

Efecto del tratamiento periodontal en pacientes con enfermedad cardiovascular: Revisión sistemática y metaanálisis

Elisabet Roca-Millan ¹, Beatriz González-Navarro ², Maria del Mar Sabater-Recolons ³, Antonio Marí-Roig ⁴, Enric Jané-Salas ², José López-López ⁵

¹ DDS, Estudiante del Máster de Medicina Oral, Cirugía e Implantología, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud (Odontología), Universidad de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

² Departamento de Odontoestomatología. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud (Odontología), Universidad de Barcelona // Grupo Salud Oral y Sistema Masticatorio (Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge) IDIBELL. Universidad de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

³ Departamento de Odontoestomatología. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud (Odontología), Universidad de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

⁴ Especialista en Cirugía Maxilofacial, Jefe del Departamento de Cirugía Maxilofacial, Hospital Universitario de Bellvitge, Cataluña, España. // Grupo Salud Oral y Sistema Masticatorio (Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge) IDIBELL. Universidad de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

⁵ Profesor de Medicina Oral, Departamento de Odontoestomatología. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud (Odontología) – Responsable médico y Responsable del área médico-quirúrgico del Hospital Odontológico Universidad de Barcelona – Universidad de Barcelona. // Grupo Salud Oral y Sistema Masticatorio (Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge) IDIBELL. Universidad de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Correspondencia:

Campus Universitario de Bellvitge

Pabellón de Gobierno, 2ª planta, despacho 2:29

Feixa Llarga, s/n

08907 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona, España)

18575jll@gmail.com-jl.lopez@ub.edu

Roca-Millan E, González-Navarro B, Sabater-Recolons MM, Marí-Roig A, Jané-Salas E, López-López J. Efecto del tratamiento periodontal en pacientes con enfermedad cardiovascular: Revisión sistemática y metaanálisis. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2019;24 (Ed. esp.):15-23.

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1698-4447

Indexed in:

- Science Citation Index Expanded
- Journal Citation Reports
- Index Medicus, MEDLINE, PubMed
- Excerpta Medica, Embase, SCOPUS,
- Índice Médico Español
- DIALNET
- LATINDEX

Originally cited as: Roca-Millan E, González-Navarro B, Sabater-Recolons MM, Marí-Roig A, Jané-Salas E, López-López J. Periodontal treatment on patients with cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2018 Nov 1;23 (6):e681-90.

Full article in ENGLISH:

URL: <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v23i6/medoralv23i6p681.pdf>

Resumen

Antecedentes: La enfermedad cardiovascular aterosclerótica es la principal causa de mortalidad en los países desarrollados. Es una enfermedad inflamatoria crónica y sistémica de etiología multifactorial. La enfermedad periodontal es uno de los factores que contribuye a su desarrollo.

Objetivo: Analizar los efectos del tratamiento periodontal en los parámetros de riesgo cardiovascular, en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en la base de datos Pubmed/Medline de ensayos clínicos publicados hasta el año 2017 inclusive.

Resultados: Diez artículos fueron incluidos en el análisis. El tratamiento periodontal redujo los niveles de proteína C-reactiva (77.8% de los ensayos clínicos), factor de necrosis tumoral alfa (66.7%), interleucina-6 (100%) y leucocitos (50%). Los niveles de fibrinógeno también mejoraron considerablemente (66.7%). Los efectos sobre los parámetros lipídicos fueron más limitados, tan solo los valores de lipoproteína de baja densidad oxidada y de colesterol ligado a lipoproteína de muy baja densidad disminuyeron significativamente. El metaanálisis mostró una reducción estadísticamente significativa en los valores de proteína C-reactiva y leucocitos en los pacientes sometidos a tratamiento periodontal no quirúrgico en comparación con aquellos que no recibieron ningún tratamiento (diferencia media 1.199 mg/L, intervalo de confianza 95%: 1.100-1.299, $p<0.001$; y diferencia media 0.79 g/L, intervalo de confianza 95%, 0.717-0.879, $p<0.001$, respectivamente).

Conclusiones: El tratamiento periodontal tiene un efecto beneficioso sobre algunos de los parámetros bioquímicos con-

siderados de riesgo cardiovascular. Son necesarios más ensayos clínicos randomizados, con periodos de seguimiento más largos y exámenes más frecuentes, con el objetivo de determinar el alcance del impacto del tratamiento periodontal.

Palabras clave: *Enfermedad periodontal, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, terapia periodontal, tratamiento periodontal.*

Introducción

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) constituye un grupo de patologías inflamatorias crónicas que incluyen la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular isquémica y la enfermedad arterial periférica (1,2). Es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los países industrializados, y de muerte en todo el mundo (1-3). Los factores de riesgo clásicos, como la hipercolesterolemia, la hipertensión y el tabaquismo, solo explican la mitad de las muertes por este grupo de patologías y la mitad de los eventos cardiovasculares severos (1,3). En los últimos 10 años numerosas publicaciones han analizado la relación entre la ECVA y la enfermedad periodontal debido a la base inflamatoria que comparten (1-7). Sin embargo, no hay certeza suficiente para establecer una relación causal entre ellas. En base a estos conocimientos, se estudia el beneficio potencial del tratamiento periodontal en la ECVA, ya que, en caso de confirmarse, podría representar una nueva herramienta terapéutico-preventiva (3).

Hay evidencia científica sobre el importante papel que juega la inflamación en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (2). Los estudios epidemiológicos apoyan la asociación entre enfermedad periodontal y la inflamación sistémica (8,9) y diversos metaanálisis han encontrado un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en los pacientes periodontales (10-14). Sin embargo, la evidencia no es tan clara en el efecto del tratamiento periodontal sobre el perfil aterosclerótico y la prevención de sucesos cardiovasculares futuros (3,15). Para evaluar su impacto, se analizan los parámetros bioquímicos considerados factores de riesgo cardiovasculares. Estos se pueden agrupar en marcadores inflamatorios [proteína C-reactiva (PCR), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) y leucocitos, marcadores hemostáticos o trombóticos y parámetros del perfil lipídico (6).

