

# Asociación entre enfermedad periodontal y disfunción endotelial. Revisión sistemática de la literatura

*Association between Periodontal Disease and Endothelial Dysfunction. Systematic Review of Literature*

147

Univ Odontol. 2013 Jun-Jul; 32(69): 147-160. ISSN 0120-4319

PRÁCTICA CLÍNICA

## Paola Andrea Aristizábal Gómez

Odontóloga. Especialista en Periodoncia y Patología y Cirugía Bucal, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

## Martha Patricia Gómez Pinzón

Odontóloga. Especialista en Periodoncia. Docente, Facultad de Odontología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

## Francina Escobar Arregocés

Odontóloga, Universidad de Cartagena, Colombia. Especialista en Periodoncia. Magistra en Educación. Docente, Facultad de Odontología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

## Juliana Velosa Porras

Odontóloga. Magistra en Epidemiología Clínica. Profesora asistente, Facultad de Odontología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

## RESUMEN

**Antecedentes:** La periodontitis es una enfermedad infecciosa crónica de las estructuras de soporte de los dientes que en los últimos años se ha asociado con eventos cardiovasculares. **Objetivo:** Determinar si la enfermedad periodontal es un factor de riesgo para la disfunción endotelial en pacientes entre 40 y 80 años de edad, por medio de una revisión sistemática de la literatura. **Métodos:** Se realizó la búsqueda en ocho bases de datos para identificar la literatura publicada que incluyera pacientes en el rango de edad propuesto. **Resultados:** Se identificaron cinco artículos, de los cuales cuatro fueron ensayos clínicos aleatorizados y un estudio cohorte. Dos estudios evaluaron la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial, la cual presentó mejoría 6 meses después del tratamiento periodontal intensivo (TPI) (7,1% a 8,4% y 4,12% a 11,12%). Las concentraciones séricas de IL-6 disminuyeron; pero solo un estudio reportó una disminución estadísticamente significativa (de 1,3 pg/ml a 0,8 pg/ml seis meses después de la TPI). En cuanto a las concentraciones séricas de proteína C reactiva, solo un estudio reportó una disminución estadísticamente significativa seis meses después del TPI (1,8 mg/l a 1,1 mg/l). **Conclusión:** No se encontraron artículos que relacionen la enfermedad periodontal como factor de riesgo para la disfunción endotelial; sin embargo, con los hallazgos de esta revisión se puede inferir que el TPI a largo plazo mejora la función endotelial, pero el grado de mejoría no se correlaciona directamente con el cambio en los biomarcadores inflamatorios.

## PALABRAS CLAVE

Periodontitis, disfunción endotelial, factores, riesgo, arteria braquial, dilatación mediada por flujo, marcadores inflamatorios.

## ÁREAS TEMÁTICAS

Enfermedades periodontales, cardiología, periodoncia.

## ABSTRACT

**Background:** Periodontitis is a chronic infectious disease of the supporting structures of the teeth that cause a chronic inflammatory response and, in recent years, has been associated with cardiovascular events. **Objective:** Determine if periodontal disease is a risk factor for endothelial dysfunction in patients with an age range between 40 and 80 years through a systematic review of the literature. **Methods:** Eight databases were searched to identify related literature including patients in the age range aimed. **Results:** We identified five articles of which four were about randomized trials and cohort study. Two studies evaluated flow-mediated dilation of the brachial artery, which showed improvement six months after periodontal treatment improves (IPT) (7.1% to 8.4% and 4.12% to 11.12%). Serum levels of IL-6 decreased but only one study reported statistically significant decrease (1.3 pg/ml to 0.8 pg/ml six months after the IPT). As serum levels of CRP only one study reported statistically significant decrease six months after IPT (1.8 mg/l at 1.1 mg/l). One study reported on the first day of increased levels of inflammatory biomarkers (IL-6 and PCR). **Conclusion:** We found no articles linking periodontal disease as a risk factor for endothelial dysfunction. However, the findings of this review we conclude that IPT improves long-term endothelial function, but the degree of improvement does not correlate directly with changes in inflammatory biomarkers.

## KEY WORDS

Periodontitis, endothelium, dysfunction, risk factors, brachial artery, acute-phase proteins.

## THEMATIC FIELDS

Periodontal diseases, cardiology, periodontics.

## CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Aristizábal PA, Gómez MP, Escobar F, Velosa J. Asociación entre enfermedad periodontal y disfunción endotelial. Revisión sistemática de la literatura. Univ Odontol. 2013 Jul-Dic; 32(69): 147-160.

SICI:

2027-3444(201307)32:69<147:AEPDE>2.0.CO;2-A

Recibido para publicación: 22/08/2012

Aceptado para publicación: 10/04/2013

Disponible en: <http://www.javeriana.edu.co/universitasodontologica>

## INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad infecciosa inflamatoria crónica causada por microflora anaerobia mixta gramnegativa, organizada en la biopelícula dental, que lleva a la pérdida de las estructuras de soporte del diente. Todas las formas de periodontitis afectan entre el 7% y el 15% de la población mundial, y su forma más crónica entre el 1% y el 5% (1,2). En Colombia, el 92,4% de la población presenta algún signo (sangrado y bolsas periodontales) de enfermedad periodontal, y dentro de ellos el 82,6% son adultos mayores de 40 años que presentan destrucción de los tejidos de soporte del diente en menor o mayor grado, según el III Estudio de Salud Bucal, de 1998 (3).

En los últimos veinte años, la asociación entre periodontitis y enfermedad cardiovascular (ECV) ha recibido gran atención por parte de la comunidad científica (4). Actualmente, la ECV continúa siendo la principal causa de morbilidad mundial, a pesar de los avances tecnológicos en diagnóstico, tratamiento, programas educativos para la comunidad y la identificación temprana de factores de riesgo. En Colombia, el 31% de muertes ocurre por eventos cardiovasculares (5).

Una alteración fundamental para el desarrollo de ECV es la disfunción endotelial, considerada el primer cambio inflamatorio del endotelio vascular en la aterogénesis (6). La evidencia sugiere que el estado endotelial no está determinado únicamente por el factor de riesgo individual, sino que puede ser considerado un índice de todos los factores aterogénicos y ateroprotectores presentes en un individuo, incluido el conocimiento, así como el desconocimiento de variables y predisposición genética.

