

EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL SOBRE

MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

RESUMEN

La enfermedad periodontal ha emergido en las últimas décadas como un posible factor de riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares. La periodontitis tiene un efecto sistémico al producir gran cantidad de mediadores inflamatorios. La terapia periodontal mecánica y farmacológica ha demostrado ser efectiva en la mejoría de los parámetros clínicos de la salud oral y de la función endotelial, y en la disminución de sustancias pro-inflamatorias. La enfermedad periodontal es un factor de riesgo modificable, susceptible de ser prevenido y tratado con procedimientos de bajo riesgo, por lo tanto su tratamiento debe ser un componente integral de la cardiología preventiva.

ABSTRACT

Periodontal disease has emerged in recent decades as a possible risk factor for developing cardiovascular events. Periodontitis has a systemic effect to produce large amounts of inflammatory mediators. Mechanical and pharmacological periodontal therapy has proven effective in improving clinical parameters of oral health and endothelial function and decreased pro-inflammatory substances. Periodontal disease is a modifiable risk factor, likely to be prevented and treated with low-risk procedures; therefore its treatment should be an integral component of preventive cardiology

INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica que destruye los tejidos de soporte del diente. Su etiología es multifactorial pero requiere una biopelícula y una respuesta del huésped a ella, además de la participación de otros factores de riesgo.

Se ha reportado una posible asociación entre la enfermedad periodontal con enfermedades y condiciones sistémicas, como: eventos adversos del embarazo, (1–3) diabetes mellitus, (4–7) enfermedades pulmonares, (8–10) enfermedad de Alzheimer. (11,12) Existe evidencia acerca de la relación entre la enfermedad periodontal y un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (ECV), como infarto del miocardio (IM), ictus (accidente cerebro-vascular), enfermedad coronaria y periférica, y procedimientos de revascularización. (13–21)

Los principales factores de riesgo relacionados con ECV, son: edad, género, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, bajo nivel de lipoproteínas de alta densidad (HDL), genética, estrés,

obesidad y sedentarismo. (22) Existen factores de riesgo no identificados aún para explicar el modelo cardiovascular, uno de ellos podría ser la enfermedad periodontal.

Frecuentemente se encuentran concentraciones elevadas de marcadores inflamatorios, responsables de un mayor riesgo cardiovascular, en enfermedades crónicas, como: aterosclerosis, artritis reumatoidea, diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y **enfermedad periodontal**. Las que producen interleuquinas (IL-6, 8, 10, 18), proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-PCR), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1). (23)

La asociación reportada en revisiones sistemáticas entre la enfermedad periodontal y los ECV ha sido débil. Janket encuentra mayor riesgo de futuros ECV en individuos con enfermedad periodontal con un riesgo relativo de 1.19 (95% IC, 1.08-1.32), 2.85 (95% IC, 1.78-4.56) para el ictus, y 1.44 (95% IC, 1.20 a 1.73) en sujetos ≤ 65 años. (24) Sin embargo, existe evidencia acerca de la plausibilidad biológica de esa asociación, y cómo la enfermedad periodontal influye sobre marcadores inflamatorios relacionados con los ECV. Dado que la enfermedad periodontal puede ser prevenida y manejada con terapias de bajo riesgo (mecánica y farmacológica), ésta debería ser implementada en los programas preventivos cardiovasculares.

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

ASPECTOS PATOFISIOLÓGICOS DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES

La enfermedad periodontal comparte con los ECV algunos factores de riesgo, como: ambas incrementan con la edad, son más prevalentes en hombres, son más frecuentes en nivel socio-educativos bajos, y aumentan exponencialmente con el consumo de cigarrillo. (25) Existe evidencia de que la enfermedad periodontal puede aumentar o modificar algunos factores de riesgo ya identificados de enfermedad cardiovascular. (13)

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

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

Hipótesis infecciosa y bacteremia de origen oral

La infección localizada genera una respuesta inflamatoria crónica que favorece el desarrollo y progresión de la aterosclerosis. Los patógenos periodontales y sus antígenos se diseminan en el torrente sanguíneo y se depositan en el endotelio vascular. De esta forma se promueve la formación de trombos por la agregación plaquetaria. (27)

