

Relación entre el tratamiento periodontal y la enfermedad cardiovascular: Revisión sistemática.

Relationship between periodontal treatment and cardiovascular disease: Systematic review.

Reyes-Zavaleta, Ghajayra^{1*}, Gálvez-Chávez, Carolina¹, Rocca-López, Claudia¹, Villaviciencio-Caparo, Ebingen², Alarcón-Palacios, Marco¹

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la relación entre el tratamiento periodontal en el paciente con enfermedad cardiovascular mediante una revisión sistemática. **Métodos:** Se realizó una búsqueda sistematizada de artículos científicos en las bases de datos: Medline (Pubmed), Cochrane, Embase y en las revistas de mayor impacto en Periodoncia: Journal of Clinical Periodontology, Journal of Periodontal Research, Journal of Periodontology y The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry. La selección de artículos fue realizada por dos evaluadores calibrados hasta alcanzar consenso. Se tuvieron en cuenta solamente ensayos clínicos aleatorizados. La calidad y validez de los estudios seleccionados fue evaluada mediante el riesgo de sesgo de Cochrane (ensayos clínicos). **Resultados:** En la mayoría de estos artículos no hubo diferencias significativas de los diferentes marcadores inflamatorios después de haber realizado la terapia periodontal. Los 8 artículos que se incluyeron en esta revisión son de baja calidad, debido al moderado y alto riesgo de sesgo de sus estudios que fueron incluidos en esta revisión. **Conclusión:** El tratamiento periodontal mejora el estado sistémico de los pacientes con enfermedad cardiovascular pero no es estadísticamente significativo. Los resultados encontrados deben ser tomados con precaución por la presencia de sesgos en los estudios evaluados.

Palabras claves: enfermedad coronaria, infarto del miocardio, periodontitis agresiva, periodontitis crónica, bolsa periodontal, periodontitis.

ABSTRACT

Aim: To evaluate the relationship between periodontal treatment in patient with cardiovascular disease through a systematic review. **Methods:** Medline (Pubmed), Embase and Cochrane in major journals in Periodontology: A systematic search of scientific articles in the databases was performed Journal of Clinical Periodontology, Journal of Periodontal Research, Journal of Periodontology and The International Journal of Periodontics & restorative dentistry. The selection of articles was performed by two assessors calibrated to reach consensus, the study designs clinical trials were considered. The quality and validity of the final filter selected studies was assessed using the Cochrane risk of bias (clinical trials). **Results:** In most of these articles there were no significant differences in the different inflammatory markers after periodontal therapy. The 8 articles that were included in this review are of poor quality due to the moderate and high risk of bias of their studies that were included in this review. **Conclusion:** Periodontal treatment improves the systemic state of patients with cardiovascular disease but is not statistically significant. The results found should be taken with caution due to the presence of bias in the studies evaluated.

Keywords: coronary heart disease, myocardial infarction, aggressive periodontitis, chronic periodontitis, periodontal pocket, periodontitis.

1. Sección de Periodoncia e Implantes, Posgrado de Estomatología, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

2. Departamento Académica de Odontología Social. Posgrado de Estomatología, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

*Autor de correspondencia. Correo: erika_rzi@hotmail.com Teléfono: 948663576 Dirección postal: Salaverry 2475 San Isidro. Lima, Perú.

Según el último Workshop que en conjunto realizaron la Academia Americana y la Academia Europea de Periodoncia (2013), se ha podido encontrar que hay una asociación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular.¹

La enfermedad cardiovascular es la causa principal de muerte en los países industrializados y se presenta de diversas maneras². Entre ellas tenemos aterosclerosis, hipertensión, infarto de miocardio, angina de pecho, entre otras. Aterosclerosis es una enfermedad vascular progresiva caracterizada por un engrosamiento de la pared vascular por depósito de sustancias lipídicas.^{3,4}

A pesar de la existencia de nuevos enfoques terapéuticos diseñados para la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis, el número de muertes asociadas a los eventos cardiovasculares se mantiene constante en la mayoría de los países⁵. Los factores de riesgo son el tabaco, diabetes, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, obesidad, los niveles séricos, y la disposición genética que están presentes en el 50% de los pacientes con enfermedad cardiovascular.²

