significativa con el nivel de inserción clínico (37).

De la misma forma, Pejic. A y otros, evaluaron los niveles de PCR en pacientes con Periodontitis y examinaron si el nivel plasmático de PCR estaba relacionado o no con la gravedad de la Periodontitis y la presencia de patógenos periodontales en 75 participantes de Serbia. El grupo de los casos constaban de 50 participantes con diagnósticos de Periodontitis moderada ($n=24$) y severa ($n=26$), mientras que el grupo de los controles, constaba de 25 participantes sin Periodontitis.

Dentro de los resultados destacan que los niveles medios de PCR en suero fueron significativamente más altos en pacientes con Periodontitis en comparación con los controles sanos ($p < 0,001$). Mientras que, los sujetos con Periodontitis severa y altos niveles de pérdida de inserción clínica tenían niveles medios de PCR significativamente más altos ($8,25 \pm 9,35$ mol/L) que los sujetos con Periodontitis moderada.

Por otra parte, los parámetros periodontales evaluados (Índice gingival y de placa de Løe & Silness, sangrado al sondaje y profundidad de sondaje) se correlacionaron significativamente con los niveles de PCR en pacientes periodontales, especialmente en el grupo de pacientes

con Periodontitis severa ($p < 0.001$), y la presencia de patógenos periodontales P.g. y A.a. en muestras subgingivales se asoció positivamente con niveles elevados de PCR ($p < 0,001$, $p < 0,001$) (51).

Además, el año 2013 Pejčić, realizó otro estudio en donde comparó los niveles de marcadores de inflamación sistémica (recuento total de leucocitos, neutrófilos, PCR y fibrinógeno) en suero de pacientes con distinta severidad de Periodontitis crónica, así como también evaluó si los marcadores de nivel de inflamación estaban relacionados con la gravedad de la Periodontitis (52).

Luego del procesamiento de las muestras de sangre obtenidas de los participantes, se observó que los sujetos con Periodontitis severa y altos niveles de pérdida de inserción clínica tenían niveles medios de PCR y niveles medios de fibrinógeno significativamente más altos que los sujetos con Periodontitis moderada y niveles más bajos de pérdida de inserción clínica. Mientras que en el grupo control, los niveles de PCR fueron muy bajos y los del fibrinógeno también (51, 52).

En el año 2017, Somaye y colaboradores confirman lo investigado por Pejčić en 80 participantes de los cuales, 40 fueron diagnosticados con Periodontitis crónica severa (casos), mientras que los 40 restantes se encontraban sanos periodontalmente (controles).

En los resultados, luego de realizarse el ajuste de los factores asociados con niveles elevados de PCR, como la edad, el índice de masa corporal (IMC) y el tabaquismo, se obtuvieron que los valores medios de PCR en aquellos sujetos con Periodontitis crónica severa ($3,64 \pm 2,66$) aumentaron en comparación con los sujetos de control ($1,76 \pm 0,91$) y fueron estadísticamente significativos ($p < 0,001$); además, el porcentaje de pacientes con niveles elevados de PCR de más de 5 mg/L fue mayor en aquellos con Periodontitis (22,5%) en comparación con aquellos pacientes periodontalmente sanos (2,5%) (53).

Por otra parte, Jain et al. compararon los niveles séricos de TNF- α en 20 pacientes de India diagnosticados con Periodontitis crónica y en 20 pacientes periodontalmente sanos.

Dentro de los resultados, se obtuvo que los valores eran significativamente más altos para los pacientes con Periodontitis crónica generalizada que para los controles sanos, por lo tanto el aumento del nivel de TNF- α en el suero está relacionado con un estado inflamatorio. También los resultados muestran que las citoquinas séricas de TNF- α tienen una correlación positiva altamente significativa con el índice de placa, la profundidad al sondaje y con la pérdida de inserción clínica, de modo que se obtiene una asociación positiva entre la enfermedad periodontal y el aumento de los niveles de TNF- α en el suero (54).

En contraposición con lo expuesto, JH Ramírez, et al., el año 2013 en Colombia, evaluaron la función endotelial, ocho biomarcadores séricos de enfermedad cardiovascular (PCR, E-Selectina, ICAM-1, VCAM-1, MPO, MMP9, Adiponectina y tPAI-1) y la presencia de patógenos periodontales subgingivales mediante cultivo y reacción en cadena de la polimerasa en 44 participantes. Definieron los casos ($n=22$) como pacientes que presentaban Periodontitis crónica moderada a severa, mientras que los controles se definieron como pacientes no fumadores, con diagnóstico periodontalmente sano o gingivitis ($n=16$) o Periodontitis crónica leve ($n=6$).

Los resultados del estudio una vez ajustados factores de confusión como el sexo, edad y la circunferencia de la cintura, mostraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles plasmáticos de los biomarcadores E-Selectina ($P=0,03$), MPO ($P=<0,05$) e ICAM-1 ($P=<0,05$) en pacientes con Periodontitis crónica moderada-severa, no así con los demás biomarcadores (PCR, tPAI-1, MMP-9 y adiponectina).

Sin embargo, se destaca que a pesar de que se excluyeron del estudio a pacientes con factores de riesgos clásicos de enfermedad cardiovascular, el 45% de los pacientes tanto de

los casos como de los controles, presentaron niveles elevados de PCR de acuerdo a los valores definidos como bajo, moderado y alto riesgo cardiovascular, presentando estos niveles mayores a 3 mg/L. No obstante, a pesar de tener niveles de PCR compatibles con alto riesgo cardiovascular, la diferencia de los niveles entre casos y controles no fue estadísticamente significativa ($P=0,33$) (55).

Mientras que, Becerik. S y otros, durante los años 2007 al 2009, investigaron el líquido crevicular gingival (GCF) y las citocinas de fase aguda del plasma, la interleucina-1b (IL-1b), IL-6, IL-11, la oncostatina M (OSM) y el factor inhibidor de la leucemia (LIF) en pacientes con diferentes enfermedades periodontales.

Un total de 80 pacientes provenientes de Turquía fueron incluidos en el estudio. Dentro de estos, 20 pacientes presentaban Periodontitis agresiva generalizada (GAgP), 20 pacientes Periodontitis crónica moderada-severa, 20 pacientes con gingivitis y 20 individuos sanos.

Los resultados del estudio indicaron que tanto los pacientes con Periodontitis crónica como los pacientes con Periodontitis agresiva tenían niveles séricos totales de GCF IL-1b e IL-6 más altos en comparación con el grupo control ($P<0,008$).

La IL-6 fue detectada en el 70% del plasma de pacientes con Periodontitis agresiva, 80% en los pacientes con Periodontitis crónica, 75% en los pacientes con gingivitis y un 70% en los pacientes sanos. No mostrando diferencias significativas entre los grupos de estudio ($P>0,008$).