La bacteremia transitoria es común después de procedimientos odontológicos como: extracción dental (10-80%), cirugía periodontal (36-88%), raspado y alisado radicular (subgingival) (8-80%), y profilaxis (40%). También puede ocurrir durante actividades cotidianas como cepillarse los dientes y usar hilo dental (20-68%). (28) Se ha detectado ADN de bacterias periodontopatógenas en muestras de endarterectomía y en placas ateromatosas humanas carotídeas y aórticas. (27,29-31) Un estudio confirmó la presencia de cuatro especies periodonto-patógenas: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Tannerella forsythia* (Tf), *Porphyromona gingivalis* (Pg) y *Prevotella intermedia* (Pi), en pacientes con estenosis carotídea. (27,29)

Hipótesis inflamatoria

La respuesta inflamatoria sistémica que sigue a una infección crónica de bajo grado (32) tiene un papel en el mecanismo biológico de la patogénesis aterosclerótica. (33) La liberación de lipopolisacáridos (LPS) bacterianos (13) desencadena una inflamación que se caracteriza por la aparición de numerosos biomarcadores, como: citoquinas (interleuquinas-1-6, quimioquinas), proteínas de fase aguda (PCR), moléculas de adhesión (ICAM, VCAM), TNF- α y MCP-1. Además se evidencia un aumento en el reclutamiento de linfocitos, en la ingesta de lípidos por los macrófagos y en la producción de metaloproteinasas (MMP's). (23) La homeostasis vascular puede ser afectada por estos fenómenos. (32) Esta injuria a los vasos llamada disfunción endotelial representa un posible mecanismo por el cual las infecciones crónicas como la periodontitis, pueden iniciar y modular la acumulación intravascular de células inflamatorias y lípidos (aterosclerosis). (13)

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

Un consenso de la Asociación Americana del Corazón (AHA) y del Centro para el Control de Enfermedades (CDC) se ha enfocado en la utilidad clínica de estos marcadores para identificar el

riesgo de ECV. Agrupando datos epidemiológicos de 40 000 individuos sanos se identificaron 3 categorías de riesgo basadas en los niveles de PCR (Tabla 1). (33) Un meta-análisis reporta mayor concentración de PCR sérica en sujetos con periodontitis (1.56mg/l, IC 95% 1.21–1.90, $p<0.00001$) que en sanos. (34)

Tabla 1: CATEGORÍAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR: PCR (33)

BAJO	<1mg/l
MEDIO	1-3 mg/l
ALTO	>3 mg/l
PCR sujetos sanos 0-12 mg/l	PCR sujetos periodontitis 0-14.4 mg/l (34)

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

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

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

La enfermedad periodontal también puede causar liberación de MMP's. La MMP-8 genera mayor destrucción tisular en pacientes con periodontitis y ECV. Los periodontopatógenos pueden sobreregular la expresión de MMP-9 que digiere componentes estructurales de la matriz extracelular, importante en la patogénesis de la enfermedad vascular. (35,36)

EFFECTO DEL TRATAMIENTO PERIODONTAL SOBRE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Se han realizado ensayos clínicos de intervención periodontal para medir el comportamiento de PCR, fibrinógeno, amiloide-A sérica y citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF- α). También se ha medido la dilatación mediada por flujo vascular (DMF). (19,37–39) Cualquier medida que se

tome para disminuir los valores elevados de PCR (> 2,1 mg/l) contribuirá a reducir el riesgo de ECV. (40,41)

Ebersole y Machen fueron los primeros en reportar el impacto del tratamiento periodontal en la PCR. Utilizando tratamiento periodontal (raspado y alisado radicular) y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (flurbiprofeno) encontraron que estos tratamientos podrían reducir los niveles séricos de PCR. (42)

En una población escocesa (11 869 sujetos >35 años) se reportaron 555 ECV, 170 fueron mortales y 411 se atribuyeron a cardiopatía coronaria. Al ajustar diferentes variables, los participantes con higiene oral deficiente (<1 cepillado/día) tuvieron mayor riesgo (70%) de ECV y muerte, que aquellos que cepillaban sus dientes 2 veces/día. Se encontró una asociación significativa entre la frecuencia del cepillado y marcadores de inflamación sistémica. Los sujetos que menos se cepillaban presentaron concentraciones aumentadas de PCR ($X \pm 4.18$ mg/l (DE 6.95)) y fibrinógeno ($X \pm 2.98$ mg/l (DE 0.77)). (39)