La elevación de marcadores biológicos como Proteína C-Reactiva (PCR), Interleucina (IL)-6 y matriz metaloproteínasa han sido asociadas con un mayor incremento en el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular⁶. Procesos inflamatorios crónicos pueden considerarse predictores de aterosclerosis⁶; varios estudios epidemiológicos han sugerido también que la infección periodontal es un factor de riesgo independiente para el infarto agudo de miocardio, enfermedad vascular periférica y enfermedad cerebrovascular.⁶

La enfermedad periodontal es una infección de etiología multifactorial⁵, causada por acumulación de placa bacteriana afectando los tejidos periodontales de soporte que conduce a la pérdida de hueso alveolar⁸. Se presenta con más frecuencia en adultos entre los 30 y 90 años de edad en Estados Unidos.⁶

La infección periodontal puede influir en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares mediante la exposición de bacterias gram-positivas y gram-negativas, la unión de lipopolisacáridos (LPS) con los receptores CD14 presentes en la membrana endotelial se cree que es la causa de liberación de factores proinflamatorios y la exposición de adhesinas que intervienen en los procesos de la aterogénesis y la génesis de tromboplastina.^{7,9}

Los patógenos periodontales como *P. gingivalis*, *B. forsythus*, *P. Intermedia* y *A. actinomycetemcomitans* pueden invadir el tejido periodontal dañado, entrar en

el torrente sanguíneo y en el sistema cardiovascular⁸. Éstos poseen una secuencia peptídica similar a las cardiolipinas, que están cargados negativamente de fosfolípidos y causan cambios en las plaquetas y estructuras de la superficie celular del endotelio.^{10,11,12}

Según varios estudios ésta infección contribuye con la elevación de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, fibrinógeno, interleucina 1β, interleucina 6 y células blancas de la sangre en pacientes sanos con periodontitis.^{7,13,14}

La asociación entre la periodontitis y la enfermedad cardiovascular en la literatura es más fuerte cuando se utilizan marcadores inflamatorios sistémicos y serológicos para determinar la exposición sistémica bacteriana secundaria a la periodontitis.⁵

Estudios recientes sugieren que el incremento de PCR como los encontrados en los pacientes periodontales aumenta el riesgo de desarrollar aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares⁴. Se demostró que terapia periodontal puede reducir los niveles de proteína C reactiva y el fibrinógeno.^{11,15,16,17}

Por lo tanto el objetivo de la presente revisión fue evaluar el efecto del tratamiento periodontal en los marcadores inflamatorios de pacientes con enfermedad cardiovascular a través de un metaanálisis.

MATERIAL Y MÉTODOS:

La presente revisión se realizó teniendo en cuenta la presentación de artículos para Metaanálisis según PRISMA.

Para preparar y estructurar esta revisión, la pregunta enfocada se elaboró por el uso del formato PICO (P: población (pacientes con enfermedad periodontal y enfermedad cardiovascular, que fueron incluidos en ECA o estudios clínicos aleatorizados); I: intervención (grupo experimental); C: comparación (grupo control), y O: resultado (estudios clínicos donde se comparó los resultados de los pacientes que recibieron tratamiento periodontal inmediato vs los que recibieron tratamiento periodontal al final del estudio).

Pregunta de investigación:

¿Existe una relación entre el tratamiento periodontal en el paciente con enfermedad cardiovascular?

Selección de estudios:

Ensayos clínicos que fueron seleccionados de manera electrónica de las bases de datos Medline y

Cochrane y de manera manual mediante la búsqueda en las revistas de alto impacto, si cumplían con los criterios de inclusión.

Criterios de Inclusión:

Publicaciones de ensayos clínicos aleatorizados del 2009 al 2014 que evaluaron la relación entre enfermedad periodontal con la enfermedad cardiovascular:

- Estudios en humanos.
- Artículos publicados en lengua inglesa.
- Artículos de los últimos cinco años (se consideró de los últimos cinco años por ser que partir de este tiempo la Colaboración Cochrane dictó las normas para evaluar el riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados (Higgins & Green et al 2011).