En base a todo lo expuesto, en esta revisión nos planteamos la siguiente pregunta PICO: P: el tratamiento periodontal; I: en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica; C: frente al no tratamiento de la enfermedad periodontal; O: mejorará los parámetros cardiovasculares.

Material y Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos Pubmed sin limitar el periodo de publicación. Se aplicaron las siguientes palabras clave: "Cardiovascular Disease" AND "Periodontal Treatment"; "Cardiovascular Disease" AND "Periodontal Therapy"; "Atherosclerosis" AND "Periodontal Treatment"; "Atherosclerosis" AND "Periodontal Therapy"; "Heart Disease" AND "Periodontal Therapy"; "Heart Disease" AND "Periodontal Treatment"; "Inflammatory Markers"

AND "Periodontal Treatment"; y "Inflammatory Markers" AND "Periodontal Therapy".

Se leyeron los títulos y resúmenes para incluir aquellos ensayos clínicos que analizaban el efecto del tratamiento periodontal sobre los distintos parámetros clínicos y bioquímicos relacionados con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Se descartaron los trabajos no escritos en inglés o español y los realizados en animales. También se descartaron las revisiones y metaanálisis, así como los ensayos clínicos que evaluaban el efecto del tratamiento periodontal sobre el riesgo cardiovascular exclusivamente en pacientes diabéticos o con síndrome metabólico. En caso de duda con respecto a la aplicación de estos criterios de inclusión/exclusión se leyó el texto completo.

Posteriormente se revisó el texto completo de los trabajos, para excluir los realizados en menores de 18 años o los que se centraban en pacientes sin enfermedad cardiovascular, aunque el tratamiento aplicado, los parámetros analizados o los objetivos fueran similares a los del resto de ensayos.

Los estudios fueron seleccionados independientemente de su metodología, del método de asignación del tratamiento, del tamaño de la muestra, del periodo de seguimiento, y de los parámetros clínicos, bioquímicos y periodontales analizados debido al limitado número de artículos que cumplían el resto de criterios de inclusión.

Los ensayos clínicos incluidos fueron evaluados mediante el programa de lectura crítica CASPe (Critical Appraisal Skills Programme español) (16), y nuestra revisión mediante la escala PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (17), con 20 puntos.

Las estimaciones agrupadas de los estudios se analizaron mediante un modelo de metaanálisis continuo de efectos aleatorios. Las variables analizadas fueron los cambios producidos en la PCR y los leucocitos en las siguientes intervenciones: a) Instrucciones de higiene oral + Raspado supragingival + Raspado y alisado radicular vs. Instrucciones de higiene oral; b) Instrucciones de higiene oral + Raspado supragingival + Raspado y alisado radicular vs. No tratamiento.

Los forest plots se realizaron para representar gráficamente la diferencia en los resultados de los valores de PCR y leucocitos. $p = 0.05$ fue usado como el nivel de significancia. La heterogeneidad se evaluó con la prueba χ^2 y la prueba I². La herramienta OpenMeta [analista] se empleó en el análisis estadístico.

Resultados

- Estudios identificados

De los 192 artículos iniciales encontrados en la búsqueda electrónica, tras leer los títulos y resúmenes, se descartaron 134 por no cumplir con los criterios selección. Tras revisar

el texto completo, de los 58 ensayos seleccionados se excluyeron dos en los que se trataba a menores de 18 años, y 46 en los que se trataba a pacientes sin enfermedad cardiovascular. Finalmente, en la presente revisión se analizan un total de 10 ensayos clínicos, que evalúan el efecto del tratamiento periodontal sobre los parámetros clínicos y bioquímicos que influyen en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, y en los que se trata a pacientes mayores de 18 años con enfermedad cardiovascular diagnosticada. La población total incluida en estos estudios es de 669 pacientes (390 grupo intervención, 279 grupo control) (Fig. 1) (Tabla 1 y Tabla 2).

Con la excepción de dos de estos estudios (18,19), todos ellos excluyeron a pacientes con afecciones agudas o crónicas que podrían influir en la inflamación sistémica y distorsionar los resultados obtenidos.

- Tratamiento periodontal

El tratamiento periodontal realizado en los estudios revisados consistió en el desbridamiento mecánico (n = 390) (18-27) en todos los casos, complementado con instrucciones de higiene

oral (OHI) en la mayoría de ellos (19,20,23). En otro ensayo clínico, las bolsas periodontales se redujeron utilizando una fresa de diamante (n = 24) (22), y en otro, se utilizó terapia con antibióticos en algunos casos, dependiendo de la intensidad del tratamiento aplicado (n = 24) (18).

Los artículos seleccionados no mostraron homogeneidad en el diagnóstico de la enfermedad periodontal. En la gran mayoría, el término periodontitis crónica se usó sin especificar el grado, con excepción de uno en el que se incluyeron pacientes con gingivitis crónica y periodontitis de leve a moderada (20).

- Diagnóstico de la ECVA

Los criterios que definen la patología cardiovascular difieren de un estudio a otro. En algunos casos, se incluyeron pacientes con historia previa de evento cardiovascular (n=94) (20,21), en otros pacientes con obstrucción de más del 50%, o más del 70% en al menos una arteria (n=43) (22, 23), o ambos (n=477) (18,19,24-26). En un artículo, los sujetos habían sido diagnosticados de patología arterial coronaria, aunque esto no se especificó en detalle (n=20) (27).