Mientras que, no hubo correlación entre los niveles plasmáticos de las otras citocinas investigadas y los parámetros clínicos de toda la boca ($P>0,05$), lo que indicaría que los niveles de citoquinas en plasma no estarían relacionados con los cambios inflamatorios que ocurren en los tejidos periodontales enfermos (56).

Finalmente, Zeyad T. Al-Rassam y Mahmoud Y. M. durante los años 2011-2012 midieron los niveles séricos de IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN- γ y TNF- α en pacientes con Periodontitis crónica en Irak y los compararon con un grupo control.

La muestra del estudio comprendió 73 pacientes con Periodontitis crónica, en donde el 57 % presentaba Periodontitis severa y el 43% Periodontitis moderada.

Los resultados mostraron una correlación significativa entre el TNF- α sérico y los niveles séricos de IL-1 β , IL-6 e IFN- γ en los pacientes con Periodontitis crónica. Sin embargo, la comparación entre la Periodontitis crónica y los grupos de control utilizando los niveles séricos de IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN- γ y TNF- α y algunos parámetros salivales como sIgA, proteína total y actividad específica de la peroxidasa mostró un aumento significativo solo en los parámetros salivales.

En el presente estudio no existieron diferencias significativas y los autores señalan que esto puede depender de varios factores tales como: la severidad de la periodontitis y que los sujetos del grupo de control pudieron haber padecido de enfermedades subclínicas que confunden el resultado (57).

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

Con respecto a lo que nos concierne en esta revisión bibliográfica, es determinar el objetivo principal de nuestro trabajo, más concretamente determinar si existe suficiente evidencia científica que apoye que los pacientes con diagnóstico de Periodontitis severa poseen mayores niveles séricos de PCR, IL-6 y TNF- α en comparación con aquellos pacientes con diagnóstico de Periodontitis leve, basándonos en la máxima evidencia científica disponible.

Haciendo referencia a la patogenia de la enfermedad cardiovascular, es sabido que el proceso patológico subyacente en la mayoría de los casos de enfermedad cardiovascular es la aterosclerosis, caracterizada por la aposición de placas fibro-adiposas en las arterias coronarias. En la actualidad se acepta que la inflamación tiene un papel fundamental en la patogenia de la aterosclerosis.

A causa de este descubrimiento, nace el interés de considerar si determinadas infecciones, en este caso, la Periodontitis, pudiera actuar de forma sinérgica con los factores de riesgo vascular promoviendo la formación y el desarrollo de las placas de ateroma mediante la liberación de biomarcadores de daño cardiovascular al torrente sanguíneo y de esta forma, promover la aparición de eventos cardiovasculares.

Cierto es que la revisión realizada en este trabajo permite actualmente confirmar cómo diferentes estudios refuerzan y afirmar la asociación existente entre la severidad de la enfermedad periodontal con los niveles de biomarcadores de daño cardiovascular, mientras que otros refutan este concepto, existiendo aún la interrogante al respecto y las consecuencias cardiovasculares que esto podría tener.

Al analizar las intervenciones registradas de todos los artículos seleccionados con respecto a la severidad de la Periodontitis y los niveles de biomarcadores de daño cardiovascular, es que existen coincidencias en 6 artículos en cuanto a que la Periodontitis crónica severa influye en los niveles séricos de PCR, IL-6 y TNF- α .

Severidad de la Periodontitis y niveles de Proteína C Reactiva:

Existen diversos estudios en donde se ha demostrado que la enfermedad periodontal está asociada con niveles altos de PCR, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular establecidos, aumentando sus niveles en adultos sanos con un estado periodontal deficiente y que se relaciona a su vez con la severidad de la enfermedad.

Lo anterior, es coherente con lo investigado por Al-Ghurabei. B., en donde se examinaron los niveles sistémicos de marcadores inflamatorios de enfermedades cardiovasculares en pacientes con Periodontitis crónica moderada y severa. Logrando como resultado que los niveles séricos de hs-PCR estaban aumentados en el grupo de Periodontitis crónica versus el grupo de pacientes sanos periodontalmente, así como también fueron más elevados en aquellos pacientes con Periodontitis crónica severa en comparación a la Periodontitis moderada. Determinando así, que la elevación de mediadores inflamatorios (hs-CRP) pueden aumentar la actividad inflamatoria en las lesiones ateroscleróticas y con ello, el riesgo de eventos cardiovasculares en aquellos pacientes que presentan Periodontitis crónica en su forma severa, en comparación a aquellos pacientes sanos o con Periodontitis moderada (37).

En el año 2013, Pejic confirmó los hallazgos encontrados por Al-Ghurabei. B., comparando los niveles séricos de marcadores de inflamación sistémica de pacientes con distinta severidad de Periodontitis crónica y su relación con la gravedad de la Periodontitis; determinando que los sujetos con Periodontitis severa y altos niveles de pérdida de inserción clínica tenían

niveles medios de PCR significativamente más altos que los sujetos con Periodontitis moderada (52).

En el año 2017, Somaye y colaboradores confirman lo investigado por Pejic, debido a que en su estudio se obtuvo que los valores medios de PCR en aquellos sujetos con Periodontitis crónica severa aumentaron en comparación con los sujetos de control y fueron estadísticamente significativos.

Debido al análisis de los datos del estudio es que se respalda la existencia de una relación significativa entre el estado de salud periodontal y la PCR, de forma que el aumento de los niveles de PCR aumenta en pacientes con Periodontitis y se relaciona con la gravedad de la enfermedad después de ajustar por edad, tabaquismo e Índice de Masa Corporal (53).

Los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares tales como la edad, colesterol ligados a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), hipertensión arterial, tabaquismo y diabetes, constituyen en distinto grado al Síndrome Metabólico (SM). En un estudio realizado por Rodilla y colaboradores se obtuvo que en todos los pacientes estudiados con SM, los valores de PCR aumentaron de forma clara y progresiva según el número de parámetros -destacando el sexo, edad y el IMC-, de modo que se asocian a un mayor grado de inflamación subclínica y en consiguiente un aumento en los niveles séricos de PCR sobre todo cuando se relaciona con la obesidad abdominal, por lo que es necesario un ajuste de estos factores para esclarecer de esta forma los niveles clínicos reales de la PCR no influenciados por otros factores que pudieran arrojar un falso valor predictivo (58).

Además de los hallazgos encontrados por Pejic el año 2013, este autor evaluó de igual manera los niveles de PCR en pacientes con Periodontitis y examinaron si el nivel plasmático de PCR estaba relacionado o no con la severidad de la Periodontitis y la presencia de patógenos periodontales. En este estudio se determinó que los niveles medios de PCR en suero fueron significativamente más altos en pacientes con Periodontitis en comparación con los controles sanos, así como aquellos sujetos con Periodontitis severa tenían niveles medios de PCR significativamente más altos que los sujetos con Periodontitis moderada. También se relacionaron positivamente la presencia de patógenos periodontales con niveles elevados de PCR (51).