La disfunción endotelial refleja un fenotipo vascular propenso a la aterogénesis y, por lo tanto, puede servir como un marcador de riesgo de aterosclerosis inherente en un individuo. En línea con esta hipótesis, la disfunción —ya sea del endotelio vascular coronario o periférico— se constituye como un predictor independiente de eventos cardiovasculares, que proporciona información pronóstica valiosa adicional y que se deriva de la evaluación de factores de riesgo convencionales. Intervenciones como la modificación de factores de riesgo y el tratamiento con varios fármacos —entre estos las estatinas y la angiotensina-inhibidor de la enzima convertidora— pueden mejorar la función endotelial y, por lo tanto, potenciar el pronóstico. La disfunción endotelial, dada su reversibilidad y disponibilidad como herramienta de diagnóstico

para identificar pacientes en riesgo y para controlar la eficacia de la terapia en la práctica clínica, es un objetivo primario atractivo en el esfuerzo para optimizar estrategias terapéuticas individualizadas y reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Cada vez la inflamación es más reconocida como uno de los principales componentes de la aterosclerosis, especialmente en las placas asociadas con síndromes coronarios agudos, como a menudo se ha demostrado en autopsias. Así mismo, la infección crónica se constituye en un factor clave como un posible causante de la inflamación crónica que puede conducir a la aterogénesis y a la inestabilidad de la placa, por lo que recibe especial atención (7). La evidencia clínica sugiere que la periodontitis está asociada con la respuesta sistémica del huésped y con un estado inflamatorio leve. Se han detectado periodontopatógenos en placas de ateromas, pero no se sabe si la presencia en el ateroma influye en el proceso de aterosclerosis o si estos se acumulan pasivamente durante su proceso (8-10). Este puede iniciarse en edades tempranas y resultar en eventos clínicos más tarde en la vida. La inflamación sistémica influye tanto en la progresión como en la activación de la aterosclerosis (8,11). El estado inflamatorio de ambas enfermedades se asocia con individuos con enfermedad periodontal que presentan elevados marcadores séricos de inflamación sistémica (12,13) y de agregación plaquetaria (14). Se está estableciendo una relación lineal entre la extensión y la gravedad de la periodontitis con la aterosclerosis subclínica (15). Múltiples estudios epidemiológicos confirman la asociación entre los altos índices de biomarcadores inflamatorios, moléculas de adhesión y factores de coagulación, con el incremento del riesgo de disfunción endotelial, progresión de aterosclerosis y ECV (16).

Para cada paciente, la carga inflamatoria de la infección por periodontitis crónica representa un posible factor contribuyente de enfermedades inflamatorias sistémicas. Las infecciones orales, como desencadenante de un estado inflamatorio sistémico crónico, representan una explicación mecánica; sin embargo, esto sigue siendo incierto. Es probable que otros factores importantes (tabaquismo, sexo, índice de masa corporal, edad y estado socioeconómico), que están asociados tanto con la periodontitis y riesgo de la ECV, actúen como factores de confusión en esta asociación (17).

Existe evidencia científica que muestra la asociación entre los factores de riesgo cardiovasculares y la enfermedad aterosclerótica. No obstante, los mecanismos por los cuales estos factores de riesgo inducen

la formación de la lesión endotelial vascular no están completamente definidos. Al observar que ciertos individuos no desarrollan manifestaciones ateroscleróticas, pese a la presencia de varios factores de riesgo cardiovascular, se sugiere la existencia de un “sistema de encendido (interruptor)” que solamente, cuando es activado, traslada los factores de riesgo a un efecto vascular desfavorable. La capa de células endoteliales que representa una barrera mecánica y biológica entre la sangre y la pared vascular, teniendo en cuenta su localización estratégica y sus propiedades biológicas, es probable que sirva como “eslabón perdido” entre el factor de riesgo y su efecto vascular perjudicial (18).

Estudios previos muestran que el tratamiento de la periodontitis favorece la inflamación local y también puede reducir las concentraciones séricas de marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva (PCR) (valoración del riesgo: bajo riesgo:  $PCR \leq 1$  mg/l; riesgo medio:  $PCR 1-3$  mg/l; de alto riesgo:  $PCR \geq 3$  mg/l) y la interleucina 6 (IL-6) (19, 20). El tratamiento periodontal también se ha asociado con una reducción de las concentraciones séricas de lipoproteínas de baja densidad y con la mejora de la función endotelial.

La enfermedad periodontal podría constituirse en un factor de riesgo para la disfunción endotelial, dado que las citocinas proinflamatorias producidas por monocitos (IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral [FNT]), como consecuencia de la infección periodontal, inhiben las lipasas lipoproteínas, por lo que la lipidemia es un factor prominente de las infecciones crónicas, a la vez que sobrerregula la expresión de la adhesión molecular sobre las células endoteliales y pueden estimular la mitogénesis y la producción de fibrinógeno. En el mismo sentido, el infiltrado de monocitos en la subíntima se constituye en un proceso crucial en la patogenia de la disfunción endotelial y de la placa ateromatosa, donde como célula infiltrada y como célula que inicia el proceso de liberación de citocinas sobrerregula la adhesión celular y se une a ellas (21).

Por lo tanto, el objetivo de esta revisión sistemática de la literatura fue determinar si la enfermedad periodontal se constituye en un factor de riesgo para la disfunción endotelial en pacientes con un rango de edad entre los cuarenta y los ochenta años.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

Se realizó una revisión sistemática de la literatura. Como parte del protocolo, se establecieron los crite-

rios de inclusión y exclusión teniendo como base la pregunta de investigación para definir mejor el alcance de la revisión.

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión: estudios con diseño de investigación tipo cohorte y ensayos clínicos aleatorizados que incluyeran pacientes en un rango de entre cuarenta y ochenta años. Se excluyeron de la revisión artículos que incluyeran en el estudio personas con patología sistémica o administración de medicamentos que pudieran causar disfunción endotelial.

### Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica usando las siguientes bases de datos: Medline, Cochrane, Science Direct, Embase, LiLACS, Proquest, RedALyC, SciELO, y una búsqueda manual a través de Hinari, para identificar la literatura publicada. La búsqueda se restringió a artículos en inglés y español publicados en cualquier año. Se utilizaron las siguientes palabras y se realizaron cruce de palabras en todas las combinaciones posibles utilizando el conector booleano AND. Las palabras clave utilizadas fueron: enfermedad periodontal (*periodontal diseases*), factores de riesgo (*risk factors*), arteria braquial (*brachial artery*), células espumosas (*foam cells*), periodontitis crónica (*chronic periodontitis*), disfunción endotelial (*endotelial dysfunction*), dilatación mediada por flujo (*flow mediated dilation*), gingivitis, periodontitis crónica incipiente (*mild chronic periodontitis*), periodontitis crónica moderada (*moderate chronic periodontitis*), periodontitis crónica severa (*severe chronic periodontitis*), citocina (*cytokine*) y marcador inflamatorio (*inflammatory marker*).