Criterios de Exclusión:

Los estudios publicados que no cumplan con la inclusión se excluyeron los criterios de este metaanálisis: publicaciones en otros idiomas; otros tipos de estudios (ensayos clínicos no aleatorizados, opiniones de expertos, protocolo de ensayos clínicos, estudios en animales, estudios in vitro); estudios clínicos sin grupo control; estudios que no proporcionaron ninguna información en relación con la pregunta enfocada.

Estrategia de Búsqueda:

Una búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos electrónicas PubMed / Medline, Cochrane, Embase y búsqueda manual de las revistas Journal of Clinical Periodontology, Journal of Periodontal Research, Journal of Periodontology y The International Journal of Periodontics & restorative dentistry se llevó a cabo con términos MeSH y no MeSH, teniendo en cuenta el formato PICO.

Se identificaron 712 artículos, de los cuales se seleccionaron 15 artículos que cumplieron los criterios de inclusión. Se descartaron los duplicados y aquellos que no cumplieron con la especificidad requerida para responder la pregunta de investigación. Finalmente quedaron 8 artículos que cumplieron los requisitos predeterminados. Con los 8 artículos finales, se buscó dar respuesta a la pregunta de la investigación, con la cual se quiso determinar la relación entre el tratamiento periodontal y el estado sistémico del paciente con enfermedad cardiovascular. (**anexo 1**)

La selección de los artículos fue realizado por (G.R.

y C.G), quienes iniciaron la revisión de los títulos de los artículos científicos, posteriormente revisaron los abstracts de los estudios seleccionados y finalmente realizaron la lectura de los textos completos de los artículos, cuyo diseño de estudio cumplieron los criterios de elegibilidad de la presente investigación. Si hubo discrepancias entre ambas evaluadoras se consensuó con un tercer revisor (M.A). Los artículos seleccionados fueron revisados según los niveles de evidencia PICO y riesgo de sesgo. (**Tabla 1 y 2**)

La estrategia de búsqueda fue la siguiente:

(((((Periodontal disease) OR Aggressive periodontitis) OR Chronic periodontitis) OR Periodontal pocket) OR Periodontitis)) AND (((((Cardiovascular disease) OR Coronary heart disease) OR Heart attack) OR Myocardial infarction) OR Ischaemic cerebrovascular disease) Filters: published in the last 5 years; Humans.

Evaluación de Calidad:

Una evaluación de la calidad de los estudios (ECA) se realizó con las siguientes recomendaciones para la revisión sistemática de las intervenciones de la colaboración Cochrane (Higgins & Green 2011), centrándose en los siguientes criterios: aleatorización y ocultamiento de la información (representa el sesgo de selección), el cegamiento de los participantes y personal (sesgo de realización), cegamiento de la evaluación de resultados. (sesgo de detección), resultados incompletos (sesgo de atrición), informe selectivo (sesgo de informe), u otras causas posibles de sesgo. **Figura 1**

RESULTADOS:

Se evaluaron finalmente 8 ensayos clínicos para evaluar el efecto del tratamiento periodontal en el paciente con enfermedad cardiovascular.

La población de estos ensayos clínicos varió desde 22 hasta 317 personas. De los 8 artículos, 5 artículos compararon dos poblaciones con enfermedad cardiovascular y enfermedad periodontal que recibió terapia periodontal inmediata y con retraso de 3 meses (Vidal et al. 2009, Thakare et al. 2010, Taylor et al. 2010, Bokhari et al. 2012, Wehmeyer et al. 2013). Y los otros 3 artículos compararon dos poblaciones con enfermedad cardiovascular y enfermedad periodontal que recibieron terapia periodontal con o sin antibiótico (Renvert et al. 2009, Payne et al. 2011, López et al. 2012). En la mayoría de estos artículos no hubo diferencias significativas de los diferentes marcadores inflamatorios después de haber realizado

la terapia periodontal. **Tabla 1**

Los 8 artículos que se incluyeron en esta revisión son de baja calidad, debido al moderado y alto riesgo de sesgo de sus estudios que fueron incluidos en esta revisión.

DISCUSIÓN:

Resumen de los resultados principales

El objetivo de esta revisión fue evaluar la relación entre el tratamiento periodontal y la enfermedad cardiovascular a través de una revisión sistemática. A través de una búsqueda exhaustiva de 712 artículos de los cuales sólo 8 ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) que se clasificaron para la inclusión. Los ECAs se centraron en observar si existen cambios en los marcadores inflamatorios antes y después de la terapia periodontal. Finalmente se encontraron 8 estudios elegibles para su inclusión, estos fueron juzgados de alto riesgo de sesgo, por lo que los resultados deben ser interpretados con cautela.