En base a este último estudio, existe evidencia científica en la literatura que demuestra una fuerte asociación entre el incremento de la PCR sérica como efecto indirecto mediado por el huésped y desencadenado por la infección; y la presencia de periodontopatógenos como efecto directo.

En un estudio realizado por Puig en pacientes sanos periodontalmente, con gingivitis y Periodontitis a lo largo de 4 años, muestra que a medida empeora el estado periodontal, hay un aumento progresivo del Complejo rojo de Socransky, conformado por los periodontopatógenos *T. forsythia*, *P. gingivalis* y *T. denticola* (59).

Asimismo, Noack y cols., evaluaron si se encontraban aumentados los niveles de PCR plasmáticos en la Periodontitis y si existía una relación con la gravedad de la enfermedad periodontal y la microflora periodontopatógena. Se observó un incremento significativo en los niveles de PCR en los sujetos con Periodontitis, cuando se comparaban con los controles, siendo mayores en aquellos que presentaban niveles de pérdida de inserción clínica más severa. La presencia de *P. gingivalis* y *T. forsythia* fue asociada positivamente con niveles elevados de PCR. Los autores concluyeron que la correlación positiva entre algunos periodontopatógenos y PCR puede ser una posible vía subyacente en la asociación observada entre Periodontitis y alto riesgo a enfermedad cardiovascular (60).

Finalmente y en un novedoso estudio realizado por Masi y colaboradores, se identificó un aumento en los niveles de la PCR en aquellos pacientes diagnosticados con Periodontitis crónica severa, y además, los relacionaron con la longitud de los telómeros leucocitarios.

Es importante recalcar que los telómeros son regiones de ADN no codificante con proteínas asociadas que se conservan en las terminaciones de muchos cromosomas eucarióticos. Impiden la acción de las exonucleasas y fusiones espontáneas entre los extremos de los cromosomas, protegiendo así el ADN genómico y la estructura de los cromosomas. Estos, experimentan un acortamiento durante cada ciclo de replicación del ADN y han sido propuestos como el “reloj molecular”, ya que determinan el número de divisiones que una célula tiene antes de entrar en senescencia replicativa. Algunos factores que estimulan la división celular son: daño de los radicales libres y estrés oxidativo producto del envejecimiento, así como también la demanda celular estimula la replicación de ADN, como lo son casos proinflamatorios patológicos como las infecciones o estados autoinmunes, entre otros, donde se incluye la Periodontitis (61).

Debido a que un diagnóstico de Periodontitis crónica implica niveles de inflamación perpetuados en el tiempo, es que genera un aumento de biomarcadores inflamatorios como la PCR que potencia el estrés oxidativo y además produce un acortamiento de la LTL, implicando un mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares (50).

Una alteración fundamental para el desarrollo de ECV es la disfunción endotelial, considerada el primer cambio inflamatorio del endotelio vascular en la aterogénesis (62).

La disfunción endotelial se produce esencialmente por una disminución en la producción o disponibilidad del óxido nítrico, asociada con un incremento en el estrés oxidativo (63).

Pese a que varios factores de riesgo cardiovascular como tabaquismo, edad, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperglucemia o historia familiar de enfermedad aterosclerótica, se han relacionado con la disfunción endotelial, más recientemente a esta alteración también se han vinculado otros factores como obesidad, proteína C reactiva elevada e infecciones crónicas. De modo que en la Periodontitis al existir una infección e inflamación crónica persistente, afectaría la función endotelial de manera generalizada, dando así paso a episodios aterotrombóticos (64).

En contraposición con lo expuesto, el estudio realizado por JH Ramírez, et al., en donde evaluaron la función endotelial y los niveles séricos de PCR, se observó que no existieron diferencias estadísticamente significativas en pacientes con Periodontitis crónica moderada-severa, de modo que no estaría asociada la disfunción endotelial con niveles séricos elevados de PCR (55).

De esta forma, García y Chuki corroboran estos hallazgos, evaluando la relación de los niveles de PCR en 80 pacientes con Periodontitis crónica, obteniendo como resultados que no hay correlación estadísticamente significativa entre la Periodontitis crónica y los niveles de Proteína C Reactiva ultrasensible (65).

De igual manera, De Freitas et al. en una muestra de 29 pacientes con Periodontitis crónica severa y 31 pacientes sanos periodontalmente, compararon los niveles séricos de PCR-hs. En este estudio a pesar de que aquellos pacientes con Periodontitis tuvieron niveles aumentados de PCR-hs, estos no fueron estadísticamente significativos respecto a aquellos pacientes sin enfermedad (66).

Es de acuerdo a estos hallazgos en donde se puede observar que existe controversia en cuanto a los niveles de PCR en los distintos niveles de severidad de la Periodontitis crónica. Aunque los estudios respaldan un aumento de la PCR en la Periodontitis, estos pudiesen o

no, ser estadísticamente significativos de acuerdo a los niveles de severidad leve, moderada y severa.

Sin embargo, en la actualidad la PCR es considerada como un biomarcador de daño vascular que puede potenciar la aparición de eventos adversos cardiovasculares, independientemente del nivel sérico que presente en las diferentes severidades de la Periodontitis crónica.

Severidad de la Periodontitis y niveles de Interleucina 6:

La Interleucina 6 (IL-6) corresponde a una citoquina que puede tener efectos múltiples en la vida de un organismo y que, además, posee una compleja actividad biológica. Participa en una serie de procesos fisiológicos y patológicos incluyendo la respuesta al trauma e infección y cuya función principal vinculada a la Periodontitis es la inducción de la reabsorción ósea en condiciones patológicas (67, 68).

En la actualidad, existen estudios que relacionan la Periodontitis crónica con los niveles de IL-6, de modo que a una mayor severidad de Periodontitis se observarían niveles mayores de esta citoquina.

Evidencia de esto lo constituye el estudio realizado por Delange et al. en 59 sujetos clasificados según su estado periodontal en sin Periodontitis/Periodontitis leve, Periodontitis moderada y Periodontitis severa. Se observó una asociación positiva entre la Periodontitis crónica severa y niveles aumentados de IL-6, en comparación con aquellos pacientes que estaban sanos periodontalmente o que presentaban Periodontitis leve (39).

En cuanto a la evidencia encontrada en esta revisión, Al-Ghurabei. B. también evaluó los niveles sistémicos de la IL-6, obteniendo como resultado que los niveles séricos fueron significativamente más altos en aquellos pacientes con Periodontitis. A su vez, el grupo diagnosticado con Periodontitis crónica severa mostró una elevación significativa en los niveles séricos de IL-6, en comparación con los pacientes con Periodontitis crónica moderada. Así también, el nivel de IL-6 presentó una correlación positiva significativa con el nivel de inserción clínica (37).