### Revisión de resúmenes y títulos

Los cuatro investigadores revisaron los títulos y los resúmenes de la búsqueda electrónica estuvieron, de acuerdo con los criterios de inclusión para esta revisión. Además, se obtuvieron los textos completos de los artículos que eran elegibles, según los criterios de selección, o que no pudieron excluirse con la información contenida en el título o el resumen. Cuatro investigadores independientes evaluaron el texto completo de los artículos para confirmar su inclusión. Desacuerdos con respecto a la inclusión de artículos, se resolvieron mediante discusión entre los investigadores. La calidad metodológica de cada artículo se realizó teniendo en cuenta los criterios del *Journal of the American Medical Association* y los criterios de Jadad y colaboradores (22). Para evaluar el riesgo de sesgo en cada estudio incluido, se especificó la característica de cada estudio con riesgo de sesgo y se clasificó en de *bajo riesgo*,

de alto riesgo o riesgo claro. En la última categoría se indica la falta de información o incertidumbre sobre la posibilidad de sesgo.

### Extracción de datos y análisis

Dos investigadores, de forma independiente, extrajeron los datos en duplicado de todo el texto de los artículos seleccionados. La extracción de la información se centró en el diseño del estudio, la población y muestra, la intervención y comparación, los resultados medidos y el análisis estadístico. Después de la extracción de los datos de cada artículo, estos fueron llevados al *software* Review Manager Computer Program (RevMan) (23) para el análisis de la información.

## RESULTADOS

### Resultados de la búsqueda

De la búsqueda electrónica se identificaron 187 referencias, de las cuales se consideraron relevantes 41 artículos relacionados con enfermedad periodontal y disfunción endotelial. Después de leer y analizarlos críticamente, solo 5 artículos cumplieron con los criterios de inclusión para esta revisión sistemática.

### Características de los estudios

Del total de 41 artículos, se excluyeron 36, porque no cumplían con los criterios de inclusión. Un total de 277 pacientes conformaron la muestra en los 5 estudios considerados para esta revisión. Las intervenciones evaluadas en tales estudios fueron: para uno de ellos, el efecto de la terapia periodontal en el recuento de células CD 34+ a los tres meses (24); tres evaluaron los efectos del tratamiento periodontal en la disfunción endotelial y en marcadores inflamatorios a los 6 meses (25,26); mientras que en el estudio de Blum y colaboradores se evaluaron similares parámetros pero con seguimiento de 3 meses (7), y finalmente otro estudio evaluó el espesor de la íntima-media de la carótida un año después de la terapia periodontal (27). El diseño de los estudios fue diferente en cada artículo. De los cinco estudios, cuatro fueron ensayos clínicos aleatorizados y uno un estudio de cohorte. La evaluación de la calidad metodológica se puede observar en la figura 1.

FIGURA 1  
CALIDAD METODOLÓGICA

¿Fue el objeto del estudio definido con claridad?	100%
¿Fueron los tratamientos definidos con claridad?	100%
¿Se utilizó grupo control?	80%
¿Fueron similares los grupos control y experimentales?	80%
¿Se utilizó cegamiento?	80%
¿Fueron los resultados definidos y medidos correctamente?	100%
¿Fue el análisis hecho con intención de tratar?	100%
¿Fue el seguimiento de los pacientes completo?	100%
¿Los resultados tienen validez externa o aplicabilidad en otros grupos de pacientes?	100%

### Análisis descriptivo

Los datos extraídos de los cinco artículos incluidos se describen en la tabla 1. Incluyen las características de los estudios y los resultados reportados.

TABLA 1  
CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Artículo	Diseño del estudio	Medidas de la función endotelial	Resultados	Conclusiones
Blum <i>et al.</i> (2007)	Grupo tratamiento: 22 pacientes con periodontitis graves sin enfermedades sistémicas (40 ± 5 años), 13 pacientes regresaron a una segunda visita 3 meses después de la terapia periodontal: IHO + TPS + antibióticos (amoxicilina 500 mg + metronidazol 250 mg, tres veces al día por una semana). Grupo control: 10 voluntarios sanos con edades similares. Los datos se obtuvieron al inicio del estudio y 3 meses después de la terapia periodontal	Dilatación dependiente del endotelio de la arteria braquial (DMF) Dilatación independiente del endotelio de la arteria braquial (DIF)	Inicio de estudio: el grupo tratamiento/pacientes con periodontitis tenían mejor DMF que el grupo control (DMF: 4,12 ± 3,96% <i>versus</i> 16,60 ± 7,86%; p = 0,0000) Tres meses después del tratamiento la DMF mejoró en los pacientes con periodontitis (de 4,12 ± 3,96% a 11,12 ± 7,22 %; p = 0,007) No se encontró diferencia en la DIF después del tratamiento (20,97 ± 10,66% a 17,94 ± 6,23 %; P = 0,448)	La periodontitis puede ser una causa de disfunción endotelial y eventos cardiovasculares. El tratamiento de la periodontitis puede mejorar la función endotelial y ser una herramienta importante para la prevención de enfermedad cardiovascular
D'Aiuto <i>et al.</i> (2006)	Estudio clínico aleatorizado: 40 pacientes con periodontitis severa sin afectación sistémica se asignaron aleatoriamente grupo control (n = 20) Tratamiento periodontal básico IHO + raspaje subgingival + pulido coronal. Grupo tratamiento (n = 20) Tratamiento periodontal intensivo. IHO + raspaje subgingival + extracción de dientes + antibiótico local (minociclina). Datos obtenidos antes, 1, 2, 6 meses después de la terapia periodontal.	Concentraciones séricas de PCR, IL-6, colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos Recuento de leucocitos, presión arterial	Ambos tratamientos mejoraron la condición periodontal comparada con el inicio del estudio. El TPI mostró una reducción significativa en los marcadores inflamatorios (IL-6 y PCR) y en marcadores lipídicos (colesterol total y LDL), de los 2 a los 6 meses no se observaron cambios en los marcadores sistémicos en el grupo de TPS. Ambos tratamientos redujeron el conteo de leucocitos a los 6 meses. La presión arterial reduce después de dos meses en el TPI	El tratamiento periodontal intensivo reduce los marcadores inflamatorios sistémicos y la presión arterial sistólica; también mejora el perfil lipídico con los cambios posteriores en el riesgo cardiovascular en comparación con la terapia básica
Tonetti <i>et al.</i> (2007)	Estudio clínico aleatorizado: 120 pacientes con periodontitis grave sin afectación sistémica se asignaron aleatoriamente grupo control (n = 59) Tratamiento periodontal básico IHO + raspaje supragingival + pulido coronal. Grupo tratamiento (n = 59) Tratamiento periodontal intensivo. IHO + raspaje subgingival + extracción de dientes + antibiótico local (minociclina). Datos obtenidos antes y 1, 7, 60 y 180 días después de la terapia periodontal. 58 pacientes en el grupo de TPI y 56 pacientes en el grupo control completaron el estudio	Dilatación dependiente del endotelio de la arteria braquial (DMF) Dilatación independiente del endotelio (dilatación mediada por nitroglicerina) de la arteria braquial (DIF) Marcadores de activación endotelial: selectina-E soluble y factor de Von Willebrand. Marcadores inflamatorios: IL-6, PCR, PAI-1, neutrófilos	DMF fue menor en el grupo de TPI que en el grupo control 24 horas después de la terapia periodontal (diferencia absoluta 1,4%; 95% IC: 0,5-2,3; P = 0,002). De los 2 a los 6 meses después de la terapia, la DMF fue mayor en el TPI que en el grupo control (60 días: diferencia absoluta 0,9%; 95% IC: 0,1-1,7; P = 0,02. 180 días: diferencia absoluta 2,0%; 95% IC 1,2-2,8; P < 0,001). El mayor grado de mejoramiento fue correlacionado con la reducción en el número de lesiones periodontales y con la reducción en los índices de sangrado. Un efecto del tiempo fue encontrado para la dilatación mediada por nitroglicerina; pero no se encontró interacción entre el tratamiento y el tiempo. Los valores de selectina-E soluble fueron más altos en el grupo de TPI que en el grupo control después de 24 horas de la terapia (diferencia 1,8 ng/ml; 95% IC: 1,1-2,8; P = 0,02; 6 meses: Diferencia 2,8 ng/ml; 95% IC: 1,3-8,4. P = 0,03)	Tratamiento periodontal intensivo resultó en disfunción endotelial aguda a corto plazo, pero mejoró la función endotelial seis meses después de la terapia