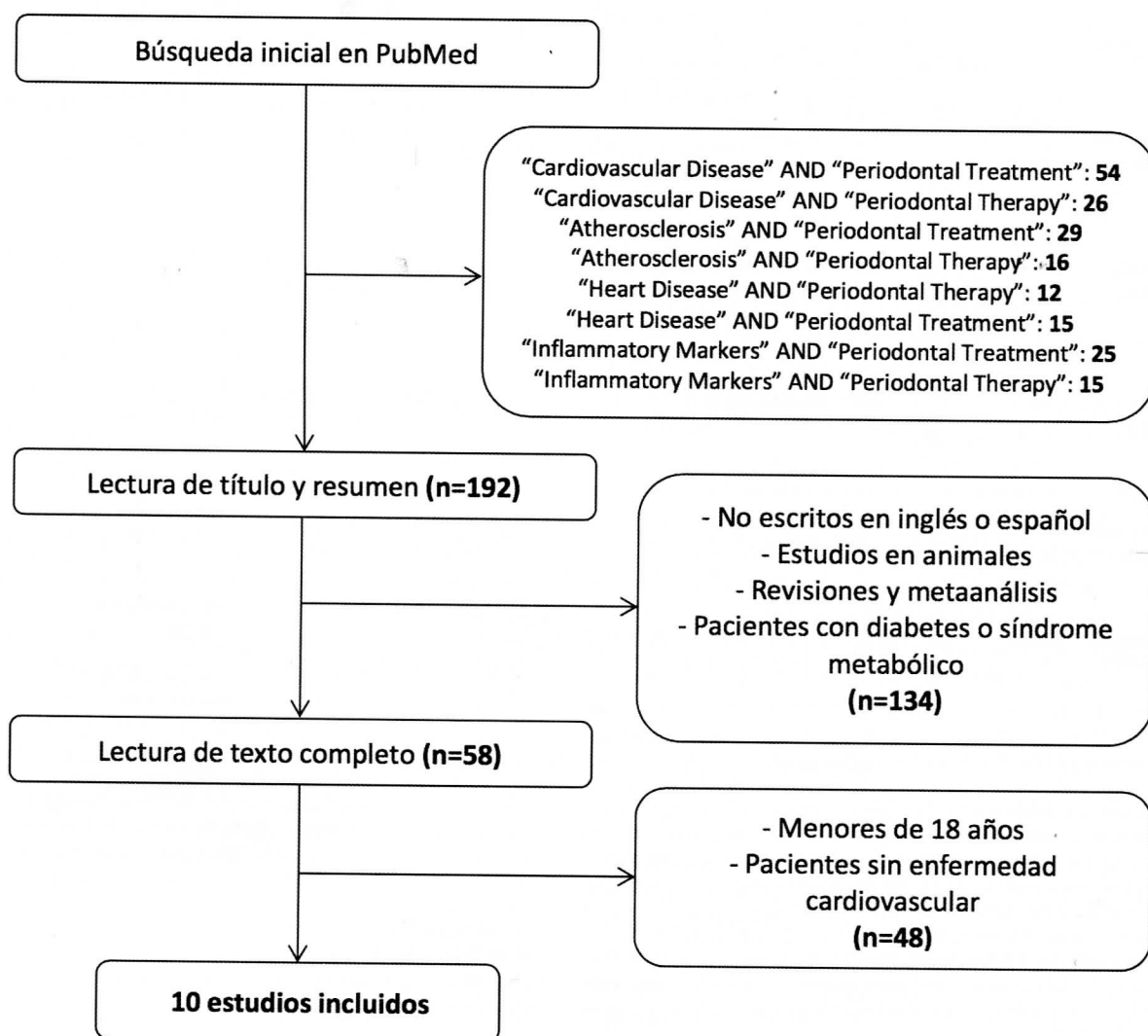


Fig. 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos: 10 ensayos fueron seleccionados para analizar.

Tabla 1. Resumen de los ensayos clínicos revisados.

Autor	Tipo estudio CASPe	N	Muestra	Valores registrados	Parámetros periodontales	Tratamiento periodontal	Seguimiento	Resultados significativos
Hada y cols. (2015) (20)	RCT 7	55 (GC=25; GI=30)	GC y GI: EP y ECV	FC, FR, PA, cianosis, presión vena yugular, edema, ictericia, dedos palillo tambor, PCR, leucocitos, linfocitos, neutrófilos, CT, HDL-C, LDL-C, VLDL-C, TGs	PS, SS, NIC, IP, IG	GC: IHO; GI: IHO + tartrectomía + RAR	0, 1, 3, 6 meses	↓ PAS, ↓ VLDL-C, ↓ IG, ↓ IP, ↓ PS y ↓ SS a los 6 meses
Offenbacher y cols. (2009) (19)	ECR 8	37 (GC=12; GI=25)	GC y GI: EF y ECV	PCR, IL-1β (en fluido crevicular)	IP, IG, CS, PS, SS, NIC	GC: IHO; GI: IHO + tartrectomía + RAR	0, 6, 12 meses	↓ PS a los 6 meses y ↓ CS a los 12 meses
Koppolu y cols. (2013) (21)	ECR 9	39 (GC=19; GI=20)	GC y GI: EP y ECV	PCR, TNF-α	PS, IHOS	GC: nada; GI: tartrectomía + RAR	0, 2 meses	↓ PS, ↓ IHOS, ↓ PCR y ↓ TNF-α
Bal y cols. (2014) (22)	EC 6	50 (GC1=13; GC2=13; GI1=11; GI2=13)	GC1: ni EP ni ECV; GC2: no EP sí ECV; GI1: sí EP no ECV; GI2: EP y ECV	Chitotriosidasa salival y plasmática, proteínas salivales	IP, IG, PS	GC 1 y 2: nada; GI 1 y 2: IHO + tartrectomía + RAR + fresado bolsas + irrigación semanal CHX sulcular + ajuste restauraciones desbordantes	0, 5 semanas	↓ chitotriosidasa salival, ↓ IP, ↓ IG y ↓ PS
Rastogi y cols. (2012) (27)	EC 6	20 (GI=20)	EP y ECV	PCR, TNF-α, leucocitos	PS, SS	IHO + tartrectomía + RAR	0, 1 mes	↓ PS, ↓ SS, ↓ PCR y ↓ leucocitos
Higashi y cols. (2009) (18)	ECR 10	101 (GC1: 24; GC2=53; GI=24)	GC1: EP y ECV; GC2: no EP sí ECV; GI: EP y ECV	PA, FC, CT, HDL-C, LDL-C, TGs, glucosa, insulina, IL-6, PCR, respuesta FSA a ACh y a NPS, MDA, 8-OHdG	SS, PS, NIC	GC 1 y 2: nada; GI: IHO + RAR + antibiótico post tratamiento intensivo	0, 6 meses	↓ PCR, ↓ IL-6, ↓ PS, ↓ NIC, ↓ SS y ↑ respuesta FSA a ACh
Zhou y cols. (2013) (24)	EC 8	75 (GC=35; GI=40)	GC y GI: EP y ECV	PCR, TNF-α, IL-6, glucosa, CT, LDL-C, HDL-C, TGs, leucocitos	IS, IP, PS, PIC	GC: IHO; GI: IHO + tartrectomía + RAR	0, 3 meses	↓ IS, ↓ IP, ↓ PS, ↓ PIC, ↓ PCR, ↓ IL-6, ↓ TNF-α y ↓ LDL-C
Bokhari y cols. (2012) (25)	ECR 9	246 (GC=85; GI=161)	GC y GI: EP y ECV	PCR, FGN, leucocitos	SS, PS, PIC	GC: nada; GI: IHO + tartrectomía + RAR	0, 1, 2 meses	↓ SS, ↓ PS, ↓ PCR y ↓ leucocitos al mes y a los 2 meses; ↓ FGN a los 2 meses
Bokhari y cols. (2009) (23)	EC 8	28 (GI1=17; GI2=11)	GI1: EP y ECV; GI2: sí EP no ECV	PCR, FGN, leucocitos	PS, SS	GI 1 y 2: IHO + tartrectomía + RAR	0, 1 mes	↓ PS, ↓ SS, ↓ PCR, ↓ FGN y ↓ leucocitos
Montebugnoli y cols. (2005) (26)	EC 9	18 ^(#) (GC=GI=18)	EP y ECV	PCR, FGN, leucocitos, FvW, LDL-ox, dímero D	CPSS (PS, SS, SUP, LF), CRSS (LF, POVR)	IHO + tartrectomía + RAR	0, 4 (período control), 7 meses (3 meses período intervención)	↓ CPSS, ↓ CRSS, ↓ PCR y ↓ LDL-ox