El tratamiento periodontal no quirúrgico aún en pacientes sistémicamente sanos y sin ninguna otra fuente de inflamación evidente, puede reducir los niveles de hs-PCR e IL-6. Marcaccini *et al* encontraron concentraciones plasmáticas de IL-6 en el grupo control (n=20) de 0,25 pg/ml (0,25-10,49 pg/ml) antes del tratamiento y 0,35 pg/ml (0,25-1,8 pg/ml) tres meses después del tratamiento. En el grupo test (n=25) con periodontitis fueron de 3,3 pg/ml (0,25-41,2 pg/ml) al inicio del estudio y 0,25 pg/ml (0,25-21,5 pg/ml) al final del tratamiento. La hs-PCR inicialmente fue de $X \pm 1.2$ mg/l y 0,9 mg/l en el grupo experimental y control, respectivamente ($P > 0,05$). Hubo una disminución >50% en las concentraciones de IL-6 y hs-CRP en el grupo test tres meses después de la terapia. El ligando CD40 también puede estar aumentado en pacientes con periodontitis, sin embargo, no disminuyó a los tres meses después del tratamiento. Las concentraciones de MCP-1, sP-selectin, sVCAM-1 y sICAM-1 se comportaron igual. Todos los parámetros clínicos mejoraron después de la terapia periodontal, sólo la IL-6 mostró una correlación positiva con la enfermedad y el número de sitios con profundidad al sondaje >4mm. Los resultados sugieren que el aumento de IL-6 y PCR puede ser causado en algunos casos por inflamación periodontal. (23)

Estudios de D'Aiuto *et al* indican que la terapia periodontal de raspado y alisado radicular puede reducir significativamente la PCR y los niveles séricos de IL-6. Al evaluar 94 sujetos tratados con periodontitis severa generalizada, se observó una reducción significativa de IL-6 sérica ($X \pm 0,2$ ng/l, 95% IC 0,1-0,4 ng/l, $p < 0,001$) y PCR ($X \pm 0,5$ mg/l IC 95% 0,4-0,7, $p < 0,0001$) seis meses después del tratamiento. Aunque la reducción promedio de la PCR fue modesta, los pacientes que tuvieron una mejor respuesta a la terapia periodontal también tendían a disminuir de categoría de riesgo cardiovascular en la AHA (OR 4,8, IC 95%: 1,4-15,8), al ajustar variables como edad, sexo, origen étnico y hábito de fumar. A mayor extensión y severidad de la periodontitis hubo mayor

tendencia a una PCR elevada (OR 5.6, 95% IC 1.2–27.4). (33,43) Estudios posteriores confirman estos hallazgos con terapia antibiótica local (microesferas de tetraciclina) adjunta a la mecánica, además reportan disminución en colesterol total y de baja densidad, y en el conteo de leucocitos. (43,44)

La disfunción endotelial es un evento temprano en la aterosclerosis antes de que la evidencia anatómica aparezca. La DMF de la arteria braquial es un método no invasivo para evaluar la función endotelial. (37,45) Se ha reportado un deterioro funcional de la arteria braquial en pacientes con enfermedad periodontal, en ausencia de alteraciones estructurales de la pared vascular. (19,37)

Seinost *et al* realizan el primer estudio que demuestra los beneficios sistémicos del tratamiento periodontal. Se evalúa la función endotelial en 30 sujetos con periodontitis severa y 31 sujetos control por medio de DMF en arteria braquial. Se realizó tratamiento periodontal no quirúrgico, enjuagues con gluconato de clorhexidina al 0.1% y administración de antibióticos sistémicos (amoxicilina + ácido clavulánico + metronidazol). Se encontró una reducción en la carga bacteriana y mayor dilatación de las paredes vasculares en el grupo test, regresando a valores comparables al grupo control. No está claro si el efecto sobre la función endotelial y la PCR en realidad se debió al tratamiento periodontal mecánico o farmacológico. (19)

Tonetti *et al* estudiaron en 120 sujetos con periodontitis severa el efecto en la DMF del tratamiento periodontal. Se administró un tratamiento intensivo (alisado radicular, extracciones mandatorias y microesferas de minociclina) al grupo test (n=61), y el grupo control recibió tratamiento en la comunidad (n=59). Encuentran mayor DMF en el grupo test luego de 60 días. (38) Mercanoglu reporta hallazgos similares y concluye que la función endotelial en pacientes con periodontitis se encuentra alterada pero se recupera después de la terapia periodontal. (37)