Artículo	Diseño del estudio	Medidas de la función endotelial	Resultados	Conclusiones
Piconi <i>et al.</i> (2009)	Estudio cohorte: 35 pacientes con periodontitis grave sin afectación sistémica. Se les realizó tratamiento periodontal básico IHO + raspaje subgingival + pulido coronal. Datos obtenidos antes, y 1, 3, 6, 12 meses después de la terapia periodontal	Espesor íntima-media de la carótida Presión sanguínea Concentraciones séricas de PCR, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, fibrinógeno Recuento de leucocitos Análisis de periodontopatógenos	Los resultados mostraron que los biomarcadores de inflamación aumentaron anormalmente en el momento basal. El tratamiento periodontal resultó en una reducción significativa de la carga bacteriana oral total que se asoció con una mejora significativa de los biomarcadores de inflamación y de la adhesión y activación de proteínas. El espesor íntima-media disminuyó significativamente después del tratamiento	El tratamiento de la enfermedad periodontal resulta en mejoramiento de la disfunción endotelial y la reducción del espesor de la íntima-media de la carótida
Li <i>et al.</i> (2011)	Estudio clínico aleatorizado: 50 pacientes con periodontitis grave sin afectación sistémica se asignaron aleatoriamente grupo control (n = 25) sin tratamiento periodontal. Grupo tratamiento (n = 25) Tratamiento periodontal básico IHO + raspaje subgingival + pulido coronal. Datos obtenidos antes y a los 3 meses después de la terapia periodontal	Tonometría arterial periférica Niveles séricos de PCR, IL-6, lipoproteínas, apolipoproteína A1, apolipoproteína B Recuento de leucocitos	El tratamiento periodontal mostró efectos neutros en la función endotelial (efecto del tratamiento: 0,03; 95% IC: 0,29-0,35; P = 0,85). El recuento de células CD34+ circulantes disminuyó significativamente en el grupo de tratamiento en comparación con los controles (efecto del tratamiento -29,85 células/ $\mu$ l; 95% IC: 52,62-7,08; P = 0,011). Esta reducción se correlacionó positivamente con la disminución en el porcentaje de los sitios con sangrado y la profundidad de la bolsa $\geq$ 4 mm	El tratamiento de la periodontitis tiene efectos neutros sobre la función endotelial periférica, pero disminuye significativamente el recuento de las células CD34+ circulantes

Nota. Todos los estudios evaluaron similares parámetros periodontales

TPS: tratamiento periodontal básico; TPI: tratamiento periodontal intensivo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja intensidad; IL: interleucina; IHO: instrucción en higiene oral.



## Análisis cuantitativo

Los cinco artículos seleccionados para la revisión sistemática se clasificaron según el tratamiento periodontal descrito y el método de evaluación de la disfunción endotelial. Dos estudios evaluaron como resultado común final el porcentaje de dilatación de la arteria braquial mediada por flujo (DMF) (7,25); estos estudios analizaron la vasodilatación de la arteria braquial de los pacientes después de realizarles un tratamiento periodontal básico (TPB), el cual consistía en raspaje y alisado radicular a campo cerrado, o tratamiento periodontal intensivo (TPI), en el cual, adicional al raspaje y al alisado radicular, se daba a los pacientes antibiótico (minociclina). Ambos estudios mostraron que después del tratamiento periodontal la vasodilatación mejoraba; pero se presentó una mayor vasodilatación con la TPI, lo que mostró que el tratamiento periodontal mejora la DMF de la arteria braquial (tabla 2).

TABLA 2  
PORCENTAJE DE LA DILATACIÓN MEDIADA POR FLUJO

Artículo	TPB		TPI	
	Base	3-6 meses	Base	3-6 meses
Tonetti <i>et al.</i>	(n = 59) 6,5%	(n = 56) 6,5%	(n = 61) 7,1%	(n = 58) 8,4%
Blum <i>et al.</i>	(n = 10) 16,6%	(n = 10) 16%	(n = 22) 4,12%	(n = 22) 11,12%

TPB: tratamiento periodontal básico; TPI: tratamiento periodontal intensivo.

Dos estudios evaluaron las concentraciones séricas de IL-6 (25,26) antes y después del tratamiento periodontal. El estudio de D'Aiuto y colaboradores reportaron cifras iniciales de IL-6 de 1,5 pg/ml en el grupo de TPB, y de 1,3 pg/ml en el grupo de TPI, y seis meses después los valores se redujeron a 1,0 pg/ml y a 0,8 pg/ml, respectivamente. Así se lograron concentraciones normales de esta citocina después de ambos tratamientos; en cambio, Tonetti y colaboradores solo encontraron una reducción con la TPB (valor inicial 2,1 pg/ml, y a los seis meses 1,7 pg/ml), no siendo así para la TPI (inicial y a los seis meses 2,4 pg/ml); pero la reducción lograda con la TPB no fue estadísticamente significativa (tabla 3).

TABLA 3  
CONCENTRACIONES SÉRICAS DE IL-6

Artículo	TPB		TPI	
	Base	6 meses	Base	6 meses
Tonetti <i>et al.</i>	(n = 59) 2,1 pg /ml	(n = 56) 1,7 pg /ml	(n = 61) 2,4 pg /ml	(n = 58) 2,4 pg /ml
D'Aiuto <i>et al.</i>	(n = 20) 1,5 pg/ml	(n = 20) 1 pg/ml	(n = 20) 1,3 pg/ml	(n = 20) 0,6 pg/ml

TPB: tratamiento periodontal básico; TPI: tratamiento periodontal intensivo.