Abreviaturas: 8-OHdG: 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina; ACh: acetilcolina; CASPe (16): critical appraisal skills programme español; CHX: clorhexidina; CPSS: clinical periodontal putación total (sum score); CRSS: clínica y radiografía puntación total (clinical and radiographic sum score); CS: cálculo subgingival; CT: colesterol total; EC: ensayo clínico; ECR: ensayo clínico randomizado; ECV: enfermedad cardiovascular; EP: enfermedad periodontal; FC: frecuencia cardíaca; FGN: fibrinógeno; FR: frecuencia respiratoria; FSA: flujo sanguíneo del antebrazo; FvW: factor von Willebrand; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HDL-C: colesterol ligado a lipoproteína de alta densidad; IG: índice gingival; IHO: instrucciones higiene oral; IHOS: índice higiene oral simplificado; IL-1β: interleucina-1beta; IL-6: interleucina-6; IP: índice placa; IS: índice sangrado; LDL-C: colesterol ligado a lipoproteína de baja densidad; LDL-ox: lipoproteína de baja densidad oxidada; LF: lesiones furca; MDA: malondialdehído; NIC: nivel inserción clínica; NPS: nitroprusiato sódico; PA: presión arterial; PAS: presión sistólica; PIC: pérdida inserción clínica; POVR: pérdida ósea vertical radiológica; PS: profundidad sondaje; RAR: raspado y alisado radicular; SS: sangrado sondaje; SUP: supuración sondaje; TGs: triglicéridos; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; VLDL-C: colesterol ligado a lipoproteína de muy baja densidad. (#) Todos los parámetros fueron determinados en cada sujeto al inicio, después de 4 meses como grupo control y 3 meses después de un protocolo exhaustivo de raspado y alisado radicular.

Tabla 2. Resumen de los principales resultados.

Hada y cols. (2015) (20)	Reducción de los valores de presión arterial sistólica y lipoproteínas de muy baja densidad.
Offenbacher y cols. (2009) (19)	No hay efecto significativo en los niveles de proteína C-reactiva.
Koppolu y cols. (2013) (21)	Disminución de los valores de proteína C-reactiva y factor de necrosis tumoral alfa.
Bal y cols. (2014) (22)	Reducción de la actividad de chitotriosidasa salival.
Rastogi y cols. (2012) (27)	Disminución de los niveles de proteína C-reactiva y glóbulos blancos.
Higashi y cols. (2009) (18)	Reducción de las concentraciones de proteína C-reactiva e interleucinas-6; aumento de la vasodilatación inducida por acetilcolina.
Zhou y cols. (2013) (24)	Mejoría de los valores de factor de necrosis tumoral alfa, interleucina-6, proteína C-reactiva y colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad.
Bokhari y cols. (2012) (25)	Disminución de los niveles de proteína C-reactiva, fibrinógeno y glóbulos blancos.
Bokhari y cols. (2009) (23)	Reducción de los valores de proteína C-reactiva, fibrinógeno y glóbulos blancos.
Montebugnoli y cols. (2005) (26)	Mejoría de las concentraciones de proteína C-reactiva y lipoproteína de baja densidad oxidada.

- Parámetros periodontales

Las variables utilizadas para objetivar la mejoría en el estado periodontal en todos los estudios revisados fueron: profundidad de sondaje, sangrado al sondaje e índice gingival. El nivel de inserción clínica se midió en la mitad de los trabajos (18-20,24,25). Los periodos de seguimiento oscilaron entre un mes y un año, con una media de 15 semanas.