Asimismo, en el estudio realizado por S. Masi se evaluó de la misma forma que la PCR, la IL-6; correlacionando la LTL con la inflamación sistémica y el estrés oxidativo. Pero a diferencia de los resultados obtenidos con PCR, la IL-6 no obtuvo niveles estadísticamente significativos en pacientes diagnosticados con Periodontitis crónica severa (50).

En cuanto a las concentraciones medidas en el FGC, la evidencia científica respaldada por Herane et al. en estudio en 23 pacientes diagnosticados con Periodontitis crónica y un grupo control de 10 individuos sano/gingivitis, con el fin de evaluar la expresión de citoquinas (IL-6, entre otras) y relacionarlas con el estado periodontal; se observó una tendencia al aumento de los niveles de IL-6 tanto a nivel plasmático como en el FGC, lo que se puede relacionar a que los niveles de esta citoquina se ven influenciados en los pacientes con Periodontitis por la composición bacteriana local, entre otros factores (69).

De la misma forma, Escalona y colaboradores realizaron un estudio en donde se determinaron los valores de variados biomarcadores (IL-1 α , IL1 β , TNF- α , IL-6, IL-6sR, IL-8, IL-10, MMP-3 y MMP-8) en el fluido gingival crevicular en 20 pacientes con Periodontitis crónica y 11 sujetos periodontalmente sanos. Destacando en los resultados que, todas las citocinas y metaloproteinasas estudiadas tuvieron niveles aumentados en FGC en aquellos sujetos con enfermedad periodontal en comparación con los pacientes sanos, encontrando los valores más estadísticamente significativos en la IL-6 y TNF- α (70).

Sin embargo, Becerik, S y colaboradores en su estudio investigaron el líquido crevicular gingival (GCF) y las citocinas de fase aguda del plasma, como la IL-6, en pacientes con diferentes enfermedades periodontales. Dentro de los resultados destacan que los pacientes con Periodontitis crónica tenían niveles séricos totales de IL-6 más altos en comparación con el grupo control. Sin embargo, no se obtuvieron diferencias significativas entre los diferentes grupos de estudio (casos) (56).

De esta misma forma, Gani et al. corroboran los hallazgos de Becerik, en 28 pacientes con Periodontitis crónica (localizada y generalizada) y 14 sujetos sanos periodontalmente. Al observar que los valores de IL-6 no fueron estadísticamente significativos en ningún grupo con Periodontitis crónica, en comparación con la PCR que sí tuvo los valores aumentados en el grupo con Periodontitis crónica generalizada versus los pacientes sanos periodontalmente (71).

Aunque en lo que respecta a la evidencia encontrada sobre los niveles séricos de IL-6, no existe una gran cantidad de estudios que realicen una comparación de los niveles de esta citoquina con la severidad de la Periodontitis crónica, y siendo mayormente referida la Periodontitis crónica en su forma severa. Sin embargo, se entiende que la IL-6 es un precursor para la síntesis y secreción de la PCR en presencia de infecciones bacterianas que presenten una carga crónica inflamatoria, por ende, esta estaría presente tanto en la Periodontitis crónica leve como severa, asumiendo que estaría en menor y mayor nivel respectivamente. Aún así, al estar en menores niveles, la Periodontitis se define como una enfermedad crónica y por ende, se produciría de forma constante la secreción de esta citoquina, obteniendo como consecuencia la secreción de PCR hacia el torrente sanguíneo y con ello, la posibilidad de generar fenómenos ateroscleróticos, aunque deben ser valorados la existencia de otros factores de riesgo que fomenten el desarrollo de la aterosclerosis.

Severidad de la Periodontitis y niveles de Factor de Necrosis Tumoral Alfa:

El Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) es una citoquina proinflamatoria e inmunomoduladora producida por un gran espectro de células. El aumento de sus niveles se ha encontrado en localizaciones de pacientes con Periodontitis, y está asociado a la destrucción y reabsorción ósea (67).

Estudios han demostrado la relación entre un aumento de los niveles de esta citoquina a medida que la severidad de la Periodontitis empeora. Un ejemplo de esto es un estudio realizado por Monetti et al. en 43 sujetos, en el que se obtuvo como resultado un aumento significativo de los valores de TNF- α a medida que la severidad de la Periodontitis crónica es mayor (44).

Por otra parte, Jain et al. en su estudio compararon los niveles séricos de TNF- α en pacientes diagnosticados con Periodontitis crónica y en pacientes periodontalmente sanos. Dentro de los resultados, se obtuvo que los valores eran significativamente más altos para los pacientes con Periodontitis crónica en comparación de aquellos sanos, por lo que se infiere que el aumento del nivel de TNF- α en el suero está relacionado con un estado crónico inflamatorio. Los resultados también mostraron que TNF- α tuvo una correlación altamente significativa con el índice de placa, la profundidad al sondaje y con la pérdida de inserción clínica, obteniéndose una asociación positiva entre la enfermedad periodontal y el aumento de los niveles de TNF- α en el suero (54).

Escalona et al., investigó los valores de TNF- α e IL-6 en el fluido gingival crevicular (FGC), destacando que los valores aumentados de IL-6 y TNF- α fueron estadísticamente significativos en el FGC de pacientes con Periodontitis crónica en comparación de aquellos pacientes sanos periodontalmente (70).

No así fue demostrado por Simone y colaboradores en su estudio en el que evaluaron los niveles de TNF- α en el fluido gingival crevicular de 7 pacientes con Periodontitis crónica, 4 sujetos con Periodontitis agresiva y 11 sujetos periodontalmente sanos. Los resultados indicaron que los valores de TNF- α no fueron estadísticamente significativos en aquellos pacientes con Periodontitis crónica en relación al grupo control, antes de la terapia periodontal (72).

Lo anterior fue reafirmado en el estudio realizado por Zeyad T. Al-Rassam y Mahmoud Y. M. Los resultados mostraron una correlación significativa entre el TNF- α sérico y los niveles séricos de IL-6 en los pacientes con Periodontitis crónica; mientras que la correlación entre los niveles séricos con parámetros salivales mostró un aumento significativo solo en los parámetros salivales.

En el presente estudio no existieron diferencias significativas en los niveles séricos de estos biomarcadores y los autores señalan que esto puede depender de varios factores tales como: la severidad de la Periodontitis y que los sujetos del grupo de control pudieron haber padecido de enfermedades subclínicas que confundieran el resultado (57).

A pesar de toda la evidencia encontrada, es que no existe consenso actual con respecto a los niveles de TNF- α en relación a los distintos niveles de severidad de la Periodontitis crónica. Lo anterior, es debido a que no hay estudios que incluyan dichos parámetros para así definir que la Periodontitis crónica en sus distintos niveles genera variaciones en la concentración sérica de esta citoquina, ya que los estudios encontrados se centran en la Periodontitis crónica en su grado moderado/severo.