Aunque muchos estudios han demostrado una reducción en uno o más marcadores después de la terapia periodontal, (19,37,38,43,44) varios ensayos no han mostrado ningún efecto. (46,47)

Ide *et al* tomaron 39 sujetos con periodontitis crónica moderada-severa y no fumadores, se les realizó tratamiento no quirúrgico, tras seis semanas se evaluaron parámetros clínicos e inflamatorios. Encontraron que la terapia no influyó en los niveles circulantes de PCR sérica, fibrinógeno, IL-1 β , IL-6, TNF- α o α -amiloid-A. Estos hallazgos sugieren que el solo tratamiento periodontal puede ser insuficiente para reducir el riesgo de ECV. (46)

Offenbacher *et al* realizaron un ensayo clínico denominado **Periodontitis y eventos vasculares (PAVE)**. Tomaron 303 sujetos con periodontitis e historia de ECV, fueron aleatorizados a un grupo test de intervención periodontal (n=151) que consistió en raspado y alisado radicular en boca completa, y a un grupo control tratado en la comunidad (n=152). Usando análisis por intención de

tratar no hubo un efecto significativo en los niveles de hs-PCR sérica ni en IL-1 β en fluido crevicular en el grupo test comparado con el control. Luego de un análisis secundario se encuentra que la obesidad aumentó los niveles de hs-PCR y posiblemente anuló los efectos del tratamiento periodontal sobre este marcador inflamatorio. (47)

Por lo general, en dichos estudios el tratamiento activo aplicado fue el desbridamiento mecánico profesional en comparación con un grupo control que recibió el tratamiento al final del estudio después de la medición de los resultados. El tratamiento incluyó a veces cirugía periodontal o la administración local o sistémica de antibióticos. En algunos casos el grupo control fueron pacientes periodontales no tratados o pacientes que recibieron atención en la comunidad. (48)

DISCUSIÓN

La opinión actual, aunque basada en datos de diversa calidad, parece estar a favor de una asociación leve a moderada entre la enfermedad periodontal y un mayor riesgo cardiovascular, pero se sugiere que la enfermedad periodontal de forma independiente puede contribuir en la patogénesis de la aterosclerosis. El consenso del sexto Workshop Europeo de Periodoncia sugiere poner especial énfasis en la plausibilidad biológica de la relación y en los efectos que tienen las diferentes intervenciones periodontales sobre los marcadores de riesgo cardiovascular. (4) Para evaluar la causalidad de la relación se requieren estudios de larga duración, muy costosos y controlados, y estudios de intervención para responder por qué la terapia periodontal podría considerarse como un potencial tratamiento cardioprotector. (14,24,48–50)

Los resultados de estos estudios deben interpretarse con cautela. Existen diferentes definiciones de enfermedad periodontal, además el comportamiento puede ser diferente en casos de gingivitis o periodontitis o de acuerdo a la extensión y la severidad de la enfermedad. El tamaño de la muestra de la mayoría de los estudios puede ser insuficiente para detectar los efectos del tratamiento. Debido a que el resultado primario de interés (IM) es de baja prevalencia en la mayoría de la población, es necesario un gran tamaño muestral para detectar diferencias entre los diversos tratamientos, si existen tales diferencias. La duración de los estudios puede ser muy breve para observar resultados significativos. De hecho, el proceso de la aterosclerosis a menudo toma años en su desarrollo. Tal vez un tratamiento periodontal a corto plazo podría no tener un efecto apreciable en eventos de largo plazo.(48) La mayoría han contado con un tamaño de muestra limitado, entre 30 y 65 pacientes, con la excepción del estudio de Tonetti *et al* (38) en el que participaron 120 pacientes, y el estudio de Eventos vasculares y periodontales (PAVE) que incluyó a 303 pacientes. (47) La falta de un tratamiento periodontal estándar aceptado representa una heterogeneidad considerable en los resultados de los diferentes estudios. La definición o el punto de corte de éxito del tratamiento no ha sido bien establecida.