Cumplimiento y aplicabilidad general de los artículos

La búsqueda incluyó los estudios relacionados a evaluar el efecto del tratamiento periodontal en los marcadores inflamatorios de pacientes con enfermedad cardiovascular. Las pruebas de esta revisión se pueden aplicar a los adultos en la mayoría de los grupos de edad. Esta información nos da una base científica sólida que brinda un tratamiento periodontal oportuno a los pacientes, ya que dicho tratamiento disminuye el riesgo de desarrollar alguna enfermedad cardiovascular, y contribuyendo así con la salud sistémica de la población.

Calidad de los artículos

La evidencia es de baja calidad debido a las

limitaciones de los estudios identificados y a la imprecisión de los resultados. Los 8 estudios incluidos fueron evaluados como de moderado y alto riesgo de sesgo. Esto fue debido a la falta de cegamiento de los pacientes, el personal y el fracaso de algunos pacientes para cumplir con su tratamiento asignado, confundiendo así los resultados y reduciendo el efecto del tratamiento observado. Los autores indicaron (a través de la correspondencia) que los resultados cubrieron un período de seguimiento de 1, 2, 3 a 6 meses. Por lo tanto, fueron incluidos estos resultados a corto plazo, y los autores hicieron distinción en ese sentido. **Tabla 2**

Sesgos potenciales en el proceso de la revisión de artículos

El protocolo para esta revisión sufrió algunos cambios menores. Que incluyen un cambio en el período de seguimiento que fue cambiado a parámetros de tres meses para lograr una homogenización de los estudios. Estos cambios pueden estar justificados, pero todavía podrían ser una fuente de sesgo en el proceso de revisión.

Acuerdos y desacuerdos con otros estudios o revisiones

El taller mundial del 2013 realizado por la Academia Americana de Periodoncia y la Federación Europea de Periodontología nos habla de la asociación entre la enfermedades sistémicas y la periodontitis estableciendo que existe una relación entre la enfermedad periodontal y cardiovascular.

Una discusión se centra en los efectos de la terapia periodontal en la enfermedad cardiovascular en pacientes con periodontitis crónica (Li et al 2014) que muestran resultados parecidos con respecto al efecto de la terapia periodontal en los marcadores sistémicos de la enfermedad cardiovascular.

Tabla 1. Tabla descriptiva de los artículos evaluados según formato PICO

AUTOR	P	I	C	O
Vidal y cols. 2009	Población total: 22 personas. G1: 11 personas. GC: 11 personas	H.A y E. Periodontal Terapia periodontal inmediata (RAR)	H.A y E. Periodontal Retraso de la Terapia periodontal por 3 meses. (RAR)	No hubo diferencias significativas entre los datos al inicio del estudio y a los 3 meses en el grupo control.
Renvert y cols. 2009	Población total: 57 personas. G1: 28 personas. GC: 29 personas.	EP Aplicación de dipiridamol + prednisolona	placebo	En el día 42, los niveles de PCR, IFN-g, IL-6 entre los dos grupos fueron estadísticamente significativas (P <0,05), pero no se encontraron diferencias para los otros marcadores inflamatorios.
Taylor y cols. 2010	Población total: 136 personas G1: 61 personas GC: 64 personas	Paciente con periodontitis Terapia periodontal (RAR) inmediato	Paciente con periodontitis Terapia periodontal (RAR) a los 3 meses	+ Los niveles medios de factores de riesgo cardiovascular, y de hematología, inflamatorio y marcadores metabólicos mostraron diferencias significativas cuando se compararon los grupos de intervención y control. + El fibrinógeno mostró una disminución estadísticamente significativa desde el pretratamiento hasta niveles post-tratamiento en el grupo de intervención.
Thakare y cols. 2010	Población total: 45 personas G1: 15 personas G2: 15 personas GC: 15 personas	Pacientes con periodontitis y aterosclerosis	Pacientes sanos	La media CAL registrada fue de 4,9 mm en el GC, 4,6 mm en el grupo G1 y 1,9 mm en el grupo G2. La media del nivel de hueso marginal radiográfica fue de 45 a 50% en el GC, 45 a 50% en el G1 y 90 a 95% en el G2. La media del nivel de proteína C reactiva en suero fue significativamente mayor en el GC (8,9 mg / l), en comparación con el G1 (4,9 mg / l), así como el G1 2 (0,9 mg / l).