- Parámetros cardiovasculares

Respecto a los parámetros de riesgo cardiovascular evaluados, nueve de los estudios analizaron la PCR (18-21,23-27), obteniendo en 7 de ellos una reducción significativa de los niveles tras la terapia periodontal ($n = 311$) (18,21,23-27). El TNF- α , fue estudiado en tres ensayos (21,24,27), observando una disminución estadísticamente significativa en dos de ellos ($n = 60$) (21,24). La IL-6, solo se midió en dos trabajos (18, 24), observando reducciones significativas después del tratamiento periodontal ($n = 64$). Los niveles de IL-1 β , solo se analizaron en un único trabajo, en muestras de líquido crevicular, y no se produjo mejoría significativa tras el tratamiento periodontal (19).

En cuanto al perfil lipídico, tres trabajos (18,20,24) analizaron los niveles plasmáticos de colesterol total, LDL-C, HDL-C y triglicéridos. En ninguno de ellos se observaron cambios significativos en los niveles de colesterol total, HDL-C o triglicéridos después del tratamiento periodontal.

Solo en uno de ellos disminuyó significativa el LDL-C como resultado del tratamiento ($n = 40$) (24). Un estudio realizado en 18 pacientes midió la LDL-oxidada, obteniendo una reducción significativa en los niveles después del tratamiento ($n = 18$) (26). El colesterol VLDL solo se midió en un trabajo (20) y también se obtuvo una reducción significativa ($n = 30$). Los niveles de leucocitos totales se analizaron en seis estudios (20,23-27), observando disminuciones significativas en tres de ellos después del tratamiento periodontal ($n = 209$) (23,25,27). Uno de estos ensayos clínicos también midió los niveles de linfocitos y neutrófilos individualmente, pero no se observó ninguna diferencia resultante del tratamiento periodontal (20). Ninguno de estos seis trabajos incluyó la terapia con antibióticos en el tratamiento periodontal. Dos de los tres ensayos (23,25,26) que estudiaron el fibrinógeno, observaron reducciones significativas ($n = 189$) (23,25). Los niveles de glucosa se midieron en dos estudios (18,24) pero en ninguno de ellos se produjo un cambio valorable. No se obtuvieron diferencias significativas con respecto a los niveles de insulina después del tratamiento periodontal (18).

- Otros parámetros

Un trabajo evaluó la chitotriosidasa plasmática y salival (enzima producida por macrófagos activados) y las proteínas salivales (22). Después del tratamiento periodontal, se observó una reducción significativa en la enzima salival (n

= 24), pero no en plasma, ni tampoco del valor de proteínas salivales.

Otro estudio (26) midió el factor de von Willebrand y el dímero-D de fibrina, pero no se encontraron diferencias significativas después de la terapia periodontal.

Otros parámetros analizados fueron la LDL malondialdehído-modificada, la 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina y la respuesta del flujo sanguíneo del antebrazo a la acetilcolina y al nitroprusiato de sodio (18). Después del tratamiento periodontal, se observaron cambios significativos en la respuesta del flujo sanguíneo a la acetilcolina, aumentando considerablemente la vasodilatación (n = 24).

La frecuencia cardíaca y la presión arterial se analizaron en dos de los trabajos (18,20). El único resultado significativo fue una reducción en la presión arterial sistólica observada en el primer estudio (n = 30) (20). Este también analizó otros parámetros clínicos (frecuencia respiratoria, cianosis, presión venosa yugular, edema, ictericia y presencia de dedos en palillo de tambor), pero no se produjeron cambios significativos en ninguno de estos parámetros después del tratamiento.

- Metaanálisis PCR y leucocitos

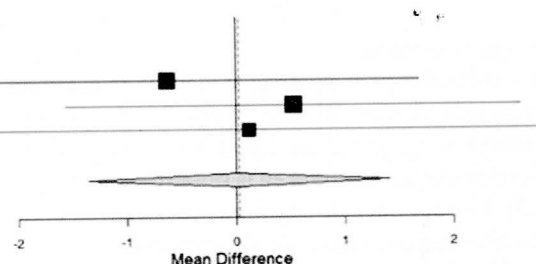
Se realizó un metaanálisis separado para analizar las diferencias medias de la PCR entre los estudios. Tres estudios (19,20,24) evaluaron los valores de PCR antes y después de la administración de las instrucciones de higiene oral + Raspado supragingival + Raspado y alisado radicular en el grupo

de tratamiento (n = 95) vs. Instrucciones de higiene oral en el grupo control (n = 72). El forest plot (Fig. 2a) muestra una diferencia media de PCR de 0.03mg/l y un p -valor=0.966 (IC del 95%:-1.353 a 1.414, heterogeneidad $I^2=0\%$, $p=0.766$). Cuatro estudios (18,21,25,26) evaluaron los valores de PCR antes y después de la administración de las instrucciones de higiene oral + Raspado supragingival + Raspado y alisado radicular en el grupo de tratamiento (n = 223) vs. No tratamiento en el grupo control (n = 146). El forest plot (Fig. 2b) muestra una diferencia media de PCR de 1.199mg/l y un p -valor= <0.001 (IC del 95%:1.100 a 1.299, heterogeneidad $I^2=0\%$, $p=0.918$).