Cuatro estudios evaluaron las concentraciones séricas de PCR (D'Aiuto y cols., Tonetti y cols., Piconi y cols. y Li y cols.). En los estudios de D'Aiuto, Li y Piconi, la PCR se redujo después de tres meses postratamiento, la cual solo fue estadísticamente significativa en el grupo de TPB en el estudio Piconi y colaboradores (de 13,5 a 3 mg/L) y en el grupo de TPB en el estudio de D'Aiuto y colaboradores (2,2 a 2,1 mg/L). El estudio de Li y colaboradores

reportó un aumento en las cantidades séricas de PCR a los tres meses (2,08 a 2,40 mg/L), después de la terapia periodontal básica (tabla 4).

TABLA 4  
PROTEÍNA C REACTIVA A LOS 2-3 MESES

Artículo	Tratamiento periodontal básico			Sin tratamiento (Control)			TP	DM		IC 95% ajustados
	Media	DS	Total	Media	DS	Total		DM	IC 95% ajustados	
D'Aiuto <i>et al.</i>	2,1	2,4	20	2,2	2,2	20	11,1	-0,10	[-1,53, 1,33]	
Li <i>et al.</i>	2,4	2,8	25	2,08	2,4	25	10,9	0,32	[-1,13, 1,77]	
Piconi <i>et al.</i>	3	1,1	35	13,5	1,2	35	78	-10,50	[-11,04-9,96]	
Total (IC 95%)			80			80	100	-8,17	[-8,64 - 7,69]	

Heterogeneidad:  $\chi^2 = 327,08$   $gl = 2$  ( $P < 0,00001$ ) ;  $I^2 = 99\%$   
Prueba para efecto global  $Z = 33,60$  ( $P < 0,00001$ )

TP: total ponderado; DS: desviación estándar; DM: diferencia de las medias.

Tonetti y colaboradores y D'Aiuto y colaboradores evaluaron las concentraciones séricas de PCR hasta los seis meses después del TPB y TPI, y encontraron una disminución en las cantidades séricas de la PCR con ambos tratamientos. Tonetti y colaboradores encontraron una disminución de 3,8 mg/L a 2,8 mg/L después de la TPB; pero solo D'Aiuto y colaboradores reportaron una diferencia estadísticamente significativa con la TPI (1,8 a 1,1 mg/L) (tabla 5).

TABLA 5  
CONCENTRACIONES SÉRICAS DE PCR BASE: 6 MESES

Artículo	TPB		TPI	
	Base	6 meses	Base	6 meses
Tonetti <i>et al.</i>	(n = 59) 3,8 mg/l	(n = 56) 2,8 mg/l	(n = 61) 2,5 mg/l	(n = 58) 2,8 mg/l
D'Aiuto <i>et al.</i>	(n = 20) 2,2 mg/l	(n = 20) 2,5 mg/l	(n = 20) 1,8 mg/l	(n = 20) 1,1 mg/l

TPB: tratamiento periodontal básico; TPI: tratamiento periodontal intensivo.

Los estudios Tonetti y colaboradores y D'Aiuto y colaboradores evaluaron el número de lesiones periodontales a los 6 meses (25,26). Tonetti y colaboradores reportaron al inicio del estudio 84 lesiones periodontales (bolsas periodontales) en el grupo TPB, y 82 lesiones periodontales en el grupo TPI. A los 6 meses los valores redujeron a 80 lesiones periodontales y a 14 lesiones periodontales, respectivamente; por lo que la reducción estadísticamente significativa solo fue en el grupo de TPI. D'Aiuto y colaboradores reportaron al inicio del estudio 74 lesiones periodontales en el grupo TPB y 77 en el grupo de TPI, a los seis meses se encontró una reducción estadísticamente significativa en ambos grupos, 18 lesiones periodontales en el grupo TPB y 14 lesiones periodontales en el grupo TPI (tabla 6).



TABLA 6

LESIONES/BOLSAS TRATAMIENTO PERIODONTAL BÁSICO VS. TRATAMIENTO PERIODONTAL INTENSIVO

Artículo	Tratamiento periodontal intensivo			Tratamiento periodontal básico			TP	DM		IC 95% ajustados
	Media	DS	Total	Media	DS	Total		IC 95%	Ajustados	
D'Auito <i>et al.</i>	14	9	20	18	12	20	63,6	-4,00		
Tonetti <i>et al.</i>	14	12	58	80	31	56	36,4	-66,0		
Total (95% IC)			78			76	100	-26,5		

Heterogeneidad:  $\chi^2 = 124,43$ ,  $gl = 1$  (P < 0,00001) ;  $I^2 = 99\%$

Prueba para el efecto global Z= 9,94 (P < 0,00001)

TP: total ponderado; DS: desviación estándar; DM: diferencia de las medias.

El porcentaje de sangrado gingival y biopelícula fue evaluado en el estudio de Tonetti y colaboradores y Li y colaboradores. Para el porcentaje de sangrado gingival, Tonetti y colaboradores reportaron una reducción estadísticamente significativa en el grupo de TPI de 66 sitios con sangrado gingival al inicio del estudio, a 24 sitios con sangrado gingival a los dos meses. No fue así en el grupo de TPB (de 68 a 63 sitios con sangrado gingival al inicio y a los dos meses, respectivamente). Li y colaboradores reportaron 44,94 sitios con sangrado gingival al inicio del estudio, el cual tuvo una reducción estadísticamente significativa a los tres meses (21,74) en el grupo de TPB. El estudio de Li y colaboradores no tuvo grupo con TPI (tabla 7).

TABLA 7

PORCENTAJE DE SANGRADO GINGIVAL/TRATAMIENTO PERIODONTAL BÁSICO

Artículo	Tratamiento periodontal básico			Sin tratamiento (control)			TP	DM		IC 95% ajustado
	Media	DS	Total	Media	DS	Total		IC 95%	ajustado	
Li <i>et al.</i>	21,74	14,03	25	44,94	128,63	25	35,6%	-23,2		
Tonetti <i>et al.</i>	65	20	56	68	17	59	64,4%	-3,00		
Total (95% IC)			81			84	100%	-10,2		

Heterogeneidad:  $\chi^2 = 12,07$ ,  $gl = 1$  (P < 0,0005) ;  $I^2 = 92\%$

Prueba para el efecto global Z= 3,66 (P < 0,0002)

TP: total ponderado; DS: desviación estándar; DM: diferencia de las medias.