Sin embargo, se asume que esta citoquina estaría presente en todos los niveles de severidad de la Periodontitis crónica, aumentando su concentración a medida que aumenta la severidad.

Limitaciones de los estudios

Dentro de las limitaciones presentes en los estudios encontrados, se destaca el hecho de que en la mayoría de estos, no se realiza la comparación de los diferentes biomarcadores con los niveles de severidad leve/severo. Aunque en algunos estudios se enmarcaron a pacientes con Periodontitis crónica leve en el grupo de controles, aún así, no se especificaron los niveles encontrados de los biomarcadores, para poder así realizar una comparación más significativa. Además, solo unos pocos estudios realizaron el ajuste de aquellas variables como el IMC, de modo que esto puede alterar los resultados y aumentar los niveles de los biomarcadores evaluados.

Finalmente, aunque todos los estudios incluidos en la revisión cumplieron con el tamaño de muestra indicado en los criterios de inclusión, igualmente con un tamaño de muestra mayor se habrían podido obtener diferencias significativas en los diferentes biomarcadores y con ello, poder realizar una distinción entre niveles presentes en la modalidad leve versus la modalidad severa de la Periodontitis crónica.

Recomendaciones

Se necesitan estudios que realicen la comparación de los niveles séricos de biomarcadores de daño cardiovascular conocidos (PCR, IL-6, TNF- α) en pacientes con Periodontitis crónica leve y severa mediante un protocolo estandarizado a través de ensayos clínicos aleatorizados

para así promover el máximo nivel de evidencia clínica disponible dentro del ámbito odontológico.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES

De acuerdo a los hallazgos encontrados, se puede llegar a la conclusión que la Periodontitis como enfermedad crónica, produce el aumento de mediadores inflamatorios a nivel local y sistémico, los cuales fueron estudiados en esta revisión.

La Periodontitis crónica en su forma severa, produce un aumento en niveles séricos de biomarcadores de daño cardiovascular como la Proteína C Reactiva, la Interleucina 6 y el Factor de Necrosis Tumoral Alfa en comparación con la forma leve. Lo anterior permitiría deducir que aquellas personas que presenten Periodontitis crónica severa, presentan mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares a largo plazo -como aterosclerosis- en comparación con las personas que tienen una severidad menos grave, al menos aquellas que presentan niveles altos de PCR, ya que con los otros mediadores estudiados, no hay suficiente evidencia que lo valide -debido a que se encuentran en menor cantidad estudios que muestren la relación de la Periodontitis con los niveles de TNF- α -.

Es fundamental hacer énfasis en que aún no se han llevado a cabo grandes estudios aleatorizados, multicéntricos y controlados para demostrar definitivamente que los niveles de biomarcadores de daño cardiovascular se encuentran significativamente aumentados en pacientes con Periodontitis severa versus aquellos con Periodontitis leve.

Tampoco se identificó un gran número de estudios que relacionen los niveles séricos del Factor de Necrosis Tumoral Alfa con la Periodontitis crónica en su severidad leve-moderada, por lo que se plantea como una posibilidad para futuras investigaciones.

Algo alentador desde una perspectiva de salud es que la enfermedad periodontal podría representar un factor potencialmente modificable que es prevenible y tratable con terapias periodontales sencillas y predecibles, que suponen un riesgo insignificante. Teniendo en cuenta que al menos la terapia periodontal mejoraría la salud oral, se puede sugerir que se constituya como un componente integral de la cardiología preventiva, ya que existe evidencia de que un tratamiento periodontal adecuado puede ayudar al control de otras patologías como, por ejemplo, la diabetes, y en este caso actuaría de la misma forma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Enfermedades Cardiovasculares [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2017. Disponible de: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)#:~:text=Cada%20a%C3%B1o%20mueren%20m%C3%A1s%20personas,7%20millones%2C%20a%20los%20AVC](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)#:~:text=Cada%20a%C3%B1o%20mueren%20m%C3%A1s%20personas,7%20millones%2C%20a%20los%20AVC)
2. Carranza, Newman, Takei, Klokkevold. Clinical Periodontology. 13th ed. Elsevier; 2018.
3. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e146–603. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5408160/>
4. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017 Apr-Jun;11(2):72-80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5426403/#ref10>
5. Organización Mundial de la Salud (OMS). Salud Bucodental [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>
6. Carrizales-Sepúlveda EF, Ordaz-Farías A, Vera-Pineda R, Flores-Ramírez R. Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. *Heart, Lung and Circulation* [Internet]. 2018 Nov;27(11):1327–34. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1443950618305973>
7. Journal of Periodontology. Parameter on Systemic Conditions Affected by Periodontal Diseases. *Journal of Periodontology* [Internet]. 71(5 S):880–3. Disponible en: <https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.5-S.880>
8. Fonseca-Reyes S. Periodontitis crónica: ¿un factor de riesgo cardiovascular? *Medicina Interna de México* [Internet]. 2013;29(5):495–503. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2013/mim135h.pdf>
9. Morales Alicia, Bravo Joel, Baeza Mauricio, Werlinger Fabiola, Gamonal Jorge. Las enfermedades periodontales como enfermedades crónicas no transmisibles: Cambios en los paradigmas. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral* [Internet]. 2016 Ago; 9 (2): 203-207. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0719-01072016000200019&lng=es <http://dx.doi.org/10.1016/j.piro.2016.07.004>
10. Karami S, Ghobadi N, Pakravan A, Dabirian M, Sobouti F. Periodontal Diseases and Possible Future Cardiovascular Events, Are they Related? An Overview. *Journal of Pediatrics Review*. 2017 Oct 8;6(1). Disponible en: <http://jpr.mazums.ac.ir/article-1-154-en.pdf>
11. Taylor B, Tofler G, Morel-Kopp M-C, 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. *European Journal of Oral Sciences*. 2010 Jul 12;118(4):350–6.
12. H. 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. *Journal of Clinical Periodontology*. 2012 Sep 11;39(11):1065–74.