También se realizó un metaanálisis para analizar las diferencias medias de los leucocitos entre los estudios. Dos estudios (22,30) evaluaron los valores de los leucocitos antes y después de la administración de las instrucciones de higiene oral + Raspado supragingival + Raspado y alisado radicular en el grupo de tratamiento (n = 70) vs. Instrucciones de higiene oral en el grupo control (n = 60). El forest plot (Fig. 3a) muestra una diferencia media de leucocitos de 0.67g/l y un p -valor=0.158 (IC del 95%:-0.260 a 1.596, heterogeneidad $I^2=0\%$, $p=0.321$). Dos estudios (31,32) evaluaron los valores de leucocitos antes y después de la administración de las instrucciones de higiene oral + Raspado supragingival + Raspado y alisado radicular en el grupo de tratamiento (n = 179) vs. No tratamiento en el grupo control (n = 103). El forest plot (Fig. 3b)

2a

Studies	Estimate (95% C.I.)
Offenbacher et al. 2009	-0.630 (-2.944, 1.684)
Zhou et al. 2013	0.530 (-1.568, 2.628)
Hada et al. 2015	0.120 (-2.918, 3.158)
Overall ($I^2=0\%$, $P=0.766$)	0.030 (-1.353, 1.414)



2b

Studies	Estimate (95% C.I.)
Montebugnoli et al. 2005	0.890 (-1.076, 2.856)
Higashi et al. 2009	0.800 (-0.679, 2.279)
Bokhari et al. 2012	1.200 (1.100, 1.300)
Koppolu et al. 2013	1.400 (0.307, 2.493)
Overall ($I^2=0\%$, $P=0.918$)	1.199 (1.100, 1.299)

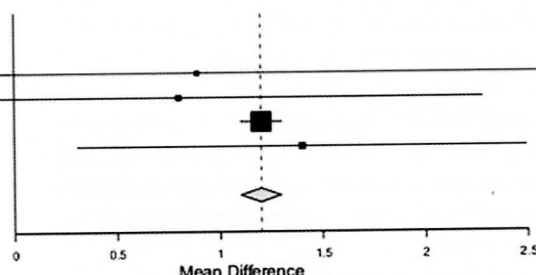
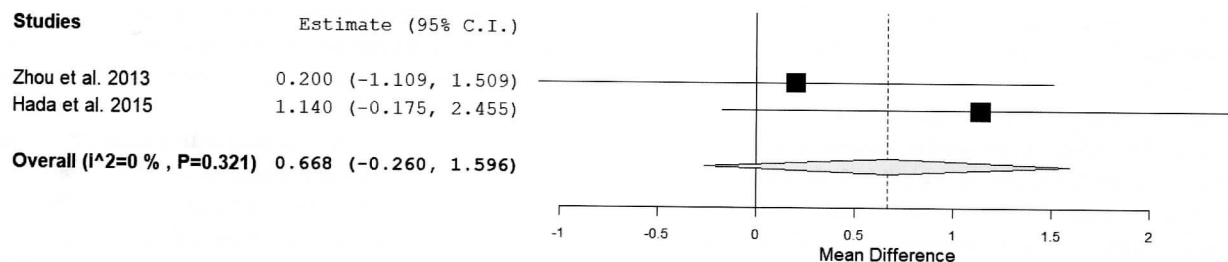


Fig. 2. (a) Forest plot: estudios que evalúan los valores de PCR antes y después de administrar Instrucciones de higiene oral + Raspado supragingival + Raspado y alisado radicular en el grupo intervención vs. Instrucciones de higiene oral en el grupo control. (b) Forest plot: estudios que evalúan los valores de PCR antes y después de administrar Instrucciones de higiene oral + Raspado supragingival + Raspado y alisado radicular en el grupo intervención vs. No tratamiento en el grupo control.

3a



3b

Studies	Estimate (95% C.I.)
---------	---------------------

Fig. 3. (a) Forest plot: estudios que evalúan los valores de leucocitos antes y después de administrar Instrucciones de higiene oral + Raspado supragingival + Raspado y alisado radicular en el grupo intervención Vs. Instrucciones de higiene oral en el grupo control. (b) Forest plot: estudios que evalúan los valores de leucocitos antes y después de administrar Instrucciones de higiene oral + Raspado supragingival + Raspado y alisado radicular en el grupo intervención Vs. No-tratamiento en el grupo control.

muestra una diferencia media de leucocitos de 0.79 g/l y un p -valor= <0.001 (IC del 95%:0.717 a 0.879, heterogeneidad $I^2=0\%$, $p=0.484$).

Discusión

Una revisión sistemática de Cochrane en 2017, de ensayos clínicos randomizados realizados en pacientes con enfermedad periodontal y antecedentes de ECVA (prevención secundaria) o pacientes con enfermedad periodontal pero sin antecedentes de ECVA (prevención primaria), no encontró pruebas suficientes para apoyar o refutar la posibilidad de que el tratamiento periodontal previene o retrasa la recurrencia de ECVA; no se encontró evidencia sobre la prevención primaria de la ECVA. Sin embargo, esta revisión solo incluyó un único ensayo clínico, en el que parte del grupo control recibió tratamiento periodontal no quirúrgico fuera del estudio dentro del período de seguimiento (28).

En los trabajos analizados en la presente revisión de la literatura, en la mayoría de los estudios que analizaron los niveles de PCR después del tratamiento periodontal (18,21,23-27), se observaron reducciones estadísticamente significativas en este parámetro con dos excepciones (19,20). El tratamiento periodontal aplicado fue el mismo en los seis estudios, pero los diferentes resultados podrían explicarse por el hecho de que en un trabajo se incluyeron pacientes con gingivitis crónica avanzada en lugar de periodontitis crónica severa, y que los valores de referencia fueron significativamente diferentes entre el grupo intervención y el grupo control (20). En otro ensayo clínico, a los pacientes del grupo control se les permitió someterse a tratamiento periodontal independientemente

del estudio, por lo que se desconocía la atención periodontal real que recibían estos pacientes, un factor que podría ejercer cierta influencia en la ausencia de diferencias en el estado periodontal entre los grupos después del tratamiento (19). En dos ensayos realizados con muestras de 39 (21) y 75 (24) sujetos, con seguimientos de 2 y 3 meses respectivamente, los grupos de intervención se sometieron a desbridamiento mecánico no quirúrgico, obteniendo reducciones estadísticamente significativas ($p<0.05$) en los valores de TFN- α tras el tratamiento periodontal. En cambio, en otro estudio en el que se aplicó el mismo tratamiento, con una muestra de 20 pacientes y un seguimiento de 1 mes, no se observaron cambios significativos ($p>0.05$) en este parámetro (27). Esto podría deberse al reducido tamaño de la muestra o al breve período de seguimiento.