Con respecto al porcentaje de biopelícula, Tonetti y colaboradores reportan una reducción estadísticamente significativa tanto en el grupo de TPB (de 63% a 42%) como en el grupo de TPI (de 66% a 15%) a los dos meses. Li y colaboradores reportan 50% de biopelícula al inicio y obtuvieron una reducción estadísticamente significativa a los tres meses (23,50% de biopelícula). La heterogeneidad en los demás parámetros evaluados en cada estudio no permitió el análisis en conjunto de estas variables.

## DISCUSIÓN

La disfunción endotelial está caracterizada por una reducción de la biodisponibilidad de vasodilatadores, en particular el óxido nítrico; mientras los factores de contracción derivados del endotelio están incrementados. Este desequilibrio conduce a un deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio, el cual representa la característica funcional de la disfunción endotelial. Por otra parte, la disfunción endotelial adicional a mostrar el deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio, también muestra un estado específico de “activación endotelial” el cual se caracteriza por un estado proinflamatorio, proliferativo y procoagulatorio, lo cual favorece todos los estados de la aterogénesis. Esta relación entre disfunción endotelial y aterosclerosis es probable, ya que el estado de función endotelial quizá refleja la propensión de un individuo a desarrollar la enfermedad aterosclerótica; por lo cual la presencia de disfunción endotelial podría servir como marcador de un pronóstico cardiovascular desfavorable.

Existen diferentes formas de analizar la disfunción endotelial, por medio de exámenes no invasivos y subclínicos de enfermedad cardiovascular. Dentro de este grupo de exámenes se contemplan: tomografía axial computarizada de la arteria coronaria, ultrasonido de las arterias carótidas-espesor de la íntima media carótida, ecocardiografías, índice braquial, microalbuminuria, tonometría arterial periférica y dilatación de la arteria braquial mediada por flujo. Esta última es una medida de disfunción endotelial usada para medir la disfunción endotelial en humano y, de esta forma, el riesgo cardiovascular (28).

En la misma medida, la disfunción endotelial puede ser, así mismo, analizada a través de la inflamación sistémica por medio de biomarcadores inflamatorios como IL-1, IL-6, y FNT, y reactantes de fase aguda como la PCR, entre otros biomarcadores.

A la luz de los resultados de la presente revisión, se encontró que la disfunción endotelial se analizó mediante exámenes clínicos y subclínicos, y por medio de biomarcadores de inflamación sistémica.

Desde el punto de vista de análisis clínico y subclínico, algunos autores midieron la disfunción endotelial por el método de vasodilatación mediada por flujo de la arteria braquial (Blum y colaboradores y Tonetti y colaboradores). Piconi y colaboradores analizaron el espesor de la íntima media de la carótida, y Li y co-

laboradores observaron la disfunción por medio de la tonometría arterial periférica.

El análisis de los biomarcadores de la inflamación sistémica fue realizado en los diferentes estudios a través de IL-6 (D’Aiuto y colaboradores, Tonetti y colaboradores y Li y colaboradores); PCR (Li y colaboradores, Piconi y colaboradores, Tonetti y colaboradores y D’Aiuto y colaboradores) y otros biomarcadores, como el factor Von Willebrand (Tonetti y colaboradores), el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y E-selectina (Tonetti y colaboradores).

Estos hallazgos diferentes en la manera de analizar la disfunción endotelial dificultaron el análisis de los resultados y, en la misma medida, no todos los artículos coincidían en la forma de tratamiento o en el tiempo de análisis de los resultados. Los cinco artículos que se analizaron mostraron la respuesta del tratamiento periodontal sobre la disfunción endotelial; sin embargo, no se encontró literatura que, cumpliendo los criterios de inclusión, mostrara la relación directa de la enfermedad periodontal con la disfunción endotelial.

Se abordará inicialmente la presente discusión, de una manera general, analizando si desde las diferentes formas de ver la disfunción endotelial había o no mejoría después del tratamiento periodontal. En esta revisión se encontró que el tratamiento de la enfermedad periodontal mejora de manera significativa la función endotelial (D’Aiuto y colaboradores 2006, Blum y colaboradores, Tonetti y colaboradores y Piconi y colaboradores) y que se lograron mejores resultados con la TPI (con antibióticos) con respecto a la TPB.

A diferencia de los estudios de D’Aiuto y colaboradores, Blum y colaboradores, Tonetti y colaboradores y Piconi y colaboradores, en los cuales el tratamiento periodontal mejoraba la función endotelial, el estudio de Li y colaboradores señaló que el tratamiento periodontal tiene un efecto neutro en la función endotelial periférica. Esto podría explicarse por los criterios estrictos de selección de los pacientes y por el método de medición de función endotelial. Así mismo, podría considerarse que si los pacientes no tienen patología de base que los predisponga a una disfunción endotelial, es poco probable lograr de inmediato un beneficio en la función endotelial, relacionada solamente con el tratamiento periodontal.

La literatura reciente sugiere que la infección con periodontopatógenos predispone a la aterosclerosis. Diferentes estudios muestran que patógenos perio-

dontales residen en las paredes de los vasos sanguíneos y generan una asociación entre estas dos patologías (29,30). Adicionalmente, hay una respuesta inflamatoria sistémica a los patógenos periodontales con posteriores reacciones inmunes, importantes en la etiología de la aterosclerosis (31). Uno de los puntos más convincentes proviene de la observación de estrías grasas (primeras lesiones detectables de la aterosclerosis), que contienen derivados de macrófagos, células espumosas, monocitos y células T en las placas ateroscleróticas (32). Estas células infiltran la pared arterial a través de una serie de procesos que están estrechamente regulados por moléculas expresadas en la superficie de células inmunes y endoteliales (33).

Al analizar el efecto del tratamiento periodontal sobre la vasodilatación mediada por el flujo de la arteria braquial, se encontró que el tratamiento periodontal tiene un efecto benéfico, lo cual es confirmado por Tonetti y colaboradores y por Blum y colaboradores (7,25), donde demostraron claramente que el diámetro de la arteria braquial durante la DMF aumentó significativamente después del tratamiento de la enfermedad periodontal y que el grado de mejoría se asoció con la mejora de esta.

Los resultados anteriores podrían explicarse, dado que la inflamación sistémica de bajo grado producida por endotoxinas bacterianas, como es el caso de la enfermedad periodontal, podrían afectar las células endoteliales y reducir así la disponibilidad de factores vasodilatadores a través de dos mecanismos: 1) disminución de la producción intrínseca de óxido nítrico y 2) aumento de la degradación de este a través de una elevada producción de radicales  $O_2$ . Es importante aclarar que la disfunción endotelial se caracteriza por una reducción de la biodisponibilidad de vasodilatadores, en particular el óxido nítrico; mientras los factores de contracción derivados del endotelio están incrementados. Este desequilibrio conduce a un deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio, el cual representa la característica funcional de la disfunción endotelial (18).