<p>Payne y cols. 2011</p>	<p>Población total: 128 personas. GI: 51 personas. GC: 62 personas.</p>	<p>Pacientes mujeres post menopáusicas con Periodontitis crónica Terapia periodontal + doxiciclina</p> <p>EC Y EP</p> <p>Retraso de la terapia periodontal (RAR)</p>	<p>Pacientes mujeres post menopáusicas Con periodontitis crónica Terapia periodontal + placebo</p> <p>EC Y EP</p> <p>Retraso de la terapia periodontal (RAR)</p> <p>Un régimen de SDD de dos años en mujeres posmenopáusicas redujo significativamente los biomarcadores séricos inflamatorios hs-CRP y MMP-9 y, entre las mujeres con más de cinco años Posmenopáusica, y colesterol HDL elevado.</p> <p>Mejoras significativas en los parámetros periodontales y sistémicos se observaron en el grupo de intervención. El número de sujetos con PCR> 3 mg / L en el grupo intervención se redujo en un 38 % y en el grupo de control aumentó en un 4 %.</p>
<p>Bokhari y cols. 2012</p>	<p>Población total: 317 personas. GI: 212 personas. GC: 105 personas..</p>	<p>EC Y EP</p> <p>terapia periodontal inmediata (RAR)</p>	<p>SM Y EP Control de placa Terapia periodontal (RAR) Amoxicilina y metronidazol</p> <p>SM Y EP Control de placa Terapia periodontal (RAR) + 2 placebos</p> <p>+ Los parámetros periodontales mejoraron significativamente en ambos grupos de 3 meses después de la terapia (p = 0,0001). + La mejora del estado periodontal fue significativamente mayor en el GI (P = 0,0001). + PCR disminuyeron con el tiempo y que esta reducción fue significativa a 9 (P = 0,024) y 12 (P = 0,001) meses en ambos grupos.</p>
<p>López y cols. 2012</p>	<p>Población total: 165 personas. GI: 82 personas. GC: 83 personas.</p>	<p>SM Y EP Control de placa Terapia periodontal (RAR) Amoxicilina y metronidazol</p>	<p>SM Y EP Control de placa Terapia periodontal (RAR) + 2 placebos</p> <p>+ Los parámetros periodontales mejoraron significativamente en ambos grupos de 3 meses después de la terapia (p = 0,0001). + La mejora del estado periodontal fue significativamente mayor en el GI (P = 0,0001). + PCR disminuyeron con el tiempo y que esta reducción fue significativa a 9 (P = 0,024) y 12 (P = 0,001) meses en ambos grupos.</p>
<p>Wehmeyer y cols. 2013</p>	<p>Población Total: 53 personas GI: 26 personas GC: 27 personas</p>	<p>Pacientes que recibían diálisis. Recibieron terapia periodontal (RAR) inmediata</p>	<p>Pacientes que recibían diálisis. Recibieron terapia periodontal (RAR) a los 3 y seis meses</p> <p>A los 3 meses, hubo una mejoría estadísticamente significativa en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo de control de 3 parámetros periodontales: media PD (p = 0,008), medida PD \geq 4 mm (p = 0,02), y el alcance GI \geq 1 (p = 0,01). A los 6 meses, sin embargo, la diferencia entre los grupos no era ya presente para cualquier variable excepto PD \geq 4 mm (p = 0,04). No hubo diferencia significativa entre los grupos del suero de albúmina o alta sensibilidad de interleucina 6.</p>

Tabla 2. Evaluación de riesgo de sesgo de los artículos incluidos.