Los dos trabajos que estudiaron la IL-6 obtuvieron una disminución significativa ($p<0.05$) en los niveles después del tratamiento periodontal (18,24). Por lo tanto, se puede deducir que el desbridamiento mecánico reduce los niveles séricos de esta proteína soluble en este tipo de pacientes. Lo mismo no ocurrió con la IL-1 β , registrada en una muestra de 37 pacientes con un seguimiento de 12 meses (19). Sin embargo, este estudio obtuvo valores procedentes del líquido crevicular, pero no los correlacionaba con los niveles séricos. El desbridamiento mecánico de los tejidos periodontales parece no estar relacionado con las mejoras en los niveles de colesterol total, HDL-C y triglicéridos, ya que ninguno de los tres ensayos (18,20,24) que analizaron estos parámetros, observaron cambios significativos ($p>0.05$). Sin embargo, parece que el tratamiento periodontal podría estar

relacionado con los niveles de LDL, VLDL y LDL-oxidado, ya que estos valores disminuyeron significativamente en tres trabajos ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.01$ respectivamente) (20,24,26). Si estos parámetros pudieran mejorarse con el tratamiento periodontal, podría constituir un medio valioso de prevención de la ECVA, ya que estos son algunos de los componentes principales de la placa de ateroma (6).

La mejoría del estado periodontal, también podría estar asociada a una disminución del valor de leucocitos totales. La mitad de los ensayos que lo analizaban obtuvieron una disminución significativa ($p<0.05$) de los valores (23,24,27), sin embargo, otros tres (20,24,26) no observaron cambios significativos. En los estudios con un periodo de seguimiento de uno y dos meses se observaron cambios significativos (23,25,27), no siendo así en los estudios mencionados, en los que los periodos de seguimiento eran mayores. Esto nos podría hacer pensar que los niveles de leucocitos responden al tratamiento periodontal durante un periodo de tiempo limitado. Estos resultados coinciden con el metaanálisis realizado donde se encontró una diferencia significativa cuando se aplicaron las instrucciones de higiene oral + raspado supragingival + raspado y alisado radicular en comparación con el grupo de "no tratamiento".

Con el fibrinógeno podría suceder algo parecido a los niveles de leucocitos, ya que, en los dos ensayos con un periodo de seguimiento menor, entre 1 y 2 meses (23,25), se observó una disminución significativa ($p<0.05$) de los valores tras el tratamiento periodontal. Mientras que en el que tenía un periodo de seguimiento de 3 meses (26), en el que no se realizaron exámenes intermedios, no se produjeron cambios. Esto se podría explicar si los niveles de fibrinógeno respondieran al desbridamiento mecánico durante un periodo de tiempo breve, o bien, debido a la disminución del sangrado gingival tras el tratamiento.

La glucemia fue analizada en dos trabajos (18,24), con tiempos de seguimiento de 6 y 3 meses respectivamente. En ninguno de los dos ensayos clínicos se obtuvo una reducción significativa ($p>0.05$) tras el tratamiento periodontal, que podría deberse a la falta de respuesta de este parámetro al desbridamiento mecánico y a la mejoría del estado periodontal, o al efecto poco duradero de la terapia. El primero de ellos analizó también los valores de insulina, con los mismos resultados.

El tratamiento periodontal tampoco resultó efectivo en la reducción de la chitotriosidasa plasmática, ni de las proteínas salivales, pero sí lo fue para la chitotriosidasa salival ($p=0.005$) (22). La mejoría del estado periodontal podría asociarse al restablecimiento de algunos parámetros a nivel salival pero no a nivel sistémico.

El desbridamiento mecánico parece no tener ningún efecto sobre el factor de von Willebrand ni el dímero-D de fibrina, aunque son necesarios más estudios, ya que tan solo fueron analizados en una ocasión (26).

La respuesta del flujo sanguíneo a la acetilcolina aumentó considerablemente ($p<0.001$) tras el tratamiento periodontal,

mejorando el estado de disfunción endotelial típica de los pacientes periodontales (18). Sin embargo, no se observaron cambios en la LDL malondialdehído-modificada, la 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina ni la respuesta del flujo sanguíneo del antebrazo al nitroprusiato de sodio. Dado que el examen se realizó a los 6 meses del tratamiento, desconocemos si podrían haber mejorado a corto plazo.

Tan solo dos de los ensayos, analizaron parámetros no analíticos (18,20), y el único parámetro en el que se observó mejoría estadísticamente significativa ($p<0.05$) fue la presión arterial sistólica (20). Serían necesarios más estudios y con un periodo de seguimiento más largo para analizar si el tratamiento periodontal periódico es efectivo en la mejora de la clínica de los pacientes con enfermedad cardiovascular, más allá de los parámetros bioquímicos.

Un metaanálisis publicado en 2014, de acuerdo con los resultados obtenidos en el presente trabajo, concluye que el tratamiento periodontal mejora la función endotelial y el perfil ateroesclerótico, sobre todo en los pacientes periodontales con ECVA y/o diabetes (29). De igual manera otra revisión sistemática previa, del 2013, afirma que la terapia periodontal produce una reducción progresiva de la inflamación sistémica y una mejoría de la función endotelial. Sin embargo, no hay evidencia que estos cambios modifiquen el riesgo cardiovascular a largo plazo en pacientes con periodontitis (3). Finalmente, otro metaanálisis que se centraba sólo en el análisis de los valores de PCR concluyó que el tratamiento periodontal no quirúrgico consigue reducir los niveles séricos de esta proteína (30). Esto concuerda con los resultados obtenidos en el metaanálisis realizado en la presente revisión, donde se observó una disminución estadísticamente significativa de los valores de PCR, cuando los pacientes fueron sometidos a tratamiento periodontal no quirúrgico, comparado con los que no recibieron ningún tratamiento.