Al analizar otros marcadores subclínicos de la disfunción endotelial, se encontró que dos estudios evaluaron las concentraciones séricas de IL-6 (25,26). El estudio de D'Aiuto y colaboradores reportó una disminución de la IL-6 después del tratamiento tanto con TPB como con TPI, al lograr cantidades normales de esta citocina; en cambio Tonetti y colaboradores solo encontraron una reducción con la TPB, no siendo

así para la TPI, pero la reducción lograda con la TPB no fue estadísticamente significativa.

Por su parte, cuatro estudios evaluaron las concentraciones séricas de PCR; en tres de ellos se encontró una reducción de la PCR, la cual solo fue estadísticamente significativa en el grupo de TPB en el estudio Piconi y colaboradores y en el grupo de TPI en el estudio de D'Aiuto y colaboradores. El estudio de Li y colaboradores reportó un aumento en las cantidades séricas de PCR tres meses después de la TPB, pero este no fue estadísticamente significativo. Tonetti y colaboradores y D'Aiuto y colaboradores evaluaron los valores séricos de PCR seis meses después del TPB y TPI y encontraron en este tiempo una disminución en los valores séricos de la PCR con ambos tratamientos. Sin embargo, solo D'Aiuto y colaboradores reportaron una diferencia estadísticamente significativa con la TPI.

El análisis de los biomarcadores es importante, dado que la enfermedad periodontal es el resultado de una exposición repetida y sistemática a las bacterias, a las endotoxinas, a los lipopolisacáridos y a otros productos bacterianos que alteran el metabolismo de los lípidos y la homeostasis. Esta exposición sistemática a las bacterias orales ocasiona un trastorno en el metabolismo de los lípidos y un estado de hipercoagulación, a través de la elevación de las citocinas circulantes. Estudios previos sugieren que los lipopolisacáridos actúan como un blanco que activa una cascada de citocinas inflamatorias que generan muchas complicaciones vasculares, endoteliales y de coagulación asociadas con aterosclerosis. Por su parte, los monocitos derivan citocinas como el FNT y las IL 1, 6 y 8, que tienen fuertes efectos en la síntesis de proteínas hepáticas (PCR y fibrinógeno) en el catabolismo tisular y el metabolismo lipídico. El FNT y la IL-1 inhiben la producción de la lipasa lipoproteica, con lo que causan un trastorno del metabolismo lipídico que interviene en la patofisiología del ateroma (34).

Más allá de la plausibilidad biológica que explica la relación de la enfermedad periodontal con la disfunción endotelial y la aterosclerosis, los hallazgos de la presente investigación evidencian que el grado de mejoría clínico no se correlacionó con el cambio de los biomarcadores inflamatorios como la PCR y IL-6 (Tonetti y colaboradores, y Li y colaboradores). Esto podría explicarse porque la PCR y otros marcadores implicados no reflejan adecuadamente las vías inflamatorias o porque el efecto a largo plazo es independiente de una respuesta inflamatoria sistémica (Tonetti y colaboradores).

Esto implicaría que la evaluación y el seguimiento de estos biomarcadores inflamatorios no podrían explicar con todo detalle el efecto del tratamiento de la enfermedad periodontal en la función endotelial. Así, este hallazgo proporciona una nueva visión sobre la asociación de las infecciones periodontales con la función endotelial, más allá de la carga inflamatoria. La posible explicación de este hallazgo puede relacionarse con los resultados de un reciente estudio en el cual se reportó que la encía humana, *per se*, puede producir directamente la PCR y su perfil de expresión en la encía puede ser sujeto dependiente (35). Ya que también se ha demostrado que las concentraciones de PCR en la circulación están sujetos a regulación por una variación genética (26,36), ello sugiere que es posible que el PCR de un individuo, en cierta medida, sea modulado genéticamente.

Otro hallazgo interesante y novedoso es el reportado en el estudio de Li y colaboradores (24) y en el de Piconi y colaboradores (27), donde demuestran que subpoblaciones de linfocitos T están involucradas en la laminación y la adhesión de los linfocitos a las células endoteliales y participan en etapas inflamatorias tempranas de la aterosclerosis; pero que estas disminuyen significativamente después de seis meses de tratamiento; sin embargo, se requieren más investigaciones para confirmar esta hipótesis.

En su estudio, Piconi y colaboradores (27) muestran los efectos inmunológicos benéficos en individuos sometidos a tratamiento de la enfermedad periodontal y su asociación con una reducción del espesor íntima-media carotídea. Es posible que la merma de la carga bacteriana bucal dé lugar a disminución del cultivo de las paredes de los vasos por los patógenos orales. Esto, a su vez, disminuiría la inflamación local y reduciría la infiltración de leucocitos circulantes en los vasos. Ello, finalmente, revertiría de manera parcial el engrosamiento de las paredes de los vasos que se deriva de tal inflamación.

Estos hallazgos podrían estar relacionados con el hecho de que la periodontitis implica una infección bacteriana con un rango de bacterias gramnegativas que invaden superficial y profundamente los tejidos gingivales, según su gravedad. Es posible que los periodontopatógenos o sus productos afecten la función endotelial directamente; incluso el cepillado dental o la masticación pueden generar una bacteriemia transitoria. La *Porphyromonas gingivalis* es capaz de invadir las células endoteliales y diferentes periodontopatógenos se encuentran también en las

placas ateromatosas en la carótida de pacientes bajo endarterectomía. Estos patógenos periodontales desencadenan, igualmente, una respuesta inflamatoria sistémica que, a su vez, tendría efectos perjudiciales en la pared vascular (25).

Es incierto, entonces, el mecanismo exacto por el cual la periodontitis afecta la función endotelial; sin embargo, en esta revisión se encontró que seis meses después de la administración de la TPB y la TPI, los signos de la periodontitis crónica se redujeron y que esto, a su vez, lleva a una mejor vasodilatación de la artera braquial. Ello hace pensar en el posible efecto de la salud periodontal en la disfunción endotelial.

## CONCLUSIÓN

Existe poca evidencia que relacione directamente la enfermedad periodontal con la disfunción endotelial en pacientes entre los cuarenta y los ochenta años de edad. Con los resultados arrojados con la presente revisión sistemática no se puede concluir que la enfermedad periodontal sea un factor de riesgo para la disfunción endotelial. Sin embargo, con los hallazgos reportados en los artículos seleccionados se concluye que el tratamiento periodontal intensivo a largo plazo (más de seis meses) mejora la función endotelial; pero el grado de mejoría no se correlaciona directamente con el cambio en los biomarcadores inflamatorios.

## RECOMENDACIONES

Se sugiere para futuras investigaciones establecer un modelo estándar de estudio de los efectos del tratamiento periodontal (tipo y gravedad de enfermedad periodontal) y la disfunción endotelial, para adoptar estrategias necesarias y lograr evidencia convincente y concluyente.