La utilización clínica de la PCR como herramienta de predicción de futuro riesgo cardiovascular, todavía se considera opcional. Ensayos clínicos controlados aleatorizados en la prevención primaria (personas sanas) y secundaria (pacientes que sufren de enfermedad cardiovascular) están tratando de demostrar la verdadera utilidad de este marcador. (33)

Es fundamental hacer énfasis en que aún no se han llevado a cabo grandes estudios aleatorizados, multicéntricos y controlados para demostrar definitivamente los beneficios potenciales de la terapia periodontal para reducir los niveles de PCR, o lo que es más importante, si los tratamientos periodontales reducen el riesgo cardiovascular global. Algo alentador desde una perspectiva de salud es que la enfermedad periodontal representa un factor de riesgo potencialmente modificable que es prevenible y tratable con terapias predecibles que suponen un riesgo insignificante. Teniendo en cuenta que por lo menos la terapia periodontal mejoraría la salud oral, se puede sugerir que se constituya como un componente integral de la cardiología preventiva. (14,48)

En conclusión, el tratamiento periodontal, junto con la prevención primaria y secundaria de los factores de riesgo tradicionales de las enfermedades cardiovasculares, parece contribuir a la disminución de la morbilidad y/o mortalidad cardiovascular. (13)

BIBLIOGRAFÍA

1. Dasanayake AP, Gennaro S, Hendricks-Muñoz KD, Chhun N. Maternal periodontal disease, pregnancy, and neonatal outcomes. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2008 Feb;33(1):45–9.
2. López R. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. *Evid Based Dent*. 2008;9(2):48.
3. Corbella S, Taschieri S, Francetti L, De Siena F, Del Fabbro M. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Odontology / the Society of the Nippon Dental University [Internet]*. 2011 Jul 8 [citado 2011 Sep 26];Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21739194>
4. Kinane D, Bouchard P. Periodontal diseases and health: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J. Clin. Periodontol*. 2008 Sep;35(8 Suppl):333–7.
5. Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nature Reviews. Endocrinology [Internet]*. 2011 Jun 28 [citado 2011 Sep 26];Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21709707>
6. Straka M. Oral manifestations of diabetes mellitus and influences of periodontological treatment on diabetes mellitus. *Bratisl Lek Listy*. 2011;112(7):416–20.
7. Saini R, Saini S, Sugandha R. Periodontal disease: The sixth complication of diabetes. *J Family Community Med*. 2011 Ene;18(1):31.
8. Bowen DM. Periodontal disease and chronic obstructive pulmonary disease. *J Dent Hyg*.

2011;85(3):162–5.

9. Sharma N, Shamsuddin H. Association between respiratory disease in hospitalized patients and periodontal disease: a cross-sectional study. *J. Periodontol.* 2011 Ago;82(8):1155–60.
10. Zhou X, Wang Z, Song Y, Zhang J, Wang C. Periodontal health and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2011 Ene;105(1):67–73.
11. Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimers Dement.* 2008 Jul;4(4):242–50.
12. Miklossy J. Emerging roles of pathogens in Alzheimer disease. *Expert Rev Mol Med.* 2011;13:e30.
13. Yao Z, Yang J, Pan L, Chen Z. Periodontal treatment: potential to reduce cardiovascular morbidity and/or mortality. *Med. Hypotheses.* 2009 Jul;73(1):33–5.
14. Offenbacher S, Beck JD. A perspective on the potential cardioprotective benefits of periodontal therapy. *Am. Heart J.* 2005 Jun;149(6):950–4.
15. Genco R, Offenbacher S, Beck J. Periodontal disease and cardiovascular disease: epidemiology and possible mechanisms. *J Am Dent Assoc.* 2002 Jun;133 Suppl:14S-22S.
16. Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen M, Huttunen JK. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin. Infect. Dis.* 1995 Mar;20(3):588–92.
17. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J. Periodontol.* 1996 Oct;67(10 Suppl):1123–37.
18. Joshupura KJ, Rimm EB, Douglass CW, Trichopoulos D, Ascherio A, Willett WC. Poor oral health and coronary heart disease. *J. Dent. Res.* 1996 Sep;75(9):1631–6.
19. Seinost G, Wimmer G, Skerget M, Thaller E, Brodmann M, Gasser R, et al. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *Am. Heart J.* 2005 Jun;149(6):1050–4.
20. 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.
21. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR Jr, Papapanou PN, et al. Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Stroke.* 2003 Sep;34(9):2120–5.
22. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, Genco R, Goldfine A, Libby P, et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 2009 Jul 1;104(1):59–68.
23. Marcaccini AM, Meschiari CA, Sorgi CA, Saraiva MCP, de Souza AM, Faccioli LH, et al. Circulating interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects. *J. Periodontol.* 2009 Abr;80(4):594–602.