A pesar de los buenos resultados obtenidos, teniendo en cuenta las limitaciones discutidas a lo largo del estudio, son necesarios ensayos clínicos más homogéneos, con muestras más grandes, metodología más detallada y periodos de seguimiento más largos para generalizar estos hallazgos.

En conclusión, el tratamiento periodontal puede mejorar algunos parámetros bioquímicos involucrados en el desarrollo de la ECVA, que incluyen PCR, TNF- α , IL-6, fibrinógeno, leucocitos, LDL-oxidada y VLDL-C. Los parámetros no analíticos investigados no respondieron al tratamiento periodontal. Se necesitan ensayos clínicos adicionales con periodos de seguimiento más largos y análisis periódicos regulares para establecer el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico en pacientes con ECVA.

Bibliografía

1. Aarabi G, Eberhard J, Reissmann DR, Heydecke G, Seedorf U. Interaction between periodontal disease and atherosclerotic vascular disease - Fact or fiction? *Atherosclerosis*. 2015;241:555-60.
2. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a sci-

- entific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:2520-44.
3. D'Aiuto F, Orlandi M, Gunsolley JC. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. *J Periodontol*. 2013;84:S85-105.
 4. Tonetti MS, Van Dyke TE, Working group 1 of the joint EEP/AAP workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol*. 2013;40:S24-9.
 5. Van Dyke TE, van Winkelhoff AJ. Infection and inflammatory mechanisms. *J Clin Periodontol*. 2013;40:S1-7.
 6. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol*. 2013;40:S51-69.
 7. Dietrich T, Sharma P, Walter C, Weston P, Beck J. The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *J Clin Periodontol*. 2013;40:S70-84.
 8. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol*. 2000;71:1528-34.
 9. Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De Nardin E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol*. 2001;72:1221-7.
 10. Xu S, Song M, Xiong Y, Liu X, He Y, Qin Z. The association between periodontal disease and the risk of myocardial infarction: a pooled analysis of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17:50.
 11. Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2008;23:2079-86.
 12. Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2007;154:830-7.
 13. Leng WD, Zeng XT, Kwong JS, Hua XP. Periodontal disease and risk of coronary heart disease: An updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*. 2015;201:469-72.
 14. Zeng XT, Leng WD, Lam YY, Yan BP, Wei XM, Weng H, et al. Periodontal disease and carotid atherosclerosis: A meta-analysis of 17,330 participants. *Int J Cardiol*. 2016;203:1044-51.
 15. Li C, Lv Z, Shi Z, Zhu Y, Wu Y, Li L, et al. Periodontitis therapy for the management of cardiovascular disease in patients with chronic periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8:CD009197.
 16. Cuesta-Vargas AI, Galán-Mercant A, Williams JM. The use of inertial sensors system for human motion analysis. *Phys Ther Rev*. 2010;15:462-73.
 17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6:e1000097.
 18. Higashi Y, Goto C, Hidaka T, Soga J, Nakamura S, Fujii Y, et al. Oral infection-inflammatory pathway, periodontitis, is a risk factor for endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2009;206:604-10.
 19. Offenbacher S, Beck JD, Moss K, Mendoza L, Paquette DW, Barrow DA, et al. Results from the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: a pilot multicentred, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. *J Periodontol*. 2009;80:190-201.
 20. Hada DS, Garg S, Ramteke GB, Rathe MS. Effect of non-surgical periodontal treatment on clinical and biochemical risk markers of cardiovascular disease: a randomized trial. *J Periodontol*. 2015;86:1201-11.
 21. Koppolu P, Durvasula S, Palaparthi R, Rao M, Sagar V, Reddy SK, et al. Estimate of CRP and TNF-alpha level before and after periodontal therapy in cardiovascular disease patients. *Pan Afr Med J*. 2013;15:92.
 22. Bal MV, Olgun A, Abaslı D, Özdemir A, Kürşaklıoğlu H, Göktepe AS, et al. The effect of nonsurgical periodontal treatment on serum and saliva chitotriosidase activities in patients with periodontitis and coronary artery disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;11:53-8.
 23. Bokhari SA, Khan AA, Tatakis DN, Azhar M, Hanif M, Izhar M. Non-surgical periodontal therapy lowers serum inflammatory markers: a pilot study. *J Periodontol*. 2009;80:1574-80.
 24. Zhou SY, Duan XQ, Hu R, Ouyang XY. Effect of non-surgical periodontal therapy on serum levels of TNF- α , IL-6 and C-reactive protein in periodontitis subjects with stable coronary heart disease. *Chin J Dent Res*. 2013;16:145-51.
 25. Bokhari SA, Khan AA, Butt AK, Azhar M, Hanif M, Izhar M, et al. Non-surgical periodontal therapy reduces coronary heart disease risk markers: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2012;39:1065-74.
 26. Montebugnoli L, Servidio D, Miaton RA, Prati C, Tricoci P, Melloni C, et al. Periodontal Health improves systemic inflammatory and haemostatic status in subjects with coronary heart disease. *J Clin Periodontol*. 2005;32:188-92.
 27. Rastogi P, Singhal R, Sethi A, Agarwal A, Singh VK, Sethi R. Assessment of the effect of periodontal treatment in patients with coronary artery disease: A pilot survey. *J Cardiovasc Dis Res*. 2012;3:124-7.
 28. Li C, Lv Z, Shi Z, Zhu Y, Wu Y, Li L, et al. Periodontal therapy for the management of cardiovascular disease in patients with chronic periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD009197.
 29. Teeuw WJ, Slot DE, Susanto H, Gerdes VE, Abbas F, D'Aiuto F et al. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2014;41:70-9.
 30. Freitas CO, Gomes-Filho IS, Naves RC, Nogueira Filho Gda R, Cruz SS, Santos CA, et al. Influence of periodontal therapy on C-reactive protein level: a systematic review and meta-analysis. *J Appl Oral Sci*. 2012;20:1-8.

Declaración de fondos y conflicto de intereses

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento en los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro. Declaraciones de interés: ninguna.