13. Kim Espinoza Espinoza Daniel Alonso, Cáceres la Torre Oswaldo Andreé. Efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico sobre la función endotelial. *Rev Cubana Estomatol* [Internet]. 2020 Sep; 57(3): e2976. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072020000300008&Ing=es . Epub 01-Sep-2020.
14. Calle Claudia Marcela, Ángel María Paulina, Duque Andrés, Giraldo Astrid. Enfermedad periodontal y su relación con las enfermedades cardiovasculares. *CES odontol.* [Internet]. 2012 Jan ; 25(1): 82-91. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-971X2012000100008&Ing=en.
15. Lindhe J, Lang N. *Periodontología clínica e implantología odontológica: 6a edición.* Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2017.
16. Botero Javier Enrique. Respuesta inmune en las enfermedades del periodonto: desde salud hasta enfermedad y sus implicaciones terapéuticas. *Rev Fac Odontol Univ Antioq* [Internet]. 2009 July; 21(1): 122-128. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-246X2009000200012&Ing=en.
17. COLONIA GARCÍA ADRIANA, DUQUE DUQUE ANDRÉS. Eficacia del tratamiento de la enfermedad periodontal sobre marcadores de riesgo cardiovascular. *CES Med.* [Internet]. 2011 July; 25(2): 181-192. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052011000200006&Ing=en.
18. Vedin O, Hagström E, Gallup D, Neely ML, Stewart R, Koenig W, et al. Periodontal disease in patients with chronic coronary heart disease: Prevalence and association with cardiovascular risk factors. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2014 Apr 10;22(6):771–8.
19. Isola G, Polizzi A, Santonocito S, Alibrandi A, Ferlito S. Expression of Salivary and Serum Malondialdehyde and Lipid Profile of Patients with Periodontitis and Coronary Heart Disease. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019 Dec 1;20(23):6061.
20. Gómez-Moreno G. Patogenia y tratamiento de las enfermedades gingivo-periodontales. *Revista del Ilustre Consejo General del Colegio de Odontólogos y Estomatólogos de España* [Internet]. 2018;23(1):9–16. Disponible en: <https://rcoe.es/articulo/60/patogenia-y-tratamiento-de-las-enfermedades-gingivo-periodontales>
21. Mills M, Latimer J, Kotsakis G. Immunological and Inflammatory Aspects of Periodontal Disease. Disponible de: https://assets.ctfassets.net/u2qv1tdtbbu/30eXblvJsA8ZHPfCBskZLx/fcc532bbed16f94036fb29be49e5f6e4/ce1_8-11-21.pdf
22. Moreno Caicedo LF, Amaya Sánchez S, Cruz Olivo EA. Factores de riesgo modificables e inmodificables de la periodontitis: revisión narrativa. *Universitas Odontológica.* 2018 Dec 27;37(79).
23. Federación Europea de Periodoncia, Sociedad Europea de Periodoncia y Osteointegración, West N. *Caries y Enfermedades Periodontales: Recomendaciones para la población general.* En *Perio & Caries*; Disponible:

https://www.sepa.es/web_update/wp-content/uploads/2018/12/PerioCaries_paraPublico.pdf

24. B M Eley Eley, M Soory, Manson JD. Periodoncia. Madrid: Elsevier, Cop; 2011.
25. Gamonal J, Mendoza C, Espinoza I, Muñoz A, Urzúa I, Aranda W, Carvajal P, Arteaga O. Clinical Attachment Loss in Chilean Adult Population: First Chilean National Dental Examination Survey. *Journal of Periodontology* [Internet]. Octubre de 2010;81(10):1403-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100148>
26. Rojo Botello Norma Rebeca, Flores Espinosa Arturo, Arcos Castro Mónica. Prevalencia, severidad y extensión de periodontitis crónica. *Rev. Odont. Mex* [revista en la Internet]. 2011 Mar [citado 2022 Oct 23] ; 15(1): 31-39. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-199X2011000100006&Ing=es
27. Duque A. Prevalencia de periodontitis crónica en Iberoamérica. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral* [Internet]. Agosto de 2016;9(2):208-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.piro.2016.07.005>
28. D’Aiuto F, Orlandi M, Gunsolley JC. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. *Journal of Clinical Periodontology*. 2013 Apr;40:S85–105
29. Liu W, Cao Y, Dong L, Zhu Y, Wu Y, Lv Z, et al. Periodontal therapy for primary or secondary prevention of cardiovascular disease in people with periodontitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019 Dec 30.
30. Herrera C, Arcos J. Relación entre la Enfermedad Periodontal (EP) y la Enfermedad Cardiovascular (ECV): Una revisión de tema [Internet]. Disponible en: <https://bibliotecadigital.univalle.edu.co/bitstream/handle/10893/8906/Relacion%20entre%20la%20Enfermedad%20Periodontal.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
31. Francula-Zaninovic S, Nola IA. Management of Measurable Variable Cardiovascular Disease’ Risk Factors. *Current Cardiology Reviews*. 2018 Aug 7;14(3):153–63.
32. Sanz M, Marco del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D’Aiuto F, Bouchard P, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *Journal of Clinical Periodontology*. 2020 Feb 3;47(3):268–88.
33. Bascones-Martínez A, Bascones-Ilundain J, Bascones-Ilundain C. Periodontal medicine (III). Cardiovascular disease and Metabolic Syndrom. *Avances en Periodoncia* [Internet]. 2017 [citado 2022 Oct 23] ; 29(3): 109-119. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852017000300004&Ing=es.
34. Quesada-Chaves Daniel. Relación entre la enfermedad Periodontal y enfermedad cardiovascular. La necesidad de un protocolo de manejo. *Rev. costarric. cardiol* [Internet]. 2018 Dec; 20(2): 37-43. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-41422018000400037&Ing=en.
35. Orlandi M, Graziani F, D’Aiuto F. Periodontal therapy and cardiovascular risk. *Periodontology 2000*. 2020 May 8;83(1):107–24.