24. Janket S-J, Baird AE, Chuang S-K, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003 May;95(5):559–69.
25. Ying Ouyang X, Mei Xiao W, Chu Y, Ying Zhou S. Influence of periodontal intervention therapy on risk of cardiovascular disease. *Periodontol.* 2000. 2011 Jun;56(1):227–57.
26. López NJ, Quintero A, Llancaqueo M, Jara L. [Effects of periodontal therapy on markers of systemic inflammation in patients with coronary heart disease risk]. *Rev Med Chil.* 2009 Oct;137(10):1315–22.
27. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J. Periodontol.* 2000 Oct;71(10):1554–60.
28. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J. Clin. Periodontol.* 2006 Jun;33(6):401–7.
29. Stelzel M, Conrads G, Pankuweit S, Maisch B, Vogt S, Moosdorf R, et al. Detection of *Porphyromonas gingivalis* DNA in aortic tissue by PCR. *J. Periodontol.* 2002 Ago;73(8):868–70.
30. Kozarov EV, Dorn BR, Shelburne CE, Dunn WA Jr, Progulske-Fox A. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005 Mar;25(3):e17–8.
31. Padilla C, Lobos O, Hubert E, González C, Matus S, Pereira M, et al. Periodontal pathogens in atheromatous plaques isolated from patients with chronic periodontitis. *J. Periodont. Res.* 2006 Ago;41(4):350–3.
32. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002 Mar 5;105(9):1135–43.
33. D'Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J. Periodont. Res.* 2004 Ago;39(4):236–41.
34. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 2008 Abr;35(4):277–90.
35. Furuholm J, Sorsa T, Qvarnström M, Janket S-J, Tervahartiala T, Nuutinen P, et al. Salivary matrix metalloproteinase-8 in patients with and without coronary heart disease may indicate an increased susceptibility to periodontal disease. *J. Periodont. Res.* 2006 Oct;41(5):486–9.
36. Söder B, Airila Månsson S, Söder P-O, Kari K, Meurman J. Levels of matrix metalloproteinases-8 and -9 with simultaneous presence of periodontal pathogens in gingival crevicular fluid as well as matrix metalloproteinase-9 and cholesterol in blood. *J. Periodont. Res.* 2006 Oct;41(5):411–7.
37. Mercanoglu F, Oflaz H, Oz O, Gökbüget AY, Gencellac H, Sezer M, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic periodontitis and its improvement after initial periodontal therapy. *J. Periodontol.* 2004 Dic;75(12):1694–700.
38. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of

periodontitis and endothelial function. *N. Engl. J. Med.* 2007 Mar 1;356(9):911–20.

39. de Oliveira C, Watt R, Hamer M. Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: results from Scottish Health Survey. *BMJ.* 2010;340:c2451.

40. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein, subclinical atherosclerosis, and risk of cardiovascular events. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002 Oct 1;22(10):1512–3.

41. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein: a surrogate risk marker or mediator of atherothrombosis? *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2003 Nov;285(5):R1250–2.

42. Ebersole JL, Machen RL, Steffen MJ, Willmann DE. Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clin. Exp. Immunol.* 1997 Feb;107(2):347–52.

43. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J. Dent. Res.* 2004 Feb;83(2):156–60.

44. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J. Dent. Res.* 2005 Mar;84(3):269–73.

45. Enderle MD, Schroeder S, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Haering HU, et al. Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Heart.* 1998 Oct;80(4):349–54.

46. Ide M, McPartlin D, Coward PY, Crook M, Lumb P, Wilson RF. Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. *J. Clin. Periodontol.* 2003 Apr;30(4):334–40.

47. Offenbacher S, Beck JD, Moss K, Mendoza L, Paquette DW, Barrow DA, et al. Results from the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. *J. Periodontol.* 2009 Feb;80(2):190–201.

48. Scannapieco FA, Dasanayake AP, Chhun N. Does periodontal therapy reduce the risk for systemic diseases? *Dent. Clin. North Am.* 2010 Ene;54(1):163–81.

49. Mustapha IZ, Debrey S, Oladubu M, Ugarte R. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *J. Periodontol.* 2007 Dic;78(12):2289–302.

50. Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2008 Dic;23(12):2079–86.