	ALEATORIZACIÓN	OCULTAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	CEGAMIENTO	CEGAMIENTO DE LOS EVALUADORES DE LOS RESULTADOS	DATOS INCOMPLETOS	REPORTE SELECTIVO					
Vidal y cols. 2009	Bajo riesgo de sesgo	Alto riesgo de sesgo	Enmascaramiento del personal	Riesgo poco claro de sesgo	Paciente: ciego Examina dor: no dice	Alto riesgo de sesgo	No	Bajo riesgo de sesgo	El protocolo del estudio de está disponible y todos los resultados preespecificados del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada.		
Renvert y cols. 2009	Bajo riesgo de sesgo	Alto riesgo de sesgo	Placebo	Alto riesgo de sesgo	No	Alto riesgo de sesgo	No	Alto riesgo de sesgo	Hubo retiro de pacientes 3 para GI 1 para GC	Bajo riesgo de sesgo	El protocolo del estudio de está disponible y todos los resultados preespecificados del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada
Taylor y cols. 2010	Bajo riesgo de sesgo	Riesgo poco claro de sesgo	No dice	Alto riesgo de sesgo	No	Alto riesgo de sesgo	No	Alto riesgo de sesgo	Pérdida de pacientes en el transcurso del estudio	Alto riesgo de sesgo	Uno o más resultados de primarios no se preespecificaron
Thakare y cols. 2010	Bajo riesgo de sesgo	Riesgo o poco claro de sesgo	No dice	Alto riesgo de sesgo	No	Alto riesgo de sesgo	No	Riesgo poco claro de sesgo	(datos no claros)	Alto riesgo de sesgo	Uno o más resultados de primarios no se preespecificaron

Payne y cols. 2011	Bajo riesgo de sesgo Azar	Bajo riesgo de sesgo	Placebo	Bajo riesgo de sesgo	Doble ciego	Bajo riesgo de sesgo	Ciego	Alto riesgo de sesgo	Hubo pérdida de paciente	Riesgo poco claro de sesgo	No hubo información suficiente para permitir una evaluación de "Bajo riesgo" o "Alto riesgo".
Bokhari y cols. 2012	Bajo riesgo de sesgo Azar	Bajo riesgo de sesgo	Sobres cerrados	Bajo riesgo de sesgo	Doble ciego	Bajo riesgo de sesgo	Ciego	Alto riesgo de sesgo	Pérdida de pacientes en el transcurso del estudio	Bajo riesgo de sesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada.
López y cols. 2012	Bajo riesgo de sesgo Aleatoriza do por ordenador	Bajo riesgo de sesgo	Placebo	Bajo riesgo de sesgo	Doble ciego	Bajo riesgo de sesgo	Ciego	Alto riesgo de sesgo	Pérdida de pacientes en el transcurso del estudio	Bajo riesgo de sesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada.
Wehmeyer y cols. 2013	Bajo riesgo de sesgo Diseño de bloques al azar	Riesgo poco claro de sesgo	No dice	Riesgo poco claro de sesgo	Paciente ciego Examina dor no ciego	Alto riesgo de sesgo	No	Alto riesgo de sesgo	Pérdida de pacientes en el transcurso del estudio	Alto riesgo de sesgo	Uno o más resultados primarios se describieron con mediciones, métodos de análisis o subgrupos de datos que no se prespecificaron

Figura 1. Resumen de los riesgos de sesgo analizados por los revisores de cada estudio incluido.

	Generación de la secuencia (secuencia de selección)	Ocultamiento de la información (sesgo de selección)	Cegamiento de evaluación de resultados (sesgo de detección)	Datos de resultados incompletos (sesgo de atrición)	Reporte selectivo (sesgo de reporte)	otro sesgo
Vidal et al (2009)	+	•	•	+	+	?
Renvert y cols (2009)	+	+	•	•	+	?
Taylor y cols (2010)	+	?	•	•	•	?
Thakare y cols (2010)	+	?	•	?	•	?
Paine y cols (2011)	+	+	+	•	?	?
Bokhari y cols (2012)	+	+	+	•	+	?
López y cols (2012)	+	+	+	•	+	?
Wehmeyer y cols (2013)	+	?	•	•	•	?