36. Cho HJ, Shin MS, Song Y, Park SK, Park SM, Kim HD. Severe Periodontal Disease Increases Acute Myocardial Infarction and Stroke: A 10-Year Retrospective Follow-up Study. *Journal of Dental Research*. 2021 Jan 21;100(7):706–13.
37. Al-Ghurabei B. Evaluation of serum anti-Cardiolipin antibody, hs-CRP and IL-6 levels in chronic periodontitis as possible risk factors for cardiovascular diseases. *Journal of Baghdad College of Dentistry*. 2012;24(2):167–71.
38. Gomes-Filho IS, Coelho JMF, Miranda SS, Cruz SS, Trindade SC, Cerqueira EMM, et al. Severe and moderate periodontitis are associated with acute myocardial infarction. *Journal of Periodontology*. 2020 May 13;91(11):1444–52.
39. Delange N, Lindsay S, Lemus H, Finlayson TL, Kelley ST, Gottlieb RA. Periodontal disease and its connection to systemic biomarkers of cardiovascular disease in young American Indian/Alaskan natives. *Journal of Periodontology*. 2018 Feb;89(2):219–27.
40. Beck JD, Moss KL, Morelli T, Offenbacher S. Periodontal profile class is associated with prevalent diabetes, coronary heart disease, stroke, and systemic markers of C-reactive protein and interleukin-6. *Journal of Periodontology*. 2018 Feb;89(2):157–65.
41. Türer ÇÇ, Durmuş D, Ballı U, Güven B. Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment on Gingival Crevicular Fluid and Serum Endocan, Vascular Endothelial Growth Factor-A, and Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels. *Journal of Periodontology*. 2017 May;88(5):493–501.
42. Gerhardt T, Haghikia A, Stapmanns P, Leistner DM. Immune Mechanisms of Plaque Instability. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022 Jan 11;8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.797046/full>
43. Spagnoli LG, Bonanno E, Sangiorgi G, Mauriello A. Role of Inflammation in Atherosclerosis. *Journal of Nuclear Medicine [Internet]*. 2007 Nov 1;48(11):1800–15. Disponible en: <http://jnm.snmjournals.org/content/48/11/1800.short>
44. Monetti M, Usin MM, Tabares S, Gonzalez A, Cabral H, Sembaj A. THE PRESENCE OF PERIODONTOGENIC PATHOGENS ASSOCIATED WITH THE TUMOUR NECROSIS FACTOR- α EXPRESSION IN PATIENTS WITH DIFFERENT PERIODONTAL STATUS. *Acta Odontológica Latinoamericana [Internet]*. 2012;25(1):82–8. Disponible en: <https://actaodontologica.com/wp-content/uploads/2017/07/art13-1.pdf>
45. Ertugrul AS, Sahin H, Dikilitas A, Alpaslan N, Bozoglan A. Comparison of CCL28, interleukin-8, interleukin-1 β and tumor necrosis factor-alpha in subjects with gingivitis, chronic periodontitis and generalized aggressive periodontitis. *Journal of Periodontal Research*. 2012 Jul 19;48(1):44–51.
46. De Grado Cabanilles P, Naverac Aznar M, Gil Loscos F. Periodoncia para el higienista dental. *Periodoncia y Osteointegración [Internet]*. 2007;17(4):247–258. Disponible en: http://www.sepa.es/images/stories/SEPA/REVISTA_PO/articulos.pdf/17-4_05.pdf
47. Caúla AL, Lira-Junior R, Tinoco EMB, Fischer RG. The effect of periodontal therapy on cardiovascular risk markers: a 6-month randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology [Internet]*. 2014 Sep 1; 41(9):875–82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25041550/>
48. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews.

- British Medical Journal. 2021 Mar 29;372(71):n71. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/bmj/372/bmj.n71.full.pdf>
49. NIH. Study Quality Assessment Tools | National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) [Internet]. Nih.gov. 2009. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
 50. Masi S, Salpea KD, Li K, Parkar M, Nibali L, Donos N, et al. Oxidative stress, chronic inflammation, and telomere length in patients with periodontitis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2011 Mar;50(6):730–5.
 51. Pejčić A, Kesic L, Milasin. Association between Periodontopathogens and CRP Levels in Patients with Periodontitis in Serbia. *Dental Clinics, Dental Prospects J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* [Internet]. 2011 [cited 2022 Nov 2];5(1):10–6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3429984/pdf/joddd-5-10.pdf>
 52. Pejčić A, Kojović D, Mirković D, Minić I, Stojanović M. The Markers of Systemic Inflammation in Patients with Chronic Periodontitis: Leukocytes, C-reactive Protein and Fibrinogen. *World Journal of Preventive Medicine* [Internet]. 2013;1(3):43–9. Disponible en: <http://pubs.sciepub.com/jpm/1/3/6/index.html#>
 53. Moghadam S, Zadfattah S, Fakour S, Moghaddam A, Naebi M. Comparison of C - reactive protein Levels in Chronic Periodontitis Patients with Normal Subjects. *Original Research* [Internet]. 2017 ;6(4). Disponible en: https://jdmr.mums.ac.ir/article_9416_861f53951d9a4662c3648e43908c774a.pdf
 54. Parihar A, Jain P, Ved A, Dubey R, Singh N, Maytreyyee R. Comparative evaluation of serum tumor necrosis factor α in health and chronic periodontitis: A case–control study. *Contemporary Clinical Dentistry*. 2020;11(4):342.
 55. Ramírez J, Parra B, Gutierrez S, Arce R, Jaramillo A, Ariza Y, et al. Biomarkers of cardiovascular disease are increased in untreated chronic periodontitis: a case control study. *Australian Dental Journal*. 2014 Feb 4;59(1):29–36.
 56. Becerik S, Öztürk VÖ, Atmaca H, Atilla G, Emingil G. Gingival Crevicular Fluid and Plasma Acute-Phase Cytokine Levels in Different Periodontal Diseases. *Journal of Periodontology*. 2012 Oct;83(10):1304–13.
 57. Al-Rassam Z, Taha M. Serum Cytokines Profiles and Some Salivary Parameters in Chronic Periodontitis Patients in Mosul - Iraq. *International Journal of Sciences: Basic and Applied Research* [Internet]. 2014;16(1):339–50. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Mahmoud-Taha-15/publication/317589692_Serum_Cytokines_Profiles_and_Some_Salivary_Parameters_in_Chronic_Periodontitis_Patients_in_Mosul_-_Iraq/links/5941d64baca272a873fc3b15/Serum-Cytokines-Profiles-and-Some-Salivary-Parameters-in-Chronic-Periodontitis-Patients-in-Mosul-Iraq.pdf
 58. Rodilla E, Costa JA, Mares S, Miralles A, González C, Sánchez C, et al. Importancia de los componentes del síndrome metabólico en los valores de proteína C reactiva. *Revista Clínica Española*. 2006 Sep;206(8):363–8
 59. Puig M, Almerich J, Montiel J. ESTUDIO LONGITUDINAL DE LA RELACIÓN ENTRE PRESENCIA DE BACTERIAS PERIODONTOPATÓGENAS Y ESTADO DE SALUD PERIODONTAL [Internet] [Tesis Doctoral]. [Universitat de Valencia]; 2015. Disponible en:

- <https://roderic.uv.es/bitstream/handle/10550/48033/Tesis%20Miriam%20Puig%20Silla.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
60. Ardila Medina C.M., Lafaurie Villamil G.I.. Asociación entre porphyromona gingivalis y proteína C reactiva en enfermedades sistémicas inflamatorias. Avances en Periodoncia [Internet]. 2010 Abr; 22(1): 45-53. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852010000100006&lng=es.
 61. Saborit Rodríguez A, Thalía C, Ramírez M. TELOMERASA: SALUD Y ENVEJECIMIENTO 1 [Internet]. Disponible en: <http://morfovirtual2020.sld.cu/index.php/morfovirtual/morfovirtual2020/paper/viewFile/233/803>
 62. Aristizábal Gómez P. A, Gómez Pinzón M. P, Escobar Arregocés F, , Velosa Porras J. Asociación entre enfermedad periodontal y disfunción endotelial. Revisión sistemática de la literatura. Universitas Odontológica [Internet]. 2013;32(69):147-160. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231240434012>
 63. Ruiz Álvaro J, Latorre Catalina, Escobar Francina M, Velosa Juliana, Ferro María B, Uriza Felipe et al . Asociación entre enfermedad periodontal y disfunción endotelial valorada por vasodilatación mediada por flujo en la arteria braquial: Estudio piloto. Rev. Colomb. Cardiol. [Internet]. 2013 Feb; 20(1): 12-20. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332013000100004&lng=en.
 64. Lahera Vicente. Enfermedad periodontal y disfunción endotelial. Rev. Colomb. Cardiol. [Internet]. 2013 Feb; 20(1): 21-22. Disponible de: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332013000100005&lng=en.
 65. García M, Chuki E. Proteína C reactiva en pacientes con periodontitis crónica. Revista Médica Sanitas. 2018 Sep 30;21(3):110–6.
 66. De Freitas Rêgo Bezerra C., Luz de Aquino A.R., Costa de Lima K., da Fonte Porto Carreiro A.. Proteína C-reativa ultrasensible en pacientes con y sin periodontitis crónica severa generalizada. Avances en Periodoncia [Internet]. 2009 Dic ; 21(3): 145-155. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852009000300004&lng=es.
 67. Carrillo de Albornoz Sainz A., García Kass A., Bascones Martínez A.. Papel de la IL-6 y TNF-alfa en la enfermedad periodontal. Avances en Periodoncia [Internet]. 2006 Ago; 18(2): 83-89. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852006000200003&lng=es
 68. Barrios A. R, , Rey R. El efecto pleiotrópico es primordial para el beneficio del tratamiento con estatinas. Revista Argentina de Cardiología [Internet]. 2007;75(1):42-47. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=305326837008>
 69. Herane A, Chaparro A, Quintero A, Sanz A, Hernández M, Gaedechens D et al . Expresión de citoquinas Th17 y su correlación con periodontopatógenos y el área periodontal inflamada en pacientes con periodontitis crónica. Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral [Internet]. 2013 Dic; 6(3): 109-113. Disponible en:

- http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0719-01072013000300001&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0719-01072013000300001>.
70. Escalona Laura A, Mastromatteo-Alberga Patrizia, Correnti María. Cytokine and metalloproteinases in gingival fluid from patients with chronic periodontitis. Invest. clín [Internet]. 2016 Jun; 57(2): 131-142. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332016000200003&lng=es.
71. Gani D, Mallineni S, Ambalavanan, Ramakrishnan, Deepalakshmi, Emmadi P. West Indian Med J 2012; 61 (8): 826 Estimation of the Levels of C-reactive Protein, Interleukin-6, Total Leukocyte Count, and Differential Count in Peripheral Blood Smear of Patients with Chronic Periodontitis in a South Indian Population [Internet]. Disponible en: https://www.mona.uwi.edu/fms/wimj/system/files/article_pdfs/dr_dk_gani_wimj_november.qxd_.pdf
72. Simone R, Escalona L, Ávila M, Fernandes A, Correnti M. Evaluación de los mediadores IL-1 α , IL-1 β y TNF- α , en fluido gingival crevicular de pacientes con periodontitis. Odontología Sanmarquina. 2019 May 30;22(2):82–90. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/odont/article/view/16220/14042>

ANEXOS

Dentro de los documentos utilizados, se incluye el de “Procedimiento de recepción y evaluación de proyectos de investigación por el CEC UFT” y las pautas requeridas para la evaluación de la calidad metodológica de la NHLBI.

Herramientas utilizadas para la evaluación de la calidad metodológica de la NHLBI. Pautas para la evaluación de Ensayos Clínicos Controlados Aleatorizados, estudios de Cohorte y Caso-Control:

Quality Assessment of Controlled Intervention Studies

Criteria	Yes	No	Other (CD, NR, NA)*
1. Was the study described as randomized, a randomized trial, a randomized clinical trial, or an RCT?			
2. Was the method of randomization adequate (i.e., use of randomly generated assignment)?			
3. Was the treatment allocation concealed (so that assignments could not be predicted)?			
4. Were study participants and providers blinded to treatment group assignment?			
5. Were the people assessing the outcomes blinded to the participants' group assignments?			
6. Were the groups similar at baseline on important characteristics that could affect outcomes (e.g., demographics, risk factors, co-morbid conditions)?			
7. Was the overall drop-out rate from the study at endpoint 20% or lower of the number allocated to treatment?			
8. Was the differential drop-out rate (between treatment groups) at endpoint 15 percentage points or lower?			
9. Was there high adherence to the intervention protocols for each treatment group?			
10. Were other interventions avoided or similar in the groups (e.g., similar background treatments)?			
11. Were outcomes assessed using valid and reliable measures, implemented consistently across all study participants?			
12. Did the authors report that the sample size was sufficiently large to be able to detect a difference in the main outcome between groups with at least 80% power?			
13. Were outcomes reported or subgroups analyzed prespecified (i.e., identified before analyses were conducted)?			
14. Were all randomized participants analyzed in the group to which they were originally assigned, i.e., did they use an intention-to-treat analysis?			

Criteria	Yes	No	Other (CD, NR, NA)*
1. Was the research question or objective in this paper clearly stated?			
2. Was the study population clearly specified and defined?			
3. Was the participation rate of eligible persons at least 50%?			
4. Were all the subjects selected or recruited from the same or similar populations (including the same time period)? Were inclusion and exclusion criteria for being in the study prespecified and applied uniformly to all participants?			
5. Was a sample size justification, power description, or variance and effect estimates provided?			
6. For the analyses in this paper, were the exposure(s) of interest measured prior to the outcome(s) being measured?			
7. Was the timeframe sufficient so that one could reasonably expect to see an association between exposure and outcome if it existed?			
8. For exposures that can vary in amount or level, did the study examine different levels of the exposure as related to the outcome (e.g., categories of exposure, or exposure measured as continuous variable)?			
9. Were the exposure measures (independent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?			
10. Was the exposure(s) assessed more than once over time?			
11. Were the outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?			
12. Were the outcome assessors blinded to the exposure status of participants?			
13. Was loss to follow-up after baseline 20% or less?			
14. Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s)?			

Criteria	Yes	No	Other (CD, NR, NA)*
1. Was the research question or objective in this paper clearly stated and appropriate?			
2. Was the study population clearly specified and defined?			
3. Did the authors include a sample size justification?			
4. Were controls selected or recruited from the same or similar population that gave rise to the cases (including the same timeframe)?			
5. Were the definitions, inclusion and exclusion criteria, algorithms or processes used to identify or select cases and controls valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?			
6. Were the cases clearly defined and differentiated from controls?			
7. If less than 100 percent of eligible cases and/or controls were selected for the study, were the cases and/or controls randomly selected from those eligible?			
8. Was there use of concurrent controls?			
9. Were the investigators able to confirm that the exposure/risk occurred prior to the development of the condition or event that defined a participant as a case?			
10. Were the measures of exposure/risk clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently (including the same time period) across all study participants?			
11. Were the assessors of exposure/risk blinded to the case or control status of participants?			
12. Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically in the analyses? If matching was used, did the investigators account for matching during study analysis?			