Estudios futuros deberían centrarse en pacientes inmunoafectados, personas con enfermedades cardiovasculares, diabetes, insuficiencia renal crónica o sujetos con disfunción endotelial subclínica, a fin de generar datos científicos más significativos.

Es necesario estandarizar el método de medición de la disfunción endotelial, dado que la variabilidad dificulta el análisis de los resultados de futuras revisiones sistemáticas y metanálisis.

## REFERENCIAS

1. Johnson NW, Griffiths GS, Wilton JM, Maiden MF, Curtis MA, Gillett IR, Wilson DT, Sterne JA. Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases: Evidence for the existence of high-risk groups and individuals and approaches to their detection. *J Clin Periodontol.* 1988 May; 15(5): 276-82.
2. Papapanou PN. Epidemiology of periodontal diseases: an update. *J Int Acad Periodontol.* 1999 Oct; 1(4): 110-6.
3. República de Colombia, Ministerio de Salud. III Estudio Nacional de Salud Bucal—ENSAB III. Informe Ejecutivo Semanal No. 8. Bogotá: Ministerio de Salud Bucal; 2000.
4. Scannapieco FA. Position paper of The American Academy of Periodontology: periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases. *J Periodontol.* 1998 Jul; 69(7): 841-50.
5. República de Colombia, Ministerio de la Protección Social. Análisis de la situación de salud en Colombia 2002-2007. Tomo III: Morbilidad y mortalidad de la población colombiana. Bogotá: Ministerio; 2008.
6. Tonetti MS. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials. *J Clin Periodontol.* 2009 Jul; 36(Suppl 10): 15-9.
7. Blum A, Kryuger K, Mashlach Eizenberg M, Tatour S, Vigder F, Laster Z, Front E. Periodontal care may improve endothelial function. *Eur J Intern Med.* 2007 Jul; 18(4): 295-8.
8. Hansson GK, Jonasson L. The discovery of cellular immunity in the atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009 Nov; 29(11): 1714-7.
9. Pesonen E, El-Segaier M, Persson K, Puolakkainen M, Sarna S, Ohlin H, Pussinen PJ. Infections as a stimulus for coronary occlusion, obstruction, or acute coronary syndromes. *Thromb Haemostasis.* 2009 Dec; 3(6): 447-54.
10. Elkaïm R, Dahan M, Kocgozlu L, Werner S, Kanter D, Kretz JG, Tenenbaum H. Prevalence of periodontal pathogens in subgingival lesions, atherosclerotic plaques and healthy blood vessels: a preliminary study. *J Periodontol.* 2008 Apr; 79(2): 224-31.
11. Hansson GK. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis. *J Thromb Haemost.* 2009 Jul; 7 Suppl 1: 328-31.
12. Glurich I, Grossi S, Albin B, Ho A, Shah R, Zeid M, Baumann H, Genco RJ, De Nardin E. Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: comparative study. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002 Mar; 9(2): 425-32.
13. Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, Beck JD, Riche E, Offenbacher S. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Intern Med.* 2003 May 26; 163(10): 1172-9.
14. Herzberg MC, Weyer MW. Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases. *Ann Periodontol.* 1998 Jul; 3(1): 151-60.
15. Beck JD, Elter JR, Heiss G, Couper D, Mauriello SM, Offenbacher S. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Nov; 21(11): 1816-22.
16. Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem.* 2008 Jan; 54(1): 24-38.
17. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Clin Periodontol.* 2005 Mar; 32(3): 269-73.
18. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Feb 1; 23(2): 168-75.
19. D'Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodontol.* 2004 Aug; 75(4): 236-41.
20. Iwamoto Y, Nishimura F, Soga Y, Takeuchi K, Kurihara M, Takashiba S, Murayama Y. Antimicrobial periodontal treatment decreases serum C-reactive protein, tumor necrosis factor- $\alpha$ , but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2003 Aug; 74(8): 1231-6.
21. Kinane DF, Lowe GD. How periodontal disease may contribute to cardiovascular disease. *Periodontol.* 2000 Jun; 23: 121-6.
22. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996 Feb; 17(1): 1-12.
23. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.2. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2012.
24. Li X, Tse HF, Yiu KH, Li LS, Jin L. Effect of periodontal treatment on circulating CD34(+) cells and peripheral vascular endothelial function: a ran-

- domized controlled trial. *J Clin Periodontol.* 2011 Feb; 38(2): 148-56.
25. Tonetti M, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani A, Vallance P, Deanfield J. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med.* 2007 Mar 1; 356(9): 911-20.
  26. D'Aiuto F, Parkar M, Nibali L, Suvan J, Lessem J, Tonetti MS. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J.* 2006 May; 151(5): 977-84.
  27. Piconi S, Trabattoni D, Luraghi C, Perilli E, Borelli M, Pacci M, Rizzardini G, Lattuada A, Bray DH, Catalano M, Sparaco A, Clerici M. Treatment of periodontal disease results in improvements in endothelial dysfunction and reduction of the carotid intima-media thickness. *FASEB J.* 2009 Apr; 23(4): 1196-204.
  28. Kinane DF, Lowe GD. How periodontal disease may contribute to cardiovascular disease. *Periodontol 2000.* 2000 Jun; 23: 121-6.
  29. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet.* 2005 Nov 19; 366(9499): 1809-20.
  30. Stelzel M, Conrads G, Pankuweit S, Maisch B, Vogt S, Moosdorf R, Flores-de-Jacoby L. Detection of *Porphyromonas gingivalis* DNA in aortic tissue by PCR. *J Periodontol.* 2002 Aug; 73(8): 868-70.
  31. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Dec; 21(12): 1876-90.
  32. Binder CJ, Chang MK, Shaw PX, Miller YI, Hartvigsen K, Dewan A, Witztum JL. Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nat Med.* 2002 Nov; 8(11): 1218-26.
  33. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002 Mar 5; 105(9): 1135-43.
  34. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol.* 1998 Jul; 3(1): 108-20.
  35. Lu Q, Jin L. Human gingiva is another site of C-reactive protein formation. *J Clin Periodontol.* 2010 Sep; 37(9): 789-96.
  36. Brull DJ, Serrano N, Zito F, Jones L, Montgomery HE, Rumley A, Sharma P, Lowe GD, World MJ, Humphries SE, Hingorani AD. Human CRP gene polymorphism influences CRP levels: implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Nov 1; 23 (11): 2063-9.

## CORRESPONDENCIA

Paola Andrea Aristizábal Gómez  
pola\_a65@hotmail.com

Martha Patricia Gómez Pinzón  
mpgomez64@gmail.com

Francina Escobar Arregocés  
pgperio@hotmail.com

Juliana Velosa Porras  
juliana.velosa@javeriana.edu.co