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Periodontitis and Systemic Diseases - Proceedings of a workshop jointly held by the European Federation of Periodontology and American Academy of Periodontology. *J Periodontol.* 2013;84(4-s):S1-S214.
- 2.- Vidal F, Figueredo CM, Cordovil I, Fischer RG. Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension. *J Periodontol.* 2009;80(5):786-91.
- 3.- Thakare KS, Deo V, Bhongade ML. Evaluation of the C-reactive protein serum levels in periodontitis patients with or without atherosclerosis. *Indian J Dent Res.* 2010; 21(3):326-9.
- 4.- Mariotti G, Quaranta A, Merli M, Paterno Holtzman L, Piemontese M. Chronic Periodontitis and Cardiovascular Disease: A Controlled Clinical Trial. *Eur J Inflamm.* 2013;11(2):459-67.
- 5.- Ramírez JH, Arce RM, Contreras A. Periodontal treatment effects on endothelial function and cardiovascular disease biomarkers in subjects with chronic periodontitis: protocol for a randomized clinical trial. *Trials.* 2011;12(46):1-10.
- 6.- Renvert S, Lindahl C, Roos-Jansåker AM, Lessem J. Short-term effects of an anti-inflammatory treatment on clinical parameters and serum levels of C-reactive protein and proinflammatory cytokines in subjects with periodontitis. *J Periodontol.* 2009;80(6):892-900.
- 7.- Pasqualini D, Bergandi L, Palumbo L, Borraccino A, Dambra V, Alovise M, Migliaretti G, Ferraro G, Ghigo D, Bergerone S, Scotti N, Aimetti M, Berutti E. Association among oral health, apical periodontitis, CD14 polymorphisms, and coronary heart disease in middle-aged adults. *J Endod.* 2012;38(12):1570-7.
- 8.- Gunupati S, Chava VK, Krishna BP. Effect of phase I periodontal therapy on anti-cardiolipin antibodies in patients with acute myocardial infarction associated with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2011;82(12):1657-64.
- 9.- Boillot A, El Halabi B, Batty GD, Rangé H, Czernichow S, Bouchard P. Education as a

- Predictor of Chronic Periodontitis: A Systematic Review with Meta-Analysis Population-Based Studies. *Plos One*. 2007;6(7):1-9.
- 10.- Li C, Lv Z, Shi Z, Zhu Y, Wu Y, Li L, Ihezor-Ejiofor Z. Periodontal therapy for the management of cardiovascular disease in patients with chronic periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 15;8:CD009197.
 - 11.- López NJ, Quintero A, Casanova PA, Ibieta CI, Baelum V, López R. Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2012;83(3):267-78.
 - 12.- Wehmeyer MM, Kshirsagar AV, Barros SP, Beck JD, Moss KL, Preisser JS, Offenbacher S. A randomized controlled trial of intensive periodontal therapy on metabolic and inflammatory markers in patients With ESRD: results of an exploratory study. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(3):450-8.
 - 13.- Lumertz M, Vargas M, Munhoz M, Josephson I, Kampits C, Rabelo E, Polanczyk C, Kuchenbecker C, Nogueira A. The effect of periodontal therapy on C - reactive protein, endothelial function, lipids and proinflammatory biomarkers in patients with stable coronary artery disease: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14(283):1-7.
 - 14.- Frisbee S, Chambers C, Frisbee J, Goodwill A, Crout R. Association Between Dental Hygiene, Cardiovascular Disease Risk Factors and Systemic Inflammation in Rural Adults. *J Dent Hyg*. 2010; 84 (4):177-84.
 - 15.- Taylor B, Tofler G, Morel-Kopp MC, Carey H, Carter T, Elliott M, Dailey C, Villata L, Ward C, Woodward M, Schenck K. The effect of initial treatment of periodontitis on systemic markers of inflammation and cardiovascular risk: a randomized controlled trial. *Eur J Oral Sci*. 2010; 118(4):350-6.
 - 16.- Payne JB, Golub LM, Stoner JA, Lee HM, Reinhardt RA, Sorsa T, Slepian MJ. The effect of subantimicrobial-dose-doxycycline periodontal therapy on serum biomarkers of systemic inflammation: a randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. *J Am Dent Assoc*. 2011;142(3):262-73.
 - 17.- Bokhari SA, Khan AA, Butt AK, Azhar M, Hanif M, Izhar M, Tatakis DN. Non-surgical periodontal therapy reduces coronary heart disease risk markers: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2012;39(11):1065-74.

Anexo 1. Prisma 2009 Flow Diagram



Prisma 2009 Flow Diagram

